

(4) 血管奇形分野

動静脈奇形

1. 概要

動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM) は胎生期における脈管形成の異常であり、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。頭頸部・体幹・四肢の軟部組織・皮膚を病変の首座とする動静脈奇形を対象とする。治療は難しく難治性の傾向にあり、出血や心不全により致死的な病態もある。

2. 疫学

国内の患者数は数千人と推定される。発症率の男女比は1 : 1前後である。家族性が見られるものは稀で、ほとんどが孤発性である。

3. 原因

先天性病変であり発生原因は不明である。

4. 症状

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。臨床所見は進行性に変化し、Schöbingerの病期分類が理解しやすい。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る。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。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、疼痛などが現れる。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)。

5. 合併症

骨・軟部組織の肥大、心不全 (上記)。

6. 治療法

保存的療法としては弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法や鎮痛剤内服であり、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。AVM は一般に難治であり、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標となる。

7. 研究班

難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 領域別基盤研究分野

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

(4) 血管奇形分野

静脈奇形

1. 概要

静脈奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。頭頸部・体幹・四肢の軟部組織・皮膚を病変の首座とする静脈奇形を対象とする。従来「海綿状血管腫」「筋肉内血管腫」「静脈性血管腫」等と呼ばれてきたが、血管病変を腫瘍と奇形に分類する ISSVA 分類に則って、これらの用語は「静脈奇形」に置き換わりつつある。単一組織内で辺縁明瞭に限局し治療が比較的容易な病変や、辺縁不明瞭で巨大あるいはびまん性に分布する治療困難な病変など様々な病変がある。

2. 疫学

国内では4万人以下で、難治性の患者は数千人と推定される。発症率の男女比は1:1前後である。家族性が見られるものは稀で、ほとんどが孤発性である。

3. 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。

4. 症状

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。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。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。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。

5. 合併症

骨・軟部組織の肥大、血液凝固異常。

青色ゴムまり様母斑症候群は皮膚、消化管などに静脈奇形が多発する病態で、下血による貧血を伴うことがある。

6. 治療法

保存的治療としては弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法がある。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凝固異常では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。

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ことから、静脈奇形治療の第一選択と考えられる。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。巨大病変では整容面を含めた症状消失あるいは改善が治療の目標となる。

7. 研究班

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）領域別基盤研究分野

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

(4) 血管奇形分野

混合型脈管奇形（混合型血管奇形）

1. 概要

胎生期における脈管形成の異常である。血管腫・脈管奇形の国際学会である ISSVA が提唱する ISSVA 分類によると、**軟部組織・皮膚の脈管奇形の単純型**の中には静脈奇形、動静脈奇形（瘻）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、毛細血管奇形が含まれ、**混合型脈管奇形（混合型血管奇形）**はこれらの組み合わせである。

これらの中には Klippel-Trenaunay 症候群、Parkes Weber 症候群が含まれ、前者は低流速の脈管奇形、後者は高流速の脈管奇形であり、共に患肢の肥大を伴う。

2. 疫学

国内の患者数は数千人と推定される。家族性が見られるものは稀で、ほとんどが孤発性である。

3. 原因

原因は不明である。Parkes Weber 症候群や毛細血管奇形を伴う Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM) においては RASA1 遺伝子などの突然変異が発見されている。

4. 症状

疼痛、腫脹、潰瘍、発熱、感染、出血、変色、患肢の成長異常、機能障害など、各脈管奇形の症状を呈する。

5. 合併症

血液凝固障害。患肢の肥大や変形、萎縮、骨融解などによる運動機能障害。

6. 治療法

各脈管奇形に対する治療の組み合わせとなる。弾性ストッキング、切除手術、硬化療法、塞栓術など。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。

7. 研究班

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）領域別基盤研究分野

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

(4) 血管奇形分野

リンパ管腫（リンパ管奇形）

1. 概要

リンパ管腫（脈管病変の ISSVA 分類ではリンパ管奇形に分類される）は主に小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘍性病変であり、生物学的には良性とされる。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内に好発する。約 20%が難治性で現行の治療では満足はいく効果が得られず、患者の QOL が著しく損なわれている。似たようなリンパ管疾患が存在するが現時点では組織学的に鑑別出来ない。血管病変を同時に有することもあり、診断・治療をより困難にしている。

2. 疫学

推定 10,000 人

厚生労働省難治性疾患克服研究事業平成 21-23 年度「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成」及び平成 24-25 年度「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」研究結果より推定。

3. 原因

多くは先天性であり、胎生期のリンパ管の発生異常により生じた脈管奇形病変と考えられている。発生原因は明らかでない。

4. 症状

リンパ管腫の多くは頭頸部、体幹、四肢の体表から認められる腫瘍を形成するが、胸腔・腹腔内にあって外観上分かりにくい場合もある。体表のリンパ管腫は主に整容的に大きな問題を生ずることが多い。内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症により、特に頸部病変では中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変では気管の狭窄による換気困難の症状を呈することがある。また皮膚表面に突出してリンパ液の漏出を呈する場合もある。

5. 合併症

局所の急性感染、出血、呼吸困難、リンパ漏、乳糜胸水、リンパ管腫内出血、栄養障害、血尿、血小板減少、凝固障害、DIC、などを合併する。

6. 治療法

外科的切除、硬化療法（ピシバニール、ブレオマイシン、高濃度アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等）、抗癌剤（ブレオマイシン、ビンクリスチン等）、インターフェロン療法、ステロイド療法などが行われる。mTOR 阻害剤、サリドマイドなども国外を中心として検討されている。

7. 研究班

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）領域別基盤研究分野

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

(4) 血管奇形分野

リンパ管腫症（ゴーハム病を含む）

1. 概要

中枢神経系を除く軟部組織や骨、肝臓、脾臓、肺、縦隔などにびまん性にリンパ管組織が増殖する原因不明の希少性難治性疾患である。小児、若年者に多く発症する。症状や予後は浸潤臓器によるため、様々である。また骨溶解を起こすゴーハム病も骨病変だけでなく内臓病変を持つ場合があり、同様の症状を呈するため、類縁疾患と考えられている。

2. 疫学

「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」における全国アンケート調査結果から、国内に約100例の患者が存在すると推定される。

3. 原因

原因は不明である。

4. 症状

症状は病変の浸潤部位による。胸水（胸腔内に液体が貯留）、乳び胸、心嚢水、縦隔浸潤、肺浸潤などの胸部病変では息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦を起こす。多くは致命的で、特に小児例は予後不良である。骨溶解、骨欠損によって疼痛や病的骨折、四肢短縮、病変周囲の浮腫、脊椎神経の障害などを起こす。また腹水（腹腔内に液体が貯留）や脾臓リンパ管腫、リンパ漏、リンパ浮腫、血小板減少、血液凝固異常（フィブリノーゲン低下、FDP、D-dimer 上昇）なども起こす。

5. 合併症

病変部位が全身に渡るため、非常に多彩な合併症をきたす。胸部病変では胸水、乳び胸、心嚢水、心タンポナーデ、心不全、慢性呼吸不全、腹部病変では腹水、肝臓、脾臓腫大、消化管出血を起こす。頭蓋骨溶解を起こすと、髄液漏や髄膜炎、脳神経麻痺（聴力障害、顔面神経麻痺）、脳梗塞、脳出血などを起こす。四肢骨溶解は病的骨折や四肢短縮、歩行障害、椎体骨溶解では脊椎神経障害、圧迫骨折、ヘルニアを起こす。皮膚病変はリンパ漏、リンパ浮腫、局所感染、皮下出血などを起こす。

6. 治療法

局所病変のコントロール目的に外科的切除が行われるが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行う。病変部位によっては放射線治療を行うこともあるが、小児例が多く推奨されない。手術困難な病変に対しては、ステロイド、化学療法（ビンクリスチン）、インターフェロン α 、プロプラノロールなどが試されるが治療効果は限られる。海外ではシロリムス、サリドマイドなどの臨床研究が行われている。

7. 研究班

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）領域別基盤研究分野

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

(1) 肝臓疾患分野

肝巨大血管腫

1. 概要

肝血管腫は小児でもっとも頻度の高い肝腫瘍で、近年の国際分類（International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)分類）の概念に準じて、組織学的には血管内皮が腫瘍性に増殖した病変と、血管形成異常の二つの疾患群が包括されると考えられている。多くの肝血管腫が無症状であるにも関わらず、新生児、乳幼児にみられる一部の巨大な、あるいは多発性の肝血管腫は、高拍出性心不全や凝固異常、腫瘍内出血によるショックなどの重篤な病態を呈し、治療抵抗性で死に至るものもある。このため近年、これらの低年齢児の難治性肝血管腫を無症状の小さな肝血管腫とは異なる独立した疾患群と考える概念が海外で提唱され、次第に支持を集めつつある。実際にはこのような重篤な経過をとる難治性肝血管腫の頻度は稀で、平成 22 年度より厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班が組織され、日本小児外科学会の認定施設を対象にこれまでに何回かの調査が行われ、このような症例の臨床症状や我が国の治療実態が調べられた。これまでの調査結果では肝内に径 60mm 以上の単発性、あるいは多発性の血管腫のあるものがしばしば新生児期から乳児期早期に症状を呈しており、画像所見に加えて呼吸循環障害、凝固障害などの症状のあるものを「肝巨大血管腫」と診断して、急激な病態に注意するように警鐘がならされた。一般的な血管腫に対する治療としてステロイドなどの薬物療法、放射線照射、血管塞栓、外科手術などが行われるが、低年齢児の巨大肝血管腫の病態は重篤であり、治療は未確立である。

2. 疫学

日本小児外科学会認定施設を対象とした上記の調査結果より、年間の発症は 5～10 例程度と推定される。本邦の調査では明らかな男女差はない。出生時体重、在胎週数ともに中央値は正常範囲内であった。多くは乳児期早期までに診断されるが、近年では出生前診断例も増えている。

3. 原因

本症の病因は確定されてはいない。組織学的には血管内皮細胞の腫瘍性増殖、血管奇形のほか、その双方の因子をもった症例もみられている。

4. 症状

本症の代表的な症状は、肝腫大、腹部膨満、呼吸障害、心不全、凝固障害（Kasabach-Merritt 症候群）などで、30-40%の症例で見られる。巨大なものや多発性の肝血管腫は血管床増大による循環系負荷により高拍出性心不全を併発し、致命的経過をとる。また、血管腫内の微小血管内における凝固因子、血小板の消費から凝固障害や血小板数減少を来す。血管腫による著明な肝腫大は横隔膜を圧迫してその運動を制限するほか、腹腔への静脈還流を阻害して、呼吸循環障害を呈する。血管腫はどの区域にもほぼ均等に分布していて、好発部位はない。また、皮膚血管腫を合併する症例もみられる。そのほか甲状腺機能低下症、発育障害、腎不全、貧血、肝機能障害、高ガラクトース血症や高アンモニア血症などの症状・徴候がみられることもある。本邦の調査による死亡例の検討では、治療に反応せずに血小板数が 10 万/mm³ 以下に低下するか、あるいはプロトロンビン時間が 20 秒以上に延長している症例は致命的な経過をとる可能性が高く、緊急に有効な治療を要するとされている。

5. 合併症

腹部膨満、呼吸循環障害、血液凝固障害など肝血管腫に直接起因する症状に加えて、続発的に頭蓋内出血や腹腔内出血による出血性ショックを呈する場合もあり、また、出生前の症例では胎児水腫から子宮内胎児死亡となることもある。

6. 治療法

ステロイド療法、プロプラノロール療法、抗がん剤投与、血管腫塞栓療法、放射線照射、外科手術、肝移植などが行われる。最新の平成 25 年度の調査では、我が国では内科治療としては、ステロイド療法が 61.5%で、インターフェロン療法が 30.8%で、プロプラノロール療法 15.4%で、また抗がん剤治療が 3.8%で行われていた。さらに塞栓療法は 23.1%、放射線照射は 5.4%で、また肝切除、肝動脈結紮などの外科手術が 26.9%で行われていた。加えて肝移植も 2 例で行われていた。ステロイド療法は血管腫に対する第一選択とされるが、本邦の調査では 20%あまりの症例でははっきりした効果は認められず、半数以上の症例ではステロイド療法のみでは病態のコントロールが付かずに他の追加治療を要していた。近年、 β -ブロッカーのプロプラノロールが著効を示す症例があることが報告され、徐々に使用される頻度が増している。抗がん剤ではビンクリスチンや、アクチノマイシン、サイクロフォスファミドを組み合わせ使用して有効であったとする報告がみられる。これら薬物療法が有効な症例は、冒頭で述べた ISSVA 分類では血管内皮の腫瘍性増殖による病変であり、血管形成異常に対する効果は薄いと考えられている。血管形成異常に対しては塞栓療法や外科的治療が有効と考えられるが、現時点では超音波検査、造影 CT 検査などを組み合わせても肝の血管腫が腫瘍性病変か血管形成異常による病変かを臨床的に区別する事は容易ではない。この他、海外では心不全や凝固障害などの急性期症状に対して肝移植を行った症例も報告されるが、本邦では肝移植は慢性期の幼児に行われていた。このように様々な治療が報告されているが、治療抵抗性の難治例に対する治療は確立されていない。

7. 研究班

平成 21 年度難治性疾患克服研究事業「新生児および乳児肝血管腫に対する治療の実態把握ならびに治療ガイドライン作成の研究」研究班
平成 22-23 年度難治性疾患克服研究事業「新生児および乳児肝血管腫に対する治療の実態把握ならびに治療ガイドライン作成の研究」研究班
平成 24-25 年度難治性疾患克服研究事業「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」研究班
平成 26 年度～難治性疾患等政策研究事業「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」