

## 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドラインスコープ

### 1. 疾患トピックの基本的特徴

#### 1) 臨床的特徴

体表・軟部の血管腫・脈管奇形(血管奇形・リンパ管奇形)の大半は原因不明で根本的な治療法が確立しておらず、多くの患者は専門医を求めて多数の医療機関を受診し、治療難民といえる状態にある。血管腫・血管奇形は慣用的に「血管腫」と呼称されることが多いが、血管腫・脈管奇形診療の国際学会が提唱している ISSVA 分類 (ISSVA: The International Society for the Study of Vascular Anomalies) では両者は別の疾患であり、この分類は国際的に標準化されつつある。一般に「血管腫」と診断されるもので最も頻度の高いのは乳児血管腫であり、多くは小児期に自然消退する。一方、血管奇形は自然消退することはなく、疼痛、潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等をきたす。脈管奇形は動脈、静脈、毛細血管、リンパ管といった構成要素により細分され、その混合型も存在する。脈管奇形には、病変が小さく切除治療が可能なものから、多発性あるいは巨大で周囲組織に浸潤し治療に抵抗性を示す難治性のものまで幅広く含まれる。

#### 2) 疫学的特徴

乳児血管腫(いちご状血管腫)は乳児期で最も頻度の高い腫瘍の一つで、人種を問わず女児、また早期産児・低出生体重児に多い。発生頻度には人種差が存在し、白人での発症は2~12%、日本人での発症は0.8~1.7%とされている。多くは孤発例で家族性の発生はきわめて稀である。

毛細血管奇形(単純性血管腫、ポートワイン斑)は多くの場合が散発例であるが、家族例の報告もある。発生頻度は1000出生に3程度で、性差はないとされている。通常、治療を希望して医療機関を受診する割合は女性が多く、男性より女性が多いとする報告も多い。静脈奇形(海綿状血管腫)は脈管血管奇形の中では最も頻度が高く、発症率の男女比は1:1~2である。その殆どが孤発性又は散発性で9割以上をしめるが、家族性が見られる遺伝性のもや症候群を呈するものも1%程度存在するとされる。症候群には、患肢の肥大を伴うクリッペル・トレノネー症候群やマフッチ症候群などが挙げられる。動静脈奇形(AVM)は基本的に孤発性で発症率の男女比はほぼ同等である。家族性を有するAVMとして、遺伝性出血性末梢血管拡張症(Rendu-Osler-Weber病)に合併する脳・脊髄・肺・肝臓のAVMや、RASA-1遺伝子異常で知られるCM-AVMやパークスウェーバー症候群に合併するAVMなどがある。リンパ管奇形(リンパ管腫)の発生率は不明であるが1000-5000出生に1人と推定される。正確な有病率は不明であるが、日本での患者数は推定10,000人程度である(厚労科研三村班疫学調査2014)。ほとんどが幼少期に発症し、男女差、遺伝性は認めない。人種差については特に検討された報告がない。リンパ管腫症はISSVA分類でGeneralized lymphatic anomaly(GLA)(全身性リンパ管異常)と呼ばれ、小児、若年者に多く発症し(約

80%)、ゴーハム病(Gorham-Stout disease〔GSD〕)は全年齢から発症する。性差はない。両者合わせて国内では約100例の患者の存在が確認されている。

### 3) 診療の全体的流れ

血管腫・脈管奇形の診断・治療法は確立しておらず、特に血管腫・血管奇形は慣用的表現である「血管腫」と一括して呼称されることが多いため、治療方針について混乱を招いており、誤った治療が行われることも少なくない。乳児血管腫の多くは自然消退するため、一般に経過観察される。脈管奇形は成長と共に増大する傾向にある。治療としては切除術、硬化療法・塞栓術などが有効であり、特に小さく限局する病変に有効である。硬化療法は欧米では標準的に施行されているが、本邦ではリンパ管奇形(リンパ管腫)以外は保険認可されていない。主たる治療法が認可されていないことは混乱を生じている大きな原因となっている。血管腫・脈管奇形の診療にはその疾患概念の説明、適切な治療法についての指針が求められている。

## 2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

### 1) タイトル

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン

### 2) 目的

血管腫・脈管奇形に関して evidence based medicine (EBM)の手法に基づいて、効果的・効率的診療を整理し、安全性を検証し、体系化し、現時点で最適の治療を行うための指針を作成することを目的とした。以下のアウトカムの改善を目標とする。疼痛、腫脹、整容障害、機能障害など。

### 3) トピック

静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、毛細血管奇形、混合型脈管奇形、脈管奇形症候群、リンパ管腫症・ゴーハム病、乳児血管腫

### 4) 想定される利用者、利用施設

利用者：形成外科、皮膚科、小児外科、放射線科、耳鼻咽喉科、病理診断科などの専門医、一般実施医、患者、患者家族、医療従事者ならびに一般市民  
施設：大学病院、小児病院、周産期・小児センターなど

### 5) 既存ガイドラインとの関係

血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013の改訂版となる

## 6) 重要臨床課題

### 切除術の有効性

外科的切除は脈管奇形の治療の大きな柱である。全摘除により根治しうるが、悪性病変ではないため必ずしも根治を要さない。外科的切除の目的は整容性、機能性、症状の改善であり、外科切除術による正常組織の損傷や術創の発生などマイナス面とのバランスを重視した術式が選択される。特に体表・軟部など浅層の病変に対しては整容性の問題が大きい。

切除による効果は当然期待できるが、実際には個々の症例に応じて判断されているのが実情である。いかなる場合も切除術が選択され得るのか、選択すべき適応基準は存在するのか、また状況に応じて合併症発生や治癒率、再発率などに差があり、異なる条件で適応を考えるべきであるのか、その有効性は異なるのかなどを文献をもとに検討する。

### 療法 / 塞栓術の有効性

硬化療法 / 塞栓術は脈管奇形の治療の大きな柱であり、外科的切除と比較して根治性が劣るものの、形態・機能を温存しやすく、症状の改善や病変の縮小が期待できる。特に顔面・頸部の軟部・体表の病変では整容面での利点は大きい。また一般に手術と比較して治療による侵襲が低く、入院期間を短縮できるか、あるいは外来での治療も可能である。

高速の血流を有する動静脈奇形、低速の血流を有する静脈奇形、血流を有さないリンパ管奇形では治療に際しての手技や材料(硬化剤 / 塞栓物質)が異なり、治療成績・合併症は異なる。疾患ごとにその有効性を検討する。

### 薬物療法、レーザー治療、放射線治療、その他保存的治療の有効性

従来より乳児血管腫に対するステロイド内服、毛細血管奇形に対するレーザー治療は標準的な治療として行われてきた。薬物療法としては近年乳児血管腫に対するプロツカーの有効性や、脈管奇形に対するシロリムスの有効性が報告されている。放射線治療はカサバツハ・メリット症候群をきたした kaposiform hemangioendothelioma に対して有効であった報告があるが、静脈奇形に伴う局所消費性凝固障害が同症候群と混同される傾向にあり、静脈奇形に対する放射線治療は問題視されている。薬物療法、レーザー治療、放射線治療、その他保存的治療の有効性について検討する。

### 病変の部位による適切な治療の違い

眼窩眼瞼、舌・口腔、顎骨、手指足趾、足底、関節など、病変の部位により治療が難しい場合があり、また治療効果や合併症に違いを生じる可能性がある。部位による適切な治療の違いについて検討する。

### 症状による適切な治療の違い

同一の疾患であっても、症状により適切な治療の違いを生じる可能性があり、特徴的なあ

るいは特に問題となる症状について、適切な治療を検討する。

#### 適切な治療・検査の時期

脈管奇形は悪性病変ではないため、緊急の改善を要する症状が無い限り、治療・検査を行う時期を選択することが出来る。特に出生時すでに発症している症例においては、早期の経過には個人差が大きく、まれに自然縮小傾向を示す場合もあるが、一方で、急速な腫脹により種々の機能的問題を生ずる場合もある。

外科的切除や血管内治療等の選択には治療の適応となる条件の他に、最良の結果を得るためには、治療によるメリットとデメリットのバランスを十分考える必要がある。現時点ではこれを明確に示すガイドラインは存在しないため、適切な治療時期がいつであるのかをエビデンスを元に検討する。

#### 診断の決め手となる病理診断

血管腫・脈管奇形の診断の多くは臨床診断・画像診断で行われているが、これらで診断困難な場合に病理診断が決め手となることがあり、キーとなる病理診断について検討する。

## 7) ガイドラインがカバーする範囲

### 本ガイドラインがカバーする範囲

軟部・体表を主とした血管腫、脈管奇形が対象である。ISSVA 分類に従い、血管腫と脈管奇形を分けて記載する。

血管腫では乳児血管腫を対象とする。その他の血管性腫瘍については適宜記載する。脈管奇形では静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形（リンパ管腫）、毛細血管奇形、混合型脈管奇形、脈管奇形症候群、リンパ管腫症・ゴーハム病等を対象とする。胸腹部臓器など内臓血管奇形単独例は除外しているが、肝血管性病変については取り上げる。

これらの疾患の診断・治療についてを主とした概説、CQ 推奨を作成する。

### 本ガイドラインがカバーしない範囲

脳神経領域血管奇形単独例。（軟部・体表病変を伴う場合は記載する。）

## 8) クリニカルクエスチョン（CQ）リスト

- CQ 1 .（新規 CQ）動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？
- CQ 2 .（旧 CQ 10 改訂）動静脈奇形の切除に際して植皮による創閉鎖は皮弁による再建よりも再発（再増大）が多いか？
- CQ 3 .（旧 CQ 25 改訂）動静脈奇形の流入血管に対する近位（中枢側）での結紮術・コイル塞栓術は有効か？

- CQ 4 .(旧 CQ 26 改訂) 動静脈奇形に対する切除術前塞栓療法の実施時期として、適当なのはいつか？
- CQ 5 .(新規 CQ) 顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？
- CQ 6 .(新規 CQ) 手指の動静脈奇形の適切な治療は何か？
- CQ 7 .(新規 CQ) 痛みを訴える静脈奇形にはどのような治療が有効か？
- CQ 8 .(旧 CQ 17 改訂) 静脈奇形に対するレーザー照射療法は有効か？
- CQ 9 .(旧 CQ 20) 静脈奇形に対する硬化療法は有効か？
- CQ 10 .(旧 CQ 31 改訂) 静脈奇形による血液凝固異常に対して放射線治療の適応はあるか？
- CQ 11 .(新規 CQN 5) 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は部位によって効果に差があるか？
- CQ 12 .(旧 CQ 13) 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において再発があるか？
- CQ 13 .(旧 CQ 16) 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は治療開始年齢が早いほど有効率が高いか？
- CQ 14 .(新規 CQN 6) 乳児血管腫に対してプロプラノロール内服療法は安全で有効か？
- CQ 15 .(旧 CQ 7) 乳児血管腫における潰瘍形成に対する有効な治療法は何か？
- CQ 16 .(旧 CQ 27) 乳児血管腫に対するステロイドの局所注射は全身投与に比べて有効か？
- CQ 17 .(旧 CQ 29) 乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？
- CQ 18 .(旧 CQ 32 改訂) 乳児血管腫に対して圧迫療法は有効か？
- CQ 19 .(新規 CQ) 乳児血管腫の診断に GLUT-1 免疫染色は有効であるか？
- CQ 20 .(新規 CQ) 青色ゴムまり様母斑症候群 (Blue rubber bleb nevus 症候群) を疑った患児には、どのような消化管検査が有用か？また、いつから検査を開始したらよいのか？
- CQ 21 .(新規 CQN 8) 血管奇形や症候群で見られる患肢の過成長に対する対応としてどのようなものがあるか？
- CQ 22 .(新規 CQN 3) 軟部・体表リンパ管奇形 (リンパ管腫) に対する切除術は有効か？
- CQ 23 .(新規 CQN 4) 軟部・体表リンパ管奇形 (リンパ管腫) に対する適切な手術時期はいつか？
- CQ 24 .(旧 CQ 19 改訂) 顔面ミクロスティックリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対する硬化療法は有効か？
- CQ 25 .(田口班 T1) 腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) に硬化療法は有用か？
- CQ 26 .(田口班 T2) 臨床症状の乏しい腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) は治療すべきか？
- CQ 27 .(田口班 T3) 難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？
- CQ 28 .(田口班 T4) 腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) 治療における治療の合併症はどのよ

うなものか？

CQ 2 9 .( 臼井班 U1 ) 縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か？

CQ 3 0 .( 臼井班 U2 ) 頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

CQ 3 1 .( 臼井班 U3 ) 舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して外科的切除は有効か？

CQ 3 2 .( 臼井班 U4 ) 新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？

CQ 3 3 .( 臼井班 U5 ) 難治性の乳び胸水や心嚢液貯留，呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーム病に対して有効な治療法は何か？

### **3. システマティックレビューに関する事項**

#### **1) 実施スケジュール**

文献検索に 2 か月、文献の選出に 2 か月、エビデンス総体の評価と統合に 1 か月。

#### **2) エビデンスの検索**

システマティックレビューチームがキーワードを設定し、文献検索を特定非営利活動法人日本医学図書館協会に依頼する。

利用するエビデンスタイプ

システマティックレビュー(SR)/メタアナリシス(MA)論文、個別研究論文、症例報告、エキスパートオピニオンをこの優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。ただし該当する疾患領域ではエビデンスレベルの高い文献は非常に少ないと予想される。

個別研究論文としては、ランダム化比較試験(RCT)、非ランダム化試験(CCT)、観察研究を検索の対象とする。偶発症など症例報告の検索が必要なものについては、ケースシリーズ、症例報告まで検索対象とする。

利用するデータベース

SR/MA については、英文は Cochrane Review と Pub Med、和文は医中誌とする。個別研究については、英文は Pub Med、和文は医中誌とする。既存の診療ガイドラインについては、英文は Guideline International Network の International Guideline Library、和文は日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds)とする。文献検索期間は 1980～2014 年 9 月末とする。

#### **3) 文献の選択基準，除外基準**

RCT や MA、SR 論文が存在すれば採用する。合併症に関しては 1 例報告も除外しない。会議録や本文のない文献は除外する。採用基準を満たす診療ガイドライン、システマティックレビュー論文が存在する場合は、それを第一優先とする。

採用条件を満たす診療ガイドライン、システマティックレビュー論文がない場合は、個別観察研究論文を対象として denovo でシステマティックレビューを実施する。Denovo システマティックレビューでは採用条件を満たす RCT を優先して実施する。

採用条件を満たす RCT がいない場合には観察研究を対象とする。採用条件を満たす観察研究がない場合はシステマティックレビューは実施しない。

#### 4) エビデンスの評価と統合の方法

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に基づき、エビデンス総体の評価と統合を行う。ただし、適当な PICO を設定できない CQ については、キーワードを元に検索した文献を総合的に勘案してエビデンスを評価する。

### 4. 推奨作成から最終化，公開までに関する事項

#### 1) 推奨作成の基本方針

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 年則って作成する。文献検索を行ってもエビデンスレベルの高い文献はほとんど無いと予想されている。システマティックレビューでは実際に検索を行い、それを確認する。その上で、研究班メンバーを中心としたエキスパート・オピニオンにより推奨文及び解説文を作成し、研究班の作成グループの審議により決定する。推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。

#### 2) 最終化

外部評価を実施する。パブリックコメントを募集して結果を反映させる

#### 3) 外部評価の具体的方法

外部評価者が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。

日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本医学放射線学会、日本 IVR 学会、日本小児外科学会、日本病理学会、日本血管腫血管奇形学会のガイドライン担当部門に科学的妥当性や推奨の適応・実現可能性等につき評価を受ける。

パブリックコメントに対しても同時に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を検討して、対応を決定する。

最終的に Minds の審査を受ける。

#### **4) 公開の予定**

外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。

公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。2017年公開の予定である。Web 上で公開する。

以上