

第 32 回 医療講演会 報告

2024 年 11 月 17 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

2024 年 11 月 17 日(日)、東京都新宿区の関東 IT ソフトウェア健保会館で第 32 回医療講演会が開催されました。オンライン配信も同時に実施するハイブリッド形式で、参加者は現地 15 名、オンライン 18 名の計 33 名でした。

今回の講演会は以下の 2 部構成で行われました。

医療講演①『静脈奇形に対する硬化療法の保険収載に向けて～医師主導治験と今後～』

杏林大学医学部形成外科学教室 教授 尾崎峰先生

医療講演②『形成外科医の視点から見た【血管腫・血管奇形】』

杏林大学医学部形成外科学教室 助教 岩科裕己先生



以下に詳細を記します。

【医療講演①】

『静脈奇形に対する硬化療法の保険収載に向けて～医師主導治験と今後～』

杏林大学医学部形成外科学教室 教授 尾崎峰先生

まず、静脈奇形そのものについてのご説明をいただきました。

- ・ 静脈奇形とはかつては海綿状血管腫と呼ばれており、海綿状＝スポンジ状という名の通り、圧を加えると小さくなり、圧を解除すると元の状態に戻るといった特徴がある
- ・ 胎生期の脈管形成異常であるため、多くは小児期から存在し、緩徐に増大する。自然に消滅することはない
- ・ 国内推定患者数は脈管奇形の中では一番多く約 20,000 人
- ・ 主な症状としては疼痛と腫脹で、病変の位置と大きさによって摂食障害、気道狭窄、構音障害、歩行障害なども起こる
- ・ 大きくは境界線のはっきりした^{のうほう}嚢胞性病変と筋肉内などに入り込んでいる^{びまん}瀰漫性病変に分けら



れ、発症部位は全身、発生する組織も皮膚・粘膜、筋肉、皮下、骨と多岐に渡る

- ・ISSVA 分類では単純型として静脈奇形が定義され、混合型の中にも静脈奇形が絡む病変は多くあり、症候群でもクリッペル・トレノネー症候群は静脈奇形が関係しており、静脈奇形が絡む形態は多岐に渡る

次に、静脈奇形に対する治療法のご説明をいただきました。

- ・良性疾患であるため機能的・整容性を重視した治療が求められ、ラパリムス（シロリムス）も静脈奇形にも適用されるようになったが、主には①外科的切除と②硬化療法の二つに分けられる。
- ・①外科的切除の特徴として、確実に病変の縮小が得られること、目視下での操作となるため外科医的には比較的 안전한治療法であること、一部静脈奇形に関しては切除も有効であることが挙げられる
- ・②硬化療法の特徴として、手術痕なく治療可能であるが、画像操作となるため想定外の危険性をはらんでおり、治療効果は切除と比較して劣ることが挙げられる
- ・現在保険収載されている治療法は外科的切除のみであるが、静脈奇形の治療で切除困難とされる症例は約半数とされている
- ・硬化療法は1989年に始まり、今では世界中で行われている標準治療法の一つとなっている。血管腔に硬化剤を注入して血管内皮細胞を壊し、血栓形成を促して病変の縮小や消退（瘢痕形成）を期待する治療法。具体的な手順としては、エコーで病変の位置を確認し、造影剤を病変内に注入して流出路を確認し安全性を確認した上で、硬化剤を注入するといった流れとなる。^{びまん} 瀰漫性よりも^{のうぼう} 嚢胞性の病変に効きやすい
- ・上肢・下肢などの筋肉内に入り込んだ^{びまん} 瀰漫性の病変や、頭頸部の巨大静脈奇形、クリッペル・トレノネー症候群や、青色ゴムまり様母斑症候群対して外科的切除は行えないので、硬化療法が適用となる

このように硬化療法は多くの患者にとって必要な治療法であるにも関わらず、保険収載されていないことにより、以下の問題があることをご説明いただきました。

- ・自費治療で行っている施設や治療を行っていない施設もあり、医療の平等性という概念において不公平が生じている
- ・保険診療で認められていない治療の制限の強化がされてきており、硬化療法を行う施設自体が限られてきている
- ・巨大静脈奇形など脈管奇形で指定難病になっている疾患があるにも関わらず、治療法である硬化療法が保険収載されていないのは社会的問題がある
- ・保険診療で認められていない治療による合併症が生じた場合に、医療側を社会的に守る基準がない
- ・硬化療法の保険収載に向けて必要な活動としては、①静脈奇形に対する適応となる硬化剤の承認、②硬化療法の手技としての保険点数化の二つ

治験は製薬会社が主導して行われることが多いが、脈管奇形は希少疾患であるが故に製薬会社で行われることがないこと、硬化療法の報告は多数あるが薬事承認が得られるレベルの研究がないことから、医師主導治験を実施されることに至ったとのことです。

硬化剤としては、オルダミン（モノエタノールアミンオレイン酸塩）、ポリドカノール、無水エタノールがあるが、治療効果、および安全性の観点からオルダミンを選択されたとのことです。2021年1月に症例登録開始し、2023年症例登録完了されました。治験の内容は以下になります。

- ・ 嚢胞性病変 22 例、^{びまん} 嚢胞性病変 22 例を対象（それぞれ 15 歳未満 10 例以上）
- ・ 縮小率 20%以上を目標としたところ、^{のうほう} 嚢胞性病変は十分な結果が得られ、^{びまん} 嚢胞性病変でも予想に反して良い結果が得られた
- ・ 痛みの推移（一週間における最大の痛み）は、^{びまん} 嚢胞性病変では予想通りのよい結果が得られ、^{のうほう} 嚢胞性病変でも、予想以上の良い結果が得られた
- ・ 安全性の面でも重篤な有害事象や治験の中止に至るような有害事象の発生はなかった。多くは腫脹や疼痛といったものであるが、ヘモグロビン尿は約半数で見られ、注意が必要
- ・ 手技については、硬化療法の適正使用指針の作成、手技の標準化を目的として形成外科学会、IVR 学会、静脈学会で構成する組織を結成して、新規手技として申請中

こういった先生方の取組みの結果、2025年1月にオルダミンの硬化剤としての薬事承認が得られる見込みで、硬化療法の手技としての保険収載についても2025年度中に進められ、最短で2026年度に診療報酬改定となる見込みとのことです。

なお、保険収載されるのは静脈奇形に対するオルダミンを使用した硬化療法となるとのこと。他の脈管奇形や、他の硬化剤についてはまたそれを対象とした治験を経て薬事承認、手技の保険収載となるとのこと。ご説明にもありましたが、静脈奇形は脈管奇形の中では一番患者が多いこと、硬化剤の中では副作用と効果の両方を考慮するとオルダミンを使用することが多いことから、限定されているとはいえ一番対象範囲の広いものが保険適用となることとなります。患者にとって公平な治療の機会が与えられること、治療をする側の医師を保険で守ることというとても大切なことの第一歩を医師である先生から踏み出していただいているということに、感謝の念を抱かざるを得ません。

【医療講演②】

『形成外科医の視点から見た【血管腫・血管奇形】』

杏林大学医学部形成外科学教室 助教 岩科裕己 先生

岩科先生からは、血管腫・血管奇形の定義から治療方法について広く教えていただきました。もともと看護師さん向けに作成したスライドということで、一つひとつの事柄をなぜそうなのかという説明も交えてとても分かりやすくお話いただきました。



まずは、血管腫・血管奇形の定義についてです。

- ・ ISSVA 分類で病理学的に血管性腫瘍と血管奇形に分けられ、血管奇形に分けられるものは「腫」という名前が「奇形」に置き換えられていった（海綿状血管腫→静脈奇形など）
- ・ 治療方針は診断に基づくことが大前提であるが、患者の主訴、年齢、職業、リスク許容度など他にも考慮すべき要素はたくさんあり、期待される結果と治療回数などの労力も踏まえ、患者一人ひとりに寄り添った治療方針が存在すると考えられる
- ・ 診断は一目でわかるものと難しいものがあるが、超音波検査は非常に有効。治療を前提とする場合は MRI や造影 CT などでも広がり具合を把握することが重要。腫瘍性が疑われる場合は生検も有効

次に毛細血管奇形（単純性血管腫）についてです。

- ・ 皮膚や粘膜の毛細血管が拡張した病変であり、血管拡張のメカニズムは不明
- ・ 色素レーザーで治療することが多い。レーザーをしないと基本的には生涯にわたり徐々に濃くなっていく
- ・ サーモンパッチやまぶた、鼻、上嘴唇にあるものは薄くなったり消滅したりするものもある。最初から色調の濃いものは濃くなって、レーザーが効きにくい傾向もある
- ・ 幼少期の方がレーザーが効きやすいという報告もあるが、個人的には疑問あり
- ・ 色調が濃くなり、イボのような結節（しこりのようなもの）病変が出てくることがある。長期経過で、骨や軟部組織の肥大を生じることがある
- ・ 下腿では、うっ滞性静脈炎、うっ滞性潰瘍ができることがある
- ・ 治療をしない場合でも、こういった経過をたどる可能性があるかは把握しておくことが大事と考える
- ・ 幼少期のレーザーについては無理のない範囲で行うことが大事と考える。幼少期に全身麻酔を何度も行う場合は、脳への影響が現時点ではあるとは証明されていないが、動物実験では神経工学的異常を引き起こすエビデンスがあり、考慮しておいた方がよい

次に静脈奇形（海綿状血管腫、静脈性血管腫）についてです。

- ・ 血管内皮細胞の低形成のため静脈が拡張しやすく、海綿状・^{のうぼう}嚢胞状に拡張した腔を有する病変
- ・ 病変部位の血管に Tie2 遺伝子異常が指摘されている
- ・ 全身のあらゆるところででき、自然に小さくなることはなく少しずつ大きくなる
- ・ 見た目の問題や痛みを主訴にして病院を受診することが多い
- ・ 痛みの原因は流れの悪くなった血液が血栓を作ることによる血栓性静脈炎であることが多い

- ・治療方法としては、①経過観察、②圧迫療法、③抗凝固療法、④硬化療法、⑤外科的切除、⑥薬物療法など多数あり、それぞれの治療のリスクや効果を考慮しながら、内服治療から始め、効果が乏しければ硬化療法を検討などと、段階を踏んでいくことが多い
- ・①経過観察
 - ▶患者が特に治療したい症状がない場合や、他の治療法を試しても効果がなかった場合や、治療に伴うリスクが大きい場合は経過観察となることもある
- ・②圧迫療法
 - ▶外から圧迫することで病変内に血液が溜まるのを減らし、血栓形成のリスクを低減する
 - ▶杏林大学病院では、弾性着衣を専門に取り扱う業者さんと提携し、月2回ほど外来に来ていただいている
- ・③抗凝固療法-1：痛みに対する治療
 - ▶抗血小板薬であるバイアスピリンを一か月内服して効果が無い場合はその後飲み続けても効果が無いと判断し、硬化療法や切除術を検討する
- ・③抗凝固療法-2：凝固異常に対する治療
 - ▶巨大な静脈奇形に伴う血液凝固異常に対しては、積極的に治療する必要はないが、硬化療法や手術などを予定している際に内服を検討する
- ・④硬化療法
 - ▶硬化剤を使用して、血管内皮細胞を壊し血管腔の縮小や瘢痕形成を生じさせる
 - ▶器質化、血栓化、縮小することで病変内の血流貯留がなくなり疼痛改善すると考えられている
 - ▶期待した効果が得られないことがあるため、複数回の治療となる場合が多い
 - ▶硬化剤の使い分け：無水エタノール
 - 脱水作用と細胞タンパク変成作用があり、血管壁や血管周囲組織の凝固壊死を起こす
 - 入れた瞬間から血液が固まるようかなり強い薬で、あまり使用したくないのが本音
 - 極量は0.5-1.0ml/kg
 - 術後の腫脹が少ないという特徴があるため咽頭部に使用されることが多い
 - 心停止などの重篤な副作用の報告有。神経障害のリスクもある
 - ▶硬化剤の使い分け：オルダミン
 - 炎症作用で静脈を繊維化させる
 - 食道静脈瘤に対して保険適応となっている
 - 極量は0.4ml/kg
 - 赤血球の破壊によりヘモグロビン尿が副作用として有名であり、ハプトグロビンで遊離したヘモグロビンを肝臓に回収して対応する
 - ▶硬化剤の使い分け：ポリドカスクレロール
 - 元々は麻酔薬であるが、静脈硬化作用があることが分かり使用されている
 - 極量は2mg/kg (→ 0.066.ml/kg)
 - 下肢静脈瘤に対して保険適応となっている

-比較的浅い病変に対する使用実績あり

- ▶オルダミンとポリドカスクレロールは泡立つ硬化剤と呼ばれており、界面活性剤と同じで空気と攪拌することで泡状になり、病変に長く留まることによって効果を発揮する
- ▶オルダミンの方がポリドカスクレロールより約 6 倍極量が多いため、杏林大学病院ではオルダミンを使用することが多い

▶硬化剤の作用機序

① 血管内皮細胞の破壊：細胞膜の脂質二重膜を肥厚させ、イオンチャネルの開閉に障害を与えて膜破壊を起こす。難しい表現であるが、破壊効果は硬化剤の濃度と硬化剤の血管内停滞時間による。無水エタノールは強い細胞膜破壊効果があるが、強い合併症があるため安易な使用はためらわれる

② 血栓生成

- ▶硬化療法をやっても痛みが変わらないことへの原因推察としては、投与量、投与部位が適切でなかった、静脈奇形が神経を圧迫して存在しているといったことがある
- ▶静脈奇形が神経を圧迫している場合、ズキンズキンした強い痛みが数分や数時間で収まる
- ▶神経に浸潤した病変は扱いが難しく、病変の部位によっては切開して直視下に硬化療法を行い、神経を損傷しないようにしたこともある
- ▶硬化療法で特に気を付けたいこと
動脈に流出しないようにすること。血栓による血流遮断による組織壊死の合併症が怖い
皮膚壊死が起こらないようにする
失明しないよう網膜を栄養する血管を閉塞しない
指の壊死が起こらないようにする
- ▶杏林大学病院では、血管奇形の硬化療法は 70 件台、切除は 90~100 件台

・⑤外科的切除

- ▶傷ができることや顔面麻痺、知覚麻痺などの機能的な障害のリスクはあるが、病変によっては完全に切除することができ、多少の取り残しがあっても元の大きさに戻る可能性はかなり低いというメリットがある
- ▶形成外科であるが故に、整容面でできるだけマイナスがないことをこころがけて治療を行っている

・⑥薬物療法（シロリムス（mTOR 阻害剤））

- ▶PI3kinaze/AKT/mTOR 経路、RAS/MEK/ERK 経路の遺伝子変異が脈管奇形に関連しているといわれ、異常に活性化する方の変異であり、活性を抑制・阻害する薬が分子標的薬
- ▶杏林大学病院で過去 5 年間に 22 例に投与した結果、血性小嚢胞の改善、内臓の病変からの出血の改善、疼痛の改善など内臓レベルのもの改善が見られた。静脈奇形のサイズは著明には変化なし。^{びまん} 瀰漫性病変では評価が難しいこと、それまでの切除や硬化療法で瘢痕化していることの影響が考えられる
- ▶副作用としては、口内炎が多く、間質性肺炎、ネフローゼ症候群（蛋白尿）もあり。口内炎は初期段階で多くみられる。小児は比較的副作用が少ない印象

- ▶多指症のような形態学的、発生学的な異常と全く同じであれば分子標的薬が効かないはずなので、異常なシグナル伝達経路が働き続けることで維持されている何かがあるのではないかと考えている

次に動静脈奇形についてです。

- ・動脈と静脈の間の異常な経路（シャント）があり、触ると拍動があり温かい
- ・超音波検査、MRI、造影 CT、血管造影検査などが行われる
- ・シャントに大量の血液が流れ込むのでその先に送られる血流が減り、四肢であれば萎縮という虚血の状態の症状が出てくる
- ・治療としては、病変の切除、血流のコントロール
- ・切除は形成外科が担当するが、完全な切除を前提とし、長時間の手術となる場合がある
- ・血流コントロールは放射線科が血管内治療を行う。血管内治療を行う上で大事なことは、動静脈奇形の type 分類を把握すること。type II は静脈塞栓術が有効であり、まず type II がないかを検討することが多い
- ・無計画な動脈塞栓は病状悪化を招く可能性があるため、治療を行う場合はその後の治療計画を念頭におくべきと考える

次にリンパ管奇形についてです。

- ・リンパ管嚢胞を主体とした腫瘍性病変であり、異常な細胞増殖を示す腫瘍性ではなく、生物学的にはリンパ管の形成異常と考えられている
- ・1 センチを境に小嚢胞性、大嚢胞性に分けられ、小嚢胞性の病変は広範囲に浸潤して分布していることが多く治療が難しい
- ・静脈奇形と合併することも多い
- ・頭頸部に発生すると気管切開が必要となることもある
- ・大嚢胞性病変には硬化療法がよく効くが、小嚢胞性病変には硬化療法はあまり効かない上に容易に再発するため切除も難しい
- ・部分的な切除後に再発しないような工夫をしている
- ・最近ではシロリムスや漢方薬の有効性が報告されている

最後に症候群についてです。

- ・クリッペル・トレノネー症候群は、患肢の骨軟部組織の肥大・過成長と、低流速型の脈管奇形を伴う異常
- ・パークスウェーバー症候群は、患肢の骨軟部組織の肥大・過成長と、高流速型の脈管奇形を伴う異常
- ・どちらも指定難病 281「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」として認定されている。クリッペル・トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群の見分けが難しいことから一つにまとめられたと思われる

多方面についてご説明いただきましたが、硬化剤の種類と使い分けといったところが特によく理解できました。特にオルダミンとポリドカスクレロールはどちらも「泡立つ硬化剤」であり、効果の違いというよりは使用できる量によりオルダミンが使われることが多いことが理解できました。

ご説明や質疑応答の中で、人間の体はよく分からないものというご発言が先生からありました。よく分からないが故に、真摯に病気と向き合っ​​て患者一人ひとりにとって最善となる治療法を常に考えておられる姿勢がひしひしと伝わってきました。一括りに血管腫・血管奇形といっても、ご説明にあったように病態は多岐に渡り、専門医としても考慮すべき事項が多いことが容易に感じ取れます。難しい状況の中で、今この時点だけではなく将来を見据えた治療を患者一人ひとりに対して考えておられるオーダーメイドの治療を実践されているのだなと感じ取れました。

【交流会 & 医療相談会】

現地参加された方で交流会を行いました。初めて参加される方も数名いらっしゃって、同じ疾患を持った方とお話ができるのが嬉しいとの発言もありました。また、治療を行ったときは幼かったご本人が大学生になられて初めて会に参加され、お話を聞いていたあのご本人が、という驚きに包まれました。お一人で参加されていましたが、お一人でも参加していただけることをとても嬉しく思いました。



また、交流会と並行して、岩科先生のご厚意による個別の相談会が行われました。一人8分という限られた時間ではありましたが、岩科先生にはすべての相談に真摯に答えていただき、相談を受けられた方すべてが日頃抱えている疑問を相談できるとても有意義な場となりました。

コロナ禍以降、二度目の対面とオンラインのハイブリッド開催となりましたが、両方のよい面を生かすことのできる場であったのではないかと思います。現地に足を運ばれた方はやはり直接会ってお話を聞くことの良さが、遠方であることや前後の都合などでオンライン参加となった方は医療講演を聞くことができ、どちらも有意義な時間を過ごすことができたのではないかと思います。

お忙しい中、講演を実施していただいた尾崎先生、岩科先生には改めてお礼を申し上げます。会としては今後もこのような場を設けていきたいと思​​います。

以上