

学位論文題名

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

学位論文内容の要旨

【緒言】 vascular malformation (血管奇形) を持つ患者は整容的問題に加えて、疼痛、出血などの機能障害に悩まされることが多い。病理学的に良性疾患であり、治療後障害を最小にとどめることが求められるが、切除に難渋することが多い。近年硬化療法による良好な成績が報告され、切除に変わりうるものとして注目されてきているが、保険診療項目に記載されていないこともあり、静脈瘤などに対するものと較べると、その普及率は低い。本疾患群の性状は多彩であり同一病変にリンパ管、動脈といった多種類の構成要素を持つ症例も少なからずあるため、治療効果は複数の構成要素を含めて包括的に検討すべきだが、そのような報告はほとんどない。成績の包括的評価とその標準化を目的に、著者の10年以上にわたる硬化療法症例を検討し、その有効性、安全性、適応について考察する。

【対象】 対象は1992年8月から2004年5月までに著者が硬化療法を施術した皮膚軟部組織の血管奇形のうち、6ヶ月以上の経過観察を行った208患者、237病変、総治療回数737回である。対象年齢は生後7ヶ月から85歳、フォローアップ期間は平均2年7ヶ月、部位の内訳は顔面頭頸部124例、体幹22例、上肢41例、下肢50例で、Mulliken分類における病変の内訳は、静脈奇形 (VM) 141例、動静脈奇形 (AVM) 30例、リンパ管奇形 (LM) 50例、毛細血管奇形 (CM) 16例である。

【方法】 硬化剤は無水エタノール(Et)を主に用い、1%ポリドカノール(Po)を外來治療時や、皮膚に近い浅層病変、麻痺の発生などを強く危惧する症例などに用いた。治療結果を以下の項目にて検討した。1) 各疾患群病型別の総合改善度と有効率: stage やタイプ別にみた総合改善度 (Excellent, Good, Fair, Poor の4段階) を、痛みやしびれなどの機能的症状改善度と肉眼的縮小度の両者をあわせて判定した。Excellent と Good を合わせて有効率とした。2) 病型、総合改善度と腫瘍サイズ、治療回数の比較: stage やタイプ別にみた総合改善度と腫瘍サイズ、治療回数との関係を検討した。3) 肉眼的縮小度と画像所見の比較: 肉眼的縮小度の客観性を検証するために、VM 20病変にて画像上の縮小度を計測し、肉眼的縮小度との関連性を調べた。4) 病型別にみた合併症の検討: stage やタイプ別に局所的合併症と全身性合併症に分けてその頻度を検討した。

【結果】 1) 各疾患群の病型別総合改善度と有効率: ①VMの総合改善度は、Excellent 35%, Good 42%, Fair 23%で有効率は77%, 流速別ではslow flowの有効率が79%, intermediate flowでは63%であった。②AVMの総合改善度は、Excellent 27%, Good 27%, Fair 46%で有効率は54%, Stage別ではstage IIが有効率68%, ついでstage IIIが38%であった。③LMの総合改善度では、Excellent 40%, Good 30%, Fair 18%, Poor 12%で有効率は70%, とくにmacrocytic LMはExcellent 80%, 有効率96%であった。④CMの総合改善度は、Excellent 19%, Good 44%, Fair 31%, Poor 6%で有効率は63%であった。2) 病型・総合改善度と腫瘍サイズ・治療回数の比較: ①VMの流速別での平均腫瘍長径に差はないが、平均治療回数と有効率はslow flow 3.5回, 79%, intermediate flow 5.5回, 63%であった。②AVMではstageが進むにつれて、腫瘍サイズと治療回数とともに増加し、有効率は下がる傾向を示した。③LMではmacrocytic, combined, microcyticで腫瘍長径がそれぞれ7.7cm, 9.9cm, 11.6cm, 治療回数が1.9回, 2.1回, 3.0回であった。④CMではcapillary-venous, capillaryで治療回数がそれぞれ2.1回, 3.0回であった。各疾患群の総合改善度別に腫瘍サイズと施行した硬化療法回数の関係を見ると、

AVM, VM, microcystic LM では、治療効果が下がるに依り、腫瘍長径は大きなものが多く、AVM, VM では治療回数も若干増加傾向にあった。3) 肉眼的縮小度と画像所見の比較： VM 20 例の画像上縮小度は、Excellent 9 例、Good 8 例、Fair 3 例に対して、それぞれ 91.1%、60.1%、29.9%であり、肉眼的な縮小度と画像上の縮小度はほぼ一致していた。4) 病型別にみた合併症の検討： 総治療回数に占める全身性および局所的合併症の割合は、各 3.6%、14%であった。全身性合併症においては肉眼的ヘモグロビン尿が 3.4%と最多であった。肺塞栓症疑い症例が Et 使用の 2 例に認められた。局所的合併症で最多は皮膚粘膜潰瘍で総治療回数の 10.3%だが、二次的手術を要したのは 0.7%のみであった。筋拘縮 1 例で 2 次的な剥離術を要した。神経麻痺が長期持続したものが 3 例で、いずれも Et が使用されていた。疾患群別では AVM での発生率が同疾患に対する硬化療法回数中 31.1%と高率に認められ、とくに stage III では 66.7%に認められた。しかし皮膚潰瘍を除く合併症の多くは巨大 VM や筋肉内 VM で頻発していた。major complication は 1.7%で、疾患群毎の治療回数に占める割合は VM 1.8%、AVM 2.9%であった。

【考察】有効率、治療回数、合併症を各疾患群とその病型ごとにみると、まず VM においては slow flow type が平均 3.5 回の治療で有効率 79%を示している。重要な神経が含まれている病変や、巨大病変、筋肉内瀰漫性浸潤病変、流出静脈高度拡張病変を除けば major complication もほとんどみられず、安全かつ無痕で高い治療効果が期待できる。AVM に対する経皮的硬化療法は stage II までの比較的早期かつ小さめのものが積極的な適応といえる。一方、stage III 以上または巨大な AVM では経カテーテル的エタノール動注などをまず施行するべきと考える。LM では macrocystic type が 1.9 回の治療で有効率 96%と非常に高率であり、合併症もきわめて少ない。Et の LM に対する硬化療法は OK-432 と同等以上の効果を示している。CM ではレーザー抵抗性症例に対する補助的療法という位置づけになる。

全身性合併症を避けるには硬化剤の最大血中濃度を平均的にも瞬間的にも低く抑えるなどの工夫が必要である。十分な輸液と血液酸性化予防および駆血帯使用制限などが重要である。局所的合併症で注意すべきは巨大な皮膚壊死であり、硬化剤が必要以上に病変周囲に浸潤停留するのを防ぐ必要がある。筋拘縮対策はストレッチングに加え、1 回の硬化程度をあえて不完全な程度にとどめることも考慮すべきである。神経麻痺を避けるには、Po を局所麻酔下に使用することで、ある程度は対処可能である。

本研究結果から血管奇形に対する Et と Po を用いた硬化療法は安全性も高く、きわめて有用な治療と考えられるが、硬化療法のみでは対処しきれない病変が存在するのも事実であり、さらに新しい治療法の開発が必要である。血管奇形に関わる遺伝子異常がいくつか報告されており、将来的には遺伝子治療が選択肢に加えられることが期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 杉 原 平 樹
副 査 教 授 三 浪 明 男
副 査 教 授 清 水 宏

学位論文題名

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

本研究は、皮膚軟部組織の血管奇形 (vascular malformation) に対する、10年以上にわたる硬化療法の包括的な成績評価と、その有効性、安全性、適応について解析、検討を行ったものである。

血管奇形を持つ患者は、整容的問題ならびに機能障害に悩まされ、治療に難渋することが多い。本疾患群の性状は多彩であり、同一病変にリンパ管、動脈といった多種類の構成要素を持つ症例も少なからずある。本研究では、成績の包括的評価とその標準化を目的に、1992年8月から2004年5月までに著者が硬化療法を直接施術した皮膚軟部組織の血管奇形208患者、237病変、総治療回数737回を対象に、その有効性、安全性、適応について検討した。部位は顔面頭頸部124例、体幹22例、上肢41例、下肢50例で、病変の内訳は、静脈奇形 (VM) 141例、動静脈奇形 (AVM) 30例、リンパ管奇形 (LM) 50例、毛細血管奇形 (CM) 16例である。硬化剤は無水エタノール(Et)と1%ポリドカノール(Po)を用いた。VMの総合改善度はExcellent 35% で有効率は77%、流速別ではslow flowの有効率が79%、intermediate flowでは63%であった。AVMの総合改善度はExcellent 27%で有効率は54%、Stage別ではstage IIが有効率68%であった。LMの総合改善度は、Excellent 40% で有効率は70%、とくにmacrocytic LMはExcellent 80%、有効率96%であった。CMの総合改善度は、Excellent 19%で有効率は63%であった。VMの流速別での平均腫瘍長径に差はないが、平均治療回数と有効率はslow flow 3.5回、79%、intermediate flow 5.5回、63%であった。AVMではstageが進むにつれて、腫瘍サイズと治療回数がともに増加し、有効率は下がる傾向を示した。LMではmacrocytic, combined, microcyticで腫瘍長径がそれぞれ7.7cm, 9.9cm, 11.6cm、治療回数が1.9回、2.1回、3.0回であった。CMではcapillary-venous, capillaryで治療回数がそれぞれ2.1回、3.0回であった。AVM, VM, microcytic LMでは、治療効果が下がるに従い、腫瘍長径は増大傾向にあった。VM 20例の画像上縮小度と肉眼的縮小度はほぼ一致していた。全身性および局所的合併症の割合は、各3.6%、14%であった。全身性合併症においては肉眼的ヘモグロビン尿が3.4%と最多であった。肺塞栓症疑いが2例に認められた。局所的合併症で最多は皮膚粘膜潰瘍10.3%だが、二次的手術を要したのは0.7%のみであった。剥離術を要した筋拘縮が1

例、長期持続した神経麻痺は3例あった。AVMでの合併症発生率が同疾患に対する硬化療法回数中31.1%と高率であった。皮膚潰瘍を除く合併症の多くは巨大VMや筋肉内VMで頻発していた。major complicationは1.7%で、疾患群毎の治療回数に占める割合はVM1.8%、AVM2.9%であった。

slow flow VMでは重要な神経が含まれる病変や、巨大病変、筋肉内瀰漫性病変、流出静脈高度拡張病変を除けば、安全かつ無癢痕での高い治療効果が期待できる。AVMに対する経皮的硬化療法はstage IIまでの比較的早期かつ小さめのものが積極的な適応といえる。macrocytic type LMでは有効率96%で合併症もきわめて少ない。CMではレーザー抵抗性症例に対する補助的療法といえる。全身性合併症を避けるには、硬化剤の最大血中濃度を低く抑える、十分な輸液と血液酸性化予防および駆血帯使用制限などが重要である。局所的合併症対策として、硬化剤が病変周囲に浸潤停留するのを防ぐ必要がある。筋拘縮対策はストレッチングに加え、1回の硬化程度をあえて不完全な程度にとどめることも考慮すべきである。神経麻痺を避けるには、Poを局所麻酔下で使用することが有用であろう。本研究結果から血管奇形に対するEtとPoを用いた硬化療法は安全性も高く、きわめて有用な治療と考えられるが、硬化療法のみでは対処しきれない病変が存在するのも事実であり、さらに新しい治療法の開発が必要である。

公開発表に当たり、副査三浪明男教授より、1) エタノールとポリドカノールの作用機序の相違点、2) 多嚢胞性 macrocytic LM の治療手技、3) 筋肉内 VM の適切な硬化程度の判定基準について、質問およびコメントがあった。ついで副査清水宏教授より、1) 硬化療法の至適施行時期および年齢、2) 国際的に発表されているデータと著者のデータの比較、3) 微小嚢胞型の LM における穿刺方法について、質問およびコメントがあった。次に主査杉原平樹教授より1) AVM の stage II と III の組織学および画像診断的差異、2) 硬化療法と外科治療の併用の割合、3) AVM での硬化療法後の最増大率について、質問およびコメントがあった。最後に形成外科学分野山本有平助教授より、AVM の外科的切除と硬化療法の再増大機序の相違について、質問およびコメントがあった。いずれの質問に対しても、申請者は学位論文の背景および本研究の経過と結果について詳細な説明を交え、最新の知見を引用し、妥当な回答をした。

この論文は、各種血管奇形に対する硬化療法の有効性、安全性、適応について、病変の type、stage、サイズとの関連を包括的に明らかにした点で高く評価され、今後、皮膚軟部組織血管奇形の診断治療の改善に大きく貢献することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。