

## 第 33 回 医療講演会(オンライン) 報告

2025 年 8 月 30 日

特定非営利活動法人 日本血管腫・血管奇形患者支援の会

報告者：池内美智子

2025 年 8 月 30 日(土)、オンラインにて第 33 回医療講演会が開催されました。当日の参加者は 38 名、アーカイブ申込者は 18 名でした。

今回の講演会は、「血管腫・血管奇形の知りたいに答えます!」というテーマで、岐阜大学大学院医学系研究科小児科学 臨床准教授 小関 道夫先生からご講演いただきました。小関先生からのご提案で、初の試みとして、申込者に事前にアンケートを行い、関心の多かったテーマを重点的にご講演いただくという形式で行われました。

小関先生は小児血液腫瘍(小児がん)を専門として小児医療に携わられ、リンパ管奇形を中心とした血管腫・血管奇形の治療・研究も行っておられます。血管腫・血管奇形の分野においては、日本血管腫血管奇形学会の学術集会の企画や、研究班でのリンパ管腫やシロリムスについての研究、ISSVA の Scientific Committee という学会の中の発表内容を決めたりする委員会への参加、当会の理事も務めておられ、幅広く活躍されています。

※難治性血管腫・血管奇形の薬物治療の研究班(AMED 小関班、シロリムス班)情報サイト

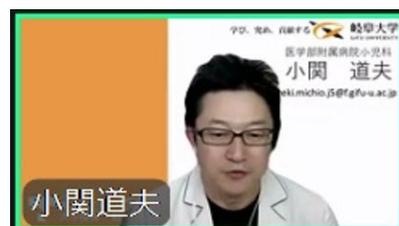
<https://cure-vas.jp/>

事前アンケートで関心のあるものとしては、以下が挙がりました。

- 病気が起こる仕組み
  - ・ どうして病気が起こるか? 遺伝子について 40.5%
  - ・ 遺伝子異常の検査方法について 40.5%
- 痛みに関するもの
  - ・ どうして痛みが出るか? 痛いときの対処法 54.1%
  - ・ 静脈奇形について 48.6%
  - ・ 静脈血栓について、対処法 27%
- 薬に関するもの、シロリムス、PI3K 阻害剤、MEK 阻害剤以外のものの関心
  - ・ その他に注目される新規薬剤について 73%
  - ・ 国内外の治験などの情報 62.2%

関心のあるテーマと、個別の質問にお答えいただく形で講演をしていただきました。以下に詳細を記します。

- どうして病気が起こるのか?
  - ・ 病理組織では、血管奇形それぞれの血管内皮細胞の管腔形成能



の低下、異常な分枝、分裂拡張、狭窄、嚢胞など構造の異常が認められる

- ・ PIK3CA などの遺伝子変異により、血管内皮細胞の構造の異常や、血管の平滑筋細胞の動脈化が起こり、異常血管ができると考えられている
- どうして病気が大きくなるのか？
  - ・ 局所の障害（怪我、骨折）、硬化剤、感染、手術、妊娠、思春期などの悪化要因がある
  - ・ 思春期は血管奇形が増大する要因の一つ。静脈奇形の思春期における進行リスクは小児期の 2.6 倍。リンパ管奇形も同様のデータあり
  - ・ 成長ホルモンの受容体が静脈奇形では過剰に発現するといわれており、成長ホルモンは思春期に一番出るため、思春期に病気が大きくなると考えられる
  - ・ 性ホルモン（女性ホルモン）も影響すると考えられ、妊娠時にプロゲステロンの受容体が発現することで病気が大きくなることもある
  - ・ 外傷、外的刺激は火をつけるイメージで一度起こると症状がどんどん進む。脈管の異常な構造を起こしているところに何等かの刺激が加わることで症状が進むと思われる
- どうして痛みが出るのか、対処について
  - ・ 静脈奇形の痛みは、血流のうっ滞により局所的な血栓生成が反復して限局性血管内凝固（LIC）として慢性化し、血栓生成や血栓性静脈炎による炎症性疼痛が起こると考えられている。さらに繰り返す血栓で病変が石灰化して静脈石となり圧迫・異物感による持続痛や、周囲の神経も巻き込んだ神経性疼痛も起こる可能性がある。
  - ・ リンパ管奇形の痛みは、袋の中に出血があり痛みが発生する、蜂窩織炎などの感染による痛み、膨らんでくることによる痛みなどが考えられている。
  - ・ 動静脈奇形の痛みは、血流が速いため末梢は血が行きにくい状態になる虚血性疼痛、皮膚の潰瘍、壊死による痛み、急速に拡大して神経を巻き込むと発生するしびれや電撃痛などの神経障害性疼痛などが考えられている。
  - ・ 痛みの原因は多数あり複雑。これをやれば痛くなくなるというわけではない。何が起きているかを把握しながら対処していくことが必要。しかしそれも困難ではある
  - ・ 静脈奇形の疼痛の対処は RICE：Rest（安静）、Ice（冷却）、Compression（圧迫）、Elevation（挙上）。なるべく触れない、不要な刺激を避ける、外傷、感染リスクを減らす
  - ・ 鎮痛薬としてはアセトアミノフェンが安全でよい。ロキソニンなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は血小板凝集阻害するため出血リスクがある
  - ・ やらない方がよいこととして、マッサージは血流が増えて楽になったと感ずることがあるかもしれないが不要に圧をかけることは避けた方がよいと思われる。温めるのは血管拡張、炎症の悪化につながる。外傷や怪我也炎症の悪化となる。また長時間動かないと血栓が作られることになり悪化につながる
  - ・ 足に血管奇形がある患者さんがシロリムスを服用したところ痛みが大きく改善することが分かり、飲めば効く薬があることが分かったことに非常に満足したという例がある
  - ・ 血栓とは、血管内で形成される血の塊で、静脈奇形は血栓ができやすい。血栓ができると体は溶かそうとして D ダイマーが発生する。D ダイマーの値で血栓ができているかを判断する

- ・ 静脈奇形患者は中等症の血管内凝固異常がある。拡張血管がある Type III、IV が血栓を起こしやすい
- ・ 血栓予防の抗凝固薬としてワーファリンとアスピリンがあるが、血液凝固の作用からみると、アスピリンよりもワーファリンの方がよく、ワーファリンよりも低分子ヘパリンの方が良いが、低分子ヘパリンは皮下注射しかない
- ・ 手術前には血液検査をして D ダイマーの値が高いようなら（血栓症のリスクが高いと考えられるため）低分子ヘパリンの投与を行うことが推奨されている
- ・ D ダイマーが高い人は低分子ヘパリンと直接経口抗凝固薬（DOAC）が治療選択肢となる。データはまだ少ない
- ・ 肥満やエストロゲン避妊薬（ピル）の使用は血栓を作りやすいため避けた方がよい
- ・ 圧迫帯、圧迫下着は疼痛、腫脹、LIC の他、静脈石形成も抑制する
- ・ 低流速型脈管奇形の方は D ダイマーが高い傾向にある
- ・ シロリムスを投与すると D ダイマーの値が下がり、痛みも改善されている。シロリムスの作用は未だ不明であるが、血栓を作る原因となるものを抑え、血栓ができにくくなるため痛みが抑えられていると思われる
- ・ 難治性脈管奇形診療における薬物療法の役目として、以下の体系となる。症状に合わせて使える薬は様々ある
  - 症状の緩和、合併症の治療
    - 痛み→アセトアミノフェン、非ステロイド性消炎鎮痛薬など
    - 出血→止血剤
    - むくみ、炎症→利尿剤、ステロイド、漢方
    - 感染→抗生物質、抗真菌薬、消毒薬
    - 血栓症→抗凝固薬
  - 病気を小さくする＋症状の改善
    - ステロイド、抗がん剤
    - プロプラノロール（β ブロッカー）
    - シロリムスなど
- ・ 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドラインでも 2017 年と比べると 2022 年にはこれらの薬物療法が記載されるようになっている
- 遺伝子異常の検査方法
  - ・ 遺伝子はタンパク質を合成するもの。遺伝子に異常が発生すると合成されるタンパク質が異常となる
  - ・ 生殖細胞変異：両親いずれかの生殖細胞が遺伝子変異を持つ。脈管異常ではオスラー病、家族性の静脈奇形があるが数としては少ない
  - ・ 体細胞変異：変異の入った細胞があることによって起こる。数としては多い
  - ・ 手術や、病変の一部を切り取る皮膚生検を行い、研究所等で PCR 検査を行う。以前採ったホルマリンにつけた標本も使える

- ・ 変異のある部分が少ないのでうまく採取できないこともある
- ・ 遺伝子検査の方法にも色々あるが、脈管奇形ではパネル検査を行う。たくさんある遺伝子のうち、脈管奇形では 50~100 ぐらいの遺伝子について検査する
- ・ 16 検体で 80 万ほどかかる。現在は、研究費で行っている
- シロリムスなど分子標的薬、阻害剤の国内外の状況について
- ・ 最もよい治療法とは？よく効いて治癒する、副作用が少ない（ない）、痛くない、何度も病院に行かなくてよい、治療費が安い、一回で治る、などが考えられるが実際はなかなかこの通りにはいかない
  
- ・ Q：シロリムスは海綿状のリンパ管奇形にも効くか？  
A：大嚢胞は硬化療法、小嚢胞はシロリムスが効く。合わせ技はエビデンスなし
- ・ Q：シロリムスを飲むと感染症にかかりやすくなるか？  
A：シロリムスは免疫抑制剤であり、免疫力が低下すると言われるが、日和見感染にかかるかが問題。研究ではシロリムス単体では日和見感染にかからないことが証明された  
ステロイドを足すなど免疫抑制が強くなる場合は ST 合剤の予防内服が必要  
リンパ管腫症などで大量胸水がある、低ガンマグロブリン血症があるなども感染症に注意が必要  
ISSVA でも感染症はそれほど問題ではないと言われている
- ・ Q：パークスウェーバー症候群にシロリムスは効かないか？  
A：動静脈奇形は遺伝子の MEK が原因と言われるが、そこを抑える薬がないのが現状  
パークスウェーバーは RAS の系統の病気、PIK3CA が入ってくることはないと思われる  
シロリムスは効かないことはないと思うが、海外のデータでは治療効果は限定的であり、保険も効かない
  
- ・ 脈管奇形に関連する薬にはシロリムス以外に以下があるが、いずれも保険適用外  
MEK 阻害剤：トラメチニブ（メキニスト） セルメチニブ（コセルゴ）  
PI3K 阻害剤：アルペリシブ（Vijoice）・・・国内で治験が行われている（セラベリシブ）  
サリドマイド（サレド）
- ・ 海外ではトラメチニブ等での治療が進んでいる。飲んでいる間は効くが、やめると病変が再び大きくなるという報告がある
- ・ サリドマイドは血管新生を抑える薬で、昔から使われている。海外では AVM に対して有効との研究結果あるが、日本ではまだ研究されていない。日本ではオスラー病の鼻出血に対する新たな治療法として治験が行われている
  
- ・ Q：KRAS G12C 変異のあるがんに画期的な薬が承認されているという情報を国立がん研究センターのサイトで見たが、RAS 遺伝子異常が原因とされる動静脈奇形の変異の系統とは異なるものなのか？

- ・ A : RAS の変異は数多くあるが、その中で KRAS G12C 変異陽性にだけ有効な Sotorasib という肺がん治療薬がある。海外では KRAS G12C 変異陽性のある動静脈奇形の患者に投与した例がある。HRAS 変異のある患者にトラメチニブの外用剤を用いた症例報告もある
  - ・ mTOR 阻害剤を直接穿刺する方法や、電気の刺激とブレオマイシンを同時投与する研究も実施され、静脈奇形、リンパ管奇形の小児、思春期に有効であることが証明されている
  - ・ マウスの血管に熱を当てる光温熱療法もボストンで行われている
- ・ Q : 治療による効果有無の基準は？
- ・ A : 国内のシロリムスなどの治験では、病変の-20%縮小を効果ありと判定している（客観的な治療効果として示すことができるから）。患者さんが求めているものは痛み、出血、感染の減少、QOL の向上であるかもしれないが、それらは評価が難しい

その他、小児科医として脈管奇形の患者さん一人ひとりに向き合い、困っていることは何か、それを対処するにはどうしたらよいかを患者本人も把握して向き合っていけるよう配慮いただいているお話を伺いました。最初の対面診療は必要ですが、オンライン診療も行っておられるとのこと。

また、冒頭にもありますが、4/23（水）～4/25（金）にパリで開催の ISSVA 2025 に現地参加された他、2月にベルリンで開催された Vascular Anomalies Conference (VAC) 2025 にも参加されたとのこと。VAC は、ヨーロッパの研究所で行われているなぜ病気が起こるのかや、治療法についての研究発表の国際会議であり、血管異常に対する新たな治療法の開発を加速するために協力することを目指しています。

最後に医師から専門医への相談が行える E-コンサルのご紹介をされました。小関先生も専門医として登録しておられるとのこと。オンラインで専門医を探してすぐに個別症例について相談できるというのは画期的な仕組みではないかと思います。

数多くのスライドを用いて関心の高いテーマについて分かりやすくご講演いただき、非常に有意義な場であったと思います。講演の中で、やれることはたくさんあるという先生のお言葉が印象的でした。痛み一つをとっても、原因が何であるかにより対処法が変わるため、今起きている不調の原因は何かを探りながら最適な対処を考えていく姿勢が必要なのだと思いました。

残念ながらこの病気は完治することがなかなか難しい面があるため、人生においてどう病気とうまく付き合っていくかを患者本人が考えていくことも大切であり、そのためには成人してからは遠のきがちだという定期的な受診の大切さも感じました。

以上