



血管腫・血管奇形・ リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017

平成 26—28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班

第 1 版 2013 年 3 月 29 日

第 2 版 2017 年 3 月 31 日

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017

(第2版)

平成 26－28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班（研究代表者三村秀文）

作成協力

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」班（研究代表者田口智章）

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班（研究代表者臼井規朗）

発行年月日 2017年3月31日

第2版 序

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013」（第1版）の発行から約4年の歳月を経て改訂版である「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」（第2版）が完成しました。前回ガイドラインは2103年版ですが、検索された文献は2009年までであり、**up-to-date**の情報を掲載するためには改訂を急ぐ必要がありました。前回ガイドラインの作成方針からいくつかの変更点があります。

前回は形成外科医、放射線科医（IVR医）を中心として作成されましたが、他の様々な診療科、研究者の意見を取り入れるべきとの要望があり、今回多数の皮膚科医、小児外科医、小児科医をはじめとする臨床医および基礎研究者にご参加いただき、関連学会の多大なご協力、ご指導をいただきました。また刷新された「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」および「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」に従って作成したため、全面改定となりました。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班（研究代表者三村秀文）が主体となってガイドラインを作成しましたが、「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」班（研究代表者田口智章）、「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班（研究代表者臼井規朗）のリンパ管疾患研究グループと共同の作成となりました。

様々なバックグラウンドを持つ専門家の知識、経験、分析力が集約されたガイドラインとなったのではないかと思います。同じスコープを用いて同じ方針で作成されたガイドラインですが、いくつかのグループに分かれての作業となったため、形式に多少のばらつきがあり、今後の改訂の際の課題とさせていただきたいと存じます。このガイドラインが様々な用途で使用され、対象となった疾患で苦しまれる患者さんの診療・生活の一助になることを切に望みます。

最後に、本ガイドライン作成のために、文献スクリーニング・評価をはじめとする膨大な作業に献身的に取り組んでくださった皆様に、心より厚く御礼申し上げます。

平成 29 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班研究代表者

三村秀文

第1版

序

体表・軟部の血管腫・血管奇形は慣用的に「血管腫」と呼称されることが多いのですが、血管腫・血管奇形診療の国際学会が提唱し、国際的に標準化されつつある ISSVA 分類では別の疾患です。血管腫・血管奇形の診断・治療法は確立していなかったために、治療方針に混乱を招いてきました。血管腫・血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おり、ガイドラインの果たす役割は非常に大きいと思われます。

本ガイドラインは平成21-23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班」(佐々木班)が日本形成外科学会、日本IVR学会と協力して作成し、平成24年度に最終的に完成しました。医療従事者にとって診断・治療指針になると共に、患者・市民にとっても疾患のガイドとなることを期待しています。ガイドラインは診療の進歩に伴い刷新されるべきものであり、改訂にむけての多くの関係者からのご意見・ご批判をいただきたいと存じます。

最後に日常診療・研究・教育にお忙しい中、本ガイドライン作成のための膨大な作業に取り組んでいただいた作成委員、協力委員の皆様にご心より感謝申し上げます。

平成25年3月

KKR 札幌医療センター斗南病院形成外科、血管腫・血管奇形センター

佐々木 了

川崎医科大学 放射線医学(画像診断2)

三村 秀文

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017（第2版）

目次

序章

- ガイドラインサマリー
- 診療アルゴリズム
- 用語・略語一覧

第1章 作成組織・作成方針

- 1. 作成組織
 - 1. 作成主体
 - 2. ガイドライン統括委員会
 - 3. ガイドライン作成事務局
 - 4. ガイドライン作成グループ
 - 5. システマティックレビューチーム（SR チーム）
 - 6. 外部評価者
- 2. 作成経過
 - 1. 作成方針
 - 2. 使用上の注意
 - 3. 利益相反
 - 4. 作成資金
 - 5. 組織編成
 - 6. 作成工程

第2章 スコープ

- 1. 疾患トピックの基本的特徴
 - 1. 臨床的特徴
 - 2. 疫学的特徴
 - 3. 診療の全体的な流れ
- 2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項
- 3. システマティックレビューに関する事項
- 4. 推奨決定から最終化、公開に関する事項

第3章 総説

- 1. 総論
 - 1. ISSVA 分類

大須賀慶悟

2. 画像診断

①画像診断 総論

越智純子、藤川あつ子、長田周治、野崎太希

②画像診断 血管系

越智純子、藤川あつ子、長田周治、野崎太希

③画像診断 リンパ管系

野坂俊介、藤川あつ子

3. 病理診断

①病理診断 血管系

森井英一、堀 由美子

②病理診断 リンパ管系

松岡健太郎

4. 分子生物学

①分子生物学 血管系

高倉信幸

②分子生物学 リンパ管系

青木洋子、梅沢明弘、高橋正貴

2. 各論

1. 乳児血管腫（いちご状血管腫）

倉持 朗、渡邊彰二

2. 毛細血管奇形（単純性血管腫、ポートワイン斑）

中岡啓喜、神人正寿

3. 静脈奇形（海綿状血管腫）

林 礼人、佐々木 了、三村秀文

4. 動静脈奇形

大須賀慶悟、尾崎 峰

5. リンパ管奇形（リンパ管腫）

藤野明浩、秋田定伯

6. リンパ管腫症／ゴーハム病

小関道夫、藤野明浩

7. 脈管奇形症候群

力久直昭、青木洋子、野崎太希

第4章 クリニカルクエスション（CQ）および推奨

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？

大須賀慶悟

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？

尾崎 峰

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？

荒井保典

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？

井上政則

CQ 5. (新規 CQ)

顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？

新見康成

CQ 6. (新規 CQ)

手指の動静脈奇形の適切な治療は何か？

成島三長

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？

清家志円、栗田昌和

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？

荒牧典子

CQ 9. (旧 CQ 20)

静脈奇形に対する硬化療法は有効か？

橋本一樹、三村秀文

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？

荒井保典

CQ 11. (新規 CQ)

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？

中岡啓喜、力久直昭、中馬久美子

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はあるか？

中岡啓喜、森 秀樹

CQ 1 3. (旧 CQ 1 6)

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？

渡辺晋一

CQ 1 4. (新規 CQ)

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？

倉持 朗

CQ 1 5. (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？

立花隆夫

CQ 1 6. (旧 CQ 2 7)

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？

杠 俊介、中岡啓喜、渡邊彰二

CQ 1 7. (旧 CQ 2 9) 乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？

渡邊彰二、中岡啓喜、杠 俊介

CQ 1 8. (旧 CQ 3 2 改訂)

乳児血管腫に対して圧迫療法は有効か？

山本有紀

CQ 1 9. (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？

森井英一

CQ 2 0. (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？

神人正寿

CQ 2 1. (新規 CQ)

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？

岩科裕己、栗田昌和

CQ 2 2. (新規 CQ)

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？

藤野明浩

CQ 2 3. (新規 CQ)

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？

藤野明浩

CQ 2 4. (旧 CQ 1 9 改訂) 顔面ミクロシ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？

秋田定伯、藤野明浩

CQ 2 5. (新規 CQ)

腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) に硬化療法は有用か？

藤野明浩

CQ 2 6. (新規 CQ)

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？

上野 滋

CQ 2 7. (新規 CQ)

難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

小関道夫

CQ 2 8. (新規 CQ)

腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) における治療の合併症はどのようなものか？

上野 滋

CQ 2 9. (新規 CQ)

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？どのような治療を行うか？

藤野明浩

CQ 3 0. (新規 CQ)

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？

上野 滋

CQ 3 1. (新規 CQ)

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？

藤野明浩

CQ 3 2. (新規 CQ)

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？

藤野明浩

CQ 3 3. (新規 CQ)

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ハム病に対して有効な治療法は何か？

小関道夫

第5章 公開後の取り組み

1. 公開後の組織体制

2. 導入
3. 有効性評価
4. 改訂

併載

乳幼児巨大肝血管腫診療ガイドライン

ガイドラインサマリー（CQ と推奨の一覧）

推奨の強さ、エビデンス総体の強さは下記の通り「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に従った。

推奨の強さ：1（強い）、2（弱い）

エビデンス総体の総括：A（強い）、B（中）、C（弱い）、D（とても弱い）

CQ1

動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？

推奨文：動静脈奇形に対する血管内治療あるいは手術の治療開始時期は、症状の進行期や進展範囲に応じて合併症リスクとも照らし合わせて個別に判断が必要である。

推奨の強さ 2

エビデンス D

CQ2.（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？

推奨文：植皮による創閉鎖では皮弁による再建と比較して動静脈奇形の再発（再増大）が多いかは明らかでない。

推奨の強さ 2

エビデンス D

CQ3.（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？

推奨文：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、治療効果が低く再発が多い可能性がある。また、再発時には側副血行路の発達により治療困難となる可能性がある。そのため、原則的には行うべきではないと考えられる。

推奨の強さ 2 行わないことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ4.（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？

推奨文：切除術の適切な実施時期は、塞栓後 3 日（72 時間）以内が推奨される。間隔が長期になると、塞栓した血管の再開通、側副血行路の発達が生じ、術中大量出血の危険が高まる可能性がある。また塞栓後に病変の増大をきたし手術が困難になる報告がある。

推奨の強さ 2

エビデンス D

CQ 5.

顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？

推奨文：手術単独療法は勧められないが、血管内塞栓術（硬化療法を含む）との併用は症例によっては勧められる。

放射線治療は勧められない。

血管内塞栓術（硬化療法を含む）は、単独ないし術前療法として勧められる。

推奨の強さ 2

エビデンス D

CQ 6.

手指の動静脈奇形の適切な治療は何か？

推奨文：塞栓術あるいは硬化療法は疼痛などの症状緩和が得られるため有効だが、手指壊死や神経障害のリスクがあるため十分な検討を要する。外科的切除において、部分切除は増大の可能性が高いため、全切除を推奨する。時に手指切断に至ることがある。

推奨の強さ 2

エビデンス D

CQ 7.

痛みを訴える静脈奇形にはどのような治療が有効か？

推奨文：病変の部位、大きさまたは症状に応じて、圧迫、経口アスピリン、低分子量ヘパリンなどの保存的治療をはじめ、硬化療法、外科的切除などがそれぞれ奏功するとされる。血管内レーザー治療、経皮的凍結療法および光線力学的療法の有効性も示唆されている。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

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？

推奨文：病変の部位・大きさ・症状にあわせてレーザーの種類を選択すれば、静脈奇形に対するレーザー治療は有効な治療選択肢となり得る。症例ごとにレーザー治療による正味の利益がコストや資源に見合ったものなのか、硬化療法や切除術など他の治療法と比較検討することを勧める。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス C

CQ 9. (旧 CQ 20)

静脈奇形に対する硬化療法は有効か？

推奨文：静脈奇形に対する硬化療法は、症状の改善、病変の縮小のために有効であり、推奨される。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

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？

推奨文：多くの報告で静脈奇形と血管性腫瘍の混在が疑われ、治療効果の判断ができない。また、晩期合併症として、悪性腫瘍の発症や成長障害、機能障害が報告されていることから、安易に施行するべきではない。

推奨の強さ 2 行わないことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ 11.

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？

推奨文：毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は顔面、頸部ではその他の部位に比べ有効性が高く、四肢では色素沈着などの合併症を来たしやすい可能性がある。

推奨の強さ 2

エビデンス C

CQ1 2. (旧 CQ1 3)

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？

推奨文：色素レーザー照射は毛細血管奇形の治療法として一定の効果が確立されているが、治療後の経過が長いほど再発率が高くなる可能性がある。

推奨の強さ 2

エビデンス C

CQ1 3. (旧 CQ1 6)

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？

推奨文：1歳前のレーザー治療が有効性が高い可能性があり、できるだけ早期に治療を開始することを選択肢の一つとして提案する。

推奨の強さ 2

エビデンス D

CQ1 4.

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？

推奨文：慎重な観察の下に投与されるのであれば、プロプラノロール内服療法は乳児血管腫に対し第1選択となる可能性のある薬剤である。

推奨の強さ 1 行うことを強く推奨する。

エビデンス A

CQ1 5. (旧 CQ7)

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？

推奨文：潰瘍形成に対し、プロプラノロール投与を行うことを推奨する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス C

推奨文：潰瘍形成に対し、抗菌薬局所投与、抗菌薬全身投与を行うことを推奨する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

推奨文：潰瘍形成に対し、ドレッシング材の使用を推奨する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

推奨文：潰瘍形成に対するレーザー治療は、一部の症例には効果のある可能性もあるが、エビデンスが十分であるとは現時点では言い難い。

推奨の強さ 2 行わないことを弱く推奨する。

エビデンス D

推奨文：潰瘍形成に対し、ステロイド全身投与は行わないことを推奨する。

推奨の強さ 2 行わないことを弱く推奨する。

エビデンス D

推奨文：潰瘍形成に対し、血小板由来成長因子製剤の使用は症例の集積が少なく、判断不能である。

推奨の強さ 推奨なし。

エビデンス D

CQ16. (旧 CQ27)

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？

推奨文：ステロイドによる治療は、血管腫の早期退縮に有効である。局所注射と全身投与との間に有効性の有意差は認めないが、局所注射では眼球周囲といった投与部位、全身投与では高血圧や成長遅延などの合併症に留意が必要である。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス B

CQ17. (旧 CQ29)

乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？

推奨文：プラセボと比較した報告がない点と、全身的に投与される薬剤と比べて改善度が低いことに留意する必要があるが、合併症のリスクのない乳児血管腫に対する治療としては、副作用が少ない薬剤を選択すれば外用療法は治療の選択肢のひとつになりうる。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス C

CQ18. (旧 CQ32改訂)

乳児血管腫に対して圧迫療法は有効か？

推奨文：個々の症例に応じた圧迫方法を選択する必要性はあるが、熟練者が皮膚障害や局所・周囲の発育障害に十分注意しながら行うことを条件に選択肢にしても良い。推奨の強さ2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ19.

乳児血管腫の診断に GLUT-1 免疫染色は有効であるか？

推奨文：Glucose transporter 1 (GLUT-1)の免疫染色は乳児血管腫の proliferating phase、involuting phase、involved phase いずれの時期でも陽性であり、感度、特異度ともに高く、臨床的診断が困難な場合は乳児血管腫の診断に免疫染色は有用である。

推奨の強さ2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス C

CQ20.

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？

推奨文：血液検査や便潜血検査によるスクリーニングを、出来るだけ早期から行うことを推奨する。消化管出血が疑われた場合、小児例での出血源の同定には内視鏡検査や赤血球シンチグラフィー (99mTc-標識赤血球)、SPECT-CT 検査の有用性が報告されている。スクリーニングで異常がなく、本症の診断や将来の出血リスク評価のための消化管病変の検索を行う場合、その時期に一定の基準は無い。過去の報告において消化管病変を検出し得た検査の中では、CT や MRI が比較的低侵襲にかつ早期から施行できる可能性がある。

推奨の強さ2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ21.

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？

推奨文：脚長差が比較的小さい場合には補高による対処が推奨される。大きい場合には、側彎などにより歩行障害を生じるため成長期には骨端線閉鎖を目的とした外科的治療が行われる。追加の方法として大腿骨や脛骨の短縮術が施行されることもある。健側の骨延長術が脚長差の是正に有効であるとされる。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ2 2.

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？

推奨文：有効な治療法のひとつであるが、整容性、生命予後、機能的予後、切除可能性、再発・合併症発生の可能性を総合的に検討して選択すべきである。

推奨の強さ 2

エビデンス D

CQ2 3.

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？

推奨文：適切な手術時期は推奨できず、個々の症例の状況に応じた判断が必要である。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する

エビデンス D

CQ2 4.（旧 CQ1 9 改訂）

顔面ミクロシ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？

推奨文：硬化療法に使用されている薬剤は多岐に渡り、異なる薬剤の比較、投与方法や投与回数についてコンセンサスは形成されていないが、種々の症状や機能的な面、整容性について改善を認める。その一方で機能損傷などの合併症も報告されている。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ2 5.

腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）に硬化療法は有用か？

推奨文：有用であるという報告も多数あるが、治療による合併症のリスクがあり、外科

的切除の可否や硬化剤の選択を含め、慎重な判断が求められる。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する

エビデンス D

CQ26.

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？

推奨文：治療による合併症のリスクがあるため、増大傾向がある場合や症状が出現した場合に治療介入を考慮することを提案する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ27.

難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

推奨文：絶食、高カロリー輸液、MCT（Medium Chain Triglyceride）などの保存的治療を行い、効果がない場合には内科的治療、硬化療法、外科的治療なども考慮される。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ28.

腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）における治療の合併症はどのようなものか？

推奨文：腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）の治療により発生する合併症には、硬化療法では腸閉塞、出血、疼痛、血尿、乳び漏出、外科療法では創部感染、腸閉塞、出血、乳び漏出などの他、下大静脈閉塞、大量腸切除など重篤な合併症がある。

推奨の強さ 推奨なし。

エビデンス D

CQ29.

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？

推奨文：マクロシスティックタイプでは硬化療法、ミクロシスティックタイプでは外科的切除が有効であるが合併症率が比較的高いため、個々の状況により治療法を選択すべきである。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス D

CQ30.

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？

推奨文：気道周囲のリンパ管奇形（リンパ管腫）では、乳児期から呼吸障害をきたすリスクがあるが硬化療法による気道狭窄が増悪しやすい。特に気道狭窄リスクが高いと判断されるときや症状が出現したときは、気道確保を含めた十分な準備のうえで硬化療法を行うことを提案する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス D

CQ31.

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？

推奨文：

病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。ただし、全摘は困難であることが多く、合併症や再発の可能性も考慮して、慎重に判断することが求められる。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス D

CQ32.

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？

推奨文：

保存的療法が無効な乳び胸水に対して胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的介入は有効なことがある。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス D

CQ33.

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ハム病に対して有効な治療法は何か？

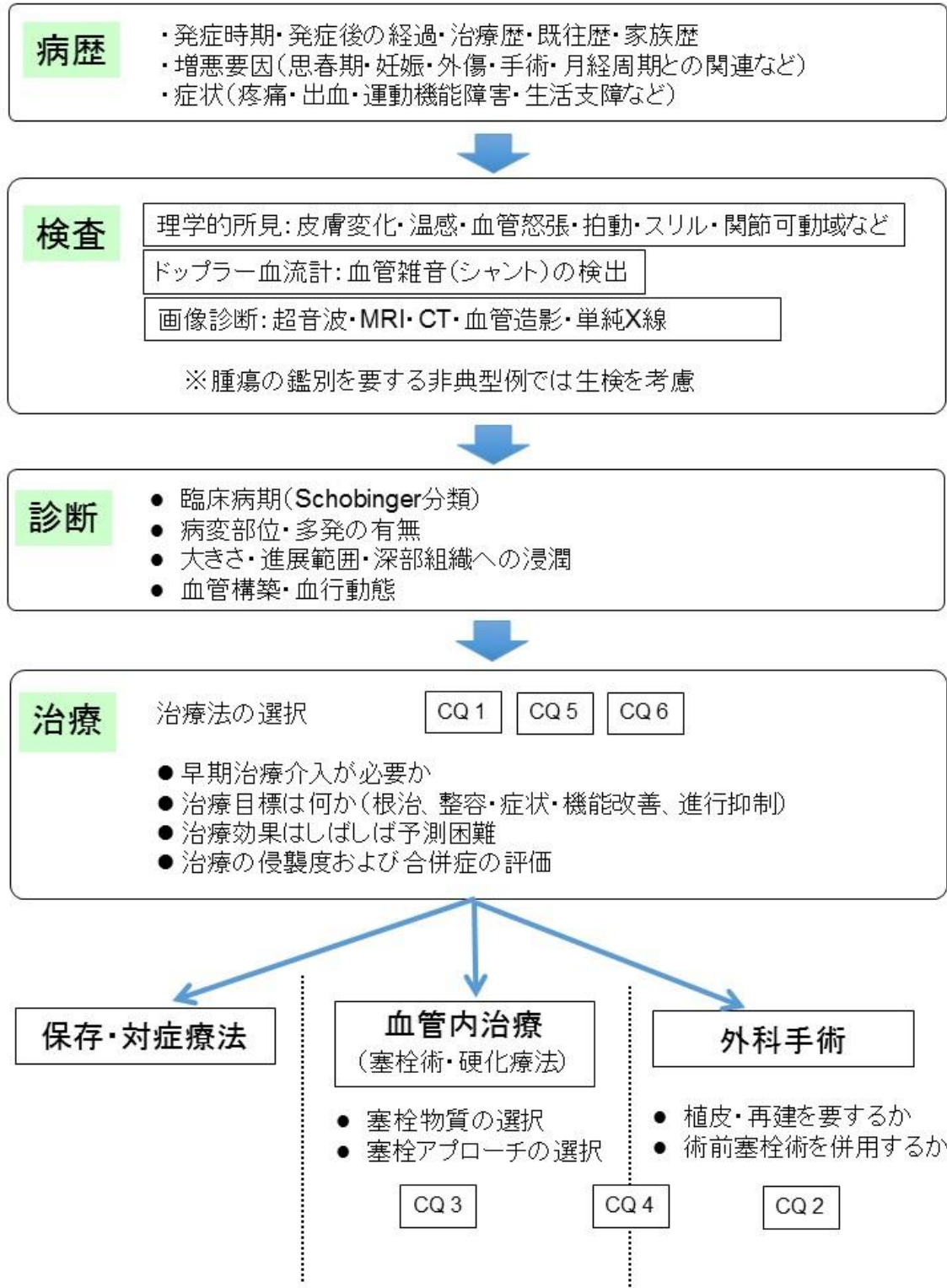
推奨文：外科的治療の他、硬化療法、放射線治療、栄養療法、薬物療法などの治療がなされているが、現時点で単独でエビデンスレベルの高い有効な治療法は存在しない。

個々の症状に応じて合併症、副作用を考慮して選択すべきである。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

動静脈奇形の診療アルゴリズム



静脈奇形の診療アルゴリズム

病歴

- ・発症時期・発症後の経過・治療歴・既往歴・家族歴
- ・増悪要因(思春期・妊娠・外傷・手術・月経周期との関連など)
- ・症状(疼痛・腫脹・運動機能障害・生活支障など)

検査

理学的所見: 皮膚変化・圧縮性・硬結触知・圧痛・関節可動域など

画像診断: 超音波・MRI・CT・単純X線

臨床検査: 血算・生化学・凝固系など

- ※ 診断のみを目的とした血管造影は不要
- ※ 腫瘍の鑑別を要する非典型例では生検を考慮

診断

- 病変部位・多発の有無
- 大きさ・進展範囲・深部組織への浸潤
- 凝固異常の有無

治療

治療法の選択

CQ 7

CQ 10

- 臨床経過(進行速度)や症状の程度
- 早期治療介入が必要か
- 治療目標は何か(根治・整容・症状・機能改善・進行抑制)
- 治療効果はしばしば予測困難
- 治療の侵襲度および合併症の評価

保存・対症療法

血管内治療
(硬化療法)

- 硬化剤の選択

CQ 9

外科手術

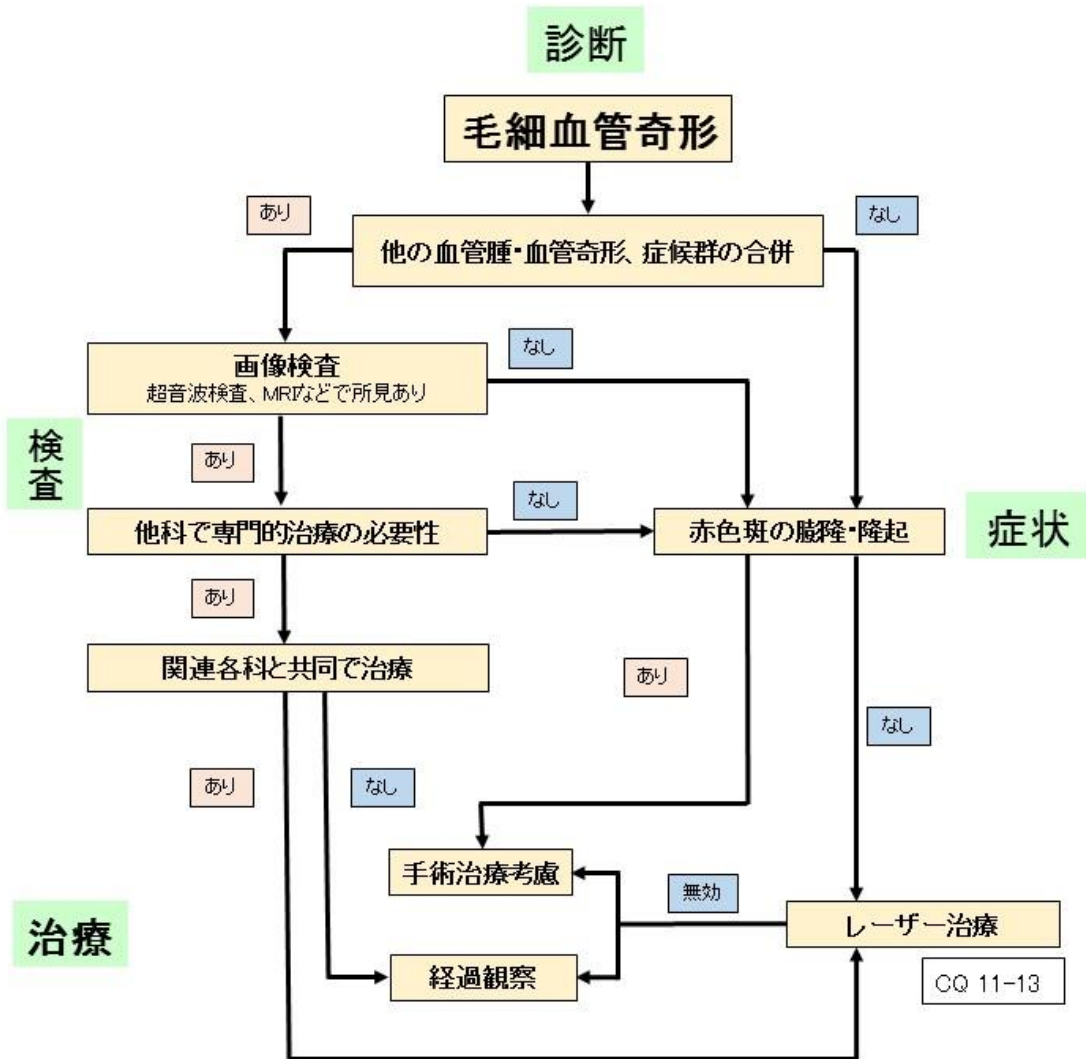
- 硬化療法を併用するか

レーザー照射

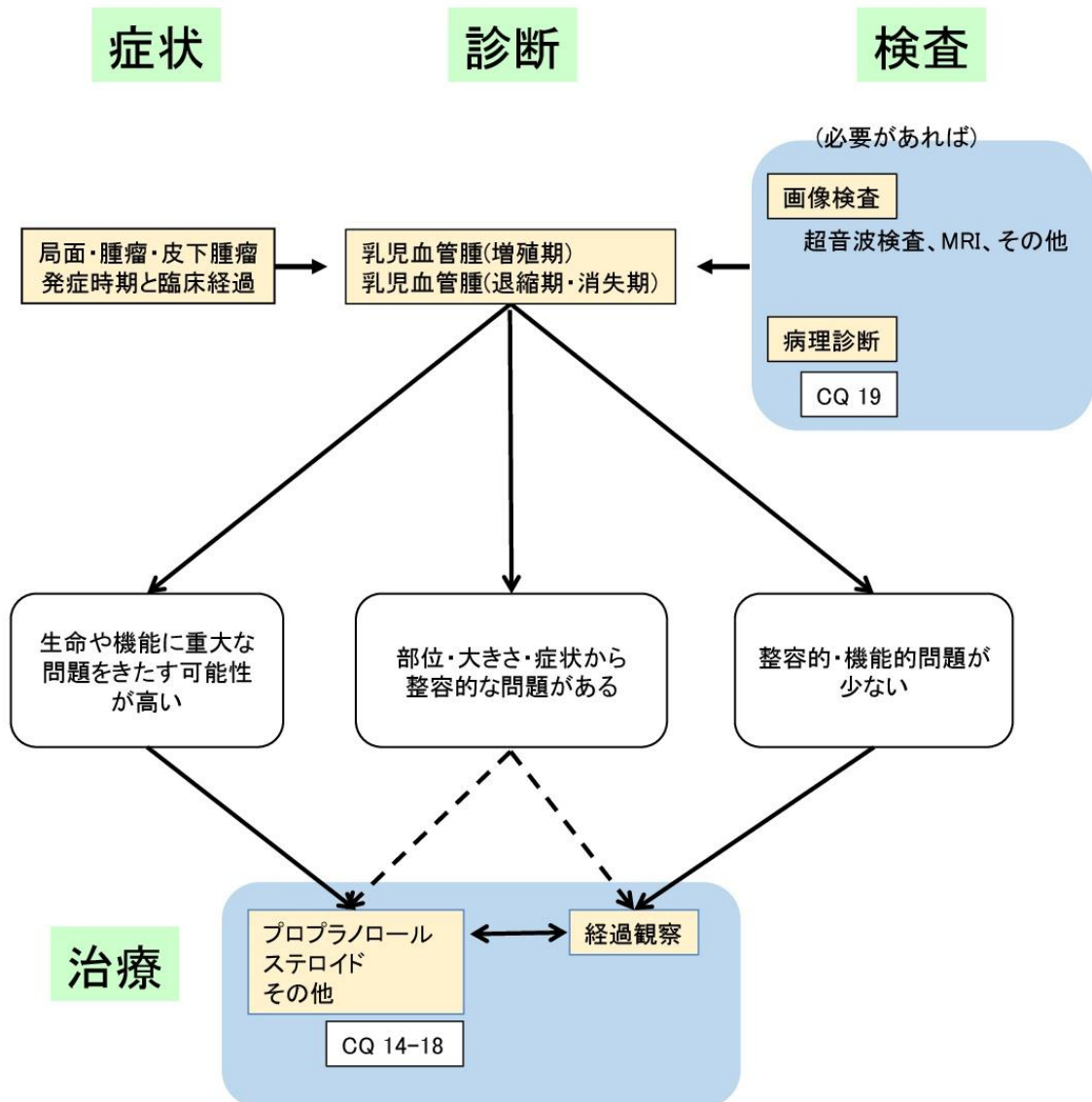
- 機器の選択

CQ 8

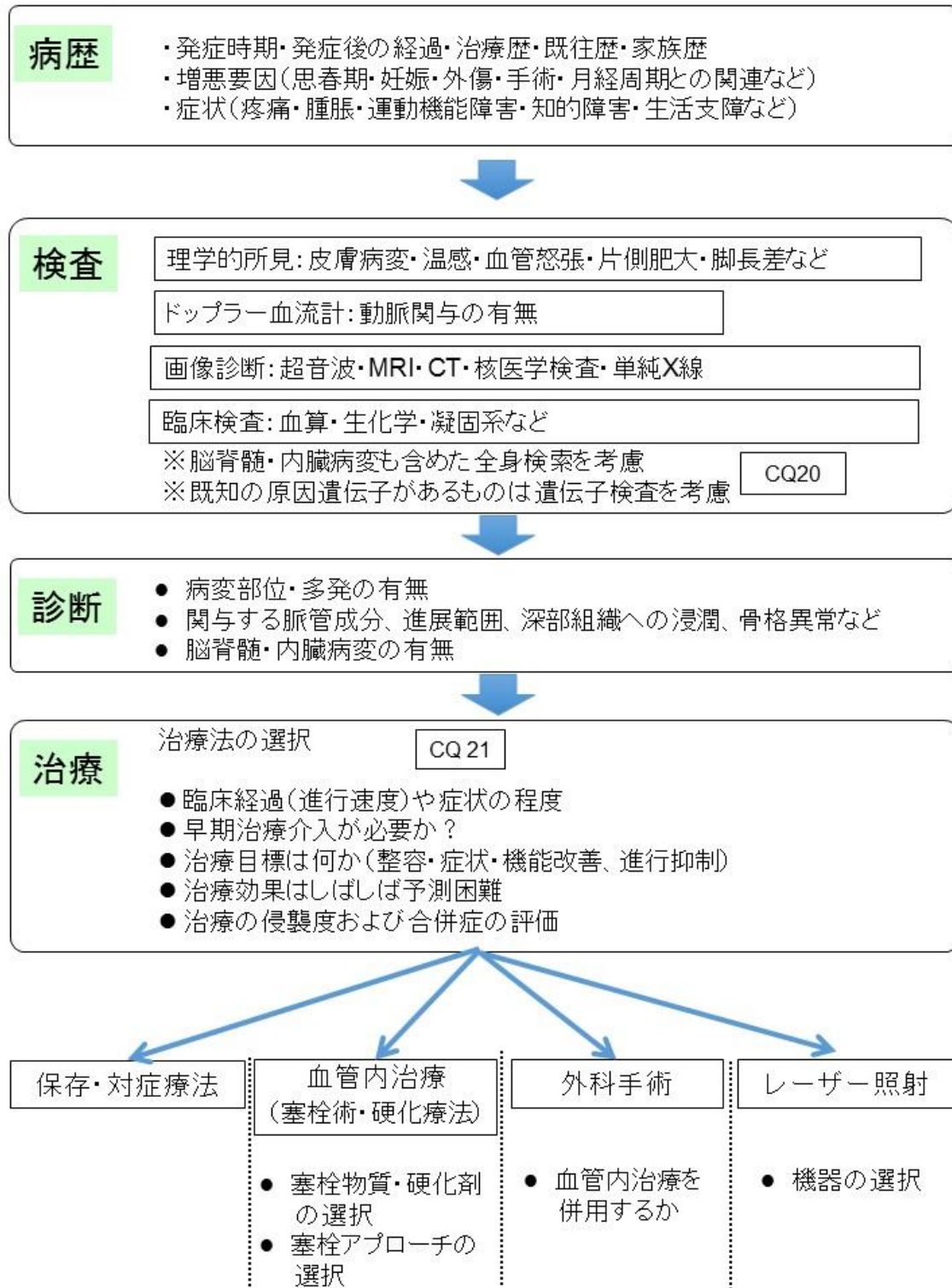
毛細血管奇形の診療アルゴリズム



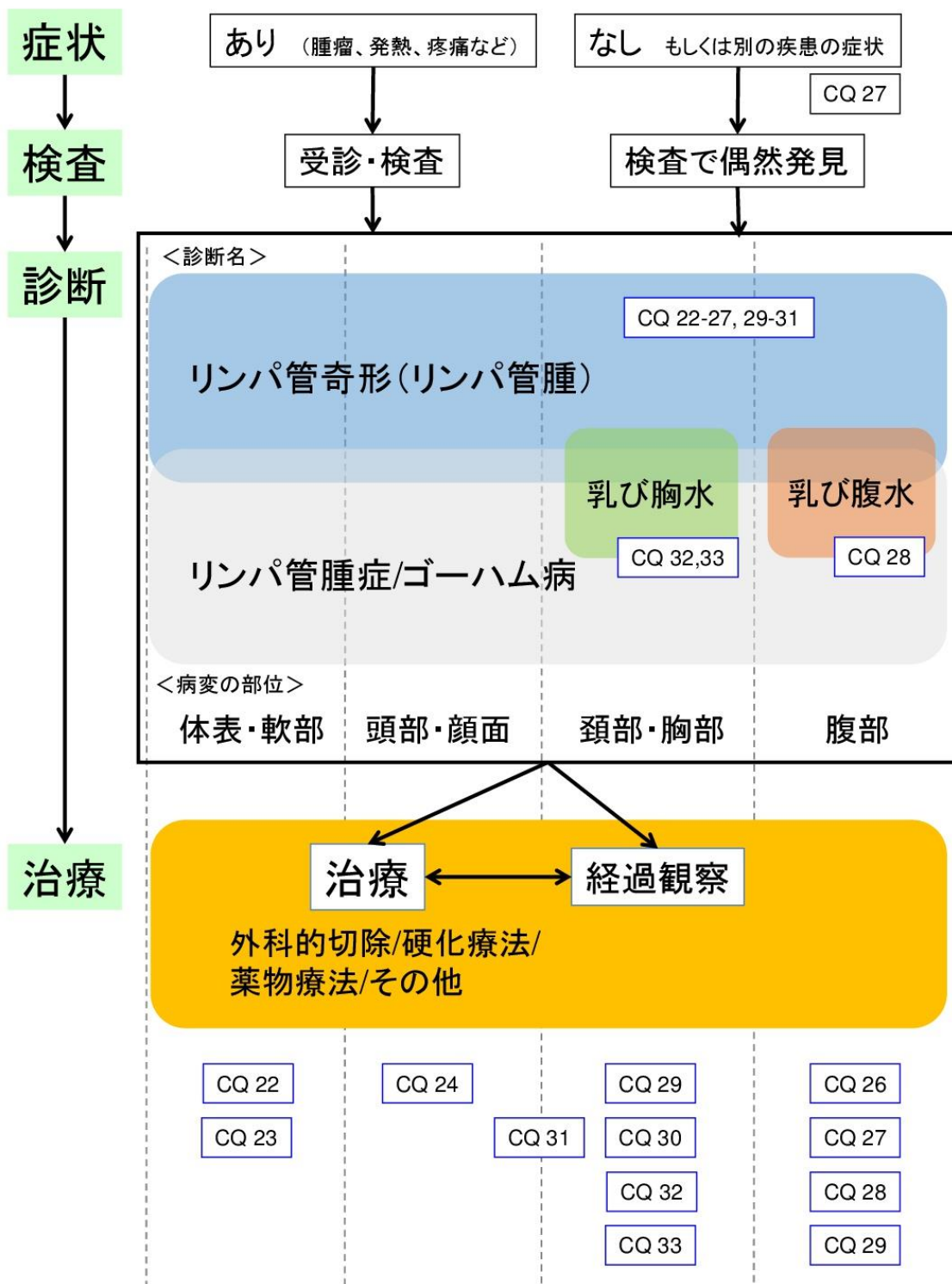
乳児血管腫の診療アルゴリズム



混合型脈管奇形・症候群の診療アルゴリズム



リンパ管疾患の診療アルゴリズム



用語・略語一覧

説明用略号

[英] 英語表記

[略] 略語

[類同] 類義語または同義語

あ

青色ゴムまり様母斑症候群 [英] blue rubber bleb nevus syndrome [類同] Bean 症候群
[説明] 皮膚に多発する静脈奇形と消化管の静脈奇形を特徴とする疾患である。詳細は本文各論「脈管奇形症候群」の項を参照。

アララ（の原則） [英] As low as reasonably achievable [略] ALARA [類同] 「合理的に達成可能な限り低く」の意。[説明] 個人の被曝線量や被曝人数を、経済的及び社会的要因を考慮に入れたうえで、合理的に達成できるかぎり低く保つこと意味する。特に、放射線被曝を伴う医療行為（CT や血管内治療）においては、患者の被曝線量が医療目的に見合うよう放射線防護の最適化を管理することの重要性を象徴する言葉である。

い

遺伝性出血性末梢血管拡張症 [英] hereditary hemorrhagic telangiectasia [略] HHT [類同] オスラー病、Rendu-Osler-Weber 症候群 [説明] 皮膚や粘膜および内蔵の広範な毛細血管拡張を基盤とし、それにより鼻出血や消化管出血を繰り返す常染色体優性の疾患である。詳細は本文各論「脈管奇形症候群」の項を参照。

イミキモド [英] imiquimod [説明] Toll-like receptor 7 のリガンドであるが、免疫応答の賦活化作用のほかアポトーシス誘導作用も有し、尖圭コンジローマや日光角化症に使用される。乳児血管腫に対する有効性も報告されている。

う

ウンナ母斑 [英] Unna nevus [類同] 正中線母斑 [説明] 項部正中部に好発する毛細血管奇形である。5 歳ごろまでに自然消退するものもある。詳細は本文各論「毛細血管奇形」の項を参照。

お

OK-432 [英] OK-432 [類同] ピシバニール（商品名） [説明] OK-432 は、ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型）Su 株ペニシリン処理後、凍結乾燥し粉末化した注射用製剤である。リンパ管腫に対する治療薬剤として日本で唯一保険収載されている薬剤である。

か

海綿状リンパ管腫 [英] cavernous lymphangioma [類同] ミクロシスティックリンパ管奇形 [説明] 薬剤を嚢胞内に注入することが難しいほどの小さい嚢胞を主体とするリンパ管腫を指す。病変部の間質組織成分が多い。嚢胞の直径に数字による明確な定義はない。

カサバツハ・メリット現象 [英] Kasabach-Merritt phenomenon [略] KMP [類同] カサバツハ・メリット症候群 [説明] Kaposiform Hemangioendothelioma や tufted angioma において、腫瘍内での血小板大量消費により血液凝固障害をきたす現象である。

カサバツハ・メリット症候群 [英] Kasabach-Merritt syndrome [略] KMS [類同] カサバツハ・メリット現象 [説明] Kaposiform Hemangioendothelioma や tufted angioma において、腫瘍内での血小板大量消費により血液凝固障害をきたす現象である。従来から症候群の名前で通用している。

画像下治療 [英] interventional radiology [略] IVR [説明] 超音波、CT、X線透視、血管造影などの画像誘導下に、体内にカテーテルや針を挿入して病変局所の処置を行う非外科的治療のことを指す。

カポジ肉腫様血管内皮細胞腫 [英] Kaposiform hemangioendothelioma [略] KHE [類同] カポジ様幼児血管内皮腫、カポジ様(型)血管内皮腫、カポジ血管内皮腫 [説明] 局所浸潤傾向の強い、比較的にまれな Vascular tumor の一つである。カポジ肉腫に似た紡錘形の腫瘍細胞の増殖を特徴とする。詳細は本文各論「乳児血管腫 (いちご状血管腫)」の項を参照。

き

局所性血管内凝固症候群 [英] localized intravascular coagulopathy [略] LIC [説明] びまん性静脈奇形や全身多発性の静脈奇形等における病変腔への血液鬱滞による凝固系の亢進状態を指す。血液学的に fibrinogen の減少、D-dimer の上昇、FDP の上昇を認めるが、血小板低下は軽度に留まることが多い。

局所皮弁 [英] local flap [類同] 有茎皮弁 [説明] 局所皮弁とは、組織欠損の隣接した部位に作製された皮弁のことであり、その移植術式の呼称でもある。局所皮弁の血液灌流は連続した皮膚・皮下組織 (これを茎という) によって保たれる。

く

クモ状血管腫 [英] vascular spider [説明] 紅色丘疹を中心に放射状に見られる血管拡張で妊娠時や肝障害時に生じやすい。

クリッペル・トレノネー症候群 [英] Klippel-Trenaunay syndrome [略] KTS [類同] クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 [説明] 患肢の骨軟部組織の過成長と低流速性の血管奇形を伴う中胚葉系の異常を示す疾患である。詳細は本文各論「脈管奇形症候群」の項を参照。

グルコース輸送体 1 [英] glucose transporter 1 [略] GLUT-1 [類同] Solute Carrier Family 2A1 (SLC2A1) [説明] すべての細胞で、機能維持に必要な量のグルコースを血液中から取り込むために必要なグルコース輸送体である。胎児組織で強く発現しているが、成人でも赤血球膜や血液脳関門を構成する内皮細胞で発現がみられる。乳児血管腫の内皮細胞で発現しており、先天性血管腫との鑑別に有用である。

CLOVES 症候群 [英] CLOVES syndrome [類同] CLOVE syndrome [説明] 胎児期から体幹の嚢胞や四肢先端の奇形が指摘される疾患で 5 つの徴候の頭文字をとって命名されている。詳細は本文各論「脈管奇形症候群」の項を参照。

け

血管奇形 [説明] 狭義では毛細血管、静脈、動脈の奇形を含む疾患概念である。広義でリンパ管奇形を含むことがある。

限局性リンパ管腫 [英] lymphangioma circumscriptum [説明] リンパ管腫のうち体表に多発する小粒性の病変をきたすものを指す。皮膚や粘膜に認められる。内容液によって粒の色調は透明なことが多いが、血液の割合によってピンクから紅色、黒色まで変化する。

こ

高流速 [英] fast-flow [類同] high-flow [説明] 病変内を流れる血液の流れの速さが早いことを指す。動脈血が直接病変に供給されていることを示唆する状態である。

ゴーハム病 [英] Gorham-Stout disease, Gorham's disease [略] GSD [類同] 大量骨溶解症、massive osteolysis [説明] 骨に血管やリンパ管が浸潤し、骨溶解を起こす非常に稀な疾患である。溶骨病変の周辺の軟部組織にリンパ浮腫やリンパ漏を起こしたり、病変部位によっては周辺の臓器に浸潤する。詳細は本文各論「リンパ管奇形（リンパ管腫）」の項を参照。

さ

サーモンパッチ [英] salmon patch [類同] 正中線母斑 [説明] 顔面正中中部で眉間、上眼瞼、鼻背、上嘴唇などに好発する毛細血管奇形である。5 歳ごろまでに自然消退するものもある。詳細は本文各論「毛細血管奇形」の項を参照。

し

静脈奇形 [英] venous malformation [略] VM [類同] 海綿状血管腫 [説明] 先天性の拡張した静脈からなる病変である。

静脈湖 [英] venous lake [説明] 真皮浅層の表皮直下に一つもしくは互いに交通する数個の血管腔からなり、赤血球が充満する。高齢者の顔面、耳介、口唇部などの露光部に単発性

に生じる。

す

スタージ・ウェーバー症候群 [英] Sturge-Weber syndrome [説明] 三叉神経分枝領域における顔面のポートワイン母斑（毛細血管奇形）と脳軟膜、眼の脈絡膜の血管奇形を特徴とする症候群を指す。詳細は本文各論「脈管奇形症候群」の項を参照。

せ

先天性血管拡張性大理石様皮斑 [英] cutis marmorata teleangiectasia congenita [略] CMTC [説明] 生下時から認める、青から淡い紫色の「大理石様」または「網状」の皮膚の変色を呈する疾患である。四肢体幹に多くみられる。皮膚表面で拡張する毛細血管と静脈に起因する。cutis marmorata（大理石様皮膚）と異なり加温しても皮膚色調異常は消退しない。詳細は本文各論「脈管奇形症候群」の項を参照。

そ

増殖期、退縮期、消失期 [英] proliferating phase, involuting phase, involuted phase [説明] 乳児血管腫の自然経過は三つの時期に分けられている。詳細は本文各論「乳児血管腫（いちご状血管腫）」の項を参照。

た

Tie2 受容体変異 [英] Tie2 mutation [類同] 恒常的 Tie2 活性化変異 [説明] 血管内皮細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼである Tie2 の遺伝子変異がチロシンキナーゼの恒常的活性化をもたらす静脈奇形の原因となる。

ち

チモロール [英] timolol [説明] 非選択的交感神経β受容体遮断薬。従来より緑内障に対する点眼薬として用いられていたが、近年乳児血管腫に対する有効性も報告されている。

て

低流速 [英] slow-flow [類同] low-flow [説明] 病変内を流れる血液またはリンパ液の流れの速さが遅いことを指す。病変に動脈血が直接供給されてはいないことを示唆する状態である。

と

動静脈奇形 [英] arteriovenous malformation [略] AVM [類同] 蔓状血管腫 [説明] 動脈と静脈とが直接短絡（シャント）から派生した先天性の血管性病変である。詳細については

本文各論「動静脈奇形」の項を参照。

動静脈瘻 [英] arteriovenous fistula [略] AVF [説明] 動脈と静脈とが直接短絡（シャント）を形成した先天性あるいは後天性（外傷や医原性など）の血管性病変である。詳細については本文各論「動静脈奇形」の項を参照。

に

乳児血管腫 [英] infantile hemangioma [略] IH [類同] いちご状血管腫、小児血管腫、strawberry mark, hemangioma of infancy, juvenile hemangioma [説明] 良性の vascular tumor で乳幼児に高い頻度で見られる。生後しばらくして増大し、その後自然退縮する特徴的な経過を有する。詳細は本文各論「乳児血管腫（いちご状血管腫）」の項を参照。

乳び（胸水・腹水） [英] chylous ascites, chylous pleural effusion, chylothorax [説明] 胸腔または腹腔に貯留したリンパ液を主体とした液体で、腸管で吸収されたカイロミクロンによりミルク様の外観を示すものである。胸腹水中のトリグリセリド $\geq 110\text{mg/dl}$ 、総コレステロール値の比(胸腹水/血清) < 1 または、胸腹水中のカイロミクロンの存在などが診断の基準とされる。

の

嚢胞状（性）リンパ管腫 [英] cystic lymphangioma [類同] マクロシスティックリンパ管奇形 [説明] 薬剤を嚢胞内に注入することが可能な嚢胞の集簇で構成されるリンパ管腫を指す。嚢胞の直径に数字による明確な定義はない。

non-involuting congenital hemangioma [略] NICH [説明] 先天性血管腫の一亜型である。生来あり乳児血管腫に類似するが、退縮傾向を有さない。詳細は本文各論「乳児血管腫（いちご状血管腫）」の項を参照。

は

パークスウェーバー症候群 [英] Parkes Weber syndrome [説明] 患肢の過成長にびまん性の小さな動静脈瘻ないし動静脈シャントを伴う症候群である。詳細は本文各論「脈管奇形症候群」の項を参照。

パルス色素レーザー [英] pulsed dye laser [略] PDL [類同] パルス幅可変式色素レーザー、Flash lamp-pumped pulsed laser (FPDL), Vbeam (商品名)、SPTL1-b (商品名) [説明] 1980年代から毛細血管奇形の治療に用いられるようになったローダミン色素を用いたパルス発振レーザーである。その後、長い波長、広いパルス幅、大きなスポット径、皮膚表面の冷却装置などの工夫がなされ現在に至る。詳細は本文各論「毛細血管奇形」の項を参照。

partially involuting congenital hemangioma [略] PICH [説明] 先天性血管腫の一亜型である。生来あり乳児血管腫に類似し、一部退縮傾向を有する先天性血管腫。詳細は本文各論「乳児血管腫（いちご状血管腫）」の項を参照。

ひ

被角血管腫 [英] anagiokeratomas [説明] 真皮乳頭層の毛細血管拡張と表皮の角化亢進により生ずる暗赤色で中心部が疣贅状の外観を呈する病変である。

皮弁 [英] flap [説明] 皮弁とは、組織欠損の充填などの目的で用いられる組織（皮膚、皮下組織、筋肉、またはそれらの複合体）のことであり、またその移植術式の呼称でもある。局所皮弁や遊離皮弁などがある。

ふ

プロプラノロール [英] propranolol [類同] ヘマンジオール（商品名）非選択的交感神経β受容体遮断薬。従来より降圧剤として用いられていたが、近年乳児血管腫に対する有効性が注目されている。

PHACE 症候群 [英] PHACE syndrome [類同] PHACES 症候群 [説明] 外表の乳児血管腫に血管と非血管性の頭蓋内奇形を伴う疾患である。5つないしは6つの徴候の頭文字をとって命名されている。詳細は本文各論「脈管奇形症候群」の項を参照。

ほ

房状血管腫 [英] tufted angioma [略] TA [類同] 血管芽細胞腫(中川)、angioblastoma of Nakagawa [説明] 比較的まれな Vascular tumor の一つで、圧痛・多汗や多毛を伴うことを特徴とする。詳細は本文各論「乳児血管腫（いちご状血管腫）」の項を参照。

ポートワイン母斑 [英] port-wine stain [略] PWS [類同] 毛細血管奇形、単純性血管腫、火焰状血管腫、capillary hemangioma [説明] 出生時より存在する皮膚、粘膜の毛細血管のネットワークにおける低流速性で活動性のない血管拡張性の病変である。平坦な赤色斑で、一生を通じて患者の体の成長に比例して面積を拡大する。詳細は本文各論「毛細血管奇形」の項を参照。

ま

マクロシスティックリンパ管奇形 [英] macrocystic lymphatic malformation [類同] 嚢胞性リンパ管腫 [説明] 臨床的には薬剤を嚢胞内に注入することが可能な嚢胞の集簇で構成されるリンパ管奇形を指す。嚢胞の直径に数字による明確な定義はない。

み

ミクロシスティックリンパ管奇形 [英] microcystic lymphatic malformation [類同] 海綿状リンパ管腫 [説明] 嚢胞内穿刺の困難な比較的小さな嚢胞で構成されるリンパ管奇形。嚢胞の直径に数字による明確な定義はない。

脈管奇形 [英] vascular malformation [説明] 毛細血管、静脈、動脈、リンパ管奇形を含

む疾患概念である。胸部大動脈の奇形や中枢神経系血管奇形を含まない。

も

毛細血管拡張症 [英] teleangiectasia [説明] 真皮内の比較的浅い部位で毛細血管が拡張した状態を指す。

毛細血管奇形 [英] capillary malformation [略] CM [類同] ポートワイン母斑、単純性血管腫、火焰状血管腫, capillary hemangioma [説明] 出生時より存在する皮膚、粘膜の毛細血管のネットワークにおける低流速性で活動性のない血管拡張性の病変である。平坦な赤色斑で、一生を通じて患者の体の成長に比例して面積を拡大する。詳細は本文各論「毛細血管奇形」の項を参照。

ゆ

遊離皮弁 [英] free flap [類同] 遊離組織移植 [説明] 遊離皮弁とは、遠隔部位からの組織移植のために動脈および静脈（血管柄）を付けて移植する方法である。一度切り離された組織を移植床の動脈および静脈に吻合することで血液灌流を獲得する。

ら

ラパマイシン [英] rapamycin [類同] シロリムス、sirolimus [説明] マクロライド化合物の一つ。mTOR 阻害作用により免疫抑制作用と細胞増殖抑制作用を有する。ラパマイシンもシロリムスも同じ化合物を指す一般名である。

rapidly involuting congenital hemangioma [略] RICH [説明] 先天性血管腫の一亜型である。生来あり乳児血管腫に類似するが、生後数ヶ月のうちに急速に退縮する先天性血管腫である。詳細は本文各論「乳児血管腫（いちご状血管腫）」の項を参照。

り

リンパ管拡張症 [英] lymphangiectasia リンパ管拡張症はリンパ管の狭窄・閉塞に基づくリンパ管内圧の上昇の結果、リンパ管の著明な拡張とリンパ液の漏出をきたす疾患と考えられている。リンパ管拡張症をリンパ管腫症、リンパ管腫と明確に分ける診断基準はない。

リンパ管奇形 [英] lymphatic malformation [略] LM [類同] リンパ管腫、ヒグローマ、cystic hygroma [説明] 広義にはリンパ管の発生期の異常に寄り生じた病変全体を示す。また狭義には、いわゆる「リンパ管腫」と呼ばれていた、主に小児に発生する大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘍性病変であり、腫瘍性を示さず生物学的にはリンパ管形成異常（良性病変）と考えられる。詳細は本文各論「リンパ管奇形（リンパ管腫）」の項を参照。

リンパ管腫 [英] lymphangioma [類同] 一般・嚢胞状リンパ管奇形、(common of cystic) lymphatic malformation, ヒグローマ、cystic hygroma [説明] ISSVA 分類でリンパ管奇形のうち一般・嚢胞状リンパ管奇形に相当する。主に小児に発生する大小のリンパ嚢胞を

主体とした腫瘍性病変であり、腫瘍性を示さず生物学的にはリンパ管形成異常（良性病変）と考えられる。詳細は本文各論「リンパ管奇形（リンパ管腫）」の項を参照。

リンパ管腫症 [英] generalized lymphatic anomaly [略] GLA [類同] 全身性リンパ管腫症、lymphangiomatosis [説明] 中枢神経系を除く軟部組織や骨、肝臓、脾臓、肺、縦隔などにびまん性にリンパ管組織が浸潤する原因不明の非常に稀な疾患である。詳細は本文各論「リンパ管奇形（リンパ管腫）」の項を参照。

リンパ漏 [英] lymphorrhea [説明] リンパ管が何らかの原因によって破綻し、リンパ液が管外へ漏れ出す病態である。原因として医原性、外傷性、リンパ管そのものの異常などがある。皮下、体腔に漏出して貯留するほか、皮膚から体表に直接漏出することもある。外リンパ瘻とは異なる病態である。

第1章

作成組織 作成方針

《血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017（第2版）作成組織名簿》

1. ガイドライン作成主体

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班
（研究代表者三村秀文）

作成協力

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」班
（研究代表者田口智章）

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班
（研究代表者臼井規朗）

2. ガイドライン統括委員会

佐々木 了（代表）	国家公務員共済組合連合会斗南病院 形成外科 血管腫・血管奇形センター	センター長
倉持 朗	埼玉医科大学 医学部 皮膚科学	教授
黒田 達夫	慶應義塾大学 医学部 小児外科	教授
三村 秀文	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	病院教授
森井 英一	大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座	教授

3. ガイドライン作成事務局

三村 秀文（代表）	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	病院教授
相原 典子	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	
揚田 恵	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	
小徳 暁生	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	診療助手

4. ガイドライン作成グループ

三村 秀文（代表）	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	病院教授
青木 洋子	東北大学大学院医学系研究科 遺伝病学分野	教授
秋田 定伯	福岡大学寄付研究連携形成外科学・創傷再生学講座	教授
荒井 保典	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	助教
荒牧 典子	慶應義塾大学 形成外科学	講師
井上 政則	慶應義塾大学 放射線診断科	助教
岩科 裕己	杏林大学病院 形成外科・美容外科	医員
岩中 督	埼玉県立小児医療センター	病院長

上野 滋	東海大学大学院医学研究科 小児外科学	教授
梅澤明弘	国立成育医療研究センター研究所再生医療センター	センター長
大須賀慶悟	大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座	講師
尾崎 峰	杏林大学医学部付属病院 形成外科・美容外科	准教授
小関 道夫	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学	併任講師
越智 純子	東北大学大学院 医学系研究科 放射線診断学分野	医員
倉持 朗	埼玉医科大学 医学部 皮膚科学	教授
栗田 昌和	杏林大学医学部付属病院 形成外科・美容外科	
佐々木 了	国家公務員共済組合連合会斗南病院 形成外科 血管腫・血管奇形センター	センター長
神人 正寿	熊本大学大学院生命科学研究部総合医薬科学部門 感覚・運動医学講座皮膚病態治療再建学分野	准教授
清家 志円	大阪大学 形成外科	助教
高倉 伸幸	大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野	教授
高橋 正貴	国立成育医療研究センター 生殖細胞医療研究部	共同研究員
立花 隆夫	大阪日赤病院 皮膚科	部長
中馬久美子	公立昭和病院 形成外科	
中岡 啓喜	愛媛大学医学部付属病院 形成外科	准教授
長田 周治	久留米大学医学部 放射線医学講座	講師
成島 三長	東京大学 形成外科	講師
新見 康成	聖路加国際病院 神経血管内治療科	部長・脳神経センター長
野坂 俊介	国立成育医療研究センター 放射線診療部	部長
野崎 太希	聖路加国際病院 放射線科	医幹
橋本 一樹	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	助教
林 礼人	順天堂大学 形成外科	准教授
平川 聡史	浜松医科大学 皮膚科学講座	准教授
藤川あつ子	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	助教
藤野 明浩	国立成育医療研究センター 臓器運動器病態外科部外科	医長
堀 由美子	大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座	助教
松岡 健太郎	北里大学北里研究所病院	医長
森 秀樹	愛媛大学 形成外科	助教
森井 英一	大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座	教授
山本 有紀	和歌山県立医科大学 皮膚科	准教授
杠 俊介	信州大学 形成外科	准教授
力久 直昭	千葉労災病院 形成外科	部長

渡邊 彰二	埼玉県立小児医療センター 形成外科	科長兼部長
渡辺 晋一	帝京大学 皮膚科学講座	教授

5. システマティックレビューチーム (SR チーム)

伊崎 智子	九州大学 小児外科	助教
石浦 良平	がん研究会 有明病院 形成外科	
岩科 裕己	杏林大学病院 形成外科・美容外科	医員
岩田 洋平	藤田保健衛生大学 皮膚科	准教授
上田 達夫	日本医科大学 放射線科	助教
大倉 直樹	東京大学 放射線科	助教
大澤 幸代	東京労災病院 形成外科	副部長
大高 純	東京医科大学病院 放射線科	助教
大原 國章	虎の門病院 皮膚科	非常勤医
荻島 信也	東京大学 形成外科	助教
風間 理郎	東北大学 小児外科	助教
加藤 基	埼玉県立小児医療センター 形成外科	医員
金子 高英	弘前大学 皮膚科	講師
狩野 元宏	慶應義塾大学 小児外科	助教
川上 民裕	聖マリアンナ医科大学 皮膚科学講座	准教授
河野 達樹	埼玉県立小児医療センター 形成外科	非常勤医
木下 義晶	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野	准教授
栗田 昌和	杏林大学医学部附属病院 形成外科・美容外科	
柴田 英介	東京大学 放射線科	大学院生
菅原 俊祐	国立がん研究センター中央病院放射線診断科	医員
須山 陽介	慶應義塾大学 放射線科	助教
清家 志円	大阪大学 形成外科	助教
高橋 正貴	国立成育医療研究センター 生殖細胞医療研究部	共同研究員
高橋 和宏	岩手医科大学 皮膚科	准教授
高間 勇一	大阪大学 小児外科	助教
竹口 隆也	武蔵野赤十字病院 放射線科	副部長
田代 絢亮	国立がん研究センター 形成外科	助教
立花 隆夫	大阪日赤病院 皮膚科	部長
田村 全	慶應義塾大学 放射線科	助教
田村 敦志	伊勢崎市民病院 皮膚科	部長
土屋 壮登	昭和大学 形成外科	助教
出家 亨一	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学	大学院生

徳田 俊英	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	任期付助教
戸澤 麻美	愛媛大学 形成外科	助教
永井 史緒	信州大学 形成外科	助教
長濱 通子	神戸百年記念病院 皮膚科	部長
中村 泰大	埼玉国際医療センター 皮膚科	准教授
野澤 明史	岐阜大学 小児科	医員
橋詰 直樹	久留米大学 小児外科	助教
林 礼人	順天堂大学 形成外科	准教授
原 拓也	東海大学 放射線科	助教
樋口 恒司	京都府立医科大学 小児外科	客員講師
日比 将人	オーシャンキッズクリニック	院長
平川 聡史	浜松医科大学 皮膚科学講座	准教授
福本 隆也	福本皮フ病理診断科	
藤塚 進司	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	任期付助教
古屋 恵美	東京大学 形成外科	助教
芳原 聖司	大分中村病院 形成外科	副部長
星野 恭子	昭和大学 形成外科	
堀 由美子	大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座	助教
堀 友博	岐阜大学 小児科	臨床講師
前川 貴伸	国立成育医療研究センター 総合診療部小児期診療科	医員
宮田 潤子	九州大学 小児外科	助教
村上 健司	聖マリアンナ医科大学 放射線医学講座	助教
森 秀樹	愛媛大学 形成外科	助教
矢口 貴一郎	信州大学 形成外科	医員
安井 大祐	日本医科大学 放射線科	助教
山田謙太郎	防衛医科大学校 放射線科	
山田 洋平	慶應義塾大学 小児外科	助教
山本 有紀	和歌山県立医科大学 皮膚科	准教授
山本 裕輝	都立小児総合医療センター 小児外科	医員
力久 直昭	千葉労災病院 形成外科	部長
渡辺あずさ	埼玉県立小児医療センター 形成外科	医長
渡辺 晋一	帝京大学 皮膚科学講座	教授

◆作成協力

河合富士美
小嶋 智美

聖路加国際大学学術情報センター図書館
NPO 法人日本医学図書館協会

6. 外部評価担当者

学会（査読）

<日本形成外科学会>

金子 剛	国立成育医療研究センター形成外科	副院長
------	------------------	-----

<日本皮膚科学会>

栗野 嘉弘	公立昭和病院皮膚科	部長
-------	-----------	----

鑑 慎司	関東中央病院皮膚科	部長
------	-----------	----

<日本医学放射線学会>

金澤 右	岡山大学放射線科	教授
------	----------	----

藤原 寛康	岡山大学放射線科	講師
-------	----------	----

<日本IVR学会>

谷川 昇	関西医科大学放射線科	教授
------	------------	----

曾根 美雪	国立がん研究センター中央病院放射線診断科	医長
-------	----------------------	----

<日本小児外科学会>

八木 実	久留米大学小児外科	教授
------	-----------	----

内田 恵一	三重大学小児外科	准教授
-------	----------	-----

<日本病理学会>

小田 義直	九州大学病院病理診断科・病理部	教授
-------	-----------------	----

疫学（査読）

田中 純子	広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学	教授
-------	--------------------------	----

山本 周子	広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学	大学院生
-------	--------------------------	------

永島慎太郎	広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学	大学院生
-------	--------------------------	------

患者会

木村 香織	血管腫・血管奇形患者会	代表
-------	-------------	----

馬田 朋子	混合型脈管奇形の会	事務局長
-------	-----------	------

血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮称)作成組織(2017.3.12)

ガイドライン 統括委員会 代表 佐々木 了	ガイドライン作成グループ 代表 三村秀文			システマティック レビューチーム (SRチーム)										
メンバー	診療科	責任者	メンバー	診療科	メンバー									
倉持 朗(皮膚科)	血管系 動静脈奇形 静脈奇形 混合型・ 症候群	尾崎 峰	秋田定伯(長崎大) 荒牧典子(慶應大) 岩科裕己(杏林大) 尾崎 峰(杏林大) 栗田昌和(杏林大) 佐々木了(札幌斗南病) 清家志円(大阪大) 成島三長(東京大) 林 礼人(順天堂大) 力久直昭(千葉労災病)	形成外科	石浦良平(東京大) 岩科裕己(杏林大) (栗田(杏林大)) 清家志円(大阪大) 田代絢亮(国がんセ) 中馬久美子(公立昭和病) 林 礼人(順天堂大) 力久直昭(千葉労災)									
黒田達夫(小児外科)						放射線科	大須賀 慶悟	荒井保典(聖マ医大) 井上政則(慶應大) 大須賀慶悟(大阪大) 越智純子(東北大) 長田周治(久留米大) 野坂俊介(成育医療セ) 野崎太希(聖路加病) 橋本一樹(聖マ医大) 三村秀文(聖マ医大) 藤川あつ子(聖マ医大)	放射線科	上田達夫(日本医大) 大高 純(東京医大) 大倉直樹(東京大) 柴田英介(東京大) 菅原俊祐(国がんセ中央) 須山陽介(慶應大) 竹口隆也(武蔵野赤十字病) 田村 全(慶應大) 徳田俊英(聖マ医大) 原 拓也(東海大) 藤塚進司(聖マ医大) 村上健司(聖マ医大) 安井大祐(日本医大) 山田謙太郎(防衛医大)				
佐々木了(形成外科)											神経血管内 治療科	新見康成(聖路加病)	形成外科	大澤幸代(東京労災病) 荻島信也(東京大) 加藤 基(埼玉県立小児医療セ) 河野達樹(埼玉県立小児医療セ) 土屋壮登(昭和大) 戸澤麻美(愛媛大)
三村秀文(放射線科)														
森井英一(病理)	形成外科	中岡啓喜	中馬久美子(公立昭和病院) 中岡啓喜(愛媛大) 森 秀樹(愛媛大) 杠 俊介(信州大) 力久直昭(千葉労災病) 渡邊彰二(埼玉小児医療セ)											

ガイドライン 統括委員会 代表 佐々木 了	ガイドライン作成グループ 代表 三村秀文			システマティック レビューチーム (SRチーム)	
	皮膚科	神人正寿	倉持 朗(埼玉医大) 神人正寿(熊本大) 立花隆夫(大阪日赤病) 山本有紀(和歌山医大) 渡辺晋一(帝京大)	皮膚科	永井史緒(信州大) 古屋恵美(東京大) 星野恭子(昭和大) 森 秀樹(愛媛大) 矢口貴一郎(信州大) 渡辺あずさ(埼玉県立小児医療セ) 岩田洋平(藤田保健衛生大) 大原國章(虎の門病) 金子高英(弘前大) 川上民裕(聖マ医大) 高橋和宏(岩手大) 立花隆夫(大阪赤十字病) 田村敦志(伊勢崎市民病) 長濱通子(神戸百年記念病) 中村泰大(埼玉国際医療セ) 平川聡史(浜松医大) 福本隆也(札幌皮膚病理診断科) 山本有紀(和歌山県立医大) 渡辺晋一(帝京大)
	小児科 リンパ管系 小児外科	小関道夫(岐阜大) 藤野明浩	岩中 督(埼玉小児医療セ) 上野 滋(東海大) 藤野明浩(慶應大)	小児外科	伊崎智子(九州大) 風間理郎(東北大学) 狩野元宏(慶應大) 木下義晶(九州大) 高間勇一(大阪大) 出家亨一(東京大) 橋詰直樹(久留米大) 日比将人(オーシャンキッズクリニック) 樋口恒司(京都府立医科大学) 前川貴伸(成育医療研究セ) 宮田潤子(九州大) 山田洋平(慶應大) 山本裕輝(都立小児総合医療セ)
	形成外科	秋田定伯	秋田定伯(長崎大) (渡邊彰二(埼玉小児医療セ))	小児科	野澤明史(岐阜大) 堀 友博(岐阜大)

ガイドライン 統括委員会 代表 佐々木 了	ガイドライン作成グループ 代表 三村秀文			システマティック レビューチーム (SRチーム)	
	小児科		小関道夫(岐阜大)	形成外科	加藤 基(埼玉県立小 児医療セ) 芳原聖司(長崎大)
	皮膚科 放射線科		平川聡史(浜松医大) 野坂俊介(成育医療 セ)		
	基礎分野				
	病理	森井英一	堀 由美子(大阪大) 松岡健太郎(北里研 究所病) 森井英一(大阪大)	病理	高橋正貴(成育医療 セ) 堀 由美子(大阪大)
	分子生物学		青木洋子(東北大) 梅澤明弘(成育医療 セ) 高倉伸幸(大阪大) 高橋正貴(成育医療 セ)	分子生物学	高橋正貴(成育医療 セ)

ガイドライン作成経過

1. 作成方針

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013」（第 1 版）は一般実施医ならびに一般市民を対象とし、血管腫・血管奇形に関して 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、体系化することを目的として作成された。

平成 21 年度より厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班」が発足し（平成 21-23 年度研究代表者 佐々木 了、平成 24-25 年度研究代表者 三村 秀文）、この研究班は「難治性血管腫・血管奇形」についての研究を行ったが、難治性病変の診療についての研究を行う前提として、「血管腫・血管奇形」の疾患概念、治療を整理し、解説する必要があると考えられ、研究班活動の一環として「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」を作成することとなった。血管腫・血管奇形を主に診療する形成外科・放射線科の学会である日本形成外科学会、日本 IVR 学会から主たる委員を選出し、研究班と協力して「血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013」が作成された。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」は「血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013」の改訂版として作成された。作成主体は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班（研究代表者三村秀文）であり、前ガイドラインとの違いは形成外科医、放射線科医（IVR 医）以外に皮膚科医、小児科医、放射線科医（画像診断医）、病理学、分子生物学、疫学などの基礎研究者からそれぞれ多数の委員を募り、関連学会の意見を集約することを目標とした。また刷新された「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」および「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver.1.0 から Ver.2.0」に従って作成したため、全面改定となった。

また本ガイドラインは「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」班（研究代表者田口智章）、「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班（研究代表者臼井規朗）のリンパ管奇形疾患研究グループと共同作成となり、主に軟部・体表リンパ管疾患は三村班、頸部胸部疾患は臼井班、腹部疾患は田口班で作成され、最終的に本ガイドラインに統一された。同じ作成方針、スコープでガイドラインを作成し、ガイドライン作成グループおよびシステマティックレビューチーム（SR チーム）は同じメンバーが担当した。

さらに本ガイドラインには「乳幼児巨大肝血管腫診療ガイドライン総説」を併載した。総説からなるガイドラインで、前述のガイドラインとは別の作成方法であるが、同じ研究班（田口班、三村班）で作成し、関連する疾患として掲載した（乳幼児巨大肝血管腫診療ガイドライン総説参照）。

2. 使用上の注意

ガイドラインは「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形」診療についての指針であるが、作成時点での指針である。本疾患の進歩しつつある診療を規制するものではなく、診療環境や患者の個別性に応じて柔軟に使用されるべきものである。ガイドラインの記載そのものについては作成組織が責任を負うが、診療結果についての責任は治療担当医が負うべきで、ガイドライン作成組織が負うべきものではない。

本疾患の研究はエビデンスレベルの高い文献は乏しく、多くはケースシリーズや症例対象研究であり、クリニカルクエスチョン（CQ）に対するエビデンス総体としては弱いものがほとんどであった。そのため EBM に基づく診療ガイドラインとしては十分なものとは言えず、今後研究の進歩に伴って改定されるべきものである。

3. 作成資金

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドラインの作成資金は、平成 26–28 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班、「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」班（研究代表者田口智章）、「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班（研究代表者臼井規朗）の研究助成金によるものであるが、ガイドラインの内容はこの資金提供者の影響を受けていない。民間企業等の支援はを受けていない。

4. COI（利益相反）

ガイドライン作成組織の COI は文書で提出され、統括委員会により管理されている。

5. 組織編成

ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームのメンバーは「作成組織・作成方針」の項に明示した。

ガイドライン統括委員会委員は形成外科、皮膚科、放射線科、小児外科、基礎分野のそれぞれの代表者が選定された。クリニカルクエスチョンおよび推奨作成のためのガイドライン作成グループ・システマティックレビューチームは動静脈奇形・静脈奇形・混合型・症候群担当、毛細血管奇形・乳児血管腫担当、リンパ管系担当、基礎分野担当の 4 つのグループから成る構成とした。動静脈奇形・静脈奇形・混合型・症候群グループは主に形成外科医、放射線科医が担当、毛細血管奇形・乳児血管腫グループは主に形成外科医、皮膚科医が担当、リンパ管系グループは主に小児外科医、形成外科医、小児科医が担当した。ガイドライン総説も各グループから選ばれた担当者が作成した。総説基礎分野は病理医、分子生物学研究者が担当した。

また本ガイドラインのうちリンパ管系は、前述の通り田口班、臼井班との共同作成とな

り、主に軟部・体表リンパ管疾患は三村班、頸部胸部疾患は臼井班、腹部疾患は田口班で作成され、最終的に本ガイドラインに統一された。ガイドライン作成グループおよびSRチームは同じメンバーが担当した。

6. 作成工程

本ガイドラインは2014年に発表された「Mind 診療ガイドライン作成の手引き 2014」および「Mind 診療ガイドライン作成マニュアル Ver.1.0～2.0」に従って改訂された。ガイドライン作成組織は新たなガイドラインの作成方法は不慣れであったため、2014年度は新規に10個のCQを設定し、Mindsの手法に倣って文献検索、システマティックレビューを行い、推奨案・解説案の試作を行った。2015年度から2016年度にかけて本格的な改訂作業にとりかかり、三村班では13個のCQを改訂し、1個のCQを新たに加え、対象となったCQは24個であった。ガイドラインは田口班、臼井班との共同作成であったため、田口班CQ4個、臼井班CQ5個を併せ、計33個のCQとなった。

文献検索に関しては各々のCQ毎に文献検索のためのキーワードを設定し、1980年から2014年9月末にかけて出版された文献をPubmed、Cochrane Library、医学中央雑誌を用いて検索した。文献検索は特定非営利活動法人日本医学図書館協会に依頼した。作成方法は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準じたが、エビデンスが乏しい、あるいはエビデンスが弱いCQ推奨の決定には作成グループの議論およびその合意を反映させた。

こうして多領域専門医が作成し、多領域専門医のコンセンサスを得たガイドラインが作成された。各グループに分かれて作業が行われたため、作成された推奨文の書式にばらつきが生じたが、複数の研究班で作成された経緯があり、スコープに従っていれば各グループの意向を尊重した。

ガイドライン草案は2016年12月に完成し、2016年12月から2017年1月にかけて日本形成外科学会、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に査読を依頼し、査読結果から修正を行った。また2016年12月から2017年1月にかけて「血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班ホームページにガイドライン案が公開され、パブリックコメントを募った。関係する2つの患者会「血管腫・血管奇形患者会」「混合型脈管奇形の会」にガイドライン案を提示し、コメントを受けた。これらを基にガイドライン案が検討・ブラッシュアップされ、CQ推奨、解説が完成した。平成29年3月に最終化され完成した。ガイドライン作成工程の日程表は別表に示す。

ガイドラインの作成工程(タイムテーブル)

平成26年度	予備会議 5月	第1回全体 班会議 6月	ガイドライン 作成会議 7月	8-9月	9-10月	10-11月	第2回全体 班会議 12月	12-3月
診療ガイドライン		ガイドライン改定の タイムスケジュール を決定 組織・責任者決定						
ガイドライン 統括委員会								
ガイドライン 作成グループ			本年度作成す るCQを検討				推奨案提示	本年度新規 ・改定分の 案を完成
SRチーム				システムティック レビュー				
医学図書館協会				文献検索				

平成27年度	第1回全体班会議 5月	5-6月	7-9月	第2回全体班会議 9月	9-12月	第3回全体班会議 12月	2月
診療ガイドライン	スコープの決定 当該年度分CQ決 定			進捗状況の確認		診療ガイドライン改 訂案提示	
ガイドライン 統括委員会		SRチーム、 ガイドライン作 成グループの 編成					
ガイドライン 作成グループ					推奨作成		推奨完成
SRチーム			システムティック レビュー				
医学図書館協会		文献検索					

平成28年度

	4-5月	第1回 全体班会議 5月	5-6月	第2回 全体班会議 7月	7-11月	第3回 全体班会議 11月	12-1月	第4回 全体班会議 1月	2月
診療ガイドライン									ガイドライン 完成
ガイドライン 統括委員会							外部評価依頼 ・関連学会へ査読 依頼 ・パブリックコメント 収取	最終化	
ガイドライン 作成グループ	グループ内 での推奨 案・総論の 修正	平成27年度作成分 推奨、総説の検討	推奨、総説 草案の作成 (平成26年度分 の推奨も作成)	ガイドライン草案 の検討	ガイドライン草案 の修正	ガイドライン草 案の完成		コメントの検討 最終化	
SRチーム			平成26年度作 成分のSRレ ポートを完成						

第2章

スコープ

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

①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などを文献をもとに検討する。

②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。

③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 β ブロッカーの有効性や、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。

④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。

⑤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。

⑥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。

⑦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

①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。

②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、適切なものはいつか？
- 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) 顔面ミクロシ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 2 8. (田口班 T4) 腹部リンパ管奇形(リンパ管腫)治療における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ンハ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。

①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。

②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。

文責 三村秀文

第3章

総説

1. 総論

1. ISSVA分類

従来、「血管腫 (hemangioma)」「リンパ管腫 (lymphangioma)」「血管性母斑 (vascular birthmarks)」等と呼称されてきた脈管病変には、本質的に病態の異なる多様な病変が混在している。しかし、病変部位・症状・年齢等により患者の初療科が多岐に渡ること、そして診療科毎に疾患概念の捉え方、呼称の慣習、そして治療方針が異なることにより、多くの患者を適切なマネジメントから遠ざけてきた。この問題の解消のため、the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) は、病態の本質的な違いに基づく疾患名の整理と共通言語化を目指して脈管異常(vascular anomalies)の系統的な分類に取り組んできた。その源流は、1982年にMullikenと Glowackiが、血管内皮細胞の増殖性の有無に着目し、乳児血管腫(infantile hemangioma)と脈管奇形(vascular malformation)が異なる病態であると報告したことに端を発する¹⁾。そこで報告された乳児血管腫と脈管奇形の基本的な相違点を表に示す(表1)。乳児血管腫は内皮細胞の増殖を経て次第に消退する経過が特徴である。一方、脈管奇形は成長に比例して増大し、治療しなければ生涯存続する。

その後、Mullikenらが中心となり1992年にISSVAが創設され、2年毎にワークショップを開催し、疾患の分類や改訂に取り組んできた。1996年にローマでのワークショップで採択されたISSVA分類(表2)では、脈管異常は、脈管性腫瘍(vascular tumors)と脈管奇形の二群に大別された²⁾。このISSVA分類は、世界共通言語としてなるべく単純化を配慮したため、非常に簡素なものであった。2000年以降は、病理学的あるいは分子生物学的な研究の進歩により、新たな病態や様々な亜型の存在が明らかになるとともに、列挙すべき疾患が急激に増加した。また、脈管奇形を低流速(slow-flow)か高流速(fast-flow)かに分けることも治療方針上、重要であった。しかし、ISSVA自身の専門家達により独自にアップデートされた分類ではその枠組みに限界が生じてきた³⁾。また、分子生物学的研究の進歩により各疾患の原因遺伝子も次第に解明され始め、原因遺伝子に基づく分類も盛り込むことが考慮された。そこで2014年にメルボルンでのワークショップで、18年ぶりに新ISSVA分類(<http://www.issva.org>よりPDFダウンロード可)が正式に改訂された(表3)⁴⁾。

新ISSVA分類では、複数の表が階層的に整理されており、最初の概略表(表3)で、脈管性腫瘍は、良性群・境界群・悪性群の3つに分類され、脈管奇形は、「単純型」「混合型」「主幹型」「関連症候群」の4つの枠組みに分類されている。「単純型」は、主たる脈管成分によって、毛細血管奇形(capillary malformation, CM)、静脈奇形(venous malformation, VM)、リンパ管奇形(lymphatic

malformation, LM)及び動静脈奇形(arteriovenous malformation, AVM)が含まれる。「混合型」は、複数の脈管成分が混在したもので、種々の組み合わせが挙げられる。「主幹型」は、解剖学的名称を有するような血管やリンパ管の欠損、起始・走行異常、低形成・狭窄・拡張・瘤化・短絡、及び胎生期血管遺残が含まれる。「関連症候群」は、脈管奇形に加えて、脚長差や片側肥大など軟部組織や骨格異常を合併するものが含まれている。さらに、現時点では脈管性腫瘍か脈管奇形か分類不能な病変も存在しており、「分類困難な病変」として、疣状血管腫・被角血管腫やカポジ肉腫様リンパ管腫症などを挙げている。

ISSVA分類は、脈管異常に関する根本的で体系的な分類であり、脈管性腫瘍と脈管奇形の正しい識別により、適切な診断及び治療方針に役立つものであり、国際的にも標準化されつつある。しかし、本邦では、ISSVA分類は十分認識されておらず、いまだ慣用的用語がしばしば使用されているのが現状であり(表4)、ISSVA分類の普及が待ち望まれる。

<文献>

- 1) Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:412-422.
- 2) Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: Hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol*. 1997;24:701-710.
- 3) Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Cambridge University press, New York, 2007. p 1-18.
- 4) Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136:e203-214.

表1 Infantile hemangiomaとvascular malformationの相違点

	Infantile hemangioma	Vascular malformation
発症時期及び経過	乳幼児期	治療しなければ生涯続く
経過	(増殖期, 退縮期, 消失期)の3期がある	成長に比例して増大 / 少しずつ増大
男:女	1:3~9	1:1
細胞	内皮細胞のturnover亢進 肥満細胞数の増加 基底膜の肥厚	内皮細胞のturnover正常 肥満細胞数正常 基底膜は薄い
増大の起点	ない(不明)	外傷, ホルモンの変化
病理	増殖期, 退縮期, 消失期に応じて特徴的 GLUT1+	CM, VM, LM, AVMそれぞれの特徴 GLUT1-
治療	自然消退, 薬物治療, 手術, レーザー	病変に応じてレーザー, 手術, 塞栓療法, 硬化療法など

GLUT1=glucose transporter 1

表2 ISSVA classification of vascular anomaly (1996, Rome)

Tumors	Malformations
Hemangioma	Simple
Other	Capillary (C)
	Lymphatic (L)
	Venous (V)
	Combined
	AVF, AVM, CVM, CLVM,
	LVM, CAVM, CLAVM

*ISSVA = The International Society for the Study of Vascular Anomalies.

表3 New ISSVA classification of vascular anomaly (2014, Melbourne) (原文は www.issva.org)

Vascular anomalies				
Vascular tumors	Vascular malformations			
(Benign) Infantile hemangioma, etc.	Simple	Combined	of major named vessels	associated with other anomalies
(Locally aggressive or borderline) Kaposiform hemangioendothelioma, etc.	CM LM VM AVM * AVF *	CVM, CLM LVM, CLVM CAVM * CLAVM * others	Affect lymphatic, veins, arteries Anomalies of origin, course number, length, diameter, valves, communication, persistence	Klippel-Trenaunay syndrome Parkes Weber syndrome Serrvalle-Martorell syndrome Sturge-Weber syndrome etc
(Malignant) Angiosarcoma, etc.				
Provisionally unclassified vascular anomalies				
Verrucous hemangioma Angiokeratoma Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) PTEN (type) hamartoma of soft tissue, etc.				

* high-flow lesions

表4 ISSVA分類と従来の分類の対比:

従来の分類		ISSVA分類	
		脈管性腫瘍	vascular tumor
いちご状血管腫	strawberry hemangioma	乳児血管腫	infantile hemangioma
		脈管奇形	vascular malformation
単純性血管腫	hamangioma simplex	毛細血管奇形	capillary malformation
毛細血管拡張症	teleangiectasia		
ポートワイン斑	portwine stain		
リンパ管腫	lymphangioma	リンパ管奇形	lymphatic malformation
	cystic hygroma		
海綿状血管腫	cavernous hemangioma	静脈奇形	venous malformation
静脈性血管腫	venous hemangioma		
筋肉内血管腫	intramuscular hemangioma		
滑膜血管腫	synovial hemangioma		
動静脈血管腫	arteriovenous hemangioma	動静脈奇形	arteriovenous malformation

※典型的な組合せの例を示しているが、明確な対応ではなく、実際とは異なる場合もある。

2. 画像診断

①画像診断 総論

1. 脈管奇形の画像診断に使われるモダリティ(単純写真、US、CT、MRI)の特徴と選択、および撮影方法

脈管性腫瘍・脈管奇形の診療における画像診断の役割は、(1) 診断（局在、広がり、他疾患との鑑別）、(2) 治療計画、(3) 治療後評価・経過観察である。

用いられるモダリティは超音波検査、単純X線写真、CT、MRIである。中でも、診断能と侵襲性の観点から超音波検査とMRIが中心となる。血管造影は侵襲があるので、診断のみを目的として行うことは基本的に勧められない。これらの中から、疑われる病変の種類と画像診断の目的に応じてモダリティとその撮影方法を選択する。ただしcapillary malformationなど体表に限局する病変は視診や臨床経過で診断しやすいため、必ずしも画像診断を必要としない。臨床所見に上記のモダリティから得られる画像所見を組み合わせ、venous malformationやlymphatic malformationのようなslow-flow vascular malformationとAVMのようなfast-flow vascular malformationおよび脈管性腫瘍を分類し、治療方針を決定する（図1）。

超音波検査は簡便、安価、低侵襲かつ空間・時間的な分解能に優れたモダリティであり、脈管性腫瘍・脈管奇形を疑った際の第一選択となる。超音波検査の基本はB (brightness)モード画像であり、乳児血管腫を代表とする血管性腫瘍は低～等輝度の充実性病変として、脈管奇形は正常組織の中に存在する種々の形態をした脈管様の低輝度病変として認められることが一般的には多い^{1,2)}。Bモード画像にカラードプラーを重ねて表示することで、病変内部の血流の有無、血流の速さや向きをリアルタイムに評価できる。パルスドプラー法ではある一点における血流の経時的な変化を表示でき、動脈性の拍動流と静脈性の定常流を区別できる。Bモード画像にドプラー検査を組み合わせることで、脈管性腫瘍・脈管奇形の診断と分類の鑑別がおおよそ可能である^{2,3)}。ただし、超音波検査は比較的浅い部位の病変の評価には有用だが、頭頸部や関節内など骨に隣接する病変や深部の病変の評価、大きな病変の広がり診断は難しい。

MRIは軟部組織において高いコントラスト分解能を有しており、脈管性腫瘍・脈管奇形を含む軟部病変の診断に優れたモダリティである。MRIでは病変の部位に応じて適切なサイズのコイルを選択し、軸位断像に冠状断像あるいは矢状断像を加えた二方向以上からの評価が望ましい。

基本となるMRIのシーケンスはspin echo (SE)またはfast SE (FSE)法のT1WIと、脂肪抑制T2WIまたはshort TI inversion recovery (STIR)である^{4,7)}。脂肪抑制T2WIあるいはSTIRでは、脈管性腫

瘍・脈管奇形の多くが強い高信号を呈する一方で周囲の脂肪組織の信号が抑制され、病変部とのコントラストが明瞭となって病変の範囲が明確となる⁸⁾。SEあるいはFSE法のT2WIは省略しても良いが、STIRはT2WIと比べて周囲の正常組織のコントラストが悪いため、T2WIを撮像しない場合にはSTIRを短めのTEに設定したほうが全体像を評価しやすい。MRIで脈管性腫瘍は限局性の腫瘍性病変として、脈管奇形は複数の組織にまたがって浸潤性に広がる脈管様あるいは嚢胞状の病変として認められることが多い⁹⁾。またfast-flow vascular malformationや脈管性腫瘍の一部は動脈性の血流の速い血管構造を有しており、これはSEあるいはFSE法でflow voidによって内腔が無信号となった脈管様構造として認められる。Slow-flow vascular malformationでは病変内の血流は遅いあるいは乏しいため、flow voidは認められない。さらにvenous malformationでは静脈石と呼ばれる小さな石灰化が特徴的所見である。静脈石もflow voidと同じくSEあるいはFSE法で低信号の構造として描出されるが、血管と異なり結節状で連続性が追えないこと、T2*のようなグラディエントエコー法(GRE)では血管が高信号となるのに対して静脈石では低信号を示すこと、造影効果がないことといった点から鑑別することができる⁷⁾。それでも鑑別が難しい場合には、超音波検査や単純X線写真/CTの所見とあわせて判断するとよい。これらの画像で病変の質的診断や広がり、周囲の正常組織との位置関係を評価する。病変の形態やflow void、静脈石の有無などから脈管性腫瘍・脈管奇形の診断や分類の鑑別はある程度まで可能であるが¹⁰⁾、できれば造影剤を用いたほうがより正確である^{11,12)}。

造影剤を使用する場合、通常の造影MRIのみならずMR angiography (MRA)を撮像することで、病変部における血管の走行や血行動態を詳しく知ることができる。一般的な造影MRAは造影剤を急速静注しながら同部位を数十秒単位で繰り返し撮像するものであり、FLASH (Siemens社)、SPGR (GE社)、T1-FFE (Philips社)といった3D T1WI fast GRE法のシーケンスが用いられる。近年はtime-resolved MRAという高速撮像法も普及してきており、これは一般的な造影MRAより時間分解能が高く、秒単位の短い時間で繰り返し同部位を撮像することができる。したがってtime-resolved MRAでは動脈血流と静脈血流の区別ができるだけでなく、feeding vesselの描出、シャントの有無、血流の方向や造影剤到達時間の計測など詳細な血行動態までも評価でき、特に治療計画において役立つ^{4,7,8,12-14)}。Time-resolved MRAの撮像には、TWIST・TREAT (Siemens社)、TRICKS (GE社)といった3D T1WI fast GRE法のシーケンスが用いられる。これら造影MRAに続いて、最後に造影後脂肪抑制T1WIを撮像する。これを造影前の画像と比較することで、非常に遅い血流を含めて病変内部に血流があるかどうかの評価が可能となる。この際にもSEあるいはFSE法のT1WIよりVIBE (Siemens社)、THRIVE (Philips社)、LAVA (GE社)といったGRE法の3D-T1WIを用いたほうが、撮像時間が短く空間分解能も高い^{4,7)}。これら3D撮像法で得られた画像データは高い空間分解能に加え薄い連続スライスと等方向ボクセルといった特徴を有しており、造影前後でのsubtraction画像や3D再構成画像(maximum intensity projection : MIP、volume rendering : VR)を容易に作成できるの

で適宜利用するのがよい。ただし、3D撮影にはブラーリングというデメリットもあり、体動には弱いなどの弱点もある。また各施設間でMRIのスペックは異なるため、各施設のMRI装置の特性に応じて、放射線診断医と連携し、各施設でMRIの最適化を行い、撮像法を選択することが重要である。造影剤に関しては初回検査時や治療計画を立てる際には使用することが望ましいものの、目的に応じて使い分ける必要がある。サイズの経過観察目的のみの場合には省略しても良い。なお、MRIは被曝がなく安全に行える検査であるが、乳幼児の場合にはしばしば鎮静が必要となることに留意する必要がある。

脈管性腫瘍・脈管奇形の診療における単純X線写真の役割は限定的だが、病変に近接する骨・関節への浸潤を評価するのに有用なことがある。骨に浸潤している場合には、骨びらんや骨硬化、時に骨膜反応や病的骨折を認めたり、関節に浸潤している場合には、関節の変性・変形性変化を認めたりすることがある。また、単純X線写真は骨軟部組織の成長異常（脚長差など）や静脈奇形における静脈石の検出にも有用である¹⁾。静脈石は小さな円形の石灰化結節として描出される。

CTも単純X線写真と同様に骨・関節の評価や静脈石の検出に優れる。さらにCTでは病変の局在や周囲の解剖なども評価可能であるが、病変の広がり診断の点ではコントラスト分解能の高いMRIの方が正確であることが多い⁶⁾。しかし、CTではダイナミック造影を行うことで、病変の血行動態を評価することができる。特にfast-flow vascular malformationにおいてはfeeding arteryとdraining veinを同定し、CT angiography (CTA)を作成することが治療計画の上で役立つ。一方でCTは放射線被曝の問題があり、頻回のCT検査や無用なCTAの撮影は避けるべきである。特に血管腫・脈管奇形の患者は成長発達期にある乳幼児や小児に多く、放射線被曝を伴う検査については「合理的に達成できる限り低くする (As Low As Reasonably Achievable : ALARA)」の原則にのっとり、被曝のリスクを考慮した上で検査されなければならない。

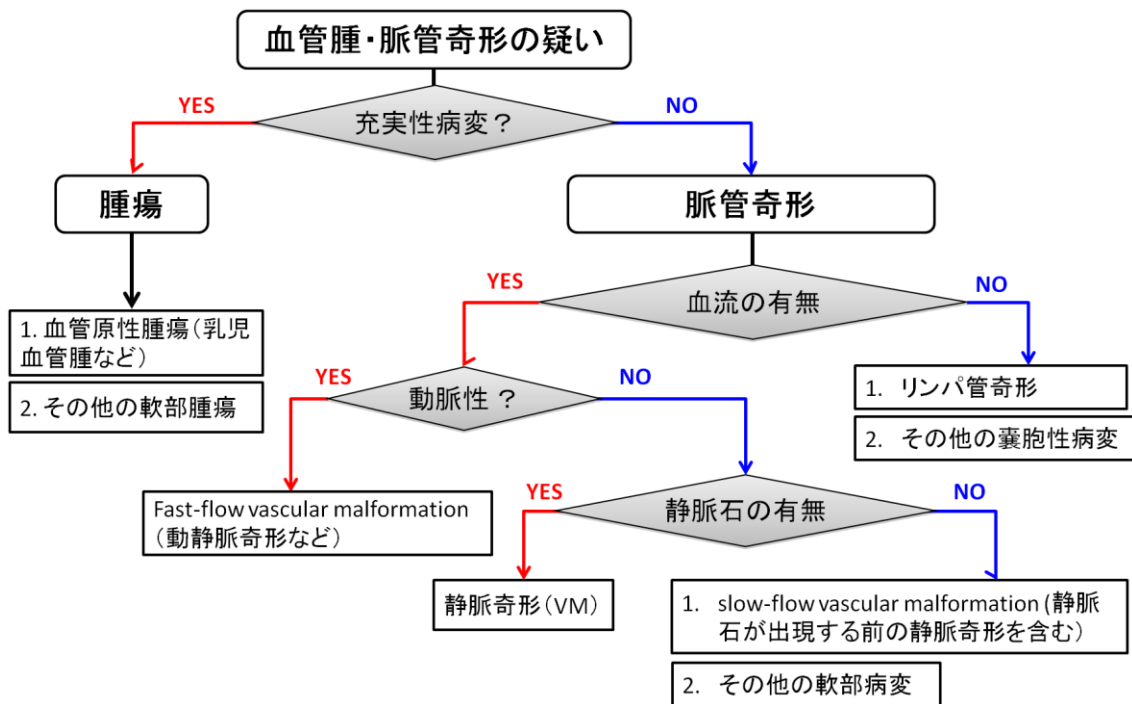


図1. 診断のフローチャート(文献13, 15より改変して引用)

②画像診断 血管性腫瘍・血管奇形

1. Slow-flow vascular malformation (リンパ管奇形を除く)

(a) 静脈奇形 (Venous malformation) (図 2, 3)

<一般事項>

脈管奇形の 44-64%に相当し、最も頻度が高い¹⁶⁾。形態的には嚢胞状、静脈瘤状、拡張静脈様の管腔様構造、海綿状と様々な形態を呈することが知られている¹⁷⁾。

静脈奇形は生下時にすでに存在するものが多いとされるが、症状が発現するのは小児期後期から青年期が多い。皮下組織にある場合はほのかな青さを持った柔らかい圧迫可能な非拍動性の腫瘍として確認される¹⁸⁾。思春期や妊娠でのホルモン変化、血栓症や感染症、外傷、不完全治療が増悪する因子となる。血管性腫瘍とは異なり侵入性で皮下組織や筋層など幾つもの層に渡り分布する。

病変分布は 40%が四肢、40%が頭頸部、20%が体幹である¹⁶⁾。静脈奇形は近傍の静脈に僅かな連続性を有する大小の異型性静脈から構成され、99%が孤発性かつ局所性分布である¹⁹⁾。

治療前評価には病変のサイズ、位置、流速の情報が必要で、特にびまん性の病変だと血流の速い静脈との交通性の評価が重要である。

<超音波>

一般的には周囲の組織に比して均一あるいは不均一な低エコーの腔をもつ病変が浸潤性に分布するが、限局性分布のものや、海綿状構造を呈するもの、無エコーの拡張蛇行した静脈瘤様構造を呈するものまで様々である²⁰⁾。通常は圧迫で内腔が虚脱する所見がみられるが、小さな腔の集簇した病変は高輝度に描出され圧迫で虚脱しにくいことがある。音響陰影 (acoustic shadow) を伴う高輝度結節として描出される静脈石は、静脈奇形に特異度が高い所見である³⁾。ドプラでは、単相性 (monophasic) で、低速の血流が確認できるが、20%の静脈奇形はドプラで血流が確認できない³⁾。これは血流が遅過ぎて確認できない場合と血栓形成により実際に血流がない場合の両者がある⁶⁾。圧迫やバルサルバ法を用いると内部にドプラシグナルが確認しやすいことがある。

<MRI>

通常、内部信号は T1 強調像で中間から低信号、T2 強調像や STIR で高信号を呈する。場合によっては、沈殿した血球成分を反映して fluid-fluid レベルを呈する。血栓や出血がある場合は、T1 強

調像で不均一な高信号を呈することが多い。静脈腔のサイズが大きい病変は嚢胞様の高信号が T2 強調像で見られるが、小さな静脈チャンネルの病変は充実性で中間信号に描出される。

診断に特異的な所見は静脈石が検出できるときであり¹³⁾、静脈石はどのシーケンスでも低信号の結節状構造ないし点状構造として確認される。脂肪抑制の T2 強調像や STIR は病変進展範囲の検出に優れ⁵⁾、皮下脂肪織から筋肉、筋膜、時には骨、腱、関節内にも病変が及ぶ。四肢では長軸に沿って筋膜と平衡に分布する傾向がある¹⁰⁾。

治療方法を決定するに当たっては、病変の血流評価が重要で、MRI 上、病変が低速であるとする判断基準は SE 法 (スピンエコー法) で病変内部に flow void が見られない事である^{8,10,18,21,22)}。場合によっては低信号の筋状構造や隔壁、血栓化した脈管、静脈石などが flow void 様に見えたりするが、造影後の T1 強調 GRE 法 (グラジエントエコー法) にて flow void は造影される点において鑑別が可能である²²⁾。

ダイナミック造影では病変に緩徐に造影剤が満たされていく所見が得られ、拡張蛇行した脈管構造内に造影効果が確認される^{8,10)}。通常は造影後 90 秒程度で病変に造影剤が到達し、AVM より明らかに遅い²¹⁾。造影遅延相では通常びまん性の造影効果を認める^{4,22,23)}。深部静脈との連続性がある静脈奇形は深部静脈血栓のリスクが高く、治療計画をたてる上でこの評価が重要であり²³⁾、遅延相の造影 MRI はこの描出に適している²⁴⁾。明らかなドレナージ血管がないことや、境界明瞭な病変は経皮的な硬化療法で良い結果が得られる所見とされる^{9,13,25)}。

静脈奇形は周囲組織の浮腫や線維脂肪性の間質を合併するが、mass effect は一般的には伴わない^{5,23,26)}。通常と違った特徴があるようなら生検が必要である^{23,26)}。

<血管造影>

診断目的に血管造影が施行されることは通常ない。治療目的で行われる病変部の直接穿刺造影は、硬化療法のリスク推察には役立つ。直接穿刺による造影所見から、孤発性病変で還流血管が明らかではないもの、正常血管への還流がみられるもの、異型性のある還流血管が見られるもの、静脈拡張がみられるものの 4 型に分類し、硬化療法による塞栓リスクを判断している報告がある^{6,27)}。異型性のある還流血管が見られるもの、静脈拡張がみられるものは硬化剤が全身に流れるリスクがあり治療適応について慎重に検討する必要があるとされる。

<CT>

超音波やMRIに比べて情報は少ないが、静脈石、骨浸潤の評価には利用可能である。また脂肪成分の検出も可能である。病変は低吸収あるいは不均一な吸収値を呈し、遷延性の造影効果を伴うものが一般的である。CTは、MRIに比して進展範囲を評価するには適さない⁶⁾。

<単純写真>

軟部腫瘍の存在や静脈石を検出することができる。また、骨の直接浸潤や合併する過成長などの評価も可能である。

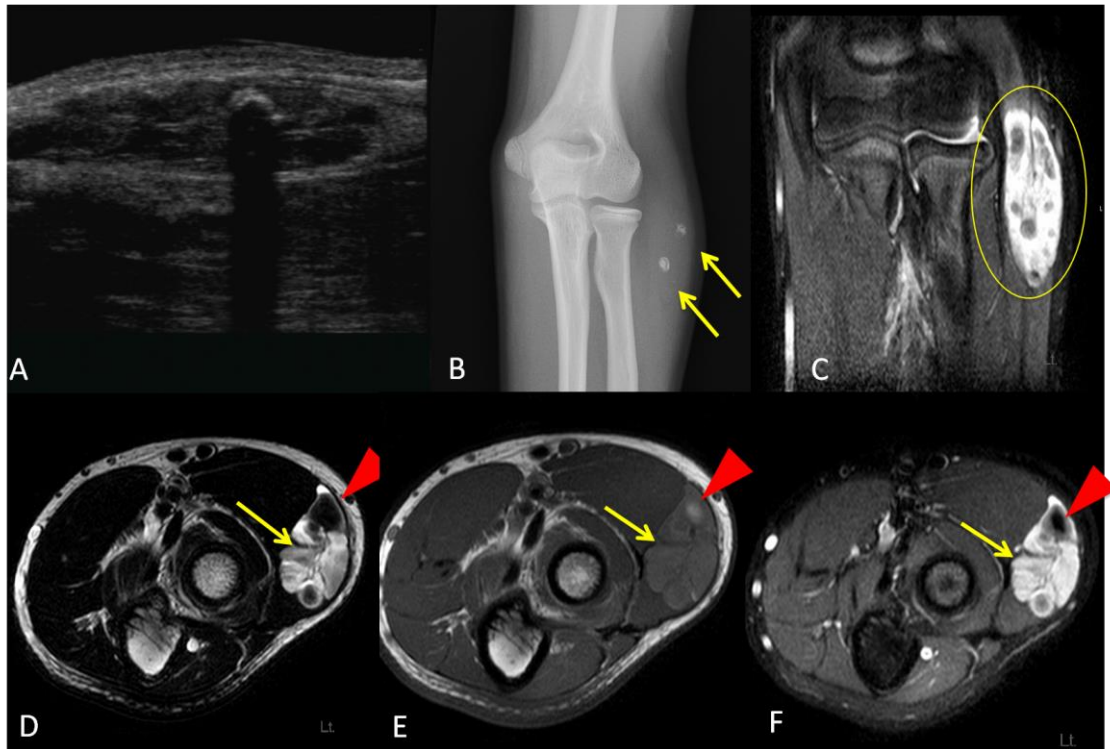


図 2. 10 歳代 男児 静脈奇形 Venous malformation

(A) 超音波(Bモード)像：静脈石は音響陰影 (acoustic shadow)を伴う結節構造として確認される。
 (B) 肘関節部単純写真：肘関節外側の軟部組織が腫脹し、内部に静脈石と考える石灰化を認める(矢印)。
 (C) MRI, STIR 冠状断像：同部位に一致して高信号を示す軟部腫瘍があり(丸囲み)、内部に静脈石が複数みられる。単純写真で見られるより多くの結節構造があるが、石灰化する前の静脈石もMRIでは描出されるためと考えられる。
 (D) MRI, T2 強調画像 (E) MRI, T1 強調画像 (F)MRI, STIR 像：静脈奇形は大部分がT2WI、STIRで高信号、T1WIで中間信号の病変として描出される。内部には出血成分を疑わせるT2WI低信号、T1WI高信号域を認める(矢頭)。静脈石はいずれのシーケンスでも低信号の類円形構造として描出される(矢印)。

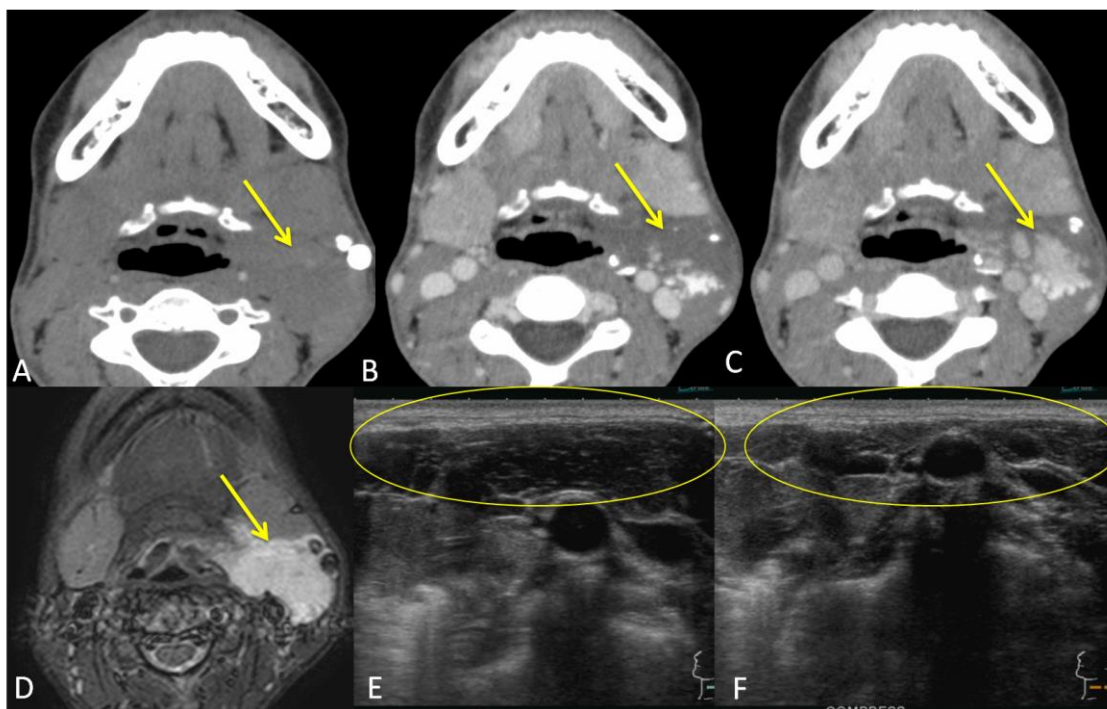


図 3. 30 歳代 女性 静脈奇形 Venous malformation

(A) 単純 CT (B) 造影 CT 静脈相造影 (C) CT 遅延相(2 分後) (D) MRI、STIR 像：単純 CT では類円形の静脈石を認める。静脈相で病変内部に造影剤の不均一結節状の造影効果がみられ、遅延相で周囲への広がりが見られている(矢印)。病変を STIR 像と比較すると、CT の遅延相でも病変部全体は造影されていない事がわかる。病変内部が非常に遅い血流の病変である事を反映している所見と考える。(E) 超音波 B モード圧迫前 (F) 圧迫後：超音波プローベにより病変部を圧迫した際の所見の変化を示している。圧迫により容易に病変が扁平化している(丸囲み部分)。

(b) 毛細血管奇形 (Capillary malformation)

Slow-flow の脈管奇形である。皮膚、粘膜の毛細血管の拡張病変である。表層の病変であり通常、画像検査は必要とならない²⁸⁾。

(c) リンパ管奇形 (Lymphatic malformation)

Slow-flow vascular malformation に含まれる、別項記載。

2. Fast-flow vascular malformation (とくに AVM)の画像診断

動静脈奇形 (AVM: arteriovenous malformation) (図 4)

<一般的事項>

毛細血管を介さない動静脈の吻合異常であり、動静脈シャントを単一～複数有する。シャント部は異常血管の集合体である nidus や様々な太さの動静脈瘻を形成し、流入・出血管の拡張・蛇行・瘤化など二次的变化を伴う。生下時から存在し、成長とともに増大する。思春期や妊娠などホルモンバランスの変化や外傷を契機に増悪しやすい。臨床所見の分類には、Schöbinger 分類(表)が用いられる²⁹⁾。

<超音波>

B モード像では正常組織の中に低輝度を示す拡張・蛇行した血管を認める。カラードプラ法ではモザイク状のカラー表示が見られる。パルスドプラ法では、流速の早い拍動性のある乱流・シャント波形を認める⁹⁾。

<MRI>

拡張した流入動脈や nidus は T1 強調像、T2 強調像にて無信号の flow void として認められる。MRA は流入動脈や流出静脈の立体構造を見るのに有用である。3D fast gradient echo (GRE)をベースにエコーシェアリング法を利用した time-resolved MRA は、高い時間分解能と空間分解能の両立が可能であり、流入動脈のみの画像、shunt 部の同定、早期静脈還流の描出も可能となる¹⁴⁾。拡張血管および nidus 周囲の介在する軟部組織は T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を呈し、造影後脂肪抑制 T1 強調像で強く造影される。

表 : Schöbinger 分類 (文献 28 より改変して引用)

Stage I	静止期	皮膚紅潮、発赤
Stage II	拡張期	異常拍動音の聴取、増大
Stage III	破壊期	疼痛、潰瘍、出血、感染
Stage IV	代償不全期	心不全

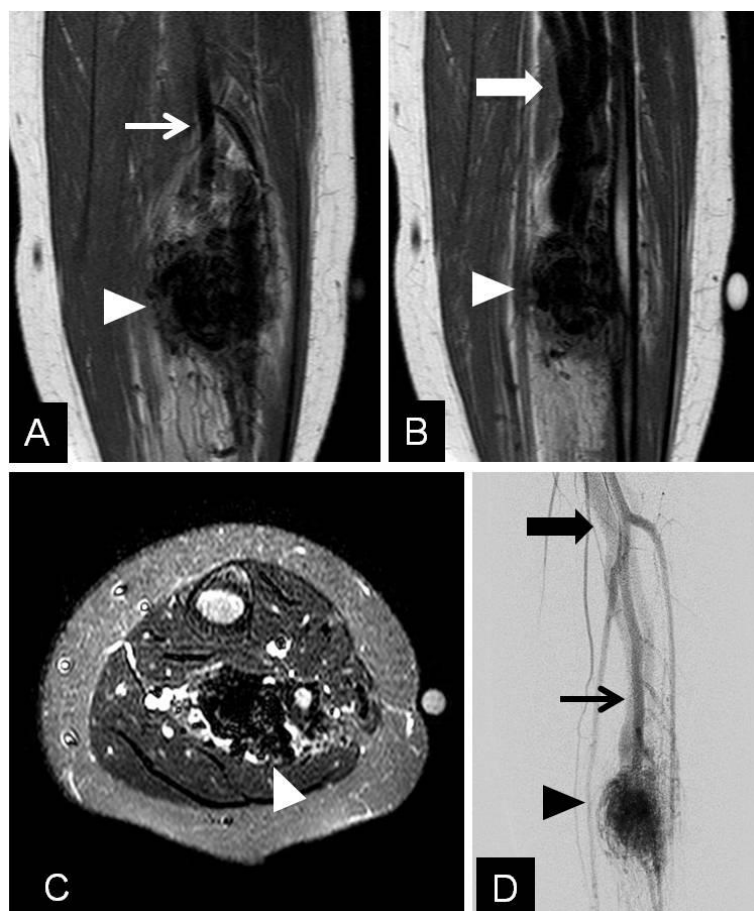


図4. 10歳代 男児 動静脈奇形 AVM : Schöbinger 分類 stage II (拡張期)

右下腿深部に、(A, B) T1 強調矢状断像や(C) 脂肪抑制 T2 強調像で低信号を呈する nidus (A, B, C; 矢頭)、拡張した流入動脈 (A; 矢印)と流出静脈 (B; 太矢印)を認める。(D) 血管造影検査では nidus (矢頭)、拡張した腓骨動脈 (矢印)と早期静脈還流(太矢印)を認める。

3. 混合型脈管奇形

混合型脈管奇形は、2つ以上の脈管奇形病変が混在した病変を有するもので、以下のように様々な種類があり、症候群の徴候の一部としての合併も知られている。

- Capillary–venous malformation
- Capillary–lymphatic malformation
- Lymphatic–venous malformation
- Capillary–arteriovenous malformation
- Capillary–lymphatic–arteriovenous malformation

画像所見

混合する脈管奇形に相当する画像所見が得られるが、各々の脈管奇形の所見については各項のとおりである。混合型脈管奇形を合併する症候群については、別項の通りである。

4. 血管性腫瘍(とくに乳児血管腫と Kaposiform hemangioendothelioma)の画像診断

(a) 乳児血管腫 (infantile hemangioma) (図 5)

<一般的事項>

いちご状血管腫と同義である。約 60%は生下時には認めない。男女比は 1:3-9 で女兒に多い。好発部位は頭頸部、体幹部、四肢の順である。外観は皮下に発生した場合は strawberry appearance、深部発生では blue appearance を呈する。腫瘍は生後数週で出現し、2 歳頃まで増大する時期(増殖期)を経て、8 歳頃までに退縮 (消退期) する。

<超音波>

境界明瞭で内部は低輝度と高輝度が混在した充実性腫瘍である。カラードプラ法では、流速の速い流入動脈が確認される。

<MRI>

増殖期では境界明瞭、分葉形を呈し、T1 強調像で筋肉と等～低信号、T2 強調像で高信号を呈する。腫瘍内や辺縁に flow void による無信号域を認めるが、動静脈奇形で認めるようなシャントはない。dynamic study では早期より均一に強く造影される。腫瘍は浸潤所見に乏しく、周囲の浮腫は認めない²³⁾。退縮期では線維脂肪組織に置換されるため、T1 強調像で高信号域が出現し、造影効果は低下する²³⁾。

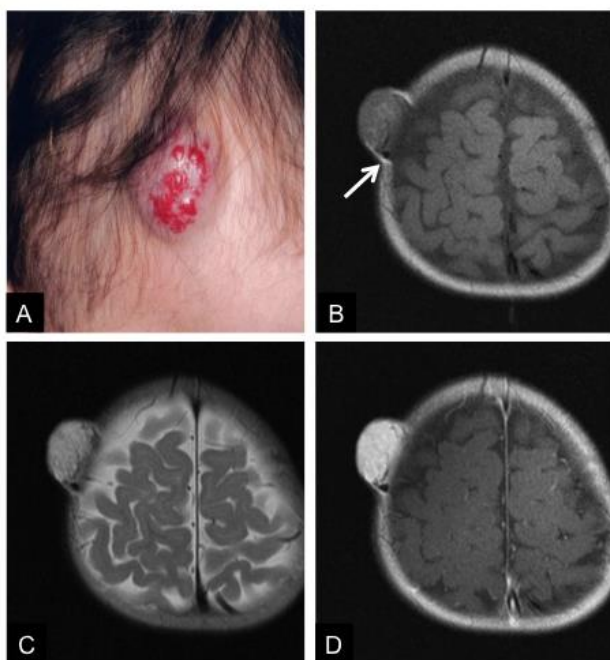


図5. 1歳 女児 乳児血管腫 Infantile hemangioma: 生後1週間目に出現

右前額部の腫瘍は strawberry appearance を呈している(A)。腫瘍は境界明瞭で、(B) T1 強調像で等信号、(C) T2 強調像で高信号を呈している。腫瘍の辺縁に flow void (→)による無信号域を認める。(D) 造影 MRI では均一に強く造影されている。

(b) カポジ肉腫様血管内皮腫 (Kaposiform hemangioendothelioma) (図6)

<一般的事項>

約半数は生下時に存在する。発生頻度は100万人あたり9人と稀な疾患である³⁰⁾。臨床所見は、皮膚の色調変化、筋肉痛、関節の可動域制限などを来す。約70%にKasabach-Merritt現象を合併する³⁰⁾。四肢、体幹部の皮膚から皮下組織に好発するが、後腹膜や縦隔などの深部にも発生することがある。腫瘍は浸潤傾向が強く、急激に増大する。とくに筋肉へ進展する場合や後腹膜発生例でKasabach-Merritt現象を合併しやすい。

<超音波>

腫瘍の境界は不明瞭であり、低輝度と高輝度が不均一に混在する。

<MRI>

腫瘍の境界は不明瞭であり、内部に小さな流入動脈や流出静脈を認めることがある。皮膚や皮下脂肪組織は肥厚し、T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を呈する。また、出血後のヘモジデリン沈着による低信号域を認める。隣接する骨を破壊することがある³⁾。

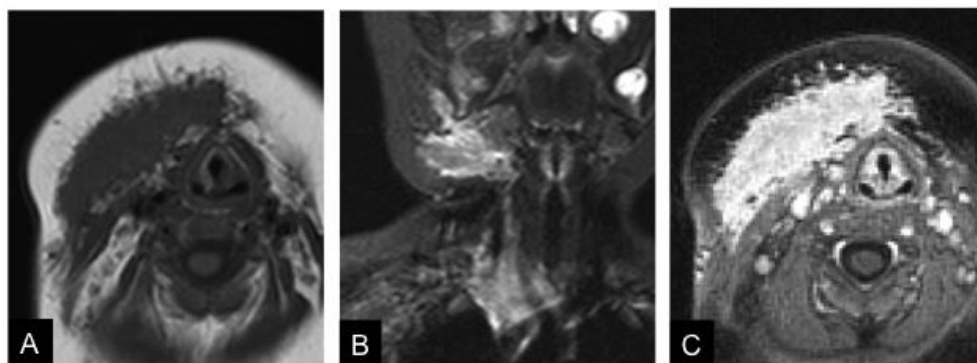


図6. 0歳 女児 カポジ肉腫様血管内皮腫 Kaposiform hemangioendothelioma

右顎下部から縦隔にかけて、辺縁不整な浸潤性の腫瘍を認める。(A) T1 強調像で低信号、(B) STIR 冠状断像で高信号を呈している。(C) 脂肪抑制造影 T1 強調像では均一に強く造影されている。

<文献>

- 1) Hyodoh H, Hori M, Akiba H, Tamakawa M, Hyodoh K, Hareyama M. Peripheral vascular malformations: imaging, treatment approaches, and therapeutic issues. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S159-71.
- 2) Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D, Mulliken JB. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology*. 2000;214(3):747-54.
- 3) Trop I, Dubois J, Guibaud L, Grignon A, Patriquin H, McCuaig C, et al. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US. *Radiology*. 1999;212(3):841-5.
- 4) Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, Norton PT, Matsumoto AH, Angle JF, et al. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics*. 2011;31(5):1321-40; discussion 40-1.
- 5) Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS, 3rd. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(3):597-608.
- 6) Dubois J, Soulez G, Oliva VL, Berthiaume MJ, Lapierre C, Therasse E. Soft-tissue venous malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues. *Radiographics*. 2001;21(6):1519-31.
- 7) Flors L, Leiva-Salinas C, Norton PT, Park AW, Ogur T, Hagspiel KD. Ten frequently asked questions about MRI evaluation of soft-tissue vascular anomalies. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(4):W554-62.
- 8) Herborn CU, Goyen M, Lauenstein TC, Debatin JF, Ruehm SG, Kroger K. Comprehensive time-resolved MRI of peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(3):729-35.
- 9) Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol*. 2010;40(6):895-905.
- 10) Rak KM, Yakes WF, Ray RL, Dreisbach JN, Parker SH, Luethke JM, et al. MR imaging of symptomatic peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(1):107-12.
- 11) Lidsky ME, Spritzer CE, Shortell CK. The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of patients with vascular malformations. *J Vasc Surg*. 2012;56(3):757-64 e1.
- 12) van Rijswijk CS, van der Linden E, van der Woude HJ, van Baalen JM, Bloem JL. Value of dynamic contrast-enhanced MR imaging in diagnosing and classifying peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(5):1181-7.
- 13) Ernemann U, Kramer U, Miller S, Bisdas S, Rebmann H, Breuninger H, et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies. *Eur J Radiol*. 2010;75(1):2-11.
- 14) Kramer U, Ernemann U, Fenchel M, Seeger A, Laub G, Claussen CD, et al. Pretreatment evaluation of peripheral vascular malformations using low-dose contrast-enhanced time-resolved 3D MR angiography: initial results in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):702-11.
- 15) Nozaki T, Nosaka S, Miyazaki O, Makidono A, Yamamoto A, Niwa T, et al. Syndromes associated with vascular tumors and malformations: a pictorial review. *Radiographics*. 2013;33(1):175-95.
- 16) Loose DA. Surgical management of venous malformations. *Phlebology*. 2007;22(6):276-82.
- 17) Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg*. 2000;37(8):517-84.
- 18) Fayad LM, Hazirolan T, Bluemke D, Mitchell S. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options. *Skeletal Radiol*. 2006;35(3):127-37.
- 19) DompMartin A, Vikkula M, Boon LM. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management. *Phlebology*. 2010;25(5):224-35.
- 20) Laor T, Burrows PE. Congenital anomalies and vascular birthmarks of the lower extremities. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1998;6(3):497-519.
- 21) Ohgiya Y, Hashimoto T, Gokan T, Watanabe S, Kuroda M, Hirose M, et al. Dynamic MRI for distinguishing high-flow from low-flow peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(5):1131-7.
- 22) Dobson MJ, Hartley RW, Ashleigh R, Watson Y, Hawnaur JM. MR angiography and MR imaging of symptomatic vascular malformations. *Clin Radiol*. 1997;52(8):595-602.
- 23) Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol*. 2009;38(6):535-47.
- 24) Konez O, Burrows PE, Mulliken JB, Fishman SJ, Kozakewich HP. Angiographic features of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). *Pediatr Radiol*. 2003;33(1):15-9.

- 25) Goyal M, Causer PA, Armstrong D. Venous vascular malformations in pediatric patients: comparison of results of alcohol sclerotherapy with proposed MR imaging classification. *Radiology*. 2002;223(3):639-44.
- 26) Yun WS, Kim YW, Lee KB, Kim DI, Park KB, Kim KH, et al. Predictors of response to percutaneous ethanol sclerotherapy (PES) in patients with venous malformations: analysis of patient self-assessment and imaging. *J Vasc Surg*. 2009;50(3):581-9, 9 e1.
- 27) Puig S, Aref H, Chigot V, Bonin B, Brunelle F. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatr Radiol*. 2003;33(2):99-103.
- 28) Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Introduction: ISSVA classification. *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*, Cambridge University Press, New York, 2007, p. 1-11.
- 29) Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(3):643-54.
- 30) Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, Alomari AI, Fishman SJ, Mulliken JB, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr*. 2013;162(1):142-7.
- 31) Robertson RL, Robson CD, Barnes PD, Burrows PE. Head and neck vascular anomalies of childhood. *Neuroimaging Clin N Am*. 1999;9(1):115-32.

③画像診断 リンパ管奇形

リンパ管奇形/Lymphatic malformation (LM)

International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)による ISSVA classification for vascular anomalies¹⁾では、リンパ管奇形/lymphatic malformations は simple vascular malformations II のひとつに分類される。リンパ管奇形/Lymphatic anomaly は、表 1 のごとく、さらに再分類される。本稿では、表に示した common (cystic) LM、GLA、LM in Gorham-Stout disease (ゴーハム病)、ならびに関連する疾患の画像診断につき解説する。

表 1: ISSVA classification for vascular anomalies¹⁾を一部改

Simple vascular malformations II
Lymphatic malformations (LM)
Common (cystic) LM
Macrocystic LM
Microcystic LM
Mixed cystic LM
Generalized lymphatic anomaly (GLA)
LM in Gorham-Stout disease (GSD)

画像診断の役割は、他の脈管奇形同様、診断（存在部位、広がり、鑑別診断）、治療法選択の補助、治療効果の判定や経過観察（合併症の診断）、である。

画像診断の役割は、他の脈管奇形同様、診断（存在部位、広がり、鑑別診断）、治療法選択の補助、治療効果の判定や経過観察（合併症の診断）、である。

なお ISSVA classification については"[issva.org/classification](https://www.issva.org/classification)" で最新版の分類が参照可能である。

(a) Common (cystic) LM

<一般事項>

病変の大きさにより、マクロシスティック型(図 1)とミクロシスティック型 (図 2)に分類されるが、両者の混在もあり、混合型と言われる。通常は無症候性の腫瘍として確認され、出血や感染で増大する^{2,3)}。静脈奇形と異なり、圧迫で虚脱はしない。急激な増大時に気道や大血管などの構造を圧迫する事で致死性病態となり得る。マクロシスティック型リンパ管奇形のほうが頻度は高く、生下時に発見されることが多いのに対し、小嚢胞性病変は生後期間を経て顕在化する傾向がある。ミクロシスティック型リンパ管奇形は皮膚に浸透するように分布するが、マクロシスティック型リンパ管奇形は主に皮下腫瘍としてみられる⁴⁾。ミクロシスティック型リンパ管奇形ではびまん性の組織肥厚と周囲のリンパ浮腫を伴うことがある^{3,5)}。発生部位は頸部領域に多く(70-80%)、特に後頸部が多い、その他腋窩領域(20%)や、まれに四肢に存在する^{2,3,6)}。四肢病変は局所の骨や軟部組織を含む肥大の原因になる。

<超音波検査>

超音波検査は浅層の限局性病変に対しては特に有用な検査法で、Bモード像でリンパ管奇形の構造的特徴が評価できる⁷⁾。マクロシスティック型リンパ管奇形が典型的には隔壁で境界された無エコー病変として確認されるのに対して⁷⁾、ミクロシスティック型リンパ管奇形が小さな嚢胞構造が高エコーとして描出されることがある⁸⁾、これは小嚢胞の無数の壁がinterfaceになるからである⁹⁾。マクロシスティック型リンパ管奇形は出血や感染により内部に高輝度のデブリス様構造や液面形成を含む。カラードプラでは小さな動静脈構造が嚢胞壁や隔壁内、周囲間質にみられるが、嚢胞内には血流は確認されない^{7,9,10)}。

<MRI>

他の血管奇形同様に、MRIはそのすぐれた組織分解能により骨内部を含め、リンパ管奇形の分布と性状を評価する最良のモダリティである。リンパ管奇形病変はT2強調画像、STIR像で高信号病変、T1強調画像で低信号病変として検出される。浸潤性に存在し、脂肪層を横切り複数の組織を侵す³⁾。周囲に拡張ないし異常形態の静脈が見られることがある^{11,12)}。マクロシスティック型のリンパ管奇形は、内部に出血や感染を伴った場合は等信号から高信号の不均一信号を呈したり²⁾、液面形成を伴う場合がある¹³⁾。嚢胞壁には僅かな造影効果が見られるが、はっきりしない場合もある、嚢胞腔内には造影効果は呈さない。これは静脈奇形が嚢胞構造内部に造影効果がみられる点で鑑別点となる¹¹⁾。ミクロシスティック型リンパ管奇形は嚢胞が小さいために嚢胞として認識しがたいことがあるが、信号は同様にT2強調画像、STIR像で高信号病変、T1強調画像で低信号病変として検出される。通常は殆ど造影効果を呈さないが、小さな嚢胞の隔壁の造影効果や混在した静脈奇形成分によ

りびまん性の造影効果がみられ³⁾、充実性腫瘍やその他の静脈奇形と鑑別が困難となることがある^{12,14)}。

<CT>

CTの有用性は、臓器特異性が低く、極めて短い時間に広い範囲を評価できるといった点である。組織分解能ではMRIに劣るものの、病変の局在や周囲臓器との関係も評価可能である。造影CTを行うことで、病変と脈管との関係も正確に評価できる。マクロシスティック型リンパ管奇形は、均一または液面形成を伴う低吸収腫瘍として描出され、造影後に壁の造影増強効果を示す²⁾。CTを行う際は、ALARAの原則にのっとり、被曝低減に努める必要がある。

<単純X線撮影>

単純X線撮影は胸部病変のスクリーニングに有用である。単純X線撮影は、比較的簡便で、経過観察に適する。

(b) Generalized lymphatic anomaly (GLA)、ゴーハム病 (Gorham-Stout disease: GSD)

<一般事項>

GLAは、骨格系、肝臓、脾臓、縦隔、肺ならびに軟部組織といった様々な臓器に病変を認める¹⁵⁾(図3)。なお、本疾患はこれまでGeneralized lymphangiomatosisとも呼ばれてきたが、腫瘍性増殖ではないとの観点から、最近ではGLAが呼称として用いられる¹⁵⁾。

GSDは、骨溶解と病変部分の脈管ならびにリンパ組織の増殖を特徴とする病態である¹⁶⁾(図4)。GSDは骨格系が主な病変の場合であるが、内臓病変を認める場合があり、臨床経過がGLAに類似する場合がある¹⁵⁾。

ISSVA分類上、暫定的に分類不能なリンパ管奇形とされているKaposiform lymphangiomatosis (KLA)はGLAの鑑別疾患として重要であるため、ここに付記する¹⁾。近年、GLAと診断されている中に、病理組織で異常な紡錘形リンパ管内皮細胞の集簇を含む症例があることがわかり、このような病理組織所見を示す場合、胸水や肺浸潤、凝固異常を伴うことが多く、予後不良であることから、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)と命名された^{17,18)}。KLAはGLA様の病変を有するが、中等度の血小板減少($100,000/\mu$ 以下)や、血胸を始めとした病変内からの出血が合併するなどの特徴を有する。このような場合には、KLAの可能性が示唆され^{17,18)}、生検での確認を要する¹⁷⁾。画像所見は

GLA と類似するが、骨格系病変周囲の軟部組織病変、造影効果を示す縦隔および後腹膜病変が目立つ傾向がある¹⁸⁾。

<単純 X 線撮影>

骨病変は、単純 X 線写真において特徴的で、GLA では多発性の骨溶解像を認めるが、骨髓に限局し、経時的に病変の大きさならびに数は増加するものの緩徐で、骨皮質を侵すことはない¹⁹⁾。これに対し、ゴーハム病では、進行性の骨皮質の吸収像が特徴的で、病変は広範囲となる¹⁹⁾。

骨病変の数はゴーハム病と比較して GLA で有意に多く、平均でゴーハム病の 7.5 病変に対し、GLA では 30.7 病変という報告もある¹⁹⁾。骨病変の分布についてもゴーハム病と GLA で異なった特徴がある。頭蓋骨、顔面骨、肋骨、胸骨、脊椎といった中軸骨格の病変は、ゴーハム病と GLA ともにほぼ全例で認められるのに対し、肩甲骨、骨盤、上下肢といった付属骨格の病変はゴーハム病で 26.3%、GLA で 87.5%と、GLA で頻度が高い¹⁹⁾。付属骨格の病変は、多くの場合、ゴーハム病では連続性であるが、GLA では非連続性である¹⁹⁾。

Common (cystic) LM 同様、胸部単純 X 線撮影は、胸部病変のスクリーニングに有用である。

<MRI>

軟部組織病変の評価は、MRI が優れる。軟部組織病変は、骨病変に隣接しており、ゴーハム病ではほぼ全例に認められる。軟部組織病変は、T2 強調像で高信号を示し、造影後に強い造影効果を認める¹⁹⁾。GLA では骨病変に隣接する軟部組織病変を認める頻度は少ない²⁰⁾。GLA の多発骨病変の評価に全身 STIR 像を推奨する報告もある²⁰⁾。

脾臓およびあるいは肝臓といった実質臓器病変は、GLA で認められる頻度が高く、MRI T2 強調画像で明瞭な高信号病変として描出される。

乳糜胸は、隣接する骨溶解により胸管あるいは胸膜のリンパ管の破綻に起因すると考えられている²¹⁾。胸水は GLA およびゴーハム病ともに半数程度に認められることから、胸水の存在により両者を鑑別することは困難である。

全身 MRI(冠状断脂肪抑制 T1 強調画像、STIR 像、造影後脂肪抑制 T1 強調画像)は、45 分から 60 分を要するものの、被曝することなく、骨、骨軟部および実質臓器を評価可能で、初診時の鑑別診断ならびに経過観察に有用である²²⁾。通常、STIR では、病変が高信号であることから、病変が低濃度となる CT より、病変の認識が容易である²²⁾。

<CT>

前述の Common (cystic) LM での記載同様、CT の有用性は、臓器特異性が低く、極めて短い時間に広い範囲を評価できるといった点である。組織分解能では MRI に劣るものの、病変の局在や周囲臓器との関係も評価可能である。

骨格系については、びまん性変化は MRI でより明瞭に描出されるが、病的骨折を来すような骨変化は CT でより明瞭に描出される場合がある²³⁾。

脾臓などの実質臓器病変は、造影 CT において低吸収域として認められる²³⁾。

胸部病変は、縦隔脂肪織ならびに肺門周囲に病変を伴う小葉間隔壁の肥厚ならびに気管支血管束の肥厚を認める²⁴⁾。胸水および肺間質影の肥厚は、縦隔病変によるリンパ流の閉塞に起因する可能性がある²³⁾。CT を行う際は、ALARA の原則にのっとり、被曝低減に努める必要がある。

<核医学検査>

リンパ液還流の異常経路の異常経路や漏出点を評価可能である。使用する薬剤は ^{99m}Tc -HSAD(人血清アルブミン)で、両側足部第 1 趾間に皮下注射し、検査部位に応じたタイミングでダイナミック撮影を行った後 SPECT(SPECT/CT)撮影を行う。胸水や腹水への核種の広がりを確認する必要がある場合は、適宜 3 時間後、6 時間後、24 時間後、といったタイミングに追加撮影を行う。

リンパ管シンチでは、筋肉内や骨内の拡張したリンパ管に核種の集積を認める²²⁾。SPECT/CT では、核種の集積部位を正確に評価できる²⁵⁾。

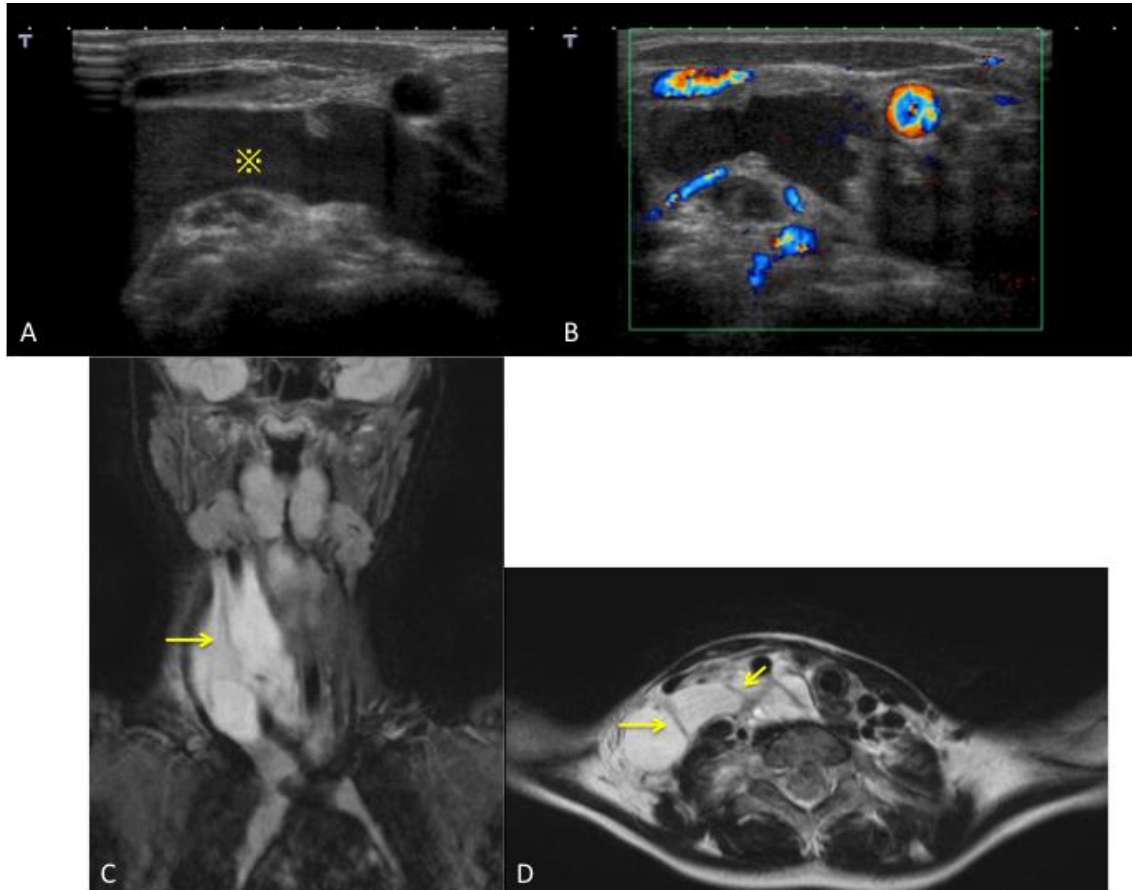
<超音波検査>

GLA や GSD の軟部組織病変に対する超音波検査の役割は、病変全体の評価と言うよりは、既知病変の経過観察と言える。骨病変に隣接して軟部組織病変を認めることが多いので、表在臓器の評価に適した、リニア型高周波探触子による走査が理想的である。

脾臓や肝臓など実質臓器病変や胸水の評価は、超音波検査と、CT や MRI それぞれの利点および欠点を考慮して行うべきである。

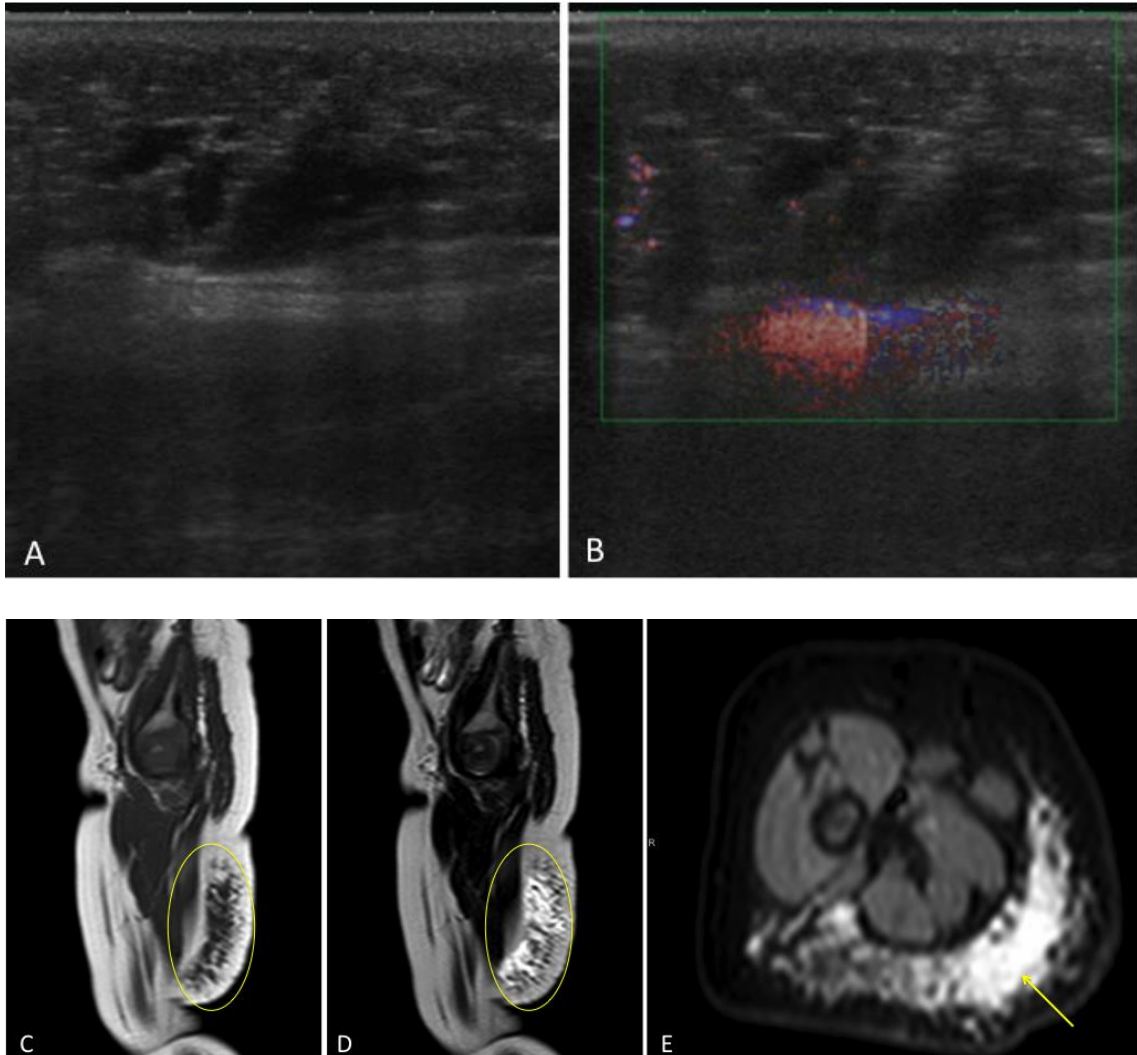
画像

図 1: 30 歳代 女性 大嚢胞性リンパ管奇形



(A) 超音波(Bモード)像、(B) 超音波カラードプラ像：病変部分 (※) は圧迫変形の無い大きな腔の嚢胞性病変で隔壁構造を伴う (矢印)、圧迫で内部に不均一輝度の内容物の対流が見られ、出血や感染による debris を見ているものである。カラードプラ像では隔壁に血流信号を認めるが、内部には血流は確認されない。(C) MRI T2 脂肪抑制冠状断画像、(D) T2 強調画像水平断像：病変部は T2 強調画像で高信号を呈し、内部には低信号の隔壁構造を認める (矢印)。

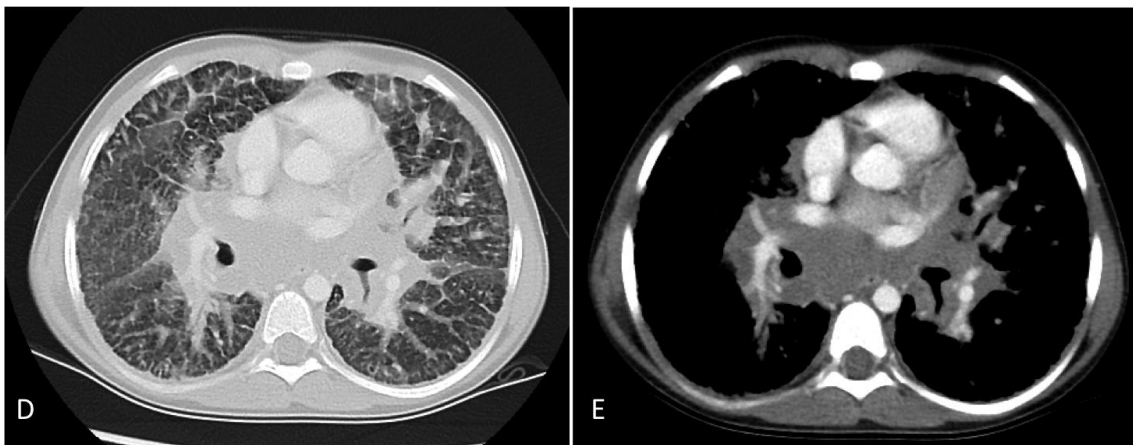
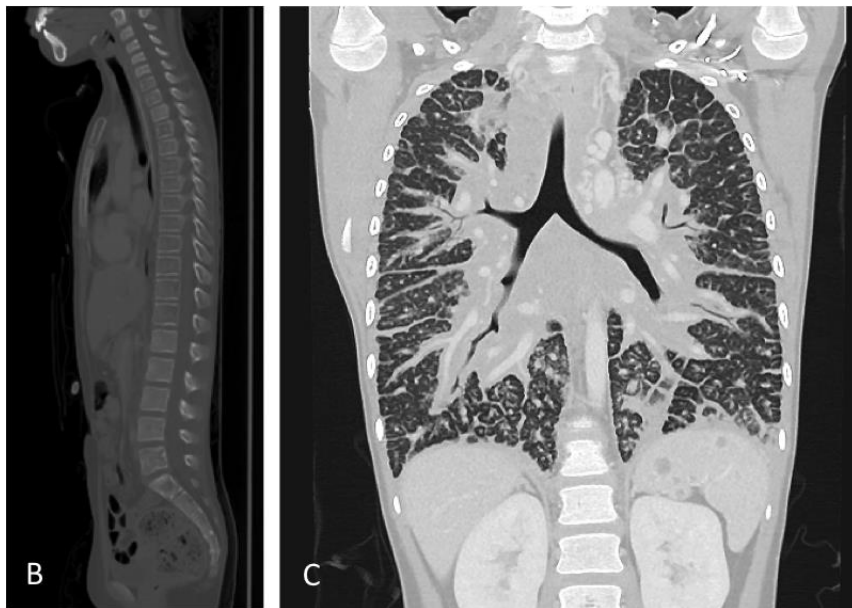
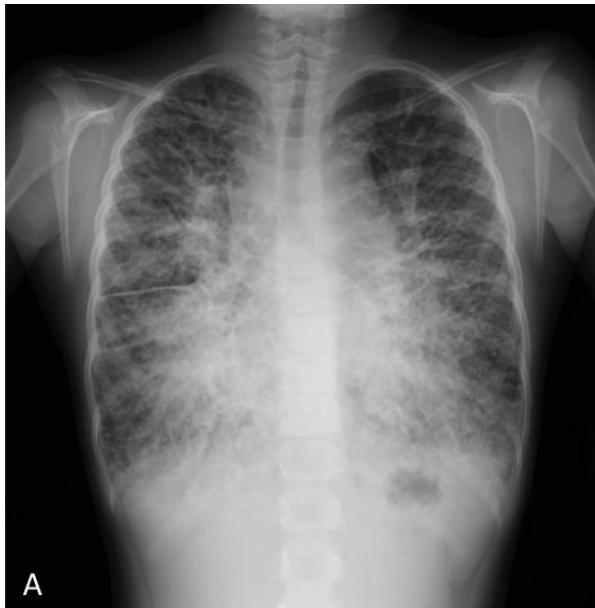
図2：1歳 男児 小嚢胞性リンパ管奇形



(A) 超音波(Bモード)像、(B) 超音波カラー Doppler 像：病変部は全体的に高輝度の軟部組織の厚みがある背景に小さな嚢胞が散在している。カラー Doppler 像で内部に血流は明らかではない。(C) MRI T1 強調矢状断像、(D) T2 強調矢状断像、(E) STIR 水平断像：

右大腿背面皮下に T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号の軟部組織が分布している（丸囲い）。STIR 画像では病変部分は強い高信号を呈している（矢印）。

図3：10歳 女児 Generalized lymphatic anomaly(GLA)



(A) 胸部単純X線撮影：縦隔拡大、肺門からの末梢にかけて放射状に広がる索状影を認める。Minor fissure の肥厚、両側肺野末梢にはカーリーB線を認め、間質病変の所見である。(B) 躯幹部造影CT 骨条件矢状断再構成画像：多数の椎体に変形を伴わない、濃度低下を認める。(C) 胸部肺野条件冠状断再構成画像：単純X線撮影で認めた、病変が確認できる。気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚が明瞭である。脾臓には散在する小円形低吸収域を認め、脾臓病変と考えられる。(D) 胸部造影CT 肺野条件横断像：縦隔病変に連続して気管支血管束肥厚ならびに肺野末梢の小葉間隔壁の肥厚が確認できる。(E) 胸部造影CT 縦隔条件横断像：気管支ならびに伴走する肺動脈を取り囲んで広がる低吸収域を認める。

図4：12歳 女児 LM in Gorham-Stout disease(GSD)



(A) 単純 X 線撮影右足部正面像：足部の溶骨性変化を認め、特に中足骨は骨溶解が高度で同定困難となっている。(B) 単純 X 線撮影右股関節部ラウエンシュタイン像：大腿骨近位から骨頭にかけて骨吸収を認める。腸骨にも溶骨性変化が認められる。(C) 下腹部から骨盤にかけての MRI 冠状断脂肪抑制 T2 強調画像：右大腿骨近位から骨盤周囲の軟部組織に広がる高信号域を認める。同部の皮下脂肪織に索状の高信号域の広がりを認める。左骨盤骨にも高信号域を認める。腹水も確認できる。

(野坂俊介、藤川あつ子)

<文献>

- 1) Anonymous ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies.
- 2) Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol.* 1999;29(12):879-893.
- 3) Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol.* 2009;38(6):535-547.
- 4) Ernemann U, Kramer U, Miller S, et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies. *Eur J Radiol.* 2010;75(1):2-11.
- 5) Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS 3rd. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(3):597-608.
- 6) Puig S, Casati B, Staudenherz A, Paya K. Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy. *Eur J Radiol.* 2005;53(1):35-45.
- 7) Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D, Mulliken JB. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology.* 2000;214(3):747-754.
- 8) Sintzoff SA Jr, Gillard I, Van Gansbeke D, Gevenois PA, Salmon I, Struyven J. Ultrasound evaluation of soft tissue tumors. *J Belge Radiol.* 1992;75(4):276-280.
- 9) Trop I, Dubois J, Guibaud L, et al. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US. *Radiology.* 1999;212(3):841-845.
- 10) Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol.* 2010;40(6):895-905.
- 11) Kern S, Niemeyer C, Darge K, Merz C, Laubenberg J, Uhl M. Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations. *Acta Radiol.* 2000;41(5):453-457.
- 12) Konec O, Burrows PE. Magnetic resonance of vascular anomalies. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2002;10(2):363-88, vii.
- 13) Meyer JS, Hoffer FA, Barnes PD, Mulliken JB. Biological classification of soft-tissue vascular anomalies: MR correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(3):559-564.
- 14) Fayad LM, Hazirolan T, Bluemke D, Mitchell S. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options. *Skeletal Radiol.* 2006;35(3):127-137.
- 15) Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(5):832-838.
- 16) Radhakrishnan K, Rockson SG. Gorham's disease: an osseous disease of lymphangiogenesis? *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:203-205.
- 17) Croteau SE, Kozakewich HPW, Perez-Atayde AR, et al. Kaposiform Lymphangiomatosis: A Distinct Aggressive Lymphatic Anomaly. *J Pediatr.* 2014;164(2):383-388.
- 18) Goyal P, Alomari AI, Kozakewich HP, et al. Imaging features of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Radiol.* 2016;46(9):1282-1290.
- 19) Lala S, Mulliken JB, Alomari AI, Fishman SJ, Kozakewich HP, Chaudry G. Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly--clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiol.* 2013;42(7):917-924.
- 20) Yang DH, Goo HW. Generalized lymphangiomatosis: radiologic findings in three pediatric patients. *Korean J Radiol.* 2006;7(4):287-291.
- 21) Chavanis N, Chaffanjon P, Frey G, Vottero G, Brichon PY. Chylothorax complicating Gorham's disease. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(3):937-939.

- 22) Herruela-Suffee C, Warin M, Castier-Amouyel M, Dallery F, Bonnaire B, Constans JM. Whole-body MRI in generalized cystic lymphangiomatosis in the pediatric population: diagnosis, differential diagnoses, and follow-up. *Skeletal Radiol.* 2016;45(2):177-185.
- 23) Wunderbaldinger P, Paya K, Partik B, et al. CT and MR imaging of generalized cystic lymphangiomatosis in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(3):827-832.
- 24) Faul JL, Berry GJ, Colby TV, et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):1037-1046.
- 25) Baulieu F, De Pinieux G, Maruani A, Vaillant L, Lorette G. Serial lymphoscintigraphic findings in a patient with Gorham's disease with lymphedema. *Lymphology.* 2014;47(3):118-122.

3. 病理診断

① 血管性腫瘍・血管奇形

1. 正常構造

血管は動脈系、毛細血管系、静脈系に分けられる（図 1）。動脈は心臓から駆出される血液を容れ、毛細血管では血液と組織の間の物質交換がなされ、静脈は血液を貯留しつつ末梢から心臓へと運ぶが、それぞれの機能を反映して構造にも違いがみられる。

動脈は太さによって弾性動脈、筋性動脈、細動脈に分類される。動脈壁は内膜、中膜、外膜の3層構造をとり、静脈と比較して分厚く、管腔は円形である。それぞれの層の厚さや構成成分の割合は動脈の種類によって異なっているが、内膜は内皮細胞に覆われた薄い層、中膜は平滑筋を含む層、外膜は線維性結合織からなる層で、内膜と中膜の間に内弾性板、中膜と外膜の間に外弾性板を見る（図 2-1）。血管性腫瘍・血管奇形の病変に含まれる動脈成分は、たいてい筋性動脈、細動脈レベルであり、以後動脈とはこのレベルの動脈を指す。

毛細血管は内皮細胞、基底膜に囲まれたごく薄い壁をもち、しばしばその外側に周皮細胞を伴う（図 2-2）。

静脈は太さにより細静脈と静脈に分類され、それぞれ同等レベルの動脈の近傍に存在することが多いが、動脈よりも薄い壁をもち、拡張した不整形の管腔を有する。細静脈の最も細いものは中膜を持たないが、径 50 μm 以上の細静脈では平滑筋線維が出現し始める。静脈では内皮細胞に覆われた内膜、平滑筋を含む中膜、よく発達した線維性結合織からなる外膜をもつ（図 2-3）。内膜と中膜の間の内弾性板は連続性を欠く。

Elastica van Gieson (EVG)染色では弾性線維が青黒色に染まる。動脈壁の弾性板や動静脈壁の弾性線維層を確認しやすくなるため、動脈と静脈の判別に有用である（図 3-1,2）。

血管壁に存在する物質を抗体により染色する方法が免疫染色である。一般的に使用されている血管内皮マーカーは CD31 や CD34、Factor VIII であり、リンパ管内皮マーカーは podoplanin に対する免疫染色（抗体名は D2-40）である（図 3-3,4,5）。周皮細胞や中膜における平滑筋は平滑筋アクチンに対する免疫染色（ α SMA）で陽性となる（図 3-6）。また乳児血管腫の内皮細胞は glucose transporter protein-1 (GLUT-1) に対する免疫染色で陽性になる¹⁾（図は 4. 血管性腫瘍の病理診断の項を参照）。GLUT-1 は脳の毛細血管や胎盤の血管の内皮にも陽性を示す。

血管性腫瘍・血管奇形の診断は HE 染色のみでは困難で、これらの特殊染色、免疫染色を組み合わせることで構造を観察することにより可能となることが多い。

2. 血管性腫瘍・血管奇形の病理診断の実際

血管性病変は旧来、外観や構成成分、分布など様々な観点からつけられた名称を使用してきたことで、病態の理解や取り扱いに混乱が生じていた。これを解消するため 1976 年に Workshop for the Study of Vascular Anomalies が立ち上げられ、皮膚科や放射線科、病理、外科など関係分野の専門家が一堂に会して話し合いが行われた。この組織が、脈管異常に関する主要な国際学会である International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) の前身である。

ISSVA 分類では、血管が「目立つ」病変を、構成する細胞の生物学的特徴により「腫瘍」と「奇形」に大きく分ける²⁾。両者を鑑別することは困難な場合もあるが、基本的には次のように病理診断を行う。まず標本全体を観察し、血管を構成する細胞そのものが増殖しているのか、血管の形に異常があるのかを判断する。構成細胞が増殖している場合は大抵腫瘍であり、形態異常がある場合は奇形である。次に、病変を構成する脈管の性質を免疫染色や特殊染色にて検討する。そして年齢、性別、いつから存在する病変であるか、さらに肉眼所見や画像所見の情報を加味し、病理診断を決定する。

病理組織学的に奇形と腫瘍の鑑別が困難な病変も存在し、また近年では ISSVA 分類で血管奇形として取り扱われている病変に関しても遺伝子異常が報告されていることから、今後奇形と腫瘍の概念が変化してゆく可能性も考えられる。ただし、ISSVA 分類に基づく分類を行うことで臨床的取り扱いや治療法が容易になるという利点から、本ガイドラインでは ISSVA 分類を採用している。

ISSVA 分類で奇形とされている病変は、骨軟部腫瘍 WHO 分類第 4 版では主に hemangiomas の項に分類されており、小項目では venous hemangioma といった構成成分に由来する名称と、intramuscular hemangioma といった発生部位に由来する名称が混在している³⁾。

一方、軟部腫瘍病理診断の標準的教科書である Soft tissue tumors 第 6 版では、Vascular malformations という項が設けられており、旧来の“hemangioma”という用語も付記しつつ、概念としては ISSVA 分類と類似した立場をとっている⁴⁾。

また皮膚病理の標準的教科書である Lever's Histopathology of the Skin 第 11 版では vascular malformations という用語は使用しておらず、良性血管性腫瘍のなかに cavernous hemangioma や arteriovenous hemangioma などの小項目を設けて記載されている⁵⁾。

我が国の標準的な病理診断の教科書である外科病理学 第 4 版では血管腫の項目において、「真の腫瘍か組織奇形か、また刺激による既存の血管の形状であるのかははっきりしない」と記載しているが、小項目では乳児血管腫など ISSVA 分類で腫瘍に分類される疾患も毛細血管奇形も一括して毛細

血管腫に含めており、その他海綿状血管腫、筋肉内血管腫など旧来の用語をそのまま使用している⁶⁾。

旧来使用されてきた用語の数が多く、また各教科書でそれぞれの用語の意味するところが微妙に食い違うものもあるため、すべてを網羅した対応表を作成することは困難であるが、血管病変の教科書である *Vascular Anomalies* から抜粋・改変した大まかな対応を表に示す⁷⁾。

血管奇形症候群の血管病変については、個々の病変部はそれぞれの構成成分から毛細血管奇形、静脈奇形などの像を示し、病理所見としてどのような成分が含まれているかを記載する必要はあるが、全身管理の観点から病理診断名よりも臨床的な診断が優先される。

本ガイドラインでは ISSVA 分類に沿った診断名を使用しているが、日常診療では混乱を避けるため、旧来の名称を必要に応じて併記することが望まれる。

なお、ISSVA 分類はそもそも生下時の表在血管性病変の分類を行うことから始まったため、腫瘍性病変に関しても主に小児に見られる病変に重点を置いている。このガイドラインにおいても腫瘍性病変に関しては乳児血管腫、先天性血管腫を中心として取り扱っており、その他の血管性腫瘍に関しては軟部腫瘍に関する成書を参考にされたい。

以下、具体的な疾患について示す。

3. 血管奇形の病理診断

脈管奇形は、構造に異常をきたした管腔が動脈、静脈、毛細血管、リンパ管いずれであるかにより分類する。静脈奇形 (Venous malformation, VM) (図 4)、毛細血管奇形 (Capillary malformation, CM) (図 5)、リンパ管奇形 (Lymphatic malformation, LM) は単独でも存在するが、動脈は単独で奇形となることはなく、流出静脈につながる動脈とも静脈とも判別できない奇形血管を伴うことから、動静脈奇形 (Arterio-venous malformation, AVM) と命名されている (図 6)。また病変を形成する管腔が、静脈のみ、あるいは毛細血管のみといった単一の成分ではなく、複数の成分が混在する場合も多い。その場合は存在する成分を列挙し、毛細血管静脈奇形 (Capillary-venous malformation, CVM) などと呼ぶ。2014 年に改定された最新の ISSVA 分類では、AVM, VM, CM, LM など単一の成分からなる奇形は simple malformations、CVM, CLM, LVM, CLVM など複数の成分からなる奇形は combined malformations とされている (図 7)²⁾。

VM では結合組織中にいびつに拡張した血管がみられ、壁に薄い弾性線維が認められる。また、拡張血管の壁には平滑筋も存在し、SMA に対する免疫染色で染めると容易に判断できる。ただし、壁の一部で弾性線維や平滑筋を欠損することも多い。また必須ではないが、拡張血管の中に血栓が認められ、石灰化を伴うこともある。画像所見で見られる静脈石は、この石灰化をきたした血栓である。

CM は VM と比較して拡張した小型の血管からなり、血管の形状が比較的円形に近い。場合によっては CM の血管壁が肥厚し動脈成分と間違われることもあるが、EVG 染色により弾性線維を染色することで、CM の壁か動脈壁かを判別できる。

AVM は上記のごとく動脈および流出静脈、これらをつなぐ nidus 部分からなるが、どの成分がどのような割合で含まれるかは各症例、病変によって様々であり、病変の一部から作製された病理組織標本のみでは AVM との断定が困難な場合も多い。診断にはドップラーエコーや手術時所見などで動脈血流の有無を確認することが重要である。

4. 血管性腫瘍の病理診断

細胞が増殖した病変である場合、奇形ではなく腫瘍とするが、分類のためには性別や年齢、いつから存在した病変であるかという情報が診断に重要である。比較的幼少時に存在する代表的な血管性腫瘍として、乳児血管腫 (図 8)、先天性血管腫 (図 9)、Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) (図 10)、Tufted angioma がある。血管奇形ほどではないものの、とくに乳児血管腫については旧来様々な名称が使用されており、血管病変の教科書である *Vascular Anomalies* から抜粋・改変した大まかな対応を表に示す⁷⁾。

乳児血管腫は生下時には存在しないが、生後すぐに増大をはじめ、やがて消退する病変である。増大している時期は内皮細胞や周皮細胞の著明な増生が目立ち、血管腔は圧排されてわずかにスリット状にみられる程度である。退縮が始まれば、丸く開いた血管腔が目立つようになり、やがて内皮細胞や周皮細胞はアポトーシスに陥って肥厚した基底膜のみがみられるようになり、最終的には病変部の大半が脂肪組織に置き換わる。乳児血管腫の内皮細胞は、増大する時期から退縮する時期を通し、いずれの時期でも免疫染色でグルコーストランスポーターの一種である GLUT-1 に陽性を示す⁷⁾。他の血管性腫瘍では内皮細胞が GLUT-1 陰性を示すことより、鋭敏な鑑別方法として用いられる。

先天性血管腫は、生下時から存在する病変で、その後に自然消退するかどうかで、Rapidly-Involuting Congenital Hemangioma (RICH) と Non-Involuting Congenital Hemangioma (NICH)

に分けられる。退縮が始まる前には RICH も NICH も組織学的にはほぼ同様に、内皮細胞と周皮細胞の増殖を伴った房状の小血管の増生がみられ、その中央部には拡張した静脈性の血管が認められる。

最新の ISSVA 分類では NICH と RICH の中間の病態として、Partially Involuting Congenital Hemangioma (PICH) という疾患が提唱されている²⁾。

KHE および Tufted angioma はいずれも、紡錘状から類円形の血管内皮細胞および周皮細胞の増殖を伴った小血管が密に増殖し分葉状に増殖する腫瘍で、HE 標本上類似した形態を示す。KHE では分葉状に増殖する領域のほか、紡錘形細胞がびまん性に増殖する領域や毛細血管奇形様の領域も混在し、一方 Tufted angioma では cannonball pattern と表現される結節状構造と、結節辺縁の裂隙様に拡張したリンパ管が特徴的といわれている。また免疫染色では、KHE にみられる紡錘形細胞が、とくに結節辺縁で podoplanin 陽性を示すとされているが、Tufted angioma の腫瘍細胞は陰性で、胞巣外の拡張したリンパ管のみで陽性を示すという報告がある⁸⁾。ただし、両者は同一の病変であるという説もあり、その異同については議論の残るところである⁹⁾。なお、KHE についてはリンパ管奇形の項も参考にされたい。組織診断の流れについては図 11 に記載する。

<文献>

- 1) North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol. 2000; 31: 11-22.
- 2) ISSVA classification for vascular anomalies. <http://www.issva.org/>
- 3) Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. ed. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. 2013, p.138-140.
- 4) Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AL. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 6th ed. 2013, p.639-680.
- 5) Elder DE. ed. LEVER's Histopathology of the skin. 11th ed. 2014. p. 1258-1275.
- 6) 向井清, 真鍋俊明, 深山正久. 外科病理学, 第4版. p.1554-1558.
- 7) Mulliken & Young's Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations. Oxford University Press (UK); 2nd ed. 2013, p. 481.
- 8) Arai E, Kuramochi A, Tsuchida T, et al. Usefulness of D2-40 immunohistochemistry for differentiation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. J Cutan Pathol. 2006; 33: 492-497.
- 9) Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AL. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 6th ed. 2013, p.666-667.

表 ISSVA 分類の他の成書における名称の比較

ISSVA 分類	Vascular Anomalies の表における Old terminology	その他の成書中で用いられている名 称 (成書名)
capillary malformation (CM)	Port -wine stain naevus flammeus capillary hemangioma	毛細血管腫 (外科病理学) synovial hemangioma (WHO) intramuscular angioma, (WHO) 筋肉内血管腫 (外科病理学)
venous malformation (VM)	venous hemangioma cavernous hemangioma capillary-cavernous hemangioma venous angioma cavernous angioma	venous hemangioma (WHO) 静脈性血管腫 (外科病理学) cavernous hemangioma (Lever) 海綿状血管腫 (外科病理学) synovial hemangioma (WHO) intramuscular angioma, (WHO) 筋肉内血管腫 (外科病理学) venous malformations (Enzinger) 蔓状血管腫 (外科病理学)
capillary-lymphatic malformation (CLM)	hemolymphangioma lymphangiohemangioma	
Lymphatico-venous malformation (LVM)	hemolymphangioma lymphangiohemangioma	
Capillary-venous malformation (CVM)		intramuscular angioma, (WHO) 筋肉内血管腫 (外科病理学)
Arteriovenous malformation	arteriovenous hemangioma	arteriovenous hemangioma (WHO, Enzinger, Lever) synovial hemangioma (WHO) intramuscular angioma, (WHO) 筋肉内血管腫 (外科病理学)
Infantile hemangioma	capillary hemangioma juvenile hemangioma strawberry hemangioma cellular capillary hemangioma capillary-cavernous hemangioma infantile hemangioendothelioma	若年性血管腫 (外科病理学) infantile hemangioma (Enzinger, Lever)

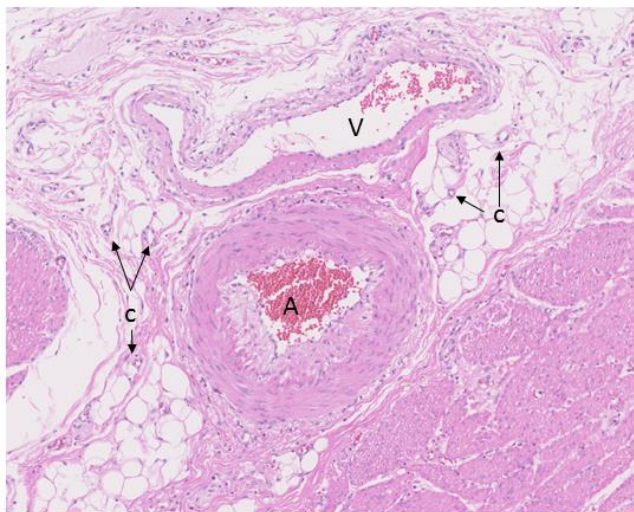


図1：正常の脈管構造。厚い壁を持つ円形の動脈(A)と、薄い壁を持ち不整に拡張した静脈(V)が伴走しており、周囲の間質内には細い毛細血管(C)が散見される。

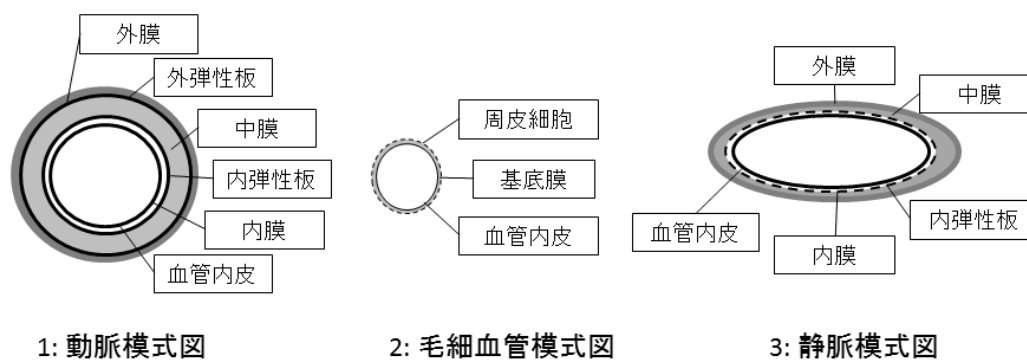


図2：血管の模式図。1. 動脈は薄い内膜、平滑筋を含む厚い中膜、線維性結合織からなる外膜をもつ。管腔の内側は内皮細胞に裏打ちされ、内膜と中膜、中膜と外膜はそれぞれ内弾性板、外弾性板に境されている。2. 毛細血管の壁は薄く、内側は内皮細胞に裏打ちされ、その外層に基底膜をもつ。基底膜のさらに外側にしばしば周皮細胞を認める。3. 静脈は内皮細胞に裏打ちされた薄い内膜、平滑筋を含む中膜、よく発達した線維性結合織からなる外膜からなる。内膜と中膜の間にみられる内弾性板は連続性を欠く。

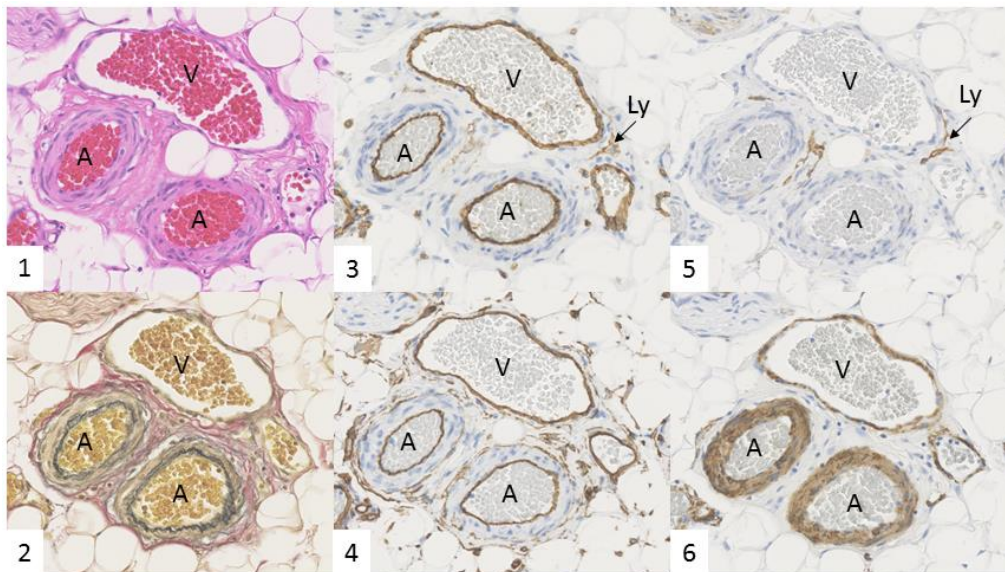


図3：正常の小動脈、小静脈の組織像。1.壁の厚い円形の動脈と、壁の薄い拡張した静脈がみられる。2. EVG染色では弾性線維が青黒色、平滑筋が黄色、膠原繊維が赤色に染まる。動脈(A)には明瞭な内弾性板がみられるが、静脈(V)壁の弾性線維層は薄い。3. CD31染色では血管内皮(A, V)が陽性となる。また一部リンパ管(Ly)内皮も陽性を示す。4. CD34染色はCD31と同様、血管内皮に陽性となるが、リンパ管内皮はあまり染色されず、その他線維性結合織が陽性となる。5. D2-40染色は血管内皮には陰性、リンパ管内皮に陽性となる。6. α SMA染色では動脈、静脈の血管平滑筋が陽性となる。

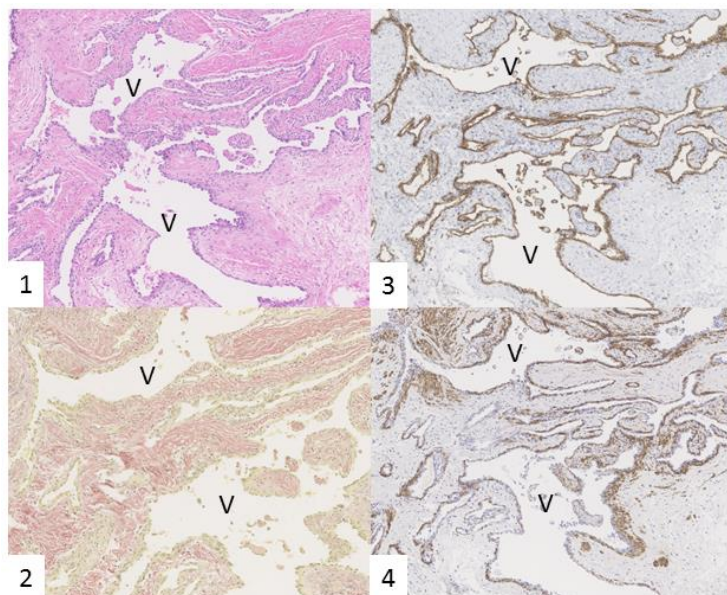


図4：静脈奇形の組織像。1. いびつに拡張した壁の薄い脈管構造が不均一に分布している(V)。2. EVG染色では平滑筋が不均一に分布している。この症例では弱拡大で認識できるほどの弾性線維はみられない。3. CD31

染色では内皮が明瞭となるため、内腔の構造が認識しやすい。4. α SMA 染色では平滑筋の不均一な分布が確認できる。

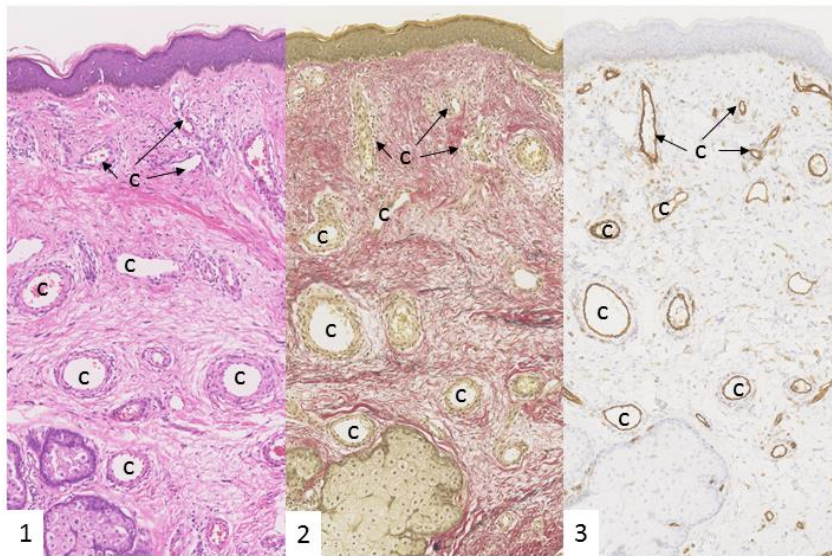


図5：毛細血管奇形の組織像。1. 細かい血管が比較的密に分布しているが、毛細血管にしては壁の肥厚が目立ち、円形に拡張している(c)。2. EVG染色で明瞭な内弾性板がみられず、小動脈ではなく毛細血管奇形の部分像として矛盾しない。3. CD31染色では内皮が陽性となり、病変の分布を認識しやすい。

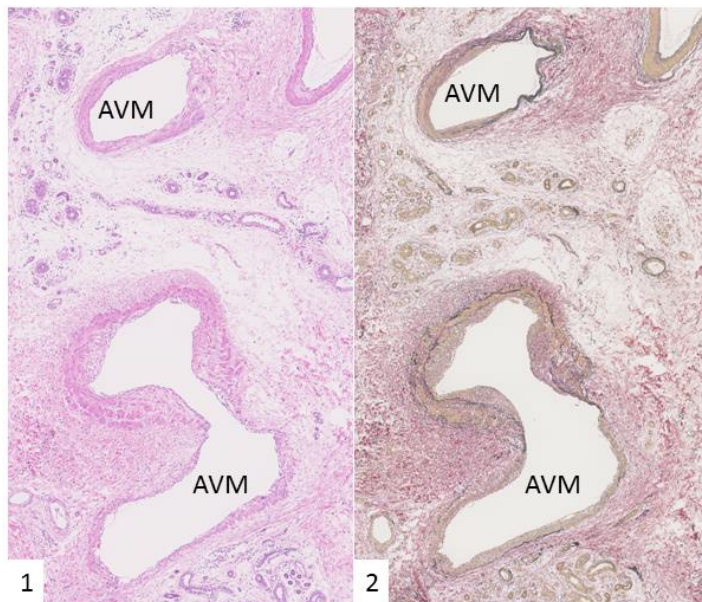


図6：動静脈奇形の組織像。1. 不均一な厚さの壁を有し、不整な形態を示す、動脈とも静脈ともつかない脈管構造が認められる(AVM)。なお、nidusがどの脈管に当たるのかという点、背景の細かい脈管が病変の一部であるのか、既存の脈管であるのかという点については、分布から推測できることもあるが、病理組織標本での判定が困難なことも多い。2. EVG染色では壁内の弾性線維や平滑筋などの成分が不均一に分布していることがわかる。

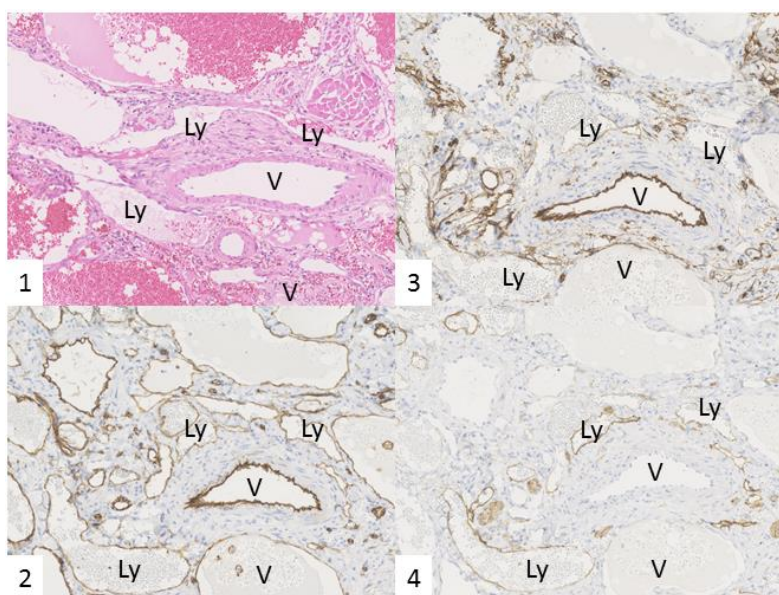


図7：静脈リンパ管奇形の組織像。1. 不均一な壁構造を有し、不整に拡張した脈管構造が集簇している。2. CD31染色ではほぼすべての脈管の内皮が陽性を示す(V, Ly)。3. CD34染色では、やや不明瞭であるが一部の脈管の内皮が陰性となる(Ly)。4. D2-40染色ではCD34染色で陰性であった脈管が陽性となり(Ly)、リンパ管成分の混在と考える。

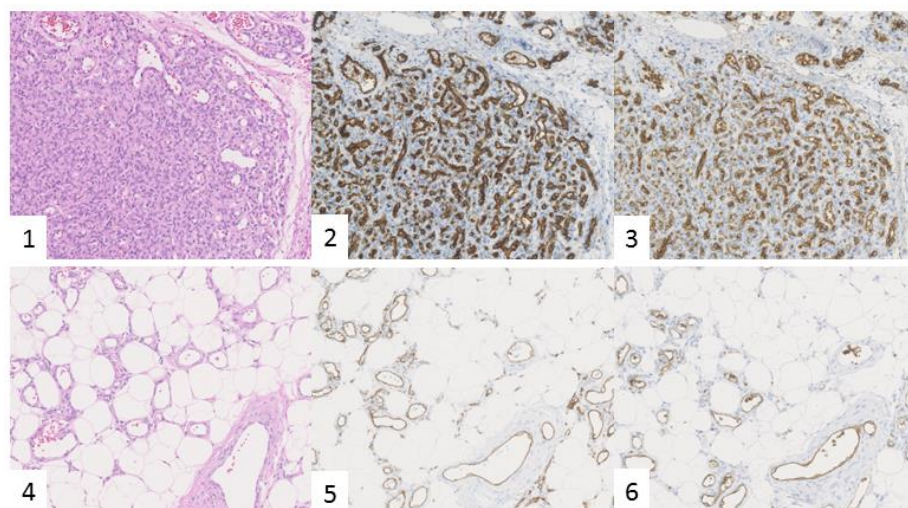


図8：乳児血管腫の組織像。1. 増殖期。細かい脈管構造が密に増生し、管腔が不明瞭な部分も多い。2. CD31染色では脈管構造が認識しやすい。3. 内皮細胞にはGLUT-1が陽性を示す。4. 退縮期。脈管構造の密度は著減し、脂肪織のなかに拡張した脈管構造が散在している。5. CD31染色の比較でも脈管構造の減少が明らかである。6. 退縮期でも内皮細胞はGLUT-1陽性となる。

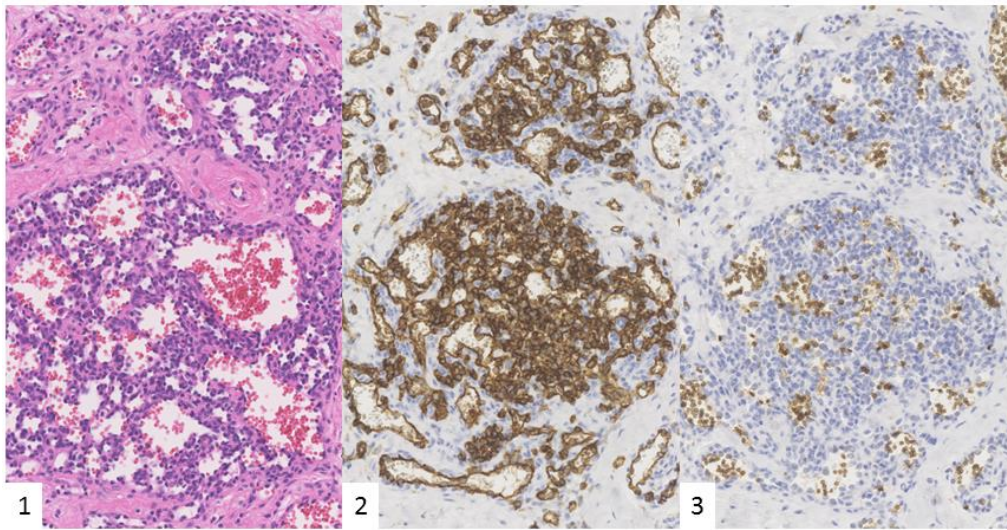


図9：先天性血管腫の組織像。 1. 内皮細胞と周皮細胞の増殖を伴った房状の小血管の増生がみられ、拡張した血管が混在している。 2. CD31 染色では脈管の構造が認識しやすい。 3. GLUT-1 染色では赤血球が陽性となっているが、先天性血管腫の増殖細胞は陰性である。

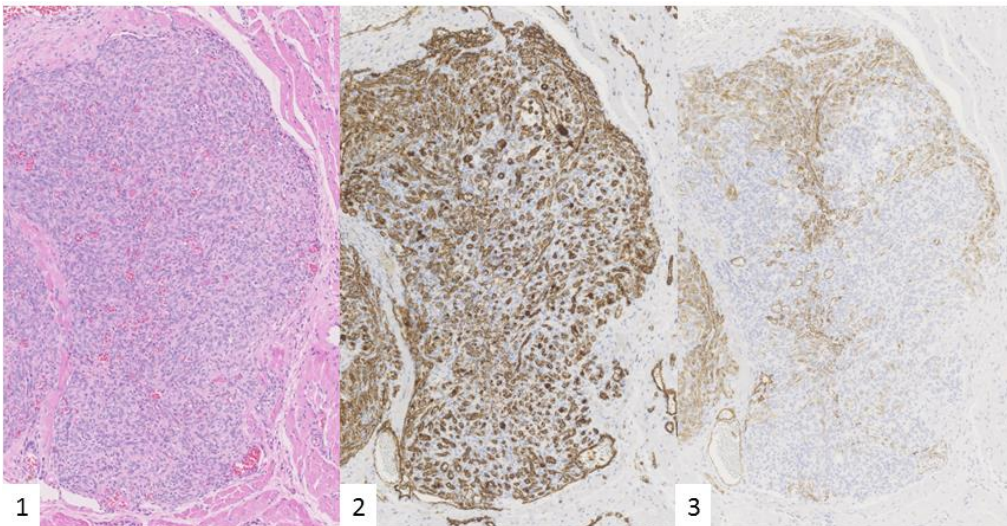


図10：Kaposiform hemangioendothelioma の組織像。 1. 血管内皮細胞および周皮細胞の増殖を伴って小血管が密に増生し、分葉状に増殖している。 2. CD31 では分葉状病変の中に小血管構造が存在することが認識しやすい。 3. 結節辺縁ではD2-40が陽性を示す。

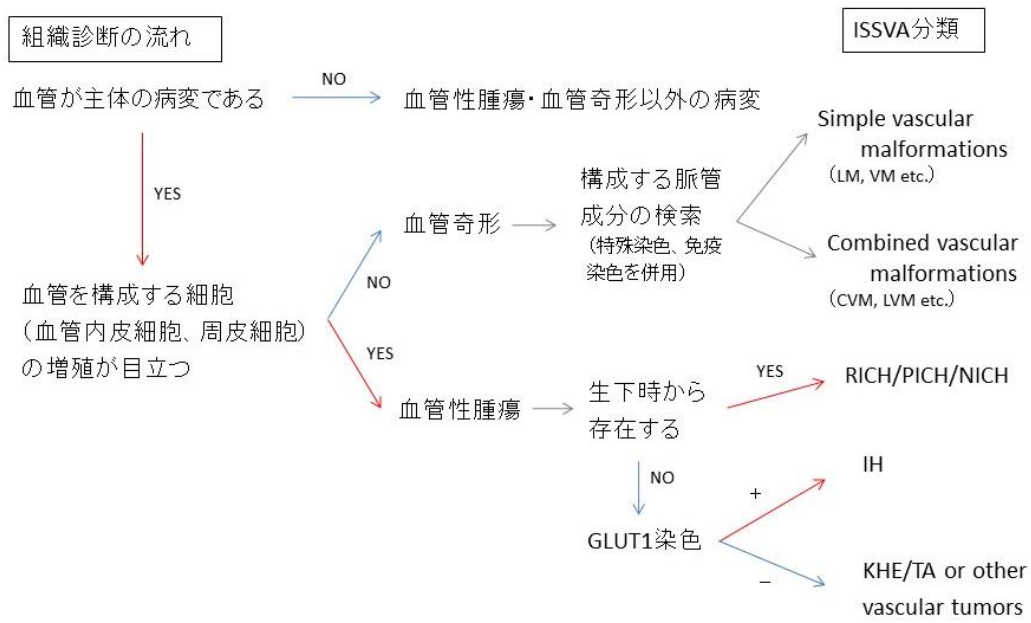


図 11 : 血管性病変の診断フローチャート

② リンパ管奇形

1. リンパ管の正常構造

循環器系は血管系とリンパ管系よりなる。このうち、リンパ管系とは毛細血管より漏出し、組織間を流れた間質液が毛細リンパ管に入ったリンパ（液）を血管に戻す系で、ほとんどの臓器に見出される。リンパ管系は血管系と異なり一方向性で、毛細リンパ管を盲端としてはじまり、次第に合流して大きいリンパ管に移行し、最終的に胸管と右リンパ本幹を経て血液循環系に流入する。なお、骨、骨髄、軟骨、中枢神経系、胸腺、胎盤および歯にこのようなリンパ管系は存在しないと考えられている。

リンパ管は血管と同様の構造を有しているが、壁構造は血管に比して不規則である。最内層の内膜は内皮細胞とよばれる単層の扁平な細胞とこれを支える基底膜と繊細な膠原線維よりなる。毛細リンパ管では透過性が大きいことを反映し、リンパ管内皮細胞の細胞質はきわめて薄く、基底膜は痕跡的もしくは欠如し、周皮細胞を欠く(図1A)。リンパ管は大きくなるにつれ、平滑筋よりなる中膜が内膜の外側の筋層として認められるようになる(図1B)。大型のリンパ管では縦走・輪走する筋層を有するがこれらの境界は判然としない。外膜は外側の結合織である。平滑筋はリンパ液を前方に押し出すのにかかわり、内部には逆流を防ぐための弁を多数有する。また、大きなリンパ管の走行に沿って、リンパ組織の集合体であるリンパ節がある。免疫組織学的には podoplanin (D2-40)、PROX1、LYVE1、VEGFR3 などのリンパ管内皮細胞マーカーがリンパ管の同定に有用である¹⁾。

2. リンパ管奇形の病理診断

血管もしくはリンパ管よりなる脈管異常症は、奇形と腫瘍性病変に分けられる。このうち、リンパ管異常症はほとんどが奇形(Malformation)と考えられており、本項でもリンパ管異常症を病理学的に表す診断名として“リンパ管奇形 (Lymphatic malformation: LM)”を用いる。

(1)肉眼所見

LMは限局性もしくは全身性に生じる。LMの好発部位は腋窩、胸部、頸顔面部の軟部組織であるが、ほかにも皮膚-皮下 (Cutaneous and subcutaneous LM)、腹腔内臓器 (Visceral LM:おもに腸間膜、脾臓)、骨(Intraosseous LM)などがある。発生部位は表在性であったり深在性であったりする。さらに、LMは肉眼的に境界明瞭な数個の大型の嚢胞状病変を形成するものから、スポンジ (海綿) 状で病変部が判然としないもの、さらには明らかな管腔構造を認めることのできないものまで種々の大きさを呈する。LMは嚢胞の大きさによりマクロシスティック (Macrocystic) とミクロシスティック (Microcystic) に分け、両者が混在するものを混合型 (Mixed) とする(図2)。大小

の嚢胞はしばしば混在して認められるため、診断に際しては病変の多くの部分を観察する必要がある。嚢胞の大きさについて、後述する ISSVA 分類（2014 年）では基準を明示していない。軟部腫瘍の標準的教科書である *Soft tissue tumors*, 第 6 版では 0.5cm としているが、一方で、脈管異常症についての教科書である *Vascular anomalies*, 第 2 版では 1.0cm を大小の嚢胞の大きさの境界としている^{1,2)}。

(2) 組織学的所見

LM は結合組織内に発生し、発症部位、嚢胞の大小にかかわらず病変を形成する管腔内面は正常のリンパ管と同様、扁平な内皮細胞によって裏打ちされたリンパ管よりなる。マクロシスティック LM では壁に平滑筋を認めることが多いが、ミクロシスティック LM では目立たない。しかしながら、大小の嚢胞はしばしば混在して、種々のリンパ管構造が一つの病変内に認められる。嚢胞内面は平坦で凹凸が目立つことがあるが、乳頭状構造や腺腔構造の形成はない。LM の内部には蛋白様物質、リンパ球を認める。また、血液を認めることがあるが、流入機序は不明である。前述したリンパ管内皮細胞マーカーをもちいた免疫染色は血管腫・脈管奇形との鑑別に有用だが、内皮細胞が菲薄だったり、欠いたりすることがあるため、必ず内皮細胞の核、細胞質を確認しながら判定する（図 3）。なお、免疫染色では血管内皮細胞マーカーである CD31 もしくは CD34 を併用してリンパ管内皮との鑑別を行う。CD31 はリンパ管内皮にも種々の程度の陽性所見を呈するが、CD34 はリンパ管には陰性もしくはごくわずかにしか染色されない。間質にはリンパ球集簇が認められることがある。感染を繰り返すと、炎症や浮腫を呈し、線維化に陥る^{1,2)}。同様の変化は治療後にも認められることがあるが、程度は症例によって様々である。なお、リンパ管奇形と血管奇形が病変内にも認められる場合は、優勢な成分にもとづき *Lymphatico-venous* または *Venous-lymphatic malformation* と診断する。

(3) 全身性リンパ管奇形

全身性に発生するものを限局性のものと区別して全身性リンパ管奇形 (*Generalized lymphatic anomaly :GLA*) といい、骨や内臓（脾、肺・胸膜、肝、小腸）など複数臓器を侵す。組織学的な基本構造は限局性リンパ管奇形と同じで組織像だけでは両者を鑑別することはできない。しかしながら、GLA では篩状の内部構造の複雑なリンパ路形成を認めることがある。また、円形核を有する内皮細胞が目立つこともある（図 4）。

骨破壊性病変を伴う LM として、GLA のほかにゴーハム (*Gorham-Stout disease: GSD*) 病がある。GSD は進行性の溶骨性変化を伴う菲薄な洞様のリンパ管増生を髓腔内に認める病変で、

“disappearing bone disease”といわれる。GLA とゴーハム病は一部でオーバーラップしている可能性があるが、異同は未だ明らかではない。GLA では菲薄化した骨梁に骨芽細胞や破骨細胞、ハウシツプ窩を認めることは少ないのに対し、GSD では骨梁はより不整で、破骨細胞や骨芽細胞が目立ち、骨髄の線維化を伴うということが組織学的鑑別点として挙げられている (図 5)³⁾。

GLA の一部に予後不良なカポジ肉腫様リンパ管腫症 (Kaposiform lymphangiomatosis :KLA) がある。KLA は GLA の組織像に加え、カポジ肉腫様血管内皮腫(Kaposiform hemangioendothelioma :KHE)と類似した未熟な紡錘形細胞の集簇巣(Kaposiform foci)を認める⁴⁾ (図 6)。Kaposiform foci が含まれていない場合、GLA と KLA の鑑別は困難である。KLA と KHE は組織学的類似性が多いものの臨床病理学的には異同がある。KLA は小児期に発生することが多く、多発性である。一方、KHE は乳児期に発生することの多い、単発性で局所侵襲性の血管腫瘍で、治療反応性は良好である。両者ともカサバツハ・メリット現象を呈するが、KHE に比して KLA では症状は軽い。KLA ではリンパ管様の脈管も紡錘形細胞のいずれも Prox1、podoplanin が免疫組織学的に陽性であるが、KHE でも紡錘形細胞が Prox1、podoplanin などが陽性であるため、病理学的診断には注意を要する^{4,5)}。

3. リンパ管奇形の病理診断の実際

リンパ管奇形の病理学的名称については長らく混乱がある。旧来の Lymphangioma (リンパ管腫)、Cystic hygroma (嚢胞性リンパ管腫)、Cavernous lymphangioma (海綿状リンパ管腫)、Lymphangioma circumscriptum (限局性リンパ管腫)、Lymphangiomatosis (全身性リンパ管腫) などという、腫瘍あるいは新生物を表す接尾辞“-oma”を用いたこれらの名称のほとんどは、リンパ管異常症が腫瘍性性格を有すると考えられていた 19 世紀半ばに名付けられたものである⁷⁾。

リンパ管異常症の本態が奇形であると考えられるようになり、脈管異常に関する主要な国際学会である International Society of Studying Vascular Anomaly (ISSVA)は 1996 年にリンパ管異常症をリンパ管奇形(lymphatic malformation :LM)として分類し、2014 年には新分類を提唱した (ISSVA 分類) (表 1)⁸⁾。

ISSVA 分類では大小の嚢胞を形成する限局性病変を Common (cystic) LM、全身性 LM を Generalized lymphatic anomaly (GLA)としている。嚢胞の大きさによって Common (cystic) LM は Macrocystic LM、Microcystic LM、および両者の混在する mixed cystic LM としている。これらに対応する日本語表記は、本項でこれまで用いてきた通り、通常型 (嚢胞性) リンパ管奇形(LM)、マクロシスティック LM、ミクロシスティック LM および混合型 LM となる。骨の溶解性病変が特

徴的なゴーハム病は LM in Gorham-Stout disease と分類されている。なお、GLA の予後不良型と考えられる Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) については、腫瘍性か奇形であるかが未だ決定できていないとして、この表には含まれていない。Channel type は Central lymphatic channel anomaly といわれるものに相当し、末梢リンパから乳糜槽・胸管への還流異常、吻合異常によってリンパ液の漏出（腹水、胸水、心嚢水）が生じるものをいう。

遺伝子異常に基づくリンパ管異常症は Primary lymphedema として一括して分類している（カッコ内は責任遺伝子）。Nonne-Milroy syndrome(FLT4/VEGFR3)、Primary hereditary lymphedema(VEGFC、GJC2/Connexin 47)、Lymphedema-distichiasis(FOXC2)、Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia(SOX18)、Primary lymphedema with myelodysplasia(GATA2)、Primary generalized lymphatic anomaly (Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome) (CCBE1)、Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation syndrome(KIF11)、Lymphedema-choanal atresia(PTPN14)が挙げられている。一つの病変内に二つ以上の成分が認められる病態は

“Combined vascular malformations” として別に分類している。血管奇形では毛細血管奇形 (Capillary malformation: CM)、静脈奇形(Venous malformation: VM)および動静脈奇形(Arteriovenous malformation: AVM)に亜分類されているが、リンパ管奇形(LM)は分類せず、すべての病変を列記する。

本ガイドラインでも採用した Lymphatic malformation（リンパ管奇形）という疾患名は病変の発症機序に基づいたものであるが、この疾患名が関係者間で広く浸透しているとはいえない。2013年に発表された骨・軟部腫瘍の WHO 分類第4版では Lymphangioma を疾患名として採用しており、Cystic hygroma、lymphatic malformation は synonyms として挙げられている。また、Lymphangioma を Cavernous（海綿状）もしくは Cystic（嚢胞状）に分類しているが、嚢胞のサイズについては言及していない⁷⁾。軟部腫瘍病理診断の標準的教科書である Soft tissue tumors は第6版(2014年)から Lymphatic malformation が見出しとなっている²⁾。一方、皮膚病理の標準的教科書である LEVER's histopathology of the skin, 第11版（2014年）では Lymphatic malformation という用語は用いられておらず、Lymphangioma を Cavernous lymphangioma, lymphangioma circumscriptum および lymphangiomatosis に分類している⁸⁾。皮膚病理診断領域では Cavernous lymphangioma（海綿状リンパ管腫）が深在型、lymphangioma circumscriptum（限局性リンパ管腫）が表皮型として扱われているが、これらは部位と肉眼的な所見により区別され、大きさについての細かな言及はない。また、Lymphangioma circumscriptum は特徴的な肉眼所見を呈することもあり、皮膚科領域では診断名として今後も用いられていくと考えられる。我が国の標準的な病理診断

の教科書である外科病理学、第4版(2006年)でも、リンパ管異常症は組織奇形であるという立場をとるが、リンパ管腫という用語を用いており、毛細リンパ管腫、海綿状リンパ管腫、嚢胞状リンパ管腫および全身性リンパ管腫症を亜分類している⁹⁾。各成書で用いられている病理学的診断名とこれに対応する ISSVA 分類名を表2に示す。本項では、リンパ管異常症の病理学的診断名を ISSVA 分類に準拠したが、日常診療では混乱を避けるため、必要に応じて旧称を併記することを薦める。組織診断の流れについては図7に記載する。

<文献>

- 1) Mulliken & Young's Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations. Oxford University Press (UK); 2nd ed. 2013. p. 420-432.
- 2) Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AL. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 6th ed. 2013. p. 733-747.
- 3) Lala S, Mulliken JB, Alomari AI, Fishman SJ, Kozakewich HPW, Chaudry G. Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly-clinical, radiologic, and histologic differentiation. Skeletal radiol. 2013;42:917-924.
- 4) Croteau SE, Kozakewich HPW, Perez-Atayde AR, et al. Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly. J pediatr. 2014;164:383-388.
- 5) Huu RA, Jokinen CH, Ruben BP, Mihm MC, Weiss SW, North PE, et al. Expression of Prox1, Lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in kaposiform hemangioendothelioma and tubed angioma. Am J Surg Pathol. 2010;34:1563-1573.
- 6) ISSVA classification for vascular anomalies. <http://www.issva.org/>
- 7) Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. ed. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. 2013. p. 144-145.
- 8) Elder DE. ed. LEVER's Histopathology of the skin. 11th ed. 2014. p. 1291-1295.
- 9) 向井清, 真鍋俊明, 深山正久. 外科病理学, 第4版. p. 1558-159.

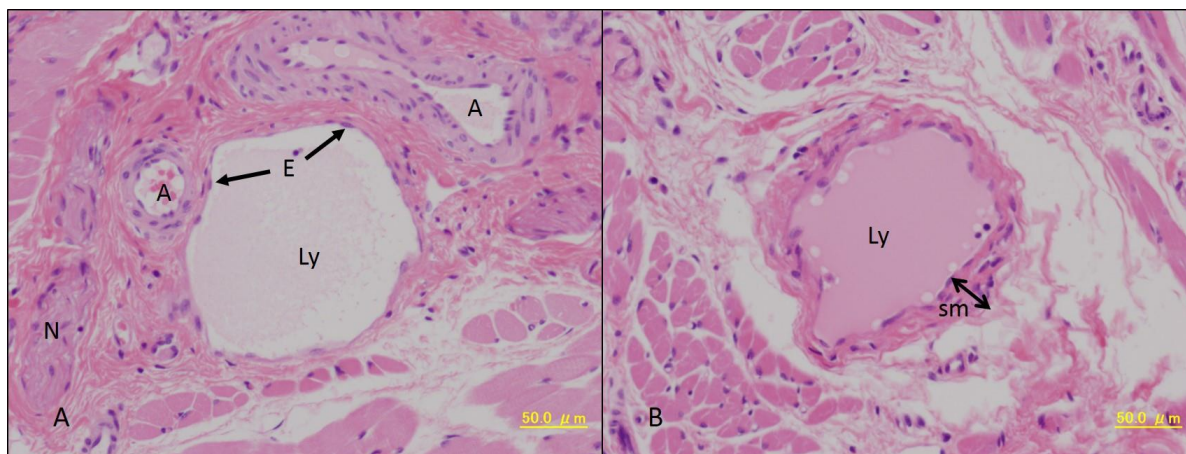


図1 A. 毛細リンパ管(Ly)は扁平な内皮細胞(E)によって裏打ちされ、壁は小動脈(A)に比して菲薄である。神経(N)もみられる。B. やや大型のリンパ管では壁に平滑筋(sm)よりなる中膜が認められる。通常リンパ管内には好酸性のリンパ液が認められる。

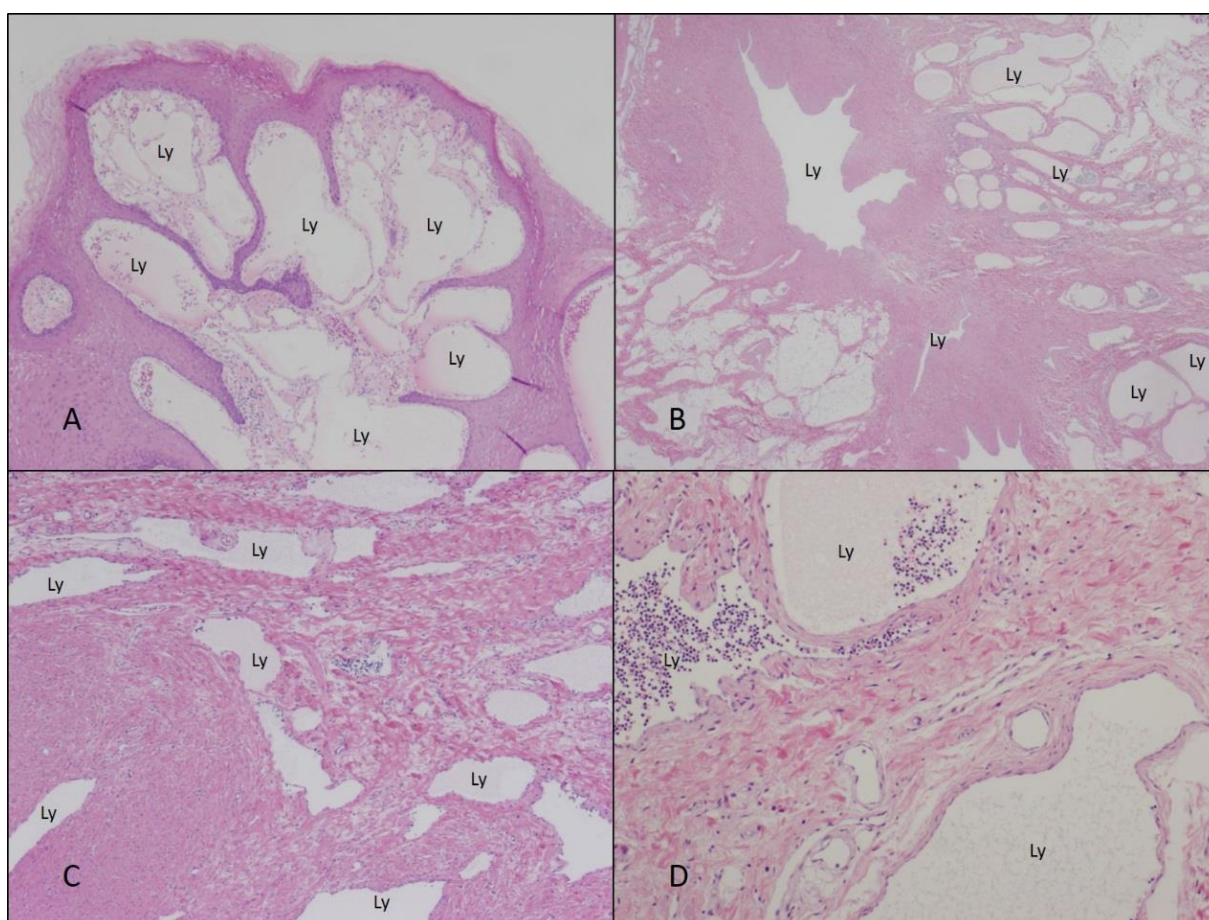


図2 リンパ管奇形 A. 真皮内に嚢胞状に拡張したリンパ管(Ly)を多数認める。B,C. 軟部組織内では既存の結合織内に大小の様々な厚さの壁を有するリンパ管が不規則にひろがってみられる。D. リンパ管内にはリンパ液のほかリンパ球が認められる。

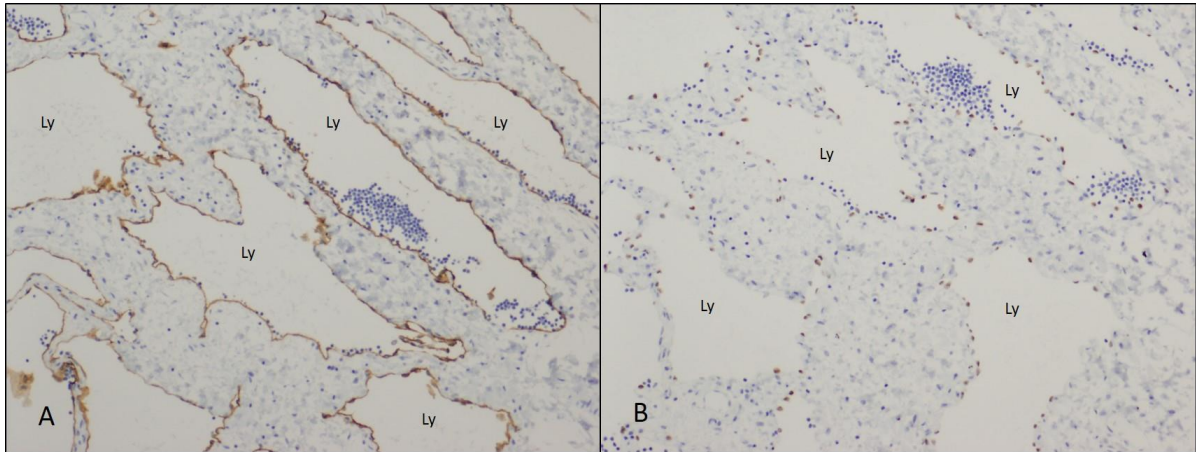


図3 免疫染色A. D2-40。リンパ管 (Ly) の内皮細胞に陽性を示す。B. Prox1 はリンパ管内皮細胞の核に陽性を示す。

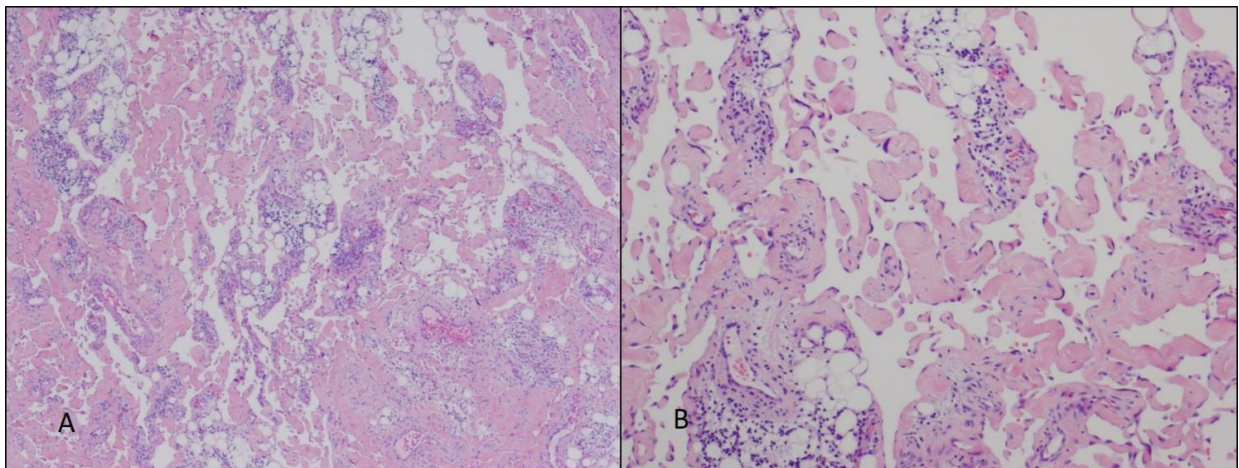


図4 全身性リンパ管奇形 A. 篩状の脈管網を認める。B. 内腔構造は不規則で、内皮細胞の核がやや目立つ。

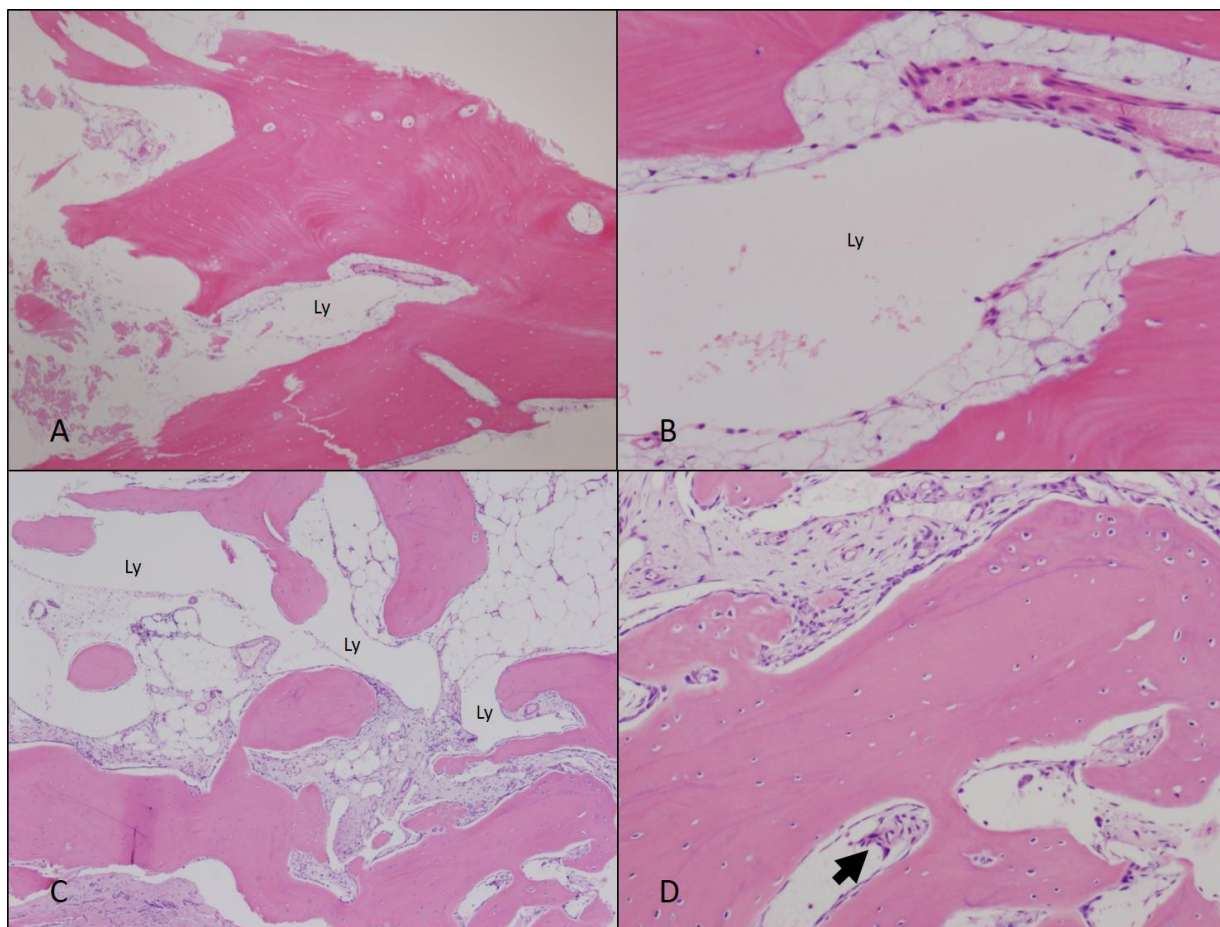


図5 全身性リンパ管奇形 (A, B) A. 骨梁間に拡張したリンパ管が認められる。B. 破骨細胞などは目立たない。ゴーム病(C,D) C. 不規則に拡張したリンパ管 (Ly) が菲薄化を伴った不規則な骨梁間に認められる。骨髄の線維化が認められる。D. 病変内には破骨細胞による骨梁吸収が認められる (矢印)。

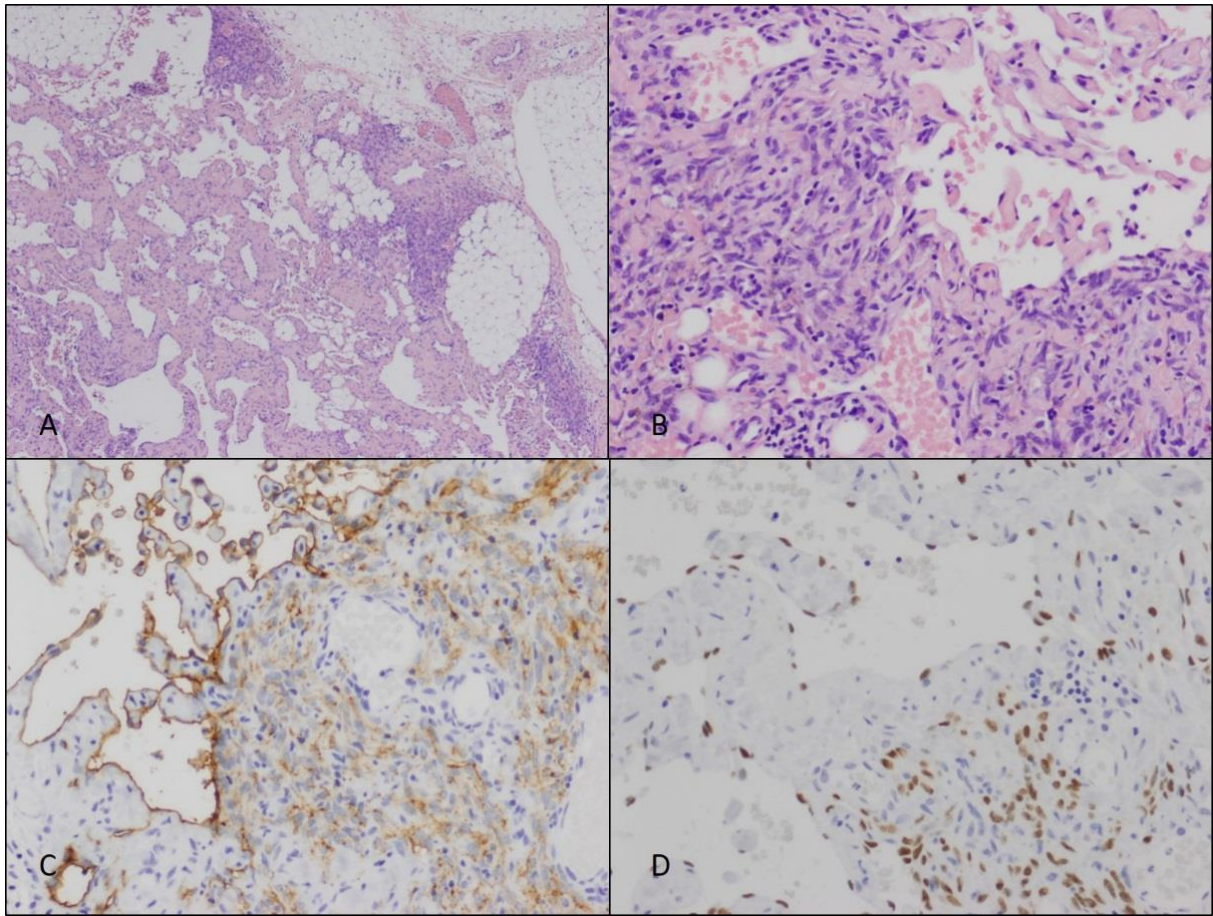


図6 カポジ肉腫様リンパ管腫症 A. 篩状の内部構造不規則な多数のリンパ管とともに、細胞密度の高い部分が散見される。B. 細胞密度の高い部では紡錘形細胞が束状に増殖している。C, D. 免疫染色 C. D2-40 免疫染色 リンパ管内皮細胞および紡錘形細胞が陽性を示す。D. Prox-1 免疫染色 リンパ管内細胞および紡錘形細胞の核が陽性を示す。

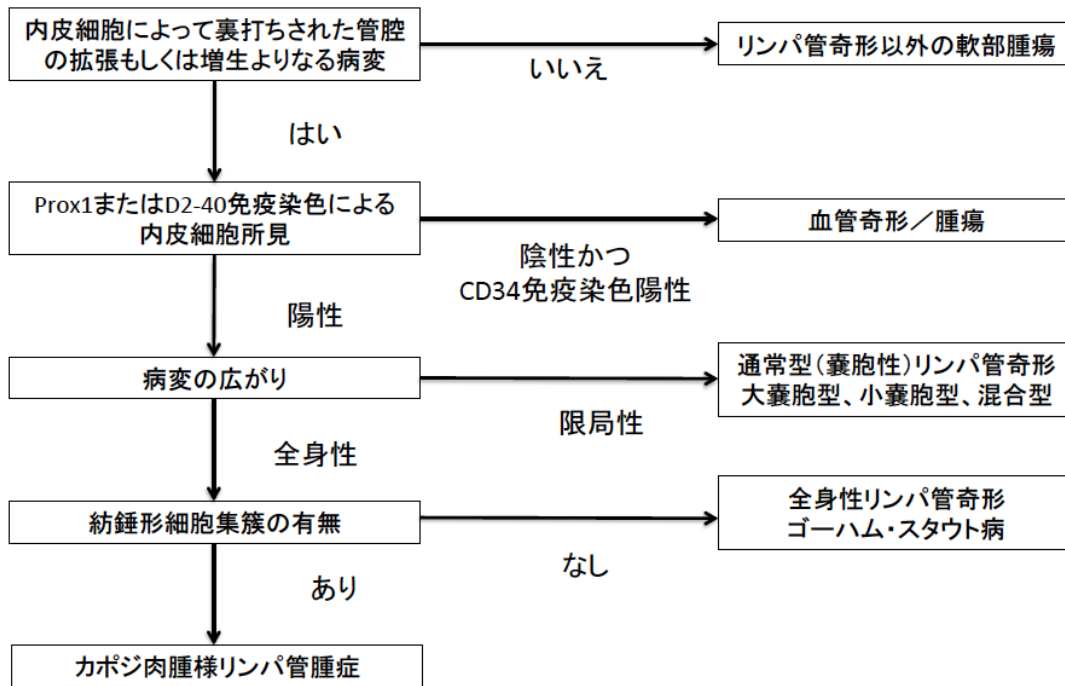


図7 リンパ管異常症診断フローチャート

Lymphatic malformation (LM)	
Common (cystic) LM	
Macrocystic LM	
Microcystic LM	
Mixed cystic LM	
Generalized lymphatic anomaly (GLA)	
LM in Gorham-Stout disease	
Channel type LM	
Primary lymphedema	
Others	

表1 ISSVA 分類

出典	出版年	成書中で用いられているリンパ管異常症についての病理学的診断名 と同義語/旧称として表記されている診断名()内	ISSVA分類での対応する診断名	
Vascular anomalies, 第2版	2012年	Lymphatic malformation Cutaneous and subcutaneous lymphatic malformation Visceral lymphatic malformation Intreosseous lymphatic malformation	(Lymphangioma circumscriptum) (intestinal lymphangiectasia)	Common LM (macrocystic LM, microcystic LM, mixed cystic LM)
		Generalized lymphatic anomaly / Gorham-Stout disease	(lymphangiomatosis)	GLA/ LM in Gorham-Stout disease
WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 第4版	2013年	Lymphangioma	(Cystic hygroma, lymphatic malformation)	Common LM (macrocystic LM, microcystic LM, mixed cystic LM)
		Lymphatic malformations	(lymphangioma, cystic hygroma)	Common LM (macrocystic LM, microcystic LM, mixed cystic LM)
Soft tissue tumors, 第6版	2014年	Lymphangiomatosis		GLA
		Gorham disease		LM in Gorham-Stout disease
		Localized massive lymphedema		Lymphedema
Lever's Histopathology of the skin, 第11版	2014年	Lymphangioma Cavernous lymphangioma Lymphangioma circumscriptum		Common LM
		Lymphangiomatosis		GLA/ LM in Gorham-Stout disease
外科病理学, 第4版	2006年	リンパ管腫 (lymphangioma) 毛細リンパ管腫 (capillary lymphangioma) 海綿状リンパ管腫 (cavernous lymphangioma) 嚢胞状リンパ管腫 (cystic lymphangioma)	(ヒゲローマ hygroma)	Common LM (macrocystic LM, microcystic LM, mixed cystic LM)
		全身性リンパ管腫症 (systemic lymphangiomatosis)		GLA

表2 代表的成書で用いられている病理学的診断名とこれに対応する ISSVA 分類名

4. 分子生物学

①分子生物学 血管奇形

血管形成の分子機序における基本的原理と血管奇形の遺伝子異常

血管は胎児期の脈管形成から始まり、様々な血管リモデリングの過程をへて、全身にくまなく血管網を張り巡らさせる。胎児期の脈管形成期の遺伝子異常においては、先天的な血管奇形を生じさせ、また出生後の体細胞の遺伝子変異においても血管構造に関わるメカニズムに支障が生じると、血管の異形成から血管奇形が生じうる。本診療ガイドラインを理解する上で、血管形成の分子メカニズムの概要を認識することは非常に重要である。そこで、本項では、血管形成が胎児期にどのように発生し、どのような過程をへて成熟血管へと成長していくのか、従来から判明してきているその分子機序を概説し、どのような遺伝子の変異が血管奇形で報告されてきているのかを列挙したい。

1) 血管機能

血管は血液成分を組織深部まで送達するパイプとしての機能を持つことは周知であるが、その他の機能として、筋性動脈ではその弛緩収縮により血圧の調節を行い、毛細血管での酸素養分の供給が営まれ、そして細静脈では炎症部位に白血球の浸潤が誘導される。また、血管細胞は組織細胞との直接的な相互作用により、組織形成および組織の維持に機能する。例えば、造血幹細胞や神経幹細胞などの組織幹細胞は、血管領域を生態学的適所（ニッチ）として棲息し、血管細胞の分泌する分子によって幹細胞の自己複製の誘導や未分化性維持などの幹細胞性が誘導される。血管細胞とは、血管の最も内腔を一面に覆う血管内皮細胞とその周囲で内皮細胞と接着する壁細胞（毛細血管ではペリサイト、それより管腔の大きな血管では平滑筋細胞）であるが、主に幹細胞性と関わるのは血管内皮細胞と考えられている。

また、臓器特異的な血管内皮細胞の機能も明らかになりつつある。例えば骨髄の洞様血管の形成には、*notch* シグナルが重要で、*notch* を内皮細胞特異的に欠損させると、血管形成が不十分になり、この場合骨形成も不十分になる。肝臓では、類洞血管を構築する内皮細胞が分泌する HGF や Wnt2 が肝細胞の維持や再生に重要な役割を果たす。このように血管内皮細胞から分泌され、組織形成に影響を与える分子は、*angiocrine factor* と呼ばれている。血管は構造的な多様性にも適合することができる。例えば腎臓の糸球体形成、内分泌組織における有窓性血管の形成などの構造的特徴に適応する。また、血管には動静脈、リンパ管が存在するが、それぞれ、動脈、静脈、リンパ管内皮細胞は特徴を持った遺伝子発現パターンを示し、それぞれの血管に特有の機能をもたらしていると考えられている。また、既存の血管の中に血管内皮細胞の幹細胞様細胞が存在しており、これが血管の維持や再生に重要な役割を有することが示唆されている。

2) 血管の発生 (脈管形成/血管発生)

胎児期早期に血管が存在しない組織における血管の形成は、中胚葉から血管前駆細胞を経て血管内皮細胞への分化が生じ、血管内皮細胞による管腔形成から始まる。この過程は脈管形成あるいは血管発生と呼ばれ(図1)、後述の既存血管から新しい血管分岐が形成される血管新生の過程とは異なっている。

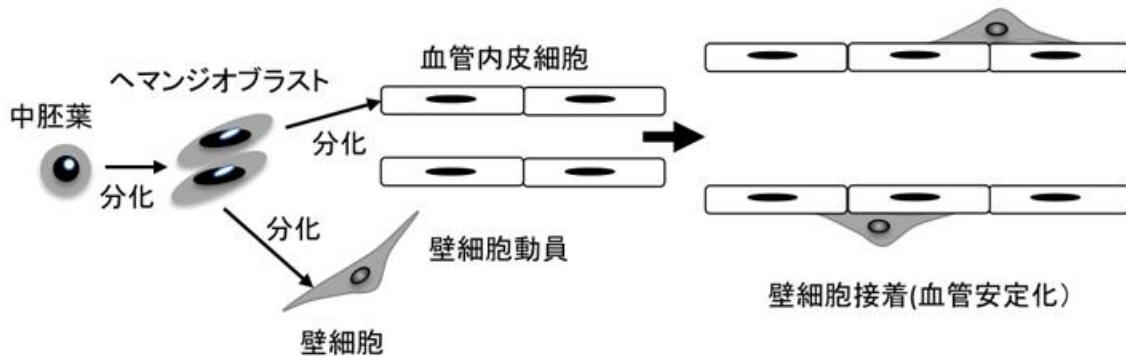


図1 脈管形成の模式図。

中胚葉の発生や中胚葉から内皮細胞系列の細胞への分化決定に、bone morphogenetic protein 4 (BMP4)からのシグナル制御や fibroblast growth factor 2 (bFGF)刺激がそれぞれ重要である。Indian hedgehog (IHH)は、血管内皮細胞の分化誘導に重要であることが示唆されているが、ただしこの分化はヒト ES 細胞を用いた内皮細胞への分化系解析において見いだされたものである。中胚葉細胞からの内皮細胞の分化において、E-26-specific (ETS) 転写因子ファミリーの ER71 (ETS-related 71, 別名 ETV2)が重要な機能を果たす。この分子は、血管系や造血系の発生分化に重要な VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2), Tie2, Scl, Notch4, そして NFATC1 (nuclear factor of activated T cells, cytoplasmic1)の発現を調節する転写因子 Fox (forkhead transcriptional factor)-C2 と相互作用して、造血系細胞や血管系細胞の発生に必須の機能を果たす。

中胚葉から発生した血管内皮細胞は血管内皮成長因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) により、その受容体である VEGFR1, 2, 3 の中でも特に VEGFR2 を介して、内皮細胞の増殖や管腔形成、そして運動能が誘導され、管腔を有する血管が形成される。一般的に、成熟した血管は、内皮細胞の周囲に壁細胞が接着して安定構造を呈するが、胎児期早期に形成される血管は、壁細胞の裏打ちを伴わず、未成熟な血管である。このような血管では、血管径は一様に拡大しており、原始血管叢とよばれる。この血管叢は、様々な過程を経て大中小の階層性を有する血管に成長していく。この過程はリモデリングと呼ばれ、複数の機序が介在する。例えば、内皮細胞への壁細胞の裏打ち、血管同士の融合によって血管径の太い血管の形成。一本の血管から複数の血管が血管の走行にそって縦方向に分断する嵌入型血管新生。また既存の血管から新しい血管分岐が発芽して、無血管野に

侵入していく発芽的血管新生。逆に余剰に形成された血管は内皮細胞のアポトーシスにより退縮する。

3) 発芽的血管新生

成体において、様々な病態で観察される血管形成は、既存の血管から新たな血管分岐が発生する発芽的血管新生の過程により主に誘導される。血管新生は、腫瘍血管新生や網膜症の異常血管などの形成に関与することから、この発芽的血管新生の分子メカニズムは病態を改善する格好の治療ターゲットである。従来、血管新生が生じる際には、既存の血管内の内皮細胞が一様に増殖を始め、新規血管分岐を形成すると考えられてきた。しかし、最近この過程には少なくとも異なる3種の内皮細胞が関わっていることが判明してきた(図2)。

低酸素や炎症により分泌される VEGF などの血管系サイトカインが既存の血管を刺激すると、Tip (先端) 細胞と呼ばれる細胞が発生する。この細胞は多くの糸状仮足を発現しており、血管内皮細胞の遊走因子を感知し、血管分岐の先端を移動して、新規の血管

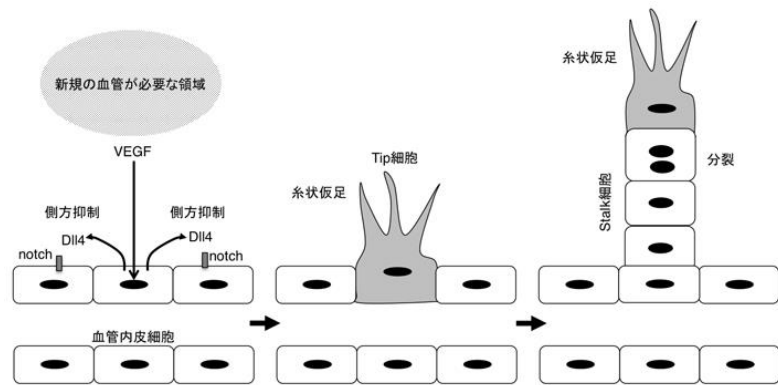


図2 血管新生の模式図。

が必要とされる領域に入り込んでいく。Tip 細胞には増殖性はないと考えられているが、その後方に、Tip 細胞に接着して、増殖活性の高い Stalk (茎) 細胞と呼ばれる内皮細胞が存在する。この増殖活性から、Stalk 細胞は新規血管の長さを調整すると考えられている。Tip 細胞と Stalk 細胞が入れ替わる可能性も示唆されているが、まだ明確ではない。

Tip 細胞の発生は、まず VEGFR2 の活性化した既存血管の内皮細胞の中で、Dil4 (delta-like ligand 4) の発現、分泌の高まった細胞が Tip 細胞となることが示されている。分泌された Dil4 はその周囲の内皮細胞の Notch を活性化して、VEGFR2 や VEGFR2 とヘテロダイマーを形成して VEGF のシグナルを強める機能を有する neuropilin-1(Nrp1)や VEGFR3 (Flt4) の発現を弱める。一方で Tip 細胞は Nrp1 の発現が亢進し、よって Tip 細胞と Stalk 細胞では VEGF に対する反応性が全く異なる細胞となる。Stalk 細胞では VEGF-A に対する応答性が減弱して、Dil4 の発現が減少する。そのため Tip 細胞では Notch の活性化が生じない。

Tip 細胞においては VEGFR3 が発現しており、この受容体の VEGF-C (一般的にはリンパ管内皮成長因子である) による活性化が、Stalk 細胞の分化決定にも機能することが報告されている。また、Stalk 細胞では VEGFR2, 3 の発現は抑制されるが、VEGFR1 (Flt-1) の発現が高く、これが

Tip 細胞の分化に抑制的に機能することも示唆されている。最終的に Tip 細胞は既存の血管と連結するか、Tip 細胞同士が連結して新しい血管のループを形成する。

Stalk 細胞によって形成される新しい血管は、透過性の亢進した未成熟な血管であり、内皮細胞同士の強固な接着、内皮—壁細胞間の接着が誘導された安定血管が形成される為に、Phalanx 細胞と呼ばれる内皮細胞が出現する。Stalk 細胞が Phalanx 細胞に分化すると考えるのが妥当であるが、まだ発生機序は不明である。Phalanx 細胞は可溶性の VEGF 受容体 (sFlt1) を分泌して、周囲の VEGF を中和して血管新生を終息させることや、VE-cadherin の発現を亢進させて、血管内皮細胞同士を隙間なく接着させる。従って、この Phalanx 細胞の出現が、血管新生の過程においては血管新生の終了と血管成熟化の開始の合図となると考えられる。

4) 血管成熟化

血管成熟化の過程では、前述したように内皮細胞同士の接着や内皮細胞と壁細胞との細胞接着にくわえ、血管周囲に細胞外マトリックスが包囲して成熟血管が形成されていく。この過程では、血管内皮細胞と壁細胞との細胞間相互作用はもちろんのこと、アクセサリ細胞として、血液細胞も血管の成熟化に関与している。血管成熟化過程は以下のように要約できる。

血管内皮細胞だけで形成された管腔に対し、壁細胞が基底膜側から裏打ちして構造的に安定な血管が維持される。この際、内皮細胞から分泌される Platelet derived growth factor (PDGF) のアイソフォームのうち、主に PDGF-BB が壁細胞上の PDGF 受容体 β を活性化し、壁細胞の運動性を高め、内皮細胞近傍への動員を誘導する。壁細胞からは、内皮細胞に発現するレセプター型チロシンキナーゼ Tie2 の結合分子、アンジオポエチン-1 (Ang1) が分泌され、内皮細胞の Tie2 の活性化によりインテグリンなどの接着因子を介して、内皮細胞と壁細胞の接着が誘導される。また Tie2 の活性化は、内皮細胞同士の接着を VE-cadherin を介して誘導し、透過性の抑制した血管の形成に関与する(後述)。Ang1 はさらに毛細血管の血管径を構造的に拡大させ、血流を増加させる。この血管径の制御は、Tie2 の活性化によって内皮細胞から分泌される apelin が、内皮細胞に発現する 7 回膜貫通型の G 蛋白共役型受容体 APJ を活性化することで誘導されることが判明している。

Tie2 活性化は、血管形成の過程では、血管安定化だけでなく、内皮細胞の運動性の亢進という、内皮細胞の状態に応じて二者択一的なシグナル伝達が生じる。血管が成熟過程に入る際には、Akt のシグナルが優位となり、内皮—内皮、内皮—壁細胞間の接着を強め、血管安定化を誘導する。一方、血管新生の進行中では、Tie2 の活性化で ERK のシグナルが優位になり、内皮細胞の運動性が増強する。造血系との関係では、血管新生の過程で、血管内から先に無血管野に侵入した造血幹細胞は Ang1 を分泌して、無血管野に内皮細胞の移動を誘導する。これは後者の ERK シグナルが優位になった際に生じる現象と捉えることができる。ただ、造血幹細胞の分泌する Ang1 は透過性も抑制した

成熟血管の誘導にも関わっており、Akt、ERK のシグナルの択一性はもっと複雑である可能性もある。

5) 血管リモデリングの開始機構

構造的に安定している血管から、新しい血管が形成される際には、内皮細胞と壁細胞の細胞接着、および内皮細胞同士の細胞接着が抑制される。このメカニズムについては以下のような機序が判明している。

血管内皮細胞の運動、増殖を誘導する為に分泌される VEGF により、内皮細胞上の VEGFR2 が活性化されると、その下流で Src チロシンキナーゼの活性化を介して、VE-cadherin の細胞内移行を誘導し、細胞接着を抑制して透過性を亢進させる。しかし、壁細胞の内皮細胞に接着している安定血管では、Tie2 が活性化しており、この際には small GTPase である RhoA とその下流のターゲットである mammalian diaphanous (mDia) を介して Src の解離を誘導して、VE-cadherin の細胞内移行を抑制して透過性を抑制する。そこで、血管構造に一旦乱れを誘導するため、Tie2 の活性化を阻害する Ang1 のアンタゴニストである Ang2 が内皮細胞から分泌され、Tie2 の不活性化を誘導する。このことにより、内皮細胞と壁細胞同士の接着にゆるみが生じ、内皮細胞間も強固な接着とはならず、内皮細胞の運動が許容される。虚血刺激では、血管新生の開始前に内皮細胞に miR125b というマイクロ RNA が発現すると、VE-cadherin の mRNA の蛋白翻訳を抑制することにより VE-cadherin の発現量が低下することも判明してきている。VE-cadherin が細胞内に移動して、内皮細胞同士の間に隙間があくと、そこから血管形成に関わる血液細胞が漏出して、血管形成を促進させる。このようにして、不安定になった血管から新しい血管が伸長していくことが判明している。

6) 血管奇形に関連する遺伝子

血管形成の際には、様々な機序が作用することを上述した。この血管形成に関わる分子の欠損や過剰な発現、あるいはリガンド非依存的な受容体の活性化により、様々な血管構造の変化をもたらせ、血管奇形の原因となっている。以下に血管奇形とその原因となっていることが示唆されている遺伝子をまとめた。

Capillary malformations (CM)	
Cutaneous and/or mucosal CM (aka “port-wine” stain)	GNAQ-----1)
CM with bone and/or soft tissue hyperplasia	
CM with bone and/or ocular anomalies (Sturge-Weber syndrome)	GNAQ-----1)
CM of CM-AVM	RASA1-----2)
Telangiectasia	
Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)	
HHT1	ENG-----3)
HHT2	ACVRL1-----4)
HHT3	
JPHT (juvenile polyposis hemorrhagic telangiectasia)	SMAD4-----5)
Others	
Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)	
Nevus simplex/Salmon patch	
Others	

Venus malformation VM)	
Common VM	TIE2 somatic-----6)
Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM)	TIE2-----6)
Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM	

Glomuvenous malformation (VM with glomus cells)	Glomulin-----7)
Cerebral cavernous malformation (CCM)	
CCM1	KRIT1-----8)
CCM2	Malcavernin-----9)
CCM3	PDCD10-----10)

Arteriovenous malformation (AVM)	
Sporadic	
In HHT	
HHT1	ENG-----3)
HHT2	ACVRL1-----4)
JPHT (juvenile polyposis hemorrhagic Telangiectasia)	SMAD4-----5)
In CM-AVM	RASA1-----2)
Arteriovenous fistulas (AVF)	
Sporadic	
In HHT	
HHT1	ENG-----3)
HHT2	ACVRL1-----4)
JPHT (juvenile polyposis hemorrhagic Telangiectasia)	SMAD4-----5)
In CM-AVM	RASA1-----2)

Vascular malformations associated with other anomalies	
Klippel-Trenaunay syndrome	
Parkes Weber syndroma	RASA1-----2)
Servelle-Martorell syndrome	
Sturge-Weber syndrome	GNAQ-----1)
Limb CM + congenital non-progressive limb overgrowth	
Maffucci syndrome	
Macrocephaly - CM (M-CM or MCAP)	PIK3CA-----12)
Microcephaly - CM (MICCAP)	STAMPB-----14)
CLOVES syndrome	PIK3CA-----12)
Proteus syndrome	AKT1-----13)
Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome	PTEN-----11)

Provisinally unclassified vascular anomalies	
Verrucous hemangioma	
Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia / cutaneovisceral angiomas with thrombocytopenia (MLT/CAT)	
Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	
PTEN (type) hamartoma of soft tissue / "angiomas" of soft tissue	PTEN-----11)

1) GNAQ

Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha をコードする遺伝子。7回膜貫通型受容体と結合して、G 蛋白の不活性化を誘導する。Sturge-Weber syndrome と port-wine stains の患者で遺伝子変異がみついている。

<文献>

Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013;368:1971-1979.

2) RASA1

P120-RasGTPase activating protein である RasGAP をコードする遺伝子。RasGAP により、Ras が不活性化することにより、細胞増殖を抑制する。CM-AVM の多くの患者で 30 種以上の遺伝子変異が報告されている。

<文献>

- 1) Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:265-269.
- 2) Hershkovitz D, Bercovich D, Sprecher E, Lapidot M. RASA1 mutations may cause hereditary capillary malformations without arteriovenous malformations. *Br J Dermatol* 2008;158:1035-1040.
- 3) Revenu N, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Cordisco MR, Burrows PE, et al. Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations. *Hum Mutat* 2008;29:959-965.

3) ENG (Endoglin)

膜糖タンパクであり TGF β のアクセサリ受容体である。血管内皮細胞に発現。遺伝子欠損により、血管細胞の分化には異常がないが、血管構造の異常が観察される。HHT1 患者で遺伝子変異の報告あり。

<文献>

- 1) Pece N, Vera S, Cymerman U, White RI Jr, Wrana JL, Letarte M. Mutant endoglin in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 is transiently expressed intracellularly and is not a dominant negative. *J Clin Invest*. 1997;100:2568-2579.
- 2) Rius C, Smith JD, Almendro N, Langa C, Botella LM, Marchuk DA, et al. Cloning of the promoter region of human endoglin, the target gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Blood*. 1998;92:4677-4690.
- 3) Rossi E, Lopez-Novoa JM, Bernabeu C. Endoglin involvement in integrin-mediated cell adhesion as a putative pathogenic mechanism in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 (HHT1). *Front Genet*. 2015;5:457.

4) ACVRL1 (activin-like receptor kinase1)

TGF β , BMP9, BMP10 受容体。ヒト AVM の原因遺伝子。血管内皮細胞特異的遺伝子欠損マウスで AVM が誘導される。HHT2 に類似した表現型。平滑筋特異的遺伝子ノックアウトマウスでは脳神経系で AVM が観察される。

<文献>

- 1) Abdalla SA, Cymerman U, Johnson RM, Deber CM, Letarte M. Disease-associated mutations in conserved residues of ALK-1 kinase domain. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:279-287.
- 2) Gu Y, Jin P, Zhang L, Zhao X, Gao X, Ning Y, et al. Functional analysis of mutations in the kinase domain of the TGF β receptor ALK1 reveals different mechanisms for induction of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood.* 2006;107:1951-1954.
- 3) Alaa El Din F, Patri S, Thoreau V, Rodriguez-Ballesteros M, Hamade E, Bailly S, et al. Functional and splicing defect analysis of 23 ACVRL1 mutations in a cohort of patients affected by Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *PLoS One.* 2015;10: e0132111.

5) SMAD4

TGF β /BMP シグナル伝達分子。juvenile polyposis の原因遺伝子。SMAD4 レベルの血管内皮細胞における低下で、血管の異形成が生じる。内皮細胞と壁細胞の細胞接着に関わる。

<文献>

Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Järvinen HJ, Sistonen P, et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science.* 1998;280:1086-1088.

6) TIE2

内皮細胞に発現するレセプター型チロシンキナーゼ。この活性化で内皮細胞同士や内皮-壁細胞の接着が誘導される。恒常的活性型 Tie2 が静脈奇形の原因となる。

<文献>

- 1) Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell.* 1996; 87:1181-1190.
- 2) Limaye N, Wouters V, Uebelhoer M, Tuominen M, Wirkkala R, Mulliken JB, et al. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet.* 2009;41:118-124.

7) Glomulin (GLMN)

48kD の FK506-binding protein (FKBP)-関連蛋白。c-Met とも相互作用する。血管の正常発生に必須であり、遺伝子変異により glomangioma と呼ばれる glomuvenous malformations を誘導する。

<文献>

Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Ghassibé M, Warman ML, et al. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet.* 2002;70:866-874.

8) KRIT1(Krev interaction trapped1)

N末端には4つのアンキリンリピートを、そしてC末にはKrev-1 (Rap1a, ras-related protein 1A)と相互作用するドメインを持つ分子。CCMの患者でloss of function mutationが観察される。約40%の家族性CCMが本遺伝子変異を有する。

N末端にはintegrin cytoplasmic domain-associated protein-1α (ICAP1α)と相互作用するNPXYモチーフを有する。NPXYモチーフは細胞内領域のインテグリンβ1とICAP1αと相互作用を競合する。

KRIT1のLoss-of function mutationsによって、インテグリンβ1とICAP1αと相互作用を亢進して、細胞接着や細胞の移動に影響を及ぼす。

<文献>

Zhang J, Clatterbuck RE, Rigamonti D, Chang DD, Dietz HC. Interaction between krit1 and icap1alpha infers perturbation of integrin beta1-mediated angiogenesis in the pathogenesis of cerebral cavernous malformation. *Hum Mol Genet.* 2001;10:2953-2960.

9) Malcavernin (Cerebral cavernous malformations 2 protein)

CCM2 遺伝子産物。心血管の形成と恒常性維持に重要。内皮細胞のジャンクションの安定化で透過性の制御に寄与する。MAP2K-MAP3K3 シグナルに関与すると考えられている。おそらく、MAP3K3 依存的 p38 活性化に関連する。また、RhoA-GTPase として知られているシグナル分子を抑制する。さらにはアクチン骨格の制御にも関わる。

<文献>

- 1) Zawistowski JS, Stalheim L, Uhlik MT, Abell AN, Ancrile BB, Johnson GL, et al. CCM1 and CCM2 protein interactions in cell signaling: implications for cerebral cavernous malformations pathogenesis. *Hum Mol Genet.* 2005;14:2521-2531.
- 2) Stockton RA, Shenkar R, Awad IA, Ginsberg MH. Cerebral cavernous malformations proteins inhibit Rho kinase to stabilize vascular integrity. *J Exp Med.* 2010;207:881-896.

10) PDCD10

CCM3 遺伝子は、PDCD10 (programmed cell death 10, TFAR15)をコードする。40%の家族性CCMはCCM3 locusに関連する。PDCD10はヒト前骨髄球の細胞株 (TF1)において、成長因子シグナルの遮断や、線維芽細胞へのアポトーシスの誘導により発現が亢進する遺伝子として見いだされた。血管奇形における機能は未だ明確ではない。

<文献>

- 1) Guclu B, Ozturk AK, Pricola KL, Bilguvar K, Shin D, O'Roak BJ, et al. Mutations in apoptosis-related gene, PDCD10, cause cerebral cavernous malformation 3. *Neurosurgery.* 2005;57:1008-1013.

- 2) He Y, Zhang H, Yu L, Gunel M, Boggon TJ, Chen H, et al. Stabilization of VEGFR2 signaling by cerebral cavernous malformation 3 is critical for vascular development. *Sci Signal*. 2010;3:ra26.
- 3) Stamatovic SM, Sladojevic N, Keep RF, Andjelkovic AV. PDCD10 (CCM3) regulates brain endothelial barrier integrity in cerebral cavernous malformation type 3: role of CCM3-ERK1/2-cortactin cross-talk. *Acta Neuropathol*. 2015;130:731-750.

11) PTEN

イノシトールリン脂質であるホスファチジルイノシトール3,4,5-三リン酸 (PtdIns(3,4,5)P₃) の脱リン酸化反応を触媒する酵素である。PTENが阻害されることにより細胞内にはPtdIns(3,4,5)P₃が蓄積し細胞の異常増殖に繋がる。

<文献>

- 1) Marsh DJ, Dahia PL, Zheng Z, Liaw D, Parsons R, Gorlin RJ, et al. Germline mutations in PTEN are present in Bannayan-Zonana syndrome. *Nat Genet*. 1997;16:333-334.
- 2) Arch EM, Goodman BK, Van Wesep RA, Liaw D, Clarke K, Parsons R, et al. Deletion of PTEN in a patient with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggests allelism with Cowden disease. *Am J Med Genet*. 1997;71:489-493.
- 3) Mester J, Charis E. PTEN hamartoma tumor syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:129-137.

12) PIK3CA

Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) は、イノシトールリン脂質のリン酸化を誘導する酵素で、このリン酸化によるプロテインキナーゼB (PKB)/Aktの活性化で、細胞の増殖や細胞生存など様々な細胞内シグナルに影響を与える。ゲノム上で知られる8つのPIKと8つのPIK類似遺伝子の中で、PIK3CAにおいて比較的高頻度に腫瘍において特異的遺伝子変異が同定されている。

<文献>

Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*. 2012;44:934-940.

13) AKT1

12)で記載の PI3K/AKT シグナル経路をになうシグナル分子。多くのがんで過剰な発現および活性化が観察される。

<文献>

Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:611-619.

14) STAMBP

STAMBP は脱ユビキチン化酵素をコードする遺伝子で、この遺伝子の変異が小頭症 - 毛細血管異形成症候群を発症させることが報告されている。

<文献>

McDonnell LM, Mirzaa GM, Alcantara D, Schwartzenruber J, Carter MT, Lee LJ, et al. Mutations in STAMBP, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome. *Nat Genet.* 2013;45:556-562.

②分子生物学 リンパ管奇形

リンパ管形成の分子機序における基本的原理とリンパ管奇形の遺伝子異常

リンパ管は血管とともに生体内において広範囲にネットワークを形成していて重要な役割を担う。リンパ管の存在は17世紀の書物に既に記載があり、100年以上も前から明らかにされていた。しかし、リンパ管の分子生物学的機序を中心とした研究が盛んになったのは21世紀に入ってからであり、血管系の研究に比べてかなり遅れを取っている。

胎生期のリンパ管発生に関しては諸説あり、Sabinらは1902年に主幹静脈（Cardinal Vein）から原始リンパ嚢（primary lymph sac）が形成され（図1）、リンパ管内皮細胞の発生が静脈に起源することを示した¹⁾。胎児期に主静脈の一部の血管内皮細胞がリンパ管内皮細胞に特異化転換し、発芽によりリンパ管内皮細胞が増殖し、原始リンパ嚢が形成される（図1）。以降は初期に構築された原始リンパ嚢をもとに、リモデリングと成熟化の過程をへて（図2）、全身にくまなくリンパ網を張り巡らさせる²⁾。Srinivasanらは2007年にSabinの説をマウスの実験で証明している³⁾。

胎児期のリンパ管形成期の遺伝子異常においては、先天的なリンパ管形成異常を生じさせ、リンパ浮腫の原因となる。本項では、リンパ管形成が胎児期にどのように発生し、どのような過程をへて成熟リンパ管へと成長していくのか、近年判明してきているその分子機序を概説し、現在まで同定されているリンパ管奇形の遺伝子変異について列挙した。

1) リンパ系機能

リンパ系はリンパ管、リンパ原器官およびリンパ組織からなる。リンパ管の中を流れる液体をリンパ液（組織液）と呼ぶ。リンパ管は①組織液（リンパ液）の還流路としての機能をもつことは周知であるが、同時に②消化管からの脂肪吸収と運搬の中心機構であり、③免疫反応の中枢をも担う。

血液の一部分は全身の毛細血管壁を通して組織間隙あるいは細胞間隙に入り、組織液の基礎となる。この全身の組織液の一部は再び毛細血管にもどるが、残りの組織液（過剰な血管外液）は毛細リンパ管（lymph capillaries または Initial lymphatics）に入る。毛細リンパ管は次第に集まって、集合リンパ管（collecting lymphatic vessel）となり最終的に太い本幹となり静脈角で静脈に流入する。リンパ系は血管とは近接してはいるが、全く別個の系を形成する。唯一、鎖骨下の静脈角でリンパ系が静脈循環系につながり還流する。末梢組織で生じた老廃物は全てリンパ管へ吸収されて中枢へ運搬され、最終的に血管内に戻されるが、途中にはリンパ節などの組織があり、リンパ液中の有害な物質などはそこで除かれる。

2) リンパ管内皮細胞の発生 (リンパ管運命の決定) (図3)

胎児期早期にリンパ管が存在しない組織では、中胚葉由来の血管発生が成立し、血液循環が成立した後にリンパ系の発生が起こる。前述した通り、リンパ管内皮細胞は主静脈の血管内皮細胞 (静脈細胞) が特異化転換することによって生み出されると考えられている⁴⁾。ゼブラフィッシュではこの主静脈内のリンパ管前駆細胞は血管芽細胞のニッチから生じ、血管芽細胞は動脈運命と静脈運命を持つ細胞も生み出すことが知られている⁵⁾。この静脈系の発生は血管前駆細胞に **CoupTF II** が発現し、動脈系の運命を決定づける **Nrp1** や **Notch** を抑制することで生じる⁶⁾。このため、主静脈の血管内皮細胞には **CoupTF II** が発現している。主静脈の血管内皮細胞の一部 (リンパ管前駆細胞) に転写因子である **Sox18** が発現し、**CoupTF II** と共に **Prox1** の発現を促進し、リンパ管内皮細胞へ特異化転換することで胎児期のリンパ管発生が始まる (胎生 6-7 週)⁷⁾。特に **Prox1** はリンパ管内皮細胞の **master regulator** であり、リンパ管内皮細胞としての性質を生涯に渡って決定づける重要な因子である⁸⁾。

3) 発芽的リンパ管新生とリモデリング

リンパ管内皮細胞の発芽の際には周囲の組織から分泌される血管内皮成長因子 **vascular endothelial growth factor (VEGF-C)** および、**Collagen and calcium-binding EGF domain 1 (CCBE1)** はなくてはならない、**key regulator** であることが分かっている⁹⁾。発芽の過程でリンパ管内皮細胞は **VEGF-C** により、その受容体である **VEGFR3** を介して、リンパ管内皮細胞の増殖や管腔形成を誘導し、原始リンパ嚢を形成する。この過程において、**Prox1** 陽性のリンパ管内皮細胞の一部は主幹静脈にとどまり、リンパ管主幹静脈弁細胞になる (**podoplanin** 陰性、**Foxc2** 陽性、**Itg- α 9** 陽性)¹⁰⁾。同部位は体内で唯一血管系とリンパ管系が交通を有する右鎖骨下静脈と静脈角に相当する。リンパ管形成やリンパ管新生の過程において、血小板の **C-type lectin receptor (CLEC-2)** はリンパ管内皮細胞に発現している **podoplanin** を **ligand** としているが、血管系とリンパ管系の交通が起こらないように作用している¹¹⁾。

胎児期早期に形成されるリンパ管は、壁細胞の裏打ちを伴わず、未成熟なリンパ管である。このようなリンパ管では、リンパ管径は一様に拡大しており、原始リンパ嚢とよばれる (図1)。このリンパ嚢は、様々な過程を経て大中小の階層性を有するリンパ管に成長していく。この過程はリモデリングと呼ばれ、複数の機序が介在する。同時にリンパ管の分化・成熟化の過程である、内皮細胞への壁細胞の裏打ち、細胞外器質の形成、リンパ管弁の形成を経て安定構造・機能を呈するようになる。

リンパ管や血管系も神経系と同様、広範に分枝状のネットワークを構成するが、その際に **axon guidance molecule** である **Semaphorin** とその受容体である **neuropilin** が共通のシグナル経路とし

て重要な役割を呈する事が分かってきている。これらはリンパ管のリモデリングと成熟化に際して Semaphorin3A と neuropilin1 が壁細胞の裏打ちや弁形成に関与する¹²⁾。

4) リンパ管リモデリングの開始機構

原始リンパ叢 (primitive lymphatic plexus) はリンパ管リモデリングの過程を経て階層化されたリンパ管を形成する。これらのリンパ管は大きく分けて①組織液を吸収する毛細リンパ管、と②組織液を中枢へ伝導する集合リンパ管に分類される。

マウスでは胎生中期にリンパ管が機能し始め、組織液を排出する。間質の組織液の圧が高まると、毛細リンパ管のリンパ管内皮細胞が引き延ばされる刺激で $\beta 1$ -integrin が活性化し、VEGFR 3 のリン酸化が起こり、リンパ管内皮細胞の増殖が起きる¹³⁾ (図4)。特に、浮腫などによる組織での機械的な圧刺激はリンパ管内皮細胞に対して強い増殖の反応を与える。

発生初期には原始リンパ嚢にリンパ液が流入するとリンパ管静脈弁が形成される (E12.5)。皮膚における集合リンパ管の弁形成はリモデリングの過程を経て組織液の排出が行われてから形成される (E16)。

機械的刺激がリンパ管形成において重要な役割を示す事が判明しており、その分子生物学も少しずつ明らかになっているところである。

5) リンパ管の成熟化

リンパ管の機能的成熟化の間、内皮細胞の接合部構造・基底膜・壁細胞の形成が行われる。リンパ毛細管のリンパ管内皮細胞においては、細胞間接合は VE-cadherin の特徴的な不連続な分布を示す。この不連続な細胞間接合は所々に隙間を有するボタンのような構造を示す。"button" 様構造の機能は出生後に獲得し、炎症時には可逆的である。一方で集合リンパ管は細胞間接合が連続性で隙間のない "Zipper" 構造を呈する¹⁴⁾ (図2)。

近年、リンパ管にも基底膜が存在する事が判明した。集合リンパ管では Fibronectin や collagen IV からなる基底膜に平滑筋細胞が裏打ちし、血管同様隙間のない構造を呈する。毛細リンパ管では collagen IV からなる基底膜のみが裏打ちし、リンパ管弁や平滑筋の裏打ちがなく、組織液を吸収するための隙間を有する "button" 構造となる。毛細リンパ管においては隙間を有し、裏打ち細胞もないため、不安定な構造を呈している。リンパ管内皮細胞の構造を支え、安定化させるのが anchoring filament と細胞外基質である¹⁵⁾。特に細胞外基質はリンパ管内皮細胞の構造を支えるのみならず、機能面においても不可欠な働きをする。

リンパ管発生の最後の重要なステップとして集合リンパ管の弁形成がある。2弁性のリンパ弁は流れを維持するために重要であり、形成不全でリンパ浮腫が起こる。弁の形成はリンパ流が発生すると同時に始まる。Sweetらは初期のリンパ管のリモデリング、周囲の平滑筋細胞の分布やリンパ弁の成熟化にリンパ流が重要であることを明らかにしている¹⁶⁾。また、Kazenwadelらはリンパ流によってGATA2が発現し、リンパ弁の形成が誘導されることを示した¹⁰⁾。リンパ管弁の形成には弁形成細胞の集簇部位におけるPROX1の発現増加とFOXC2の発現がみられる¹⁷⁾(図5)。この時に同時にVegfr3, Lyve1が抑制されて集合リンパ管の弁形成が開始する。これらのマーカーが高値であればFoxc2は抑制されたままで、弁形成が始まらない。Foxc2-calcineurin/NFATc1 signalingは集合リンパ管形成、リンパ管弁形成に必要なだけでなく、弁の維持にも重要である。Gap junction proteinであるCx37もリンパ管弁形成に重要である¹⁸⁾。Prox1, Foxc2とリンパ管のずり応力によりCx37が発現し、次いでcalcineurin/NFATc1 signalingを活性化してlymphatic valve forming cellに弁形成を促すのである。

6) リンパ管奇形に関連する遺伝子

リンパ管形成の際には、様々な機序が作用することを上述した。このリンパ管形成に関わる分子の欠損や過剰な発現、あるいはリガンド非依存的な受容体の活性化により、様々なリンパ管構造の変化をもたらせ、リンパ管奇形の原因となる。現在までに明らかになっている遺伝子異常は初期のリンパ管形成に関わる異常がほとんどで、リンパ系の発生異常により家族性原発性リンパ浮腫をもたらすことが知られている。以下にリンパ管奇形とその原因となっていることが示唆されている遺伝子をまとめた。

原発性リンパ管疾患の多くの原因は未解明であるが、家族性の血管奇形およびリンパ管奇形では、遺伝子変異が同定されてきている。そのうち家族性リンパ管奇形に関連して同定されている遺伝子は11個であった(表1)。各遺伝子の機能を下記に記載する。血管・リンパ管と神経系の相互に作用する遺伝子と、癌に関連する遺伝子の異常が原因である事が多い。これらの家族性リンパ管奇形に関連する遺伝子変異のシグナル経路を描くと、図6のように集約できた。PI3K-Akt signaling pathwayからmTOR signaling pathwayを通過してVEGF signaling pathwayに至り、lymphangiogenesisを維持する経路が主な経路である。遺伝子異常が同定されている家族性リンパ管奇形症候群は、シグナル経路の異常により正常なリンパ管形成が阻害された結果、リンパ浮腫として発症することが推測される。臨床的にはこのシグナルカスケードに関連する遺伝子変異が原因となる疾患は、ほとんどが癌であることが知られている(表2)。

表 1. Lymphatic malformations にかかわる遺伝子

Lymphatic malformations (LM)	
Primary lymphedema	
Nonne-Milroy syndrome	FLT4/ VEGFR3
Primary hereditary lymphedema	VEGFC
Primary hereditary lymphedema	GJC2/Connexin 47
Lymphedema-distichiasis	FOXC2
Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia	SOX18
Primary lymphedema with myelodysplasia	GATA2
Primary generalized lymphatic anomaly (Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome)	CCBE1
Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation syndrome	KIF11
Lymphedema-choanal atresia	PTPN14
Vascular malformations associated with other anomalies	
CLOVES syndrome (LM + VM + CM +/- AVM + lipomatous overgrowth)	PIK3CA (postzygotic somatic mosaicism)
Proteus syndrome (CM, VM and/or LM + asymmetrical somatic overgrowth)	AKT1 (postzygotic somatic mosaicism)

表 2. 各遺伝子にかかる疾患群

Gene associated disorder	
FLT4/ VEGFR3/ VEGFC	<ul style="list-style-type: none"> • Milroy disease • Lymphatic metastasis

GJC2 / Connexin 47	<ul style="list-style-type: none"> • primary hereditary lymphedema • Leukodystrophy hypomyelinating 2 (HLD2) • Spastic paraplegia 44 (SPG44) • Pelizaeus-Merzbacher-like disease-1
FOXC2	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphedema-distichiasis syndrome
SOX18	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia syndrome (HLTS)
GATA2	<ul style="list-style-type: none"> • Dendritic cell monocyte lymphocyte B and natural killer lymphocyte deficiency (DCML) • Primary lymphedema with myelodysplasia (LMPM), • Myelodysplastic syndrome (MDS)
CCBE1	<ul style="list-style-type: none"> • Primary generalized lymphatic anomaly (Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome)
KIF11	<ul style="list-style-type: none"> • Microcephaly with or without chorioretinopathy lymphedema, or mental retardation (MCLMR)
PTPN14	<ul style="list-style-type: none"> • Choanal atresia and lymphedema (CHATLY) • Influence clinical severity of hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) • Frequently mutated in a variety of human cancers
PIK3CA	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocephaly-CM (M-CM or MCAP) • CLOVES syndrome • many types of cancer, including cancer of the ovary, breast, lung, brain, and stomach, and colorectal cancer
AKT1	<ul style="list-style-type: none"> • Proteus syndrome • cancer (small percentage of breast, ovarian, and colorectal cancers) • schizophrenia

各遺伝子に関する情報

- FLT4 (Fms-like tyrosine kinase 4) 遺伝子は、リンパ管系の維持や調整を行う VEGFR3 蛋白をコードする。VEGFR-3/Flt-4 は VEGF-C と VEGF-D に対応して、リンパ管形成を調節している

ことが知られている。VEGFCやVEGFDがVEGFR3と結合すると、リンパ管細胞の成長や動きや生存を調整する信号が送られる。

- GJC2 遺伝子は gap junction protein をコードする。gap junction protein はコネクシンの相同性を持つファミリーの一員である。この遺伝子は中枢の髄鞘形成に重要な役割を担い、末梢では髄鞘形成に関与する。
- FOXC2 遺伝子は多くの中胚葉由来組織の発生を制御している。出生前に多くの器官や組織を形成する際に重要な役割を担う蛋白の合成を促進する。この蛋白は転写因子であり DNA の特定の領域に結合してその他の多くの遺伝子の活性化の調整を補助する。FOXC2 は、血管、肺、目、腎臓、尿路、心血管系、リンパ管の形成において発達過程で重要な役割を担う。FOXC2 の発現はリンパ管新生のマスター因子である Prox1 が誘導するという報告もある。
- SOX18 遺伝子は胎児の発育調整や細胞の運命決定に関係する転写因子である SOX(SRY-related HMG-box)ファミリーの一つをコードする。この蛋白は髪の毛、血管、リンパ管などの発育に関係する。
- GATA2 遺伝子は、転写因子である GATA2 をコードする。DNA に結合して標的遺伝子の発現、及び細胞の性質を制御する因子として知られている。GATA2 は造血幹細胞、造血前駆細胞、内分泌細胞の増殖維持に重要な機能を発揮する。また、血管内皮細胞においてその性質維持に重要であり、同遺伝子の機能が失われると血管内皮細胞の一部が別の細胞に形質転換を起こす事がわかっている。
- CCBE1 遺伝子は細胞外基質の再構築や移動といった機能を有すると考えられている。胚発生における分泌リンパ管新生、静脈からの発芽に必須である。主に卵巣で発現しているが、卵巣がんのセルラインや癌腫においては下方制御されているため、腫瘍を抑制すると考えられている。
- KIF11 遺伝子はキネシン蛋白ファミリーに属する双極紡錘を確立するために必要な運動蛋白をコードする。キネシン蛋白ファミリーは微小管に沿って運動する性質を持ち、細胞分裂や細胞内物質輸送に重要な働きをしている。この機能が阻害されると、細胞分裂の停止およびアポトーシスが誘導される。脳の高次機能、神経回路網形成、体の左右軸の決定、腫瘍形成の抑制等の重要な生命現象に関与している。

- PTPN14 遺伝子は非受容体型チロシンホスファターゼをコードする。細胞成長、分化、分裂期、癌化などに関与する。PTPN14 はリンパ管新生に必要な受容体型チロシンホスファターゼ VEGFR3 に結合する。本遺伝子はリンパ管新生に重要であり、欠損や変異が Choanal atresia and lymphedema にみられる。また、TGF β 遺伝子発現を調節したり、腫瘍のサプレッサーとして機能する。
- PIK3CA 遺伝子は PI3K の α サブタイプ (p110 α) をコードする。PIK3 は PIP2 を PIP3 にリン酸化する脂質キナーゼであり、触媒サブユニットである p110 と制御サブユニットのヘテロ二量体である。PIP3 は下流の PDK1 や Akt を介し増殖シグナルとして伝達される。PI3K シグナルは、細胞の成長・増殖・遊走・蛋白合成・細胞内物質の輸送・細胞の生存など、多くの細胞の活性に重要である。
- AKT1 は AKT1 キナーゼをコードする。この蛋白は体内のあらゆる細胞にみられ、一方で多くのシグナル経路に重要な役割を担う。AKT1 キナーゼは細胞の増殖・成熟・分化・生存の調整、およびアポトーシスをコントロールする。AKT1 に関連するシグナルは神経系の正常の発達や機能に欠かせない。また、癌遺伝子としてよく知られている。

<文献>

- 1) Sabin FR. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am J Anat.* 1902;1:367–389.
- 2) Bazigou E, Makinen T. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:1055–1066.
- 3) Srinivasan RS, Dillard ME, Lagutin OV, et al. Lineage tracing demonstrates the venous origin of the mammalian lymphatic vasculature. *Genes Dev.* 2007;21:2422–2432.
- 4) Yang Y, Garcia-Verdugo JM, Soriano-Navarro M, et al. Lymphatic endothelial progenitors bud from the cardinal vein and intersomitic vessels in mammalian embryos. *Blood.* 2012;120:2340–2348.
- 5) Nicenboim J, Malkinson G, Lupo T, et al. Lymphatic vessels arise from specialized angioblasts within a venous niche. *Nature.* 2015;522:56–61.
- 6) You LR, Lin FJ, Lee CT, et al. Suppression of Notch signalling by the COUP-TFII transcription factor regulates vein identity. *Nature.* 2005;435:98–104.
- 7) François M, Caprini A, Hosking B, et al. Sox18 induces development of the lymphatic vasculature in mice. *Nature.* 2008;456:643–7.
- 8) Oliver G. Lymphatic vasculature development. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:35–45.
- 9) Le Guen L, Karpanen T, Schulte D, et al. Ccbe1 regulates Vegfc-mediated induction of Vegfr3 signaling during embryonic lymphangiogenesis. *Development.* 2014;141:1239–1249.
- 10) Jan Kazenwadel, Kelly L. Betterman, Chan-Eng Chong, et al. GATA2 is required for lymphatic vessel valve development and maintenance. *J Clin Invest.* 2015;125:2979–2994.
- 11) Suzuki-Inoue K, Inoue O, Guo Ding, et al. Essential in vivo roles of the C-type lectin receptor CLEC-2: embryonic / neonatal lethality of CLEC-2-deficient mice by blood/lymphatic misconnections and impaired thrombus formation of CLEC-2-deficient platelets. *The Journal of biological chemistry.* 2010;285:24494–24507.

- 12) Ochsenbein AM, Karaman S, Jurisic G, et al. The role of neuropilin-1/semaphorin 3A signaling in lymphatic vessel development and maturation. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2014;214:143-52.
- 13) Planas-Paz L, Lammert E. Mechanical forces in lymphatic vascular development and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:4341-54.
- 14) Baluk P, Fuxe J, Hashizume H, et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels. *J Exp Med.* 2007;204:2349-62.
- 15) Lutter S, Xie S, Tatin F, et al. Smooth muscle-endothelial cell communication activates Reelin signaling and regulates lymphatic vessel formation. *J Cell Biol.* 2012;197:837-49.
- 16) Sweet DT, Jiménez JM, Chang J, et al. Lymph flow regulates collecting lymphatic vessel maturation in vivo. *J Clin Invest.* 2015;125:2995–3007.
- 17) T Kume. Lymphatic vessel development: fluid flow and valve-forming cells. *J Clin Invest.* 2015;125:2924-2926.
- 18) Sabine A, Agalarov Y, M Hajjami, et al. Mechanotransduction, PROX1, and FOXC2 cooperate to control connexin37 and calcineurin during lymphatic-valve formation. *Dev Cell.* 2012 ;22:430-45.

図. 1

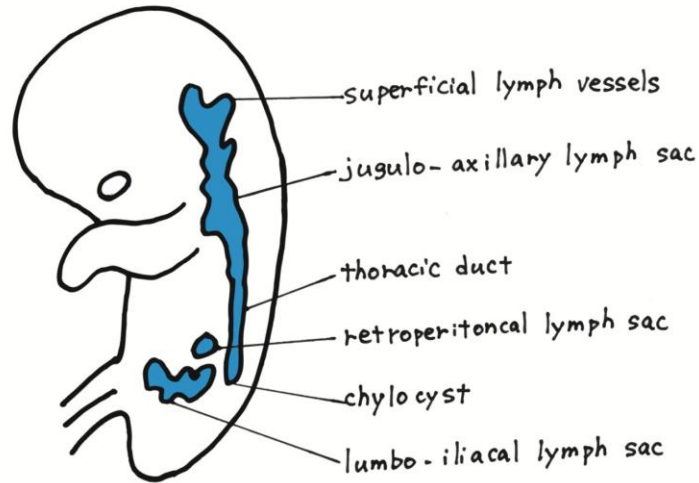


図1. 原始リンパ嚢 primary lymph sac

図. 2

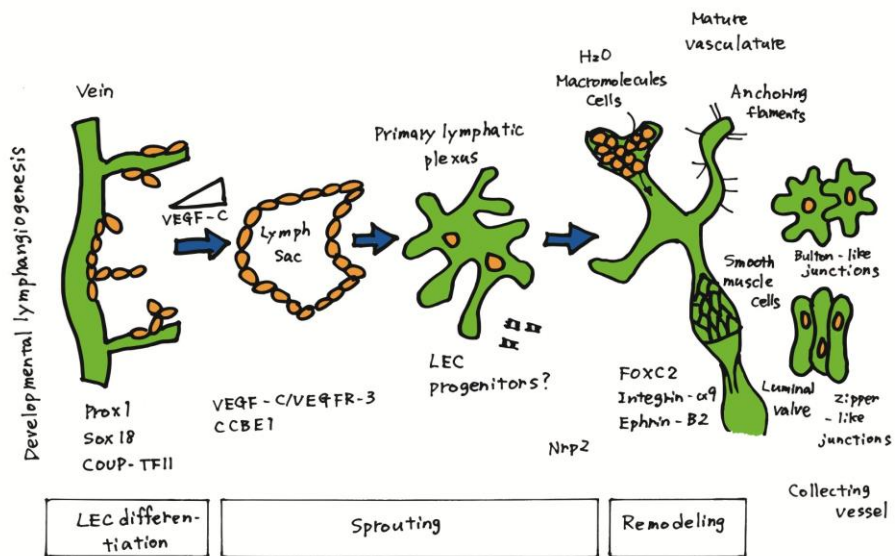


図2. リンパ管発生過程

図. 3

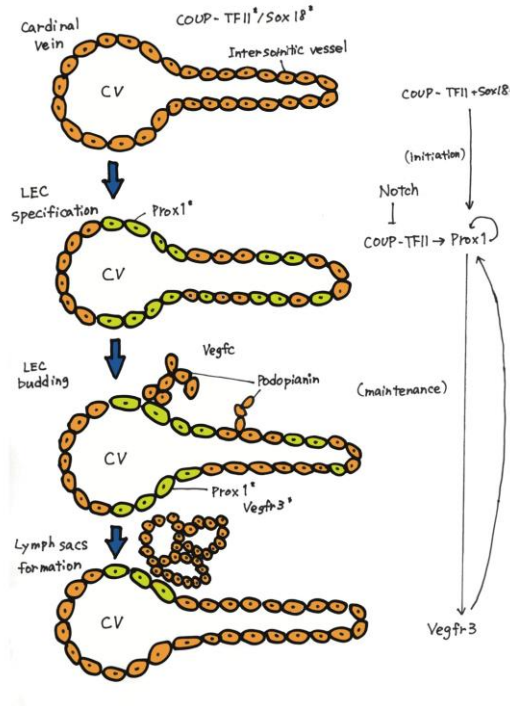


図3. 主幹静脈からリンパ管内皮細胞への特異化

図. 4

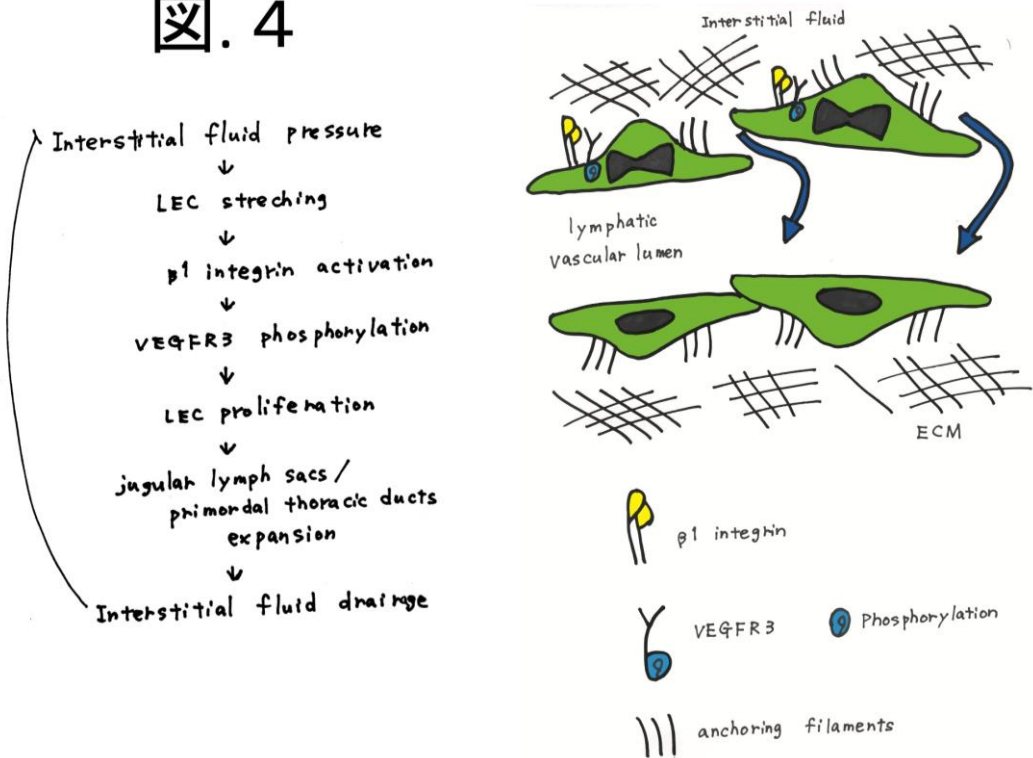


図4. 組織の圧刺激によるリンパ管内皮細胞の増殖

図. 5

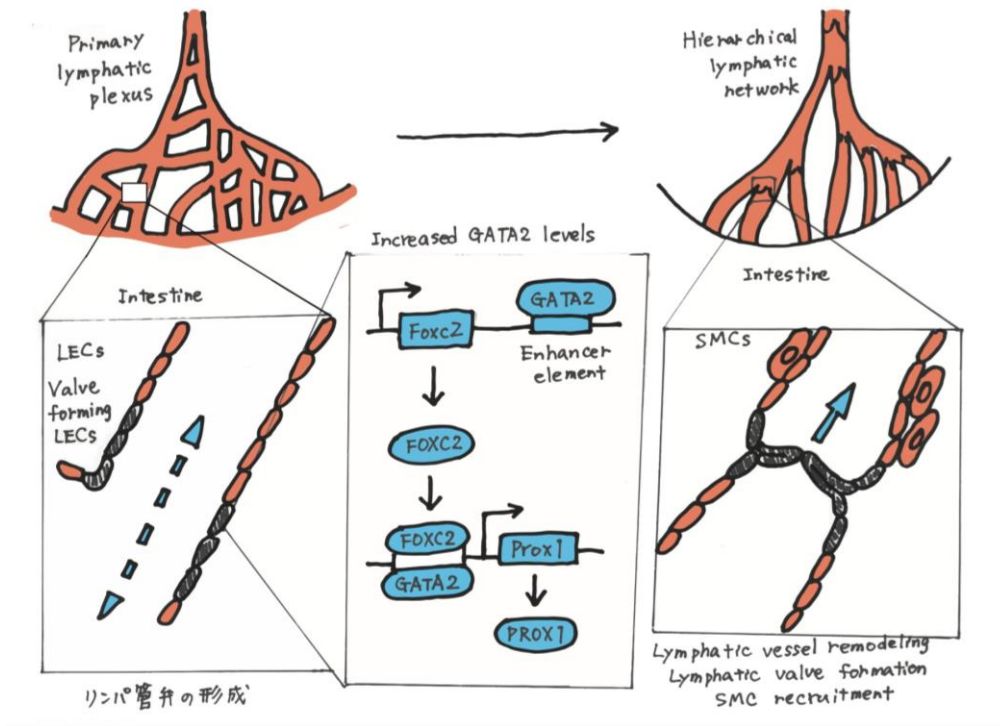
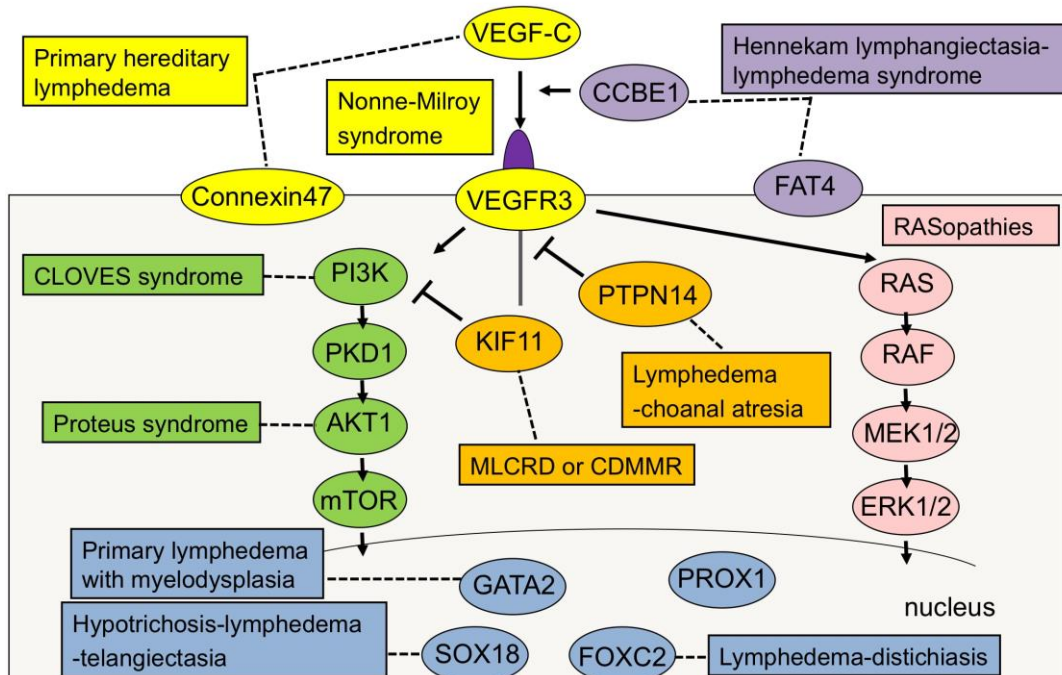


図5. リンパ管の弁形成とリモデリング

図. 6



MLCRD: microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation syndrome
 CDMMR: chorioretinal dysplasia, microcephaly, and mental retardation

図6. リンパ管疾患とシグナル伝達経路