

ISSVA分類 皮膚科でみられる血管腫血管奇形病変

ISSVA Classification Vascular anomalies in Dermatology

長濱通子

Michiko Nagahama

神戸百年記念病院 皮膚科

Department of Dermatology, Kobe Century Memorial Hospital

Keywords: ISSVA classification, Vascular tumors, Vascular malformations

はじめに

血管腫という語がつく皮膚科分野での病名は多種多様あり、血管腫という語にたいする確立された概念がなく、混沌とした状態であった。近年、血管腫血管奇形病変に対する国際分類としてISSVA分類が用いられるようになり、本邦でも「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017」として公開されている。^{1, 2)}

ISSVAとは

1976年にJohn MullikenとAnthony Youngによって血管病変の診断、治療や研究に興味を持つ専門家たちの研究会として始まり、1990年にアムステルダムで第1回目のWorkshopが開催された。その2年後の1992年にISSVA: International Society for the Study of Vascular Anomaliesという学会が発足された。学会の理念としてISSVA Workshopを2年ごと開催し、血管腫血管奇形病変に対するオリジナルの分類を作成し、発展させていくことを掲げている。

ISSVA分類

血管腫血管奇形病変においては、ISSVA Workshopによって作成されるISSVA分類が近年世界的な基準として用いられるようになってきている。

ISSVA分類では血管腫・血管奇形病変 (Vascular anomalies) を細胞の腫瘍性増殖性病変 (Vascular tumors) と血管の形態異常による病変 (Vascular malformations) に大別している (表1)。

血管腫

血管内皮細胞などが腫瘍性増殖を示す病態で良性、悪性、その中間病変に分類される (表2)。良性腫瘍として乳児血管腫 (Infantile hemangioma)、先天性血管腫 (Congenital hemangioma)、房状血管腫 (Tufted Angioma) などがある。悪性腫瘍として血管肉腫 (Angiosarcoma) や類上皮型血管内皮細胞腫 (Epithlioid hemangioendothelioma) がある。中間病変としてカポジ血管肉腫様血管内皮細胞種 (Kaposiform hemangioendothelioma) などがある。

血管奇形

血管やリンパ管などの脈管の局所的な形態異常を主体とする病変。それぞれ形態異常の主体となる脈管によって、毛細血管奇形 (CM:Capillary malformation)、静脈奇形 (VM:Venous malformation)、リンパ管奇形 (LM:Lymphatic malformation) と称される (表3)。また脈管奇形は複雑な構成であることが多く単純に主体病変が1脈管とは限らないため、混合型の病変についてはそれらを複合した名称が考えられている (表4)。

遺伝子解析と疾患名

2000年以降、様々な血管腫血管奇形に対する研究が進み、いくつかの疾患で特定の遺伝子が同定されつつある (表5)。病態に対する解析も進み、小型、円形、淡紅色のCMが多発し、家族内に動静脈奇形、動静脈瘻、Parkes Weber症候群のある6家系でRASA1遺伝子変異がみつきり、以降CM-AVMという病名が2003年に提唱された。³⁾ また2015年にはPIK3CA遺伝子変異があり、出生時または出生早期にovergrowthが見られ後に種々の脈管奇形や表皮母斑など様々な病態を含む疾患群を総称し、PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum(PROOS)という疾患概念が提唱された。⁴⁾ overgrowthを伴う多くの疾患でPI3K-Akt-mTOR経路での遺伝子変異と経路の活性化による細胞増殖が生じていることがわかってきている。⁵⁾ またこれまでovergrowthに効く治療はないとされてきたが、PROOSのマウスモデルや人においてPIK3CAインヒビターを投与すると血管奇形やovergrowthの病変の縮小や心不全などの症状の改善がみられることがわかってきた。⁶⁾ 脈管奇形の原因となる遺伝子の解析が疾患の名称、分類の変更や治療法の確立へと繋がることが予想され、現在、次世代シーケンサー (NGS:Next Generation Sequencing) パネルの研究開発とTargeted therapyの治験が欧米では試みられている。

おわりに

血管腫血管奇形の病態は複雑で、単純かつ明確に原因遺伝子や病因を特定し、治療ができるというわけではなく、原因も病態もわからず、治療もないといった疾患も多い。今後さらなる症例の集積や解析を行うとともに、2年ごとにup dateされるISSVA work shopによる国際的な知見やISSVA分類の更新を注視していくことが必要と思われる。

文献

- 1.血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017 <https://www.marianna-u.ac.jp/va/guidline.html>
- 2.Mimura H, Akita S, Jinnin M, et. al: Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. J Dermatol 2020 Mar 22. doi: 10.1111/1346-8138.15189
- 3.Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, et. al: Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. Am J Hum Genet 73:1240-1249, 2003
- 4.Keppler-Noreuil KM, Rios JJ et. al: PIK3CA-related overgrowth spectrum(PROOS):diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. Am J Med Genet A 167A:287-295, 2015
- 5.Venot Q, Cabaud G : PIK3CA-related overgrowth syndrome(PROOS). Nephrol Ther 13 Suppl 1:S155-S156, 2017
- 6.Venot Q, Blan T, Rabia SH et. al: Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. Nature 558:540-546, 2018

表1 血管腫血管奇形の種類

Vascular anomalies				
Vascular tumors	Vascular malformations			
Benign	Simple	Combined	Of major named	associated with other anomalies
Locally aggressive or borderline	Capillary malformations Lymphatic malformations Venous malformations	CVM, CLM LVM, CLVM CAVM		
Malignant	Arteriovenous malformations Arteriovenous fistula	CLAVM others		

表2 血管腫

Benign vascular tumors	
Infantile hemangioma / Hemangioma of infancy	
Congenital hemangioma Rapidly involuting (RICH) Non-involuting (NICH) Partially involuting (PICH)	GNAQ / GNA11
Tufted angioma	GNA14
Spindle-cell hemangioma	IDH1 / IDH2
Epithelioid hemangioma	FOS
Pyogenic granuloma (also known as lobular capillary hemangioma)	BRAF / RAS / GNA14
Hobnail hemangioma	
<u>Microvenular</u> hemangioma	
Anastomosing hemangioma	
<u>Glomeruloid</u> hemangioma	
Papillary hemangioma	
Intravascular papillary endothelial hyperplasia	

Cutaneous epithelioid angiomatous nodule	
Acquired elastotic hemangioma	
Littoral cell hemangioma of the spleen	
Related lesions	
Eccrine angiomatous hamartoma	
Reactive <u>angioendotheliomatosis</u>	
Bacillary angiomatosis	
Locally aggressive or borderline vascular tumors	
<u>Kaposiform</u> hemangioendothelioma	GNA14
Retiform hemangioendothelioma	
Papillary <u>intralymphatic angioendothelioma</u> (PILA), <u>Dabska</u> tumor	
Composite hemangioendothelioma	
<u>Pseudomyogenic</u> hemangioendothelioma	FOSB
Polymorphous hemangioendothelioma	
Hemangioendothelioma not otherwise specified	
Kaposi sarcoma	
Others	
Malignant vascular tumors	
Angiosarcoma	(Post radiation) MYC
Epithelioid hemangioendothelioma	CAMTA1 / TFE3
Others	

表3 血管奇形

主体病変となる脈管	ISSVA 分類名称
毛細血管	毛細血管奇形 Capillary malformations (CM)
リンパ管	リンパ管奇形 Lymphatic malformations (LM)
静脈	静脈奇形 Venous malformations (VM)
動脈-瘻孔-静脈	動静脈奇形 Arteriovenous malformations (AVM) Arteriovenous fistula (AVF)

表4 混合型血管奇形

Combined vascular malformations*		
CM + VM	capillary-venous malformation	CVM
CM + LM	capillary-lymphatic malformation	CLM
CM + AVM	capillary-arteriovenous malformation	CAVM
LM + VM	lymphatic-venous malformation	LVM
CM + LM + VM	capillary-lymphatic-venous malformation	CLVM
CM + LM + AVM	capillary-lymphatic-arteriovenous malformation	CLAVM
CM + VM + AVM	capillary-venous-arteriovenous malformation	CVAVM
CM + LM + VM + AVM	capillary-lymphatic-venous-arteriovenous m.	CLVAVM

表5 原因遺伝子と脈管奇形

ACVRL1	Telangiectasia, AVM and AVF of HHT2
AKT1	Proteus syndrome
BRAF	Pyogenic granuloma PG
CAMTA1	Epithelioid hemangioendothelioma EHE
CCBE1	Primary generalized lymphatic anomaly (<u>Hennekam</u> lymphangiectasia- lymphedema syndrome)
ELMO2	Familial intraosseous vascular malformation VMOS
ENG	Telangiectasia, AVM and AVF of HHT1
EPHB4	CM-AVM2
FLT4	<u>Nonne-Milroy</u> syndrome (gene also named VEGFR3)
FOS	Epithelioid hemangioma EH
FOSB	<u>Pseudomyogenic</u> hemangioendothelioma
FOXC2	Lymphedema-distichiasis
GATA2	Primary lymphedema with myelodysplasia
GJC2	Primary hereditary lymphedema
<u>Glomulin</u>	Glomuvenous malformation

Niche Neuro-Angiology Conference 2020

GNA11	Congenital hemangioma CH CM with bone and/or soft tissue hyperplasia Diffuse CM with overgrowth DCMO
GNA14	Tufted angioma TA Pyogenic granuloma PG <u>Kaposiform</u> hemangioendothelioma KHE
GNAQ	Congenital hemangioma CH CM "Port-wine" stain, <u>nonsyndromic</u> CM <u>CM</u> of Sturge-Weber syndrome
IDH1	<u>Maffucci</u> syndrome Spindle-cell hemangioma
IDH2	<u>Maffucci</u> syndrome Spindle-cell hemangioma
KIF11	Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation syndrome
KRIT1	Cerebral cavernous malformation CCM1
<u>Malcavernin</u>	Cerebral cavernous malformation CCM2
MAP2K1	Arteriovenous malformation AVM (sporadic)
MAP2K1	<u>Ateriovenous</u> fistula AVF (sporadic)
MAP3K3	Verrucous venous malformation (somatic)
MYC	Post radiation angiosarcoma
NPM11	<u>Maffucci</u> syndrome
PDCD10	Cerebral cavernous malformation CCM3
PIK3CA	Common (cystic) LM (somatic)* Common VM (somatic)* Klippel-Trenaunay syndrome* Megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria (MCAP)* CLOVES syndrome*
PTEN	<u>Bannayan-Riley-Ruvalcaba</u> syndrome PTEN (type) Hamartoma of soft tissue / "angiomatosis" of soft tissue
PTPN14	Lymphedema-choanal atresia
RAS	Pyogenic granuloma PG
RASA1	CM-AVM1 Parkes Weber syndrome
SMAD4	Telangiectasia, AVM and AVF of Juvenile polyposis hemorrhagic telangiectasia JPHT
SOX18	Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia
STAMBP	Microcephaly-CM (MIC-CAP)
TEK (TIE2)	Common VM (somatic) Familial VM <u>cutaneo-mucosal</u> VMCM Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome (somatic)
TFE3	Epithelioid hemangioendothelioma EHE
VEGFC	Primary hereditary lymphedema
VEGFR3	<u>Nonne-Milroy</u> syndrome (gene also named FLT4)