

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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
患者実態調査および治療法の研究

平成 24 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 三村秀文

平成 25 年（2013）年 5 月

目次

・総括研究報告書

難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班 患者実態調査および治療法の研究

三村 秀文（川崎医科大学放射線医学（画像診断2））

資料

- 1．難治性血管奇形重症度分類（平成25年4月版）
- 2．研究班名簿

・分担研究報告書

- 1．血管腫・血管奇形の全国疫学調査に向けての予備調査結果 総合的分析 -
松井 裕輔（川崎医科大学放射線医学（画像診断2））
- 2．血管腫・血管奇形の全国疫学調査に向けての予備調査結果 重症度と難治性の
分析
カ久 直昭（千葉大学医学部附属病院形成美容外科）
- 3．診療報酬記録からみた難治性血管腫・血管奇形関連患者数の把握の試み
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）
- 4．難治性血管腫・血管奇形に関する病理学的解析
森井 英一（大阪大学 大学院医学研究科 病態病理学）
- 5．恒常的活性型 Tie2 遺伝子発現トランスジェニックマウス作製による血管奇形の
モデルマウスの解析
高倉 伸幸（大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野）

・研究成果の刊行に関する一覧表

・研究成果の刊行物・別冊

血管腫・血管奇形診療ガイドライン第1版（平成25年3月版）

I 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
平成24年度 総括研究報告書

難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班 患者実態調査および治療法の研究

研究代表者 三村 秀文（川崎医科大学放射線医学（画像診断2） 教授）

研究要旨

一般に「血管腫」と診断されている疾患のなかには、血管系の形成異常としての「血管奇形」があり、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題をきたす。さらに治療に抵抗性で長期にわたり患者のQOLを損なう深刻な難治性血管奇形が含まれる。本研究の最終目的は、臨床研究と分子生物学的基礎研究を組み合わせ、血管腫・血管奇形の原因解明と治療法開発を目指すことにある。平成24-25年度の課題は以下のとおりである。

1. 患者の実数・病状、診療の現状を把握するための疫学調査を行う。これまで日本では血管腫・血管奇形の体系的調査は行われたことがないため、本計画では多施設協力体制の下、症例登録を重点的に実施し、本邦初の血管腫・血管奇形疾患実態の把握に努める。平成24年度は調査項目を決定し、web登録プログラムを作成し、予備調査を行った。同時に健康保険データを用いて血管腫・血管奇形全体の患者数を推定した。平成25年度は全国調査を行い、実態把握および難治性血管腫・血管奇形患者数の推定を行う。
2. 血管腫・血管奇形症例標本を用いた病理学的分類のレトロスペクティブ解析と血管病変の分子生物学的解析、患者末梢血および生検標本由来の候補遺伝子のゲノムシーケンス解析を行う。
3. 血管腫・血管奇形診療ガイドライン、重症度分類案の見直しを行い、完成させた。

【研究分担者】

大須賀慶悟（大阪大学医学系研究科放射線医学 講師）
秋田定伯（長崎大学医学部・歯学部附属病院形成外科 講師）
佐々木了（KKR 札幌医療センター斗南病院形成外科 センター長）
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）
森井 英一（大阪大学 大学院医学研究科 病態病理学 教授）
高倉 伸幸（大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野 教授）

A 研究目的

体表の血管腫・血管奇形は慣用的に「血管腫」と診断されることが多いが、血管腫・血管奇形診療の国際学会が提唱している ISSVA 分類では両者は別の疾患である。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、小児期に自然退縮する。一方、血管奇形は自然退縮することなく、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。血管奇形は動脈、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。その原因はほとんど明らかではない。血管奇形には、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ものまで幅広く含まれる。後者には長期にわたり患者の QOL を深刻に損なう難治性血管奇形が含まれる。血管腫・血管奇形の発生頻度に関する国内・海外での詳しい実態調査は行われていない。難治性血管奇形の症例数は国内で数千人程度であると推測される。血管奇形に対しては、手術と並んで硬化療法・塞栓術が有効と考えられ、欧米では標準的に施行されているが、本邦では保険認可されていない。本研究の最終目的は、臨床研究と分子生物学的基礎研究を組み合わせ、血管腫・血管奇形の原因解明と治療法開発を目指すことにある。短期的な目標は疾患の実態の把握であるが、硬化療法・塞栓術の保険認可に向けて必要な情報を収集することに繋がる。

本研究は平成21-23年度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）の活動を引き継いでいる。佐々木班では血管腫・血管奇形診療ガイドライン、重症度分類案の作成を行った。分子生物学的解析においてはマウスに恒常的

活性型Tie2を発現させることで、ヒトと同じく静脈奇形様病巣を形成できることが判明した。本モデルは今後、静脈奇形の治療薬スクリーニングに活用できる。

今後の課題としては以下のとおりである。

1. 患者の実数・病状、診療の現状を把握するための疫学調査を行う。
2. 標本の病理・分子生物学的解析を行う。
3. 診療ガイドライン、重症度分類案の見直しを行う。

2年間の研究では疫学調査による患者数・患者実態調査が主たる研究となる。行政が患者支援するための基礎となる疫学の把握に努める。今年度はWeb症例登録システム、ホームページを作成し、予備調査を行った。平成25年度は調査を全国に拡げる。

並行して本年度血管腫・血管奇形全体の患者数を推定し健康保険組合に加入している本人および家族の全診療報酬記録のデータベースを利用して、血管腫・血管奇形全体の患者数の推計を試みた。全国の健康保険組合のうち、全国に出張所を持つ大規模事業所の対象者数91.3万人の診療報酬記録データベースを解析対象とし、有病率及び推計患者数を算出した。今後全国疫学調査での血管腫・血管奇形患者から難治性の割合を調査し、その概数を推定する予定である。

本研究は難病対策の行政に必要な情報を提供することを目標としており、これらの情報は血管奇形の主たる治療法である硬化療法・塞栓術の認可に向けての基礎的な資料となる。さらに本研究の最終目的は、臨床研究と分子生物学的基礎研究を組み合わせ、血管腫・血管奇形の原因解明と治療法開発を目指すことにあり、病理学的・分子生物学的研究については継続的に行う。

B 研究方法

1. 患者実数・実態の把握

患者の実数・病状・診療の現状を把握するため、日本で初めて多施設からなる血管腫・血管奇形患者情報の症例登録を行う。対象はISSVA分類において毛細血管奇形単独例を除く血管奇形である。平成24年度は症例登録システムの構築と予備調査を行った。予備調査は研究代表者・分担者の施設の症例登録を行った。平成25年度は全国調査を行う。全国調査では5000人以上を対象とする。

具体的には、平成24年度は患者登録項目(患者基本情報、病変部位情報、症状情報、診断情報、保険病名、治療情報、重症度分類)を決定し、web登録システムを作成した。研究代表者、分担者等の施設における予備調査を施行した。平成25年度疫学調査は全国の日本形成外科学会、日本IVR学会認定施設を対象とする。解析方法としては患者登録項目の中で、患者基本情報、病変部位情報、症状情報、診断情報、保険病名、治療情報についてはそれぞれの頻度を評価する。重症度分類については5段階の重症度のうち重症度の高い4あるいは5を難治性と判断し、その頻度を評価する。

並行して患者数推定のための疫学調査として、平成24年度には健康保険組合に加入している本人および家族の全診療報酬記録のデータベースを利用して、血管腫・血管奇形病名のついた患者数の推計を試みた。全国の健康保険組合約3000万人のうち、全国に出張所を持つ大規模事業所の対象者数91.3万人の診療報酬記録データベースを解析対象とし、血管腫・血管奇形有病率及び推計患者数を算出した。難治性患者数推定のための疫学調査として、平成25年度全国疫学調査対象施設には血

管腫・血管奇形病名のついた患者数を提供してもらい、その中で難治性患者の割合を算出する。平成24年度算出した血管腫・血管奇形病名の患者数と難治性の割合を元に、難治性患者の概数を推定する予定である。

2. 血管病変の病理学的解析(森井担当)および静脈奇形の原因であるTie2受容体の機能解析(高倉担当)

佐々木班から引き継いで継続的研究を行っている。具体的な方法は分担研究報告書に記載されている。

3. 診療ガイドライン、重症度分類(難治性病変診断基準)案の見直し

平成23年度までの研究班が作成した診療ガイドラインのクリニカルクエスチョン回答をブラッシュアップし、疾患概説と診断のポイントを序文として加え、完成させる。また昨年度までに作成された血管腫・血管奇形重症度分類は予備調査を基にブラッシュアップし、全国調査に用いる。

(倫理面への配慮)

血管腫・血管奇形患者の全国実態調査とその予備調査は、研究代表者・分担者施設倫理審査委員会の承認を得て行った。調査は後ろ向き観察研究であり、インフォームド・コンセントは取得しなかった。症例登録データは連結可能匿名化し、患者カルテ番号、氏名、匿名番号の対応表は各施設の担当者が管理した。公開するデータに個人情報は含まれない。Web登録システムはISO27001/ISMS認証(一般財団法人日本情報経済社会推進協会による情報セキュリティマネジメントに対する第三者適合性評価制度)を取得している業者に委託した。

遺伝子改変に関する研究および動物実験に関する研究に関しては、大阪大学の定める動物実験委員会および遺伝子組換え実験委員会の承認を得た（平成 23 年 12 月 1 日承認）。また法令に従った生物学的・物理学的封じ込めレベルで実験を遂行する。

C 結果

平成 24 年度は、本研究班の研究代表者・分担者が所属する 5 施設の血管奇形患者 343 例を対象として、全国実態調査に向けた予備調査を実施した。病変の初発時期は生下時あるいは 5 歳未満がそれぞれ 23.4% で最多であった。病変部位は下肢が最も多く（36.0%）、次いで頭頸部が多かった（35.5%）。診断名は静脈奇形が 64.4% で最多であった。最も多く施行された治療は硬化療法（164 例）であった。何らかの治療を受けた患者の 82.6% で治癒または改善が認められた。重症度分類では 1 度の症例が 64% と最も多かった。主治医が難治性であると判断した症例は全体の 42.0% を占め、研究班の作成した「血管腫・血管奇形重症度分類素案」で重症と診断された症例は全体の 4.7% だった。詳細は分担研究報告書に記載されている。症例登録システムはほぼ妥当と判断され、全国調査に進むこととなった。

保険病名からの患者数調査では平成 22 年 2 月から 23 年 12 月の 2 年間に於いて、多重カウントなしの場合では、血管腫・血管奇形病名のついた推計患者数は 178,542 人であった。標準病名から疾患部位が特定できる疾病の診断がつくのは 76,699 人（95% CI: 54,446-98,952 人）、標準病名から疾患部位が特定できない疾病の診断がつくのは 101,843 人（95% CI: 79,039-124,648 人）となった。これらには本来除外されるべき乳児血管腫などの血管性腫瘍、

毛細血管奇形も含まれている。

病理学的解析においては血管奇形における AGGF1 の発現を免疫組織化学的に検討した。静脈奇形においては、拡張し静脈石を含むような静脈の内皮細胞には発現はみられないが、比較的細い静脈や毛細血管に AGGF1 の発現がみられた。また動静脈奇形では、含まれる動脈の内皮細胞には発現はないものの、それ以外の血管での発現がみられた。また、血管以外にも間質に存在する細胞にも散在性に強い AGGF1 の発現が確認された。二重染色を行ったところ、この細胞は Kit 陽性で、マスト細胞であることが判明した。

分子生物学的分野ではマウスの Tie2 において、848 番目のアミノ酸のアルギニンをトリプトファンに置換することで、マウス版の恒常的活性型 Tie2(CA-Tie2)の作製に成功した。本遺伝子を CAG-Flox-cat-polyA-Flox の下流に連結した遺伝子コンストラクトを作製し、マウス受精卵に遺伝子導入して、Flox-CA-Tie2 tg マウスを作製した。本マウスと血管内皮細胞に特異的に発現するジャンクション分子 VE-Cadherin の遺伝子プロモーター下にタモキシフェンの刺激で Cre を発現するマウスを交配させ、成体マウスにおいて血管内皮細胞の Tie2 を活性化させたところ、部分的に静脈の奇形様の病変が誘導されることが判明した。

診療ガイドラインは予定通りクリニカルクエスチョン回答をブラッシュアップし、疾患概説と診断のポイントを序文として加え、平成 25 年 3 月に完成させた。研究班ホームページからダウンロード可能である。また昨年度までに作成された血管腫・血管奇形重症度分類は、予備調査を基に、リンパ漏の項目を加えるなどしてブラッシュアップした。ガイドライン・重症度分類は本報告書に添付されて

いる。

D. 考察と結論

血管腫・血管奇形の有病率は1.5-4.5%と報告されており、その頻度は地域によっても異なるとされる。本邦における血管腫・血管奇形の患者数や有病率は明らかではない。また、血管腫・血管奇形の実態についてISSVA分類に基づいて疫学的事項を調査した報告は、世界的にみても単施設での研究が散見されるのみである。従って、我々が計画している全国実態調査は、世界初の大規模な多施設共同研究となる。本年度の調査は、全国調査を行うにあたってその調査項目や調査方法の妥当性を検証するための予備調査であり、対象症例は「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班」の研究代表者・分担者が所属する5施設の症例（うち2施設が形成外科、3施設が放射線科の症例）に限られた。従って、施設あるいは診療科の偏りによるバイアスが存在していると考えられ、結果の解釈にあたってはこの点に留意する必要がある。しかし、この予備調査自体も多施設の血管奇形患者を対象とした本邦初の疫学的調査であり、これまで明らかでなかった本邦における血管奇形患者の患者背景や診断・治療の実態について、一定の傾向を把握することができた。詳細は分担研究報告書に記載されている。

重症度分類では1度の症例が64%と最も多く、重症の症例（4、5度）は合わせて約5%にとどまった。一方、主治医の主観により難治性であると判断された症例は42%にのぼった。この理由として、難治性と判断された症例には、症状や機能的障害は比較的軽いものの、治療により根治が得られにくいことや、大きさや部位等の要因により治療の施行自体

が困難であるものも含まれることが関与している可能性がある。重症度についての詳細な検討は本研究班にて別途施行する予定である。

今回の予備調査により、多施設の血管奇形患者を対象として、これまで明らかでなかった疫学的情報を得ることができた。また、今回構築したWeb登録システムを用いて全国調査を行うことにより、本邦における血管奇形患者の実態を把握できる見通しが示された。

保険病名調査から算定された患者数には内臓病変を除く血管腫・血管奇形病名の患者が含まれるが、乳児血管腫などの血管性腫瘍、毛細血管奇形が含まれており、難治性となりうる血管奇形についてはさらなる患者の選別が必要である。

病理学的解析では、今後皮膚における正常血管や肉芽組織における新生血管でのAGGF1の発現動態を検討する予定である。また、他の血管内皮増殖因子なども検討し、将来的には奇形や腫瘍性の血管に特異的に発現する因子を同定し、今後の治療の開発につなげる予定である。

分子生物学的分野では遺伝性のTie2の恒常的活性化変異を有する患者では、全身の血管内皮細胞のTie2が活性化しているにもかかわらず、血管奇形は上半身、特に頭頸部に限局することが多い。この理由として、何らかの血管新生刺激が静脈奇形発症の原因となっていることが示唆された。

診療ガイドラインは、ISSVA分類を用いてこれまで混乱していた血管腫と血管奇形が別の疾患であることを示し、その診断・治療指針を示している。

E 健康危険情報

該当なし

F 研究発表

1 . 論文発表

欧文

1. Kidoya H, Takakura N. Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation. *J Biochem* 152: 125-131, 2012
2. Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Goda N, Fukamizu A, Nishida K, Takakura N. A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice. *Development* 139: 1327-1335, 2012
3. Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, Takakura N. The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. *Oncogene* 31: 3254-3264, 2012
4. Higashihara H, Osuga K, Ueguchi T, Onishi H, Tanaka H, Maeda N, Tomoda K, Tomiyama N. Usefulness of contrast-enhanced three-dimensional mr angiography using time-resolved imaging of contrast kinetics applied to description of extracranial arteriovenous malformations: initial experience. *Eur J Radiol* 81:1134-1139, 2012
5. Kanou T, Shintani Y, Osuga K, Okumura M. Successful lobectomy for central large pulmonary arteriovenous malformation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 14:665-667, 2012
6. Ishikawa K, Sasaki S, Furukawa H, Nagao M, Iwasaki D, Saito N, Yamamoto Y. Preliminary Experience With Intraoperative Near-infrared Fluorescence Imaging in Percutaneous Sclerotherapy of Soft-Tissue Venous Malformations. *Dermatol Surg*. in press.

和文

- 1 . 長尾 宗朝, 佐々木 了, 古川 洋志, 齋藤典子, 山本 有平 : 上肢の静脈奇形に対する硬化療法 治療効果を阻害する要因の検討 . 日形会誌 32 (7) , 463-468, 2012
- 2 . 長尾 宗朝, 古川 洋志, 佐々木 了, 坂本泰輔, 山本 有平 : 眼窩内静脈奇形の 2 例 硬化療法の適応例と非適応例 . 日形会誌 32 (8) , 566-570, 2012
- 3 . 石川耕資, 石山誠一郎, 長尾宗朝, 齋藤典子, 佐々木了 : 小陰唇嚢胞状リンパ管奇形の 1 例 . 日形会誌 32(6), 401-405 , 2012
- 4 . 石川耕資, 齋藤典子, 佐々木了, 長尾宗朝, 岩寄大輔 : 体幹に発生した RICH (rapid involuting congenital hemangioma) の 2 例 . 日形会誌 32(11) , 856-860 , 2012
- 5 . 中澤哲郎、大須賀慶悟、東原大樹、前田登、田中会秀、中村純寿、岸本健太郎、富山憲幸 : 末梢 AVM の治療戦略と血管内治療の実際 . 日本血管内治療学会誌 13:22-26, 2012
- 6 . 中村純寿、大須賀慶悟 : 特集 子どもの負担を少なくするための画像診断の進め方 . 血管腫・血管奇形 . 小児科 53:1001-1007, 2012
- 7 . 森井英一 : 血管奇形という疾患 : 病理と臨床 30(10), 1148-1151, 2012
- 8 . 佐々木了 : 【血管腫・血管奇形の治療戦略】海綿状血管腫(venous malformation)に対する硬化療法 . 形成外科 55(11), 1205-1213, 2012
- 9 . 三村秀文、松井裕輔、宗田由子、道下宣成、藤原寛康、平木隆夫、郷原英夫、金澤 右 : 静脈奇形のポリドカノールを用いた硬化療法 . IVR 会誌 28;87-91, 2013
- 1 0 . 三村秀文、松井裕輔、藤原寛康、平木隆夫、郷原英夫、宗田由子、道下宣成、木股敬裕、金澤右 . ISSVA分類とその臨床的意義

画像診断32(10),974-985, 2012

1 1 . 佐々木了 血管腫・血管奇形とその考
え方 画像診断32(10):1004-1012, 2012.

1 2 . 大須賀慶悟、波多祐紀、上原秀一郎：
血管腫・血管奇形の臨床診断と画像診断．画
像診断32:994-1003, 2012.

1 3 . 森井英一、堀由美子：ISSVA分類の臨
床病理学的背景：画像診断32(10), 986-992,
2012.

1 4 . 三村秀文、松井裕輔．血管腫・血管奇
形マニュアル血管腫・血管奇形の画像診断
PEPARS 71;8-18, 2012.

1 5 . 秋田定伯、赤塚美保子、芳原聖司、平
野明善 .血管奇形の硬化療法PEPARS71:44-52,
2012.

1 6 . 大須賀慶悟、波多祐紀：動静脈奇形
(AVM)に対する塞栓療法．PEPARS 71:53-59,
2012.

1 7 . 森井英一：血管腫、血管奇形の分類と
関連する症候群：PEPARS 71,1-7, 2012.

学会発表

血管腫・血管奇形患者症例群の重症度分類と
複数施設の協力体制で行った疫学的集計につ
いての報告 第56回日本形成外科学会総
会・学術集会、東京、2013年4月3-5日

G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

表 1a 血管腫・血管奇形重症度分類（整容面）

部位		1 度	2 度	3 度	4 度	5 度	
顔面	顔部(両眼も含む)	手掌大2分の1未満の腫状	手掌大未満の腫状	手掌大以上の腫状	手掌大の2倍以上の腫状		
	顔面全体	顔面全体にあっては、手掌大の4分の1未満の腫状	顔面全体にあっては、手掌大の4分の1以上の腫状	顔面全体にあっては、手掌大の2分1以上の腫状	顔面全体にあっては、その2分の1程度を超える腫状		
	頬毛部(両側も含む)	頬毛部にあっては、手掌大2分の1未満の腫状	頬毛部にあっては、手掌大の2分の1以上の腫状	頬毛部にあっては、手掌大以上の腫状	頬毛部にあっては、その4分の3程度を超える腫状		
	眼瞼	片側の上又は下眼瞼の一部の輪郭の変形	片側の上又は下眼瞼の2分の1程度を超える輪郭の変形	片側の上又は下眼瞼のほぼ全体におよぶ輪郭の変形	片側の上及び下眼瞼のほぼ全体にわたる輪郭の変形		
	口唇	上又は下口唇それぞれの一部の輪郭の変形	上又は下口唇の2分の1程度を超える輪郭の変形	上又は下口唇のほぼ全体におよぶ輪郭の変形	上及び下口唇のほぼ全体にわたる輪郭の変形		
	鼻	鼻部の一部の輪郭の変形	鼻部の4分の1程度を超える輪郭の変形	鼻部の2分の1程度を超える輪郭の変形	鼻部の全体におよぶ輪郭の変形		
	耳	片側耳介軟骨部の4分の1程度を超える輪郭の変形	片側耳介軟骨部の2分の1程度を超える輪郭の変形	片側耳介軟骨部のほぼ全体にわたる輪郭の変形			
	四肢	手部	手掌部の3分の1程度を超えない腫状 手背部の4分の1程度を超えない腫状	手掌部の3分の2程度を超えない腫状 手背部の2分の1程度を超えない腫状	手掌部の3分の2程度を超える腫状 手背部の2分の1程度を超える腫状 左右同じ手袋がはめられない		
		上肢 (肩関節以下手関節以上)	一上肢にある手掌大の2倍未満の腫状 直立自然立で左右の上肢長差が手掌の長さの半分未満のもの 左右の前腕または上腕の周長差が最大の部位において、その差が健常側の周長長の3割未満のもの	一上肢にある手掌大の2倍以上の腫状 直立自然立で左右の上肢長差が手掌の長さ未満のもの 左右の前腕または上腕の周長差が最大の部位において、その差が健常側の周長長の3割以上のもの	一上肢にある一上肢の全面積の2分の1程度を超える腫状 直立自然立で左右の上肢長差が手掌の長さ以上異なるもの 左右の前腕または上腕の周長差が最大の部位において、その差が健常側の周長長の5割以上のもの	一上肢の上腕かつ前腕の深部(骨髄、皮下組織、筋肉、骨)に病変が広く存在するもの	
		膝関節以下の下肢 (足関節を含む)	膝関節以下一下肢にある手掌大未満の腫状 左右の下肢の周長差が最大の部位において、その差が健常側の周長長の2割未満のもの	膝関節以下の一下肢にある手掌大以上の腫状 左右の下肢の周長差が最大の部位において、その差が健常側の周長長の2割以上のもの 左右の趾の長さ・周長長が異なる	膝関節以下の一下肢にある手掌大の2倍以上の腫形 左右同じ靴が履けない 左右の下肢長差が3cm未満 左右の下肢の周長差が最大の部位において、その差が健常側の周長長の3割以上のもの	片側のひざ関節以下に、その全面積の2分の1程度を超える腫状を呈するもの 長管骨の変形 左右の下肢長差3cm～5cm 左右の下肢の周長差が最大の部位において、その差が健常側の周長長の4割以上のもの 一下肢の大腿かつ下腿の深部(骨髄、皮下組織、筋肉、骨)に病変が広く存在するもの	片側のひざ関節以下に、そのほぼ全面積におよぶ腫状を呈するもの 長管骨の著しい変形 左右の下肢長差が5cm以上 左右の下肢の周長差が最大の部位において、その差が健常側の周長長の5割以上のもの

非腫出部	体幹・生後胎	胸腹部又は背部・臀部にあってその全面積の4分の1程度を超えない程度の腫状	体幹解離の軽度変形 胸腹部又は背部・臀部にあってその全面積の4分の1程度を超える腫状	胸腹部又は背部・臀部にあってその全面積の2分の1程度を超える腫状	骨(脊椎・肋骨・鎖骨・胸骨・骨盤骨)の変形を伴う腫状	骨(脊椎・肋骨・鎖骨・胸骨・骨盤骨)の著しい変形を伴う腫状
	膝関節以上の下肢(大腿)	左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周径長の2割未満のもの 片側の大腿の2分の1程度を超えない腫状	左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周径長の2割以上のもの 片側の大腿の2分の1程度を超える腫状	左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周径長の3割以上のもの 左右の下肢長差が3cm未満 片側の大腿のほとんど全端に及ぶ腫状	長管骨の変形 左右の下肢長差3cm～5cm 左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周径長の4割以上のもの 一下肢の大腿かつ下腿の深部組織(皮下組織・筋肉・骨)に病変が広く存在するもの	長管骨の著しい変形 左右の下肢長差が5cm以上 左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周径長の5割以上のもの

表 1b 血管腫・血管奇形重症度分類 (機能面とその他)

病位		1度	2度	3度	4度	5度
腫出部	神経系	神経系の機能又は精神に障害を残すが、2度を満たさない程度のもの	神経系の機能又は精神に障害を残し、服することができる作業がある程度に制限されるもの	神経系の機能又は精神に障害を残し、服することができる作業が相当な程度に制限されるもの	神経系の機能又は精神に障害を残し、軽易な作業以外の作業に服することができないもの	神経系の機能又は精神に著しい障害を残し、特に軽易な作業以外の作業に服することができないもの 中等度から高度の強さの痛みを用いるオピオイド鎮痛薬の使用によってはじめて鎮痛が得られるもの、またはそれらを使用しても鎮痛が十分得られないもの(小児別も含む)
	視覚	一眼の視力が0.6以下になったもの 一眼に半盲症、視野狭窄又は視野変状を認めるもの 正前方以外で視察を認めるもの	一眼の眼瞼に著しい腫瘍増殖障害又は腫瘍が障害を認めるもの 一眼の上眼瞼に著しい腫瘍が障害を認めるもの 一眼の視力が0.1以下になったもの	両眼の視力が0.6以下になったもの 一眼の視力が0.06以下になったもの 正面視で視察を認めるもの 両眼の眼瞼に著しい腫瘍増殖障害又は腫瘍が障害を認めるもの 両眼の上眼瞼に著しい腫瘍が障害を認めるもの	一眼が失明し、一眼の視力が0.6以下になったもの 両眼に半盲症、視野狭窄または視野変状を認めるもの	両眼の視力が0.1以下になったもの

	呼吸機能(心機能)	病変が原因となり閉塞型睡眠呼吸障害をきたすが、 日中の睡眠傾向がないもの	病変が原因となり閉塞型睡眠呼吸障害をきたし、自分の意志に反し眠気があり、気づかずに眠ってしまうことがあまり集中していないときに起こるもの	病変が原因となり閉塞型睡眠呼吸障害をきたし、自分の意志に反し眠気があり、気づかずに眠ってしまうことが、多少集中を必要としているとき起こるもの、症状により社会的あるいは仕事上の機能中等度の障害が起こるもの 身体活動には特に制約がなく日常生活により、特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの症状が生じないが、検査上異常が認められ第4度への移行が懸念されるもの	病変が原因となり閉塞型睡眠呼吸障害をきたし、自分の意志に反し眠気があり、気づかずに眠ってしまうことが、強い集中を必要としているとき起こるもの、症状により社会的あるいは仕事上の機能高度の障害が起こるもの 安静時または睡眠中には障害がないが、日常生活のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道走行など)によって、呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの症状が生じるもの 気管切開(気管けいけん)が施行されているもの	病変が原因となり閉塞型睡眠呼吸障害をきたし、身体活動に高度の制約のあるもの 安静時には無症状であるが、普通以下の移行で呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの症状を生じるもの
	咀嚼機能(嚥下機能)		咀嚼機能(嚥下機能)に軽度の障害を認めるが、3度の条件は満たさない程度のも	ある程度の常食は摂取できるが、咀嚼(嚥下)が充分出来ない為に食事制限される程度のも	経口摂取のみでは十分な栄養摂取ができない為、経管栄養の併用が必要なもの 全粥又は軟食以外は摂取できない程度のも	流し飲み以外は摂取できない程度のも 経口的に食物を摂取することができないもの 食物が口からこぼれ出る為、常に手や雑巾などでそれを防がなければならない程度のも 経口的な食物摂取が極めて困難で1日の大半を食事にかきやさなければならない程度のも
	構音機能		構音機能に軽度の障害を認めるが、3度の条件は満たさない程度のも	電話による会話、家族と理解出来るが他人には理解できない程度のも	日常会話、家族と理解できるが他人には理解出来ない程度のも	日常会話、誰か聞いても理解できない程度のも
	鼻			鼻の機能に著しい障害を認めるもの		
	耳	一耳の聴力が1m以上の距離では普通の話声を解することができない程度の状態になったもの	両耳の聴力が1m以上の距離では小声を解することが困難な程度の状態になったもの 一耳の聴力が40cm以上の距離では普通の話声を解することができない程度の状態になったもの	両耳の聴力が1m以上の距離では普通の話声を解することが困難な程度の状態になったもの 一耳の聴力が耳に接しなければ大声を解することができない程度の状態になったもの 一耳の聴力を全く失ったもの	両耳の聴力が40cm以上の距離では普通の話声を解することが困難な程度の状態になったもの 一耳の聴力を全く失い、他耳の聴力が1m以上の距離では普通の話声を解することができない程度の状態になったもの	一耳の聴力を全く失い、他耳の聴力が40cm以上の距離では普通の話声を解することができない程度の状態になったもの 両耳の聴力が耳に接しなければ大声を解することができない程度以上の状態になったもの
四肢の機能	手(上肢)	一手の示指、中指、環指又は小指の用を廃したも 母指以外の手指の遠位指関節を屈伸することができなくなったもの 一上肢の三大関節中の一関節の機能に障害を認めるもの	一手の母指又は母指以外の二手指の用を廃したも 一上肢の三大関節中の一関節の機能に著しい障害を認めるもの	一手の母指を含み三手指又は母指以外の四手指の用を廃したも 一上肢の三大関節中の一関節の用を廃したも	手の五手指又は母指を含み四手指の用を廃したも 一上肢の三大関節中の二関節の用を廃したも	一上肢の用を全廃したも(三大関節の用を廃したも)

		肘関節以下の下肢 (足関節を含む)	一定の第一又は第二足指を含み以上の足指の 用を廃したもの 一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの	一定の第一又は第二足指を含み以上の足指の 用を廃したもの 一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの	一定の足指の全部の機能を廃したもの 一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの	一足指の全部の機能を廃したもの 一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの	一足指の全部の機能を廃したもの 一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの
非難出前	体幹・生体組織	胸腹部臓器の機能に障害を認めるもの 肩関節に神経症状を認めるもの	胸腹部臓器の機能に障害を残し、服することができる作業がある程度に支障があるもの 肩関節に神経症状を認めるもの	胸腹部臓器の機能に障害を残し、服することができる作業が相当な程度に制限されるもの 立位・座位の保持が相当な程度に支障があるもの 生体組織に著しい障害を認めるもの	胸腹部臓器の機能に障害を残し、服することができる作業が相当な程度に制限されるもの 立位・座位の保持が相当な程度に支障があるもの 生体組織に著しい障害を認めるもの	胸腹部臓器の機能に障害を残し、軽易な作業以外の作業に服することができないもの 立位・座位の保持が相当な程度に支障があるもの 脊柱に著しい障害を認めるもの 両側の薬丸または卵巣の機能を失ったもの	胸腹部臓器の機能に著しい障害を残し、特に軽易な作業以外の作業に服することができないもの 立位・座位の保持ができないもの 脊柱に著しい障害を認めるもの
	肘関節以上の下肢(大腿)		一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの	一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの	一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの	一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの	一足指の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの
出血および出血の可能性		ときおり出血するが医療的処置の必要のないもの	しばしば出血するが医療的処置の必要のないもの	出血の治療のため医療的処置を必要とするが、治療によって出血予防・止血が十分に得られるもの	出血の治療のため医療的処置を必要とするが、治療によって出血予防・止血が十分に得られるもの	致死的な出血のリスクが非常に高いもの 複数年にわたり出血の治療のため一年間に一回程度入院加療を要したあるいは要す見込みのもの 慢性出血性純血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの	致死的な出血のリスクが非常に高いもの 大量出血のリスクが高く年間30日以上入院治療が必要なもの 複数年にわたり出血の治療のため一年間に二回以上入院加療を要したあるいは要す見込みのもの
感染および腫瘍の可能性			しばしば感染を併発するが医療的処置の必要のないもの	感染・蜂窩織炎の治療のため医療的処置を必要とするが、治療によって十分に症状の断続を抑制できるもの	感染・蜂窩織炎の治療のため医療的処置を必要とするが、治療によって十分に症状の断続を抑制できるもの	敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの 感染・蜂窩織炎のリスクが高く年間30日以上入院治療が必要なもの 複数年にわたりの感染・蜂窩織炎の治療のため一年間に二回以上入院加療を要したあるいは要す見込みのもの	敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの 感染・蜂窩織炎のリスクが高く年間30日以上入院治療が必要なもの 複数年にわたりの感染・蜂窩織炎の治療のため一年間に二回以上入院加療を要したあるいは要す見込みのもの
難治性皮膚病		難治性皮膚病の治療・保護する必要があるが、2度を満たさない程度なもの	難治性皮膚病の治療・保護のため、服することができる作業がある程度に制限されるもの	難治性皮膚病の治療・保護のため、服することができる作業が相当な程度に制限されるもの	難治性皮膚病の治療・保護のため、服することができる作業が相当な程度に制限されるもの	難治性皮膚病の治療・保護のため、軽易な作業以外の作業に服することができないもの	難治性皮膚病の治療・保護のため、特に軽易な作業以外の作業に服することができないもの
凝固能障害				血液検査データでは凝固能異常を示すが、出血傾向などの臨床症状を伴わないもの	血液検査データでは凝固能異常を示すが、出血傾向などの臨床症状を伴わないもの	凝固能異常に対して治療を必要とするが、医療的処置によって出血傾向などの臨床症状の改善を得ることができるもの	凝固能異常に対して治療を必要とし、医療的処置を行っても出血傾向などの臨床症状が改善しないもの

難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班 患者実態調査および治療法の研究

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	三村 秀文	川崎医科大学 放射線医学(画像診断2)	教授
研究分担者	佐々木 了	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	センター長
	秋田 定伯	長崎大学医学部・歯学部附属病院 形成外科	講師
	大須賀 慶悟	大阪大学医学系研究科 放射線医学	講師
	高倉 伸幸	大阪大学微生物病研究所 環境応答研究部門情報伝達分野	教授
	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
	森井 英一	大阪大学医学系研究科 病態病理学	教授
研究協力者	小林 誠一郎	岩手医科大学医学部 形成外科	教授
	宮坂 宗男	東海大学医学部 形成外科	教授
	横尾 和久	愛知医科大学医学部 形成外科	教授
	古川 洋志	北海道大学医学研究科 形成外科学分野	講師
	大内 邦枝	さいたま赤十字病院 形成外科	部長
	加地 展之	法典クリニック	理事長
	梶川 明義	福島県立医科大学 形成外科	准教授
	河野 太郎	東京女子医科大学医学部 形成外科	准講師
	中岡 啓喜	愛媛大学医学部 皮膚科 形成外科診療班	准教授
	野村 正	国立病院機構姫路医療センター 形成外科	医長
	八巻 隆	東京女子医科大学医学部 形成外科	臨床教授
	杠 俊介	信州大学医学部 形成外科	准教授
	渡邊 彰二	埼玉県立小児医療センター 形成外科	部長
	尾崎 峰	杏林大学医学部 形成外科	講師
	栗田 昌和	杏林大学医学部 形成外科	助手
	成島 三長	東京大学医学部 形成外科	助教
	力久 直昭	千葉大学医学部 形成外科	助教
	齋藤 典子	KKR 札幌医療センター斗南病院 形成外科	医長
	長尾 宗朝	岩手医科大学医学部 形成外科	助教
	石川 耕資	市立函館病院 形成外科	医員
	小宮山 雅樹	大阪市立総合医療センター 脳神経外科	部長

	藤野 明浩	慶応大学医学部 小児外科	助教
	小関 道夫	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学	医員
	今井 茂樹	総合南東北病院 総合血管内治療センター	センター長
	兵頭 秀樹	札幌医科大学医学部 放射線科	講師
	吉松 美佐子	聖マリアンナ医科大学 放射線科	助教
	井上 政則	慶応大学医学部 放射線科	助教
	小川 普久	聖マリアンナ医科大学 放射線科	助教
	荒井 保典	聖マリアンナ医科大学 放射線科	助教
	藤原 寛康	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学	助教
	野崎 太希	聖路加国際病院 放射線科	医員
	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
	中村 純寿	大阪大学附属病院 放射線診断科	医員
	渡部 茂	川崎医科大学 放射線医学（画像診断1）	特任講師
	松井 裕輔	岡山大学医学部 放射線科	医員
	片山 恵子	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学	講師
	大久 真幸	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学	助教
	土屋 裕樹	血管腫血管奇形の患者会	代表
	馬田 朋子	混合型血管奇形の難病指定を求める会	事務局長

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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患者実態調査および治療法の研究
平成 24 年度 分担研究報告書

血管腫・血管奇形の全国疫学調査に向けての予備調査結果

—総合的分析—

研究協力者 松井 裕輔（川崎医科大学放射線医学（画像診断 2） 臨床助教）
研究代表者 三村 秀文（川崎医科大学放射線医学（画像診断 2） 教授）
研究協力者 力久 直昭（千葉大学医学部附属病院形成美容外科 助教）
研究分担者 大須賀慶悟（大阪大学医学系研究科放射線医学 講師）
研究分担者 秋田定伯（長崎大学医学部・歯学部附属病院形成外科 講師）
研究協力者 渡部 茂（川崎医科大学放射線医学（画像診断 1） 講師）
研究分担者 佐々木了（KKR 札幌医療センター斗南病院形成外科 センター長）

研究要旨

これまで本邦にて体表・軟部組織の血管腫・血管奇形の体系的調査は行われたことがない。本研究班では、血管腫・血管奇形の患者概数および難治性血管奇形の患者概数、症状・診断・治療の実態を把握する目的で、本邦初の血管腫・血管奇形患者の全国実態調査を予定している。平成 24 年度は、本研究班の研究代表者・分担者が所属する 5 施設の血管奇形患者 343 例を対象として、全国実態調査に向けた予備調査を実施したので、その結果を報告する。対象は ISSVA 分類の毛細血管奇形単独例を除く血管奇形である。病変の初発時期は生下時あるいは 5 歳未満がそれぞれ 23.4%で最多であった。病変部位は下肢が最も多く（36.0%）、次いで頭頸部が多かった（35.5%）。診断名は静脈奇形が 64.4%で最多であった。最も多く施行された治療は硬化療法（164 例）であった。何らかの治療を受けた患者の 82.6%で治癒または改善が認められた。

A 研究目的

体表・軟部組織の血管腫・血管奇形は、いずれも慣用的に「血管腫」と診断されることが多いが、国際血管腫・血管奇形学会（The International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA）の提唱している分類（表 1）¹⁾では両者は病態の異なる疾患であり、この分

類は国際的に標準化されつつある。この分類体系は、1982 年に発表された Mulliken と Glowacki の研究²⁾に基づいて作成された。Mulliken らによれば、血管病変は病理組織所見に基づき、血管性腫瘍（血管腫など）と血管奇形に区別される。すなわち、血管性腫瘍とは細胞（主に内皮）の腫瘍性増殖をきたす

病変であるのに対し、血管奇形では内皮細胞の turnover は正常であり、形態形成の局所的な異常と考えられる²⁾。

ISSVA 分類によれば、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、小児期に自然退縮する。一方、血管奇形は自然退縮することはなく、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。血管奇形は動脈、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。血管奇形には、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ものまで幅広く含まれる。後者には長期にわたり患者の生活の質を深刻に損なう難治性血管奇形が含まれる。ISSVA 分類により、これまで「血管腫」として一括りにされ混同されてきた病変が整理され、近年、血管腫・血管奇形の病因・病態や診断・治療法について、この分類に基づいた新たな知見が集積されつつある。

しかしながら、本邦においては ISSVA 分類が未だ十分に認知されておらず、血管腫・血管奇形に関わる診療科も多岐にわたり、共通の用語を用いた標準的な診療体系が確立されているとは言い難い状況である。また、これまで本邦にて血管腫・血管奇形の体系的調査は行われたことがなく、病名が統一されていないこともあり、患者数・実態が把握できていない。このことは、治療法の保険認可や難治性疾患としての施策を施行する上で問題となっている。そこで、本研究班では血管腫・血管奇形の患者概数および難治性血管奇形の患者概数、症状・診断・治療の実態を把握する目的で、全国多施設協力体制の下、本邦初の血管腫・血管奇形患者の全国実態調査を行

うこととした。この調査結果は、治療指針の作成や患者に対する施策を実行する上で重要な基本的データとなるものと考えられる。平成 24 年度は本研究班の研究代表者・分担者が所属する施設を対象として、全国実態調査に向けた予備調査を実施したので、その結果を報告する。

B 研究方法

1) 解析対象

対象者は「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班」の研究代表者・分担者が所属する 5 施設（大阪大学医学部附属病院、長崎大学病院、川崎医科大学附属病院、川崎医科大学附属川崎病院、千葉大学医学部附属病院）を平成 23 年 1 月から 12 月の間に受診した血管奇形患者である。尚、今回の検討では乳児血管腫を含む血管性腫瘍の患者と毛細血管奇形（capillary malformation, CM いわゆる単純性血管腫）単独の患者は対象外とした。

2) 解析方法

症例登録期間は平成 24 年 11 月から 12 月で、本調査のために構築した web 登録システムを使用し、各調査協力施設にて診療録の記載内容に基づいて該当患者の情報を登録した。尚、登録情報については連結可能匿名化を行った。

調査内容は、患者基本情報、病変部位情報、症状情報、診断情報、治療情報、重症度に大別される。患者基本情報としては、生年月、性別、初発時期、併存疾患・既往歴、血管奇形に関わる家族歴を含む。病変部位情報としては、病変の主な占居部位、深さ、大きさ（長径）を含み、多部位に病変を有する症例の場合は最多で 5 部位まで登録可能とした。症状情報は、受診時および既往症状、機能的障害、

動静脈奇形(Arteriovenous malformation, AVM) の Schöbinger 病期分類を含む。診断情報は、診断名、診断の根拠、診断に有用であった画像診断を含む。治療情報としては他院での治療の有無、該当施設での切除(再建) 術・硬化療法・塞栓術・レーザー治療の回数、保存的治療(薬物・圧迫療法) の有無、治療の転帰(該当施設で治療歴のある患者のみ)、難治性か否か(主治医の主観的判断による) を含む。重症度については、平成 21~23 年度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」(研究代表者：佐々木了) にて作成した重症度分類を使用し、各症例における最大重症度を算出した。尚、この分類は本報告書に掲載されている。登録は主に選択肢選択方式で行った。各調査項目の選択肢の具体的な内容は表 2 に示す。

(倫理面への配慮)

血管腫・血管奇形患者の全国実態調査とその予備調査は、研究代表者・分担者施設倫理審査委員会の承認を得て行った。調査は後ろ向き観察研究であり、インフォームド・コンセントは取得しなかった。症例登録データは連結可能匿名化し、患者カルテ番号、氏名、匿名番号の対応表は各施設の担当者が管理した。公開するデータに個人情報に含まれない。Web 登録システムは ISO27001/ISMS 認証(一般財団法人日本情報経済社会推進協会による情報セキュリティマネジメントに対する第三者適合性評価制度) を取得している業者に委託した。

C 結果

5 施設で計 343 症例が登録された。

患者基本情報

登録患者の平均年齢は 27.4 歳(標準偏差 20.7、中央値 21.0 歳、範囲 1~88 歳) であった。

性別は、男性 130 例(37.9%)、女性 213 例(62.1%) であった。

初発時期については 232 例で明らかであった。その集計結果を表 3 に示す。生下時あるいは 5 歳未満での発症がそれぞれ 54 例(23.2%) で最も多く、高齢になるほど少ない傾向であった。

既往歴は 31 例(9.0%) で認められ、複数患者で認められた既往症としては子宮筋腫(3 例)、腎不全(2 例)、喘息(2 例) があった。

血管奇形に関わる家族歴は 4 例(1.2%) で認められ、父親に AVM、弟に静脈奇形(venous malformation, VM)、子に VM、祖母に多発するあざ(詳細不明) がそれぞれ 1 例ずつであった。

病変部位情報

病変部位は 1 箇所のみでの症例が 326 例、2 箇所が 11 例、3 箇所が 1 例、4 箇所が 4 例、5 箇所以上が 1 例で、登録された病変の総数はのべ 372 病変であった。

主な占居部位、病変の深さ、病変の大きさの集計結果を表 4 に示す。占居部位は下肢が最も多く(36.0%)、次いで頭頸部が多かった(35.5%)。病変の深さについては、筋肉骨靱帯などに進展する病変が多かった(67.5%)。病変の大きさについては、10cm 以上の病変が多く(42.7%)、次いで 5cm 未満が多かった(32.5%)。

症状情報

受診時及び既往症状は 321 例(93.6%) で認められ、機能的障害は 38 例(11.1%) で認め

られた。症状および機能的障害の集計結果の詳細を表 5 に示す。症状は疼痛・腫脹を呈した患者が多く、機能的障害については下肢機能（膝関節以下）の障害が多かった。

AVM 患者のうち、Schöbinger 病期分類が明らかであった 61 例における病期の内訳を表 6 に示す。期が 60.7% で最も多かった。

診断情報

診断は、単純型血管奇形が 316 例(92.1%)、混合型血管奇形（Klippel-Trenaunay 症候群・Parkes Weber 症候群を含む）が 27 例（7.9%）であった。単純型・混合型それぞれの診断名ごとの症例数を表 7 に示す。単純型血管奇形では VM が 221 例と最も多かった。混合型血管奇形では、Klippel-Trenaunay 症候群が 9 例と最も多かった。

診断の根拠および診断に有用であった画像診断の集計結果を表 8 に示す。画像診断、臨床診断が診断の根拠となった症例が多く、診断に有用な画像診断としては MRI および超音波が多かった。

治療情報

他院での治療は 114 例（33.2%）で施行されており、当該施設での治療は 218 例（63.6%）で施行されていた。当該施設で施行された各治療別の症例数を表 9a に示す。硬化療法が 164 例で施行されており、最も多かった。治療の転帰の集計結果を表 9b に示す。全ての治療を含めた転帰として、治癒または改善が合わせて 82.6% で認められた。

入院回数は、なしが 166 例（48.4%）、1-2 回が 134 例（39.1%）、3-5 回が 33 例（9.6%）、6 回以上が 9 例（2.6%）、回数不明が 1 例（0.3%）であった。

難治性が否かについての主治医判断については、難治性と判断された症例が 144 例（42.0%）、難治性ではないと判断された症例が 174 例（50.7%）で、25 例（7.3%）は不明であった。

重症度分類

最大重症度の内訳を表 10 に示す。重症度は 1 度が 64.4% で最も多かった。重症度 4 度あるいは 5 度の重症例は合わせて 4.7% であった。

D. 考察

血管腫・血管奇形の有病率は 1.5-4.5% と報告されており、その頻度は地域によっても異なる^{3,4)}とされる。本邦における血管腫・血管奇形の患者数や有病率は明らかではない。また、血管腫・血管奇形の実態について ISSVA 分類に基づいて疫学的事項を調査した報告は、世界的にみても単施設での研究が散見されるのみである⁵⁻⁸⁾。従って、我々が計画している全国実態調査は、世界初の大規模な多施設共同研究となる。今回の調査は、全国調査を行うにあたってその調査項目や調査方法の妥当性を検証するための予備調査であり、対象症例は「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班」の研究代表者・分担者が所属する 5 施設の症例（うち 2 施設が形成外科、3 施設が放射線科の症例）に限られた。従って、施設あるいは診療科の偏りによるバイアスが存在していると考えられ、結果の解釈にあたってはこの点に留意する必要がある。しかし、この予備調査自体も多施設の血管奇形患者を対象とした本邦初の疫学的調査であり、これまで明らかでなかった本邦における血管奇形患者の患者背景や診断・治療の実態について、一定の傾向を把握することができた。

血管奇形患者の男女比については、Enjorlasらの成書によればほぼ1:1とされており¹⁾、これに合致する報告も認められる^{5,6)}。一方、我々の検討では女性にやや多い傾向が示された。Leeの報告でも我々の結果と同様にやや女性の方が多く⁷⁾、血管奇形患者の男女比については未だ検討の余地があるものと考えられる。

Mathesらの報告では、血管奇形患者のうち57%が生下時に発症し、これに10歳までに発症した症例も加えると約70%を占める⁸⁾。Yeらの報告では、29%が生下時に発症しており、これに10歳までに発症した症例も加えると約85%を占める⁵⁾。我々の調査では、初発時期が明らかであった症例のうち23%が生下時に発症しており、10歳までに発症した患者を合計すると約70%を占めており、過去の報告と同様に生下時～若年での発症が多いことが示された。

遺伝性の血管奇形は存在するが比較的稀であり、血管奇形の大部分は孤発性とされる⁹⁾。今回の調査でも血管奇形関連の家族歴が認められた症例は1.2%のみであり、大部分は孤発性と考えられた。既往症については様々であり、血管奇形との関連を積極的に疑う特定の既往症は認めなかった。

病変の占居部位については、過去の複数の報告で頭頸部あるいは下肢が最も多く、上肢、体幹がそれに続くという傾向が示されており^{5,7,8)}、今回の調査でも同様の結果が得られた。また、今回の調査では、深部（筋肉骨靭帯など）に進展する病変が70%近くあり、大きさについては10cmを超える病変が40%程度認められた。血管奇形の治療において、病変の大きさや広がり治療効果・予後に関わるということが知られており^{3,10,11)}、難治性や重症度との

関連を検討する上でもこれらの情報の把握は重要と思われる。

今回の調査では受診時及び既往症状が認められた症例は94%にのぼり、疼痛および腫脹が最も多く半数近くの症例で認められた。また、機能的障害は11%で認められた。Mathesらは、血管腫・血管奇形患者の症状として、疼痛が51.4%、腫脹が24.0%、整容障害が21.0%、感染が6.9%、出血が11.4%に認められ、機能的障害が27.4%の患者に認められたとしている⁸⁾。これは乳児血管腫をはじめとする血管性腫瘍も含むデータであるため一概に比較はできないが、腫脹を呈した症例の割合が異なる他は概ね同様の傾向と言える。

Schöbinger分類は、AVMの病期分類として広く用いられている。小児期に期であった症例の4割程度が成人までに期以上に進行するとの報告がある¹²⁾。我々の調査では期の症例が約60%を占めていた。病期ごとの割合については報告によって異なるが^{11,13)}、これは施設や診療科による対象患者の違いを反映している可能性がある。

血管奇形の中で、VMが一般的に最も頻度が高いとされる。その割合は血管奇形患者の約37-66%と報告されている^{3,5-8)}。今回の調査対象患者の中でもVMが約64%で最も多く、過去の報告に一致する結果であった。ただし、今回調査では単純型の毛細血管奇形が含まれていない。また、混合型血管奇形の割合は約8-19%と報告されており⁵⁻⁷⁾、これについても今回調査では約8%と類似の結果であった。

血管腫・血管奇形は、病歴と身体所見のみで診断可能な症例も多いとされるが¹⁴⁾、今回の調査では約88%の症例で画像診断が施行されていた。画像診断が用いられる場合、病変の種類や臨床的状况に応じてモダリティを選

択することが重要であり、超音波とMRIが最もよく用いられる^{14,15)}。今回の調査でも超音波・MRIが有用であった症例が多いことが示された。

血管奇形の治療については、VMに対する硬化療法や四肢のAVMに対する塞栓術が未だ保険適応外であるにもかかわらず、今回調査により比較的多数の患者が硬化療法や塞栓術を受けており、治療を受けた患者の多くで良好な治療効果（治癒または改善）が得られている実態が明らかになった。全国調査でのより詳細な現状の把握が待たれる。

重症度分類では1度の症例が64%と最も多く、重症の症例（4、5度）は合わせて約5%にとどまった。一方、主治医の主観により難治性であると判断された症例は42%にのぼった。この理由として、難治性と判断された症例には、症状や機能的障害は比較的軽いものの、治療により根治が得られにくいことや、大きさや部位等の要因により治療の施行自体が困難であるものも含まれることが関与している可能性がある。重症度についての詳細な検討は本研究班にて別途施行する予定である。

E. 結論

今回の予備調査により、多施設の血管奇形患者を対象として、これまで明らかでなかった疫学的情報を得ることができた。また、今回構築したWeb登録システムを用いて全国調査を行うことにより、本邦における血管奇形患者の実態を把握できる見通しが示された。

参考文献

1) Enjolras O, Wassef M, Chapot R: Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. 1～18, Cambridge University Press, New York, 2007.

2) Mulliken JB, Glowacki J: Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconstr. Surg.*, **69**: 412～422, 1982.

3) Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, et al: Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J. Vasc. Surg.*, **31**: 462～471, 2000.

4) Greene AK, Kim S, Rogers GF, et al: Risk of vascular anomalies with Down syndrome. *Pediatrics*, **121**: e135～e140, 2008.

5) Ye CS, Pan LX, Huang YB, et al: Clinical analysis of vascular anomalies: a hospital-based retrospective study of 592 patients in southeast China. *Chin. Med. J. (Engl)*, **124**: 3008～3012, 2011.

6) Greene AK, Liu AS, Mulliken JB, et al: Vascular anomalies in 5,621 patients: guidelines for referral. *J. Pediatr. Surg.*, **46**: 1784～1789, 2011.

7) Lee BB: New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs)--a single centre experience. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **30**: 184～197, 2005.

8) Mathes EF, Haggstrom AN, Dowd C, et al: Clinical characteristics and management of vascular anomalies: findings of a multidisciplinary vascular anomalies clinic. *Arch. Dermatol.*, **140**: 979～983, 2004.

9) Brouillard P, Vikkula M: Genetic causes of vascular malformations. *Hum. Mol. Genet.*, **16 Spec No. 2**: R140～R149, 2007.

10) Mimura H, Fujiwara H, Hiraki T, et al: Polidocanol sclerotherapy for painful venous

malformations: evaluation of safety and efficacy in pain relief. Eur. Radiol., **19**: 2474~2480, 2009.

11) Bo Park K, Soo Do Y, Kim DI, et al:
Predictive factors for response of peripheral arteriovenous malformations to embolization therapy: analysis of clinical data and imaging findings. J. Vasc. Interv. Radiol., **23**: 1478~1486, 2012.

12) Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, et al:
Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. Plast. Reconstr. Surg., **125**: 1185~1194, 2010.

13) Pompa V, Valentini V, Pompa G, et al:
Treatment of high-flow arteriovenous malformations (AVMs) of the head and neck with embolization and surgical resection. Ann. Ital. Chir., **82**: 253~259, 2011.

14) Lowe LH, Marchant TC, Rivard DC, Scherbel AJ: Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know. Semin. Roentgenol., **47**: 106~117, 2012.

15) Dubois J, Alison M: Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. Pediatr. Radiol., **40**: 895~905, 2010.

F 研究発表

論文投稿中

G 健康危険情報

該当なし

H 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

表 1 血管腫・血管奇形の ISSVA 分類 (Enjolras らによる改訂)

Vascular tumors	Vascular malformations
Infantile hemangiomas	Slow-flow vascular malformations:
Congenital hemangiomas (RICH and NICH)	Capillary malformation (CM)
Tufted angioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome)	Port-wine stain
Kaposiform hemangioendothelioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome)	Telangiectasia
Spindle cell hemangioendothelioma	Angiokeratoma
Other, rare hemangioendotheliomas (epithelioid, composite, retiform, polymorphous, Dabska tumor, lymphangioendotheliomatosis, etc.)	Venous malformation (VM)
Dermatologic acquired vascular tumors (pyogenic granuloma, targetoid hemangioma, glomeruloid hemangioma, microvenular hemangioma, etc.)	Common sporadic VM
	Bean syndrome
	Familial cutaneous and mucosal venous malformation (VMCM)
	Glomuvenous malformation (GVM) (glomangioma)
	Maffucci syndrome
	Lymphatic malformation (LM)
	Fast-flow vascular malformations:
	Arterial malformation (AM)
	Arteriovenous fistula (AVF)
	Arteriovenous malformation (AVM)
	Complex-combined vascular malformations:
	CVM, CLM, LVM, CLVM,
	AVM-LM, CM-AVM

C=capillary; V=venous; L=lymphatic; AV=arteriovenous; M=malformation. RICH=rapidly involuting congenital hemangioma; NICH=noninvoluting congenital hemangioma.

表2 Web 症例登録の登録項目と選択肢

大項目	中項目	選択肢
患者基本情報	生年月	
	性別	①男 ②女
	初発時期	①生下時 ②5歳未満 ③10歳未満・・・ 以下、5歳区切りで85歳未満まで
	併存疾患・既往症	①あり（詳細自由記述） ②なし ③不明
	家族歴（血管奇形に関わるもの）	①あり（詳細自由記述） ②なし ③不明
病変部位情報 （多発の場合、 最多5部位まで）	主な占拠部位	①頭頸部 ②上肢 ③下肢 ④体幹部
	深さ	①皮膚皮下まで ②筋肉骨靭帯に進展する
	大きさ（長径）	①10cm以上 ②5cm以上～10cm未満 ③5cm未満 ④不明 ⑤その他自由記述
症状情報	受診時および既往症状 （複数選択可）	①症状なし ②痛み ③腫れ ④潰瘍 ⑤局所の出血（内出血を含む） ⑥整容障害（主観的評価） ⑦感染
	機能的障害（複数選択可）	①中枢神経機能・末梢神経機能（疼痛を含まない） ②眼瞼眼球機能 ③呼吸機能・心機能 ④咀嚼機能・嚥下機能 ⑤構音機能、鼻機能 ⑥耳機能 ⑦手部・上肢機能 ⑧下肢機能（膝関節以下） ⑨下肢機能（膝関節より上） ⑩体幹・生殖器機能 ⑪全身の出血傾向 ⑫その他自由記述
	Schöbinger病期（AVMの場合）	①I期（静止期）：皮膚紅潮、温感 ②II期（拡張期）：血管雑音、拍動音の聴取、増大 ③III期（破壊期）：疼痛、潰瘍、出血、感染 ④IV期（代償不全期）：心不全 ⑤判定困難
診断情報	単純型（複数選択可）	①VM ②AVM ③LM
	混合型（複数選択可）	①VM ②AVM ③LM ④CM
	症候群（複数選択可）	①Klippel-Trenaunay症候群 ②Parkes Weber 症候群 ③その他自由記述
	診断の根拠（複数選択可）	①臨床診断 ②画像診断 ③病理診断
	診断に有用であった画像診断 （複数選択可）	①超音波 ②MRI ③CT ④核医学 ⑤血管造影 ⑥単純レントゲン写真 ⑦無し
治療情報 （当該施設での 治療について）	他院での治療	①なし ②あり ③不明
	切除（再建）術	①なし ②1-2回 ③3-5回 ④6回以上 ⑤回数不明
	硬化療法	
	塞栓術	
	レーザー治療	
	保存的治療（薬物・圧迫療法）	①なし ②あり ③不明
	治療の転帰	②治癒 ③改善 ④不変 ⑤悪化 ⑥不明
	入院回数	①なし ②1-2回 ③3-5回 ④6回以上 ⑤回数不明
難治性か否か（主治医判断）	①難治性（難治性と判断した理由 自由記述） ②難治性ではない ③不明	
重症度	重症度分類（ http://www.dicomcast.com/va/index.html ）に基づいて最大重症度を算出	

表3 初発時期

初発時期	n	%
生下時	54	23.3
0-4歳	54	23.3
5-9歳	30	12.9
10-14歳	26	11.2
15-19歳	13	5.6
20-24歳	11	4.7
25-29歳	5	2.2
30-34歳	12	5.2
35-39歳	9	3.9
40-44歳	4	1.7
45-49歳	7	3.0
50-54歳	1	0.4
55-59歳	1	0.4
60-64歳	1	0.4
65-69歳	2	0.9
70-74歳	1	0.4
75-79歳	0	0.0
80-84歳	1	0.4

表4 病変の主な占居部位、深さ、大きさ

	n	%
主な占居部位		
頭頸部	132	35.5
上肢	56	15.1
下肢	134	36.0
体幹	50	13.4
病変の深さ		
皮膚皮下まで	117	34.1
筋肉骨靭帯などに進展	251	73.2
未入力	4	1.2
病変の大きさ		
≥ 10 cm	159	46.4
5 - 10 cm	87	25.4
< 5 cm	121	35.3
不明	2	0.6
未入力	3	0.9

表 5 症状および機能的障害

	n	%
症状		
なし	22	6.4
疼痛	164	47.8
腫脹	166	48.4
潰瘍	14	4.1
局所の出血	29	8.5
整容障害	103	30.0
感染	7	2.0
機能的障害		
中枢神経機能・末梢神経機能	0	0.0
眼瞼眼球機能	4	1.2
呼吸機能・心機能	3	0.9
咀嚼機能・嚥下機能	3	0.9
構音機能・鼻機能	4	1.2
耳機能	1	0.3
手部・上肢機能	5	1.5
下肢機能（膝関節以下）	9	2.6
下肢機能（膝関節より上）	2	0.6
体幹・生殖器機能	1	0.3
全身の出血傾向	3	0.9
その他	3	0.9

%は全症例の中で各症状あるいは機能的障害が認められた症例の割合を示す

表 6 AVM 患者の Schöbinger 病期分類

病期	n	%
I 期	6	9.8
II 期	17	27.9
III 期	37	60.7
IV 期	1	1.6

表7 診断名

診断名	n	%
単純型		
VM	221	64.4
AVM	71	20.7
LM	22	6.4
VMおよびAVM	1	0.3
VMおよびLM	1	0.3
混合型		
CVM	2	0.6
CLM	0	0.0
LVM	4	1.2
CLVM	3	0.9
AVM-LM	1	0.3
CM-AVM	3	0.9
Klippel-Trenaunay症候群	9	2.6
Parkes Weber 症候群	5	1.5

表8 診断の根拠および診断に有用であった画像検査

	n	%
診断の根拠		
臨床診断	285	83.1
画像診断	301	87.8
病理診断	10	2.9
診断に有用であった画像検査		
超音波	236	68.8
MRI	301	87.8
CT	35	10.2
核医学	0	0.0
血管造影	81	23.6
単純レントゲン写真	3	0.9

%は全症例の中で各項目に該当する症例数の割合を示す

表 9a 当該施設での治療

	1-2回	3-5回	6回以上	回数不明	計
切除	31 (75.6)	9 (22.0)	0 (0)	1 (2.4)	41
硬化療法	125 (76.2)	30 (18.3)	9 (5.5)	0 (0)	164
塞栓術	11 (84.6)	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)	13
レーザー	0 (0)	0 (0)	6 (85.7)	1 (14.3)	7
保存的治療	-	-	-	-	58

()内の数値は各治療を受けた症例内での割合(%)を示す

表 9b 治療の転帰

	治癒	改善	不変	悪化	不明	未入力
切除	4 (6.3)	33 (51.6)	22 (34.4)	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)
硬化療法	3 (1.8)	139 (84.8)	17 (10.4)	4 (2.4)	1 (0.6)	0 (0)
塞栓術	0 (0)	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
レーザー	0 (0)	6 (85.6)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
保存的治療	3 (5.1)	35 (60.3)	17 (29.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
全体	7 (3.2)	173 (79.4)	31 (14.2)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.5)

()内の数値は各治療を受けた症例内での割合(%)を示す

表 10 最大重症度

重症度	n	%
1度	221	64.4
2度	64	18.7
3度	42	12.2
4度	12	3.5
5度	4	1.2

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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患者実態調査および治療法の研究
平成 24 年度 研究報告書

血管腫・血管奇形の全国疫学調査に向けての予備調査結果

—重症度と難治性の分析—

研究協力者 力久 直昭（千葉大学医学部附属病院形成美容外科 助教）
研究代表者 三村 秀文（川崎医科大学放射線医学（画像診断 2） 教授）
研究協力者 松井 裕輔（川崎医科大学放射線医学（画像診断 2） 臨床助教）
研究分担者 大須賀慶悟（大阪大学医学系研究科放射線医学 講師）
研究分担者 秋田定伯（長崎大学医学部・歯学部附属病院形成外科 講師）
研究協力者 渡部 茂（川崎医科大学放射線医学（画像診断 1） 講師）
研究分担者 佐々木了（KKR 札幌医療センター斗南病院形成外科 センター長）

研究要旨

本研究班は、血管腫・血管奇形の実態を明らかにし難病としての施策に役立てる基盤形成を研究の目的としている。今回、班員の所属する 5 施設において 2011 年に診療した血管腫・血管奇形症例について疫学的調査を行った。主治医が難治性であると判断した症例は全体の 42.0% を占め、研究班の作成した「血管腫・血管奇形重症度分類素案」で重症と診断された症例は全体の 4.7% だった。このことから難治性症例が必ずしも重症例でないことが示された。この疾患群が医療費助成の対象疾患に選定されるためには、難治性と重症度について明確な基準を策定し、さらに難治性と重症の二つの要素を満たす症例数を適正な人数に近づけることが必要であることがわかった。今回の疫学的調査は予備調査であり、この結果を踏まえた本邦初の全国調査を今後行う予定である。

A 研究目的

厚生労働省の難病対策委員会は 2013 年 1 月 17 日、難病対策の見直しと新法制化に向けた最終報告案をまとめた。医療費助成の対象疾患を現在の 56 から 300 疾患以上に増やす予定で、来年度以降の成立を目指す新法の制定後の政令で新たな対象疾患が決まる。

血管腫・血管奇形の発生頻度に関する国内での報告はなく、海外でも詳しい実態調査は

行われていない。本研究班は患者実態調査と治療方法の研究を行っている。血管腫・血管奇形の実態を明らかにし、難病としての施策に役立てる基盤形成を研究目的のひとつとしている。全国調査によって施策実行のための基本的データの収集を計画しているが、その前のパイロットスタディとして研究班員の所属する複数施設を対象とした予備調査を 2012 年 11 月・12 月に行った。予備調査結果の概

要とその調査で使用した症例の重症度分類（総括研究報告書資料として添付されている）について検討を行ったので報告する。

B 研究方法

2012年11月から2カ月間、間に研究班所属医師が対象患者のデータをWeb登録した。調査対象となった患者は2011年1月～12月までの間に研究班5施設で診療を行った血管腫・血管奇形患者343例（男性130例、女性213例）であった。乳児血管腫例、毛細血管奇形（いわゆる単純性血管腫）単独の症例は除外した。Web登録に参加した施設は長崎大学病院、大阪大学附属病院、千葉大学附属病院、川崎医科大附属病院、川崎医科大学附属川崎病院の5施設であった。

Web登録を行ったデータは以下の項目とした。生年月、性別、初発時期、併存疾患、既往症、家族歴、病変の主な占拠部位、病変の深さ、病変の大きさ（長径）、受診時症状および既往症状、動静脈奇形の場合 Schöbinger 病期 1）、診断名、診断の根拠、診断に有用だった画像診断、治療歴と治療回数（手術・硬化療法・塞栓術・レーザー治療・保存療法の有無）、入院回数、治療の転帰、難治性が否か（主治医判断）、血管腫・血管奇形の重症度（表 1 a、b）についてデータを収集した。

「血管腫・血管奇形の重症度分類」は難治性血管腫・血管奇形についての研究班が議論を重ね作成したもので、整容面 11 項目、機能面 15 項目についてそれぞれ 1～5 度の分類基準を設定している。各症例についてこれら 26 項目について当てはまる症状をすべて Web 上で選択登録し、そのうち最大値をその患者の重症度とするシステムを構築した。

収集したデータを「重症度」と「難治性が否か（主治医判断）」に着目して分析し、重症例の臨床的な特徴、難治性症例の臨床的特徴について検討した。各項目を Pearson の χ^2 検定または Mann-Whitney の U 検定を用いて検定した。

（倫理面への配慮）

血管腫・血管奇形患者の全国実態調査とその予備調査は、研究代表者・分担者施設倫理審査委員会の承認を得て行った。調査は後ろ向き観察研究であり、インフォームド・コンセントは取得しなかった。症例登録データは連結可能匿名化し、患者カルテ番号、氏名、匿名番号の対応表は各施設の担当者が管理した。公開するデータに個人情報に含まれない。Web登録システムは ISO27001/ISMS 認証（一般財団法人日本情報経済社会推進協会による情報セキュリティマネジメントに対する第三者適合性評価制度）を取得している業者に委託した。

C 結果

登録された 343 例のうち重症度 1 度の症例は 221 例(64.4%)、重症度 2 度の症例は 64 例(18.7%)、重症度 3 度は 42 例(12.2%)、重症度 4 度は 12 例(3.5%)、重症度 5 度は 4 例(1.2%)であった（図 1）。「重症度 5 度」、「重症度 4 度」の症例群を「重症度が 1～3 度」の症例群と比較検定し有意差（有意水準 1%、P 値 < 0.01）を認められた項目は、初発時期、病変の深さ、病変の大きさ（長径）、一症例で病変の占める部位数、重症度が複数登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、塞栓術の回数、レーザー治療の回数、治療の転帰、難治性が否か（主治医判断）との関係、であ

った。

一方、難治性症例は 144 例 (42.0%)、非難治性症例は 174 例 (50.7%)、不明は 25 例 (7.3%) であった (図 2)。難治性症例群と非難治性症例群を比較検定し有意差 (有意水準 1%、P 値 < 0.01) を認めた項目は、初発時期、病変の深さ、病変の大きさ (長径)、一症例で病変の占める部位数、複数重症度が登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、診断に有用だった画像診断、硬化療法の回数、入院回数、治療の転帰、重症度との関係であった。

D. 考察

1972 年に当時の厚生省 (現厚生労働省) は「難病対策要綱」で原因不明、治療方法未確立で後遺症を残すおそれが少なくない疾患。

経過が慢性にわたり、経済的問題のみならず介護等に著しく人手を要するため家族の負担が重く、精神的にも負担の大きい疾患を難病と整理した。本年 1 月 17 日厚生労働省の難病対策委員会は、難病対策の見直しと新法制化に向けた最終報告案をまとめ、患者数がおおむね人口の 0.1% (約 12 万人) 以下、一定の診断基準があるなどの新たな条件で助成対象を選び直すことになった。また一方で医療費助成の総事業費は毎年増加しており都道府県の大幅な超過負担が続いているため、患者の重症度に応じた医療費助成の傾斜配分、収入に応じた自己負担も求められている。

本研究は 2013 年に施行予定の本調査の前に、パイロットスタディとして 5 施設からのデータを取集し分析を行った。あわせて Web 登録システム入力操作性の検証と研究班内で討議のうえ作成した「血管腫・血管奇形重症度分類」の実用性を検証した。この重症度分

類の作成にあたり、機能的評価と整容的評価の重症度の重みに関するバランスに配慮した。また労災補償保険法障害等級表 2)、NYHA の心機能分類 3)、障害年金制度の耳・鼻・口の障害に対する障害認定基準 4)などを参考に、本疾患による障害と外傷や脳梗塞など他疾患に起因する障害とのバランスも考慮し、本分類について社会的なコンセンサスが得られやすいよう配慮した。

今回の予備調査で登録された 343 例中重症度 1 度に分類された症例は 221 例 (64.4%)、重症度 2 度の症例は 64 例 (18.7%)、重症度 3 度は 42 例 (12.2%)、重症度 4 度は 12 例 (3.5%)、重症度 5 度は 4 例 (1.2%) であった。また重症度分類の各項目に別にみても重症度 1 度の症例が数多く占め、重症度が高くなるにつれその症例数が少なる傾向を認めた。重症度 3 度が極端に多く突出した分布を示すといった好ましくない分布の偏りは認めなかった (図 1、表 1)。症例の重症度が高くなるほど複数の整容的または機能的障害を重複して罹患しやすいことも明らかになった。

重症度 5 度の 4 例中 4 例が難治性に分類され、重症度 4 度の 12 例中 11 例が難治性に分類された。重症度が 4 度または 5 度の症例群と難治性の症例群ではともに、初発時期、病変の深さ、病変の大きさ (長径)、1 症例で病変の占める部位数、複数の重症度が登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、治療の転帰の項目で軽症例や非難治性群に比べて有意差を認めた。このことから重症例と難治性症例には臨床症状 (初発時期・複数の症状を呈すること)・病変の深度と範囲・治療転帰などで共通点を持つことが示された (表 2)。

しかし一方で、難治性症例 144 例の中で重症度 5 度または 4 度の症例は 15 例であり、その割合は 10% 程度であった。難治性症例であっても必ずしも重症度が高いとは言えないことが示された。研究班は「症状の重症度」を定義することで「疾患の難治性」に客観的な指標を与えることが可能になると当初考えていたが、この予想と異なる結果となった。重症度は疾患治療の困難さとは結びついておらず、主治医の判断する「難治性」の指標にならないことがわかった。

主治医が患者を難治性と判断する根拠には、病勢や患者背景により加療困難な「不能」、あるいは治療に反応しない「不応」という 2 つの要素がある⁵⁾。今回のデータからは、筋層もしくは骨に達する症例、若年発症例、Klippel-Trenaunay 症候群や Parkes Weber 症候群の症例、入院回数の多い症例、加療後に症状が不変もしくは増悪した症例で主治医が難治性と判断しやすい傾向が示された。

難治性/非難治性の分類とわれわれの作成した重症度分類に「難治性症例 = 重症例」といった一対一対応の関係は認められなかった。血管腫・血管奇形は、初期の検査・診断時に無症状であることが少なくない疾患であり、その治療経過において不能あるいは不応となることが多い疾患であるということが「難治性症例 = 重症例」とならない理由だと考えられる。また今回の研究結果は、診療を行っても直接病変の改善に結びつけることが困難なために、経年的に重症化していく血管腫・血管奇形の臨床経過の特殊性を示唆しているものと考えられた。

血管腫・血管奇形患者のなかで重症と診断される症例と難治性と判断される症例は、異なる要素として存在していることが明らかに

なった。そのため難病指定においては、難治性と重症という 2 つの要素をもった症例を抽出する必要がある。今後、重症度分類策定において難治性と重症という 2 つの要素を満たす症例を適正な人数に近づけることを目標に重症度分類を見直し調整する必要があると考えられた。

「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究」班の活動は、血管腫・血管奇形診療ガイドラインの作成、難治性血管奇形診断基準素案の作成、血管腫・血管奇形疾患の啓蒙のための疾患情報ホームページの作成など多岐わたる。

多施設協力体制で行う、本邦初の血管腫・血管奇形患者の実態調査も研究班の主要な研究活動である。この調査結果をもとに治療指針を作成し、患者に対する施策を実行するための基本データも作成する計画である。手術と並んで硬化療法・塞栓術が血管奇形に対しては有効と考えられ、実際に多くの臨床成績を上げている。しかし本邦ではその多くが保険認可されておらず、治療上の重要な問題となっている。本邦で現実に施行されている手術・硬化療法・塞栓術の施行件数を把握することは、硬化療法・塞栓術の保険認可の上で重要なデータとなると予想される。

E. 結論

血管腫・血管奇形の治療法開発・承認、難治性疾患としての病態把握のための基盤形成を研究班は目指している。今回の研究の結果をふまえて全国規模の疫学調査を本年予定している。日本形成外科学会認定施設、教育関連施設、日本 IVR 学会 IVR 専門医修練認定施設に調査へ参加を依頼する予定である。

参考文献

- 1) Kohout, M.P., Hansen, M., Pribaz, J.I., Mulliken, J.B.: Arteriovenous malformation of the head and neck: natural history and management. *Plast. Reconstr. Surg.*, 102:643 ~ 654, 1998.
- 2) 厚生労働省：労働者災害補償保険法施行規則 別表第一 障害等級表。
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/rousaihoken03/index.html>, 2013.3.8.
- 3) American Heart Association: the New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp, 2013.3.8.
- 4) 日本年金機構：国民年金・厚生年金保険 障害認定基準。

<http://www.nenkin.go.jp/n/www/service/detail.jsp?id=6761>, 2013.3.8

- 5) 日本肝臓学会：肝臓診療マニュアル(2版). 118 ~ 121, 医学書院, 東京, 2010.

F 研究発表

学会発表

血管腫・血管奇形患者症例群の重症度分類と複数施設の協力体制で行った疫学的集計についての報告 第56回日本形成外科学会総会・学術集会, 東京, 2013年4月3 - 5日

G 健康危険情報

該当なし

H 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

図1 総合重症度の占める割合

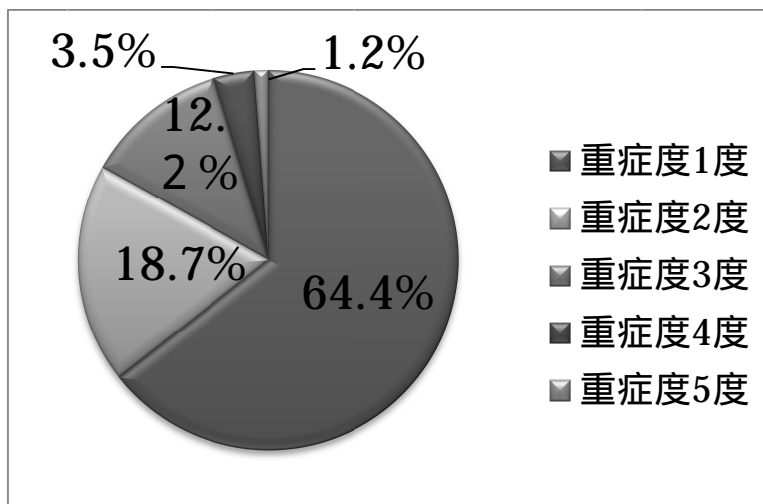


図2 難治性症例と非難治性症例の占める割合

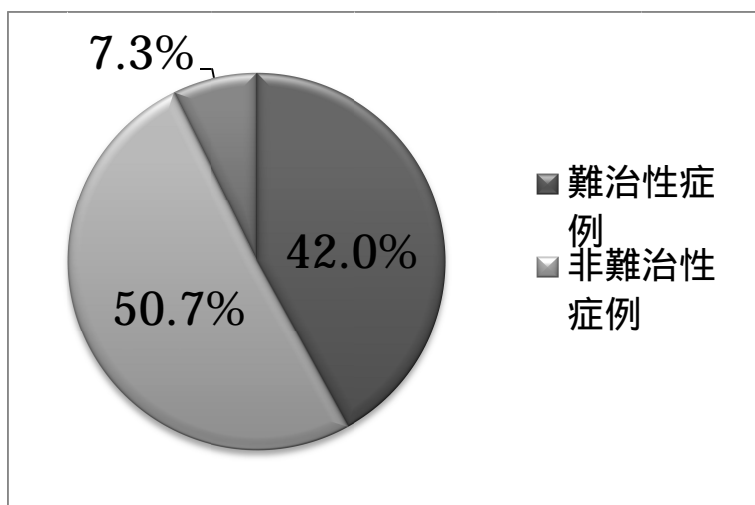


表 1

各項目別にみた重症度の人数

	1度 (人)	2度(人)	3度(人)	4度(人)	5度(人)
整容障害 頭部	2	2	0	0	
整容障害 顔面頸部	30	16	9	5	
整容障害 眼瞼	2	0	1	0	
整容障害 鼻	0	0	0	0	
整容障害 口唇	1	0	0	1	
整容障害 耳	1	3	0		
整容障害 手部	5	0	1		
整容障害 上肢	10	1	0	2	
整容障害 体幹	16	5	0	0	0
整容障害 大腿	14	1	1	0	2
整容障害 下腿	13	6	8	0	2
中枢・末梢神経	96	14	3	0	0
眼瞼・眼球機能	0	2	1	0	0
鼻機能			0		
耳機能	0	2	0	0	0
呼吸機能・心機能	1	0	0	2	0
咀嚼機能・嚥下機能		3	0	0	0
構音機能		3	0	0	0
手部・上肢機能	4	1	0	0	1
下腿機能	6	9	4	1	1
体幹機能	2	1	2	0	0
大腿機能		10	0	0	0
出血および出血の可能性	12	1	5	3	0
感染および感染の可能性	0	0	9	0	0
難治性皮膚潰瘍	2	1	5	0	0
凝固能異常			2	1	0

表 2

重症群（重症度4度と5度）と難治性群の共通点

それぞれの比較群と（軽症群または非難治性群と比較して）有意差を認めなかった項目	比較対象と有意差を認めた項目
性別、病変の主な占拠部位、動静脈奇形の場合 Schöbinger病期、診断名、他院での治療の有無、手術回数、保存的治療の有無	初発時期、病変の深さ、病変の大きさ（長径）、1症例で病変の占める部位数、重症度が複数登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、治療の転帰

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服事業（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患者実態調査および治療法の研究

平成 24 年度 分担研究報告書

診療報酬記録からみた 難治性血管腫・血管奇形関連患者数の把握の試み

研究分担者 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）

研究要旨

20 の健康保険組合に加入している本人および家族 913,366 人（対象年齢：0 歳～74 歳）の診療報酬記録（レセプト）データ（2010 年 1 月～2011 年 12 月）を元に、難治性血管腫・血管奇形患者数の推計を試みた。

本年度は、標準病名に【血管腫、リンパ管腫、静脈奇形、母斑、動静脈奇形（AVM）、血管奇形、スタージ・ウェーバ症候群、クリッペル・トレノーネー症候群、クリッペル・トレノーネー・ウェーバ症候群、先天性動静脈瘤、先天性動静脈瘻】を含むものを抽出し、そのうち疑いフラグがあるもの及び明らかに難治性血管腫・血管奇形でない疾病を除外して推計を試みた。

個人識別 ID 別、時系列別に詳細に検討し、期間有病率を算出し、患者数の推計に用いた。同一患者で複数病名の診断がつくケースがあるため、同一患者で複数の疾病をカウントする場合（多重カウントあり）と、同一患者で 1 つの疾病としてカウントする場合（多重カウントなし）に分けて推計を行った。

その結果、2010.1～2011.12 の 2 年間において、多重カウントなしの場合では、推計患者数 178,542 人に対し、標準病名から疾患部位が特定できる疾病の診断がつくのは 76,699 人（95%CI: 54,446-98,952 人）、標準病名から疾患部位が特定できない疾病の診断がつくのは 101,843 人（95%CI: 79,039-124,648 人）となった。

2010.1～2011.12 の期間 2 年における推計患者数 178,542 人は、2011 年と 2010 年の推計患者数の合計 240,008 人の 74.4%であった。このことは 2010 年と 2011 年の両年において受診している患者が 25.6%であることが推定され、長期的・継続的に受診している患者は多くない事を示唆している。

今回対象とした標準病名には難治性血管腫・血管奇形関連の患者が含まれているが、今後、条件の絞り込み及び対象データを 3 年分とした解析を行う予定である。

【協力研究者】

大久真幸 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 研究員

A 研究目的

患者数の把握が困難である、難治性血管腫・血管奇形疾患関連患者数を、健康保険組合に加入している本人および家族の全診療報酬記録（以下レセプト）のデータから推計することを試みた。

B 研究方法

1) 解析対象

20 の健康保険組合に属する本人および家族 913,366 人（対象年齢：0 歳~74 歳）の全診療報酬記録（レセプト）データ（対象期間 2010 年 1 月~2011 年 12 月）を解析対象とした（なお、健康保険組合は全国約 1,500 あり、その対象者数は約 3,000 万人である）。

解析対象とした年齢分布を日本全体の年齢分布（2010 年国勢調査より推計された 2011 年日本人人口）と比較すると、高齢者の割合が低いことがわかる（図 1）。

全レセプトより、標準病名に【血管腫、リンパ管腫、静脈奇形、母斑、動静脈奇形(AVM)、血管奇形、スタージ・ウェーバ症候群、クリッペル・トレノネー症候群、クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群、先天性動静脈瘤、先天性動静脈瘻】が記載されたレセプトを抽出した（11,598 例、31,417 レセプト）。

次に、疑いフラグが付加された 1,769 例（2,427 レセプト）及び、難治性血管腫・血管奇形ではないと考えられる標準病名を持つ 8,446 例（22,365 レセプト）を除外した。65 歳以上については、17 例（37 レセプト）と解析対象者数が少ないため除外し、今回の推計は 64 歳以下とした。最終的に 1,820 例（6,587 レセプト）を解析対象とした。

2) 解析方法

解析対象を 10 歳きざみの年齢階級別、性別に集計した。また、下記に示す疾患部位が特定できるか否か別 期間別 疾病数の多重カウントのありの場合・なしの場合で集計し、その結果とデータベース登録者数から算出した期間有病率（95%信頼区間）および国勢調査人口を元に、推計患者数を算出した。

疾患部位が特定できる場合と、特定できない場合について

個人識別 ID 別、時系列別に検討し、最終的に「標準病名によって疾患部位が特定できるか否か」について判断し、疾患部位が特定できる疾病（特定可）と、特定できない疾病（特定不可）に分けて推計を行った。

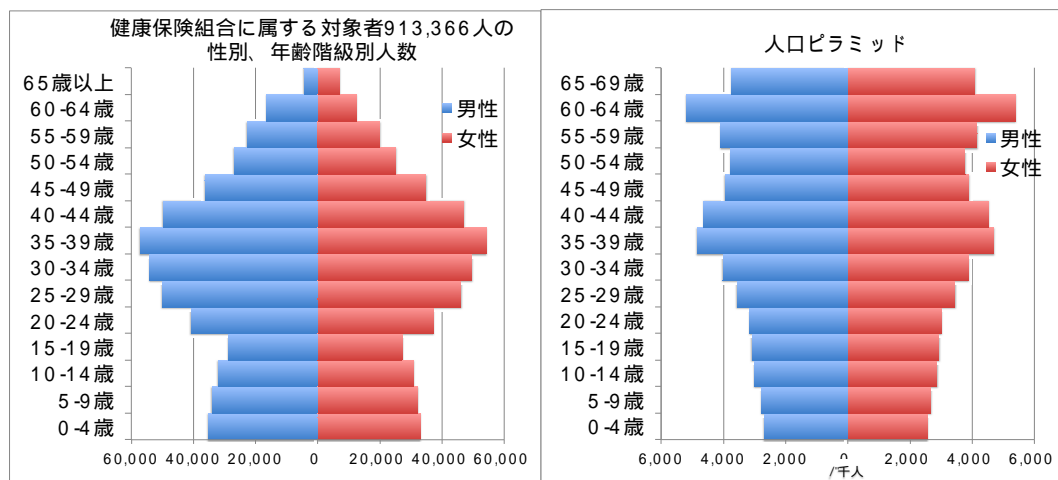


図 1 2010-2011 年における対象者の各階級の最大数(左)と 2011 年 10 月時の人口ピラミッド (右)

期間別について

期間を2年間(2010.1~2011.12)とした場合と、期間を1年間(2011.1~2011.12、2010.1~2010.12)とした場合の3通りに分けて推計を行った。

疾病数の(多重カウントあり)と、(多重カウントなし)について

同一患者で複数病名の診断がつくケースがあるため、同一患者で複数の疾病をカウントする場合(多重カウントあり)と、同一患者で1つの疾病としてカウントする場合(多重カウントなし)に分けて推計を行った。

多重カウント有りでは、同一患者で疾患部位の特定できる疾病と特定できない疾病の両方を持つ場合がある。この場合は、疾患部位が特定できるとしてカウントした。

本研究において解析対象となる標準病名をAppendixのリスト1(標準病名から疾患部位が特定できるもの)とリスト2(標準病名から疾患部位が特定できないもの)に分類した。また、今回の解析の対象から除外した標準病名をリスト3にまとめた。

C 結果

1) 多重カウントなしの場合

(1) 推計患者数 全体

多重カウントなしの場合における疾患部位特定可否別、期間別の推計患者数を表1に示す。2010年1月から2011年12月までの2年間において、推計患者数178,542人に対し、標準病名から疾患部位が特定できる疾病の診断がつくのは76,699人(95%CI: 54,446-98,952人)、標準病名から疾患部位が特定できない疾

病の診断がつくのは101,843人(95%CI: 79,039-124,648人)となった。

2010.1~2011.12の期間2年における推計患者数178,542人は、2011年と2010年の推計患者数の合計240,008人の74.4%であった。

表1 推計患者数全体(多重カウントなしの場合)

	2010-2011年	2011年	2010年
特定可+特定不可 (95%CI)	178,542 (146,445-210,638)	110,643 (85,952-135,333)	129,365 (102,943-155,786)
特定可 (95%CI)	76,699 (54,446-98,952)	48,001 (30,943-65,058)	62,111 (43,060-81,162)
特定不可 (95%CI)	101,843 (79,039-124,648)	62,642 (45,123-80,161)	67,254 (49,211-85,297)

(2) 推計患者数 性・10歳年齢階級別

性・10歳年齢階級別の推計患者数を示す(表2-4)。また、表2で示した疾患部位特定可及び特定不可の合計の性・年齢別推計患者数推について、期間別のグラフを示す(2010.1~2011.12の期間2年(図2)、2011年(図3)、2010年(図4))。

いずれの期間においても推計患者数は年齢別では0-9歳が多く、男女別では女性が多かった。

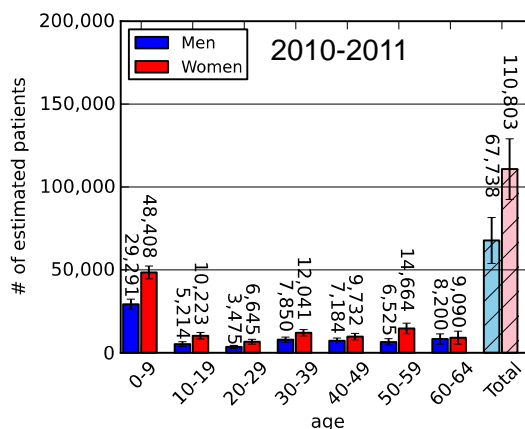


図2 多重カウント無しの場合の疾患部位特定可及び、特定不可の合計の推計患者数(2010-2011年)

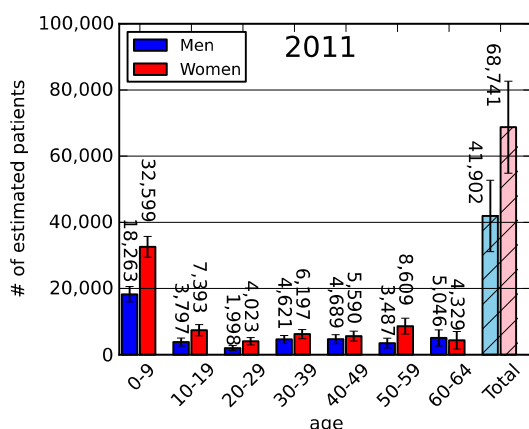


図3 多重カウント無しの場合の疾患部位特定可及び、特定不可の合計の推計患者数(2011年)

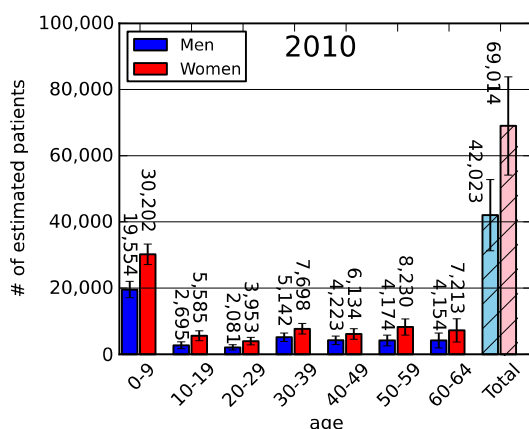


図4 多重カウント無しの場合の疾患部位特定可及び、特定不可の合計の推計患者数(2010年)

2) 多重カウント有りの場合

(1) 推計患者数 全体

疾病の多重カウントありの場合の推計患者数を表5に示す。推計患者208,732人に対し、標準病名から疾患部位が特定できる疾病の診断がつくのは99,836人(95%CI: 75,141-124,532人)、標準病名から疾患部位が特定できない疾病の診断がつくのは108,896人(95%CI: 85,641-132,150人)となった。

表5 推計患者数(多重カウントありの場合)

	2010-2011年	2011年	2010年
特定可+特定不可 (95%CI)	208,732 (174,651-242,814)	129,365 (102,943-155,786)	127,152 (100,244-154,061)
特定可 (95%CI)	99,836 (75,141-124,532)	62,111 (43,060-81,162)	61,083 (41,588-80,579)
特定不可 (95%CI)	108,896 (85,641-132,150)	67,254 (49,211-85,297)	66,069 (47,758-84,380)

(2) 推計患者数 性・10歳年齢階級別

性・10歳年齢階級別の推計患者数を示す(表6-8)。多重カウントありの場合においても、いずれの期間においても推計患者数は年齢別では0-9歳が多く、男女別では女性が多かった。

D. 結論と考察

今回、比較的規模が大きく全国に支店を持つ事業所が加入している健康保険組合の本人および家族の2010~2011年における全レセプトデータをもとにした患者数の推定を試みた。

その結果、多重カウントなしの場合において、2010~2011年の2年間における64歳以下の推計患者数は178,542人(95%CI: 146,445-210,638人)と算出され、このうち標準病名から疾患部位が特定できる疾病の診断がつくのは76,699人(95%CI: 54,446-98,952人)、標準病名から疾患部位が特定できない疾病の診断がつくのは101,843人(95%CI: 79,039-124,648人)となった。

また、2010.1~2011.12の期間2年における推計患者数178,542人は、2011年と2010年の推計患者数の合計240,008人の74.4%であった。このことは2010年と2011年の両年において受診している患者が25.6%であることが推定され、長期的・継続的に受診している患者は多くない事を示唆している。

今回対象とした標準病名には難治性血管腫・血管奇形関連の患者が含まれているが、今後、条件の絞り込み及び対象データを3年分とした解析を行う予定である。

E 研究発表

該当なし

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

表2 疾患部位特定可及び特定不可の合計 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント無しの場合)

	2010-2011年			2011年			2010年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9歳 (95%CI)	77,699 (70,845-84,553)	29,291 (26,302-32,279)	48,408 (44,543-52,273)	50,862 (45,350-56,375)	18,263 (15,912-20,614)	32,599 (29,438-35,760)	49,756 (44,206-55,305)	19,554 (17,089-22,018)	30,202 (27,116-33,287)
10-19歳 (95%CI)	15,437 (12,038-18,835)	5,214 (3,797-6,630)	10,223 (8,241-12,205)	11,190 (8,300-14,080)	3,797 (2,590-5,004)	7,393 (5,709-9,076)	8,280 (5,755-10,804)	2,695 (1,659-3,731)	5,585 (4,096-7,074)
20-29歳 (95%CI)	10,120 (7,696-12,545)	3,475 (2,471-4,479)	6,645 (5,225-8,066)	6,021 (4,174-7,867)	1,998 (1,244-2,751)	4,023 (2,930-5,116)	6,034 (4,131-7,937)	2,081 (1,296-2,866)	3,953 (2,835-5,071)
30-39歳 (95%CI)	19,891 (16,342-23,440)	7,850 (6,280-9,419)	12,041 (10,062-14,020)	10,818 (8,227-13,408)	4,621 (3,432-5,810)	6,197 (4,795-7,599)	12,840 (9,962-15,718)	5,142 (3,862-6,421)	7,698 (6,100-9,297)
40-49歳 (95%CI)	16,915 (13,291-20,540)	7,184 (5,525-8,843)	9,732 (7,765-11,698)	10,280 (7,449-13,111)	4,689 (3,349-6,030)	5,590 (4,100-7,081)	10,357 (7,486-13,227)	4,223 (2,930-5,515)	6,134 (4,556-7,712)
50-59歳 (95%CI)	21,189 (15,977-26,401)	6,525 (4,504-8,547)	14,664 (11,473-17,854)	12,096 (8,230-15,962)	3,487 (2,030-4,944)	8,609 (6,200-11,019)	12,404 (8,338-16,471)	4,174 (2,538-5,810)	8,230 (5,799-10,660)
60-64歳 (95%CI)	17,291 (10,256-24,325)	8,200 (5,051-11,350)	9,090 (5,206-12,975)	9,375 (4,222-14,528)	5,046 (2,575-7,518)	4,329 (1,647-7,010)	11,366 (5,578-17,155)	4,154 (1,897-6,411)	7,213 (3,681-10,744)
全体 (95%CI)	178,542 (146,445-210,638)	67,738 (53,930-81,547)	110,803 (92,515-129,092)	110,643 (85,952-135,333)	41,902 (31,133-52,671)	68,741 (54,820-82,662)	111,037 (85,456-136,617)	42,023 (31,273-52,772)	69,014 (54,183-83,845)

表3 疾患部位特定可 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント無しの場合)

	2010-2011年			2011年			2010年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9歳 (95%CI)	21,906 (18,239-25,573)	9,338 (7,647-11,028)	12,568 (10,592-14,545)	14,998 (11,980-18,016)	6,246 (4,869-7,622)	8,752 (7,110-10,394)	15,311 (12,212-18,409)	7,059 (5,577-8,541)	8,252 (6,636-9,868)
10-19歳 (95%CI)	8,019 (5,547-10,491)	3,208 (2,097-4,320)	4,811 (3,450-6,171)	6,195 (4,025-8,364)	2,498 (1,519-3,477)	3,696 (2,506-4,887)	4,037 (2,253-5,822)	1,659 (846-2,471)	2,379 (1,407-3,351)
20-29歳 (95%CI)	3,953 (2,422-5,483)	1,737 (1,027-2,447)	2,215 (1,395-3,036)	2,126 (1,017-3,235)	888 (386-1,390)	1,238 (631-1,844)	2,880 (1,554-4,206)	1,233 (629-1,838)	1,647 (925-2,369)
30-39歳 (95%CI)	11,448 (8,753-14,142)	4,579 (3,380-5,778)	6,869 (5,373-8,364)	6,746 (4,697-8,794)	3,027 (2,065-3,990)	3,718 (2,632-4,804)	7,141 (4,993-9,289)	2,902 (1,941-3,864)	4,238 (3,052-5,425)
40-49歳 (95%CI)	9,275 (6,591-11,958)	3,891 (2,670-5,112)	5,383 (3,921-6,846)	5,508 (3,443-7,573)	2,195 (1,278-3,112)	3,313 (2,165-4,460)	5,748 (3,603-7,892)	2,575 (1,566-3,584)	3,173 (2,038-4,308)
50-59歳 (95%CI)	12,804 (8,763-16,844)	3,752 (2,219-5,285)	9,052 (6,544-11,559)	7,859 (4,761-10,956)	2,061 (941-3,181)	5,798 (3,821-7,776)	6,827 (3,807-9,846)	2,338 (1,113-3,562)	4,489 (2,694-6,284)
60-64歳 (95%CI)	9,295 (4,129-14,460)	4,100 (1,872-6,328)	5,194 (2,257-8,132)	4,570 (1,020-8,121)	2,839 (985-4,693)	1,731 (35-3,428)	6,556 (2,227-10,885)	1,598 (197-2,998)	4,959 (2,030-7,888)
全体 (95%CI)	76,699 (54,446-98,952)	30,606 (20,913-40,299)	46,092 (33,532-58,652)	48,001 (30,943-65,058)	19,754 (12,042-27,465)	28,247 (18,900-37,593)	48,500 (30,650-66,349)	19,363 (11,869-26,858)	29,136 (18,781-39,492)

表4 疾患部位特定不可 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント無しの場合)

	2010-2011年			2011年			2010年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9歳 (95%CI)	55,793 (49,994-61,591)	19,953 (17,484-22,422)	35,840 (32,510-39,170)	35,865 (31,250-40,479)	12,017 (10,109-13,926)	23,847 (21,141-26,553)	34,445 (29,841-39,048)	12,495 (10,524-14,466)	21,950 (19,318-24,582)
10-19歳 (95%CI)	7,417 (5,096-9,739)	2,005 (1,127-2,884)	5,412 (3,969-6,855)	4,995 (3,099-6,892)	1,299 (593-2,005)	3,696 (2,506-4,887)	4,243 (2,472-6,013)	1,037 (394-1,679)	3,206 (2,078-4,334)
20-29歳 (95%CI)	6,168 (4,298-8,038)	1,737 (1,027-2,447)	4,430 (3,270-5,590)	3,895 (2,424-5,366)	1,110 (548-1,671)	2,785 (1,876-3,695)	3,154 (1,799-4,509)	848 (347-1,349)	2,306 (1,452-3,160)
30-39歳 (95%CI)	8,443 (6,132-10,754)	3,271 (2,257-4,284)	5,173 (3,875-6,470)	4,072 (2,487-5,657)	1,593 (895-2,292)	2,479 (1,592-3,366)	5,699 (3,783-7,615)	2,239 (1,395-3,084)	3,460 (2,388-4,532)
40-49歳 (95%CI)	7,641 (5,203-10,079)	3,293 (2,169-4,416)	4,348 (3,033-5,663)	4,772 (2,843-6,701)	2,494 (1,517-3,472)	2,278 (1,326-3,229)	4,609 (2,705-6,513)	1,648 (840-2,455)	2,961 (1,865-4,058)
50-59歳 (95%CI)	8,385 (5,092-11,678)	2,773 (1,455-4,091)	5,612 (3,637-7,587)	4,238 (1,929-6,547)	1,427 (495-2,358)	2,811 (1,434-4,188)	5,578 (2,853-8,302)	1,837 (751-2,922)	3,741 (2,102-5,380)
60-64歳 (95%CI)	7,996 (3,224-12,768)	4,100 (1,872-6,328)	3,896 (1,352-6,440)	4,805 (1,092-8,518)	2,208 (573-3,843)	2,597 (520-4,675)	4,810 (1,064-8,556)	2,556 (785-4,327)	2,254 (279-4,229)
全体 (95%CI)	101,843 (79,039-124,648)	37,132 (27,392-46,872)	64,711 (51,647-77,775)	62,642 (45,123-80,161)	22,148 (14,729-29,567)	40,494 (30,394-50,593)	62,537 (44,517-80,557)	22,659 (15,037-30,282)	39,878 (29,480-50,275)

表 6 疾患部位特定可及び特定不可の合計 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント有りの場合)

	2010-2011 年			2011 年			2010 年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9 歳 (95%CI)	96,972 (89,329-104,616)	35,915 (32,607-39,222)	61,058 (56,722-65,393)	62,409 (56,282-68,535)	22,028 (19,434-24,621)	40,381 (36,848-43,914)	59,926 (53,842-66,009)	23,205 (20,521-25,889)	36,721 (33,321-40,120)
10-19 歳 (95%CI)	18,644 (14,932-22,356)	5,715 (4,232-7,198)	12,929 (10,700-15,158)	13,031 (9,921-16,140)	4,111 (2,853-5,369)	8,920 (7,068-10,772)	10,660 (7,816-13,503)	3,110 (1,997-4,222)	7,550 (5,819-9,280)
20-29 歳 (95%CI)	11,843 (9,229-14,458)	3,853 (2,796-4,910)	7,990 (6,433-9,548)	7,409 (5,348-9,469)	2,266 (1,455-3,077)	5,142 (3,893-6,392)	7,012 (4,970-9,054)	2,236 (1,422-3,049)	4,776 (3,547-6,005)
30-39 歳 (95%CI)	22,065 (18,329-25,802)	8,667 (7,018-10,316)	13,398 (11,311-15,486)	11,944 (9,190-14,699)	4,906 (3,665-6,147)	7,038 (5,525-8,552)	14,278 (11,240-17,316)	5,888 (4,519-7,257)	8,390 (6,721-10,059)
40-49 歳 (95%CI)	18,450 (14,666-22,233)	7,683 (5,968-9,398)	10,767 (8,699-12,835)	11,400 (8,419-14,381)	5,188 (3,779-6,598)	6,212 (4,641-7,783)	10,986 (8,031-13,940)	4,429 (3,105-5,752)	6,557 (4,926-8,189)
50-59 歳 (95%CI)	22,601 (17,224-27,979)	6,852 (4,780-8,923)	15,750 (12,444-19,056)	13,365 (9,260-17,470)	3,589 (2,090-5,088)	9,776 (7,170-12,382)	12,925 (8,767-17,083)	4,508 (2,808-6,208)	8,417 (5,959-10,875)
60-64 歳 (95%CI)	18,156 (10,942-25,371)	8,200 (5,051-11,350)	9,956 (5,891-14,021)	9,808 (4,524-15,092)	5,046 (2,575-7,518)	4,762 (1,949-7,574)	11,366 (5,578-17,155)	4,154 (1,897-6,411)	7,213 (3,681-10,744)
全体 (95%CI)	208,732 (174,651-242,814)	76,885 (62,452-91,317)	131,848 (112,199-151,496)	129,365 (102,943-155,786)	47,135 (35,851-58,418)	82,230 (67,093-97,368)	127,152 (100,244-154,061)	47,529 (36,270-58,788)	79,623 (63,974-95,273)

表 7 疾患部位特定可 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント有りの場合)

	2010-2011 年			2011 年			2010 年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9 歳 (95%CI)	35,210 (30,575-39,845)	14,047 (11,974-16,119)	21,163 (18,601-23,726)	23,045 (19,295-26,796)	9,098 (7,430-10,767)	13,947 (11,865-16,028)	22,448 (18,706-26,191)	9,493 (7,774-11,212)	12,955 (10,931-14,979)
10-19 歳 (95%CI)	10,826 (7,977-13,675)	3,710 (2,515-4,905)	7,116 (5,462-8,770)	7,919 (5,477-10,361)	2,807 (1,768-3,847)	5,111 (3,709-6,514)	6,107 (3,933-8,281)	2,073 (1,165-2,982)	4,033 (2,768-5,299)
20-29 歳 (95%CI)	5,362 (3,589-7,136)	2,040 (1,270-2,809)	3,323 (2,318-4,327)	3,035 (1,706-4,365)	1,058 (504-1,612)	1,978 (1,203-2,753)	3,858 (2,333-5,383)	1,388 (747-2,029)	2,470 (1,587-3,354)
30-39 歳 (95%CI)	13,452 (10,532-16,373)	5,397 (4,095-6,698)	8,056 (6,437-9,675)	7,680 (5,469-9,892)	3,271 (2,257-4,284)	4,409 (3,211-5,608)	8,493 (6,146-10,839)	3,649 (2,571-4,727)	4,844 (3,576-6,112)
40-49 歳 (95%CI)	10,609 (7,745-13,473)	4,191 (2,924-5,458)	6,419 (4,822-8,016)	6,428 (4,200-8,657)	2,494 (1,517-3,472)	3,934 (2,684-5,185)	6,274 (4,036-8,511)	2,678 (1,649-3,707)	3,596 (2,387-4,804)
50-59 歳 (95%CI)	14,216 (9,964-18,468)	4,078 (2,480-5,677)	10,138 (7,484-12,791)	9,000 (5,661-12,339)	2,121 (968-3,273)	6,879 (4,693-9,066)	7,348 (4,206-10,489)	2,672 (1,363-3,980)	4,676 (2,844-6,509)
60-64 歳 (95%CI)	10,160 (4,760-15,561)	4,100 (1,872-6,328)	6,060 (2,887-9,233)	5,003 (1,252-8,754)	2,839 (985-4,693)	2,164 (268-4,061)	6,556 (2,227-10,885)	1,598 (197-2,998)	4,959 (2,030-7,888)
全体 (95%CI)	99,836 (75,141-124,532)	37,562 (27,130-47,993)	62,275 (48,011-76,538)	62,111 (43,060-81,162)	23,688 (15,428-31,948)	38,423 (27,633-49,214)	61,083 (41,588-80,579)	23,550 (15,466-31,634)	37,534 (26,122-48,945)

表 8 疾患部位特定不可 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント有りの場合)

	2010-2011 年			2011 年			2010 年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9 歳 (95%CI)	61,762 (55,666-67,858)	21,868 (19,284-24,452)	39,894 (36,382-43,406)	39,363 (34,512-44,214)	12,929 (10,941-14,918)	26,434 (23,572-29,296)	37,477 (32,674-42,281)	13,712 (11,647-15,777)	23,765 (21,027-26,504)
10-19 歳 (95%CI)	7,818 (5,444-10,192)	2,005 (1,127-2,884)	5,813 (4,318-7,308)	5,112 (3,193-7,031)	1,303 (595-2,012)	3,809 (2,598-5,019)	4,553 (2,729-6,377)	1,037 (394-1,679)	3,516 (2,335-4,698)
20-29 歳 (95%CI)	6,481 (4,565-8,397)	1,813 (1,088-2,538)	4,668 (3,477-5,858)	4,373 (2,801-5,946)	1,209 (616-1,801)	3,165 (2,184-4,145)	3,154 (1,799-4,509)	848 (347-1,349)	2,306 (1,452-3,160)
30-39 歳 (95%CI)	8,613 (6,281-10,945)	3,271 (2,257-4,284)	5,342 (4,023-6,661)	4,264 (2,622-5,906)	1,635 (919-2,352)	2,629 (1,704-3,554)	5,785 (3,856-7,715)	2,239 (1,395-3,084)	3,546 (2,461-4,632)
40-49 歳 (95%CI)	7,840 (5,369-10,312)	3,492 (2,335-4,649)	4,348 (3,033-5,663)	4,972 (3,004-6,939)	2,694 (1,678-3,710)	2,278 (1,326-3,229)	4,712 (2,783-6,641)	1,751 (919-2,583)	2,961 (1,865-4,058)
50-59 歳 (95%CI)	8,385 (5,092-11,678)	2,773 (1,455-4,091)	5,612 (3,637-7,587)	4,365 (1,987-6,743)	1,468 (509-2,427)	2,897 (1,478-4,316)	5,578 (2,853-8,302)	1,837 (751-2,922)	3,741 (2,102-5,380)
60-64 歳 (95%CI)	7,996 (3,224-12,768)	4,100 (1,872-6,328)	3,896 (1,352-6,440)	4,805 (1,092-8,518)	2,208 (573-3,843)	2,597 (520-4,675)	4,810 (1,064-8,556)	2,556 (785-4,327)	2,254 (279-4,229)
全体 (95%CI)	108,896 (85,641-132,150)	39,323 (29,418-49,227)	69,573 (56,223-82,923)	67,254 (49,211-85,297)	23,447 (15,831-31,063)	43,807 (33,380-54,234)	66,069 (47,758-84,380)	23,979 (16,238-31,720)	42,090 (31,520-52,660)

Appendix 標準病名リスト

1)【解析対象 疾患部位の特定が可能な疾病(リスト1)】

ICD10細分類	標準病名
D180(血管腫, 全ての部位)	つる状血管腫
	咽頭血管腫
	陰のう血管腫
	下口唇血管腫
	下腿血管腫
	海綿状血管腫
	外陰部血管腫
	環指血管腫
	眼瞼血管腫
	眼窩内血管腫
	顔面血管腫
	筋肉内血管腫
	頸部血管腫
	肩部血管腫
	口唇血管腫
	喉頭血管腫
	項部血管腫
	腰部血管腫
	示指血管腫
	手掌血管腫
	手背血管腫
	手部血管腫
	小指血管腫
	上眼瞼血管腫
	上口唇血管腫
	上腕血管腫
	舌血管腫
	前胸部血管腫
	前腕血管腫
	足底血管腫
	足部血管腫
	多発性海綿状血管腫
	体幹血管腫
	大腿血管腫
	中指血管腫
	殿部血管腫
	背部血管腫
	腹部血管腫
	母指血管腫
	頬部血管腫
	幼児性血管腫
	腋窩血管腫

ICD10細分類	標準病名
D181(リンパ管腫, 全ての部位)	頸部のう胞性リンパ管腫 前胸部リンパ管腫 足関節部のう胞性リンパ管腫 大腿リンパ管腫 背部リンパ管腫 肘関節部のう胞性リンパ管腫
D294(男性生殖器の良性新生物, 陰のう<嚢>)	陰のう被角血管腫
D360(その他の部位及び部位不明の良性新生物, リンパ節)	腋窩リンパ管腫
D369(その他の部位及び部位不明の良性新生物, 部位不明の良性新生物)	被角血管腫
Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	下肢単純性血管腫 下腿部単純性血管腫 顔面いちご状血管腫 顔面単純性血管腫 胸部いちご状血管腫 胸部単純性血管腫 上肢単純性血管腫 上腕部単純性血管腫 前腕部単純性血管腫 背部単純性血管腫 腹部単純性血管腫 頬部単純性血管腫
Q858(その他の母斑症, 他に分類されないもの)	スタージ・ウェーバ症候群
Q872(先天奇形症候群, 主として(四)肢の障害されたもの)	クリッペル・トレノーネイ・ウェーバ症候群 クリッペル・トレノーネー症候群

2)【解析対象 疾患部位の特定が不可の疾病(リスト2)】

ICD10細分類	標準病名
D180(血管腫, 全ての部位)	血管腫 静脈性血管腫 毛細血管性血管腫
D181(リンパ管腫, 全ての部位)	のう胞性リンパ管腫 リンパ管腫 血管リンパ管腫
L817(色素性紫斑性皮膚症)	蛇行状血管腫
Q273(末梢性動静脈奇形)	末梢性動静脈奇形 先天性動静脈瘤 先天性動静脈瘻
Q279(末梢血管系の先天奇形, 詳細不明)	AVM 末梢血管奇形
Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	いちご状血管腫 ウンナ母斑 正中部母斑 手部単純性血管腫 大腿部単純性血管腫 単純性血管腫
Q828(皮膚のその他の明示された先天奇形)	血管腫症

3)【除外した疾病(リスト3)】

ICD10細分類	標準病名
D180(血管腫, 全ての部位)	胃血管腫 肝海綿状血管腫 肝血管腫 結膜血管腫 食道血管腫 腎血管腫 脊椎血管腫 大腸血管腫 頭蓋内血管腫 頭部血管腫 脳血管腫 肺血管腫 脈絡膜血管腫 網膜血管腫 脾血管腫 臍血管腫
D181(リンパ管腫, 全ての部位)	腹腔内リンパ管腫
D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	下口唇母斑 下口唇母斑細胞母斑 口唇母斑細胞母斑 上口唇母斑細胞母斑
D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑, 眼角を含む)	下眼瞼母斑 下眼瞼母斑細胞母斑 下眼瞼扁平母斑 眼瞼母斑 眼瞼母斑細胞母斑 上眼瞼母斑細胞母斑
D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	顔面脂腺母斑 顔面青色母斑 顔面表皮母斑 顔面母斑 顔面母斑細胞母斑 顔面扁平母斑 前額部母斑 前額部母斑細胞母斑 前額部扁平母斑 太田母斑 鼻部母斑 鼻部母斑細胞母斑 鼻部扁平母斑 頬部母斑 頬部母斑細胞母斑 頬部扁平母斑

ICD10細分類	標準病名
D224(頭皮及び頸部のメラニン細胞性母斑)	頸部表皮母斑 頸部母斑 頸部母斑細胞母斑 頸部扁平母斑 側頭部母斑 側頭部母斑細胞母斑 頭皮母斑 頭皮母斑細胞母斑 頭部脂腺母斑
D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	ベッカー母斑 胸部母斑 胸部母斑細胞母斑 胸部扁平母斑 体幹母斑 体幹母斑細胞母斑 体幹扁平母斑 殿部母斑 殿部母斑細胞母斑 殿部扁平母斑 背部母斑 背部母斑細胞母斑 背部扁平母斑 腹部母斑 腹部母斑細胞母斑 腹部扁平母斑
D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	伊藤母斑 肩母斑細胞母斑 肩扁平母斑 手母斑 手母斑細胞母斑 手扁平母斑 小指母斑細胞母斑 上腕母斑 上腕母斑細胞母斑 上腕扁平母斑 前腕母斑 前腕母斑細胞母斑 前腕扁平母斑 爪甲線状母斑 母指母斑細胞母斑

ICD10細分類	標準病名
D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	下腿母斑 下腿母斑細胞母斑 下腿扁平母斑 足母斑 足母斑細胞母斑 足扁平母斑 足臍母斑 足臍母斑細胞母斑 大腿母斑 大腿母斑細胞母斑 大腿扁平母斑 第2趾母斑細胞母斑 第3趾母斑細胞母斑 第5趾母斑細胞母斑
D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	サットン母斑 異形成母斑 境界母斑 脂腺母斑 真皮内母斑 青色母斑 点状集簇性母斑 複合母斑 母斑 母斑細胞母斑 有毛性母斑細胞母斑 扁平母斑 疣状色素性母斑
D239(皮膚のその他の良性新生物, 皮膚, 部位不明)	硬化性血管腫 軟骨母斑 平滑筋母斑
D310(眼及び付属器の良性新生物, 結膜)	結膜母斑
D313(眼及び付属器の良性新生物, 脈絡膜)	脈絡膜母斑
D314(眼及び付属器の良性新生物, 毛様体)	強膜母斑
D485(その他及び部位不明の性状不詳又は不明の新生物, 皮膚)	巨大母斑細胞母斑 分離母斑

標準病名	ICD10細分類
I781(母斑,非新生物性)	くも状血管腫 体幹老人性血管腫 老人性血管腫
K764(肝臓紫斑病)	多発性肝血管腫
O028(受胎のその他の明示された異常生成物)	絨毛血管腫
Q268(大型静脈のその他の先天奇形)	ガレン静脈奇形
Q273(末梢性動静脈奇形)	脊髄動静脈奇形
Q281(脳実質外血管のその他の奇形)	脊髄海綿状血管腫
Q282(脳血管の動静脈奇形)	硬膜脳動静脈奇形 脳動静脈奇形
Q283(脳血管のその他の奇形)	後頭葉海綿状血管腫 小脳海綿状血管腫 小脳血管腫 前頭葉海綿状血管腫 前頭葉血管腫 前頭葉静脈性血管腫 側頭葉海綿状血管腫 側頭葉血管腫 頭頂葉海綿状血管腫 脳幹部海綿状血管腫 脳幹部血管腫 脳静脈奇形
Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	表皮母斑 列序性母斑
Q858(その他の母斑症,他に分類されないもの)	脱色素性母斑
Q859(母斑症,詳細不明)	基底細胞母斑症候群

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服事業（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患者実態調査および治療法の研究
平成 24 年度 分担研究報告書

難治性血管腫・血管奇形に関する病理学的解析

研究分担者 森井 英一
(大阪大学 大学院医学研究科 病態病理学 教授)

研究要旨

血管腫・血管奇形は、本来秩序だって構成されるべき血管系やリンパ管系が、無秩序、あるいは異常な秩序により、その本来の構成が乱れた結果もたらされた病態である。しかし、血管腫・血管奇形をもたらす分子機構については、ほとんど解析されていない。

本年度は、これまで経験した血管腫・血管奇形の症例において、血管系を制御する因子の動態について解析した。

今回の解析で検討した因子は、静脈奇形や毛細血管奇形を併発する Klippel-Trenaunay 症候群に関与すると報告されている AGGF1 (Angiogenic factor with G-patch and forkhead-associated domain 1) である。AGGF1 が過剰発現することで血管の異常な構成がおり、Klippel-Trenaunay 症候群が発症すると説明されている。しかし、他の血管腫・血管奇形における AGGF1 の発現については調べられていない。

そこで、今回、血管奇形における AGGF1 の発現を免疫組織化学的に検討した。静脈奇形においては、拡張し静脈石を含むような静脈の内皮細胞には発現はみられないが、比較的細い静脈や毛細血管に AGGF1 の発現がみられた。また動静脈奇形では、含まれる動脈の内皮細胞には発現はないものの、それ以外の血管での発現がみられた。また、血管以外にも間質に存在する細胞にも散在性に強い AGGF1 の発現が確認された。二重染色を行ったところ、この細胞は Kit 陽性で、マスト細胞であることが判明した。今後は、皮膚における正常血管や肉芽組織における新生血管での AGGF1 の発現動態を検討する予定である。また、他の血管内皮増殖因子なども検討し、将来的には奇形や腫瘍性の血管に特異的に発現する因子を同定し、今後の治療の開発につなげる予定である。

A 研究目的

血管腫・血管奇形は、本来秩序だって構成されるべき血管系やリンパ管系が、無秩序、あるいは異常な秩序により、その本来の構成が乱れた結果もたらされた病態である。しか

し、血管腫・血管奇形をもたらす分子機構については、ほとんど解析されていない。血管腫・血管奇形では塞栓療法などが多く行われており、外科的に切除される例は限られている。また、診断は放射線科において画像によ

って行われる例が多く、侵襲を伴う生検による病理学的診断を行うことはまれである。このため、血管腫・血管奇形の病理標本を得られる機会は限られている。

血管の増殖に関与する因子を免疫組織化学的に解析するためには病理標本が必須であるが、上記の理由より解析が困難であることが多い。しかし、本研究班で研究分担者は病理診断のコンサルティングシステムを立ち上げ、本来比較的まれである病理診断の機会に恵まれている。そこで、血管の増殖に関与すると考えられる因子の動態を、血管腫・血管奇形の病理標本を用いて検討した。

B 研究方法

1) 解析対象

大阪大学大学院医学系研究科にて採取された血管腫・血管奇形のうち、informed consentによる同意の得られた15例を対象とした。15例の内訳は、動静脈奇形8例、静脈奇形4例、リンパ管静脈奇形2例、リンパ管動静脈奇形1例である。

2) 解析方法

解析対象である15例について、パラフィン包埋されたブロックから2ミクロン厚の切片を得て、免疫染色に供した。得られた切片を脱パラフィン処理後、親水化を行い、クエン酸バッファー (pH6)にて抗原賦活を熱処理にて行う。ブロッキング後、抗AGGF1抗体 (sigma, HPA043500)を滴下し、室温1時間反応させる。反応後の試料を洗浄し、Envision/HRP polymer (DAKO)を滴下して室温10分反応させる。洗浄後、Diaminobentidine (DAB)にて発色させて、AGGF1の発現を検討する。さらに、二重染色としては、AGGF1とともにKitに対する抗体を加えて検討した。

C 結果

AGGF1に対するシグナルは、すべての症例において、間質に存在する細胞に強く認められた(図1、矢印)。それ以外に、すべての症例を通じて、比較的細い静脈や毛細血管の内皮細胞にシグナルが認められた(図1、矢尻)。これに対し、静脈奇形で認められる静脈石をもつような拡張した静脈の内皮細胞にはシグナルはみられなかった(図2)。動静脈奇形では、分厚い壁をもつ動脈成分が混在するが、この動脈成分の内皮細胞にはAGGF1のシグナルはみられなかった(図3)。

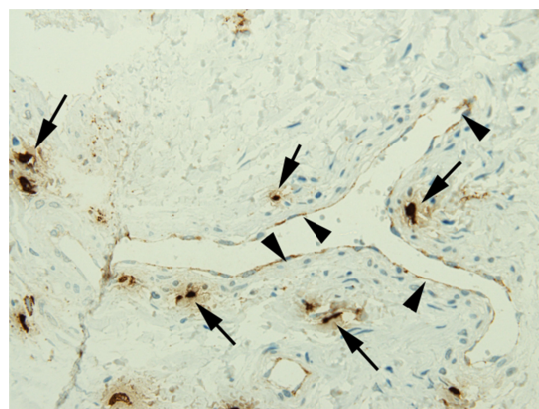


図1 静脈奇形におけるAGGF1の発現

間質の細胞(矢印)と比較的細い静脈の内皮細胞(矢尻)に発現を認める。

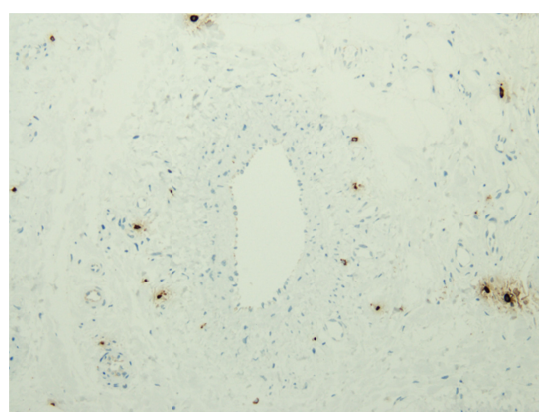


図2 動静脈奇形における分厚い壁をもつ動脈(図の中央付近の脈管)では、内皮細胞にAGGF1のシグナルは認められない。間質の細胞にAGGF1に対する強いシグナルがみられる。

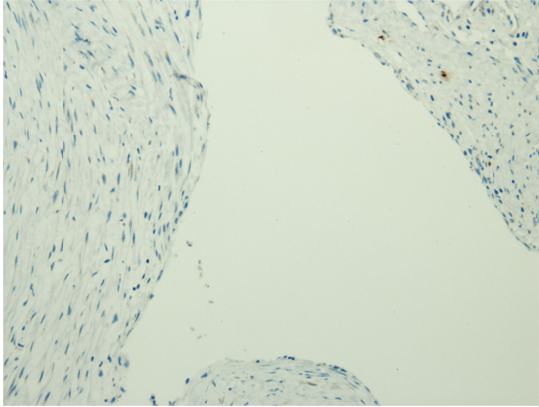


図3 静脈奇形にみられる拡張した静脈の内皮細胞では、AGGF1 のシグナルはみられない。これに対し、間質には AGGF1 陽性細胞が散見される。

間質に存在する AGGF1 陽性細胞は、比較的小型であるが、形状は円形のものもあれば、紡錘形の形態をとる細胞も混在している。この形態から、マスト細胞である可能性を考え、マスト細胞のマーカである Kit と AGGF1 を二重染色したところ、両者の局在は一致した。この結果、AGGF1 は内皮細胞のみならず、マスト細胞でも発現していることがわかった。

D. 結論と考察

AGGF1 は Klippel-Trenaunay 症候群の原因遺伝子として報告されている。この症候群は、静脈奇形や毛細血管奇形を合併し、AGGF1 が過剰発現している。本研究の結果、AGGF1 は比較的細い静脈や毛細血管の内皮細胞に発現していることがわかった。また、動脈や拡張

した静脈には発現していなかった。これらの結果は、増殖過程にある血管に AGGF1 が発現していること、動脈系の内皮細胞には AGGF1 は発現しないことを示している。Klippel-Trenaunay 症候群では動脈系の奇形は報告されておらず、AGGF1 が動脈系で発現していないことと一致する。

マスト細胞は、様々な血管増殖因子を発現し、血管増生に関与することがわかっている。AGGF1 がマスト細胞に発現する報告はなく、静脈や毛細血管の増殖に、AGGF1 を分泌することでマスト細胞が重要な役割を果たす可能性が示唆された。

今後は、AGGF1 以外の血管増殖調整因子の発現を検討し、血管奇形や血管腫に特異的な因子を同定する研究を計画している。また、マスト細胞における AGGF1 の発現意義についても検討したい。

E 研究発表

該当なし

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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患者実態調査および治療法の研究
平成 24 年度 分担研究報告書

恒常的活性型 Tie2 遺伝子発現トランスジェニックマウス作製 による血管奇形のモデルマウスの解析

研究分担者 高倉 伸幸
(大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野 教授)

研究要旨

遺伝性 / 家族性の血管奇形のひとつに、内皮細胞に発現するレセプター型チロシンキナーゼである Tie2 遺伝子の点突然変異が報告されている。Tie2 は生理的には、壁細胞から分泌されるアンジオポエチン-1 により活性化をうけると活性化し、内皮細胞と壁細胞間の接着が誘導されて、血管構造の安定化に寄与する。一方で、血管新生が進行中に Tie2 の活性化が誘導されると、内皮細胞の運動能の亢進により、血管新生が促進される状態となる。遺伝的な Tie2 の点突然変異が、Tie2 のリガンド非依存的な恒常的活性化を誘導し、この際に血管新生が旺盛になって静脈奇形が発症するといわれている。近年では、遺伝的な Tie2 点突然変異以外にも、成体の局所的な血管領域で Tie2 の体細胞突然変異が生じて静脈奇形が発症することも明らかになってきた。静脈奇形の多くの患者において、この Tie2 の変異が観察されることから、恒常的活性型の Tie2 による静脈奇形を示すモデルマウスの作製は、その治療法、分子機序の解明等に役立つと考えられるが、まだその成功例はない。我々は、マウスの Tie2 において、848 番目のアミノ酸のアルギニンをトリプトファンに置換することで、マウス版の恒常的活性型 Tie2(CA-Tie2)の作製に成功した。本遺伝子を CAG-Flox-cat-polyA-Flox の下流に連結した遺伝子コンストラクトを作製し、マウス受精卵に遺伝子導入して、Flox-CA-Tie2 tg マウスを作製した。本マウスと血管内皮細胞に特異的に発現するジャンクション分子 VE-Cadherin の遺伝子プロモーター下にタモキシフェンの刺激で Cre を発現するマウスを交配させ、成体マウスにおいて血管内皮細胞の Tie2 を活性化させたところ、部分的に静脈の奇形様の病変が誘導されることが判明した。

A 研究目的

恒常的活性型 Tie2 遺伝子 (CA-Tie2) を血管内皮細胞に特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製し、本遺伝子異常が血管奇形の原因となりうるかを検討する。

B 研究方法

マウスの Tie2 において、848 番目のアミノ酸のアルギニンをトリプトファンに置換することで、マウス版の恒常的活性型 Tie2 (CA-Tie2) を作製した。本遺伝子を CAG-Flox-cat-polyA-Flox の下流に連結した遺

伝子コンストラクトを作製し、マウス受精卵に遺伝子導入して、Flox-CA-Tie2 tg マウスを作製した。本マウスと血管内皮細胞に特異的に発現するジャンクション分子 VE-Cadherin の遺伝子プロモーター下にタモキシフェンの刺激で Cre を発現するマウスを交配させ、成体マウスにおいて血管内皮細胞の Tie2 を活性化させた。

C 結果

単に、成体マウスの血管内皮細胞に恒常的活性化型の Tie2 を発現させただけでは静脈奇形は発生しなかった。そこで、Tie2 を恒常的活性化状態にしたマウスの皮下に vascular endothelial growth factor (VEGF)を含むマトリゲルを打ち込み血管新生を誘導したところ、マトリゲル内に侵入した血管において、野生型マウスとは異なり、径の拡張して蛇行する異常血管が発生した。

D. 結論と考察

遺伝性の Tie2 の恒常的活性化変異を有する患者では、全身の血管内皮細胞の Tie2 が活性化しているにもかかわらず、血管奇形は上半身、特に頭頸部に限局することが多い。この理由として、何らかの血管新生刺激が静脈奇形発症の原因となっていることが示唆された。

E 研究発表

1. Kajiya K, Kidoya H, Sawane M, Matsumoto-Okazaki Y, Yamanishi H, Furuse M, Takakura N. Promotion of Lymphatic Integrity by Angiopoietin-1/Tie2 Signaling during Inflammation. *Am J Pathol* 180, 1273-1282, 2012
2. Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, Takakura N. The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. *Oncogene* 31: 3254-3264, 2012
3. Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Goda N, Fukamizu A, Nishida K, Takakura N. A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice. *Development* 139: 1327-1335, 2012
4. Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, Takakura N. microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin. *Oncogene* 32:414-421, 2013

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

III 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Akita S, Houbara S, Akatsuka M	Imaging, vascular assessment: Extension in depth and vascular anomalies	Teot L, Meaume S, Del Mamol V, Akita S, Ennis WI	Skin Necrosis	Springer -Verlag	Heidelberg	in press	in press

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kidoya H, Takakura N	Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation	J Biochem	152	125-131	2012
Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Goda N, Fukamizu A, Nishida K, Takakura N	A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice	Development	139	1327-1335	2012
Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, Takakura N	The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy	Oncogene	31	3254-3264	2012
Higashihara H, Osuga K, Ueguchi T, Onishi H, Tanaka H, Maeda N, Tomoda K, Tomiyama N.	Usefulness of contrast-enhanced three-dimensional mr angiography using time-resolved imaging of contrast kinetics applied to description of extracranial arteriovenous malformations: initial experience	Eur J Radiol	81	1134-1139	2012
Kanou T, Shintani Y, Osuga K, Okumura M	Successful lobectomy for central large pulmonary arteriovenous malformation	Interact Cardiovasc Thorac Surg	14	665-667	2012
Ishikawa K, Sasaki S, Furukawa H, Nagao M, Iwasaki D, Saito N, Yamamoto Y	Preliminary Experience With Intraoperative Near-infrared Fluorescence Imaging in Percutaneous Sclerotherapy of Soft-Tissue Venous Malformations	Dermatol Surg	In press	In press	In press

三村秀文、松井裕輔、藤原寛康、平木隆夫、郷原英夫、宗田由子、道下宣成、木股敬裕、金澤 右	ISSVA 分類とその臨床的意義	画像診断	32	974-985	2012
佐々木了	血管腫・血管奇形とその考え方	画像診断	32	1004-1012	2012
大須賀慶悟、波多祐紀、上原秀一郎	血管腫・血管奇形の臨床診断と画像診断	画像診断	32	994-1003	2012
森井英一、堀由美子	ISSVA 分類の臨床病理学的背景	画像診断	32	986-992	2012
三村秀文、松井裕輔	血管腫・血管奇形の画像診断	PEPARS	71	8-18	2012
秋田定伯、赤塚美保子、芳原聖司、平野明善	血管奇形の硬化療法	PEPARS	71	44-52	2012
大須賀慶悟、波多祐紀	動静脈奇形(AVM)に対する塞栓療法	PEPARS	71	53-59	2012
森井英一	血管腫、血管奇形の分類と関連する症候群	PEPARS	71	1-7	2012
三村秀文、松井裕輔、宗田由子、道下宣成、藤原寛康、平木隆夫、郷原英夫、金澤 右	静脈奇形のポリドカノールを用いた硬化療法	IVR 会誌	28	87-91	2013
中澤哲郎、大須賀慶悟、東原大樹、前田登、田中会秀、中村純寿、岸本健太郎、富山憲幸	末梢 AVM の治療戦略と血管内治療の実際	日本血管内治療学会誌	13	22-26	2012
中村純寿、大須賀慶悟	特集 子どもの負担を少なくするための画像診断の進め方・血管腫・血管奇形	小児科	53	1001-1007	2012
森井英一	血管奇形という疾患	病理と臨床	30	1148-1151	2012
佐々木了	【血管腫・血管奇形の治療戦略】海綿状血管腫(venous malformation)に対する硬化療法	形成外科	55	1205-1213	2012
長尾 宗朝、佐々木 了、古川 洋志、齋藤 典子、山本有平	上肢の静脈奇形に対する硬化療法 治療効果を阻害する要因の検討	日形会誌	32	463-468	2012

長尾 宗朝, 古川 洋志, 佐々木 了, 坂本 泰輔, 山 本 有平	眼窩内静脈奇形の2例 硬化療法の適 応例と非適応例	日形会誌	32	566-570	2012
石川耕資, 石山誠一郎, 長 尾宗朝, 齋藤典子, 佐々木 了	小陰唇嚢胞状リンパ管奇形の1例	日形会誌	32	401-405	2012
石川耕資, 齋藤典子, 佐々 木了, 長尾宗朝, 岩寄大輔	体幹に発生した RICH (rapid involuting congenital hemangioma)の2例	日形会誌	32	856-860	2012

研究成果の刊行物・別冊

血管腫・血管奇形 診療ガイドライン



2013

血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会

委員長

佐々木 了 KKR 札幌医療センター斗南病院形成外科 センター長
血管腫・血管奇形センター

副委員長

三村 秀文 川崎医科大学 放射線医学(画像診断2) 教授

編集・作成委員

秋田 定伯 長崎大学医学部・歯学部附属病院 形成外科 講師
大須賀 慶悟 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学 講師
森井 英一 大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学 教授
古川 洋志 北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科 講師
渡邊 彰二 埼玉県立小児医療センター 形成外科 部長
力久 直昭 千葉大学医学部 形成美容外科 助教

作成委員

宮坂 宗男 東海大学 医学外科学系 形成外科 教授
舟山 恵美 北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科 助教
野村 正 神戸大学 形成外科 特命講師
梶川 明義 福島県立医科大学 形成外科 准教授
大城 貴史 医療法人社団 慶光会 大城クリニック 副理事長
河野 太郎 東京女子医科大学 形成外科学 准講師
大久保 麗 東京女子医科大学八千代医療センター 形成外科
兵頭 秀樹 札幌医科大学医学部 放射線科 講師
吉松 美佐子 聖マリアンナ医科大学 放射線科 助教
井上 政則 慶応大学医学部 放射線科 助教
小川 普久 聖マリアンナ医科大学 放射線科 助教
荒井 保典 聖マリアンナ医科大学 放射線科 助教
藤原 寛康 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学 助教
野崎 太希 聖路加国際病院 放射線科 医員
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

協力委員

山田有則	旭川医科大学 放射線医学講座放射線科	講師
作原祐介	北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野	助教
阿保大介	北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野	助教
加藤健一	岩手医科大学 放射線科	助教
川輪陽子	元東海大八王子センター 放射線科	
黒住昌弘	信州大学医学部 画像医学講座	助教
山上卓士	京都府立医科大学大学院 放射線診断治療医学講座	講師
吉松梨香	京都府立医科大学大学院 放射線診断治療医学講座	特任助教
東原大樹	大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学	特任助教
前田登	大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学	助教
渡部茂	川崎医科大学 放射線医学(画像診断1)	特任講師
芝本健太郎	独立行政法人国立がん研究センター中央病院	医員
橋本政幸	鳥取県立厚生病院 放射線科	部長
岡田宗正	山口大学大学院医学系研究科 放射線医学分野	講師
田中法瑞	久留米大学医学部 放射線医学	准教授
清末一路	大分大学医学部医学科 放射線医学	准教授
馬場康貴	鹿児島大学大学院医師学総合研究科 放射線診断治療学	講師
林 利彦	北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科	助教
村尾 尚規	北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科	
蕨 雄大	北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科	
大澤 昌之	手稲溪仁会病院形成外科	主任医長
七戸 龍司	旭川厚生病院形成外科	主任医長
大芦 孝平	国立がん研究センター皮膚腫瘍科	
吉田 哲也	苫小牧日翔病院形成外科	医長
川北 育子	製鉄記念広畑病院 形成外科	部長
大崎 健夫	製鉄記念広畑病院 形成外科	
浅井 笑子	福島県立医科大学 形成外科	助教
樺山 真紀	福島県立医科大学 形成外科	助手
堀切 将	福島県立医科大学 形成外科	
佐野 仁美	福島県立医科大学 形成外科	
長谷川 晶子	福島県立医科大学 形成外科	
桑田 知幸	福島県立医科大学 形成外科	
杠 俊介	長野県立こども病院 形成外科	副部長
高木 信介	今給黎総合病院 形成外科	部長
頃安 久美子	東京労災病院 形成外科	医員
藤田 幸代	東京労災病院 形成外科	副部長

日笠 壽	大阪船員保険病院 形成外科	部長
吉本 浩	長崎大学病院 形成外科	助教
内田光智子	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
徳元秀樹	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
有川理紗	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
玉田崇和	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
安達直樹	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
金 佑吏	千葉大学医学部 形成美容外科	
小坂健太郎	千葉大学医学部 形成美容外科	

作成協力

河合 富士美	NPO 法人日本医学図書館協会
山口 直比古	NPO 法人日本医学図書館協会
小嶋 智美	NPO 法人日本医学図書館協会

事務局

松井 裕輔	川崎医科大学 放射線医学(画像診断2)	臨床助教
田村 梨紗	川崎医科大学 放射線医学(画像診断2)	
亀之園 麻美	川崎医科大学 放射線医学(画像診断2)	

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

目次

作成の経緯および手順	P.1
第1章：疾患の概説と診断のポイント	
1. ISSVA 分類	P.6
2. 血管腫・血管奇形の病理診断	P.10
3. 乳児血管腫(Infantile Hemangioma)	P.14
4. 静脈奇形(Venous Malformation:VM)	P.20
5. 動静脈奇形(Arteriovenous Malformation: AVM)	P.24
6. リンパ管奇形(Lymphatic Malformation: LM)	P.28
7. 毛細血管奇形(Capillary Malformation: CM)	P.33
8. 症候群	P.37
第2章：Clinical Questions & Answers	
CQ 1 乳児血管腫および血管奇形は周囲組織の肥大を誘発するか？	P.46
CQ 2 血管奇形に合併しやすい症候群はどのようなものがあるか？	P.47
CQ 3 乳児血管腫および血管奇形は心不全を誘発するか？	P.51
CQ 4 乳児血管腫および血管奇形の診断にどの画像検査をおこなうべきか？	P.52
CQ 5 乳児血管腫および血管奇形の鑑別に病理組織学的診断は有益か？	P.55
CQ 6 血管腫・血管奇形で合併する血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象か？	P.57
CQ 7 乳児血管腫における潰瘍形成に有効な治療法は何か？	P.59
CQ 8 乳児血管腫において早期治療をおこなうべきものはどのような病変か (切除を含む)？	P.63
CQ 9 血管奇形に対する切除手術はどのようなものが適応となるか？	P.67
CQ 10 動静脈奇形の切除に際して縫合閉鎖または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？	P.70
CQ 11 乳児血管腫に対する色素レーザー照射は有益か？	P.72
CQ 12 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射の有効率はどの程度か？	P.73
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？	P.75
CQ 14 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において皮膚の冷却は有効か？	P.77
CQ 15 乳児血管腫および毛細血管奇形に対してパルス幅可変式色素レーザー照射は 従来型(パルス幅固定式)色素レーザー照射に比べて有用か？	P.79
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？	P.81
CQ 17 毛細血管奇形以外の血管奇形の皮膚表面病変に対するレーザー照射は 有益か？	P.83
CQ 18 腫瘤状(隆起性)の乳児血管腫および血管奇形に 病変内レーザー照射療法は有用か？	P.85
CQ 19 リンパ管奇形に対する硬化療法は有効か？	P.87
CQ 20 静脈奇形に対する硬化療法は有益か？	P.90
CQ 21 動静脈奇形に対する血管内治療(硬化療法・塞栓療法)は有効か？	P.93
CQ 22 血管奇形の血管内治療で起こりうる合併症とその対策は？	P.96
CQ 23 血管奇形の血管内治療において推奨される硬化剤・塞栓物質は？	P.101
CQ 24 乳児血管腫に対する塞栓療法は有用か？	P.105
CQ 25 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 推奨されるか。	P.107
CQ 26 AVM 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？	P.109
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？	P.111

CQ 28	乳児血管腫・血管奇形に対する薬物投与は有効か？	P.112
CQ 29	乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？	P.115
CQ 30	血管腫・血管奇形の血液凝固異常に対してどのような治療を行うべきか？	P.117
CQ 31	乳児血管腫および血管奇形の治療に放射線治療は有用か？	P.120
CQ 32	乳児血管腫および血管奇形の圧迫療法は有用か？	P.122
CQ 33	乳児血管腫および血管奇形の冷凍凝固療法は有用か？	P.125
CQ 34	血管奇形に対する血管内治療(硬化療法、塞栓療法)は術後に QOLを向上させるか？	P.127

ガイドライン作成の経緯および手順について

1. 血管腫・血管奇形診療の現状と診療ガイドラインの必要性

体表・軟部の血管腫・血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・血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なく、疼痛、潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題をきたす。血管奇形は動脈、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。血管奇形には、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で幅広く含まれる。

血管腫・血管奇形の発生頻度に関する国内・海外での詳しい実態調査は行われていない。血管腫・血管奇形の診断・治療法は確立しておらず、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。また血管奇形に対しては、切除術と並んで硬化療法・塞栓術が有効であり、欧米では標準的に施行されているが、本邦では頭部・体幹の塞栓術を除いて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治療難民を生じている大きな原因となっている。混乱がみられる血管腫・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いる。

2. ガイドライン作成の目的

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」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た。

3. 作成の経緯

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」が発足した (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ているが、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た。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「日本形成外科学会」「日本 IVR 学会」から主たる委員を選出し、研究班と協力して本ガイドラインが作成された。

4．作成方法

本ガイドラインは「Mind 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に従って作成された。血管腫・血管奇形の日常臨床に携わる作成委員がクリニカルクエスチョン（CQ）を合計 56 項目列挙し、これを整理・調整し、その中から 34 個の項目を CQ として採用した。

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 2009 年にかけて出版された文献を Pubmed、医学中央雑誌を用いて検索した。それらのアブストラクトを基に CQ との関連が乏しい文献を除き、構造化抄録を作成した。その中からエビデンスレベルの高い文献を優先して抽出し、作成委員が CQ 回答を作成し、推奨グレード、解説を作成した。

CQ 回答の推奨グレード（表 1）、文献のエビデンスレベル（表 2）は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に準じたが、エビデンスが乏しい、あるいはエビデンスレベルが低い CQ 回答・推奨グレードの決定には作成委員会の議論およびその合意を反映させることとした。

作成された診療ガイドラインは「2010 年 4 月日本形成外科学会総会」「2010 年 5 月日本 IVR 学会総会、血管腫・血管奇形 IVR 研究会」で報告、検討された。2011 年 3 月から 6 月「血管腫・血管奇形研究会」「血管腫・血管奇形 IVR 研究会」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。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、最終的な CQ 回答、解説が完成した。こうしてガイドラインの骨子は平成 23 年度までに作成されたが、平成 24 年度に「血管腫・血管奇形疾患概説・診断のポイント」が序文として追加され、平成 25 年 3 月に完成した。

5．ガイドラインの使用法の留意点

ガイドラインは「血管腫・血管奇形」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委員会が責任を負うが、診療結果についての責任は治療担当医が負うべきで、ガイドライン作成委員会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。

作成のための資金源と委員との利害関係

血管腫・血管奇形ガイドライン作成の資金は、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」の研究助

成金によるものであり、民間企業等の支援は受けていない。

今後の予定

本ガイドラインは公表後、その内容について関連学会の評価を受ける。さらに 5 年後をめどに改定を行う。

表 1 Minds 推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

表 2 エビデンスのレベル分類

レベル	内容
I	システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究（コホート研究、症例対象研究、横断研究）
V	記述研究（症例報告やケースシリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

第1章

疾患の概説と 診断のポイント

1. ISSVA 分類

概説

【概念】

The International Society for Study of Vascular Anomalies (ISSVA)は1992年に発足し、学際的且つ国際的な協力をISSVAの指針とし、病変の理解を深め、マネージメントを改善することを主要目的としてきた。“血管腫(angiomias)”や“血管性母斑(vascular birthmarks)”の多様な医学用語は長きにわたり患者の治療に関与する様々な医学専門家(小児科医、皮膚科医、外科医、放射線科医、血管医、眼科医、耳鼻咽喉科医、病理医)の間で障害になっていた。この学会の会員が議論の中で古い用語“血管腫”や“母斑”を破棄することを決定した。1996年の学会で採択されたISSVA分類(表1、2)^{1,2)}は極めて根本的な分類体系であり、我々に共通言語を与えた。今日vascular anomalyは2種類に分類されている:血管性腫瘍(乳児血管腫は最も一般的なタイプだが、他の希な血管性腫瘍も大人と同じように子供にもみられる)と血管奇形である。この体系は1982年に発表されたMullikenとGlowackiが創始した生物学的研究³⁾に基づいており、これは血管性母斑を適切に識別する基礎となった。

血管性腫瘍は臨床的外観、放射線学的、病理学的特性、生物学的性状に基づき血管奇形とは区別される。末尾に付け加えられる“oma(腫瘍)”は腫瘍細胞の増殖を意味し、したがって“angioma”、“hemangioma”、“lymphangioma”を血管奇形に用いるのは誤っている。血管性腫瘍は細胞(主に内皮)の過形成によって発育する。非常によくみられる乳児血管腫は実際に良性の血管性腫瘍である。その一方、血管奇形は細胞増殖の乏しい内皮を持ち、形態形成の局所的な異常と考えられ、杯形成と脈管形成を制御する経路の機能障害により引き起こされたと考えられる。乳児血管腫と血管奇形の相違点を表に示す(表3)²⁾。血管性腫瘍はそのタイプにより消退または存続する。血管奇形は決して消退せず、生涯存続する。それらのほとんどは小児期に成長に比例して増大し、治療しなければ経時的に悪化するものがある。血管性腫瘍と血管奇形の識別は臨床的、放射線学的、病理学的特徴と罹患率だけでなく、それらの治療法が全く違うことも非常に重要である。

血管性腫瘍と血管奇形を分けることに加えて、さらに血行動態と優位な異常脈管に基づく血管奇形の細分類も作成された。血管奇形は低流速(slow-flow)か高流速(fast-flow)かであり、それらは毛細血管奇形(capillary malformation: CM)、静脈奇形(venous malformation: VM)、リンパ管奇形(lymphatic malformation: LM)、または動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)に細分類される。これは非常に重要である。なぜなら、それらのマネージメントは診断と治療のいずれに関してもサブタイプによって異なるからである。一部の患者は複合の混合型血管奇形を有し、CVM、CLM、CLVM、LVM、C-AVM、又はL-AVMと定義される。それらの症候群の多くはいまだに名祖の専門用語を用い識別される。(以上2)より引用)

近年ISSVA分類に基づいて診断を行い、治療方針を決定することが国際的に標準化しつつある。ISSVA分類の利点は、なるべく単純でわかりやすい世界共通の病名を用いて血管腫と血管奇形を区別することにより、適切な臨床診断と治療方針を導くことにある。しかし、日本ではこのような血管腫・血管奇形の疾患概念・分類方法がほとんど知られていない。慣用的用語を含め、従来からの名称が広く使用されており(表4)、様々な分類が使用され続けることによる混乱は続いており、ISSVA分類の啓蒙・普及が待ち望まれる。

乳児血管腫 (infantile hemangioma)

幼児血管腫は幼児期に最も多い腫瘍で、血管内皮細胞の腫瘍性増殖とアポトーシスによる消退をきたす。生後1～4週に出現し、1年以内に急速に増大する(増殖期)。その後90%以上の血管腫は5～7歳までに数年かけて徐々に自然消退する(消退期)。3-9:1の頻度で女性に多い。局面型、腫瘤型、皮下型があり、皮下型では静脈奇形と混同されることが多い。幼児血管腫では増殖期、消退期を通じて erythrocyte-type glucose transporter 1(GLUT1) 免疫染色が陽性となるのに対し、血管奇形では陰性となる。

多くの血管腫は自然消退するため、経過観察のみで特に治療を必要としないが、整容目的でレーザー治療や切除が行われることもある。重要臓器の圧迫、機能低下、気道閉塞を生じる可能性がある病変に対しては、ステロイドの全身投与あるいは局注、インターフェロンの投与、塞栓術、外科手術などが施行される。

血管奇形 (vascular malformation)

血管奇形は発生学的には胎生4～10週の末梢血管系形成期の異常によって生じ、その構成成分によって、毛細血管奇形、静脈奇形、リンパ管奇形、および動静脈奇形等に分類される。発生頻度に性差はなく、成長期などにゆっくりと増大し、消退しない。

1) 静脈奇形 (venous malformation: VM)

静脈奇形は筋層外皮の低形成をきたした拡張した静脈腔で構成される。従来海綿状血管腫、筋肉内血管腫と呼ばれてきた病変は静脈奇形である。周囲組織の圧迫、血栓形成による疼痛や機能障害を生じることがある。

静脈奇形の保存的治療には、疼痛や腫脹に対して弾性衣類による圧迫が用いられる。疼痛・出血・機能障害を有するか経過観察で急速に増大する病変に対して、あるいは整容目的で、従来手術が行われてきたが、近年硬化療法が手術に取って代わる治療になりつつある。

2) 動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM)

動静脈奇形は動脈と静脈が正常の毛細血管床を介さずに、異常な交通を生じた先天性の病変である。動静脈奇形の臨床症状を Schöbinger 分類(表5)⁴⁾で示す。

動静脈奇形の保存的治療として、四肢病変では、静脈圧上昇による疼痛や腫脹に対して、弾性衣類による圧迫が用いられる。動静脈奇形の積極的な治療としては手術や塞栓術・硬化療法があるが、適応・方法は確立されていない。

3) 毛細血管奇形 (capillary malformation: CM)

皮膚の毛細血管拡張による赤色から暗赤色の色素斑であり、顔面・体幹部に好発する。単純性血管腫、port-wine stain と呼ばれてきた病変である。整容目的の治療が主となり、積極的治療としてはレーザー治療・切除が行われる。血管内治療の適応とはならない。

4) リンパ管奇形 (lymphatic malformation: LM)

リンパ管の形成不全であり、胎生期の未熟リンパ組織がリンパ管に接合できずに、孤立してのう腫状に拡張した病変と考えられている。リンパ管腫と呼ばれてきた病変である。Microcystic(従来の lymphangioma)、macrocytic(従来の cystic hygroma) に分類される。しばしば炎症を伴い、一時的に増大し、腫脹・発赤・熱感・疼痛を来す。保存的治療としては炎症を来した際に抗生剤、抗炎症剤が投与される。積極的治療としては硬化療法・切除が行われる。

(三村 秀文)

【参考文献】

- 1) Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: Hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24:701-710.
- 2) Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. pp1-18, Cambridge University press, New York, 2007.
- 3) 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.
- 4) Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:643-654.

表1 ISSVA Classification of Vascular Anomalies

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2 Updated ISSVA classification of vascular anomalies.

<i>Vascular tumors</i>	<i>Vascular malformations</i>
Infantile hemangiomas	<i>Slow-flow vascular malformations:</i>
Congenital hemangiomas (RICH and NICH)	
Tufted angioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome)	Capillary malformation (CM)
Kaposiform hemangioendothelioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome)	Port-wine stain
Spindle cell hemangioendothelioma	Telangiectasia
Other, rare hemangioendotheliomas (epithelioid, composite, retiform, polymorphous, Dabska tumor, lymphangioendotheliomatosis, etc.)	Angiokeratoma
Dermatologic acquired vascular tumors (pyogenic granuloma, targetoid hemangioma, glomeruloid hemangioma, microvenular hemangioma, etc.)	Venous malformation (VM)
	Common sporadic VM
	Bean syndrome
	Familial cutaneous and mucosal venous malformation (VMCM)
	Glomuvenous malformation (GVM) (glomangioma)
	Maffucci syndrome
	Lymphatic malformation (LM)
	<i>Fast-flow vascular malformations:</i>
	Arterial malformation (AM)
	Arteriovenous fistula (AVF)
	Arteriovenous malformation (AVM)
	<i>Complex-combined vascular malformations:</i>
	CVM, CLM, LVM, CLVM, AVM-LM, CM-AVM

C=capillary; V=venous; L=lymphatic; AV=arteriovenous; M=malformation. RICH=rapidly involuting congenit hemangioma; NICH=noninvoluting congenital hemangioma.

表3 Infatle hemangioma と vascular malformation の相違点

	Infatle hemangioma	Vascular malformation
発症時期及び経過	幼小児期 (増殖期, 消退期, 消失期)の3期がある	治療しなければ生涯続く 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, 消退期, 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4 ISSVA 分類と従来の分類の対比:

従来の分類		ISSVA分類	
		血管性腫瘍	vascular tumor
母状血管腫	strawberry hemangioma	乳児血管腫	infantile hemangioma
		血管奇形	vascular malformation
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
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		

表5 Schöbinger's classification

Stage	Features
静止期	皮膚紅潮, 温感
拡張期	血管雑音, 拍動音の聴取, 増大
破壊期	疼痛, 潰瘍, 出血, 感染
代償不全期	心不全

2. 血管腫・血管奇形の病理診断

概説

【正常構造】

血管は、中枢側より動脈、毛細血管、静脈に分けられる。動脈はその太さにより、弾性動脈、筋型動脈、小動脈、細動脈にわけられ、壁構造も各々で異なる。しかし、血管腫・血管奇形の病変として採取される組織における動脈は、大抵が小動脈、細動脈レベルであり、以後動脈とは、これらのレベルの動脈を指す。動脈は HE 染色で好酸性に染まる厚い壁をもち、円形の管腔を有する。これに対し、毛細血管は扁平な内皮細胞に覆われた細い管腔を有し、動脈のような壁をもたない。静脈は動脈の近傍に存在することが多く、動脈壁よりも薄い壁をもち、動脈より拡張した不整形の管腔を有する。

Elastica van Gieson (EVG)染色では弾性線維が青黒色に染まる。動脈壁は内弾性板、外弾性板と呼ばれる二層の弾性線維をもつことが多いが、静脈壁には薄い弾性線維層のみみられるのみであるため、EVG 染色は動脈や静脈を判別するのに便利な染色方法である。

リンパ管もさまざまな径のものがあり、太さに応じて壁構造も変化する。もっとも細かいリンパ管は毛細血管と類似した構造であり、HE 染色のみで両者を鑑別することは困難である。毛細血管内皮は CD31 や CD34 に対する免疫染色で陽性、リンパ管内皮は podoplanin に対する免疫染色 (抗体名は D2-40) で陽性になる。両者を厳密に判別するためには、免疫染色が必須である。CD31 や CD34 がリンパ管内皮に発現することもあるが、血管内皮と比較すればきわめて発現量は弱い。

【「-angioma」の概念の変遷】

光学顕微鏡で標本を観察した際、血管やリンパ管が増えている状態も、奇妙な拡張を示して正常の構造をとらない状態も、血管やリンパ管が「目立つ」という意味では同じである。ISSVA 分類が提唱される以前は、この血管やリンパ管が「目立つ」状態を一括して「-angioma」、つまり「hemangioma (血管腫)」あるいは「lymphangioma (リンパ管腫)」と呼んだ。例えば拡張した血管腔が海綿状構造をとる病態には海綿状血管腫 (Cavernous hemangioma) という名称が付けられた。このように、増殖する細胞の形態や構成する管腔の形態、さらに増殖する場などを示す様々な形容詞を組み合わせると多くの名称が提唱された。

ところが、従来「血管腫、リンパ管腫」とされてきた病態の中には、臨床的に腫瘍というには違和感のある病態があることが知られていた。幼少時によくみられる乳児血管腫は比較的急速な増大を示した後に消退するが、このような比較的急速な増殖を示すのではなく、体の成長とともに徐々に病変が大きくなるものの決して消退しない病態である。この一群の病態では血管やリンパ管を構成する細胞に顕著な増殖はなく、そのかわり異常な吻合や構造がみられた。そこで、これらの病態を「血管奇形」として扱うことが提唱された。これが ISSVA 分類である¹⁻³⁾。要するに ISSVA 分類は、血管やリンパ管が「目立つ」病変を、構成する細胞の生物学的特徴により「-angioma (血管腫、リンパ管腫)」と「malformation (奇形)」に大きく分けたものである。前述した海綿状血管腫は、静脈の形態をとる異常血管の拡張であり、内皮細胞が増生した状態ではない。このため、現在の ISSVA 分類では静脈奇形 (Venous malformation) と改名されている。

病理総論では、一般的に「-angioma」という接尾語は、血管またはリンパ管の「良性腫瘍」をさす。良性腫瘍は単一の細胞に由来するモノクローナルな細胞で構成される。ところが、ISSVA 分類における「-angioma」は、一般の病理総論と異なり、過形成であれ腫瘍性であれ、血管やリンパ管を形成する細胞が増殖している状態を指し、あくまでも「malformation(奇形)」の対立概念として使われる。

【「-angioma(血管腫、リンパ管腫)」と「malformation(奇形)」の鑑別】

2002年に改定された骨軟部腫瘍のWHO分類⁴⁾では、「良性の血管病変が、奇形であるのか真の腫瘍であるのか、あるいは場合によって反応性の病変であるのか決定することは、しばしば困難である」とされている。血管やリンパ管が「目立つ」というだけで、安易に「血管腫」「リンパ管腫」と診断できた時代は、ある意味、病理医にとって比較的楽な時代だったといえよう。2007年に発行された「Histological typing of soft tissue tumors (Weiss and Enzinger) 第5版」⁵⁾では、血管腫とは、通常単層の内皮細胞で覆われた成熟した脈管からなる「良性腫瘍または奇形」と記載されている。またリンパ管腫とは、海綿状、嚢胞状に拡張したリンパ管からなる「良性腫瘍または奇形」とされている。つまり、「腫瘍」であるのか「奇形」であるのかを鑑別することをやめ、一括して血管腫、リンパ管腫という名称をつける立場がとられている。

両者を鑑別することは困難な場合もあるが、大抵は次のように病理診断を下すことが多い。まず、標本全体を観察し、血管やリンパ管を構成する細胞そのものが増殖しているのか、血管やリンパ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、大抵血管性腫瘍であり、形態異常がある場合は奇形である。細胞の核に著明な核小体が認められた場合や、細胞の数自体が明らかに増加しているもの、また内皮細胞が扁平ではなく腫大することなどが、増殖性の病変であると判断するポイントである。次に、増殖や奇形を呈している細胞の性質を免疫染色や特殊染色にて検討し、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。以下、具体的な疾患について概説する。

【血管奇形の病理診断についての概説】

血管奇形は、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、動脈奇形(Arterial malformation, AM)、静脈奇形(Venous malformation, VM)、毛細血管奇形(Capillary malformation, CM)、リンパ管奇形(Lymphatic malformation, LM)に分類される。複数の成分が混在する病変も多く、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。動脈奇形は通常単独で存在することはなく、動脈と静脈の中間的な血管をもち、実際には動静脈奇形(Arterio-venous malformation, AVM)であることが多い。

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、Smooth muscle actin に対する免疫染色で染めると容易に判断できる。ただし、壁の一部で平滑筋を欠損することも多い。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多い。画像所見でみられる静脈石の本態は、血栓の石灰化である。

CMはVMと比較して拡張した血管の形状が比較的円形である。場合によってはCMの血管周囲に厚い壁が認められ、動脈成分と間違われることもある。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。

CMもVMも内皮細胞がCD31、CD34に対する免疫染色で陽性になることが多い。免疫染色による内皮細胞の染色は重要で、HE染色でVMと考えていた病変にpodoplaninに対する免疫染色(D2-40による染色)を行うと、podoplanin陽性の管腔が混在することがあり、実はリンパ管静脈奇形(Lymphatic-venous malformation, LVM)であった症例も多い。

【血管性腫瘍の病理診断についての概説】

細胞が増殖した病変である場合、血管性腫瘍となるが、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は重要である。比較的幼少時に存在する血管性腫瘍として、乳児血管腫、先天性血管腫、Tufted angioma、Kaposiform hemangioendothelioma (KHE)がある。

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(内皮細胞の周囲に存在する細胞で、実態は不明)の著明な増生のみが目立ち、血管腔はわずかにスリット状にみられる程度である。消退が始まれば、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、最終的には病変部は大半が脂肪に置き換わる。乳児血管腫の大きな特徴は、増大する時期から消退する時期を通し、いずれの時期でも免疫染色で内皮細胞がグルコースのトランスポーターの一種であるGLUT-1に陽性を示すことである⁶⁾。他の血管腫では内皮細胞はGLUT-1陰性であることより、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血管腫で、その後の経過が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。RICHもNICHも組織学的にはほぼ同様で、内皮細胞と周皮細胞の増殖巣のなかに、拡張した静脈性の血管が混在した病変である。

Tufted angiomaでは、著明な増殖を示す毛細血管内皮および周皮細胞の集簇がみられ、増殖する細胞の核は円形から楕円形である。KHEでも毛細血管内皮および周皮細胞が著明な増殖を示しているが、増殖細胞の形態が紡錘形を示す部分がある。低倍率で観察して、Tufted angiomaでは増殖する腫瘍細胞が球状の胞巣を形成するのに対し、KHEでは比較的境界が不明瞭な増殖巣をみる。Tufted angiomaでは、胞巣と胞巣の間に拡張したリンパ管がみられることが多い。リンパ管内皮のマーカーであるpodoplaninの発現を免疫染色で検討すると、Tufted angiomaの腫瘍細胞は陰性で、拡張したリンパ管のみで陽性を示す。これに対し、KHEでは増殖する紡錘形腫瘍細胞の辺縁部でpodoplanin陽性所見が認められる^{7,8,9)}。ただし、最近では、Tufted angiomaともKHEとも鑑別が困難な症例も報告されており¹⁰⁾、両者はオーバーラップする疾患群の可能性がある。

(森井 英一)

【参考文献】

- 1) Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: Hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24:701-710.
- 2) Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. pp1-18, Cambridge University press, New York, 2007.
- 3) 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.
- 4) Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Fletcher DM, Unni KK, Mertens F. eds, IARC Press, 2002.
- 5) Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 5th edition. Mosby Elsevier, 2008.
- 6) North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*, 2000;31:11-22.
- 7) Debelenko LV, Perez-Atayde AR, Mulliken JB, Liang MG, Archibald TH, Kozakewich HP. D2-40 immunohistochemical analysis of pediatric vascular tumors reveals positivity in kaposiform hemangioendothelioma. *Mod Pathol* 2005;18:11454-11460
- 8) Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, Stoler MH, Folpe AL, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:559-568.
- 9) Arai E, Kuramochi A, Tsuchida T, Tsuneyoshi M, Kage M, Fukunaga M, Ito T, Tada T, Izumi M, Shimazu K, Hirose T, Shimizu M. Usefulness of D2-40 immunohistochemistry for differentiation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *J Cutan Pathol* 2006;33:492-497.
- 10) Rimella A, Huu L, Jokinen CH, Ruben BP, Mihm MC, Weiss SW, North PE, Dadras SS. Expression of Prox1, lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1563-1573.

3. 乳児血管腫(Infantile Hemangioma)

概説

【概念】

本疾患は、異常な血管内皮細胞の腫瘍性増殖が本態の病変であり、細胞増殖による急速な増大を新生児期から乳児早期にもたらし、生後1歳6カ月程度をピークとして腫瘍細胞の増殖活性が低下するとともに細胞死により腫瘍が縮小し、最終的には異常な細胞は消失する。「莓状血管腫」という用語が本邦では汎用されているが、血管病変を腫瘍と奇形に分類する ISSVA 分類¹⁾に則って、Infantile Hemangioma の邦訳として乳児血管腫と呼称されつつある。乳児血管腫(莓状血管腫)の皮下病変と静脈奇形は病態が全く異なるが、切除標本の病理学的名称である「海綿状血管腫」として同一の疾患名で呼称されていることが少なくないため、その鑑別には注意を要する。

【疫学】

小児、中でも乳児に発生する腫瘍では最も頻度が高いとされる²⁾。発生頻度に人種差が存在し、1歳の白人では10-12%に存在するが日本人では0.8%とされ³⁾、発症率の男女比は1:3と女性に多い。家族性の発生はきわめて稀である。80%の乳児血管腫は単発であり、20%が多発性⁴⁾とされている。発生部位は頭頸部60%、体幹25%、四肢15%とされ⁵⁾、頭頸部に多い。皮膚表面に多発性に乳児血管腫が認められた場合に内臓に乳児血管腫が発生する可能性があるが、極めて稀である。

【原因】

発生原因は不明である。血管系の細胞に分化するべき中胚葉系前駆細胞の分化異常あるいは分化遅延による発生学的異常とする説⁶⁾や血管内皮細胞の増殖関連因子の遺伝子における germline と somatic mutation の combination とする説⁷⁾等、多種多様な仮説があるが確定しているものはない。

【経過】

統計上40%の患者には生下時に乳児血管腫が存在しなかったという報告⁸⁾があり、存在する場合には周辺が白色を示す局所の発赤や毛細血管拡張症として認められる³⁾。生後数週間以内に細胞増殖が開始され急速に増大し、やがて細胞増殖と細胞死のバランスから増大が止まり、その後徐々に縮小するという経過をたどる。増殖開始時期から増大が止まるまでの期間を増殖期、徐々に縮小していく時期を消退期、変化がなくなる時期を消失期と呼称し、増殖期は生後より6ヵ月から20ヵ月まで、消退期が1歳6ヵ月から5歳程度までとされている⁸⁾が、期間に関しては症例による差が大きい。最終的には機能的な問題を残さず消失する症例が多いが、整容的な問題が遺残する場合や、眼窩や気道など発生部位や腫瘍の大きさによっては機能的な問題が発生する場合もある。

【病理組織】

増殖期・消退期・消失期のそれぞれに病理組織像は異なる。増殖期においては大量の血管内皮細胞と外皮細胞からなる毛細血管が増生し分葉状の組織塊を形成している。異常な血管内皮細胞は Glut-1 の免疫染色で特異的に染色される⁹⁾。消退期には異常な血管内皮細胞が apoptosis により減少し毛細血管も徐々に消失して

いき、消失期では線維脂肪組織に置換される。

【臨床症状と理学的所見】

臨床分類も多種存在しているが、皮膚表面から深部にかけての腫瘍細胞の局在により主として局面型・腫瘤型・皮下型の3種に大別され¹⁰⁾、それぞれに症状や理学的所見が異なる。局面型は血管拡張や発赤といった初期症状ののちに皮膚表面からわずかに隆起し、境界明瞭な鮮紅色斑となる。熱感はずかにはあるが拍動は通常触知しない。疼痛はないようであるが搔痒感があり搔爬する様子が見られる事がある。消退時期は他の2型と比べ早期であり、整容的な問題は比較的少ない。腫瘤型は初期症状ののち早期に隆起し、境界明瞭な赤色斑と弾性やや硬で境界が比較的明瞭な一塊の腫瘤として触知される。皮膚表面の赤色斑と皮下に触知する腫瘤の範囲は必ずしも一致しない。腫瘤の大きさには日内変動があり、熱感・拍動を触知する機会が多い。擦過により容易に皮膚潰瘍化し、感染や出血が見られる事がある。消退して腫瘤としては縮小しても赤色斑部がしわ状に萎縮した皮膚として残存する事が多く、整容的な問題になりやすい。皮下型は表面に皮膚病変がないため赤色斑や熱感を触知する事はなく、弾性やや硬で境界が比較的明瞭な腫瘤として触知される。消退後に表面皮膚の整容的な問題がなくても皮下の腫脹が遺残する場合がある。

腫瘤を形成する腫瘤型と皮下型においては発生部位とその大きさにより増殖期に機能的な問題が発生する場合がある¹¹⁾。鼻部・頸部の病変では腫大による呼吸困難、眼瞼眼窩内の病変では腫大による形態覚遮断性弱視や乱視、口唇では潰瘍化による哺乳困難、陰部では潰瘍化や腫大による排尿排便困難、部位を問わず腫瘤が大きい場合に高拍出性心不全による哺乳困難と体重増加不良が認められる場合がある。

【治療方法】

さまざまな治療方法があるが、これらの治療成績を厳密に比較した報告は少ない。急速に身体が成長し成熟していく、特に中枢神経の発達が顕著な乳幼児に対して治療を行うことを自覚することが重要である¹²⁾。

< 外科手術 >

消退期以降において有効な治療方法である。腫瘍からの出血等の緊急性がない限り増殖期には通常適応がない。手術以外の治療で生じてしまった皮膚瘢痕なども併せて治療できる。術中出血のリスクを考慮し増殖期の手術を可及的に避け消退期後半から消失期に手術を行うと、腫瘍の増大でもたらされる tissue-expanding effect によって腫瘍切除後の組織欠損創の閉鎖が容易となる。

< 色素レーザー >

増殖期のごく早期に照射することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制し可及的早期に消退期に誘導することを目的として治療が行われている。臨床的に大きく危惧すべき問題がない病変に対する照射の必要性に関しては意見が分かれ、エビデンスレベルの高い報告からは積極的な照射の必要はないとされている。新生児期の平坦な病変が腫瘤を形成するか否かを判定することが相当困難であるため、病変において危惧すべき問題が発生するか否かの近未来予測は困難である。照射条件・方法についてはさまざまな報告がある。

< 炭酸ガスレーザーなど >

ごく小範囲の病変に対し直接的にエネルギーを加えタンパク凝固することにより、細胞数減少・容積減少を図る。気道内病変に古くから用いられており有用である。

< Cryosurgery >

腫瘤を形成するタイプに対し表面だけでなく深部の細胞に対して作用することを目的に施行される。

手技は比較的容易であるが、腫瘍縮小効果を得るが皮膚表面には瘢痕形成しないための圧抵時間など、施術の加減には相当な熟練を要する。軽度の瘢痕形成を伴うことがある。外科切除と組み合わせて手術前に cryodestruction を行い、良い結果を得た報告がある。

< 塞栓術 >

巨大病変で心負荷が大きい場合に考慮する。

薬物療法

主な薬剤の作用部位は以下と考えられている。

乳児血管腫から分離される幹細胞 (hemangioma-derived stem cells in tumor; hemSCs) の Vasculogenesis (de novo formation of new vasculature) の阻害

血管内皮のリセプター (vascular endothelial growth factor receptor)

VEGF の分泌制御 (VEGF; vascular endothelial growth factor)

血管収縮

アポトーシスの誘導

< Corticosteroids >

過去の治療成績が多く集積されている。投与量と投与期間を適切に行えば有用な治療方法である。

局所投与 (局所注射): 短時間作用と長時間作用のステロイドを組み合わせ注射する。フィルムを貼る方法もある。局所注射が危険な場合がある。血管腫が広範囲に存在する場合は不適。

副作用: 掻痒感、色素脱失、出血、感染、真皮萎縮、局所投与でも systemic adverse effect が起こる。

全身投与: 経口投与または高容量パルス療法 (静脈投与)。経口投与では H₂ ブロッカーの併用を勧める。パルス療法は早い効果を得るのに適している。副作用は経口投与のほうが少ないとする報告と、パルス療法のほうが少ないとする報告がある。

副作用: 神経発達の阻害 (behavior disturbances)、体重増加不良 (治療終了後キャッチアップすることが多い)、大腿骨頭壊死、肥満、骨粗鬆症、副腎不全、緑内障、自己免疫疾患、炎症性疾患など。

< Propranolol >

非選択的ベータブロッカー。比較的新しい治療方法で、ステロイド治療よりも高い効果が期待できる¹³⁾。全身投与 (内服) と局所投与 (外用) が行われている。喘息や心不全を持つ患児には適応ない。低血糖からの永続的な中枢神経障害に注意。

副作用: 気管支痙攣、徐脈、低血圧、低血糖、高カリウム血症、乾癬様の発赤、てんかん発作、下痢。

< Interferon 2a >

抗ウイルス薬。ステロイド治療が無効な Kasabach-Merritt Phenomenon の治療などに用いられる。Kasabach-Merritt Phenomenon をきたす症例は乳児血管腫ではなく kaposiform hemangioendothelioma だと現在されている。

副作用: 永続的な対麻痺など。

(渡邊 彰二)

【参考文献】

- 1) Enjolras O, Wassef M, Chapot R: Introduction: ISSVA classification. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations, pp1-11, Cambridge University Press, New York, 2007.
- 2) Jacobs AH, Walton RG : The incidence of birthmarks in the neonate. Pediatrics. 1976;58:218-222.
- 3) Hidano A, Nakajima S : Earliest features of the strawberry mark in the newborn. Br J Dermatol. 1972;87:138-144.
- 4) Margileth AM, Museles M : Cutaneous hemangiomas in children. Diagnosis and conservative management. JAMA. 1965;194:523-526.
- 5) Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB : Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. J Pediatr Surg. 1983;18:894-900.
- 6) Bischoff J : Progenitor cells in infantile hemangioma. J Craniofac Surg. 20 Suppl 2009;1:695-697.
- 7) Boye E, Olsen BR : Signaling mechanisms in infantile hemangioma. Curr Opin Hematol. 2009;16:202-208.
- 8) Kenkel JM, Burns AJ : Vascular anomalies, lasers, and lymphedema(overview). Select Read Plast Surg. 1995;8:4-5.
- 9) North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. : GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol.2000; 31:11-22.
- 10) 渡邊彰二、一瀬正治:血管腫について どうしたらいいか(いつ誰がどうするか) .小児外科 2006;38:273-275.
- 11) Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, et al. : Management of alarming hemangiomas in infancy : a review of 25 cases. Pediatrics. 1990;85:491-498.
- 12) Frieden IJ.: Infantile Hemangioma research:Looking backward and forward. J Invest Dermatol. 2011;131:2345-2348.
- 13) Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J , et al :Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma; A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2013;131:601-613.

診断のポイント

【概念】

異常な血管内皮細胞の腫瘍性増殖が本態であり、増殖ののちに Apoptosis により異常な細胞は減少し、線維脂肪組織に置換される。生下時には病変が存在しても基本的に平坦である。生下時に腫瘤を形成しているものは先天性血管腫として乳児血管腫とは別の概念として考える。

【主な症候】

(1) 症状

A：自覚症状

対象が新生児・乳児・幼児であるため患者自身の訴える症状は明確ではない。観察者により想定される症状を自覚症状として記述する。

通常は腫瘤形成の如何にかかわらず無症状である。

掻痒は乾皮症に伴い認められる場合があり、**腫瘤型**に多い。

潰瘍形成した場合に疼痛が認められる。

B：他覚症状

潰瘍部の疼痛により機能障害となる部位がある（口唇部に存在した場合の哺乳障害・陰部に存在した場合の排尿障害）。

潰瘍形成した場合に出血することが多い。

腫瘤を形成した場合に、mass effect によりその場所本来の機能を障害する部位がある（眼窩・外耳道・鼻腔・上気道）。

腫瘤の大きさにより心不全症状として哺乳障害・体重増加不良・呼吸窮迫・易疲労性等が認められる場合がある。

(2) 理学的所見

A：視診

生下時には病変が存在しないものと周辺が白色を示す局所の発赤や毛細血管拡張症として認められるものがある。

生後数週以内に腫瘤を形成するものと、平坦な状態を維持するものがある。

増殖期には皮膚表面の色調は境界明瞭で鮮紅色、皮膚表面はわずかに隆起する。腫瘤周囲皮下に静脈が透見されることがある。

頭髪内に発生した場合に病変部毛髪の密度が少ない。

増殖期後半から消退期早期には色調が薄くなり、病変の中心部から徐々に退色することが多い。

消失期にはちりめん状で菲薄化した皮膚が存在し、内部に拡張した毛細血管が存在することがある。

消失期において皮膚表面の色調が退色しても腫瘤が残存するものがある。

B：触診

平坦な病変は軽度の凹凸不整を感じる

腫瘤形成する病変は充実性で圧迫しても虚脱しない。駆血・下垂・啼泣によって軽度に膨隆することがある。

熱感をわずかに認める。

一般に圧痛はない。

腫瘤形成するものの一部に拍動を触知することがある。

腫瘤形成するものは消退期後期から消失期には弾性軟になる。

(3) 深部病変の画像診断：

境界明瞭な分葉状の腫瘍性病変であり、増殖期には高流速である。

超音波検査：

境界明瞭で内部は高エコーの充実性病変であり、流速の早い流入動脈や拡張した静脈が確認されることがある。

MRI：

病変内部は T1 強調像で低～中間の信号、(脂肪抑制) T2 強調像で強い高信号、造影 T1 強調像で病変全体が造影される。静脈石による信号欠損や嚢胞は認めない。Flow void (血流による信号欠損) を認めることが多い。

【その他の症候】

血液凝固異常 (Localized Intravascular Coagulopathy : LIC) は認めない。

【診断上の留意点】

診断において理学的所見と経時的な変化の把握が最重要である。

超音波検査・MRI 所見は病変の局在を確認する意味合いが強い。主に表在病変は理学的所見、表在病変がない深部病変は画像診断により診断できる。ただし、理学的所見、画像検査で典型像を示さず、境界がはっきりしない病変に関しては血液凝固検査と生検を考慮するべきである。

(渡邊 彰二・力久 直昭)

4. 静脈奇形 (Venous Malformation: VM)

概説

【概念】

本疾患は、胎生期における脈管形成 (vasculogenesis) の異常であり、静脈類似の血管腔が皮下や筋肉内などに増生する slow-flow の血液貯留性病変である。血管病変を腫瘍と奇形に分類する ISSVA 分類¹⁾に則って、「海綿状血管腫」という用語は「静脈奇形」に置き換わりつつある。従来の呼称では莓状血管腫 (乳児血管腫) の皮下病変を「海綿状血管腫」と呼ぶことがあったが、静脈奇形と混同される可能性があり、用語使用には注意を要する。

【疫学】

血管奇形の中では最も頻度が高い。発症率の男女比は1:1~2である。家族性が見られるものは稀で、そのほとんどが孤発性である。

【原因】

発生原因は不明であるが、奇形血管における Tie2 受容体変異などが発見されている。

【病理組織】

血管壁は薄く平滑筋細胞の欠損している部分がみられる。内腔は不規則な形態で、血栓を形成するとコラーゲン沈着、静脈石形成をきたす。

【臨床症状・理学的所見】

全身のどの部位・臓器にも発生し、疼痛、発熱、感染、出血、変色、醜状変形などを主訴とする。疼痛は患部の下垂や起床時など血液貯留増加時に伴うことが多いが、病変内の静脈石や血栓性静脈炎によるものもある。頸部や舌・口腔病変では腫大による呼吸困難をみることもある。先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、成人期での症状初発も稀ではない。自然消退はなく成長に伴って症状が進行し、女性では月経や妊娠により症状増悪を見ることがある。

皮膚色は表在性病変では青紫色を示すことが多いが、深部病変では正常色である。触診上弾性軟で、拳上や用手圧迫にて縮小し、下垂や圧迫解除により再腫脹することが多いが、血液流出路の狭い病変では硬く圧縮変化の見られないことがある。単一組織内で辺縁明瞭に限局するものだけでなく、辺縁不明瞭でびまん性に分布するものもしばしばある。

巨大病変や多発病変も少なからず認められ、患肢の肥大や変形、萎縮、骨融解などによる運動機能障害も稀ではない。多発病変では消化管内の血管奇形を合併 (青色ゴムまり様母斑症候群) し、下血による貧血を伴うことがある。

【血液検査】

血液検査所見は一般に正常であるが、巨大静脈奇形では全身性の血液凝固障害を伴いフィブリノーゲンや血小板数の低下、D-ダイマー、FDP の上昇などを示すことがある。これは奇形血管内での凝固因子大量消費によ

るもの (Localized Intravascular Coagulopathy: LIC) であって Kasabach-Merritt 現象 (KMP) とは異なる病態とされている¹⁾。

【画像診断】

超音波画像検査では、蜂巢状から多嚢胞状の低エコー領域を示し、カラードプラにて血流をほとんど認めないが、エコープローブの圧迫により貯留する血液の動きを観察できることが多い。

単純 X 線撮影で血管病変自体の診断は難しいが静脈石や骨病変の有無が確認できる。

MRI では T2 強調像で高信号、T1 強調像で中間～低信号を示し、造影剤で濃染されることが多い。脂肪組織も T2 高信号になるため、皮下脂肪内病変では脂肪抑制法を併用する。多発病変を疑う場合は全身 RI 血液プールシンチグラフィにてスクリーニングを行う。所見が非典型的で他の腫瘍性病変も疑われる場合は生検を行うべきである。

【治療方法】

限局性静脈奇形では少数回の治療にて完全消失を期待できるが、びまん性病変では多数回の治療にても病変残存を見ることが多い。とくに巨大病変では整容面を含めた症状消失が治療のゴールとなることを理解したうえで、いくつかの治療法を組み合わせることが重要となる。

< 保存療法 >

弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法は血液貯留を減少させるため、疼痛緩和、血栓・静脈石形成の予防、凝固障害の減弱に効果的である。血栓・静脈石予防としてアスピリン投与が行われることがある。巨大静脈奇形における LIC では KMP で用いられる抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効であり、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。骨軟部組織の肥大・過剰発育を伴う場合には、補高装具や矯正治療などによる継続的管理を要する。

< 手術的治療 >

侵襲的治療の主なものは硬化療法と切除手術である。硬化療法は皮膚に瘢痕を残す危険性が低く有効率が高い²⁾ことから、静脈奇形治療の第一選択と考えられるが、複数回の治療になりうることや、肺塞栓症、ハプトグロビン尿、薬剤アレルギー、神経麻痺などの合併症リスクに関して熟知しておく必要がある。硬化剤には無水エタノール(最大 0.5～1.0ml/kg)、ポリドカノール(最大 2mg/kg)、オレイン酸モノエタノールアミン(5%EO として最大 0.4ml/kg)などが用いられており、最大量を投与する場合は血中濃度が急激に上昇しないように 1 回の硬化療法あたりで 1 時間程度の時間をかけてこまめに投与するのが安全性の面から望ましい。経皮的穿刺後はエコーや血管造影(DSA)下にモニターリングしながら行う。

切除手術は、限局性病変で術後瘢痕が目立たない部位には良い適応となる。眼窩内などのように硬化療法のリスクの高い部位での治療としても有用性があるが、安易な部分切除や LIC を伴う病変での切除は大量出血につながる。びまん性病変の部分切除においては切除辺縁の全周性結紮により出血量を減少しうることもある。

(佐々木 了)

【参考文献】

- | | |
|--|--|
| 1) Enjolras O, Wassef M, Chapot R: Introduction: ISSVA classification. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations, pp1-11, Cambridge University | Press, New York, 2007
2) 佐々木了:皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法の臨床的検討. 日形会誌 2005;25: 250-259. |
|--|--|

診断のポイント

【概念】

低流速の血流を有する血管奇形であり、異常に拡張、蛇行した静脈類似の血管の集族から成る。病因は明らかではない。

【主な症候】

(1) 症状

疼痛、腫脹(醜状変形)、機能障害など。

(2) 表在病変の理学的所見:

皮膚の色調は静脈と同様の薄い青紫色である。

挙上・圧迫にて虚脱し、下垂・圧迫解除・駆血にて膨隆する。

除外項目:

拍動あるいは血管雑音がある。(例外的に AVF を伴うと小さいシャント雑音を聴取することがある。)

後天性四肢静脈瘤。(VM が成人後に発症し、区別が難しい場合もある。)

(3) 深部・表在病変の画像診断:

分葉状(蜂巢状~多嚢胞状)あるいは静脈瘤状の集族した血管病変であり、低流速である。

超音波検査:

病変内部は無エコーであるか、蜂巢状であれば高エコーの隔壁がみられる。

除外項目:

拍動流がある。

MRI:

病変内部は T1 強調像で低~中間信号、(脂肪抑制) T2 強調像で強い高信号、造影 T1 強調像で内部が造影されることが多い。

除外項目:

Flow void(血流による信号欠損)がある。

直接穿刺・造影:

直接穿刺にて静脈血が吸引される。

造影にて血管腔が直接造影される。

【その他の症候】

骨・軟部組織の肥大

血液凝固異常(Localized Intravascular Coagulopathy: LIC)

【診断上の留意点】

直接穿刺にて静脈血の吸引、造影にて分葉状あるいは静脈瘤状の集族した静脈類似の血管腔の描出があれば確実である。

直接穿刺の所見がなくても上記の典型的な理学的所見、超音波検査・MRI 所見があれば診断可能である。主

に表在病変は理学的所見、深部病変は画像診断により診断できる。ただし、理学的所見、画像検査では典型像を呈さない静脈奇形も多く、腫瘍との鑑別が必要である場合は生検を行う。

(三村 秀文)

5. 動静脈奇形(Arteriovenous Malformation: AVM)

概説

【概念・原因】

動静脈奇形(AVM)は胎生期における脈管形成(vasculogenesis)の異常であり、病変内に動静脈シャントを単一～複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速血管性病変である。発生原因は不明であるが、毛細血管奇形に患肢肥大と微細動静脈瘻合併を特徴とする Parkes Weber 症候群(PkWS)や毛細血管奇形を伴う Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM)において RASA1 遺伝子などの突然変異が発見されている。

【疫学】

男女比は同程度と考えられる。

【臨床症状・理学的所見】

臨床所見は進行性に変化し、Schöbinger の病期分類(表)が理解しやすい¹⁾。先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、成人期での症状初発も稀ではない。初期(Stage I)では紅斑と皮膚温上昇を認め、腫脹はあっても軽度であり、拍動などは認めない。この時期では臨床的に毛細血管奇形(単純性血管腫)との鑑別が困難であることが多い。Stage II では腫脹の増大と拍動の触知、血管雑音の聴取などが認められる。一般にAVMと診断が下されるのはこの病期以降である。Stage IIIでは、盗血現象による末梢のチアノーゼや萎縮、皮膚潰瘍、疼痛、潰瘍などが現れる。Stage II～IIIでは pseudo-Kaposi's sarcoma と称される局所皮膚の紅色肥厚を認めること(Stewart-Bluefarb 症候群)がある²⁾。多くのAVMはStage IIIまでの進行であるが、巨大AVMでは動静脈シャント量の増大による右心負荷増大により心不全を呈する(Stage IV)。病変の増悪因子として、思春期や妊娠などによるホルモン変化、外傷などの物理的要因などがあげられている。微細な動静脈瘻を伴う片側肥大症としてPkWSがあげられる。本症候群は進行するとStage IVに至るものもあるが、幼少期では低流速型血管奇形を伴う片側肥大症の代表的なものである Klippel-Trenaunay 症候群(KTS)との鑑別が難しいため、KTSと思われる症例では慎重なフォローアップを行う必要がある。

【血液検査】

血液検査所見は一般に正常であるが、巨大AVMでは静脈奇形と同様にフィブリノーゲンや血小板数の低下、D-ダイマー、FDPの上昇などを示すことがある。

【画像診断】

超音波検査では、著明な高流速を示す拡張血管腔を認める。MRIでは、高流速血管はflow voidと呼ばれる低信号域を示し、AVMに特徴的である。病変の実質性部分は他の血管奇形と同様にT2強調像で高信号、T1強調像で中間～低信号を示し、造影剤で濃染される。MRアンギオグラフィーやCTアンギオグラフィーは病変血管の全体像を把握するのに非常に有用である。Digital Subtraction Angiography (DSA)は、他の血管奇形の診断ではほとんど必要としないが、AVMの診断においては流入動脈側と流出静脈側を鑑別できるほぼ唯一のモダリティであり、治療を前提とする際には是非施行しておきたい。

【治療方法】

AVM は静脈奇形以上に難治であり、びまん性巨大病変では多数回の治療にても完治困難なことが多い。ときに生命の危険に晒されることもある疾患であり、病変の完全消失よりは症状消失を含めた良好なコントロールが治療の目的となる。

< 保存療法 >

弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法は局所血管拡張抑制とシャント量増大予防が期待でき、病変進行を抑制する可能性がある。とくに下肢の AVM 症例における妊娠などでは試みられるべきと思われる。AVM による疼痛は通常の鎮痛剤 (NSAIDs) ではコントロール困難なことが多く、オピオイド系鎮痛薬に頼ることもある。最近経皮吸収型テープ剤が癌以外にも保険適応となったが、その適用には使用法の十分な理解が必要とされる。

< 侵襲的治療 >

侵襲的治療の主なものは切除手術、塞栓療法、硬化療法である。根治的治療の可能性が高いのは外科的完全切除であり、限局性あるいは小範囲の AVM では切除手術が第一選択となる。しかし、びまん性浸潤性病変や巨大病変では神経や重要臓器損傷のリスクが高く、大量出血にいたることも稀ではないため、完全切除の不可能なことが多い。不完全切除は残存病変の急速増悪を招くこともある。切除の際には術前に塞栓療法を行ったうえで術中低血圧麻酔や切除辺縁の全周性結紮などで出血を抑える。広範囲の切除に際しては植皮や皮弁移植にての再建が必要となる。

塞栓療法は動静脈シャントを選択的に閉塞できる有用な手技である。切除手術前の塞栓療法にはゼラチンスポンジなどの非永久塞栓子も有用であるが、単独治療もしくは長期間の持続的塞栓を期待する際は無水エタノールや NBCA、コイルといった永久塞栓物質を超選択的に使用する。流入動脈の近位塞栓は完全切除の術前補助療法以外では禁忌である。

硬化療法は一回の治療時間が短時間で済むことや繰り返し治療が可能であることから、比較的小さな病変や術前に動静脈シャントの部位が DSA やエコーなどでほぼ確実に同定できる場合に有用性が高い³⁾。逆に巨大病変でシャント部位が同定できない場合には治療効果が期待できず合併症のリスクが増大する。塞栓療法を術前に併用することで静脈奇形と同様な治療が可能となることもある。

【参考文献】

- 1) Kohout MP, et al: Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;102:643-654.
- 2) Larralde M, et al: Pseudo-Kaposi sarcoma with arteriovenous malformation. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:325-327.
- 3) 佐々木了: 皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法の臨床的検討. *日形会誌* 2005;25:250-259.

表: AVM の臨床病期分類 (Schöbinger)

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

診断のポイント

【概念】

高流速の血流を有する血管奇形であり、毛細血管を介さない動脈と静脈の異常な吻合の集族(nidus)から成る。進行に伴い流入動脈及び流出静脈の拡張、蛇行や瘤化が目立つようになる。病因は明らかではない。

【主な症候】

(1) 症状

AVMの進行度を表す Scöbinger 分類によれば、初期には皮膚紅潮・温感(I期)、次第に拍動性腫脹・膨隆を認め(II期)、更に長期間経過すると疼痛・潰瘍・出血・感染など悪化が見られ(III期)、加えて、shunt 血流が著明な病変では高拍出性心不全を伴う(IV期)。その他、患部周囲の痺れや知覚異常、肢体可動制限、変形・醜態などがある。発症年齢は、乳幼児期から青年期以降まで様々で、思春期、妊娠・出産、外傷、手術などは増悪因子となる。

(2) 理学的所見:

紅斑・アザ
温感・発汗
拍動性膨隆
thrill・血管雑音
表在静脈怒張

(3) 検査

ドプラ聴診器は動静脈シャントの血管雑音の聴取に簡便で有用である。

(4) 画像診断:

超音波検査:

Bモード像では低エコーを示す拡張・蛇行した血管を認める。カラードプラ法で、特に短絡部でモザイク状のカラー表示が見られる。FFT解析では、流速の速い拍動性のある乱流・シャント波形を認める。

MRI:

軟部組織における濃度分解能が高く病変の広がりの評価に有用である。軟部組織内に拡張・蛇行する動・静脈の血流による信号欠損(flow void)を同定できる。造影では、局所の充血やうっ血の程度に応じて、血管周囲に増強効果が見られる。MR angiographyは、流入動脈や流出静脈の立体構築を見るのに有用である。

CT:

異常血管の描出のため、造影CTが不可欠である。Dynamic撮影の動脈相にて拡張・蛇行する異常血管が描出され、早期静脈還流像が特徴である。MIP法やvolume-rendering法などの3D再構成は、流入動脈や流出静脈の立体構築を見るのに有用である。CTは病変による骨の浸食像を捉えるのにも有用である。

【その他の症候】

患部周囲の骨・軟部組織の肥大

【診断上の留意点】

発症時期・臨床経過、自覚症状の問診、及び理学的所見により典型的なAVMは比較的容易に診断可能であ

る。病変の広がり、治療適応・治療計画、あるいは他の多血性腫瘍との鑑別診断には画像診断が重要である。腫瘍性疾患が否定できない場合は、生検が考慮されるが、AVM は生検を契機に増悪する可能性もあり、安易な生検は慎むべきである。

(大須賀 慶悟)

6. リンパ管奇形(Lymphatic Malformation: LM)

概説

【概念】

リンパ管奇形はリンパ管系の奇形であり、小嚢胞～大嚢胞などが、内部をリンパ液で充満している。リンパ管系は終末端が開放した方向性のある脈管系で体液の間質液、大分子、免疫細胞組織から循環系に還流させる。小嚢胞性リンパ管奇形は皮膚、粘膜等軟部組織に充満し漿液性または一部出血を伴う小嚢胞を形成し、胸郭、腹部、骨など内臓臓器に及ぶ。大嚢胞性リンパ管奇形は正常皮下または深部に局在し半透明な腫瘤形成を認める。小嚢胞性及び大嚢胞性リンパ管奇形の混在もしばしば認められ、浅層部内部を問わず身体のあらゆる部位に認められる。

リンパ管奇形は局所感染や内部出血により突如症状が悪化することがあり、リンパ管奇形の 3/4 は 5 歳までに臨床的診断がつく。145 例の検討で、頭頸部(36.5%)、腋窩・四肢(31%)、体幹(24.1%)であり、胸郭内及び腹部は 8.2%との報告があり、48%が頭頸部、42%が体幹・四肢、内臓発生は 10%との報告もある¹⁾。超音波診断により子宮内大嚢胞性リンパ管奇形(cystic hygroma)は妊娠初期後半に診断可能である。穿刺液に血液が混ざることあり静脈奇形(venous malformation, VM)との鑑別を要す。

【組織学的特徴】

リンパ管奇形は、大嚢胞、小嚢胞などリンパ管構成のサイズに関わらず正常リンパ管に類似するもやや消退した内皮細胞で囲まれている。小リンパ空隙はわずかな外膜を持つのみで、大リンパ間隙では発達未熟な平滑筋小束で囲まれている。リンパ間隙はタンパク性の液体で充満されており、内部にリンパ球を含み、時として赤血球が含まれることがある。間質は繊細なコラーゲンの網目構造で小リンパ塊が見られる事もある。感染が繰り返されるとリンパ管奇形の間質は炎症を起こし、腫脹しその後癒痕化する。多くの場合診断は難しくないが二次的な出血を伴う LM は VM と鑑別を要する事があるが、間質内のリンパ塊の存在、不整な内腔構造と拡大した核が LM に特徴的である。リンパ系マーカーである VEGFR3、D2-40 の免疫染色は診断補助に有用である²⁾。

【疫学】

性差はないが、やや男性に多く、15 年間の 1 施設での 768 例の良性腫瘍性疾患の検討で 48 例にリンパ管奇形(リンパ管腫)を認めたとの報告があり、小児病院入院では 3,000 入院中 5 例であるとの報告もある¹⁾。

【臨床症状】

局所感染や病変内の出血によって突然病変が増大することがあり、LM の 3/4 の症例で 5 歳前までに臨床症状が出現する。頭頸部・四肢・体幹の順に好発しやすい²⁾。

サイズ・病変の構造・体分布は多様である。(大・小、海綿状・嚢胞状、単発性・多発性、皮膚・粘膜・筋・骨・関節・内臓(肝臓))

腫脹と圧迫が主な症状であるが、病変の部位とサイズが症状に大きく関与する。

動静脈奇形にみられるスリル触知や雑音聴取はない。

病状が進行すると、軟部組織の肥大・骨変形・罹患臓器の機能障害・神経圧迫症状・疼痛などの症状がみられる。

肺・腸管など内臓に発症した症例は症状が重くなる傾向があり、内科的治療が優先される。
ターナー症候群など症候群性疾患の一症状として合併する。

【検査】

超音波検査

さまざまな形態の無エコーな腔構造を示す。流速のほとんどない腔の集合として描出される。乳児血管腫や AVM と LM との鑑別に有効。

MRI

T1 強調像：病変周囲の正常組織の解剖評価に利用する。病変は低信号あるいは筋組織と同じ程度信号を示す。病変内に脂肪が存在すると一部高信号となる。

脂肪抑制 T2 強調像：病変は高信号を示す多房性腫瘤（ブドウの房状）として描出され、病変の範囲を正確に診断できる。病変内に fluid-fluid level 形成がみられることがある。

造影 T1 強調像で辺縁・隔壁は造影されるが内部は造影されないことが多い。VM と LM の鑑別に有用。

【治療】

限局性リンパ管奇形、大嚢胞性リンパ管奇形では少数回の治療にて完全消失を期待できるが、びまん性病変、小嚢胞性病変では多数回の治療にても病変残存を見ることが多い。とくに巨大病変では整容面を含めた症状消滅が治療のゴールとなることを理解したうえで、いくつかの治療法を組み合わせることが重要となる。

< 保存療法 >

四肢・体幹などでは弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法はリンパ液貯留を減少させるため、疼痛緩和、腫脹・圧迫防止に効果的である。骨軟部組織の肥大・過剰発育を伴う場合には、補高装具や矯正治療などによる継続的管理を要する。

< 手術的治療 >

侵襲的治療の主なものには硬化療法と切除手術である。硬化療法は皮膚に瘢痕を残す危険性が低く有効率が高いことから、LM 治療の第一選択と考えられるが、複数回の治療になりうることや、肺塞栓症、ハプトグロビン尿、薬剤アレルギー、神経麻痺などの合併症リスクに関して熟知しておく必要がある。硬化剤には無水エタノール（最大 0.5 ~ 1.0ml/kg）、ポリドカノール（最大 2mg/kg）、プレオマイシン局注（1mg/kg）などが用いられており、最大量を投与する場合は血中濃度が急激に上昇しないように 1 回の硬化療法あたり時間をかけてこまめに投与するのが安全性の面から望ましい。経皮的穿刺後はエコーや血管造影（DSA）下にモニターリングしながら行う³⁻⁵⁾。

切除手術は、限局性病変で術後瘢痕が目立たない部位、減量を必要とする場合には良い適応となる。びまん性病変の部分切除においては切除辺縁を先に硬化し切除するなどの工夫が報告されている⁵⁾。

【参考文献】

- 1) Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Cambridge University press, New York, 2007.
- 2) Weis SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors, fifth edition. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008.
- 3) 梶原康正. 血管種・血管奇形の診断と治療の戦略. 先

端医学社, 2004

4) 形成外科の治療指針 update, 克誠堂, 2003

5) 佐々木了:皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法の臨床的検討. 日形会誌 2005;25:250-259.

診断のポイント

【概念】

これまでは血管奇形のうち、リンパ管異常を含むものを嚢胞性ヒグローム、リンパ管腫、血管リンパ管腫と呼称しており、これらの血管奇形をリンパ管奇形と呼ぶ。リンパ系は身体組織における過剰な体液の収集と体液交換を主目的としており、リンパ系は、これら過剰体液を収集後、微細な脈管を通じて静脈系に還元している。この還元システムが過剰体液の還元を遅延させると脈管内に蓄積し脈管は拡大し、結果としてその組織の腫脹にもつながる。リンパ管奇形は胎生期に未知の原因で起こる。奇形内における体液移動は緩徐であり、結果、体液蓄積状態となり、局所の腫脹を引き起こす。リンパ管奇形は身体のあらゆる部位に起こるが、頭頸部に好発する。

【主な症候】

(1) 症状

腫脹(醜状変形)、圧迫等による疼痛、異臭、機能障害など。

(2) 理学所見

皮下病変の場合、腫瘤は軟らかく皮膚の色調は周囲皮膚と同様である。真皮病変は粟粒大の水疱が集簇した病変である。一般に体位による大きさの変化はなく、圧迫により虚脱しない。

大嚢胞性(macrocytic lesion)、または小嚢胞性(microcystic lesion)があり、両者の混在もあり、低流速である。

除外項目:

拍動あるいは血管雑音がある。

(3) 検査

超音波検査:

病変内部は無エコーであるか、蜂巢状であれば高エコーの隔壁がみられる。

除外項目:

拍動流がある。

MRI:

病変内部は T1 強調像で低～中間信号、(脂肪抑制) T2 強調像で強い高信号、造影 T1 強調像で辺縁・隔壁は造影されるが内部は造影されないことが多い。

除外項目:

Flow void(血流による信号欠損)がある。

直接穿刺・造影:

直接穿刺にてリンパ液または一部静脈血との混在が吸引される。

造影にて大嚢胞性、小嚢胞性の内腔が直接造影される。

(4) その他

骨・軟部組織の肥大、色素沈着など。

【診断上の留意点】

直接穿刺にてリンパ液を吸引し、造影にて大嚢胞性、小嚢胞性、あるいは両者の混在を認めること。直接穿刺の所見がなくても上記の典型的な理学的所見、超音波検査・MRI所見があれば診断可能である。主に表在病変は理学的所見、深部病変は画像診断により診断できる。ただし、理学的所見、画像検査では典型像を呈さないリンパ管奇形も多く、腫瘍等との鑑別が必要である場合は生検を行う。

(秋田 定伯)

7. 毛細血管奇形 (Capillary Malformation: CM)

概説

【概念】

本疾患は、皮膚、粘膜の毛細血管の拡張病変で、血流動態的には、slow-flow の血液貯留性病変である。血管病変を腫瘍と奇形に分類する ISSVA 分類¹⁾に則って、「単純性血管腫」という用語は「毛細血管奇形」に置き換わりつつある。最も一般的な毛細血管奇形には「ポートワイン母斑(port-wine stains)」があり、その他に「毛細血管拡張症(telangiectasia)」や「被角血管腫(angiokeratomas)」を含む。ポートワイン母斑は生下時より存在する平坦な赤い斑で、一生を通じて患者の成長に比して大きくなる。臨床所見は、様々な面積の境界明瞭な赤色斑である。CVM、CLM、LVM、CLVM、CM-AVMとして、他の脈管奇形と合併することがある。

顔面では区域性の分布傾向が認められ、顔面の外側に分布するものに比べて顔面の正中に分布する「サーモンパッチ」は色調が明るく、特に中顔面のものは自然に消退することがある¹⁾。また頂部に分布するものは「ウンナ母斑」と呼ばれる。三叉神経第1枝領域のポートワイン母斑は、「Sturge-Weber 症候群」といい、同側の眼異常や同側の軟膜髄膜の血管奇形を合併することで知られる¹⁾。生下時より大腿・膝の外側に認められるポートワイン母斑は、CM、VM、LM等を含む複合型の「Klippel-Trenaunay 症候群」の一症状である可能性がある^{2,3)}。

【疫学】

毛細血管奇形は、孤発性や、他の症候群と合併することがある。散発性のことが多いが、家族性に認める場合もある¹⁾。ポートワイン母斑の発生率は0.3%とされ、性差はないとされている^{4,5)}。ただし、治療を希望して医療機関を受診する割合は普通女性が多く、男性より女性が多いとする報告が多い。⁶⁾

【原因】

発生原因は不明である。

【病理組織】

真皮浅層での成熟した毛細血管の拡張、赤血球の充満像を認める。

【臨床症状・理学的所見】

ポートワイン母斑は、一般に、生下時は高いヘモグロビン濃度を反映した紅色であることが多いが、1-2ヶ月でピンクないし赤色に変化する。この赤色は、真皮の毛細血管の拡張により通常の毛細血管と比較して多くの血液を含むためである。成人になると、徐々に暗赤色となり、組織の過形成により、敷石様の外観を呈する¹⁾。顔面とりわけ頬部、口唇部ではしばしば直下の軟部組織や骨の過形成を伴う事があり、大唇症(macrocheilia)、歯槽過形成(gum hypertrophy)、歯肉腫(epulis)、上顎突出、不正咬合など、顔面の形態を著しく損ないかつ口腔の機能異常を呈する^{1,7)}。一方、サーモンパッチやウンナ母斑は自然消退することがあり、特に眼瞼のサーモンパッチにおいてその傾向が強い。

【血液検査】

血液検査所見は一般に正常である。巨大静脈奇形を伴う場合には全身性の血液凝固障害を伴うことがある (VM の項参照)。

【画像診断】

診断に通常は補助的な画像検査を必用としないが、乳児血管腫初期の赤色斑や第一病期の動静脈奇形を鑑別する為には、超音波ドプラ検査が有用である¹⁾。

【治療方法】

1980年代より、PDL (flashlamp pumped-pulsed dye laser) が最善のレーザーとされ使用されてきた⁸⁾。PDL 治療によりポートワイン母斑の大半は有意に色調がうすくなる^{9, 10)}。

最近の PDL は、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、疼痛を抑制し高い出力で治療できるようになった¹⁾。1990年代後半に、皮膚冷却を装備したパルス可変式のレーザー機器が開発され、深部の血管および血管径が大きい血管の治療が可能になり、従来の PDL に抵抗性のポートワイン母斑に対し用いられるようになった¹¹⁾。長期間経過し肥厚したポートワイン母斑には、外科治療 (切除・再建) を行う方が、レーザーよりも満足を得られやすいとの報告もある¹²⁾。

(古川 洋志)

【参考文献】

- 1) Enjolras O, Wassef M, Chapot R: Introduction: ISSVA classification. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations, pp1-11, Cambridge University Press, New York, 2007.
- 2) Enjolras O, et al. Hemangiomes et Malformations Vasculaires. Atlas. Paris: Medsi/McGraw hill, 1990.
- 3) Marri C, Frieden IJ. Klippel-Trenaunay syndrome: the importance of "geographic stains" in identifying lymphatic disease and risk of complications. J Am Acad Dermatol 2004;51:391-398.
- 4) Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. Paediatrics 1976;58:218-222.
- 5) Osburn K, Schosser RH, Everett MA. Congenital pigmented and vascular lesions in newborn infants. J. Am. Acad. Dermatol 1987;16:788-792.
- 6) Mills CM, et al. Demographic study of port wine stain patients attending a laser clinic: family history, prevalence of naevus anaemicus and results of prior treatment. Clinical and Experimental Dermatology 1997;22:166-168.
- 7) Klapman MH, Yao JF. Thickening and nodules in port-wine stains. J Am Acad Dermatol 2001;44:300-302.
- 8) Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. Laser Med Sci 2002;17:9-12.
- 9) Hansen K, et al. Long-term psychological impact and perceived efficacy of pulsed-dye laser therapy for patients with port-wine stains. Dermatol Surg 2003;29:49-55.
- 10) Waner M. Recent developments in lasers and treatment of birthmarks. Arch Dis Child 2003;88:372-374.
- 11) 河野太郎, 櫻井裕之. 毛細血管奇形のレーザー治療-治療抵抗例の治療戦略- 形成外科 2009;52:1153-1159.
- 12) Tark KC, Lew DH, Lee DW. The fate of long-standing port-wine stain and its surgical management. Plast Reconstr Surg 2011;127:784-791.

診断のポイント

【概念】

低流速の血流を有する血管奇形であり、拡張した毛細血管の集族から成る。病因は明らかではない。

【主な症候】

(1) 症状

生下時より存在する平坦な赤い斑。終生持続するが、サーモンパッチやウンナ母斑のなかには消退するものもある。成人になると、徐々に暗赤色となり、組織の過形成により、敷石様の外観を呈する。成人では顔面とりわけ頬部、口唇部ではしばしば直下の軟部組織や骨の過形成を伴う事がある。

(2) 表在病変の理学的所見

①皮膚の色調が、紅色(生下時)～暗赤色(成人)である。

幼小児期では平坦で圧迫で色調が消褪する

除外項目:

拍動あるいは血管雑音がある。

同部位に、熱傷や外傷、他の皮膚疾患の既往がある。

幼小児期で隆起性である

幼小児期に増殖性変化を認める。

(3) 深部・表在病変の画像診断:

毛細血管の集族した血管病変であり、低流速である。

超音波検査:

病変内部は無エコーであるか、合併する他の血管奇形(VM等)を検出する。

除外項目:拍動流がある。

MRI:

合併する他の血管奇形(VM等)を検出することがある。その場合、病変内部は T1 強調像で低～中間の信号、(脂肪抑制) T2 強調像で強い高信号、造影 T1 強調像で内部が造影されることが多い。また、CM を症状とする症候群では中枢神経病変の検出に脳 MRI が有用である。

除外項目: Flow void(高流速の血流による信号欠損)がある。

直接穿刺

通常直接穿刺にて血液が吸引されることはないが、深部に VM を合併する場合は静脈血を穿刺吸引可能な場合がある。

【その他の症候】

骨・軟部組織の肥大(成人)

【診断上の留意点】

表在病変なので理学的所見により診断できる。ただし、乳児血管腫や、他の血管奇形、腫瘍との鑑別が必要である場合は、経過観察、超音波検査、MRI 検査、生検を、必要に応じて行う。

以下の4つを必要条件とする。(初診時に判断可能)

1. 生下時から存在した。
2. 同部位に、熱傷や外傷、他の皮膚疾患の既往を持たない。
3. 幼小児期では非隆起性の赤、紅、ピンクの斑である。
4. 幼小児期では圧迫で消褪する。

以下の2つを十分条件とする。(判断に経過観察を要する)

5. 紅色斑が乳児期に増殖性変化を認めない。
6. 紅色斑が色調以外の異常(硬結、疼痛、拍動など)を認めない。

成人以降では隆起性で、暗赤色を呈することがあり、必要条件の3、4を満たさないことがある。さらに既治療内容によっては、診断が困難な場合があるので、幼小児期の性状が上記であったことを確認したうえで慎重に診断する。必要であれば生検を行い、腫瘍等、その他の皮膚疾患を除外する。

(古川 洋志)

8. 症候群

概説

血管腫・血管奇形症候群

血管性腫瘍と血管奇形においてそれぞれ関連する多数の症候群が知られている^{1,2)}。ISSVA 分類と同様に、血管性腫瘍を区別して考える必要があり、特に血管奇形においては治療方針に関わってくるため、高流速のものと、低流速のものを分離して考える必要がある³⁾。代表的なものを一覧に示す(表 1)。これらは家族性に発症するものと、孤発性に発症するものとある。

Vascular tumors	Vascular malformations	
	Slow-flow	Fast-flow
Infantile hemangioma		
<ul style="list-style-type: none"> ・PHACE syndrome (PHACES association) ・PELVIS syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> ・Sturge-Weber syndrome ・Klippel-Trenaunay syndrome ・Proteus syndrome ・Cutis marmorata telangiectasia congenita (CMTC) ・Adams-Oliver syndrome ・Blue rubber bleb Nevus syndrome (Bean syndrome) ・Maffucci syndrome ・Gorham-Stout syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> ・Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome (Wyburn-Mason syndrome) ・Parkes Weber syndrome ・Rendu-Osler-Weber syndrome (Hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) ・Cobb syndrome ・CM-AVM syndrome ・Cowden syndrome ・Ehlers-Danlos(Type4) syndrome

[文献]

- 1) Enjoras O. et al: Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Cambridge university press, 2007
- 2) Garzon MC. et al: Vascular malformations. Part II: associated syndromes. J Am Acad Dermatol. 2007;56:541-564
- 3) Nozaki T. et al: Syndromes associated with vascular tumors and malformations: a pictorial review. Radiographics. 2013;33:175-195..

PHACE(S)症候群

1978年に Pascual-Castroviejo により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として発表されたのが最初であり、1996年に Frieden らにより PHACE 症候群という概念が提唱された¹⁾。以下に述べる5つないし6つの徴候の頭文字をとっている。

[頻度]

2001年までに130例ほどの報告がある。

[臨床所見と画像所見]

1. P: Posterior fossa malformations(後頭蓋窩の異常)
Dandy-Walker malformation や脳室拡大など
2. H: Hemangioma of the face and neck (顔面・頭頸部領域の乳児血管腫)
乳児血管腫は分節状か、5cm をこえるものが多い。
3. A: Arterial anomalies(動脈の異常)
4. C: Cardiac defects/Coarctation of the aorta(心奇形/大動脈縮窄症)
大動脈瘤、大動脈解離、ASD、VSD など
5. E: Eye/Endocrine anomalies(眼/内分泌異常)
白内障、緑内障、小眼球症、視神経低形成など
6. S: Sternal defect(胸骨欠損)
胸骨欠損を伴うことがあり、PHACES association という呼び方をすることもある。
頭頸部領域に大きな乳児血管腫(とくに5cm以上)がある時は、PHACE 症候群の可能性があり、頭部 MRI、MRA 等の精査をすることが推奨される²⁾。

[文献]

- | | |
|---|--|
| <p>1) Frieden IJ, Reese V, Cohen D.: PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. Arch Dermatol. 1996;132:307-311.</p> | <p>2) Oza VS, Wang E, Berenstein A, Waner M, Lefton D, Wells J, Blei F: PHACES association: a neuroradiologic review of 17 patients. AJNR 2008;29:807-813.</p> |
|---|--|

Klippel-Trenaunay 症候群

1900年にフランスの神経内科医である Klippel とその弟子の Trenaunay の二人により初めて報告された。患肢の骨軟部組織の過成長と低流量性の血管奇形を伴う中胚葉系の異常を示す疾患であり、基本的には非遺伝性疾患とされる^{1,2)}。

[頻度]

1994年までに900例以上の報告があるが、報告されていないもののがかなりあるとされ、実際はもっと多い可能性がある。

[臨床所見]

以下の3徴が特徴的とされる³⁾。

- 1) 地図状ポートワイン斑:患肢の皮膚にCMが広範に広がり、20~30歳までに消退しうる。
- 2) 先天性静脈瘤・深部静脈形成不全:典型的には患肢の外側面に Lateral megavein という拡張した異

常血管がみられる。

- 3) 患肢の骨軟部組織の過成長による肥大：75%以上の症例では片側の下肢であるが、時に上肢や両側にみられるものもある。

[合併症]

深部静脈血栓、肺塞栓症、感染・敗血症、慢性凝固異常、直腸出血・血尿

[文献]

- | | |
|--|--|
| 1) Gloviczki P, Driscoll DJ.: Klippel-Trenaunay syndrome: current management. <i>Phlebology</i> . 2007;22:291-298. | 3) Redondo P, Aguado L, Martínez-Cuesta A.: Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2011;65:893-906. |
| 2) Oduber CE, van der Horst CM, Hennekam RC.: Klippel-Trenaunay syndrome: diagnostic criteria and hypothesis on etiology. <i>Ann Plast Surg</i> . 2008;60:217-223. | |

Sturge-Weber 症候群

1879年にイギリス人神経科医の Sturge により初めて報告され、1922年にイギリス人皮膚科医の Weber が頭蓋骨の単純写真における石灰化の所見とともに報告している。三叉神経分枝領域における顔面のポートワイン斑(毛細血管奇形:CM)と脳軟膜、眼の脈絡膜の血管奇形を特徴とする症候群で、胎生初期の原始血管叢の退縮、発達不全が発症機序として考えられており、大多数は非遺伝性とされる^{1,2)}。

[頻度]

23万人に1人と推定されるが、詳細は不明。

[臨床所見]

顔面のポートワイン斑(CM)は多くは三叉神経第1枝領域±2枝領域である。

1歳までに80%の患者でけいれんを発症し、けいれんにより顔面のCMと反対側の躯幹部に半身麻痺、萎縮を生じうる。

精神発達遅滞が約半数にみられる。

脳軟膜の静脈奇形は顔面のCMと同側であることが多く、頭頂葉、後頭葉、前頭葉の順に多い。これらは顔面のCMの神経枝と関連しており、三叉神経第1枝領域と頭頂葉、第2枝領域と後頭葉、第3枝領域と前頭葉が関連するとされる。

眼の脈絡膜の血管奇形についても顔面のCMと同側であり、70%でみられる。

他に二次性牛眼あるいは緑内障も30%に合併する。

[画像所見]

頭部CTにおける脳溝に沿った線路状の石灰化(tram track)が有名であるが、2歳まではみられないことが多く、造影MRIでの脳溝にそった脳軟膜の血管奇形の造影所見を検出することが有用である。

[文献]

- | | |
|---|--|
| 1) Comi AM.: Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. <i>Neurologist</i> . 2011;17:179-184. | 2) Welty LD.: Sturge-Weber syndrome: A case study. <i>Neonatal Netw</i> . 2006;25:89-98. |
|---|--|

Proteus 症候群

1979年にCohenによって神経皮膚異常を伴う先天性過誤腫性疾患として、最初に報告され、その後1983年にドイツ人の小児科医であるWiedemannによりギリシャ神話の変幻自在の神であるプロテウスから命名された疾患¹⁾。PTEN遺伝子の関与が一部考えられていたが、2011年にLindhurstによりAKT-1 kinaseの変異が報告された²⁾。

[頻度]

2001年までに200例以上の報告がある。

[臨床所見]

共通所見として1)病変がモザイク状に三胚葉いずれにも分布すること、2)進行性の経過をとること、3)非遺伝性の発症であること、が挙げられている。

さまざまな部位の非対称的な骨の過成長に加え、皮下軟部組織の腫脹、結合組織母斑、低流量性の血管奇形を合併する。

生下時には無～軽症状のことが多く、思春期に急激な症状の増悪を来すものが存在する。

診断基準として、A.脳回の結合組織母斑、B.1)線状表皮母斑、2)非対称性の過成長(四肢、脊椎、頭蓋骨、内臓など)、3)10代までに発症する両側卵巣嚢胞腺腫/耳下腺多形腺腫、C.1)脂肪腫あるいは局所的な脂肪欠損、2)血管奇形(毛細血管奇形:CM/ 静脈奇形:VM/ リンパ管奇形:LM)、3)肺嚢胞、4)顔面奇形のうち、Aが1つ、Bのうちの2つか、Cのうちの3つが揃えば診断となる³⁾。

[画像所見]

左右非対称性の骨軟部組織の過成長、脂肪増生、頭蓋拡大、消化管壁肥厚、肺の嚢胞性気腫性変化など

[文献]

- 1) Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E.: The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. Eur J Pediatr. 1983;140:5-12.
- 2) Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK. Et al.: A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. N Engl J Med. 2011;365:611-619.
- 3) Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM Jr, Viljoen DL, Cohen MM Jr.: Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. Am J Med Genet. 1999;84:389-395.

Blue rubber bleb nevus 症候群(Bean 症候群)

1860年にGascoyenが皮膚のVMと消化管出血の合併例を報告したのが最初であるが、1958年のBeanの報告をとって、Bean症候群といわれることがある。皮膚に多発するVMと消化管のVMを特徴とする疾患で、しばしば消化管出血を呈する^{1,2)}。

[頻度]

1999年までに200例以上の報告がある。

[臨床所見]

0.1～5cm程度の青色～黒色のゴム乳首様と例えられるような皮膚のVMが多発してみられる。消化管粘膜のVMにより、消化管出血がみられることがある。

貧血、慢性凝固障害、血胸や腫瘍発生、高カルシウム血症、内臓の血管奇形などを合併した報告もある。白人に多いとされる。

消化管の VM に対しては内視鏡的硬化術やレーザー凝固術、外科切除が適応となりうる。

[画像所見]

消化管造影にてさまざまなサイズの VM に一致したポリープ状の多発欠損がみられる。

単純写真や CT など消化管に多発する静脈石と考えられる石灰化がみられる³⁾。

[文献]

- 1) Nahm WK, Moise S, Eichenfield LF, Paller AS, Nathanson L, Malicki DM, Friedlander SF: Venous malformations in blue rubber bleb nevus syndrome: variable onset of presentation. *J Am Acad Dermatol.*2004; 50:S101-106.
- 2) Wong CH, Tan YM, Chow WC, Tan PH, Wong WK: Blue rubber bleb nevus syndrome: a clinical spectrum with correlation between cutaneous and gastrointestinal manifestations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:1000-1002.
- 3) Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS 3rd: Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. *AJR* 2000;174:597-608.

Gorham-Stout 症候群

1955 年に Gorham と Stout が、骨が自然融解した 24 例の病態を分析し、massive osteolysis という病名を提唱したのが最初である¹⁾。原因不明の骨融解に LM を合併する症候群であり、病因については現在のところ不明である²⁾。

[頻度]

1998 年までに 175 例以上の報告がある。

[臨床所見]

幼児期～若年成人での発症が多い。

骨内に発生する LM で、溶骨性の変化を来とし、病理学的には血管と交通する拡張したリンパ管が骨内に多数みられる。

全身いずれの骨にも生じうるが、溶骨、変形性変化は進行性である。

漿液性胸水や乳び胸水、罹患部位の疼痛がみられる。

インターフェロンやステロイドが有用との報告はあるが、治療についての一定の見解はない。

[画像所見]

原因不明の溶骨性病変。初期には限局した骨粗鬆症がみられることがある。

[文献]

- 1) Gorham LW, Stout AP: Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomatosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1955;37-A:985-1004.
- 2) Patel DV: Gorham's disease or massive osteolysis. *Clin Med Res.*2005;3:65-74.

Maffucci 症候群

1881年にイタリアの病理学者 Maffucci により最初に報告された疾患で、中胚葉性組織の形成異常が考えられている。多発内軟骨腫症と軟部組織の多発低流量性血管奇形(主に VM、まれに LM)を合併する疾患である¹⁾。

[頻度]

2004年までに180例の報告がある。

[臨床所見]

80%の患者が思春期頃までに発症する。(25%は1歳まで)

手足の短管骨に好発し、半数が片側性である。

著明な変形を来すことが多い。

若年性の卵巣顆粒膜細胞腫との関連がいわれている。

内軟骨腫の悪性転化が15-20%で見られるが、小児期での悪性転化は少ない。

Glioma や卵巣癌、膀胱癌などの悪性腫瘍の発生率が上昇し、長期的なフォローアップが必要である。

[画像所見]

手足の短管骨の多発内軟骨腫症および軟部組織の低流量型血管奇形(静脈石などがみられる)²⁾。

[文献]

- | | |
|--|---|
| 1) Albrechts AE, Rapini RP: Malignancy in Maffucci's syndrome. Dermatol Clin. 1995;13:73-78. | 2) Zwenneke Flach H, Ginai AZ, Wolter Oosterhuis J.: Best cases from the AFIP. Maffucci syndrome: radiologic and pathologic findings. Radiographics. 2001;21:1311-1316. |
|--|---|

Parkes Weber 症候群

1907年にイギリス人皮膚科医である Parkes Weber が、片側肥大を伴う血管性病変として発表したのが最初である。患肢の過成長にびまん性の小さな AVF ないし AV shunt を伴う症候群である。Klippel-Trenaunay 症候群との混同がみられるが、Klippel-Trenaunay 症候群は低流速の血管奇形を合併するのに対し、本症候群では高流速の血管奇形の合併である。これらはできるだけ区別して考えられるべきである¹⁾。

[頻度]

Klippel-Trenaunay syndrome 症候群との混同があったため、不明である。

[臨床所見]

Klippel-Trenaunay 症候群に類似するが、患肢、とくに関節周囲の多数の小さな AVF、AV-shunt を合併するのが特徴である。

血中の酸素分圧が高いために生じる皮膚の pseudo-Kaposi sarcoma(pseudo-CM)や皮膚の温感、リンパ浮腫などを合併することがある。

高流速であるため、進行例では高心拍出性心不全を呈することがある。

ただし、明確に Klippel-Trenaunay 症候群と区別するのが難しい症例もある。

[画像所見]

CT angiography、MR angiography、血管造影:関節周囲に淡い AVF 様の濃染がみられることが特徴である²⁾。

[文献]

- 1) Ziyeh S, Spreer J, Rössler J, Strecker R, Hochmuth A, Schumacher M, Klisch J.: Parkes Weber or Klippel-Trenaunay syndrome? Non-invasive diagnosis with MR projection angiography. Eur Radiol. 2004;14:2025-2029.
- 2) Dubois J, Alison M.: Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. Pediatr Radiol. 2010;40:895-905.

Rendu-Osler-Weber 症候群(遺伝性出血性末梢血管拡張症: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT)

1896年に Rendu が最初に報告し、その後 1901年に Osler、1907年に Weber がそれぞれ発表した症候群である。皮膚や粘膜の小血管の拡張を特徴とし、それにより鼻出血や消化管出血を生じる常染色体優性形式の遺伝性疾患¹⁾。

[頻度]

10万にあたり1~2人とされる。

[臨床所見]

血管内皮細胞の細胞間隙が消失し、毛細血管と細小静脈の血管壁や周囲組織の形成不全により血管腔が拡張する。

60%の患者は16歳までに症状が発現する。

ENG、ALK、Smad4の異常等により5型に分類されている。

最も頻度が高いのがHHT1でENGの異常であり、肺のAVM/AVFの頻度が高い。

診断基準に1.くりかえす鼻出血、2.多発血管拡張(口唇、口腔底、指、鼻)、3.臓器のAVM/AVF(肺、肝臓、脳、脊髄)、4.一親等までの家族歴があり、これらの3つ以上があれば、確定。2つ以上で疑いとなる。

TGF-βの異常を伴う疾患の一つである(表)。

	Disorder	Responsible gene
Cardiovascular disease	Rendu-Osler-Weber syndrome	ENG, ALK, Smad4
	Marfan syndrome	TGFBR1, TGFBR2, FBN1
	Loeys-Dietz syndrome	TGFBR1, TGFBR2
	Arterial tortuosity syndrome	SLC2A10
	Ehlers-Danlos syndrome (Type4)	COL3A1
	Familial thoracic aortic aneurysms	TGFBR1, TGFBR2, ACTA2,
Malignant tumor	Juvenile polyposis	ENG, Smad4, BMPR1A
	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer	TGFBR2
	Bennayan-Riley-Ruvalcaba syndrome	BMPR1A
	Cowden disease	BMPR1A

[画像所見]

肺、肝臓、中枢神経などの AVM/AVF

[文献]

1. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE.: Hereditary management, and pathogenesis. *Genet Med.* 2011;13:607-616.
hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis,

血管-体節症候群(Vascular metameric syndrome)

脊椎動物は胎生 20 日頃に中胚葉の segment である体節が決定される。同じレベルの体節では、中胚葉・神経堤細胞はそれぞれ同じレベルの血管内皮、中膜に遊走・分化する。一つの体節に異常が生じると、それに所属している神経・皮膚・血管などが同時に障害を受けるという概念である¹⁾。

[臨床所見]

Wyburn-Masson 症候群は脳・網膜の AVM/AVF と同じ体節に由来する顔面、Cobb 症候群は脊髄の AVM/AVF と同じ体節に由来する皮膚の血管奇形の合併を伴い、それぞれ cerebral arteriovenous metameric syndrome(CAMS)、spinal arteriovenous metameric syndrome(SAMS)ともよばれる^{2,3)}。

[画像所見]

脳脊髄、頭頸部などの AVM/AVF

[文献]

- 1) Krings T, Geibprasert S, Luo CB, Bhattacharya JJ, Alvarez H, Lasjaunias P.: Segmental neurovascular syndromes in children. *Neuroimaging Clin N Am.* 2007;17:245-258.
- 2) Bhattacharya JJ, Luo CB, Suh DC, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias P.: Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as Cerebrofacial Arteriovenous Metamerich Syndromes (CAMS). A New Concept and a New Classification. *Interv Neuroradiol.* 2001;30:5-17.
- 3) Cobb S. Hemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamer. *Ann Surg* 1915;65:641-649.

(野崎 太希)

第 2 章

Clinical Questions and Answers

CQ 1 乳児血管腫および血管奇形は周囲組織の肥大を誘発するか？

乳児血管腫では周囲組織の肥大は誘発しないが、血管奇形の一部で誘発するものがある。

解説

乳児血管腫には脚延長や脚短縮をきたすものはあまり見られない。これに対し、下記に挙げるような血管奇形の一部に脚延長や脚短縮をきたすものがある。

- 1) Parkes Weber 症候群 (fast-flow type の混合型血管奇形) における患肢の進行性肥大 (CQ2 参照)。200 例の fast-flow の血管奇形のうち脚延長を来した 3 例は、いずれも Parkes Weber 症候群であったという報告がある¹⁾。
- 2) Klippel-Trenaunay 症候群 (slow-flow type の混合型血管奇形) における患肢の進行性肥大 (CQ2 参照)。
- 3) 非進行性の先天性患肢肥大にびまん性 CM が見られるもの。
- 4) 皮膚・筋肉・関節に広く進展し疼痛や慢性凝固異常を伴う VM。廃用性萎縮で脚の成長不全を示す場合がある。
- 5) Servelle-Martorell 症候群。slow-flow type の血管奇形で、患肢の短縮を伴う。

検索式**PubMed**

- #1 hemangioma OR vascular malformations
- #2 infant
- #3 hyperplasia OR hypertrophy OR enlarge*
- #4 around OR surround* OR neighbor*
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]; "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管腫/AL or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 肥大/TH or 肥大/AL or 過形成/TH or 過形成/AL
- #3 周囲/AL or 周辺/AL or 周り/AL
- #4 #1 and #2 and #3 and (PT=会議録除く)

参考文献

- 1) VA0132 Enjolras O, Chapot R, Merland JJ. Vascular anomalies and the growth of limbs: a review. J Pediatr Orthop B 2004;13:349-357. (level V)

CQ 2 血管奇形に合併しやすい症候群はどのようなものがあるか？
血管奇形の各タイプに多様な症候群がある。

解説

血管奇形を症状の一つとして含む症候群には様々なものがある。以下に血管奇形のタイプ(CM, LM, VM, AVM)毎に代表的な症候群を挙げる。

1. CM(ポートワイン斑・毛細血管拡張症)に関する症候群

Sturge-Weber 症候群

三叉神経第1枝領域における顔面のポートワイン斑(第1枝領域以上に広がることもあり)と脳軟膜の血管異常、緑内障の合併。皮膚病変の近傍の骨、軟部組織の過成長や肥大がみられることもある¹⁾。

Klippel-Trenaunay 症候群

CM・LM・VMなどslow-flow typeの混合型血管奇形。典型的には、地図状ポートワイン斑、先天性静脈瘤・深部静脈形成不全・辺縁静脈遺残などの静脈形成異常、及び患肢骨軟部組織の過成長による肥大を特徴とする。合併症に、深部静脈血栓症・肺塞栓、感染・敗血症、慢性凝固異常、直腸出血・血尿などがある。よく類似したものにParkes Weber症候群があるが、動静脈瘻を含むfast-flow typeの混合型血管奇形であり肺塞栓の危険性は低い²⁾。

遺伝性出血性末梢血管拡張症(Rendu-Osler-Weber disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia)

皮膚・粘膜の毛細血管拡張や脳・内臓のAVMを合併することが多い。常染色体優性遺伝形式を示す。現在染色体上の責任領域として5領域が報告されている³⁾。

- 1) HHT1は、最も頻度が高く、9番染色体上のendoglin(ENG)遺伝子の変異で、他の型と比較して肺・脳のAVMの合併率が高い。
- 2) HHT2は12番染色体上のALK1遺伝子の変異でおこる。HHT1とは発症時期が遅い点、肺におけるAVMの合併率が低く、逆に肝臓におけるAVMの合併率が高い点で異なる。
- 3) HHT3はHHT1とHHT2との中間程度の頻度で肺におけるAVMを伴い、かつ肝臓で高頻度にAVMを伴う。HHT3は5番染色体上の5q31.3と5q32との間に責任遺伝子が存在するが、まだ同定されていない。
- 4) 肺や鼻腔、中枢神経系にAVMを伴うHHT1-3とは異なる家系が存在し、HHT-4とされている。7p14の7Mbまで責任遺伝子の領域がしぼられているが、遺伝子の同定にはいたっていない。
- 5) 若年性ポリポーシスにAVMを伴う症例があり、juvenile polyposis/hereditary hemorrhagic telangiectasia(JPHT)とされる。18番染色体上のSMAD4が責任遺伝子である。

Proteus 症候群

様々な部位の非対称的な骨の過進展に皮下軟部腫瘍、結合織母斑、血管奇形が合併する症候群。複雑な奇形で、モザイク状の分布、弧発性、進行性の経過が共通所見である。特異所見のカテゴリーは以下のA, B, Cに分けられる。

- A) 脳回状の結合織母斑

- B-1) 線状表皮母斑
 - B-2) 非対称性の過成長
 - B-3) 10代までに発生する両側卵巢嚢胞腺腫または耳下腺単形性腺腫
 - C-1) 脂肪腫あるいは局所的な脂肪欠損
 - C-2) 血管奇形(CM/VM/LM)
 - C-3) 肺嚢胞
 - C-4) 顔面奇形
- A か、B の中の 2 個か、C の中の 3 個が揃えば Proteus 症候群といえる⁴⁾。

先天性血管拡張性大理石様皮膚斑(Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (CMTC))

弧発性の特発性疾患で、網状の血管拡張症、患肢の萎縮がみられる⁵⁾。

Adams-Oliver 症候群

CMTC と頭部皮膚欠損、四肢末端の形成異常が合併する⁶⁾。

2. VM に関連する症候群

Bean 症候群、Blue Rubber Bleb Nevus 症候群

皮膚に多発する VM と消化管の VM の合併で、しばしば消化管出血を来す⁷⁾。

Maffucci 症候群

VM と内軟骨腫の合併で、悪性腫瘍も合併することがある⁸⁾。

3. AVM に関連する症候群

Parkes Weber 症候群

患肢のびまん性 AVF 及び過成長(脚長差の原因)、皮膚の赤色調(pseudo CM)、皮膚の温感、リンパ浮腫等が合併する。進行例で高拍出性心不全を起こし得る⁹⁾。

Cobb 症候群

同じ体節由来の脊髄と皮膚両者にみられる AVM¹⁰⁾

Wyburn-Mason 症候群(Bonnet-Dechaume-Blanc 症候群)

脳、網膜、顔面などに AVM があり、顔面の歪み、てんかん、歯肉出血、視覚障害、脳出血をひきおこす¹¹⁾。

CM-AVM 症候群

RASA-1 遺伝子の変異が原因となる家族性に CM と AVM が合併する症候群。全身にピンク色から褐色の丘疹が多発し、四肢あるいは体幹に AVM が合併する例が多い¹²⁾。

4. LM に関連する症候群

Gorham-Stout 症候群

骨内に発生する LM で、溶骨性の変化をきたす。血管と交通する拡張したリンパ管を骨内に多数認める。慢性的な凝固能異常の原因となる¹³⁾。

検索式

PubMed

- #1 vascular malformations/complications
- #2 syndrome OR syndromes
- #3 skin malformations
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 #4 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])AND (“1980”[DP]: “2009”[DP])

医中誌

- #1 (血管奇形/AL and SH=合併症) or (@動静脈奇形/TH and SH=合併症) or (リンパ管腫/TH and SH=合併症) or (ポートワイン母斑/TH and SH=合併症)
- #2 (症候群/TH or 症候群/AL or syndrome/AL or syndromes/AL)
- #3 #1 and #2 AND (PT=会議録除く)

参考文献

- 1) VA0179 Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci.* 2008;35:301-307. (levelV)
- 2) VA0052 Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, et al. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:28-36. (levelV)
- 3) VA0107 Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J.* 2003;79:18-24 (levelV)
- 4) VA0156 AtalarMehmet H, CetinAli, KelkitSeref, BuyukayhanDerya. Giant fetal axillo-thoracic cystic hygroma associated with ipsilateral foot anomalies. *Pediatrics Int.* 2006;48:634-637. (levelV)
- 5) VA0062 Devillers AC, deWaard-can der Spek FB, Oranje AP. Cutis marmorata telangiectatica congenital: clinical features in 35 cases. *Arch Dermatol.* 1999;135:34-38. (levelV)
- 6) VA0029 Dyall-Smith D, Ramsden A, Laurie S. Adams-Oliver syndrome: aplasia cutis congenital, terminal transverse limb defects and cutis marmorata telangiectatica congenital. *Australas J Dermatol.* 1994;35:19-22. (levelV)
- 7) VA0223 Nobuhara Y, Onoda N, Fukai K, Hosomi N, Ishii M, Wakasa K, Nishihara T, Ishikawa T, Hirakawa K. TIE2 Gain-of-Function Mutation in a Patient with Pancreatic Lymphangioma Associated with Blue Rubber-Bleb Nevus Syndrome: Report of a Case. *Surgery Today.* 2006;36:283-286. (levelV)
- 8) VA0134 Shepherd V, Godbolt A, Casey T. Maffucci's syndrome with extensive gastrointestinal involvement. *Aust J Dermatol.* 2005;46:33-37. (levelV)
- 9) VA0132 Enjolras O, Chapot R Merland JJ. Vascular anomalies and the growth of limbs: a review. *J Pediatr Orthop B.* 2004;13:349-357. (levelV)
- 10) VA0197 Romeo F, Toscano S, Santangelo M, Fumai V, Maddalena G. Spontaneous cervical extradural hematoma in a cutaneo-meningospinal angiomatosis (Cobb syndrome): case report. *J Neurosurg Sci.* 2009;53:59-61. (levelV)

- 11) VA0158 Dayani PN, Sadun AA. A case report of Wyburn-Mason syndrome and review of the literature. *Neuroradiology*. 2007;49:445-456. (levelIV)
- 12) VA0120 Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Dompmartin A, Watanabe S, Vanwijck R, Vikkula M. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet*. 2003;73:1240-1249. (levelIV)
- 13) VA0177 Radhakrishnan K, Rockson SG. Gorham's disease: an osseous disease of lymphangiogenesis? *Ann NY Acad Sci*. 2008;1131:203-205. (levelIV)

CQ 3 乳児血管腫および血管奇形は心不全を誘発するか？**乳児血管腫の一部や fast-flow type の血管奇形では心不全を誘発するおそれがある。****解説**

非常に血流の豊富な乳児血管腫や fast-flow type の血管奇形では高拍出性心不全を合併する場合がある。乳児血管腫のうち下肢・臀部・会陰部などの病変で難治性潰瘍、鎖肛などの泌尿生殖器や仙骨部異常を合併する亜型¹⁾や多発性・びまん性の病変で特に肝血管性腫瘍を合併するもの²⁾、rapid involuting congenital hemangioma(RICH)³⁾、血管奇形では生後早期から存在する AVM や大型の AVM、Parkes-Weber 症候群などで心不全の合併が見られる⁴⁾。

検索式**PubMed**

- #1 hemangioma OR vascular malformations
- #2 infant
- #3 heart failure/complications
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 #4 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])AND (“1980”[DP]: “2009”[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管腫/AL or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 心不全-うっ血性/TH or 心不全-拡張期/TH
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (CK=乳児(1～23ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12)) AND (PT=会議録除く)

参考文献

- | | |
|---|---|
| <p>1) VA0169 Mulliken JB, Marler JJ, Burrows PE, Kozakewich HP. Reticular infantile hemangioma of the limb can be associated with ventral-caudal anomalies, refractory ulceration, and cardiac overload. <i>Pediatr Dermatol</i> 2007;24:356-362. (level V)</p> <p>2) VA0127 O'Hagan AH, Irvine AD, Sands A, O'Donoghue D, Casey F, Bingham EA. Miliary neonatal hemangiomatosis with fulminant heart failure and cardiac septal hypertrophy in two infants. <i>Pediatr Dermatol</i> 2004;21:469-472. (level V)</p> | <p>3) VA0105 Konez O, Burrows PE, Mulliken JB, Fishman SJ, Kozakewich HP. Angiographic features of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). <i>Pediatr Radiol</i>, 2003;33:15-19. (level V)</p> <p>4) VA0086 Recto MR, Elbl F. Transcatheter coil occlusion of a thoracic arteriovenous fistula in an infant with congestive heart failure. <i>Tex Hear Inst J</i> 2001;28:119-121. (level V)</p> |
|---|---|

**CQ4 乳児血管腫および血管奇形の診断にどの画像検査をおこなうべきか？
カラードブラ、パルスドブラを含む超音波検査、およびMRIが推奨される。****解説**

乳児血管腫及び血管奇形の画像診断については、臨床的に確定できないもの、鑑別が困難なもの、あるいは病変の広がり診断、治療適否の判断や治療計画などを目的として行われることが多い。超音波検査においては、カラードブラやパルスドブラによる血流波形分析を用いることでvascular channel およびシャントの有無などの評価が可能であるが、深在性病変や大きな病変の広がり診断は難しくなる。乳児血管腫と血管奇形の鑑別に超音波検査が有用であるかを調べた検討では、充実成分の有無で単変量解析および多変量解析において有意差がみられ、乳児血管腫においては充実成分が存在することが多いことが示唆されている¹⁾。またAVMとVMやLM、乳児血管腫との単変量解析において平均動脈流速に有意差がみられ、AVMで高いことが示されている¹⁾。また、血管密度およびドブラシフトの程度での116例での検討では乳児血管腫とそれ以外の軟部腫瘍の鑑別は感度84%、特異度98%で可能であったとされる²⁾。

MRIは質的診断および広がり診断においてすぐれるが、血流分析までは難しい。MRIの有用性を調べた検討では、T1強調画像、T2強調画像およびMR angiography (MRA)を用いることで、信号パターンや静脈石の有無、Flow-voidの有無、異常血管構造、動脈・静脈の拡張程度やその有無で血管奇形の鑑別に有用であったとされる³⁾。通常のMRIのみでは血管奇形の分類の鑑別までには至らなかったとされる報告もあるが⁴⁾、通常のMRIに加えて3D-dynamic造影MRIを用いることで鑑別および術前の治療のプランニングに有用であったとの報告もある⁵⁾⁶⁾。またVMとそれ以外の血管奇形の鑑別において、非造影MRIのみでは感度100%、特異度24-33%であったのが、Dynamic造影MRIを併用することで感度83%、特異度95%と特異度が著しく上昇した報告もある⁷⁾。なお、MRIの撮像方法については施設により撮像機種や性能が異なることから、一概に撮像シーケンスを推奨することはできないが、上記に記載したT1強調画像、T2強調画像、脂肪抑制T2強調画像ないしSTIR、造影(とくにDynamic撮影)が拡がりおよび血流・血管の描出にすぐれるとの報告があり有用な可能性がある⁶⁾。

CTについては3D再構成画像を用いることで乳児血管腫と血管奇形の鑑別に有用であったと報告がある⁸⁾ように、血管の評価にDynamic CT angiography (CTA)が有用ではあるが、軟部組織のコントラスト分解能が低いこと、および放射線被曝があることが難点である。

核医学検査については全身を評価するのに有用とされるが、すべての施設で行うことができる訳ではないことや、空間分解能が高くないこと、検査が煩雑であること、放射線被曝があることなどが弱点である。血液プールシンチグラフィ、リンパ管シンチグラフィを併用で施行した検討において、血管奇形の鑑別の診断精度が全体で91%であったとされる報告がある⁹⁾。

単純X線撮影については静脈奇形における静脈石の検出、骨病変の評価には有用である。カテーテルを用いた血管造影(動脈造影)については侵襲的でもあり、ルーチンの診断目的に行うべきではないが、血管内治療が考慮される症例における治療適否の判断や治療計画、あるいは血管奇形としては非典型的な所見を示す場合に有用となり得る¹⁰⁾。また、静脈奇形では硬化療法の際の直接穿刺による血管造影が確定診断の役割を担う面もある。

放射線被曝を伴う検査については、乳児血管腫および血管奇形の診断が成長発達期にある乳幼児や小児を対象とすることが多く、ALARA カンファレンス*で提唱された「合理的に達成可能な範囲でできる限り低くする」という原則にのっとり、被曝について特に考慮した上で検査されなければならない¹¹⁾。

注釈 *ALARA カンファレンス: 2001年8月に米国小児放射線学会から発表された放射線被曝低減についての会議および宣言で、「As Low As Reasonably Achievable」の略。合理的に達成可能な限りにおいて低線量で撮影するということである。

検索式

PubMed

- #1 “Diagnostic Imaging”
- #2 “infant”
- #3 sensitivity and specificity
- #4 hemangioma/diagnosis OR vascular malformations/diagnosis
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
- #6 #5 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])AND (“1980”[DP]: “2009”[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管腫/AL or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 (画像診断/TH or 画像診断/AL) or SH=画像診断
- #3 感度と特異度/TH
- #4 #1 and #2 and #3 AND (PT=会議録除く)

参考文献

- | | |
|---|--|
| <p>1) VA0072 Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP et al. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. <i>Radiology</i>. 2000;214:747-754. (level IV)</p> <p>2) VA0056 Dubois J, Patriquin HB et al. Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using doppler sonography. <i>AJR</i>. 1998;171:247-252. (level V)</p> <p>3) VA0002 Rak KM, Yakes WF et al. MR imaging of symptomatic peripheral vascular malformations. <i>AJR</i>. 1992;159:107-112. (level V)</p> <p>4) VA0078 Kern S, Niemeyer C et al. Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations. <i>Acta Radiologica</i>. 2000;41:453-457. (level V)</p> <p>5) VA0145 Ohgiya Y, Hoshimoto T et al. Dynamic MRI</p> | <p>for distinguishing high-flow from low-flow peripheral vascular malformations. <i>AJR</i>. 2005;185:1131-1137. (level V)</p> <p>6) VA0115 Herborn CU, Goyen M et al. Comprehensive time-resolved MRI of peripheral vascular malformations. <i>AJR</i>. 2003;181:729-735. (level V)</p> <p>7) VA0094 Rijswijk CS, Linden E et al. Value of dynamic contrast-enhanced MR imaging in diagnosing and classifying peripheral vascular malformations. <i>AJR</i>. 2002;178:1181-1187. (level V)</p> <p>8) VA0143 Bittles MA, Sidhu MK et al. Multidetector CT angiography of pediatric vascular malformations and hemangiomas: utility of 3-D reformatting in differential diagnosis. <i>Pediatr Radiol</i>. 2005;35:1100-6. (level V)</p> |
|---|--|

- 9) VA0205 Kim YH, Choi JY, Kim YW. et al.
Characterization of congenital vascular malformation
in the extremities using whole body blood pool
scintigraphy and lymphoscintigraphy. *Lymphology*.
2009;42:77-84. (level V)
- 10) VA0018 Burrows PE, Mulliken JB et al. Childhood
hemangiomas and vascular malformations:
angiographic differentiation. *AJR*. 1983;141:483-488.
(level V)
- 11) VA0234 Slovis TL, Hall ET et al. ALARA conference
executive summary. *Pediatr Radiol*. 2002;32:221.

CQ5 乳児血管腫および血管奇形の鑑別に病理組織学的診断は有益か？

病理組織学的診断は有用である。特に GLUT-1 は乳児血管腫の特異的マーカーとして血管奇形との鑑別に有用である。

解説

乳児血管腫には増殖期(proliferating phase), 退縮期(involuting phase), 退縮後(involutated phase)の3時期が存在する。乳児血管腫の proliferating phase においては、血管奇形にはみられない血管内皮細胞の増生がみられ、組織学的に両者の鑑別は比較的容易であるが、involuting, involuted phase の乳児血管腫と血管奇形の組織学的鑑別は困難なことが多い¹⁾。最近、乳児血管腫にグルコーストランスポーターの一種である GLUT-1 陽性像が感度 97%、特異性 100%でみられることが示されている¹⁾。乳児血管腫の proliferating, involuting, involuted の3時期いずれでも GLUT-1 は陽性で、GLUT-1 の免疫染色を行うことで両者の鑑別は可能である¹⁾。古典的には巨大血管腫に Kasabach-Merritt 現象が合併することがいわれてきたが、最近の見解では、乳児期の血管性腫瘍で Kasabach Merritt 現象を伴う可能性の高いものとして Kaposiform hemangioendothelioma と tufted angioma が報告されている。いずれも GLUT-1 陰性である点で乳児血管腫と鑑別可能である²⁾³⁾⁴⁾。Kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma では、いずれも結節性に内皮細胞様の細胞が増生する。ところがリンパ管内皮マーカーである D2-40 が Kaposiform hemangioendothelioma では結節末梢部の細胞に陽性であるのに対し、tufted angioma では結節内の細胞には陰性である⁴⁾(いずれも特異性、感度 100%)ことより両者は鑑別可能である。Kasabach Merritt 現象は適切な処置を行わなければ生命予後に関わるため、乳児血管腫と Kasabach-Merritt 現象を起こし得る病変との鑑別は重要である。その病理学的な鑑別診断には HE 染色による通常の組織学的検索に加えて、GLUT-1、D2-40 による免疫組織化学的検索が有用である。特に GLUT-1 は特異性、感度ともに高い乳児血管腫のマーカーであり、乳児血管腫として非典型的な病変との鑑別に有用である。

検索式**PubMed**

- #1 hemangioma/pathology OR vascular malformations/pathology
- #2 diagnosis,differential
- #3 infant
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 #4 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (“1980”[DP]: “2009”[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管腫/AL or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 臨床検査/TH or 病理診断/AL or SH=病理学
- #3 鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL
- #4 #1 and #2 and #3 AND (PT=会議録除く)

参考文献

- 1) VA0070 North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol.* 2000;31:11-22. (level IVb)
- 2) VA0139 Debelenko LV, Perez-Atayde AR, Mulliken JB, Liang MG, Archibald TH, Kozakewich HP. D2-40 immunohistochemical analysis of pediatric vascular tumors reveals positivity in kaposiform hemangioendothelioma. *Mod Pathol.* 2005;18(11):11454-11460. (level IVb)
- 3) VA0125 Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, Stoler MH, Folpe AL, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(5):559-568. (level IVb)
- 4) VA0152 Arai E, Kuramochi A, Tsuchida T, Tsuneyoshi M, Kage M, Fukunaga M, Ito T, Tada T, Izumi M, Shimazu K, Hirose T, Shimizu M. Usefulness of D2-40 immunohistochemistry for differentiation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *J Cutan Pathol.* 2006;33:492-497. (level IVb)

CQ6 血管腫・血管奇形で合併する血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象か？

乳児において血液凝固障害を合併するのは乳児血管腫ではなく、カボジ型血管内皮細胞腫(Kaposiform Hemangioendothelioma, KHE)あるいは tufted angioma と考えられている。血管奇形のうち、広範囲の venous malformation や Klippel Trenaunay 症候群等では血液凝固異常が見られることがあるが、拡張血管内における血栓形成に伴う局所凝固因子消費が主たる病態であり、血小板の減少はごく軽度で凝固因子に異常が認められる。Kasabach-Merritt 現象は血管性腫瘍内での血小板大量消費が主たる病態であり、血管奇形に生じる血液凝固異常とは自然経過も治療方針も異なるため、混同しないよう注意が必要である。

解説

Kasabach-Merritt 現象とは Kasabach-Merritt 症候群の別称であり、1940 年に初めて報告¹⁾された症例と同様の症状を呈する病態を称した疾患概念である。Kasabach-Merritt 現象という名称は、本疾患が独立した症状の組み合わせを意味する症候群ではなく、血管性腫瘍内で生じている現象により引き起こされる病態であるため、1997 年に症候群ではなく現象と呼称すべき、と提唱され²⁾それ以来使用されている。

Kasabach と Merritt による報告¹⁾は、2 ヶ月男児の左大腿に巨大な血管腫が発生し、病理学的には spindle-shaped cell と cellular intercapillary tissue により分けられた毛細血管群を特徴としており、放射線照射により治療したという内容である。Kasabach-Merritt 現象を生じる血管性腫瘍は病理学的に乳児血管腫とは異なると報告^{2,3)}されて以来、Kaposiform Hemangioendothelioma (KHE) あるいは Tufted Angioma (TA) において Kasabach-Merritt 現象が発生し、乳児血管腫においては発生しないという expert opinion⁴⁾が一般的になっているが、報告の内容は『Kasabach-Merritt 現象を生じた血管性腫瘍は乳児血管腫ではない』であって『乳児血管腫に Kasabach-Merritt 現象は生じない』ではないので、注意が必要である。

Kasabach-Merritt 症候群という名称で近年まで多くの報告がなされているが、報告の中には original の報告と同じ乳児期の異常な血管内皮細胞による腫瘍内での急性血小板消費による病状もあれば、成人例の広範囲な血管奇形に発生した慢性的な凝固因子消費による病状も含まれ、巨大血管腫と称する病態は均一のものではなく、そのため治療方針も報告により異なっている。近年これを是正する報告⁵⁾がなされ、広範囲の venous malformation や Klippel Trenaunay 症候群に生じる血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象とは異なる病態として対応を考えると expert opinion が一般的になっている。

ただし、いずれの報告も Mulliken JB を中心とする Boston と、Enjolras O を中心とする Paris からの報告が引用されており、RCT や Cohort study は存在していない。

その点で case series や expert opinion の域を出ず、エビデンスレベルは ないし と評価される。『血管腫・血管奇形で合併する血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象か？』という CQ に対する回答は『科学的根拠を持って、異なる』と言えるわけではないが、『科学的根拠は高いわけではないが、Kasabach-Merritt 現象が生じている血管性腫瘍は乳児血管腫ではなく、血管奇形に合併する血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象と呼称しない方が適切』と考えられた。

PubMed

- #1 “hemangioma/complications OR vascular malformations/complications”
 #2 “infant”
 #3 “Blood Coagulation Disorders”
 #4 #1 AND #2 AND #3
 #5 #4 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (“1980”[DP]: “2009”[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管腫/AL or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or
 ポートワイン母斑/TH
 #2 血液凝固異常/TH
 #3 #1 and #2 AND (PT=会議録除く)

参考文献

- | | |
|--|--|
| <p>1) VA0235 Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. <i>Am J Dis Child.</i> 1940;59:1063-1070. (level V)</p> <p>2) VA0048 Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 1997;100:1377-1386. (level V)</p> <p>3) VA0044 Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have “true” hemangioma. <i>J Pediatr.</i> 1997;130:631-640. (level V)</p> | <p>4) VA0124 Mulliken JB, Anupindi S, Ezekowitz RAB, Mihm M. Case 13-2004: A Newborn Girl with a Large Cutaneous Lesion, Thrombocytopenia, and Anemia. <i>N Engl J Med</i> 2004;350:1764-1775. (level V)</p> <p>5) VA0098 Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C et al. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach–Merritt syndrome. <i>Clin Lab Haematol</i> 2002;24:243-251. (level V)</p> |
|--|--|

CQ7 乳児血管腫における潰瘍形成に有効な治療法は何か？

推奨グレード (文中に記載)

抗生剤局所投与、抗生剤全身投与、ドレッシング剤は推奨される(C1)が、レーザー治療、ステロイドは推奨されない(C2)。血小板由来成長因子製剤は症例の集積が少なく、判断不能である。

解説

Chamlin ら¹⁾の1096例の乳児血管腫患者を対象に多施設での前向きコホート研究における横断分析によると、出血があるなしを含めた潰瘍合併例は173症例(15.8%)、年齢の中央値は4.0ヶ月、(SD値8.5、平均6.6ヶ月)で、潰瘍性血管腫患者(中央値3.5か月、平均3.98ヶ月)は初診時年齢が非潰瘍血管腫患者より有意に低かった。

部位は71例中21例(30%)が下口唇、100例中25例(25%)が頸部、93例中46例(50%)が肛門性器部位であり、上眼瞼は統計的に最も潰瘍化しにくい($p=0.0140$)。

局在では、混合性(mixed)では潰瘍のものが有意に多く、形態解析では潰瘍血管腫は分画型(segmental)が多かった。出血は78病変(41%)であり、軽度56病変(29%)、中等度11病変(6%)、高度4病変(2%)、高度出血は3病変が四肢、顔面が1病変、2症例で家庭での出血。2症例は臨床的に重篤な出血であり入院輸血を必要とした。潰瘍時のstageは初期増殖期が67病変(35%)、平坦期が43病変(22%)、退縮期が24病変(13%)であった。潰瘍を伴う血管腫は治療を必要とし($OR=6.86, 95\% CI 3.70-12.71, p<0.0001$)、潰瘍合併のない血管腫は臨床的に経過観察($OR=19.01, 95\% CI 11.23-28.88, p<0.0001$)であった。

潰瘍性血管腫は創傷ケア、パルス色素レーザー($OR=2.03, 95\% CI 1.19-3.46, p<0.0091$)が行われる傾向があり、非潰瘍血管腫は局所糖質ステロイド投与($OR=2.57, 95\% CI 1.49-4.43, p<0.0007$)、切除術($OR=2.04, 95\% CI 1.08-3.86, p<0.0286$)が行われたとしている。

【治療法】

抗生剤局所投与、抗生剤全身投与、ドレッシング剤、レーザー治療(ダイレーザー、アルゴン、NdYAG、KTP)、ステロイド、血小板由来成長因子製剤などが挙げられる。

抗生剤の局所投与および/もしくは全身投与: 推奨グレード C1

Kim ら²⁾は潰瘍化した血管腫に対して、抗生剤外用を40例に投与し、better 37例(92.5%)、worse 0例、no change 3例(7.5%)で、抗生剤全身投与を26例に行い、better 24例(92.3%)、worse 2例(7.7%)、no change 0例と報告した。

Wananukul ら³⁾は、41例の潰瘍化した血管腫に対して、抗生剤外用および/もしくは抗生剤全身投与を行い、19例(46%)が改善した。

治癒に要する日数として、Pandey⁴⁾らは潰瘍形成した 608 例に対し外用抗生剤軟膏(ムピロシン、フシジン酸、シソマイシンもしくはメロニダゾール)を、さらに 10cm²を超える病変には全身投与(アモキシクラブ 20-40mg/kg/day)を投与したところ、superficial 32.63±13.06 日、mixed 42.89±19.89 日、extensive 57.03±16.12 日、全体の平均は 40.09±19.41 日で 3 グループに有意差を認めた(p < 0.05)。かれらはまた 10cm²より大きい病変で治癒にかかる期間は 10cm²より小さい病変より有意に長かった(p < 0.05)とも報告している。

ドレッシング剤: **推奨グレード C1**

Kim ら²⁾は、25 例に創傷被覆材を用い、better 23 例(92%)、worse 0 例、no change 2 例(8%)であった。Oranje ら⁵⁾は 8 例にポリウレタンフィルムを貼付し、全例で速効性の疼痛改善と 1~2 ヶ月での潰瘍の治癒を認めた。Bauland ら⁶⁾は、非固着性抗生剤含有創傷被覆材は 41 例で用い、26 例(63.4%) good, 5 例(12.2%) moderate, 10 例(24.4%)あまり変化なしと報告した。

レーザー治療: **推奨グレード C2**

1980~90年代はアルゴン、NdYAG、KTPなどの報告があるが、近年は主にダイレーザーを中心とした報告が中心である^{7,8,9,10)}。Morelli ら⁷⁾は潰瘍形成した血管腫 37 例に対しダイレーザー照射(STPL1b[®]、キャンデラ社、波長 585nm、スポットサイズ 5-7mm、照射パワー 5-6.8J/cm²、パルス幅 0.45msec)を行い、潰瘍が治癒するまでの照射回は、26 例(68%)で 1 回、8 例(21%)で 2 回、初回レーザー治療から潰瘍治癒までの期間の平均は 2.84±0.22 週であったとした。Lacour ら⁸⁾も同様の機器を保存的治療に抵抗性の潰瘍化した血管腫 8 例に照射し、治癒が促進されたと報告している。David ら⁹⁾は 78 例にダイレーザー照射(Cynosure 社 PhotoGenica V[®]、波長 585nm、スポットサイズ 5-7mm で、照射パワー 5-6.8J/cm²、パルス幅 0.3-0.5msec)を行い、72 例(92.3%)においてレーザー治療単独での有効性を報告した。Michel¹⁰⁾は(Dermobeam 2000[®] クーリング付き 595nm、10%のオーバーラップで 2 パス照射、スポットサイズ 7mm、照射パワー 4-8J/cm²)1 もしくは 2 回の照射で 12 例中 10 例の患者で疼痛が消失した。一方で、Kim ら²⁾はパルスダイレーザーを 22 例に照射し、better 11 例(50%)、worse 1 例(4.5%)、no change 4 例(18.2%)であり、増殖期 5 例で照射後に潰瘍ができたと報告し、注意喚起している。有効性が示される一方で、乳児血管腫に対するレーザー治療の副作用としての潰瘍化の報告もあり、潰瘍化した乳児血管腫に対する治療法として推奨されるものではない。

ステロイド: **推奨グレード C2**

潰瘍に重点を置いたステロイド治療の報告はない。Kim ら²⁾は 7 例にステロイド局所注射を行い、better 4 例(57.1%)、worse 1 例(14.3%)、no change 1 例(14.3%)、一方、ステロイド全身投与は 22 例で better 16(72.7%)、worse 1(4.5%)、no change 5(22.7%)であったとし、病変を小さくさせるには有効としている。

遺伝子組換え型ヒト血小板由来増殖因子外用製剤: **推奨グレード なし**

0.01%becaplermin(Regranex[®])は 1997 年 FDA で認可された糖尿病性足潰瘍治療剤である。潰瘍化した血管腫には Sugarman ら¹¹⁾が 1 例を、Metz ら¹²⁾が 8 例での有効性を報告しているが、症例の集積が少なく、有効性については判断不能である。

検索式

PubMed

- #1 "Hemangiomas OR "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH]
- #2 ulcer or ulceration or ulcerate
- #3 therapy[SH]
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 #4 AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 (潰瘍/TH or 潰瘍/AL)
- #3 #1 and #2
- #4 #3 and (PT=会議録除く SH=治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法 IDAT=1983//:2009//)

参考文献

- | | |
|---|--|
| <p>1) VA0171 Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Mancini AJ. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. <i>J Pediatr.</i> 2007;151:684-689. (level IV a)</p> <p>2) VA0084 Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas clinical characteristics and response to therapy. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2001;44:962-972. (level V)</p> <p>3) VA0106 Wananukul S, Chatproedprai S. Ulcerated hemangiomas: clinical features and management. <i>J Med Assoc Thai.</i> 2002;85:1220-1225. (level V)</p> <p>4) VA0189 Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Gopal SC, Gupta DK. Conservative management of ulcerated haemangioma--twenty years experience. <i>Int Wound J.</i> 2009;6:59-62. (level IV b)</p> <p>5) VA0071 Oranje AP, de Waard-van der Spek FB, Devillers AC, de Laat PC, Madern GC. Treatment and pain relief of ulcerative hemangiomas with a polyurethane film. <i>Dermatology.</i> 2000;200:31-34. (level</p> | <p>V)</p> <p>6) VA0174 Bauland CG, Smit JM, Ketelaars R, Rieu PNMA, Spauen P HM. Management of haemangiomas of infancy: Aretrospective analysis and treatment protocol. <i>Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.</i>2008;42:86-91. (level V)</p> <p>7) VA0027 Morelli JG, Tan OT, Yohn JJ, Weston WL. Treatment of ulcerated hemangiomas infancy. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 1994;148:1104-1105. (level V)</p> <p>8) VA0039 Lacour M, Syed S, Linward J, Harper JI. Role of pulsed dye in the management of ulcerated capillary hemangiomas. <i>Arch Dis Child.</i> 1996;74:161-163. (level V)</p> <p>9) VA0111 David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. <i>Br J Plast Surg.</i> 2003;56:317-327. (level V)</p> <p>10) VA0109 Michel JL. Treatment of hemangiomas with 595 nm pulsed dye laser dermobeam. <i>Eur J Dermatol.</i> 2003;13:136-141. (level V)</p> <p>11) VA0091 Sugarman JL, Mauro TM, Frieden I.</p> |
|---|--|

Treatment of an ulcerated hemangioma with recombinant platelet-derived growth factor. *Arc dermatol.* 2002;138:314-316. (level V)

12) VA0126 Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, Metry

DW. Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becaplermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol.* 2004;140:867-870. (level V)

CQ8 乳児血管腫において早期治療をおこなうべきものはどのような病変か(切除を含む)?

推奨グレード C1

早期治療を必要とする乳児血管腫としては、「重要臓器や感覚器官に影響を及ぼす恐れのある病変」もしくは「未治療の場合整容面で醜状を残す恐れがある病変」が挙げられ、前者は“alarming hemangioma”や“life-threatening hemangioma”と表現されることもある。

解説

重要臓器や感覚器官に影響を及ぼす恐れのある病変

「巨大病変によるうっ血性心不全」、「気道病変」、「出血を伴う潰瘍形成」、「眼瞼眼窩病変での視性刺激遮断弱視、斜視、乱視」、「両側の耳下腺病変に伴う外耳道閉鎖」があり、積極的な治療を要する。Enjolrasら¹⁾はこのような病変が経験した皮膚血管腫の約10%程度と推察している。

うっ血性心不全

症状・徴候としては、成長障害、体重増加不良、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ、哺乳の低下等があらわれる。Enjolrasら²⁾は皮膚病変を伴う25例のalarming hemangiomaを報告した。全例でステロイドを使用し、治療開始は1~7ヵ月で、治療期間は7日~12ヵ月であった。重度の成長障害は15例で認め、うち2例は長期のステロイド治療を行っていない症例であった。3例が肝血管腫を伴い死亡し、8例で心不全を併発したと報告している。Boonら³⁾は、23例の肝血管腫のうち、19例(83%)が「肝腫大」、「うっ血性心不全」、「貧血」の3徴を16週以内に生じ、17例では多発皮膚血管腫を認めたとしている。死亡は7例(18%)で、各々の治療別では、手術20%(2/10)、塞栓術43%(3/7)、ステロイド治療30%(3/10)、インターフェロンα2a15%(2/13)であったとしている。

気道病変

増殖期の早期に喘鳴、チアノーゼなどで発見されることが多く、未治療では重篤な状態となる。Orlowら⁴⁾によると“beard” distribution(あごひげ分布)を示す皮膚病変では、気道(声門)病変を合併することが多く(63%)注意喚起している。診断は、MRIやCTアンギオグラフィー⁵⁾が有用とされるが、喉頭鏡など耳鼻科的な診断が必要となる。治療はステロイド、病変が縮小するまでの気管切開、炭酸ガスレーザーなどがある。

出血

Chamlinら⁶⁾は、192例の潰瘍化した血管腫のうち出血は78病変(41%)であり、このうち輸血を必要とする高度出血は2例であったとした。Agestaら⁷⁾も、プレドニンでコントロール不能な大腿部の出血性潰瘍血管腫で輸血を必要とした症例を経験し、90%の部分切除で軽快したと報告している。

眼瞼眼窩病変

血管腫の増大に伴って視軸を病変が覆うと視性刺激遮断弱視、外眼筋への病変浸潤に伴う斜視や筋錐体の圧迫による乱視を生じるとされ、早期の治療が望まれる。治療はステロイド治療が first line とされ、全身および局所注射⁸⁾の報告がある。局所ステロイド注射は全身の副作用が生じにくい特長がある一方、網膜中心動脈の閉塞の報告が散見されるため注意を要する^{9,10)}。手術療法は、原則としてステロイド治療に抵抗性の病変に対して行う報告が多い。Arneja ら¹¹⁾は 33 例の眼窩周囲血管腫患者術前に比べ術後は乱視度数が有意に改善したと報告し、Geh ら¹²⁾は視力検査を術前後で施行した 12 例中 9 例で術後に視力の改善を認めたとしている。Claude ら¹³⁾は 67 例で弱視は 67%→22%、乱視は 66%→31%、斜視は 26%→18%に改善したと報告している。外科的切除と凍結療法を組み合わせた報告もある¹⁴⁾。退縮期に入っても残存する線維脂肪組織が視軸を遮ったり、乱視を生じたりすることもあることから、このような症例では積極的に手術を行う必要がある。また視能訓練も必要とされる。

耳下腺

外耳道狭窄や耳介変形を認めることがある。Greene ら¹⁵⁾は 100 例の耳下腺血管腫で 30%は無症候性で治療を行わなかったが、残りは潰瘍形成、外耳気道閉塞や心不全など薬物治療を要したとしている。病変退縮後に手術を行ったのは 27 例であった。

手術療法

前述の眼瞼眼窩病変や、潰瘍形成病変¹⁶⁾や出血などで検討される。

未治療の場合整容面で醜状を残す恐れがある病変

レーザーや手術療法が検討されるが、この CQ では手術について言及する。早期手術の手術を行う場合、「切除が不可避であるか?」「手術を延期しても瘢痕は同じであるか?」「瘢痕は容易に隠れるか?」などを検討する必要がある¹⁷⁾。Mcheik ら¹⁸⁾は 31 例の顔面頸部血管腫患者(平均年齢 30 ヶ月)に手術療法を行い、外科医による術後整容面の評価が very good 20%、good 66%、fair 14%で、親の評価は very good 24%、good 62%、fair 14%であったとした。Watanabe ら¹⁹⁾は年齢 24 ヶ月までの日本人の頭蓋顔面領域乳児血管腫 32 症例に手術療法を行い、整容面での評価で 4 段階評価を行って、全症例の 81.2%、眼瞼症例の 95%が good 以上であったと報告している。

切除の方法として、Mulliken ら²⁰⁾は 25 例の血管腫に対し、病変を円形に切除して吸収糸で真皮を連続縫合して巾着縫合を行い、術前に比べ術後は長さ、幅、面積、幅/長さ比の 4 項目全てにおいて有意に減少したと報告した。Wu ら²¹⁾は 32 例 39 部位で追試を行い、原病変より瘢痕が短くなるとしている。Vlahovic ら²²⁾も 14 例に同様の方法を行い、通常のレンズ型切除 + 線状縫縮に比べ瘢痕が短くなることを報告している。

検索式

PubMed

- #1 hemangioma/therapy
- #2 hemangioma/pathology
- #3 infant
- #4 early
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
- #6 #5 AND ("1980"[DP] : "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH
- #2 早期/AL and (治療/TH or 治療/AL)
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (PT=会議録除く IDAT=1983//:2009//)

参考文献

- 1) VA0046 Enjolras O, Gelbert F. Superficial hemangiomas: Associations and management. *Pediatrics. Pediatr Dermatol.* 1997;14:174-179. (level VI)
- 2) VA0006 Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics.* 1990;85(4):491-498. (level V)
- 3) VA0040 Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ, Lund DP, Ezekowitz RAB, Folkman J, Mulliken JB. Hepatic vascular anomalies in infancy: Atwenty-seven-year experience. *J Pediatr.* 1996;129:346-354. (level V)
- 4) VA0049 Orlov SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr.* 1997;131:643-646. (level V)
- 5) VA0202 Perkins JA, Duke W, Chen E, Manning S. Emerging concepts in airway infantile hemangioma assessment and management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141:207-212. (level V)
- 6) VA0171 Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Mulliken JB. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr.* 2007;151: 684-689. (level IV a)
- 7) VA0119 Agesta N, Boralevi F, Sarlangue J, Vergnes P, Grenier N, Leaute-Labreze C. Life-threatening haemorrhage as a complication of a congenital haemangioma. *Acta Paediatr.* 2003;92:1216-1222. (level V)
- 8) VA0016 Kushner BJ. The treatment of periorbital infantile hemangioma with intralesional corticosteroid. *Plast Reconstr Surg.* 1985;76:517-526. (level V)
- 9) VA0034 Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ. Bilateral retinal embolization associated with intralesional steroid injection for capillary hemangioma of infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1989;30:459-467. (level V)
- 10) VA0015 Shorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg.* 1986;17:229-231. (level V)
- 11) VA0209 Arneja JS, Mulliken JB. Resection of amblyogenic periocular hemangiomas: indications and outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:274-281. (level IV b)

- 12) VA0163 Geh JL, Geh VS, Jemec B, Liasis A, Harper J, Nischal KK, Dunaway D. Surgical treatment of periocular hemangiomas: a single-center experience. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(5):1553-1562. (level V)
- 13) VA0172 Claude O, Picard A, O'Sullivan N, Baccache S, Momtchilova M, Enjolras O, Vazquez MP, Diner PA. Use of ultrasonic dissection in the early surgical management of periorbital haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:1479-1485. (level V)
- 14) VA0180 Tronina SA, Bobrova NF, Khrineko VP. Combined surgical method of orbital and periorbital hemangioma treatment in infants. *Orbit.* 2008;27:249-257. (level V)
- 15) VA0122 Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:53-60. (level V)
- 16) VA0174 Bauland CG, Smit JM, Ketelaars R, Rieu PNMA, Spaun P HM. Management of haemangiomas of infancy: A retrospective analysis and treatment protocol. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2008;42:86-91.
- 17) VA0077 Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg.* 2000;37:519-584. (level VI)
- 18) VA0141 Mcheik JN, Renauld V, Duport G, Vergnes P, Levard G. Surgical treatment of hemangioma in infants. *Br J Plast Surg.* 2005;58:1067-1072. (level VI)
- 19) VA0187 Watanabe S, Takagi S, Sato Y, Hosaka Y. Early surgical intervention for Japanese children with infantile hemangioma of the craniofacial region. *J Craniofac Surg.* 2009;20:707-709. (level V)
- 20) VA0093 Mulliken JB, Rogers GF, Marler JJ. Circular excision of hemangioma and purse-string closure: the smallest possible scar. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:1544-1554. (level IV b)
- 21) VA0191 Wu JK, Rohde CH. Purse-string closure of hemangioma: Early results of a follow-up study. *Ann Plast Surg.* 2009;62:581-585. (level V)
- 22) VA0165 Vlahovic A, Simic R, Kravljanc D. Circular excision and purse-string suture technique in the management of facial hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:1311-1315. (level V)

CQ 9 血管奇形に対する切除手術はどのようなものが適応となるか？

推奨グレード 条件つき C1

毛細血管奇形に対し、切除術は治療の第一選択ではないが、レーザー治療が無効な病変、出血を繰り返す病変、肥大をきたした病変などには、切除術が有用である。また難治性潰瘍が生じ、悪性化が疑われる症例には、生検、切除術が必要である。

静脈奇形では、小さな病変や、重度の出血や潰瘍を伴う病変、既に肥大化した病変などに、切除術は有用と考えられる。また、硬化療法後に組織壊死が生じた場合、切除・再建術が必要になる。

動静脈奇形の根治にはシャントの完全除去が必要で、他の方法に比べ、シャントの除去が確実な塞栓 + 切除術は有用と言える。動静脈奇形は Schöbinger の stagell から III になると、急速に増大し、完全切除が困難になることが多いので、できるだけ早期の切除が望まれる。また、深い潰瘍や骨露出を伴う病変、広範な壊死を認めた症例には、切除・再建術が必要である。

リンパ管奇形の治療では、限局性病変に対し、確実な除去という意味で切除術は有用と考えられる。不完全切除は再発を招くが、舌・口腔底などでは、機能的意味で減量手術の有用性があると考えられる。

解説

毛細血管奇形

毛細血管奇形の治療の第一選択としては、色素レーザー治療が一般的とされるが、レーザー治療が無効な症例、出血を繰り返す症例、肥大をきたした症例などには、切除術が有用とされる¹⁻³⁾。また皮下に血管脂肪腫を伴う毛細血管奇形には、レーザー治療が無効で、切除術が必要とする報告もある⁴⁾。この他、毛細血管奇形内に悪性腫瘍が生じたという報告があり、難治性潰瘍が生じ、悪性化が疑われる症例には、生検の上、切除術が必要という指摘が多い⁵⁻⁷⁾。

静脈奇形

静脈奇形に切除術と硬化療法のどちらが有用かは一概に言えないが、小さくて完全切除できる静脈奇形に対しては、切除手術は有用とされる^{1, 8, 9)}。完全切除できない場合は再発が多く、硬化療法を併用することが多い。また、皮膚欠損を伴う静脈奇形や、重度の出血や潰瘍を伴う静脈奇形、既に肥大化した静脈奇形などに対しては、切除術は有用とされる。さらに、硬化療法後に広範な組織壊死を生じた場合は、切除・再建術が必要になる¹⁰⁻¹²⁾。

動静脈奇形

動静脈奇形の根治にはシャントの完全除去が必要で、部分除去に終わると再発が必至とされる。また単独の栄養血管の結紮や塞栓は、病変の再発増大を招き無効であるとする文献が多い^{9, 13, 14)}。硬化療法の有用性を報告するものは多いが、硬化療法と切除術を比較した報告は少ない。加地らは、頭頸部の動静脈奇形の治療で、Schöbinger の病期分類の改善度、再発までの期間を比較した結果、不完全切除にもかかわらず、手術が最も良

好であったとしている¹⁵⁾。動静脈シャントの除去の意味で、手術は塞栓術や硬化療法より確実と言える。Kohout は、Schöbinger の stage I と II の初期は完全切除が比較的容易で、stage II から III になると、急速に増大し、完全切除が困難になることも多いので、できるだけ早期の切除が望まれるとしている¹⁶⁾。

しかし、stage I では診断が不確実で進行の予測もつきにくく、不完全切除や、術後の形態の悪化が問題で、切除の決定が難しいとしている。また、深い潰瘍や骨露出を伴う病変は切除、再建術が必要とされる¹⁷⁾。さらに、硬化療法で縮小が認められない症例や、広範な壊死を認めた症例も切除術が必要とされる^{1, 18)}。眼窩内動静脈奇形には、眼窩内容除去術が必要とする報告もある¹⁹⁾。

リンパ管奇形

リンパ管奇形の治療には、圧迫、レーザー治療、硬化療法、切除術の報告がある^{1, 9)}が、治療法間の比較が難しく、切除手術が最も有用とは言うことができない。ただし、限局性病変に対しては、その確実な除去という意味で、切除手術は有用と言える。不完全切除は再発を招くが、舌・口腔底などでは、機能的な意味で減量手術の有用性を指摘する意見がある。

検索式

PubMed

- #1 "Vascular Malformations/surgery"[MH] OR "Lymphatic Abnormalities/surgery"[MH] OR "Lymphangioma/surgery"[MH] OR "Vascular Abnormalities/surgery"[MH]
- #2 "Skin Abnormalities/surgery"[MH]
- #3 #1 AND #2
- #4 #3 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 (外科手術/TH or 手術/AL) or (外科手術/TH or 外科的治療/AL)
- #3 (皮膚先天異常/TH or 皮膚先天異常/AL) or (皮膚腫瘍/TH or 皮膚腫瘍/AL)
- #4 #1 and #2 and #3
- #5 #4 AND (PT=会議録除く)

参考文献

- | | |
|---|---|
| 1) VA0110 Van Aalst JA, Bhuller A, Sadove AM
Pediatric vascular lesions. J Craniofac Surg.
2003;14:566-583. (level V) | values. Plast Reconstr Surg. 1997;100:1674-1681.
(level V) |
| 2) VA0008 Bridger GP, Baldwin M. Microvascular free
flap in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arch
Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:85-87. (level V) | 4) VA0182 Lapidoth M, Ben Amitai D, Feinmesser M,
Akerman L. Capillary malformation associated with
angiolioma: analysis of 127 consecutive clinic
patients. Am J Clin Dermatol. 2008;9:389-392. (level V) |
| 3) VA0050 Zide BM, Glat PM, Stile FL, Longaker MT.
Vascular lip enlargement: Part II. Port-wine
macrocheilia--tenets of therapy based on normative | 5) VA0224 細川僚子, 山本奈緒, 貴志和生, ほか. 血管腫
に対するドライアイス療法およびレーザー治療に伴って出現
した基底細胞癌. 臨床皮膚科. 2007;61:999-1001. (level V) |

- 6) VA0210 若松信吾, 佐々木健司, 野崎幹弘. 雪状炭酸圧
抵療法およびアルゴンレーザー治療を受けた単純性血管腫
上に発生した基底細胞癌の1例. 形成外科. 1984; 27:
45-50. (level V)
- 7) VA0237 塗隆志, 上田晃一, 大場創介. 顔面単純性血管
上に生じた悪性腫瘍の3症例. 日形会誌. 2008;28:77-80.
(level V)
- 8) VA0222 陳明庭. 硬化療法による静脈奇形の治療.
PEPARS. 2006;9:57-65. (level V)
- 9) VA0036 Jackson IT, Carreno R, Potparic Z, et al.
Hemangiomas, vascular malformations, and
lymphovenous malformations: classification and
methods of treatment. *Plast Reconstr Surg*.
1993;91:1216-1230. (level V)
- 10) VA0058 Madsen JR, Robertson RL, Bartlett R.
Surgical management of cutis aplasia with high-flow
sinus pericranii. *Pediatr Neurosurg*. 1998;28:79-83.
(level V)
- 11) VA0230 秋田定伯. 血管奇形の治療戦略. 静脈奇形の硬
化療法—硬化剤の選択について—. 形成外科.
2009;52:1161-1171. (level V)
- 12) VA0228 坂本好昭, 緒方寿夫, 彦坂 信ほか. 頬骨海綿
状血管腫の1例. 形成外科. 2009;52:959-966. (level V)
- 13) VA0221 稲川正一, 小宮山雅樹. 血管—その病変と治療
—AVM に対する塞栓術の手技と実際. PEPERS.
2006;9:43-48. (level V)
- 14) VA0233 横尾和久, 西堀公治, 河野鮎子ほか. 血管奇形
の治療戦略. 頭頸部動静脈奇形の外科的治療—塞栓術と切
除再建術—. 形成外科. 2009;52:1201-1208. (level V)
- 15) VA0231 加地展之, 尾崎峰, 成島三長ほか. 血管奇形の
治療戦略. 頭頸部動静脈奇形の治療戦略. 形成外科.
2009;52:1183-1192. (level IV)
- 16) VA0059 Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, et al.
Arteriovenous malformations of the head and neck:
natural history and management. *Plast Reconstr Surg*.
1998;102:643-654. (level V)
- 17) VA0232 古川洋志, 山本有平. 血管奇形の治療戦略. 四
肢・体幹部動静脈奇形の治療戦略. 形成外科.
2009;52:1193-1199. (level V)
- 18) VA0041 Chen MT, Horng SY, Yeong EK, et al.
Treatment of high-flow vascular malformations in the
head and neck with arterial ligation followed by
sclerotherapy. *Ann Plast Surg*. 1996;36:147-153. (level
V)
- 19) VA0225 Matsuo T, Yanai H, Sugiu K, et al. Orbital
Exenteration After Transarterial Embolization in a
Patient with Wyburn-Mason Syndrome: Pathological
Findings. *Japanese Journal of Ophthalmolog*.
2008;52:308-313. (level V)

CQ 10 動静脈奇形の切除に際して縫合閉鎖または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？

動静脈奇形の切除に際し、皮弁形成術による局所の血行改善が再発を抑制するかは、明らかでない。

解説

動静脈奇形の切除後の再建に、有茎または遊離皮弁を用いることで、切除部の疎血状態を改善し、再発を防止するのではないかという意見は数多くあるが、皮弁形成術の血行が明らかに再発を抑制したという報告はない¹⁻¹⁸⁾。Tark は、顔面頭皮の動静脈奇形 3 例で、切除 + 遊離前腕皮弁形成術を施行し、切除時と皮弁形成術後 4 カ月の近隣の組織を検討して、皮弁形成後、大きな血管の消失を認めたとしている¹⁹⁾が、症例数が少なく、標本の採取部位による影響もあるため、今後の検討を要すると思われる。一方、頭頸部の動静脈奇形 13 例に塞栓 + 切除術を施行した横尾の報告では、完全切除後に遊離皮弁形成術を施行した 1 症例で、1 年 5 カ月後に再発・増大を認め、遊離皮弁が再発を抑制するとは言えないとしている²⁰⁾。動静脈奇形では不完全切除で再発が起きるとされ、完全切除の重要度は高い。皮弁形成術を併用することで、切除が十分行えるために再発を抑制するのか、皮弁の血行によって疎血状態を防ぎ、再発を抑制するのかは明らかでない。シャントの存在が動静脈奇形の本態である以上、再発を見た場合、シャントの残存が原因と考えるべきであろう。

検索式

PubMed

- #1 "Arteriovenous Malformations/surgery"[MH]
- #2 skin transplantation
- #3 surgical flaps
- #4 recurrence OR recurrent
- #5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4

医中誌

- #1 動静脈奇形/TH or 動静脈瘻/TH
- #2 (皮膚移植/TH or 植皮/AL) or (皮膚移植/TH or 皮膚移植/AL) or (外科的皮膚弁/TH or 皮弁/AL)
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (PT=会議録除く)
- #1 動静脈奇形/TH or 動静脈瘻/TH
- #2 (皮膚移植/TH or 植皮/AL) or (皮膚移植/TH or 皮膚移植/AL) or (外科的皮膚弁/TH or 皮弁/AL)
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (PT=会議録除く)

参考文献

- 1) VA0019 Hurwitz DJ, Kerber CW. Hemodynamic Considerations in the Treatment of Arteriovenous Malformations of the Face and Scalp. *Plast Reconstr Surg.* 1981;67:421-434. (level V)
- 2) VA0211 浦山博, 竹村博文, 大竹由美子ほか. 軟部組織の先天性動静脈瘻・血管腫の外科治療. *日臨外医学会誌.* 1992;53:329-332. (level V)
- 3) VA0035 Koshima I, Soeda S, Murashita T. Extended Wrap-Around Flap for Reconstructive of the Finger with Recurrent Arteriovenous Malformation. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91:1140-1144. (level V)
- 4) VA0023 Warwick DJ, Milling MA. Growth of a vascular malformation into a cross-finger flap. *Br J Clin Pract.* 1993;47:48. (level V)
- 5) VA0213 浦山博, 原田猛, 川瀬裕志ほか. 軟部組織の動静脈瘻・血管腫の外科治療. *小児外科* 1993;25:415-419. (level V)
- 6) VA0030 Yamamoto Y, Ohura T, Minakawa H, et al. Experience with arteriovenous malformations treated with flap coverage. *Plast Reconstr Surg.* 1994;94:476-482. (level V)
- 7) VA0041 Chen MT, Horng SY, Yeong EK, et al. Treatment of high-flow vascular malformations in the head and neck with arterial ligation followed by sclerotherapy. *Ann Plast Surg.* 1996;36:147-153. (level V)
- 8) VA0055 Righi PD, Bade MA, Coleman JJ, Allen M. Arteriovenous malformation of the base of tongue: case report and literature review. *Microsurgery.* 1996;17:706-709. (level V)
- 9) VA0215 山本有平, 杉原平樹, 皆川英彦ほか. 超低体温体外循環法を併用した顔面の巨大動静脈奇形の治療経験. *日形会誌.* 1996;16:863-871. (level V)
- 10) VA0063 Domp Martin AD, Labbé MT, Barrellier J, Théron. Use of a regulating flap in the treatment of a large arteriovenous malformation of the scalp. *Br J Plast Surg.* 1998;51:561-563. (level V)
- 11) VA0060 Minami A, Kato H, Hirachi K. Complete removal plus dorsalis pedis flap for arteriovenous malformation in the hypothenar region. *J Reconstr Microsurg.* 1998;14:439-443. (level V)
- 12) VA0216 梶原典正, 生田義和, 石田治ほか. 手の先天性動静脈瘻の治療経験. *日手会誌.* 1999;15:758-761. (level V)
- 13) VA0064 Bradley JP, Zide BM, Berenstein A, et al. Large Arteriovenous Malformation of the Face: Aesthetic Results with Recurrence Control. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103:351-361. (level V)
- 14) VA0217 光嶋勲, 高橋義雄, 難波祐三郎ほか. 動静脈奇形の部位別治療. *形成外科.* 2001;44:665-673. (level V)
- 15) VA0102 Lu LI, Chen DJ, Chen HC, Coessens B. Arteriovenous Malformation Involving the Thumb and Hand: Radical Excision and Reconstruction of Multiple Components. *Ann Plast Surg.* 2002;49:414-418. (level V)
- 16) VA0113 Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, et al. Free perforator flap for the treatment of huge arteriovenous malformations in the head and neck regions. *Ann Plast Surg.* 2003;51:194-199.
- 17) VA0112 Lam SM, Dahiya R, Williams III EF. Management of the arteriovenous malformation. *Arch Facial Plast Surg.* 2003;5:334-7. (level V)
- 18) VA0229 渡邊彰二. 血管奇形の外科的治療. *PEPARS.* 2009;32:23-29. (level V)
- 19) VA0076 Tark KC, Chung S. Histologic change of Arteriovenous Malformations of the Face and Scalp after Free Flap Transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106:87-93. (level V)
- 20) VA0233 横尾和久, 西堀公治, 河野鮎子ほか. 頭頸部動静脈奇形の外科的治療—塞栓術と切除再建術. *形成外科.* 2009;52:1201-1208. (level V)

CQ 11 乳児血管腫に対する色素レーザー照射は有益か？**推奨グレード C1 または C2****乳児血管腫への色素レーザー照射は有効であるが、色素異常等の合併症の可能性が
ある。****解説**

乳児血管腫へのパルス色素レーザーは前向きランダム化試験にて生後1週～14週の色素レーザー治療群(60例)、経過観察群(61例)の1年経過後を検討したところ、病変の完全消失、面積縮小、赤みの減少などは有意に改善しているものの、皮膚萎縮、色素脱失などの色素異常を引き起こす可能性があると報告されている。¹⁾²⁾

検索式**PubMed**

- #1 "Hemangioma/therapy"[MH]
- #2 "Lasers, Dye/therapeutic use"[MH]
- #3 "Lasers/therapeutic use"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #4 #1 AND (#2 OR #3)
- #5 "Laser therapy"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #6 #1 AND #5 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT])
- #7 #4 OR #6 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

医中誌

- #1 血管腫/TH and (SH=治療)
- #2 色素レーザー/TH and (SH=治療的利用)
- #3 (レーザー/TH and (SH=治療的利用)) and 色素レーザー/AL
- #4 #2 or #3
- #5 #1 and #4
- #6 #5 AND (PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- | | |
|---|--|
| <p>1) VA0100 Batta K, Goodyear HM, Moss C, Williams HC, Hiller L, Waters R. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. Lancet. 2002;360:521-527. (level II)</p> | <p>2) VA0142 Smit JM, Bauland CG, Wijnberg DS, Spauwen PH. Pulsed dye laser treatment, a review of indications and outcome based on published trials. Br J Plast Surg. 2005;58:981-987. (level VI)</p> |
|---|--|

CQ 12 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射の有効率の程度か？**推奨グレード C1**

本邦で認められている短パルス色素レーザー治療(585nm, 0.45ms)による毛細血管奇形に対する治療効果は、十分に有用である。有効率に関しては、年令、部位、Skin type や治療開始年齢により異なってくる。

解説

短パルス色素レーザー治療は本邦でも保険収載されており、治療の第一選択である。

有効率に関しては、評価方法が一定していないため報告により異なる。Onizuka ら¹⁾は完全消失 23.4%、有効な消失 67.3%、Katugampola ら²⁾は 75%以上の消褪効果が顔面で 52%、顔面以外で 18%と報告している。

しかし、本治療法だけで完全な治療効果を得るのは難しく、より深部病変や血管径の大きなものの治療目的で、波長 585/595 nm、パルス幅 0.45-40ms、皮膚冷却装置を搭載した新型の長パルス色素レーザーが開発され臨床応用されてきている。³⁻⁶⁾

検索式**PubMed**

- #1 "capillary malformations"[TIAB] OR "Port-Wine Stain"[MH] OR "Telangiectasis"[MH] OR "Angiokeratoma"[MH] OR "Capillaries/abnormalities"[MH]
- #2 "Lasers, Dye/therapeutic use"[MH]
- #3 "Lasers/therapeutic use"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #4 #1 AND (#2 OR #3)
- #5 "Laser therapy"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #6 #1 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Comparative Study"[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 毛細血管奇形/AL or ポートワイン母斑/TH or 毛細血管拡張症/TH or 角化血管腫/TH or (毛細血管/TH and SH=奇形・位置形態異常)
- #2 色素レーザー/TH and (SH=治療的利用)
- #3 (レーザー/TH and (SH=治療的利用)) and 色素レーザー/AL
- #4 #2 or #3
- #5 #1 and #4
- #6 #5 AND (PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0022 Onizuka K, Tsuneda K, Shibata Y, Ito M, Sekine I. Efficacy of Flashlamp-pumped pulsed dye laser therapy for port wine stains: clinical assessment and histopathological characteristics. *Br J Plast Surg.* 1995;48:271-279. (level IV)
- 2) VA0051 Katugampola GA, Lanigman SW. Five years' experience of treating port wine stains with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Bri J Dermatol.* 1997;137:750-754. (level IVb)
- 3) VA0226 小栗章子、小田真喜子、横尾和久. レーザー照射開始年齢が単純性血管腫の治療効果に及ぼす影響. *日形会誌* 2009;29:407-411. (level IV)
- 4) VA0087 Scherer K, Lorenz S, Wimmershoff M, Landthaler M, Hohemleutner U. Both the flashlamp-pumped dye laser and the long pulsed tunable dye laser can improve results in port-wine stain therapy. *Br J Dermatol.* 2001;145:79-84. (level III)
- 5) VA0138 Bernstein EF, Brown DB. Efficacy of the 1.5 millisecond pulse-duration, 585nm, pulsed-dye laser for treating port-wine stains. *Lasers Surg Med.* 2005;36:341-346. (level V)
- 6) VA0218 岩城佳津美、井上研. 短パルス色素レーザーで効果に限界が来た単純性血管腫の治療 - Ultra long pulsed dye laser を用いて - . *日形会誌* . 2002;22:690-696. (level V)

**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？
再発(再び色調が濃くなる)はある。**

解説

パルス色素レーザー治療を行い色調の改善を得ることができるが、長期経過を見ていくとRedarking(再び濃くなる)は認められる。このRedarkingが残存した毛細血管奇形の血管新生に伴う再発と、残存部位の毛細血管奇形の血管壁の肥厚性変化かは不明である。^{1,2)}

Naranらは、それまで少なくとも4回PDL照射を受けた患者群でも85%の患者が再照射を希望しているとの報告している。³⁾

パルス色素レーザー治療においては、治療後に再び濃くなることを念頭に置くべきである。

検索式

PubMed

- #1 "capillary malformations"[TIAB] OR "Port-Wine Stain"[MH] OR "Telangiectasis"[MH] OR "Angiokeratoma"[MH] OR "Capillaries/abnormalities"[MH]
- #2 "Lasers, Dye/therapeutic use"[MH]
- #3 "Lasers/therapeutic use"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #4 #1 AND (#2 OR #3)
- #5 "Laser therapy"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #6 #1 AND #5 ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Comparative Study"[PT])
- #7 #4 OR #6
- #8 #7 AND ("Recurrence"[MH] OR "Prognosis"[MH] OR "Retreatment"[MH] OR "Reoperation"[MH])
- #9 #8 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 毛細血管奇形/AL or ポートワイン母斑/TH or 毛細血管拡張症/TH or 角化血管腫/TH or (毛細血管/TH and SH=奇形・位置形態異常)
- #2 色素レーザー/TH
- #3 レーザー/TH and 色素レーザー/AL
- #4 光線療法/TH and 色素レーザー/AL
- #5 #2 or #3 or #4
- #6 #1 and #5
- #7 再発/AL or 予後/TH or 再治療/TH or 残存/AL
- #8 #6 and #7

参考文献

- 1) VA0161 Huikeshoven M, Koster PH, deBorgie CA, Beek JF, Gemert MJ, Horst CM. Redarkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New Eng J Med.* 2007;356(12):1235-1240. (level IV)
- 2) VA0200 Kinkis K, Geronemus RG, Hale EK. Port Wine Stain progression: A potential consequence of delayed and inadequate treatment? *Lasers Surg Med.* 2009;41:423-426. (level V)
- 3) VA0176 Naran S, Gilmore J, Deleyiannis FWB. The assessment of port wine stains in children following multiple pulsed-dye laser treatments. *Ann Plast Surg.* 2008;60:426-430. (level V)

CQ 14 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において皮膚の冷却は有効か？**推奨グレード C1**

毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において皮膚の冷却は照射に伴う疼痛緩和、表皮温存のために有効である。また表皮冷却をおこなうことで、照射エネルギー密度を上げ、照射時間を長くし、レーザーの照射径を大きくした状態にて安全な治療が可能になり、治療効果の向上を見込める。

解説

毛細血管奇形に対するレーザー治療は当初 585nm, 0.45ms, 5-7mm 径での治療が広く普及したが、より安全により効果を出すために 1990 年代以降に表皮冷却の考え方が導入されてきた。

皮膚冷却の方法には、レーザー照射前の照射前冷却^{1,3,4)}、照射前後に渡る空気冷却^{2,5)}、接触冷却などがあり、それぞれに一長一短あり、どの方法が良いのかは結論は出ていない。

皮膚冷却を行うことで、施術直後の疼痛を緩和させ、表皮温存を可能にし、より照射エネルギー密度を上げ、水泡形成などの副作用を増大させずに、治療効果の向上を図れる可能性があるため、皮膚冷却は有効な補助手段である。

検索式**PubMed**

- #1 "capillary malformations"[TIAB] OR "Port-Wine Stain"[MH] OR "Telangiectasis"[MH] OR "Angiokeratoma"[MH] OR "Capillaries/abnormalities"[MH]
- #2 "Lasers, Dye/therapeutic use"[MH]
- #3 "Lasers/therapeutic use"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #4 "Laser therapy"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #5 "Cryotherapy"[MH] or "Cold Temperature"[MH] or "cooling"[TIAB]
- #6 #1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND #5
- #7 #6 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 毛細血管奇形/AL or ポートワイン母斑/TH or 毛細血管拡張症/TH or 角化血管腫/TH or (毛細血管/TH and SH=奇形・位置形態異常)
- #2 色素レーザー/TH
- #3 レーザー/TH and 色素レーザー/AL
- #4 光線療法/TH and 色素レーザー/AL
- #5 #2 or #3 or #4
- #6 寒冷療法/TH or 低温/TH or 冷却/AL or cooling/AL
- #7 #1 and #5 and #6

参考文献

- 1) VA0068 Chang CJ, Nelson JS. Cryogen spray cooling and higher fluence pulsed dye laser treatment improve port-wine stain clearance while minimizing epidermal damage. *Dermatol Surg.* 1999;25(10):767-772. (level IV)
- 2) VA0085 Greve B, Hammes S, Raulin C. The effect of cold air cooling on 585 nm pulsed dye laser treatment of port-wine stains. *Dermatol Surg.* 2001;27(7):633-636. (level III)
- 3) VA0095 Kelly KM, Nanda VA, Nelson JS. Treatment of port-wine stain birthmarks using the 1.5ms pulsed dye laser at high fluences in conjunction with cryogen spray cooling. *Dermatol Surg.* 2002;28:309-313. (level IV)
- 4) VA0114 Chiu CH, Chan HL, Ho WS, Yeung CK, Nelson JS. Prospective Study of Pulsed Dye Laser in Conjunction With Cryogen Spray Cooling for Treatment of Port Wine Stains in Chinese Patients. *Dermatol Surg.* 2003;29:909-915. (level IV)
- 5) VA0170 Hammes S, Raulin C, Ockenfels HM, Greve B. Does dye laser treatment with higher fluences in combination with cold air cooling improve the result of port-wine stains? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(9):1229-1233. (level IV)

CQ 15 乳児血管腫および毛細血管奇形に対してパルス幅可変式色素レーザー照射は従来型(パルス幅固定式)色素レーザー照射に比べて有用か？

推奨グレード C1

乳児血管腫および毛細血管奇形に対してパルス幅可変式色素レーザー照射は従来型(パルス幅固定式)色素レーザー照射に比べ有効であり、色素異常等の合併症のリスクが少ない。

解説

パルス幅可変式色素レーザーは波長が595nmと従来型(パルス幅固定式)色素レーザーの585nmよりも深達度が高い、また皮膚冷却装置を装備していることから大口径、高出力照射が可能となり、従来型よりも有効性が高い。適切なパルス幅に関しては未解決である。合併症に関しては、皮膚冷却装置による表皮保護作用により、色素異常等の合併症は少なく、従来型(パルス幅固定式)色素レーザーよりも安全である。深部・小血管径のものには無効例もある。

検索式

PubMed

- #1 "Hemangioma"[MH] OR "capillary malformations"[TIAB] OR "Port-Wine Stain"[MH] OR "Telangiectasis"[MH] OR "Angiokeratoma"[MH] OR "Capillaries/abnormalities"[MH]
- #2 "Lasers, Dye"[MH]
- #3 "Lasers"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #4 "Laser therapy"[MH] AND "dye"[TIAB]
- #5 ("pulse"[TIAB] AND ("variable"[TIAB] OR "extended"[TIAB] OR "multiple"[TIAB])) OR "long pulsed"[TIAB] OR "V beam"[TIAB] OR "Vbeam"[TIAB]
- #6 #1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND #5
- #7 #6 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 毛細血管奇形/AL or ポートワイン母斑/TH or 毛細血管拡張症/TH or 角化血管腫/TH or (毛細血管/TH and SH=奇形・位置形態異常)
- #2 色素レーザー/TH
- #3 レーザー/TH and 色素レーザー/AL
- #4 光線療法/TH and 色素レーザー/AL
- #5 #2 or #3 or #4
- #6 (パルス/AL and (可変/AL or 固定/AL)) or 長パルス/AL or ロングパルス/AL or Vbeam/AL or V-beam/AL or V ビーム/AL
- #7 #1 and #5 and #6

参考文献

- 1) VA0207 Rizzo C, Brightman L, Chapas AM, Hale EK, Cantatore-Francis JL, Bernstein LJ, Geronemus RG. Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis. *Dermatol Surg.* 2009;35:1947-1954. (levelV)
- 2) VA0146 Kono T, Sakurai H, Groff WF, Chan H, Takeuchi M, Yamaki T, Soejima K, Nozaki M: Comparison study of a traditional pulsed dye laser versus a long-pulsed dye laser in the treatment of early childhood hemangiomas. *Laser Surg Med.* 2006;38:112-115. (levelV)
- 3) VA0151 Sivarajan V, Maclaren WM, Mackay IR. The effect of varying pulse duration, wavelength, spot size, and fluence on the resonance of previously treated capillary vascular malformations to pulsed-dye laser treatment. *Ann Plast Surg.* 2006;57:25-32. (levelV)

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？

推奨グレード C1

できるだけ早い時期から治療を開始することが望ましい。その理由として、乳幼児であるほど皮膚が薄くレーザーの深達性がよいこと、血管壁も幼若であること、レーザー照射後の治療が良いこと、色素沈着が少ないこと、照射面積が小さく治療効率が良いこと等があげられる。

解説

毛細血管奇形の治療時期に関しては、乳児期の早い時期に治療を行った方が有効であるとの報告が多い。小栗らは、パルス色素レーザーの治療開始時期を0歳から12ヵ月、13ヵ月～24ヵ月、25～36ヵ月の3群に分け非ランダム比較試験を行い、各年齢群の著効と有効を合わせた有効率において有意差を認め、また0歳群のなかでも治療開始月年齢別に有効率を調査したところ、治療開始月年齢が早いほど有効率が高い傾向にあったと報告している。¹⁾また Nguyen らは患者年齢1歳未満、1～6歳、6歳以上の3群に分け、治療の反応性と年齢を検討したところ1歳未満が最も反応性がよく、特に病変サイズが20 cm²の中央顔面部が最も治療反応性が良好であったと報告している。²⁾一方、治療開始年齢によって治療効果に差がなかったという報告もある。Horst らは頭頸部の未治療の毛細血管奇形に対し、パルス色素レーザーを用いて前向きに治療を開始し、8週後のカラー計測計、臨床評価により治療開始年齢において0-5歳、6—11歳、12-17歳 18-31歳の4群でその治療効果には有意差がなかったと報告している。³⁾

レーザー治療は複数回の治療が必要であり、治療効果を認めない場合には治療を中止し過剰治療には注意が必要である。⁴⁾そのため、効率よく治療効果を上げることができる乳幼児期より可及的に早く治療を開始することが望ましい。

検索式

PubMed

- #1 "capillary malformations"[TIAB] OR "Port-Wine Stain"[MH] OR "Telangiectasis"[MH] OR "Angiokeratoma"[MH] OR "Capillaries/abnormalities"[MH]
- #2 "Lasers, Dye/therapeutic use"[MH] OR ("Lasers/therapeutic use"[MH] AND "dye"[TIAB]) OR ("Laser therapy"[MH] AND "dye"[TIAB])
- #3 "Age Factors"[MH] OR "Age Distribution"[MH] OR "age groups"[TIAB] OR "early surgery"[TIAB] OR "increasing age"[TIAB]
- #4 #1 AND #2 AND #3 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 毛細血管奇形/AL or ポートワイン母斑/TH or 毛細血管拡張症/TH or 角化血管腫/TH or (毛細血管/TH and SH=奇形・位置形態異常)

- #2 色素レーザー/TH or レーザー/TH and 色素レーザー/AL or 光線療法/TH and 色素レーザー/AL
#3 年齢因子/TH or 年齢分布/TH or (開始/AL and (年齢/AL or 時期/AL)) or 早期治療/AL
#4 #1 and #2 and #3

参考文献

- 1) VA0227 小栗章子, 小田真喜子, 横尾和久. レーザー照射開始年齢が単純性血管腫の治療効果に及ぼす影響. 日本形成外科学会誌. 2009;29(7):407-411. (level III)
- 2) VA0057 Nguyen CM, Yohn JJ, Huff C, Weston WL, Morelli JG. Facial port wine stains in childhood: prediction of the rate of improvement as a function of the age of the patient, size and location of the port wine stain and the number of treatments with the pulsed dye (585 nm) laser. Br J Dermatol. 1998;135:821-825. (level V)
- 3) VA0150 van der Horst, CM, Koster PH, de Borgie CA, Bossuyt PM, van Gemert MJ. Effect of the timing of treatment of port-wine stains with the flash-lamp-pumped pulsed-dye laser. N Engl J Med. 1998;338:1028-1033. (level III)
- 4) VA0176 Naran S, Gilmore J, Deleyiannis FWB. The assessment of port wine stains in children following multiple pulsed-dye laser treatments. Ann Plast Surg. 2008;60:426-430. (level V)

CQ 17 毛細血管奇形以外の血管奇形の皮膚表面病変に対するレーザー照射は有益か？

推奨グレード C1

毛細血管拡張症、クモ状血管腫、静脈湖などの皮膚の表層に限局し、微少な血管を有する病変に対してパルス色素レーザーは効果的であるが、より太い血管や深い病変を治療する場合には難しい。

解説

皮膚の表層に限局し、微少な血管を有する病変に対してパルス色素レーザーは効果的であるが、より太い血管や深い病変を治療する場合は難しい。照射するエネルギーが大きすぎると色素沈着、瘢痕形成、皮膚の萎縮などの合併症が見られることも報告されている。¹⁾

Nd:YAG レーザーによる治療方法も報告もあるが、適応を考えて効果的に、安全に治療することが大切である。²⁾

また、ラジオ波凝固療法と 700 nm ダイオードレーザー併用は限局性リンパ管腫(=リンパ管奇形)に有効との報告もある。³⁾

検索式

PubMed

- #1 "Vascular Malformations"[MH] OR "vascular malformations"[TIAB]
- #2 "Skin Abnormalities"[MH] OR "Skin/abnormalities"[MH] OR "Skin Neoplasms"[MH] OR "Skin"[MH] OR "Subcutaneous Tissue"[MH]
- #3 "Lasers/therapeutic use"[MH] OR "Laser Therapy"[MH]
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 #4 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 心臓血管奇形/TH or 血管奇形/AL or ((血管/TH or 血管/AL) and (先天異常/AL) or (奇形/TH or 奇形/AL))
- #2 皮膚疾患/TH or 皮膚先天異常/TH or 皮膚腫瘍/TH or 皮膚/TH or 皮下組織/TH or 皮膚病変/AL
- #3 レーザー/TH or 光線療法/TH
- #4 #1 and #2 and #3
- #5 #4 AND (PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- | | |
|--|--|
| <p>1) VA0081 Richards KA, Garden JM. The pulsed dye laser for cutaneous vascular and nonvascular lesions. <i>Semin Cutan Med Surg</i> 2000;19(4):276-286. (level IV)</p> | <p>2) VA0065 Wimmershoff MB, Landthaler M, Hohenleutner U. Percutaneous and combined percutaneous and intralesional Nd:YAG-laser therapy</p> |
|--|--|

- for vascular malformations. *Acta Derm Venereol* 1999;79:71-3. (level IV)
- 3) VA0150 Lapidoth M, Ackerman L, Amitai DB, Raveh E, Kalish E, David M. Treatment of lymphangioma circumscriptum with combined radiofrequency current and 900 nm diode laser. *Dermatol Surg.* 2006;32:790-794. (level V)

CQ 18 腫瘍状(隆起性)の乳児血管腫および血管奇形に病変内レーザー照射療法は有用か？

推奨グレード C2

腫瘍状(隆起性)の乳児血管腫の病変内レーザー治療は KTP、YAG レーザー治療の報告があり、有用であるが潰瘍形成等の合併症の頻度が高いため推奨されない。

解説

腫瘍状(隆起性)の乳児血管腫に対する腫瘍内 KTP レーザーによる Retrospective study では、潰瘍形成の可能性が 25%ある。¹⁾腫瘍内にファイバーを入れるなどの煩雑な操作は、出血、感染をきたす可能性があり推奨できない。

血管奇形、乳児血管腫退縮後の皮下腫瘤などの変形に対しては有効なものもあると考えるがエビデンスレベルの高い論文がない。

成人例の隆起性毛細血管奇形では病変内レーザー治療をすることなく、755 nm Alexandrite レーザー単独またはパルスダイレーザー(PDL)との併用で 4 回照射で著明な改善を認めている。²⁾

検索式

PubMed

- #1 "Hemangioma"[MH] OR "capillary malformations"[TIAB] OR "Port-Wine Stain"[MH] OR "Telangiectasis"[MH] OR "Angiokeratoma"[MH] OR "Capillaries/abnormalities"[MH]
- #2 "swelling"[TIAB] OR "nodule"[TIAB] OR "papule"[TIAB]
- #3 ("hypertrophic"[TIAB] AND "Port Wine Stain"[MH]) OR ("strawberry"[TIAB] AND "Hemangioma"[MH])
- #4 "Lasers/therapeutic use"[MH] OR "Laser Therapy"[MH]
- #5 ((#1 AND #2) OR #3) AND #4
- #6 #5 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 毛細血管奇形/AL or ポートワイン母斑/TH or 毛細血管拡張症/TH or 角化血管腫/TH or (毛細血管/TH and SH=奇形・位置形態異常)
- #2 皮膚腫瘍/TH or 皮膚/TH or 腫瘤/TH or 腫瘤/AL or 丘疹/TH or 隆起/AL
- #3 レーザー/TH or 光線療法/TH
- #4 #1 and #2 and #3
- #5 #4 AND (PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0054 Achauer BM, Celikoz B, VanderKam VM. Intralesional bare fiber laser treatment of hemangioma of infancy. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101(5):1212-1217. (level IV)

2) VA0199 Izikson L, Nelson JS, Anderson RR.
Treatment of hypertrophic and resistant port wine

stains with a 755 nm laser: a case series of 20 patients.
Lasers Surg Med. 2009;41:427-432. (Level IV)

CQ19 リンパ管奇形に対する硬化療法は有効か？**推奨グレード C1**

リンパ管奇形に対して硬化療法は有効であり、大きな嚢胞成分を持つ病変では良好な縮小効果が期待できる。

解説

リンパ管奇形は疼痛、腫脹、機能障害などが問題となり、治療として従来切除術が行われてきたが、硬化療法の報告も数多く認められる。硬化療法には OK-432 を用いた報告が最も多く、1987 年の Ogita らの報告¹⁾以後 OK-432 を使用した治療報告が多数認められる。2009 年には OK-432 を使用した硬化療法の治療成績の review が報告され²⁾、5 症例以上の英語文献で microcystic-macrocytic の分類を使用し、1 年以上経過観察が行われており、さらに OK-432 による硬化療法が初回治療として施行されている 10 文献の治療成績がまとめられている。これによると、111 例の Macrocytic LM (嚢胞径が 1cm 以上) の治療成績は、98 例 88% が Excellent (90% 以上の縮小)、9 例 8% が Good (50-90% の縮小)、4 例 4% が Poor (50% 以下の縮小) であった。48 例の Microcystic LM (嚢胞径が 1cm 以下) の治療成績は、13 例 27% が Excellent、16 例 33% が Good、19 例 40% が Poor であった。Macrocytic LM では著明な縮小効果を認める症例が多く、硬化療法は有効であると言える。これらの文献には Microcystic LM と Macrocytic LM の混在した Mixed lesion を分類しているものもあるが、その定義にばらつきがあるため Mixed lesion に関する治療成績は含まれていない。この review に含まれていない文献で、嚢胞の大きさによる治療成績を示したものが 5 文献あり³⁻⁷⁾、Macrocytic LM において縮小率 88.9-94%、Microcystic LM において 0-68% とやはり大きな嚢胞成分を持つ病変では特に良好な縮小を示している。

OK-432 を使用したリンパ管奇形の硬化療法の治療成績を review した文献はもう一つあり⁸⁾、13 文献に対して Random-effects modeling を用いた解析を行い、全体の治療成績は 43% が Excellent、23.50% が Good であったと報告している。これにはプレオマイシンを使用した硬化療法の治療成績も review されており、6 文献に対して Random-effects modeling を用いた解析を行った結果、35.20% が Excellent、37.10% が Good であった。他の硬化剤としてエタノールが用いられているが、英語文献で治療成績を明確にしたものは認められない。佐々木⁹⁾はエタノールを使用し Macrocytic LM において 96%、Microcystic LM において 24% に有効であったと報告している。ドキシサイクリンを使用した硬化療法では、Burrows ら¹⁰⁾は 5 point Likert scale を用いて病変の大きさ、症状の改善について評価している。縮小の程度が > 90% を 5 点、60-90% を 4 点、25-50% を 3 点、< 25% を 2 点、< 0% を 1 点とし、症状改善や満足度に関しては患者アンケートにて Excellent が 5 点、Good が 4 点、Fair が 3 点、Minimal or No response が 2 点、Worse を 1 点として評価している。Macrocytic LM は縮小に関して 4.7 点、症状改善に関しては 4.8 点と良好な治療効果を呈し、Microcystic LM では縮小に関して 3.5 点、症状改善に関して 4.0 点であった。

他にも日本では入手困難な硬化剤による治療報告もあるが、いずれの硬化剤を使用してもリンパ管奇形に対する硬化療法はそれぞれ高い治療効果を認めている。しかし、硬化剤による治療効果の違いを比較したランダム化比較試験は無く、いずれの硬化剤がリンパ管奇形の治療に最も有用であるかは明確にはなっていない。

リンパ管奇形は頭頸部に多く、硬化療法の有害事象として眼球突出、気管狭窄が報告されており、眼や気道に近接する病変の治療に際しては特に慎重な対応が必要である。プレオマイシンを使用した硬化療法後に肺合併症による 2 例の死亡例がみられるが、硬化療法との関連は明確にはなっていない (CQ23 参照)。

リンパ管奇形に対する硬化療法はその治療効果と硬化療法後の切除への影響の少なさから第一選択の治療法であるという意見もある^{2,3,6,8)}。しかし、硬化療法のみでは治療効果に限界があり、効果不良な症例では切除を含めた他の治療方法を検討する必要がある。

検索式

PubMed

- #1 Lymphatic Abnormalities[MH:NoExp] OR "lymphatic malformation" OR "lymphatic malformations" OR "Lymphangioma"[MH] OR "Lymph Nodes/abnormalities"[MH]
- #2 "Sclerotherapy"[MH] OR "Picibanil"[MH] OR "Sclerosing Solutions"[MH]
- #3 #1 AND #2
- #4 #3 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 リンパ管腫/TH or リンパ管奇形/AL
- #2 (硬化療法/TH or 硬化療法/AL) or (硬化剤/TH or 硬化剤/AL) or Picibanil/TH or ピシバニール/AL or (Picibanil/TH or ピシバニル/AL) or OK-432/A
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)

参考文献

- | | |
|---|---|
| <p>1) VA0014 Ogita S, Tsuto T, Tokiwa T, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. <i>Br J Surg.</i> 1987;74:690-691. (level V)</p> <p>2) VA0198 Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, Pasmans S. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature. <i>J Craniofac Surg.</i> 2009;20:1159-1162. (level V)</p> <p>3) VA0031 Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. <i>J Pediatr Surg.</i> 1994;29:784-785. (level V)</p> <p>4) VA0159 Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka A. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. <i>J Pediatr Surg.</i> 2007;42:386-389. (level V)</p> <p>5) VA0185 Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations.</p> | <p><i>Laryngoscope.</i> 2009;119:107-115. (level V)</p> <p>6) VA0186 Yoo JC, Ahn Y, Lim YS, Hah JH, Kwon TK, Sung MW, Kim KH. OK-432 sclerotherapy in head and neck lymphangiomas: long-term follow-up result. <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2009;140:120-123. (level V)</p> <p>7) VA0140 Lee BB. New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs)-a single centre experience. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg.</i> 2005;30:184-197. (level V)</p> <p>8) VA0175 Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2008;138:418-424. (level V)</p> <p>9) VA0220 佐々木 了. 皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法の臨床的検討. <i>日形会誌.</i> 2005;25:250-259. (level V)</p> <p>10) VA0184 Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, Padua HM, Lord DJ, Sylvia MB, Fishman SJ, Mulliken JB.</p> |
|---|---|

Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. *Lymphat Res Biol.*

2008;6:209-216. (level V)

CQ 20 静脈奇形に対する硬化療法は有益か？**推奨グレード C1**

静脈奇形による疼痛、腫脹、機能障害などの改善に硬化療法は有用である。特に小さく、境界が明瞭な静脈奇形に対して硬化療法は有用と考えられる。

解説

静脈奇形は従来海綿状血管腫・筋肉内血管腫などと呼ばれてきた病変で、乳児血管腫とは異なる。静脈奇形は疼痛・腫脹・機能障害などが問題となり、治療法としては従来切除術が行われてきた。欧米では経皮的硬化療法の歴史は古く、1989年に Yakes ら¹⁾が静脈奇形に対するエタノール硬化療法を発表し、世界中で広く行われている。近年ではより低浸襲で機能・形態の温存が可能で繰り返して施行可能な硬化療法が広く行われるようになってきた。日本において硬化療法は保険適応ではない。静脈奇形に対する硬化療法の有用性を切除術やプラセボと比較検討した RCT(Randomized Controlled Trial)はない。

硬化剤としては無水エタノール¹⁻⁵⁾・ポリドカノール^{3,6,7)}・エタノラミンオレイト⁸⁾・sodium tetradecyl sulfate (STS)^{2,9)}などがあり、ポリドカノールは下肢静脈瘤・食道静脈瘤の硬化剤、エタノラミンオレイトは食道静脈瘤の硬化剤として認可されている。STS は日本では発売されていない。それぞれの硬化剤で合併症に特徴がある。硬化剤の違いによる成績については RCT で比較された論文はみられない。近年ではポリドカノール、STS などを CO₂ あるいは空気と混ぜてフォームにして注入する方法が普及しつつある^{9,10)}。硬化療法はエタノールを使用した場合、全身麻酔下に施行されることが多いが、ポリドカノール・エタノラミンオレイトを使用した場合は局所麻酔下に施行可能である(CQ22,23 参照)。

Berenguer ら²⁾は静脈奇形 40 例に対してエタノール、STS を用いた硬化療法を施行し、治療後 4 週から 8 カ月(平均 5 カ月)の外観上の変化を評価し、30 例(75%)で著明な改善あるいは治癒と評価され、10 例(25%)で変化がないかあるいは軽度改善と評価された。患者への質問票による評価では、回答があった 37 例のうち、4 例(11%)で治癒、10 例(27%)でほぼ正常になった、14 例(38%)で著明に改善、5 例(14%)で少し改善、4 例(11%)で変化がないか悪化と回答した。

Cabrera ら¹⁰⁾はポリドカノールフォームを用いた硬化療法を静脈奇形 50 例に施行し、46 例(92%)で有益であったと報告した。その 46 例中 18 例(39%)では治療した静脈奇形は消失し、15 例(33%)で 50%以上の大きさの縮小が得られ、13 例(28%)で 50%未満の大きさの縮小が得られた。疼痛を訴えた 39 例のうち、25 例(64%)で疼痛が消失し、14 例(36%)で改善した。

佐々木ら³⁾は静脈奇形 141 例にエタノールあるいはポリドカノールを用いた硬化療法を施行し、術後病変の変化が定常状態となる時点、すなわち最終治療から 6 カ月以上経過した時点もしくは最終治療の直前の判定で、機能的症状の改善と肉眼的縮小度の両者を総合評価し、excellent 49 例(35%)、good 59 例(42%)、fair 14 例(23%)であり、有効率 77%であった。

硬化療法の効果が得られやすい静脈奇形について検討した文献は以下のとおりである。Goyal ら⁴⁾は 59 例の静脈奇形に対してエタノールを用いた硬化療法を施行し、病変の大きさと患者の症状を評価し、35 例(59%)で excellent(臨床的な病変の消失)あるいは good(有意な縮小と症状の改善)の結果であった。MRI 上小さく(5cm 以下)、境界明瞭な病変で治療効果が良好で、大きく浸潤性の病変で治療効果が不良であったと報告している。

Mimura ら⁷⁾は連続した31例の静脈奇形にポリドカノールを用いた硬化療法を施行し、経過観察可能(平均観察期間46カ月)であった29例中26例(90%)に疼痛の改善効果があったが、疼痛スコアが測定できた24例中50%以上の疼痛の改善効果が得られたのは17例(59%)で、小さく(10cm以下)、境界明瞭で、硬化剤の停滞が良い病変では疼痛を改善する効果が得られやすかったと報告している。

Yun ら⁵⁾は158例の静脈奇形患者にエタノールを使用した硬化療法を施行した。患者の質問票で評価すると、症状、機能、整容の改善がそれぞれ28%、27%、34%で得られた。MRI,血液プールシンチを用いた画像評価では27%で著明な改善が得られた。質問票と画像検査を合わせた成績では16%の患者に治療による良好な反応が得られた。多変量解析にて、女性、直接穿刺造影で流出静脈の描出がないかあるいは遅れて描出されること、MRIで境界明瞭な辺縁をもつことが良好な治療効果の独立予測因子であった、と報告している。

硬化療法の成績は文献によって様々である。その原因として評価方法の違いが挙げられる。評価項目が疼痛の改善か整容の改善かによって成績は異なり、これらを一括して治療効果をexcellent、good、fair、poorに分けて評価した文献が多いが、同一の基準にはなりにくい。また、評価者が治療医であるか、治療医以外の医療従事者であるか、患者であるかによって異なる。総合的な評価項目としてquality of life(QOL)が挙げられ、期待されるがまだ報告は少ない。また、小児患者では成長に伴い、静脈奇形も増大する傾向があり、症状が悪化しやすいと考えられる。短期成績か長期成績かによっても成績が大きく異なると考えられ、より長期的評価が求められる。今後硬化剤の違いによる硬化療法の成績の比較のためには評価方法の標準化、RCTが必要である。

検索式

PubMed

- #1 sclerotherapy[MH] OR "Picibanil"[MH] OR "Sclerosing Solutions"[MH]
- #2 "Hemangioma, Cavernous"[MH] OR venous-malformation* OR venous-malformation*
- #3 #1 AND #2
- #4 #3 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 (静脈奇形/AL not 動静脈/AL) or 血管腫-海綿状/TH or 血管腫-静脈性/TH
- #2 (硬化療法/TH or 硬化療法/AL) or (硬化剤/TH or 硬化剤/AL)
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- | | |
|---|--|
| <p>1) VA0010 Yakes WF, Haas DK, Parker SH, Gibson MD, Hopper KD, Mulligan JS, Pevsner PH, Johns JC Jr, Carter TE. Symptomatic vascular malformations: ethanol embolotherapy. Radiology. 1989;170:1059-1066. (level V)</p> <p>2) VA0069 Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous</p> | <p>malformations: complications and results. Plast Reconstr Surg. 1999;104:1-11. (level IV)</p> <p>3) VA0220 佐々木了. 皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法の臨床的検討. 日本形成外科学会雑誌. 2005;25(4):250-259. (level V)</p> <p>4) VA0097 Goyal M, Causer PA, Armstrong D. Venous vascular malformations in pediatric patients: comparison of results of alcohol sclerotherapy with</p> |
|---|--|

- proposed MR imaging classification. *Radiology*. 2002;223:639-644. (level IV)
- 5) VA0196 Yun WS, Kim YW, Lee KB, Kim DI, Park KB, Kim KH, Do YS, Lee BB. Predictors of response to percutaneous ethanol sclerotherapy (PES) in patients with venous malformations: analysis of patient self-assessment and imaging. *J Vasc Surg*. 2009;50:581-589. (level IV)
- 6) VA0073 Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K. Color duplex-guided sclerotherapy for the treatment of venous malformations. *Dermatol Surg*. 2000;26:323-328. (level V)
- 7) VA0194 Mimura H, Fujiwara H, Hiraki T, Gobara H, Mukai T, Hyodo T, Iguchi T, Yasui K, Kimata Y, Kanazawa S. Polidocanol sclerotherapy for painful venous malformations : evaluation of safety and efficacy in pain relief. *Eur Radiol*. 2009;19:2474-2480. (level IV)
- 8) VA0096 Choi YH, Han MH, O-Ki K, Cha SH, Chang KH. Craniofacial cavernous venous malformations: percutaneous sclerotherapy with use of ethanolamine oleate. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:475-482. (level V)
- 9) VA0162 Tan KT, Kirby J, Rajan DK, Hayeems E, Beecroft JR, Simons ME. Percutaneous sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy for peripheral venous malformations: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:343-351. (level V)
- 10) VA0118 Cabrera J, Cabrera J Jr, Garcia-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol*. 2003 ;139:1409-1416. (level V)

CQ 21 動静脈奇形に対する血管内治療(硬化療法・塞栓療法)は有効か？

推奨グレード C1

限局性の症候性動静脈奇形の症状改善や術前処置に血管内治療は有効である。

解説

動静脈奇形(AVM)に対する血管内治療は、稀な疾患で施行施設が限られるため、文献の大半は少数例の症例報告で、一部の専門施設から症例集積が散見される。他治療と比較したコホート研究や無作為比較試験はなく、その有効性について高いエビデンスはないのが現状である。また、AVMの症状は部位・範囲・罹病期間により様々で、血管内治療の適応や方法も一定ではない。早期の限局性病変は根治切除が期待できるが、軽症例は必ずしも進行しないため保存的に観察される場合も多い。血管内治療は、疼痛・腫脹・潰瘍・出血・機能障害・醜態などの症状が進行あるいは顕在化した切除困難例において、これらの症状改善を目的として、単独治療あるいは手術と併用して行われる傾向がある^{1,6-9,11-16}。

血管内治療は、経カテーテル的あるいは直接穿刺により、様々な塞栓物質・硬化剤を血管構築に応じて使い分けて行われる(CQ23参照)¹⁰。例えば、金属コイルは、太い動脈と静脈が直接連結する動静脈瘻や短絡直後の大きな流出静脈腔の閉塞には有用だが、nidusを有するAVMにおける流入動脈側の中樞塞栓は、結紮術同様、側副路の発達を促すだけでなく、以後のカテーテル挿入を妨げるため行うべきではない(CQ25参照)。不整形で凝集しやすいPVAやゼラチンスポンジなど粒状塞栓物質を用いた場合、効果は一時的なことが多い³。粒子径が均一な球状のマイクロスフェアでより選択的なnidusの塞栓を行った報告もある¹⁵。しかし、nidusの長期的閉塞には動静脈短絡部から流出静脈側にかけて塞栓が必要との考えから、液状のn-butyl cyanoacrylate(NBCA)やエタノールを用いた報告が多い^{8,9,11}。

頭頸部AVMでは、血管内治療単独で行う場合と、手術と併用される場合があり、部位によっては血管内治療が第一選択になり得る。

Kohoutらは、頭頸部AVM61例の治療法別の治癒率を検討し、塞栓術単独0%(0/4)、手術単独69%(9/13例)、両者併用62%(28/45)で、塞栓術単独での症状改善は一時的で数カ月単位だとしている¹。Perskyらは、顎骨血管奇形31例(うちAVM26例)に対して、塞栓術単独で根治42%、改善16%、症状安定23%が得られたとしている²。Zhengらは、有症状の耳介AVM17例に対してエタノール塞栓術を行い、全例で症状は改善し、15例でSchobinger stageが低下したとしている⁴。Barnwellらは、頭皮AVF10例に対してNBCA/PVA/コイルなどを用いて塞栓術を行い、7例で治癒(2例手術併用)したとしている⁵。

一方、四肢・体幹AVMでは症状改善を目的として血管内治療が適応となる場合が多く、主にNBCAとエタノールの有効性を示した報告が多い。Wildusらは、四肢・骨盤AVM16例に対して、種々の塞栓物質を用いて選択塞栓術を行い、全例で症状は改善したとしている⁷。Whiteらは、四肢AVM20例(下肢9 上肢11)に対して、主にNBCAによる塞栓術を行っているが、下肢の限局病変4例は塞栓術単独あるいは皮膚移植併用で症状改善を得たが、膝下3分枝全てに浸潤が及んだ5例は何れも膝切断に至ったとしている。一方、上肢11例はいずれも塞栓術単独あるいは切除併用で症状改善を得たとしている⁸。Tanらは、有症状四肢AVM13例に対してNBCA主体で塞栓術を反復し、3例で病変消失、5例で症状改善が得られたとしている¹¹。Doらは、四肢・体幹AVM40例に対してエタノール塞栓術を行い、23例(58%)で症状消失、6例(15%)で改善が得られ、16例(40%)で治癒したとしている⁹。しかし、皮膚壊死・神経麻痺・感染・急性腎不全などを含む合併症を21例(52%)に認めたとしており、特にエタノールの使用には熟練を要する(CQ22参照)。

以上より、限局性の症候性 AVM の症状改善や術前処置に血管内治療は有効と考えられるが、個々の患者の病状によって適応や方法も異なるため、専門施設で集学的診療のもとに、熟練者により行われるべきである。

検索式

PubMed

- #1 Arteriovenous Malformations[Majr:NoExp] OR "Arteriovenous Fistula"[Majr]
- #2 sclerotherapy[Majr]
- #3 "Embolization, Therapeutic"[Majr]
- #4 #2 OR #3
- #5 #1 AND #4
- #6 hepatic OR intrahepatic OR pulmonary OR coronary OR brain OR traumatic OR posttraumatic OR cervical OR intraorbital OR spinal OR portal OR uterine OR cerebral OR pancreatic OR dural OR renal OR jejunal
- #7 #5 NOT #6
- #8 ("1980"[DP]: "2009"[DP]) AND (#5 NOT #6) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])
- #9 "Arteriovenous Malformations/therapy"[Majr:NoExp] OR "Arteriovenous Fistula/therapy"[Majr]
- #10 #5 AND #9
- #11 ("1980"[DP]: "2009"[DP]) AND #10

医中誌

- #1 @動静脈奇形/TH or 動静脈瘻/TH
- #2 血管内治療/AL or 硬化療法/TH or 塞栓術/TH
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (PT=会議録除く CK=七ト)
- #5 消化器疾患/TH or 脳血管障害/TH or 泌尿器疾患と男性生殖器疾患/TH or 硬膜動静脈/AL or 気管支/AL or 子宮/AL or 肺/AL or 腎動静脈/AL or 大動脈/AL or 骨盤内動静脈/AL or 脊椎/AL or 腸動静脈/AL or 脊髄/AL or 外傷性/AL or 椎骨動静脈/AL or 腸間膜/AL or 腸骨/AL or 心臓疾患/TH
- #6 #4 not #5

参考文献

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 1) VA0059 Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. <i>Plast Reconst Surg.</i> 1998;102:643-654. (level V) 2) VA0117 Persky MS, et al. Management of vascular malformations of the mandible and maxilla. <i>The Laryngoscope.</i> 2003;113:1885-1892. (level V) | <ul style="list-style-type: none"> 3) VA0061 Rodesch et al. Arteriovenous malformations of the dental arcades. The place of endovascular therapy: results in 12 cases are presented. <i>J Craniomaxillofac Surg.</i> 1998;26:306-313. (level V) 4) VA0201 Zheng LZ, Fan XD, Zheng JW, Su LX. Ethanol embolization of auricular arteriovenous |
|---|--|

- malformations: preliminary results of 17 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1679-1684. (level V)
- 5) VA0009 Barnwell SL, Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT, Hieshima GB. Endovascular treatment of scalp arteriovenous fistulas associated with a large varix. *Radiology* 1989;173:533-539. (level V)
 - 6) VA0001 Ford EG, Stanley P, Tolo V, Woolley MM. Peripheral congenital arteriovenous fistulae: observe, operate, or obturate? *J Pediatr Surg.* 1992;27:714-719. (level V)
 - 7) VA0012 Widlus DM, Murray RR, White Jr RI, et. Congenital arteriovenous malformation: tailored embolotherapy. *Radiology.* 1988;169:511-516. (level V)
 - 8) VA0079 White RI Jr, Pollak J, Persing J, Henderson KJ, Thomson JG, Burdige CM. Long-term outcome of embolotherapy and surgery for high-flow extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:1285-1295. (level V)
 - 9) VA0137 Do YS, Yakes WF, Shin SW, Lee BB, Kim DI, Liu WC, Shin BS, Kim DK, Choo SW, Choo IW. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology.* 2005;235:674-682. (level V)
 - 10) VA0153 Cho SK, Do YS, Shin SW, et al. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther.* 2006;13:527-38. (level IV)
 - 11) VA0130 Tan KT, Simons ME, Rajan DK, Terbrugge K. Peripheral high-flow arteriovenous vascular malformations: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:1071-1080. (level V)
 - 12) VA0121 Rockman CB, Rosen RJ, Jacobowitz GR, et al. Transcatheter embolization of extremity vascular malformations: the long-term success of multiple interventions. *J Vasc Surg.* 2003;17:417-423. (level V)
 - 13) VA0080 Jacobowitz GR, Rosen RJ, Rockman CB, et al. Transcatheter embolization of complex pelvic vascular malformations: results and long-term follow-up. *J Vasc Surg.* 2001;33:51-55. (level V)
 - 14) VA0033 Gomes et al. Embolization therapy of congenital arteriovenous malformations: use of alternate approaches. *Radiology.* 1994;190:191-198. (level V)
 - 15) VA0103 Osuga K, Hori S, Kitayoshi H, et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations: experience with use of superabsorbent polymer microspheres. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:1125-1133. (level V)
 - 16) VA0010 Yakes WF, Haas DK, Parker SH. Symptomatic vascular malformations: ethanol embolotherapy. *Radiology.* 1989;170:1059-1066. (level V)

CQ 22 血管奇形の血管内治療で起こりうる合併症とその対策は？

合併症は主に、血管内治療共通のものと硬化療法で用いられる硬化剤によるものに分けられる。いずれの合併症においても、保存的加療にて軽快する軽症のものから重篤な後遺症や生命危機なものまで含まれ、それぞれの特徴とその対策を熟知し、専門施設で施行することが重要である。

解説

血管奇形に対する血管内治療には、静脈奇形 (VM)・リンパ管奇形 (LM) に対する硬化療法と動静脈奇形 (AVM) に対する塞栓療法がある。合併症は主に、血管内治療共通のものと硬化療法で用いられる硬化剤によるものに分けられる。いずれの合併症においても、保存的加療にて軽快する軽症のものから重篤な後遺症や生命危機なものまで含まれ、それぞれの特徴とその対策を熟知し、専門施設で施行することが重要である。

【血管内治療共通の合併症と対策】**合併症**

疼痛、腫脹、紅斑、水疱、びらん、潰瘍、壊死、2次感染、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症 (DVT)/肺塞栓症 (PE)、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、溶血・横紋筋融解、筋拘縮、筋コンパートメント、神経障害、アナフィラキシー、造影剤アレルギーなど

対策

局所の疼痛、腫脹は術後数日間続くが、多くは消炎鎮痛剤 (NSAIDs など) でコントロール可能である。症状が強い場合には低容量ステロイド (デキサメタゾン) の点滴または内服を行う。水疱やびらんが生じた場合には、ステロイド軟膏を塗布し創傷被覆材で保護する。2次感染の防止目的に、抗生剤投与も考慮される。局所腫脹や炎症波及によって生じる神経障害は多くは一過性であり、局所症状の軽快により改善する。Leeらは血管奇形 573例に対してエタノール硬化療法ないし塞栓療法 (NBCA、金属コイル、PVA) を行い、皮膚組織障害 11.9%、神経障害 8.6%が生じたが、多くが保存的に軽快したと報告している¹⁾。

皮膚組織障害、神経・筋障害や血栓性静脈炎や DVT 形成などは薬剤の長時間停滞、周囲組織や正常血管への薬剤漏出や動脈への逆流による末梢循環障害が原因であるため、過度の血流遮断は避け、さらに硬化剤注入直前に穿刺針が確実に病変内にあることを確認し、画像モニター下で過度の圧をかけずに注入することが望ましい。溶血による血尿 (ヘモグロビン尿) が認められた場合は、十分な輸液と炭酸水素ナトリウム (メイロン) 投与による尿アルカリ化を促す。ハプトグロビン投与については、生物由来製剤であることから特に小児に対しては慎重な使用が望まれる。筋コンパートメントの徴候がみられた場合は、減張切開を考慮するべきである。

筋内病変では、拘縮が生じうる。術後数日の安静後に積極的なりハビリテーションを行うことが望まれる。

術後に突然の胸痛、呼吸困難が生じた場合は PE を疑い、速やかに酸素投与を行い、動脈血ガス分析、造影 CT にて評価する。骨盤下肢領域で残存 DVT を認めるようであれば、必要に応じて一時的 IVC フィルター留置を考慮する。

また、頭頸部領域の血管奇形、とくに眼や気道に近接する病変に対する血管内治療では、局所腫脹による眼球突出や気道閉塞など重篤な合併症が報告されており^{2,3)}、迅速な対応が可能な専門施設での施行が望まれる。

【硬化剤別の合併症と対策】

無水エタノール

硬化剤の中では最も治療効果が高いが、非特異的な細胞固定作用を有し、組織浸透性が高く、合併症の頻度も最も高い。

Leeらによると⁴⁾、VMに対するエタノール硬化療法における合併症の発生頻度は12.4%(47/379回)で、重症な合併症として、神経障害5.7%(一過性3.4%、不可逆性2.3%)、DVT(5.7%)、PE(1.14%)と報告している。重篤PEにより術後30日以内に死亡した例⁵⁾や舌VMで術後著明な腫脹による気管圧排で長期挿管管理が必要となった例⁶⁾も報告されている。無水エタノールに特徴的な合併症として、急性アルコール中毒、心肺虚脱があげられる^{7,8)}。急性アルコール中毒が出現した場合は十分な輸液と利尿を行い、アルコールの早期排出を促す。心肺虚脱は重篤な合併症である。エタノールによる肺動脈攣縮が原因と考えられているが、現時点では明らかにされていない。予防的対策として、エタノール注入極量を超えない(上限1ml/kg)⁹⁾、十分な輸液と利尿、ターニケットやバルーンカテーテル等によるエタノール流出コントロール、また大量流出が懸念される巨大病変においてはSwan-Ganzカテーテルによる肺動脈圧測定など侵襲的モニタリングを視野にいれた慎重なマネージメントが望まれる^{7,8,10)}。

ポリドカノール

非イオン系界面活性剤に属する硬化剤で、主にVMに対する硬化療法の硬化剤として用いられている。エタノールやオルダミンに比し効果は劣るが上記合併症の頻度も低く、結膜や粘膜病変など特殊部位に対しても比較的安全に使用可能である。稀であるが特徴的な重篤合併症として、低血圧、徐脈、可逆性心停止¹¹⁾などが報告されている。これらは麻酔作用による心筋抑制が原因として考えられている。麻酔作用は血中濃度に比例するため、安易な高濃度大量注入は避けるべきである。

オルダミン(EO)

陰イオン系界面活性剤で、主に食道静脈瘤に対する硬化剤として用いられている。無水エタノールに比し組織浸透性は低く組織障害は少ないが、薬剤が大循環に還流した場合は、溶血による血尿、急性腎不全が生じる場合がある¹²⁾。十分な輸液と炭酸水素ナトリウム(メイロン)投与による尿のアルカリ化が望まれる。

OK-432(ビシバニール)

LMに対する硬化療法の硬化剤として我が国で最も広く用いられている。A群溶血性連鎖球菌の弱毒の自然変異株(Su株)をペニシリンで処理した薬剤であるため、既往にペニシリンアレルギーがある場合は禁忌である。他の薬剤と同様に、局所の腫脹、疼痛、紅斑、発熱などが起こりえるが、いずれも術後数日間で多くは自然軽快し、比較的副作用が少なく安全な薬剤とされている¹³⁾。前述のとおり、頭頸部領域では眼球突出、顔面神経麻痺や気道閉塞など重篤な合併症に留意した慎重な対応が求められる^{2,3,14)}。

プレオマイシン

抗腫瘍性抗生物質で、主にLMに対する硬化療法の硬化剤として用いられている。他の薬剤と同様に、局所腫脹と炎症を引き起こすが、少量使用ではほとんど副作用はないとされている。本薬剤の特徴的な合併症として肺線維症が有名であるが、現在までに血管奇形に対する硬化療法での報告例はない。一般的に肺線維症の発症リスクは容量依存性とされており、Sungらは、1回投与量1mg/kg以下(総投与量5mg/kg以下)、投与間隔は2週間以上あけることを推奨している¹⁵⁾。現在までに2例の肺合併症による死亡例が報告されているが¹⁵⁾、いず

れも本薬剤との因果関係については証明されていない。

ドキシサイクリン:テトラサイクリン系の広域抗生物質である。主に LM に対する硬化療法の硬化剤として用いられている。他の薬剤と同様に、局所腫脹、炎症が起こりうるが、いずれも保存的加療で軽快する。テトラサイクリンの副作用として有名な小児の歯牙黄染は本薬剤では起こりにくく、比較的大量使用においても副作用は少ないとされる¹⁶⁾。

【塞栓療法における手技的合併症】

経カテーテル的塞栓術における手技的な合併症として、穿刺部血腫やカテーテル・ガイドワイヤー操作による血管攣縮、血管内膜損傷や穿孔、塞栓物質(無水エタノール、NBCA など)の正常血管への溢流による末梢循環障害や組織障害、全身性(上記共通合併症)、NBCA 特有のものとして血管壁へのカテーテル付着などが挙げられ、いずれも画像モニター下での慎重な操作が求められる。

表: 硬化剤別の特徴的合併症と予防・対策

硬化剤	特徴的な合併症	予防と対策
無水エタノール	急性アルコール中毒 心肺虚脱	十分な輸液と利尿 極量を超えない(上限 1ml/kg)、十分な輸液と利尿、ターニケットやバルーンカテーテル等によるエタノール流出コントロール、肺動脈圧測定
ポリドカノール	低血圧、徐脈、可逆性心停止	高濃度大量注入は避ける
オルダミン	溶血による血尿、急性腎不全	十分な輸液と炭酸水素ナトリウム(メイロン)投与による尿のアルカリ化
OK-432 (ビシバニール)	局所の腫脹、疼痛、紅斑、発熱 など(OK-432 に特有の合併症 はなし)	保存的加療
プレオマイシン	局所腫脹と炎症など 肺線維症(現在までに報告例 はなし)	保存的加療 1 回投与量 1mg/kg 以下(総投与量 5mg/kg 以下)、投与間隔を 2 週間以上あける
ドキシサイクリン	局所腫脹、炎症など 歯牙黄染は少ないとされる	保存的加療

検索式

PubMed

- #1 “Vascular Malformations” OR “Lymphatic Malformations” OR “Lymphatic Abnormalities OR “Lymphangioma” OR “venous malformations” OR “arteriovenous malformations” OR “vascular anomalies”
- #2 Sclerotherapy OR “Sclerosing Solutions” OR Embolization
- #3 adverse effects

- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 #4 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (“1980”[DP]: “2009”[DP])
- #6 hepatic OR intrahepatic OR coronary OR brain OR traumatic OR posttraumatic OR cervical OR intraorbital OR spinal OR portal OR uterine OR cerebral OR pancreatic OR dural OR renal OR jejunal
- #7 #5 NOT #6

医中誌

- #1 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 (硬化療法/TH or 硬化療法/AL) or (塞栓術/TH or 塞栓療法/AL) or 血管内治療/AL
- #3 (合併症/TH or 合併症/AL) or 副作用/AL or 有害作用/AL or (ヘモグロビン尿症/TH or ヘモグロビン尿/AL) or 神経麻痺/AL
- #4 #1 and #2 and #3
- #5 #4 AND (PT=会議録除く)
- #6 消化器疾患/TH or 脳血管障害/TH or or/AL and 硬膜動静脈/AL or 気管支/AL or 子宮/AL or 肺/AL or 腎/AL or 大動脈/AL or 骨盤内動静脈/AL or 脊椎/AL or 腸動静脈/AL or 脊髄/AL or 外傷性/AL or 椎骨動静脈/AL or 腸間膜/AL or 腸骨/AL or 心臓疾患/TH or 末梢動脈/AL or 静脈洞/AL
- #7 #5 not #6
- #8 #7 AND (CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0108 Lee KB, Kim DI, Oh SK, et al. Incidence of soft tissue injury and neuropathy after embolo/sclerotherapy for congenital vascular malformation. *J Vasc Surg* 2008;48:1286-1291. (level V)
- 2) VA0185 Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, et al. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. *Laryngoscope* 2009;119:107-115. (level V)
- 3) VA0101 Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432(Picibanil) sclerotherapy. a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1137-1144. (level II)
- 4) VA0181 Lee BB, Do YS, Byun HS, et al. Advanced management of venous malformation with ethanol sclerotherapy : mid-term results. *J Vasc Surg* 2003;37:533-538. (level IVb)
- 5) VA0007 Yakes WF, Luethke JM, Parker SH, et al. Ethanol embolization of vascular malformations. *Radiographics* 1990;10:787-796. (level V)
- 6) VA0075 Donnelly LF, Bisset GS 3rd, Adams DM. Marked acute tissue swelling following percutaneous sclerosis of low-flow vascular malformations:a predictor of both prolonged recovery and therapeutic effect. *Pediatr Radiol.* 2000;30:415-419. (level V)
- 7) VA0147 Wong GA, Armstrong DC, Robertson JM. Cardiovascular collapse during ethanol sclerotherapy in a pediatric patient. *Paediatr Anaesth.* 2006;16:343-346. (level V)
- 8) VA0148 Mitchell SE, Shah AM, Schwengel D. Pulmonary artery pressure changes during ethanol embolization procedures to treat vascular malformations: can cardiovascular collapse be predicted? *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:253-262. (level IVb)
- 9) VA0089 Mason KP, Neufeld EJ, Karian VE, et al. Coagulation Abnormalities in Pediatric and Adult Patients After

- Sclerotherapy or Embolization of Vascular Anomalies.
AJR 2001;177:1359-1363. (level IVa)
- 10) VA0183 Ko JS, Kim JA, Do YS, et al. Prediction of the Effect of Injected Ethanol on Pulmonary Arterial Pressure during Sclerotherapy of Arteriovenous Malformations: Relationship with Dose of Ethanol. J Vasc Interv Radiol. 2009;20:39-45. (level IVb)
- 11) VA0090 Marrocco-Trischitta MM, Guerrini P, Abeni D, et al. Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation. Dermatol Surg. 2002;28:153-155. (level V)
- 12) VA0173 Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. J Vasc Surg. 2008;47:578-584. (level IVb)
- 13) VA0031 Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg 1994;29:784-785. (level V)
- 14) VA0198 Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, et al. Treatment of lymphatic malformation with OK-432 (picibanil): Review of the literature. The journal of craniofacial surgery. 2009;20:1159-1162. (level V)
- 15) VA0020 Sung MW, Chang SO, Choi JH, et al. Bleomycin sclerotherapy in patients with congenital lymphatic malformation in the head and neck. Am J Otolaryngol. 1995;16:236-241. (level V)
- 16) VA0184 Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. Lymphat Res Biol. 2008;6:209-216. (level IVb)

CQ 23 血管奇形の血管内治療において推奨される硬化剤・塞栓物質は？**推奨グレード C1**

血管奇形の硬化剤・塞栓物質には様々なものがあり、血管奇形の病態(静脈奇形・リンパ管奇形・動静脈奇形)によって使い分ける必要がある。硬化剤・塞栓物質の優劣を論じた報告は乏しい。

解説

血管内治療は、経カテーテル的あるいは直接穿刺により、様々な塞栓物質・硬化剤を用いて行われる。硬化剤を用いた場合は硬化療法、塞栓物質を用いた場合は塞栓療法と呼ばれるが、エタノールを用いた場合は文献的には硬化療法とも塞栓療法とも呼ばれている^{1,2)}。

硬化剤・塞栓物質の選択には対象病変が静脈奇形や動静脈奇形など血管奇形のタイプによって大きく分けて考える必要があるが、病巣が overlap する病態もある。病変の部位・血管構築・血流動態によって硬化剤・塞栓物質を使い分ける必要があり、その際には硬化剤・塞栓物質の特徴と生じる合併症について十分な治療前説明(インフォームドコンセント)を行っておくことが必要である(CQ22 参照)。

硬化剤には無水エタノール³⁻⁷⁾・ポリドカノール^{5, 8, 9)}・エタノラミンオレイト^{10, 11)}・sodium tetradecyl sulfate (STS)^{4, 12)}などがあり、ポリドカノールは下肢静脈瘤・食道静脈瘤の硬化剤、エタノラミンオレイトは食道静脈瘤の硬化剤として認可されている。STS は日本では発売されていない。

静脈奇形(Slow flow vascular malformation)に対しては、直接穿刺によるエタノール硬化療法が有用¹³⁾であり、初期治療効果率は98.8%と高い。NBCA や外科切除を併用することで100%の成功率も報告されており¹⁴⁾、病変の性状によっては治療方法の併用が有用である。エタノール以外ではポリドカノールやエタノラミンオレイトを用いた報告があり、硬化剤をCO₂あるいは空気と混和してfoamとして注入する方法が報告されている²⁾。Foamにより液状製剤より少ない量で治療効果が高く¹⁵⁾、ポリドカノール foam 硬化療法は92%で有効¹⁶⁾であり、患者の満足度が高い(82.6%)と報告されている¹⁷⁾。病巣の流速による治療効果の違いについての報告があり、high (fast) flow type より low (slow) flow type が効果は高い^{9, 11, 18)}。

リンパ管奇形(LM)に対する硬化療法にはOK-432を用いた報告が最も多く、1987年のOgitaらの報告¹⁹⁾以後OK-432を使用した治療報告が多数認められる^{14, 20-24)}。縮小率はMacrocytic LM; 88.9 - 94.0 %, Microcytic LM; 0 - 68.0 %と、Macrocytic LMでの高い治療効果が認められる。プレオマイシン硬化療法では35.2 %がExcellent, 37.1 %がGoodと報告されている²⁵⁾。エタノール硬化療法ではMacrocytic LM 96.0 %, Microcytic LM 24.0 %に有効との報告もある⁵⁾。ドキシサイクリンによる症状改善評価(5点法 縮小: 症状改善)では、Macrocytic LM(4.7点: 4.8点)・Microcytic LM(3.5点: 4.0点)との報告がある²⁶⁾。

動静脈奇形(Fast flow vascular malformation)に対しては、nidusの長期的閉塞には動静脈短絡部から流出静脈側にかけて塞栓が必要との考えから、液状のn-butyl cyanoacrylate(NBCA)やエタノールを用いた報告が多い^{2, 3, 27, 28, 29)}。国内承認は今後の課題であるが、症例によっては高吸水性ポリマーなどのマイクロスフェアによる動脈塞栓が有用である³⁰⁾。Nidusの血流うっ滞が得られる症例ではエタノラミンオレイトでも効果が期待できる^{11, 18)}。単独治療のみではなく種々の塞栓物質や硬化剤による血管内治療、外科手術の組み合わせによる集学的な治療も考慮される(CQ21 参照)。

塞栓物質・硬化剤の種類

種類	対象	主な作用	主なリスク
器具			
金属コイル	AVF	近位塞栓	側副路発達、逸脱迷入
粒子			
PVA	AVM	末梢塞栓(不均一)	サイズ不揃・短絡通過
マイクロスフェア	AVM	末梢塞栓(均一)	短絡通過
液体			
NBCA-リピオドール	AVM	血管内重合・鋳型塞栓	異物遺残・カテ接着
無水エタノール	AVM, VM, LM	内皮障害・血栓化(強)	壊死・神経障害・中毒
エタノラミンオレイト	VM	内皮障害・血栓化(中)	溶血性腎障害
ポリドカノール	VM	内皮障害・血栓化(弱)	心抑制
ビシバニール(OK432)	LM	免疫反応・炎症癒着	

PVA: polyvinyl-alcohol

NBCA: n-butyl cyanoacrylate

検索式

PubMed

- #1 "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH]
- #2 "Sclerosing Solutions"[MH] OR embolic agents OR embolic materials OR ethanol OR alcohol OR NBCA OR cyanoacrylate OR PVAC OR "polyvinyl alcohol" OR particle OR microspheres OR coil
- #3 #1 AND #2
- #4 #3 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR Review[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Studies"[PT])
- #5 hepatic OR intrahepatic OR pulmonary OR coronary OR brain OR traumatic OR posttraumatic OR cervical OR intraorbital OR spinal OR portal OR uterine OR cerebral OR pancreatic OR dural OR renal OR jejunal
- #6 #3 NOT #5
- #7 #4 OR #6
- #8 #7 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 硬化剤/TH or 硬化剤/AL or 塞栓物質/AL or "Polyvinyl Alcohol"/TH or "Polyvinyl Alcohol"/AL or Enbucrilate/TH or enbucrilate/AL or "Monoethanolamine Oleate"/TH or "Monoethanolamine Oleate"/AL or Ethanol/TH or ethanol/AL or Polidocanol/TH or Polidocanol/AL
- #3 #1 and #2

- #4 消化器疾患/TH or 脳血管障害/TH or 泌尿器疾患と男性生殖器疾患/TH or 硬膜動静脈/AL or 気管支/AL or 子宮/AL or 肺/AL or 腎動静脈/AL or 大動脈/AL or 骨盤内動静脈/AL or 脊椎/AL or 腸動静脈/AL or 脊髄/AL or 外傷性/AL or 椎骨動静脈/AL or 腸間膜/AL or 腸骨/AL or 心臓疾患/TH or 末梢動脈/AL or 静脈洞/AL
- #5 #3 not #4
- #6 #5 AND (PT=会議録除く)

参考文献

- 1) VA0033 Gomes AS. Embolization therapy of congenital arteriovenous malformations: use of alternate approaches. *Radiology*. 1994;190:191-198. (level V)
- 2) VA0130 Tan KT, Simons ME, Rajan DK, Terbrugge K. Peripheral high-flow arteriovenous vascular malformations: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15:1071-1080. (level V)
- 3) VA0010 Yakes WF, Haas DK, Parker SH, Gibson MD, Hopper KD, Mulligan JS, et al. Symptomatic vascular malformations: ethanol embolotherapy. *Radiology*. 1989;170:1059-1066. (level V)
- 4) VA0069 Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:1-11;discussion12-5. (level IV)
- 5) VA0220 佐々木了. 皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法の臨床的検討. *日本形成外科学会雑誌* 2005;25:250-259. (level V)
- 6) VA0097 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;223:639-644. (level IV)
- 7) VA0196 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;50:581-589. (level IV)
- 8) VA0073 Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K. Color duplex-guided sclerotherapy for the treatment of venous malformations. *Dermatol Surg*. 2000;26:323-328. (level V)
- 9) VA0194 Mimura H, Fujiwara H, Hiraki T, Gobara H, Mukai T, Hyodo T, et al. Polidocanol sclerotherapy for painful venous malformations: evaluation of safety and efficacy in pain relief. *Eur Radiol*. 2009;19:2474-2480. (level IV)
- 10) VA0096 Choi YH, Han MH, K OK, Cha SH, Chang KH. Craniofacial cavernous venous malformations: percutaneous sclerotherapy with use of ethanolamine oleate. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:475-482. (level V)
- 11) VA0206 Hyodoh H, Akiba H, Hyodoh K, Ezoe K, Yotsuyanagi T, Hareyama M. Effects of blood flow control on clinical outcomes after ethanolamine oleate sclerotherapy for vascular malformations. *Jpn J Radiol*. 2009;27:297-302. (level IV)
- 12) VA0162 Tan KT, Kirby J, Rajan DK, Hayeems E, Beecroft JR, Simons ME. Percutaneous sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy for peripheral venous vascular malformations: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:343-351. (level V)
- 13) VA0026 Svendsen P, Wikholm G, Fogdestam I, Naredi S, Eden E. Instillation of alcohol into venous malformations of the head and neck. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1994;28(4):279-284. (level V)
- 14) VA0140 Lee BB. New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs)--a single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:184-197. (level V)
- 15) VA0173 Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with

- ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. *J Vasc Surg.* 2008;47:578-584. (level IV)
- 16) VA0118 Cabrera J, Cabrera J, Jr., Garcia-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol.* 2003;139:1409-1416. (level V)
- 17) VA0190 Li L, Feng J, Zeng XQ, Li YH. Fluoroscopy-guided foam sclerotherapy with sodium morrhuate for peripheral venous malformations: Preliminary experience. *J Vasc Surg.* 2009;49:961-967. (level V)
- 18) VA0192 Kaji N, Kurita M, Ozaki M, Takushima A, Harii K, Narushima M, et al. Experience of sclerotherapy and emboloscclerotherapy using ethanolamine oleate for vascular malformations of the head and neck. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2009;43:126-136. (level IV)
- 19) VA0014 Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg.* 1987;74:690-691. (level V)
- 20) VA0198 Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, Pasmans S. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature. *J Craniofac Surg.* 2009;20:1159-1162. (level V)
- 21) VA0031 Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg.* 1994;29(6):784-5. (level V)
- 22) VA0159 Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg.* 2007;42:386-389. (level V)
- 23) VA0185 Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. *Laryngoscope.* 2009;119:107-115. (level V)
- 24) VA0186 Yoo JC, Ahn Y, Lim YS, Hah JH, Kwon TK, Sung MW, et al. OK-432 sclerotherapy in head and neck lymphangiomas: long-term follow-up result. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:120-123. (level V)
- 25) VA0175 Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138:418-424. (level V)
- 26) VA0184 Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, Padua HM, Lord DJ, Sylvia MB, et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. *Lymphat Res Biol.* 2008;6:209-216. (level V)
- 27) VA0079 White RI Jr, Pollak J, Persing J, Henderson KJ, Thomson JG, Burdge CM. Long-term outcome of embolotherapy and surgery for high-flow extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:1285-1295. (level V)
- 28) VA0137 Do YS, Yakes WF, Shin SW, Lee BB, Kim DI, Liu WC, Shin BS, Kim DK, Choo SW, Choo IW. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology.* 2005;235:674-682. (level V)
- 29) VA0153 Cho SK, Do YS, Shin SW, et al. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther.* 2006;13:527-538. (level IV)
- 30) VA0103 Osuga K, Hori S, Kitayoshi H, Khankan AA, Okada A, Sugiura T, et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations: experience with use of superabsorbent polymer microspheres. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:1125-1133. (level V)

CQ24 乳児血管腫に対する塞栓療法は有用か？**推奨グレード C2**

乳児血管腫に対する塞栓療法は、限定された症例以外に推奨されない。高拍出性心不全や出血などの重篤な合併症を有し、かつ他の治療法に抵抗性の、限定された症例に対して考慮されることがある。

解説

現状でなされている乳児血管腫に対する塞栓療法の報告は、単例の症例報告がほとんどである¹⁻³⁾。乳児血管腫は退縮するため経過観察が第一である。積極的治療の適応となる重篤な症例においてもステロイド投与などの薬物治療(CQ28 参照)が優先される。薬物治療に抵抗性である症例のうち、高拍出性心不全を呈する症例や、潰瘍からの出血コントロールが困難な症例、病変の mass effect により重要臓器機能の機能障害をきたし、かつ外科的アプローチが困難な症例(舌下乳児血管腫による気道閉塞など)、外科切除術に際して術中の出血量減少を目的とする症例などに塞栓術を施行したとの報告がある¹⁻⁴⁾。

Enjolrasらは、生命に関わる重大な合併症を有し、積極的治療が必要であった乳児血管腫25例を後ろ向きに検討し、ステロイド治療に抵抗性であった6例に塞栓術を施行したと報告している¹⁾。この報告によると、塞栓術を施行した症例はいずれも皮膚乳児血管腫の他に内臓乳児血管腫を合併し(喉頭5例、肝臓2例:重複あり)、5例に心不全の合併を認め、4例は喉頭に発生した乳児血管腫のため気管挿管が必要であったとしている。その結果、4例が生存、2例が死亡したと報告している。

乳児血管腫に対する塞栓療法の有効性および安全性を裏付けるための確立された十分なエビデンスはなく、本ガイドライン委員会のコンセンサスとしても、乳児血管腫に対する塞栓療法は推奨されない。

検索式**PubMed**

- #1 "Hemangioma"[MH]
- #2 "Embolization, Therapeutic"[MH]
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR Review[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH
- #2 塞栓術/TH
- #3 #1 and #2
- #4 #3 and (LA=日本語, 英語, PT=会議録除く, CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0006 Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990;85:491-498. (level V)
- 2) VA0203 Connelly EA, Viera M, Price C, Waner M. Segmental hemangioma of infancy complicated by life-threatening arterial bleed. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:469-472. (level V)
- 3) VA0092 Bava GL, Dalmonte P, Oddone M, Rossi U. Life-threatening hemorrhage from a vulvar hemangioma. *J Pediatr Surg*. 2002;37:E6. (level V)
- 4) VA0167 Song JK, Niimi Y, Berenstein A. Endovascular treatment of hemangiomas. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;17:165-173.

CQ25 動静脈奇形の流入血管に対する近位(中枢側)での結紮術・コイル塞栓術は推奨されるか。

推奨グレード C2

症状の改善は一時的で、かつ側副血行路の発達を助長し、手術や経カテーテル的治療が困難となるため、行わないよう勧められる。

解説

動静脈奇形の流入血管に対する近位結紮・コイル塞栓術により側副血行路が発達し治療困難となった報告が多数認められ、行わないよう勧められる。

動静脈奇形に対する塞栓術は nidus の消失が目標であり、可能な限り nidus あるいはその近傍での塞栓が必要である。流入血管に対し、近位・中枢側で結紮術・コイル塞栓術を施行すると、nidus の消失は得られず、複数の側副血行路の発達を招く。多くの場合、側副血行路は細く、複雑で、屈曲蛇行が強く、経カテーテル的治療は困難となることが多い^{1,2,3,4,5)}。

Wu JKらは、耳介の動静脈奇形で治療が行われた29例のうち、9例に近位結紮術を施行したが全例が増悪し、8例は耳介切除、もう1例も追加治療を必要としたと報告した。彼らは、以降の経カテーテル的治療が困難になることから、近位結紮術は動静脈奇形の治療選択肢にならないとしている¹⁾。

Slaba S.らは、舌に生じた動静脈奇形の25例を検討し、有症状で治療が行われた12例のうち、3例は他施設で同側外頸動脈結紮術が施行され、著明な側副血行路の発達を認めたと報告している²⁾。

その他にも、高拍出性心不全など重篤な合併症を有する肩の動静脈奇形に対し流入動脈結紮術が施行された結果、多数の側副血行路が生じ、症状の再燃を繰り返し、長期にわたる多数回の塞栓術が必要となった症例³⁾、四肢や骨盤の動静脈奇形に対し近位結紮術・塞栓術が施行され、側副血行路が発達し、経カテーテル的治療・直接穿刺硬化療法の集学的治療により病状を制御しえた3症例⁴⁾、頭頸部の動静脈奇形に対し外頸動脈結紮術が施行され治療に難渋した複数の報告がある^{5,6)}。

以上のように、近位・中枢側での結紮・コイル塞栓術は動静脈奇形の治療として選択しないよう勧められる。

ただし、太い動脈と静脈が直接連結する動静脈瘻で、短絡部にカテーテルで直接到達できるような症例では、コイル塞栓による治療も可能である⁷⁾。術前塞栓にもコイルによる近位塞栓が許容されるかもしれないが、適応の決定には慎重であるべきで、将来再発時のカテーテル挿入の余地を残すため、短絡に近い部位での塞栓が望ましい。

検索式

PubMed

- #1 (Arteriovenous Malformations[Mesh:NoExp] OR "Arteriovenous Fistula"[MH])
- #2 Embolization, Therapeutic[MH] OR "Ligation"[MH]
- #3 feeding artery OR feeding arteries
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #9 #4 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 動静脈瘻/TH or @動静脈奇形/TH
 #2 流入動脈/AL or (流入/AL and 動脈/TH) or 栄養動脈/AL
 #3 塞栓術/TH or 結紮/TH
 #4 #1 and #2 and #3
 #5 #4 and (LA=日本語,英語,PT=会議録除く,CK=匕卜)

参考文献

- 1) VA0136 Wu JK, Bisdorff A, Gelbert F, Enjolras O, Burrows PE, Mulliken JB. Auricular arteriovenous malformation: evaluation, management, and outcome. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115:985-995. (level V)
- 2) VA0053 Slaba S, Herbreteau D, Jhaveri HS, Casasco A, Aymard A, Houdart E, Aoun N, Riche MC, Enjolras O, Merland JJ. Therapeutic approach to arteriovenous malformations of the tongue. *Eur. Radiol*. 1998;8:280-285. (level V)
- 3) VA0149 Toker ME, Eren E, Akbayrak H, Numan F, Guler M, Balkanay M, Yakut C. Combined approach to a peripheral congenital arteriovenous malformation: surgery and embolization. *Heart Vessels*. 2004;21:127-130. (level V)
- 4) VA0017 Doppman JL, Pevsner P. Embolization of arteriovenous malformations by direct percutaneous puncture. *AJR Am J Roentgenol*. 1982;140:773-778. (level V)
- 5) VA0003 Komiyama M, Khosla VK, Yamamoto Y, Tazaki H, Toyota N. Embolization in high-flow arteriovenous malformations of the face. *Ann Plast Surg*. 1992;28:575-583. (level V)
- 6) VA0032 Svendsen PA, Wikholm G, Fogdestam I, Anniko M, Mendel L. Direct puncture of large arteriovenous malformations in head and neck for embolisation and subsequent reconstructive surgery. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1994;28:131-135. (level V)
- 7) VA0154 Komai H, Kawago M, Juri M. Massive spouting bleeding from chronic stasis ulceration caused by arteriovenous communication of the lower extremity. *J Vasc Surg*. 2006;44:658-659. (level V)

CQ26 AVM 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？**推奨グレード C1**

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。

解説

罹患部位や病変の範囲によっても治療方法が異なり、一概に治療方法を述べることは困難であるが、頭頸部領域の血管奇形では術前塞栓が有用であった論文が散見された。Kohout ら¹⁾は 81 例の頭頸部の動静脈奇形のうち 46 例に術前塞栓を行い、2 日から 5 週間後に切除を行った。間隔が長い症例で塞栓後に病変の増大を経験したため、塞栓後 48 時間以内の手術を推奨している。

Erdmann ら²⁾は頭頸部の動静脈奇形 4 例を術前塞栓し、24 時間以内に手術を行った。3 症例で 100ml 以下の出血量で切除可能であった。塞栓後の炎症により切除が困難になるのを防ぐために、72 時間以内での切除を推奨している。

Shapiro ら³⁾は小児の頭蓋顔面骨の動静脈奇形 3 例中、緊急症例を除く 2 例に対し術前塞栓を行い、その 24 ~ 48 時間後もしくは同時に直接穿刺による塞栓術を追加、そのさらに 24 時間後に切除術を施行した。塞栓後 48 ~ 72 時間以内で血管塞栓効果がすぐれ、反応性変化は最小限ですみ、これ以上の間隔では血管の再開通や側副血行路の発達の危険が増加すると報告している。

Seccia ら⁴⁾は 16 例の頭頸部動静脈奇形に対し、塞栓後 2 ~ 3 日で切除を施行することで、術中の出血を減らし、切除が容易になったと報告している。

塞栓物質 (CQ23 参照) や塞栓部位 (CQ25 参照) にもよるが、術前塞栓療法の適切な実施時期に影響を与える因子として、目的血管の再開通や側副血行路の発達、手術を困難にする塞栓後の腫張や反応性変化が挙げられる。これらの影響を避けるために塞栓後 72 時間以内という比較的早期の切除術を支持する報告が多い。臨床的にも長期間の間隔をおくことに利点はなく、塞栓後 72 時間以内での切除を推奨することは妥当であると思われる。

検索式**PubMed**

- #1 Arteriovenous Malformations[MH:noexp] OR "Arteriovenous Fistula"[MH]
- #2 "Embolization, Therapeutic"[MH]
- #3 preoperative OR "surgery "[SH]
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 brain OR intracranial OR cerebral OR dural OR spinal OR hepatic OR intrahepatic OR pulmonary OR coronary OR traumatic OR posttraumatic OR portal OR uterine OR pancreatic OR renal OR intestinal
- #6 #4 NOT #5
- #7 #6 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 @動静脈奇形/TH or 動静脈瘻/TH
 #2 塞栓術/TH or 術前塞栓/AL
 #3 (血液循環/TH or 血行/AL) or (血液循環/TH or 血流/AL)
 #4 #1 and #2 and #3
 #5 #4 AND (LA=日本語,英語 CK=ヒト)

参考文献

- | | |
|--|---|
| <p>1) VA0059 Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 1998;102:643-654. (level V)</p> <p>2) VA0024 Erdmann MW, Jackson JE, Davies DM, Allison DJ. Multidisciplinary approach to the management of head and neck arteriovenous malformations. <i>Ann R Coll Surg Engl.</i> 1995;77:53-59. (level V)</p> | <p>3) VA0042 Shapiro NL, Cunningham MJ, Bhattacharyya N, Choi IS, Pile-Spellman J, Joseph MP. Osseous craniofacial arteriovenous malformations in the pediatric population. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 1997;123:101-105. (level V)</p> <p>4) VA0067 Seccia A, Salgarello M, Farallo E, Falappa PG. Combined radiological and surgical treatment of arteriovenous malformations of the head and neck. <i>Ann Plast Surg.</i> 1999;43:359-366. (level V)</p> |
|--|---|

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？**推奨グレード C2**

報告では局所注射と全身投与の間に統計学的有意差はないため、局所注射が全身投与に比べて乳児血管腫の縮小に関して有効とする科学的根拠はないと考える。

解説

無治療群と局所注射群と全身投与群とで比較検討した RCT が存在する¹⁾

写真で大きさ・縮小率を判断しているため再現性には乏しいが、無治療よりも治療群(全身投与・局所注射)の方が乳児血管腫は有意に縮小する。局所注射と全身投与との比較に関しては統計学的有意差は存在しないが局所注射の方が縮小率は大きい傾向にあった。

また case series での報告も存在する²⁾が、統計学的検討はなされていない。局所注射の方が全身投与に比べて縮小率は大きい傾向にあった。

検索式**PubMed**

- #1 “Hemangioma/drug therapy”[MH]
- #2 “Steroids”
- #3 “Administration, Intravesical”or “local injection” or topical or intralesional”
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 #4 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (“1980”[DP]: “2009”[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH
- #2 Glucocorticoids/TH or Steroids/TH or 副腎皮質ホルモン/TH
- #3 注射/TH or 局所注射/AL or 局注療法/AL
- #4 #1 and #2 and #3
- #5 #4 AND (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- | | |
|---|--|
| 1) VA0155 Jalil S, Akhtar J, Ahmed S. Corticosteroids therapy in the management of infantile cutaneous hemangiomas. J Coll Physicians Surg Pak. 2006;16:662-665. (level II) | 2) VA0045 Gangopadhyay AN, Sinha CK, Gopal SC, Gupta DK, Sahoo SP, Ahmad M. Role of steroid in childhood haemangioma: a 10 years review. Int Surg. 1997;82: 49-51. (level V) |
|---|--|

CQ28 乳児血管腫・血管奇形に対する薬物投与は有効か？**推奨グレード (文中に記載)**

乳児血管腫に対する薬物療法には大別して 4 種類の薬剤に対する報告があるが、Kasabach-Merritt 現象をもたらす血管腫瘍に対する薬物療法と混同しないよう、注意が必要である(CQ30 参照)

副腎皮質ホルモン(全身投与;内服,経静脈性 局所注射) 推奨グレード B

プロプラノロール(内服) 推奨グレード C1

ピンクリスチン(全身投与) 推奨グレード C1

インターフェロン α(2a, 2b 皮下注射) 推奨グレード C1

治療が必要な乳児血管腫に対し薬物投与を考慮する場合、副腎皮質ホルモンは有効であり、投与方法としては経静脈性よりも内服のほうが効果的である。局所注射は内服と同等の効果を期待できる。それ以外の薬剤は使用を考慮してもいいが、適応を十分に検討したうえで決定する必要がある。いずれの薬剤を使用する場合でも副作用には注意が必要であり、症状のない乳児血管腫に対して簡単に使用すべきではない。

血管奇形に対する薬物療法に対する報告は静脈奇形とリンパ管奇形が主であり

副腎皮質ホルモン(内服) 推奨グレード C2

インターフェロン α(2a, 2b) 推奨グレード C2

サイクロフォスファミド 推奨グレード C2

アスピリン療法 推奨グレード C1

ヘパリン療法 推奨グレード C1

ワーファリン内服 推奨グレード C1

血管奇形に対し科学的に効果が証明された薬物療法はない。異常血管・リンパ管の細胞に対して効果を示すと考えられる薬剤(-)と、拡張した静脈により惹起される血栓・出血を予防目的で使用される薬剤(- 、CQ30 参照)があり、合併症・副作用を十分に検討したうえで決定する必要がある。

解説

乳児血管腫に対する薬物療法は、Kasabach-Merritt 現象をおこす Kaposiform Hemangioendothelioma に対する薬物療法とは別個に考える必要があるが、¹⁾ に関してはランダム化比較試験^{1,2)}の報告があり、有効であることは証明されていると考えられるが、適応にあたっては副作用も考慮して、眼瞼周囲で視野障害をもたらしている乳児血管腫など、機能的な障害に対して使用することが望ましい。使用方法として、経静脈性よりも経口投与のほうが効果的である事は証明されている²⁾が、局所注射と経口投与では効果の差は証明されていない。なお、ステロイドの有用性に関しシステマティックレビューとして報告されている論文^{3,4)}も存在するが、その内容は RCT の論文を集積した研究ではないため、本稿では通常の review として扱い、推奨度は B とした。

- に関しては効果が科学的に十分証明されているわけではない⁵⁻⁷⁾が、副腎皮質ホルモン投与で効果が見られない症例では使用を考慮してもよいと考えられるため、推奨度は C1 とした。いずれの薬剤も、何らかの症状が

存在し児の機能的予後や生命予後に問題が生じることが危惧される乳児血管腫に対して使用すべきであり、薬剤投与により整容的な改善が得られたり、将来の手術を回避できるという科学的根拠はないので、使用にあたっては注意が必要である。

血管奇形に対する薬物療法は科学的に効果が証明されている報告がない。リンパ管奇形に対して使用されている報告はいずれも難治性の症例に対して使用されたもの^{8,9)}であり、一般的には使用を考慮されるべき薬剤ではなく、推奨度をC2とした。なお、静脈奇形が腸管に存在して出血する症例に対する治療方法(エストロゲン プロゲステロン治療)の報告¹⁰⁾が存在するが、ランダム化比較試験であり、効果に対し科学的根拠があるだけでなく他に十分効果が期待できる治療方法がないので参考として記載する。

広範な静脈奇形に合併する血液凝固異常に対する薬物療法はCQ30を参照。

検索式

PubMed

- #1 “Hemangioma/drug therapy”[MH]
- #2 (“Vascular Malformations”[All] AND “Drug Therapy”[MH]) OR “Lymphatic Abnormalities/drug therapy”[MH] OR “Lymphangioma/drug therapy”[MH]
- #3 #1 OR #2
- #4 #3 AND “Humans”[MH] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Practice Guideline[PT] OR Review[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (“1980”[DP] : “2009”[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 #1 AND (LA=日本語,英語 CK=ヒト SH=薬物療法)
- #3 薬物投与方法/TH
- #4 #1 and #3 AND (LA=日本語,英語 CK=ヒト)
- #5 #2 or # 4
- #6 #5 AND (PT=会議録除く)

参考文献

- | | |
|--|--|
| <p>1) VA0155 Jalil S, Akhtar J, Ahmed S. Corticosteroids therapy in the management of infantile cutaneous hemangiomas. J Coll Physicians Surg Pak. 2006;16:662-665. (level II)</p> <p>2) VA0164 Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, Ho N, Baruchel S. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. Pediatrics. 2007;119:e1239-1247. (level II)</p> | <p>3) VA0088 Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. Arch Dermatol 2001;137:1208-1213. (level VI)</p> <p>4) VA0144 Ranchod TM, Frieden IJ, Fredrick DR. Corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy: a review of the evidence. Br J Ophthalmol. 2005;89: 1134-1138. (level VI)</p> |
|--|--|

- 5) VA0204 Sans V, Dumas E, Berge J et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009;124:e423-e431. (level V)
- 6) VA0123 Fawcett SL, Grant I, Hall PN, Kelsall AW, Nicholson JC. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg* 2004;57:168-171. (level V)
- 7) VA0038 Soumekh B, Adams GL, Shapiro RS. Treatment of head and neck hemangiomas with recombinant interferon alpha 2B. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:201-206. (level V)
- 8) VA0028 Turner C, Gross S Treatment of recurrent suprahyoid cervicofacial lymphangioma with intravenous cyclophosphamide. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 94:16:325-328. (level V)
- 9) VA0168 Ozeki M, Funato M, Kanda K, Ito M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N Clinical improvement of diffuse lymphangiomatosis with pegylated interferon alfa-2b therapy: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:513-524. (level V)
- 10) VA0005 van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990;335:953-955. (level II)

CQ29 乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？**推奨グレード C2**

乳児血管腫に対する薬物外用療法には大別して 2 種類の薬剤の報告があり、いずれの報告も症状の乏しい乳児血管腫に対して使用している。

(潰瘍化した乳児血管腫に対する薬物外用療法は CQ7 参照)

副腎皮質ホルモン含有軟膏・クリーム

5%イミキモドクリーム 4-amino-1-(2-methylpropyl)-1Himidazo[4,5-c]quinoline

免疫賦活剤

これらの薬剤の有効性に関する論文には control 群が存在する比較試験は存在せず、case series あるいは expert opinion での報告であるためエビデンスレベルは と評価される論文が多い。イミキモドも副腎皮質ホルモン含有軟膏も効果があるのは表在型とされ、Batta らの未治療群の結果と比較して優位な差があるとはいいがたく、推奨グレードを C2 とした。

解説

参考文献はいずれも比較対象がない報告であるが、Batta Kらの報告¹⁾(前向き RCT、色素レーザー照射した群としない群の比較)での observation group が control 群として参考になると考えられる。

に関しては Garzon MC らの報告²⁾では母集団が均一であるが、コントロール群がなく、治療群と未治療群の比較にはなっていない。Garzon MC らの報告の有効率は治療実施者による判定であり、バイアスがかかっている可能性があると同時に、部分的に効果が見られた症例を含めて有効率 73%としている。良い効果が見られた症例は 35%であり、Batta K らの control 群での 1 年後の改善率 44%と比較して有意に有効であるとは言い難い。McCuaig CC らの論文は phase II study であるが、エビデンスレベルを V とした。科学的根拠には乏しく、推奨度としては適応を考慮してもいいが、行うよう勧められる内容とは言い難いため C2 と判断した。

に関しても 10 例³⁾、18 例⁴⁾の case series と、14 例の open-label study⁵⁾が存在しているが、いずれも対照群がなく、と同様の理由から推奨グレード C2 と判断した。

検索式**PubMed**

- #1 "Hemangioma"[MH]
- #2 "Administration, Topical"[Mesh:NoExp] OR "Administration, Cutaneous"[MH]
- #3 #1 AND #2
- #4 #3 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH
- #2 皮膚作用剤/TH or 塗布剤/TH or 経皮投与/TH or 外用療法/AL
- #3 #1 and #2

参考文献

- 1) VA0100 Batta K, Goodyear HM, Moss C et al. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas : results of a 1-year analysis Lancet. 2002;360:521-527. (level II)
- 2) VA0135 Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol. 2005;52:281-286. (level V)
- 3) VA0129 Welsh O, Olazaran Z, Gomez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol. 2004;5:639-642. (level V)
- 4) VA0157 Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2007;56:63-68. (level V)
- 5) VA0193 McCuaig CC, Dubois J, Powell J, Belleville C, David M, Rousseau E, Gendron R, Jafarian F, Auger I. A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. Pediatr Dermatol. 2009;26:203-212. (level V)

CQ30 血管腫・血管奇形の血液凝固異常に対してどのような治療を行うべきか？

推奨グレード（文中に記載）

〈血管性腫瘍〉

Kasabach-Merritt 現象をおこす血管性腫瘍 (Kaposiform Hemangioendothelioma, Tufted Angioma) に対しては

A:薬物療法(ステロイド全身投与 インターフェロン α 2a, 2b サイクロフォスファミド
 ピンクリスチン ϵ アミノカプロン酸 ヘパリンや低分子ヘパリン パナルジンとアセチルサリ
 チル酸 ペントキシフィリン トラネキサム酸 ジビリダモール)

B:放射線照射

C:動脈塞栓術

D:切除術

E:持続圧迫

の報告がある^{1,2)}。

推奨グレードはいずれも C1 と考える。

いずれの報告においても共通しているのは、1つの方法論では解決しないので種々の選択肢を検討し、副作用も考慮しながら治療方法を決定すべき、という意見である。

〈血管奇形〉

血液凝固異常をおこす血管奇形のうち、静脈奇形に対しては

A:圧迫療法

B:薬物療法(低分子ヘパリン 低用量アスピリン ワーファリン)

を推奨する報告^{7,8,9)}がある。 は case series であるが は expert opinion であり、科学的な根拠には乏しい。いずれの治療も他に有効な方法はなく、推奨グレードとしては C1 と考えた。

解説

血管性腫瘍

治療に関する報告は数多いが、治療効果の評価方法において統一されたものはなく、有効率も論文間での比較はできない。薬物療法として頻用されるのはステロイド全身投与であり、first-line therapy として推奨されている^{3,4)}が、大量投与による副作用を危惧する意見も少なからず存在し、ピンクリスチンを first-line therapy として推奨する報告^{5,6)}もある。ステロイド投与により症状改善が得られない場合の治療はインターフェロン、放射線照射、化学療法単独あるいはコンビネーションで使用されている報告が多い。

報告内容に一致しているコメントはいずれか一つの方法論ですべての患者に対応可能ではない、という点がある。薬物療法の奏効率も報告により異なるが、ステロイド投与により改善する症例は 1/3 程度でしかない、という意見は少なくない。

血管奇形

静脈奇形に関しては Kasabach-Merritt 現象と異なり、血管内血液凝固促進による凝固因子消費が病態と報告され、血栓形成の予防が主たる目的と述べられている。

薬物療法開始の目安は示されておらず、血液検査を定期的に施行し、患者ごとに治療の適否を決定することになる。

圧迫療法は静脈圧を減少させることにより凝固現象阻害作用があると解釈されており、多くの文献で推奨されているが、24 時間の圧迫を中止した場合に急速に血栓形成が進行して DIC にいたる場合がある事が報告⁴⁾されており、注意が必要である。薬物療法に関しては低分子ヘパリン治療群では d-dimer 平均値が有意に減少し、疼痛も早急に緩和したとする報告¹⁰⁾があるが、その他は自験例を述べた expert opinion である。凝固因子の消費により手術時に大量出血する可能性があるケースでは術前の薬物療法を推奨している。

検索式

PubMed

- #1 "Hemangioma"[MH]
- #2 "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH]
- #3 "Blood Coagulation Disorders"[MH]
- #4 #1 or #2 and #3
- #5 #4 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR Review[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 血液凝固異常/TH
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- | | |
|---|--|
| <p>1) VA0044 Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangioma. <i>J Pediatr.</i> 1997;130:631-640. (level V)</p> <p>2) VA0124 Mulliken JB, Anupindi S, Ezekowitz RAB, Mihm MC. Case 13-2004: A Newborn Girl with a Large Cutaneous Lesion, Thrombocytopenia, and Anemia <i>N Engl J Med</i> 2004;350:1764-1775. (level V)</p> | <p>3) VA0083 Hall GW. Review Kasabach-Merritt syndrome : Pathogenesis and Management <i>Br J Haematol.</i> 2001;112:851-862. (level V)</p> <p>4) VA0011 Larsen EC, Zinkham WH, Eggleston JC, Zitelli BJ. Kasabach-Merritt syndrome: therapeutic considerations. <i>Pediatrics.</i> 1987;79:971-980. (level V)</p> <p>5) VA0160 Thomson K, Pinnock R, Teague L, Johnson R, Manikkam N, Drake R Vincristine for the treatment of Kasabach-Merritt syndrome: recent New Zealand</p> |
|---|--|

- case experience. *N Z Med J.* 2007;120:U2418. (level V)
- 6) VA0099 Haisley-Royster C, Enjolras O, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2002;24:459-462. (level V)
- 7) VA0098 Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, Houdart E, Drouet L. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol.* 2002;24:243-251. (level V)
- 8) VA0166 Mazereeuw-Hautier J, Syed S, Leisner RI, Harper JJ. Extensive venous/lymphatic malformations causing life-threatening haematological complications. *Br J Dermatol* 2007;157:558-563. (level V)
- 9) VA0208 Maguiness S, Koerper M, Frieden I. Relevance of D-dimer Testing in Patients With Venous Malformations. *Arch Dermatol.* 2009;145:1321-1324. (level V)
- 10) VA0178 Domp Martin A, Acher A, Thibon P, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol* 2008;144:873-877. (level V)

CQ31 乳児血管腫および血管奇形の治療に放射線治療は有用か？**推奨グレード C2**

放射線治療後の晩発性合併症として悪性腫瘍の発生や発育障害が問題となり、乳児血管腫および血管奇形の治療として放射線治療は推奨されない。

解説

血管性腫瘍および血管奇形の治療として放射線治療が施行された報告があるが、両者を識別して治療されているか否かを判定するのは困難である。多くの症例で Kasabach-Merritt 現象の治療のために施行されたと記載されているが¹⁻³⁾、乳児で Kasabach-Merritt 現象をきたす血管性腫瘍は乳児血管腫ではなく Kaposiform hemangioendothelioma あるいは Tufted angioma と考えられている⁴⁾(CQ6、30 参照)。乳児の血管性腫瘍(乳児血管腫を対象としていると思われる)による摂食障害、手の機能障害、誤嚥性肺炎、視野障害、出血に対しても低線量の放射線治療を施行し、有効であった報告がある³⁾。

しかしながら血管性腫瘍あるいは血管奇形の放射線治療後の晩発性合併症として乳癌⁵⁾、甲状腺癌⁶⁾、血管肉腫⁷⁾など悪性腫瘍の発生や発育障害³⁾が問題となっており、安易に放射線治療を施行するべきではない。

検索式**PubMed**

- #1 "Hemangioma"[MH] OR "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH]
 #2 "Radiotherapy"[MH]
 #3 #1 AND #2
 #4 brain OR intracranial OR cerebral OR dural OR spinal OR hepatic OR intrahepatic OR pulmonary OR coronary OR portal OR uterine OR pancreatic OR renal OR intestinal
 #5 #3 NOT #4
 #6 #5 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
 #2 #1 AND ((SH=放射線療法) or 放射線療法/TH)
 #3 #2 AND (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0004 Schild SE, Buskirk SJ, Frick LM, et al. Radiotherapy for large symptomatic hemangiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21:729-735. (levelV)
 2) VA0047 Mitsuhashi N, Furuta M, Sakurai H, et al. Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39:467-473. (levelV)

- 3) VA0082 Ogino I, Torikai K, Kobayasi S, et al. Radiation therapy for life- or function-threatening infant hemangioma. *Radiology*. 2001;218:834-839. (level V)
- 4) VA0044 Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infant with Kasabach-Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas. *J Pediatr*. 1997;130:631-640. (level V)
- 5) VA0037 Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res*. 1996;145:225-230. (level V)
- 6) VA0195 Haddy N, Andriamboavonjy T, Paoletti C, Dondon MG, Mousannif A, Shamsaldin A, Doyon F, Labbé M, Robert C, Avril MF, Fragu P, Eschwege F, Chavaudra J, Schwartz C, Lefkopoulos D, Schlumberger M, Diallo I, de Vathaire F. Thyroid adenomas and carcinomas following radiotherapy for a hemangioma during infancy. *Radiother Oncol*. 2009;93:377-382. (level V)
- 7) VA0021 Caldwell JB, Ryan MT, Benson PM, James WD. Cutaneous angiosarcoma arising in the radiation site of a congenital hemangioma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:865-70. (level V)

CQ32 乳児血管腫および血管奇形の圧迫療法は有用か？**推奨グレード 血管奇形： グレード C1****乳児血管腫： グレード C2**

血管奇形に対する圧迫療法は、主に静脈奇形で報告され、疼痛、腫脹などの症状や血液凝固異常を改善することや患者の満足度においてその有用性が報告されている。治療は非侵襲的であり、まず試みて良い治療法と考えられる。

乳児血管腫に対する圧迫療法は症例報告などが散見されるが、その報告は少なく、評価方法も曖昧でエビデンスレベルも高くない。行うことを勧める科学的根拠はないため推奨される方法ではない。

解説**血管奇形**

Heinら¹⁾は176例の筋肉内静脈奇形患者を対象にしたアメリカの3施設でのコホート研究を行い、42例(24%)で圧迫包帯による圧迫療法およびアスピリン治療を行った。このうち、侵襲のないこれらの治療のみでは失敗に終わった17例(10%)については硬化療法、切除術もしくはその両方を追加した。25例は圧迫療法とアスピリン治療のみで、6例(24%)に改善を認め、1例(4%)は不変であったが、悪化した症例はなかった。圧迫療法やアスピリン治療により血栓症は予防されており、活動的な若い子供や大人では常に圧迫包帯を使用すべきであると喚起している。

Breugermら²⁾の81例の下肢血管奇形患者81例(男性33例(41%)、女性48例(59%)、年齢14歳~61歳(平均30.4歳)を対象にしたコホート研究では、34症例で弾性ストッキングを着用した。81例中10例は高流速の病変で、71例は低流速の病変で、後者のうち44例が静脈奇形、12例がKlippel-Trenaunay症候群、10例がリンパ管奇形(6例がリンパ管奇形のみ、4例がリンパ管静脈奇形)であった。血栓性静脈炎の既往がある場合、下肢に浮腫を伴う場合または下肢の皮膚刺激症状を有する場合に弾性ストッキング着用が指示された。弾性ストッキングを着用した34例中25例(74%)がストッキング着用で満足していた。多変量回帰分析結果では、弾性ストッキングを着用している患者や、患側の足の手術を受けた患者は、機能的体力的に劣っており、痛みがより強いという相関がみられた。弾性ストッキング着用患者の多く(74%)がストッキング着用の効力に満足していたにも関わらず、ストッキング着用している患者は着用していない患者よりもQOLが低かったと報告している。

Enjolrasら³⁾は27例(男性14例、女性13例、年齢0歳~28歳、下肢16例、上肢11例)の四肢広範囲静脈奇形患者を対象にした症例研究において、大多数の症例は弾性ストッキングを着用していた。弾性ストッキング着用を中止した後は症状の悪化を認めた。弾性ストッキングにより、病変は圧迫され血液貯留は減少すると同様に限局性の慢性的凝固異常の改善もみられた。

以上血管奇形に対する圧迫療法は、主に静脈奇形で報告され、疼痛、腫脹などの症状や血液凝固異常を改善することや患者の満足度においてその有用性が報告されている。治療は非侵襲的であり、まず試みて良い治療法と考えられる。

乳児血管腫

Kaplan ら⁴⁾の四肢乳児血管腫患者を対象にしたケースシリーズでは、四肢の潰瘍化した血管腫に対して抗生剤治療および圧迫療法を組み合わせた初期治療を行い、ほとんどの患者に急速な改善が認められ、2週間以内に潰瘍が治癒した。局所的な抗生剤入り軟膏(あるいは明らかな二次感染が認められるときは初期に抗生剤全身投与)および自己接着圧迫包帯(Coban(3M CO.))を行うと、局所的な抗生剤入り軟膏単独使用に比してより効果的で、自己接着圧迫包帯使用は安全で簡便で血管腫の退縮を促進していると報告している。

越智ら⁵⁾は14例の乳児血管腫(女児9例、男児5例、年齢は平均8.1ヵ月(1ヶ月~4歳)、部位は四肢7例、頭頸部6例、体幹1例)に対して弾性包帯(6例)・プレスネット(4例)・サポーター(1例)・エラテックスおよび弾性包帯(1例)・エラテックスおよび凍結療法(2例)による圧迫を行った。14例中13例に血管腫の消腿あるいは縮小がみられ、無効例は1例のみであった。四肢発症7例はいずれも有効であった。消腿までの期間は2ヶ月~3年(10例 平均15.2ヶ月)であった。圧迫療法は合併症がないため、血管腫が圧迫できる部位にあるものに対しては早期に開始することを喚起している。

Totsuka ら⁶⁾は女児3例の耳下腺血管腫(平均年齢4.3ヵ月(4~5ヵ月))に対して、レジン板によるスプリントおよび手製の帽子による圧迫を行った。治療期間は平均13ヶ月間(8~16ヶ月)、平均4.6歳(2~7歳)まで観察を行った。3例すべてに臨床的にもエコー上も、血管腫の消腿を認めた。乳児血管腫は自然に退縮傾向を示すものもあるため、圧迫療法により血管腫のサイズが縮小したと結論づけることはできないが、安全で効果的な治療法ではあると報告している。

以上、有効性を示す報告はあるあるものの少なく、評価方法も曖昧でエビデンスレベルも高くない。行うことを勧める科学的根拠はないため推奨される方法ではない。

検索式

Pub Med

- #1 "Hemangioma"[MH] or "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH]
- #2 pressure therapy OR compression therapy OR compression treatment
- #3 #1 AND #2
- #4 #3 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR Review[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 圧迫療法/AL or 圧迫法/AL
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0104 Hein KD, Mulliken JB, Kozakewich HP, Upton J, Burrows PE. Venous malformations of skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:1625-1635. (level IVa)
- 2) VA0131 Breugem CC, Merkus MP, Smitt JH, Legemate DA, van der Horst CM. Quality of life in patients with vascular malformations of the lower extremity. *Br J Plast Surg.* 2004;57:754-763. (level IVa)
- 3) VA0043 Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E, Laurian C, Herbreteau D. Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *1997;36:219-225.* (level V)
- 4) VA0025 Kaplan M, Paller AS. Clinical pearl: use of self-adhesive, compressive wraps in the treatment of limb hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:117-118. (level V)
- 5) VA0212 越智五平, 大川治夫, 金子道夫, 他. 小児外科疾患と Non-open Surgery 血管腫の非手術的治療 持続圧迫療法と凍結療法. *小児外科.*1992;24:539-547. (level V)
- 6) VA0013 Totsuka Y, Fukuda H, Tomita K. Compression therapy for parotid haemangioma in infants. A report of three cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 1988;16:366-370. (level V)

CQ33 乳児血管腫および血管奇形の冷凍凝固療法は有用か？**推奨グレード C2**

乳児血管腫の増殖期病変に対して冷凍凝固療法の有効性を示す報告は散見されるが、その中に高いエビデンスレベルを有するものはない。またその手技に確立されたものは無く圧抵の時間など手技に熟練を要すことや瘢痕形成や色素脱失の危険性を伴うことから、一般的な治療として推奨される治療法とは言い難い。

血管奇形に対しては冷凍凝固療法が有用である証拠は無い。

解説

冷凍凝固療法は、安価で手技も比較的簡便であり、どこでも施行できる利点を有している。乳児血管腫に対して、ヨーロッパや南アメリカのいくつかの国ではよく用いられている治療であり¹⁾、日本でも報告が散見される²⁾。乳児血管腫において、自然経過と冷凍凝固療法を比較した研究報告は見られない。

八代ら³⁾は、27例の莓状血管腫病変に対して、ドライアイスによる冷凍凝固療法を施行し、治療開始後3ヶ月の時点でCR11%、PR67%と、その有効性を報告している。Reischleら⁴⁾は11例の局面型乳児血管腫において6例で完全消失、5例で良好な結果を得たと報告している。平野ら⁵⁾は、15例の莓状血管腫において、13例で良好な結果を得たと報告しているが、病変を壊死させている。いずれも、自然退縮と比較したものでは無いが、wait and see policy では5歳でCRに至るのはおよそ半分とされる⁶⁾ことから考えると、一定の有効性があると考えられる。

病型分類別における有効性では、局面型が腫瘍型に比べ効果が高いとの報告が多い^{3,4)}。Troninaらは眼瞼の血管腫に対して、腫瘍部分は切除を表層部分に凍結療法を行い、整容面で良い結果であったと報告した⁶⁾。腫瘍を形成する以前の早い段階で治療を開始することが有効性を高めると考えられる。

副作用としては色素脱失や瘢痕形成が挙げられ、一定の割合で発生すると考えられる^{1,8)}。

報告される手技としては特定のプロトコールはなく、液体窒素、ドライアイス、装置を用いたもの等様々であり、圧抵の時間も3~4秒の短時間から1分以上の長時間までである。過剰な凍結凝固は潰瘍化とそれに続く瘢痕形成につながるため、熟練を要すると考えられる。

血管奇形に対しては冷凍凝固療法を施行した報告は極めて少なく、その有用性は不明である。

検索式**Pub Med**

- #1 "Hemangioma"[MH] OR "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH]
- #2 "cryosurgery"[MH] OR freezing OR carbon dioxide snow freezing method OR "Dry Ice"[MH] OR dry ice therapy OR "nitrogen/therapeutic use"[MH] OR cryotherapy
- #3 #1 AND #2
- #4 #3 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR Review[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 凍結外科/TH or 寒冷療法/TH or 凍結凝固/TH
- #3 圧抵療法/AL
- #4 (ドライアイス/TH or 窒素/TH or 炭酸/TH or or 炭酸/AL or 液体窒素/TH) and (SH=治療的利用)
- #5 #1 and (#2 or #3 or #4)
- #6 #5 and (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0066 Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med.* 1999;15:341:173-181. (level VI)
- 2) VA0238 大原国章, 早期莓状血管腫に対するドライアイス圧抵治療 皮膚科の臨床 1995;37:7-8. (level VI)
- 3) VA0219 八代浩, 柴田真一, 柳田邦治, 白田俊和, 莓状血管腫に対する早期ドライアイス療法 皮膚科の臨床. 2003;45: 1637-1639. (level V)
- 4) VA0074 Reischle S, Schuller-Petrovic S. Treatment of capillary hemangiomas of early childhood with a new method of cryosurgery. *Am Acad Dermatol.* 2000;42:809-813. (level V)
- 5) VA0214 平野敬八郎, 蔵本新太郎, 渡辺聖, 他. 小児莓状血管腫 Straw berry mark に対する積極的治療 -凍結手術 Cryosurgery の適応について- 小児外科. 1995; 27:710-718. (level V)
- 6) VA0236 Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM : The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol* 1960;82:667-680. (level VI)
- 7) VA0180 Tronina SA, Bobrova NF, Khrineko VP. Combined surgical method of orbital and periorbital hemangioma treatment in infants. *Orbit.* 2008;27: 249-257. (level V)
- 8) VA0116 Werner JA, Dunne AA, Lippert BM, Folz BJ Optimal treatment of vascular birthmarks. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:745-756. (level VI)

CQ34 血管奇形に対する血管内治療(硬化療法、塞栓療法)は術後に QOL を向上させるか？

推奨グレード C1

術後 QOL を向上させる可能性がある。

解説

従来の血管奇形治療のアウトカム指標としては症状の改善、腫瘍の縮小の程度、整容の改善などが設定されているが、主観的な患者の満足度を十分反映しているとは言い難く、また成績の比較検討が可能な統一した客観的指標とはなりにくい。治療アウトカムや効果を評価する場合に、客観的な指標とは別に主観的な指標として患者の評価指標が求められる。

今後患者の主観的な QOL を、客観的に定量的に評価できる信頼性・妥当性にすぐれた QOL 評価表を用いることが期待される。QOL 尺度は一般的には身体機能、職業に関する機能、社会的関係、精神状態、身体感覚などの包括的な尺度(SF-36 などの包括的尺度)に、疾患に特異的な尺度(疾患特異的尺度)を取り入れて使い分ける。包括的評価として血管腫、血管奇形に対する SF-36 を用いた研究は報告されている¹⁾。

血管奇形の治療に対する QOL 評価について、無作為比較試験や case control study などエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていない。R.Rautio らは venous malformation の 20 問で 4 つのカテゴリー(精神的、身体的、社会機能的、痛み)からなる CIVIQ(chronic venous insufficiency quality of life questionnaire)という QOL 評価法を用いて評価を行い、症例累積にて術後 QOL 向上の改善を示しており、術後 QOL を向上させる可能性があると報告している^{2, 3)}。しかしこの評価票は下肢に特異的なものであり、実際血管奇形の病変は頭から足部までいたるところにおよぶ可能性がある疾患であり不十分である。血管奇形の疾患特異的尺度として信頼性・妥当性を証明した QOL 評価表は存在せず、今後作成する必要があると考える。

検索式

PubMed

#1 "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "Lymphangioma"[MH]

#2 Embolization, Therapeutic[MH]

#3 Sclerotherapy[MH] OR Sclerosing Solutions/therapeutic use[MH]

#4 quality of life[MH]

#5 qol

#6 #1 AND (#2 OR #3) AND (#4 OR #5)

医中誌

#1 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH

#2 塞栓術/TH

#3 硬化療法/TH

#4 (生活の質/TH or QOL/AL)

#5 (予後/TH or 予後/AL)

#6 #1 and (#2 or #3) and (#4 or #5)

#7 #6 AND (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0131 Breugem CC, Merkus MP, Smitt JH, Legemate DA, van der Horst CM. Quality of life in patients with vascular malformations of the lower extremity. *Br J Plast Surg.* 2004;57(8):754-763. (level V)
- 2) VA0128 R.Rautio, J. Saarinen, et al. Endovascular treatment of venous malformations in extremities: results of sclerotherapy and the quality of life after treatment. 2004;45:397-403. (level V)
- 3) VA0133 R. Rautio, J. Laranne, et al. Long-term results and quality of life after endovascular treatment of venous malformations in the face and neck. *Acta Radiologica,* 2004;45:738-745. (level V)