

280 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)^{けい}

○ 概要

1. 概要

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は、顔面・口腔・咽喉頭・頸部又は四肢のうち一肢の広範囲に発症する巨大腫瘍性の動静脈形成異常である。

動静脈奇形は胎生期における脈管形成過程の異常であり、病変内に動静脈短絡(シャント)を単一あるいは複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速型の血管性病変である。頭頸部・体幹部・四肢など全身に発生し、その範囲も、単一部位に限局するものから広範囲に及ぶものまで様々で、稀に多発する場合もある。このうち頸部顔面の巨大動静脈奇形は、顔面・口腔・咽喉頭・頸部の広範囲にわたる動静脈奇形で、四肢の巨大動静脈奇形は、一肢のほぼ全体にわたる動静脈奇形である。これらの巨大動静脈奇形は進行すると、頸部顔面では

気道圧迫、摂食・嚥下困難、四肢では虚血壊死や四肢機能不全など身体機能や生命に著しい影響を及ぼす。さらに両者ともに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合うため血管内治療や外科治療など侵襲的治療はしばしば困難であり、進行に伴い心不全や致命的な出血を来し得る。また、疫学調査によれば本病態の半数以上の症例で疼痛を伴うとされる。血流異常に関連した血管痛、拍動痛、圧痛や二次的変化による潰瘍痛、関節痛、その他原因不明の疼痛が含まれるが、鎮痛薬が奏効せず、QOL(quality of life)が低下することも多い。

なお、中枢神経系(脳・脊髄)や内臓など他部位の動静脈奇形とは診断・経過・治療法が異なっており、指定難病としては頸部顔面・四肢の巨大動静脈奇形を対象とする。

2. 原因

胎生期における先天性の脈管形成異常とされている。RAS-MAPK-ERK シグナル経路の遺伝子に活性化体細胞変異が認められ、そのうち血管内皮細胞における MEK1 をコードする *MAP2K1* 変異が半数以上を占め、そのほか *BRAF*、*KRAS*、*HRAS* 変異の報告もある。

3. 症状

症状は成長とともに進行し、思春期・妊娠・外傷で悪化しやすい。臨床病期に関する Schobinger 臨床病期分類では、第Ⅰ期(静止期)では紅斑や皮膚温上昇、第Ⅱ期(拡張期)では腫脹、血管拡張・拍動触知、血管雑音の聴取などを認める。第Ⅲ期(破壊期)では、疼痛、皮膚潰瘍、出血、感染、さらに第Ⅳ期(代償不全期)では心不全を合併する。

部位による症状としては、口腔・鼻腔・咽喉頭・眼窩・耳部を含む頸部・顔面の病変では、気道圧迫・呼吸困難、摂食・嚥下困難、顎骨変形・破壊、咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音障害、開瞼・閉瞼不全、眼位異常、視力障害、聴力・平衡感覚障害、顔面の醜形など多岐にわたる。

四肢の病変では、患肢の変形、萎縮や運動機能障害を生じ、進行すると一肢機能全廃にいたる。骨盤部陰部では、生殖機能不全や腸管・膀胱内浸潤による下血・血尿などを認めることがある。

4. 治療法

侵襲的治療には、主に血管内治療（塞栓術や硬化療法など）や外科手術（切除術、再建術や切断術など）があり、部位や症状に応じた選択が必要である。しかし、広範囲の病変では重要な神経、血管や主要臓器への影響が大きいため根治は困難であり、治療効果は一時的で、症状の早期再発や悪化にいたる場合もある。また、血管内治療では虚血性壊死、広範切除や患肢切断術では致死的大量出血などの危険性があり、重要機能の喪失につながりうる。部位に応じた圧迫療法や疼痛管理など対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。MEK 阻害薬であるトラメチニブの有効性を示す報告があり、海外で治験が進行中である（NCT04258046）。

5. 予後

進行性かつ難治性機の疾患であり、能的予後や生活の質は、症状の進行度、重症度や治療に伴う合併症等に依存する。また、重症感染症、大量の動脈性出血、重症心不全などは致死的となり得る。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 700 人

2. 発病の機構

不明（脈管の発生異常と考えられている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（主に血管内治療や外科手術が行われるが、しばしば効果は一時的で難治性である。）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（研究班作成、関係学会承認の診断基準あり。）

6. 重症度分類

あり（研究班作成、関係学会承認の重症度分類あり。重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。）

○ 情報提供元

平成 26-28 年度「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」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

平成 29-令和元年度「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」

研究代表者 福岡大学医学部 形成外科学・創傷再生学講座 教授 秋田定伯

令和 2-4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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」研究代表者医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

1. 身体所見: 軟部・体表などの血管の拡張や蛇行がみられ、拍動やスリル(シャントによる振動)を触知し、血管雑音を聴取する。
2. 病変の部位と範囲: 頸部顔面においては患者の手拳大以上の大きさとする。手拳大とは、患者本人の中手指節関節から手関節までの手掌の面積をさす。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものとする。

B. 検査所見

1. 画像所見

超音波検査、MRI 検査、CT 検査、動脈造影検査のいずれかにて動静脈の異常な拡張や吻合を認め、病変内に動脈血流を有する。

2. 病理所見

明らかな動脈、静脈のほかに、動脈と静脈の間接的な構造を示す種々の径の血管が不規則に集簇している。中間的な構造を示す血管の壁では弾性板や平滑筋層の乱れがみられ、同一の血管のなかでも壁の厚さはしばしば不均一である。また、毛細血管の介在を伴うこともある。

C. 鑑別診断

腫瘍性疾患(血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患):

乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、房状血管腫、カポジ肉腫様血管内皮細胞腫、血管肉腫など

明らかな後天性病変: 一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

<診断のカテゴリー>

Definite: A1 及びA2を満たし、B1 を満たし、Cを除外できる

Probable: A1 及びA2を満たし、B1で診断困難だがB2を満たし、Cを除外できる

Possible: A1 及びA2を満たし、B1で診断困難なもので、Cを除外できる

	Definite	Probable	Possible
A. 症状等			
1. 身体所見	○	○	○
2. 病変の部位と範囲	○	○	○
B. 検査所見			
1. 画像検査	○	△	△
2. 病理検査		○	
C. 鑑別診断	○	○	○

○=必須、△=検査は行うが診断困難

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

0. 25dBHL 未満(正常)
1. 25dBHL 以上 40dBHL 未満(軽度難聴)
2. 40dBHL 以上 70dBHL 未満(中等度難聴)
3. 70dBHL 以上 90dBHL 未満(高度難聴)
4. 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④以下の出血、感染、疼痛に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

0. 症候なし。
1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

0. 症候なし。
1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 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。

疼痛

0. 症候なし

1. ときおり疼痛を併発するが、日常的な動作は行えるもの
2. しばしば疼痛を併発し、日常的な動作がある程度に制限されるもの
3. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても日常的な動作が相当な程度に制限されるもの
4. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても軽微な動作以外は制限されるもの
5. 激しい疼痛のため、いかなる鎮痛薬や侵襲的治療によっても軽微な動作さえ制限されるもの

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。