

<原 著>

## 斗南病院における血管奇形患者 116 例の血液凝固系についての検討

藤田宗純<sup>\*,\*\*</sup>・佐々木 了<sup>\*</sup>・石川耕資<sup>\*\*</sup>・舟山恵美<sup>\*\*</sup>・山本有平<sup>\*\*</sup>

### Investigation of Vascular Malformations in the Blood Coagulation System: A Review of 116 Patients at Tonan Hospital

Munezumi FUJITA, M.D., Ph.D.<sup>\*,\*\*</sup>, Satoru SASAKI, M.D., Ph.D.<sup>\*</sup>, Kousuke ISHIKAWA, M.D.<sup>\*\*</sup>,  
Emi FUNAYAMA, M.D., Ph.D.<sup>\*\*</sup> and Yuhei YAMAMOTO, M.D., Ph.D.<sup>\*\*</sup>

*\*Center for Vascular Anomalies, Tonan Hospital, Hokkaido, 060-0004*

*\*\*Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine,  
Hokkaido University, Hokkaido, 060-8638*

#### 和文要旨

序論：静脈奇形 (venous malformation ; 以下 VM) に代表される血管奇形の患者では、奇形血管内での凝固因子大量消費による凝固系異常 (localized intravascular coagulopathy ; 以下 LIC) を呈することが報告されている。

方法：今回、斗南病院における 116 例の血管奇形患者の血液凝固系検査データについて検討した。

結果：VM で最も多く LIC 症例を認め、63 例中 21 例であった。さらに VM では、体表面積 100 cm<sup>2</sup>以上の病変、多発性の病変、症候群を有する症例では、Dダイマーや FDP の上昇、フィブリノーゲンの低下がみられた。

考察：上記の結果は、LIC の病態の特徴であり、特に巨大 VM や全身多発性 VM の場合、LIC をきたしている可能性が高い。

結論：巨大 VM や全身多発性 VM の患者では、定期的に Dダイマーや FDP、フィブリノーゲンの検査を行う必要があると考えられたため、報告した。

**Key Words** : 血管奇形, 凝固系異常, 血液凝固系, 統計分析

#### 英文アブストラクト

Introduction : In this retrospective study, the coagulation disorder localized intravascular coagulopathy (LIC), characterized by elevated D-dimer levels, was examined in patients with venous malformation (VM).

Materials and Methods : One hundred and sixteen patients with vascular malformations were collected for 2 years from July 2008. There were 63 patients with VMs, and 21 (33.3%) had high D-dimer levels (over 1 μg/ml), characteristic of LIC.

Results : Based on our analysis, a large area (over 100 cm<sup>2</sup>), multiple lesions, and syndromic patients were associated with high D-dimer levels, high FDP levels, and low fibrinogen levels in VMs.

Discussion : This analysis revealed the characteristics of LIC, and that large or multiple VMs are at risk of LIC and severe bleeding at wound sites or during surgery.

Conclusion : Our findings suggest that the measurement of D-dimer level, fibrinogen level and FDP level is a useful complementary tool for diagnosing LIC of vascular anomalies.

**Key Words** : vascular malformation, localized intravascular coagulopathy, blood coagulation system, statistical analysis

\*国家公務員共済組合連合会斗南病院血管腫・脈管奇形センター

\*\*北海道大学大学院医学研究院専門医学系部門機能再生医学分野形成外科学教室

2017年6月28日受領

2017年12月5日掲載決定

## 序 文

静脈奇形 (venous malformation; 以下 VM) に代表される血管奇形の患者では、血管奇形の病変部切除時の術中・術後だけでなく、血管奇形病変以外の外傷や他科での手術などにおいても止血困難をきたすことがある。これは、奇形血管内での凝固因子大量消費による凝固系異常 (localized intravascular coagulopathy; 以下 LIC) が原因であると考えられている<sup>1,2)</sup>。LIC では、血液検査上、Dダイマーが上昇し、重度の場合、フィブリノーゲンの低下がみられる<sup>1-3)</sup>。欧米では、静脈奇形におけるこうした LIC が報告されている<sup>1,2)</sup>が、わが国での報告はこれまでに渉猟し得た限りではない。

今回われわれは、2008年に血管腫・血管奇形センター (現「血管腫・脈管奇形センター」) が開設された当院で、血管奇形の症例で血液凝固系検査を施行した 116 症例に対して統計分析を行った。血管奇形、特に VM において LIC の病態を念頭に置くべき症例との関連性を示唆する統計結果が得られたため報告する。

## 対象と方法

対象：当院では、血管腫・血管奇形センター (現「血管腫・脈管奇形センター」) が開設された 2008 年 7 月から 2010 年 6 月までの 2 年間に 165 例の血管奇形の症例に対して全身麻酔下に硬化療法、切除術、レーザー治療などによる治療を行ってきたが、そのうち血液凝固系検査を施行した 116 例の症例を対象とした。

方法：研究方法は後ろ向き観察研究とし、斗南病院倫理委員会の承認の下に行った。当科では、全身麻酔前の血液検査で、血小板数 (platelet count; 略式 PLT) および、プロトロンビン時間 (prothrombin time; 略式 PT), プロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio; 略式 PT-INR), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time; 略式 APTT), フィブリノーゲン (fibrinogen; 略式 FBG) の凝固系検査を施行しているが、血管奇形症例のうち、特に凝固系の異常が疑われる症例では、患者に口頭で説明し了承を得たうえで、Dダイマー (略式 D-dimer), フィブリン分解産物 (fibrin degradation product; 略式 FDP), ヘパプラスチンテスト (hepaplantin test; 略式 HPt), トロンボテスト (thrombotest; 略式 Thrombo) の検査を追加して施行した。いずれの検査も臨床の診断・治療目的で保険治療の範囲内での検査として施行したため、一般凝固系検査と同時に

D-dimer, FDP などの検査を行った症例で、追加項目に含まれる HPt, Thrombo 検査を施行しなかった症例があったが、症例としての重要性から判断し、これらの症例も検査データの解析対象として本研究対象に含めた。各検査項目および正常基準値を示す (表 1)。

調査項目は、① ISSVA classification 2007 に基づいた病名による分類<sup>4)</sup>, ② LIC の有無 (LIC の抽出基準は過去の報告に従い<sup>3)</sup>, 判定に重要となる D-dimer の異常値  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上を LIC あり,  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  未満を LIC なしとした), ③性別, ④体表面積の大小による分類 ( $100 \text{ cm}^2$  未満,  $100 \text{ cm}^2$  以上), ⑤部位による分類 (顔面頭頸部, 体幹部, 上肢, 下肢), ⑥複数部位の有無 (⑤部位による分類で病変が 1 部位のみの症例を複数部位なし, 2 部位以上に及ぶ症例を複数部位ありとした), ⑦多発病変の有無 (病変が単一の症例を多発病変なし, 病変が複数の症例を多発病変ありとした), ⑧筋肉内病変の有無 (エコーもしくは CT・MRI で筋肉内病変を確認できた症例をありとした), ⑨症候群の有無 (Klippel-Trenaunay 症候群または Parkes Weber 症候群と診断した症例を症候群ありとした) として、統計分析を施行した。なお、すべての統計処理には JMP 統計解析ソフト [JMP<sup>®</sup> Pro 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)] を用いた。統計方法は各項目の正規性を確認し、Welch の *t* 検定, Steel-Dwass 検定, Wilcoxon 検定にて解析し、*p* 値  $< 0.05$  を有意差ありとした。各項目に用いた検定法は結果に示した。

## 結 果

### 【116 例全症例の結果】

116 症例の内訳は、1 歳から 82 歳 (平均年齢 27.69 歳) で、男女比は、男性 50 例, 女性 66 例であった。病名の分類では、VM が 63 例と半数以上を占め、以下、arteriovenous malformation (以下; AVM) 27 例, combined malformations (以下; Combined) 15 例, lymphatic malformation (以下; LM) 7 例, capillary malformation (以下; CM) 4 例であった。また、LIC 症例 (D-dimer  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上) は、VM では 21 例 (63 例中 33.3%), AVM では 2 例 (27 例中 7.4%), Combined では 5 例 (15 例中 33.3%) であったが、LM, CM の症例にはみられなかった (図 1)。

各血液検査項目の結果を示す (表 2a, b)。116 例全症例で、異常値割合の低かったのは、PLT 11.30%, PT 6.89%, APTT 15.51% であった。これは、病名別においても同様の傾向を示した。異常値割合の高かった検査項目は、PT-INR 41.37%, FBG 34.21%, D-dimer 42.42% であった。

表 1 血液検査項目

一般凝固系項目	正常基準値
血小板数 (PLT)	14.8~36.1×万/ $\mu$ l
プロトロンビン時間 (PT)	9.8~12.2 秒
プロトロンビン時間 国際標準比 (PT-INR)	0.9~1.1
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	23.3~33.9 秒
フィブリノーゲン (FBG)	200~400 mg/dl
追加項目 (凝固系異常)	正常基準値
Dダイマー (D-dimer)	0.0~0.9 $\mu$ g/ml
フィブリン分解産物 (FDP)	0.0~4.9 $\mu$ g/ml
ヘパラスチンテスト (HPt)	70~130%
トロンボテスト (Thrombo)	70~130%

特に LIC のみられた VM, AVM, Combined に対して LIC の有無別に③性別, ④体表面積の大小による分類 (100cm<sup>2</sup>未満, 100 cm<sup>2</sup>以上), ⑤部位による分類 (顔面頭頸部, 体幹部, 上肢, 下肢), ⑥複数部位の有無, ⑦多発病変の有無, ⑧筋肉内病変の有無, ⑨症候群の有無による統計解析を行った結果を示す (表 3)。LIC 症例が最も多くみられた VM では, 体表面積が 100 cm<sup>2</sup>以上の症例は, 100 cm<sup>2</sup>未満と比べて LIC の割合が高かった。また, Klippel-Trenaunay 症候群の 3 例は全例が LIC ありであった。さらに, 複数部位や多発病変を有する症例では, LIC の割合が高い傾向がみられた。

これらの結果から, 特に LIC 症例が多くみられた VM において, 各血液検査項目の結果が LIC を示唆する調査項目と相関するか, 統計解析を行った結果を示す (表 4, 5)。

**【VM 63 例の統計結果】 (表 4, 5)**

③性別: HPt において, 女性では, 男性よりも有意に高い値を認めた (p<0.05) が, 平均値は正常値であった。

④体表面積: 100 cm<sup>2</sup>以上の症例では, 100 cm<sup>2</sup>未満の症例と比較して, それぞれ有意に D-dimer の上昇 (p<0.001), FDP の上昇 (p<0.001) および FBG の低下 (p<0.05) を認めた。

⑤部位による分類: 顔面頭頸部, 体幹部, 上肢, 下肢それぞれにおいて, いずれの検査項目も有意差を認めなかった。

⑥複数部位の有無: 複数の部位に病変を有する症例では, それぞれ有意に D-dimer の上昇 (p<0.01), FDP の上昇 (p<0.01) および FBG の低下 (p<0.05) を認めた。

⑦多発病変の有無: 多発性に病変を有する症例では, D-dimer および FDP の上昇がみられた。

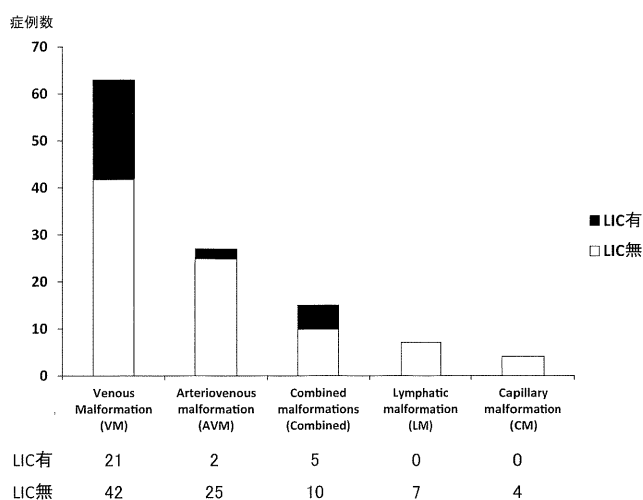


図 1 全症例 116 例の病名分類の内訳 (ISSVA classification 2007 に基づく) と LIC の有無

VM が 63 例と全体の過半数を占め, 33.3% で LIC がみられた。

⑧筋肉内病変の有無: いずれの検査項目も有意差を認めなかった。

⑨症候群の有無: 症候群を有する症例 (全例 Klippel-Trenaunay 症候群) で D-dimer の上昇 (p<0.05), FDP の上昇 (p<0.05) が有意にみられた。

**考 察**

LIC とは, 血管奇形において, 奇形血管内での凝固因子が大量に消費されることにより起こる血液凝固異常であり, 血液学的には D-dimer が上昇し, 重度の場合, FBG の低下, FDP の上昇, 血小板数の変動 (多くは低下) がみられる病態である<sup>1-3)</sup>。奇形血管内のうっ滞した血流部位 (blood stagnation) で凝固系の亢進が起こり凝固異常をきたすため, LIC は静脈奇形に特徴的な病態とされている<sup>3,5)</sup>。LIC では, 局所の凝

表 2 各血液検査項目の結果

## (a) 一般凝固系項目

一般凝固系項目		全症例	VM	AVM	Combined	LM	CM
PLT ( $\times 1$ 万/ $\mu$ l)	症例数	115	62	27	15	7	4
	平均 (範囲)	22.05 (11.8~51.2)	21.62	21.42	22.42	25.95	24.87
	標準偏差	5.92	4.84	5.84	8.99	6.85	6.10
	異常値割合	11.30%	8.06%	14.81%	26.66%	0%	0%
PT (秒)	症例数	116	63	27	15	7	4
	平均 (範囲)	11.23 (9.7~13.7)	11.26	11.03	11.44	10.90	11.85
	標準偏差	0.67	0.66	0.61	0.80	0.38	0.67
	異常値割合	6.89%	9.52%	0%	6.66%	0%	25%
PT-INR	症例数	116	63	27	15	7	4
	平均 (範囲)	1.10 (0.86~1.53)	1.11	1.07	1.14	1.04	1.20
	標準偏差	0.11	0.11	0.10	0.13	0.06	0.11
	異常値割合	41.37%	41.26%	33.33%	60%	14.28%	75%
APTT (秒)	症例数	116	63	27	15	7	4
	平均 (範囲)	29.40 (21.3~48.1)	28.90	29.91	30.35	28.54	31.87
	標準偏差	3.91	2.86	5.81	3.66	4.11	2.32
	異常値割合	15.51%	6.34%	29.62%	26.66%	14.28%	25%
FBG (mg/dl)	症例数	114	62	27	15	6	4
	平均 (範囲)	229.8 (100~457)	219.0	242.2	231.1	281.8	229.2
	標準偏差	64.69	63.06	69.82	50.98	73.71	64.35
	異常値割合	34.21%	40.32%	29.62%	20%	16.66%	50%

## (b) 追加項目 (凝固系異常)

		全症例	VM	AVM	Combined	LM	CM
D-dimer ( $\mu$ g/ml)	症例数	66	38	15	10	1	2
	平均 (範囲)	3.92 (0~90)	3.59	0.88	10.83	0	0.4
	標準偏差	11.72	5.57	1.57	28.05		0.14
	異常値割合	42.42%	55.26%	13.33%	50%	0%	0%
FDP ( $\mu$ g/ml)	症例数	66	38	15	10	1	2
	平均 (範囲)	7.20 (0.9~118)	6.64	3.64	16.13	3.2	2
	標準偏差	15.13	7.49	2.53	35.99		0.85
	異常値割合	27.27%	34.21%	20%	20%	0%	0%
HPt (%)	症例数	58	34	14	7	1	2
	平均 (範囲)	92.36 (62~155)	93.2	90.9	93.4	120	69.5
	標準偏差	20.31	18.67	19.3	29.4		10.61
	異常値割合	15.51%	38.23%	21.42%	28.57%	0%	50%
Thrombo (%)	症例数	58	34	14	7	1	2
	平均 (範囲)	94.51 (46~254)	94.7	108	74.4	108	60
	標準偏差	39.2	40.15	42.58	21.69		8.49
	異常値割合	37.93%	41.17%	28.57%	28.57%	0%	100%

固異常の場合、血小板数は原則的に正常か軽度減少のみであり、房状血管腫 (tufted angioma) やカボジ肉腫様血管内皮腫 (kaposiform hemangioendothelioma) などに代表される特殊な血管性腫瘍内での血小板捕

捉・破壊から生じる Kasabach-Merritt 現象<sup>6-8)</sup>とは異なる病態である。

Kasabach-Merritt 現象は、血管性腫瘍内で起こる血小板減少がその本態で、LIC とはまったく異なる病

表3 LICの有無による検討結果 (VM, AVM, Combined)

検討項目	病名分類	VM		AVM		Combined	
		LIC有	LIC無	LIC有	LIC無	LIC有	LIC無
性別							
	男性	9	17	1	13	2	5
	女性	12	25	1	12	3	5
体表面積の大小による分類							
	100 cm <sup>2</sup> 以上	12	12	2	8	3	7
	100 cm <sup>2</sup> 未満	9	30	0	17	2	3
部位による分類							
	顔面頭頸部	3	15	0	9	3	1
	体幹部	3	4	0	0	0	2
	上肢	2	5	1	7	1	0
	下肢	13	18	1	9	1	7
複数部位							
	有	4	4	1	0	1	3
	無	17	38	1	25	4	7
多発病変							
	有	2	2	0	0	1	0
	無	19	40	2	25	4	10
筋肉内病変							
	有	16	31	0	0	1	1
	無	5	11	2	25	4	9
症候群							
	有	3	0	0	2	1	7
	無	18	42	2	23	4	3

態であり、その治療もLICとは異なるため、両者の鑑別が重要となってくる。Kasabach-Merritt現象では発症初期から血小板が低下するのに対して、LICでは軽症では血小板低下をきたさない。ただ、血管奇形患者の場合、こうしたLICの凝固障害の状態が一生継続することが多いとされ、慢性的な凝固異常 (chronic LIC) となり、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; 以下 DIC) へ移行する危険もある<sup>2,3,9)</sup>。LICで重篤な出血傾向が出現した場合、基本的な治療は弾性包帯などによる圧迫療法と低分子ヘパリンの投与である<sup>2,10,11)</sup>。Kasabach-Merritt現象に対して用いられる抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効である<sup>2,8)</sup>。

今回のわれわれの統計結果では、血小板数の異常値の割合は115例中13例で11.3%と低かったが、D-dimerの上昇がみられた割合は66例中28例で42.42%、VM症例では38例中21例で55.26%と半数以上を占め、特に高いことが明らかとなった。

VMでは63例中21例 (33.3%) がLICで、LIC

の割合が最も高かった。体表面積100 cm<sup>2</sup>以上、また、複数の部位にまたがって病変を有するVM症例において、有意にD-dimerおよびFDPが上昇しており、FBGが低下していることが示された。また、多発性に病変を有する症例でもD-dimerおよびFDPが上昇しており、これら検討項目に共通していることは、より病変が大きなVM、広範囲に及ぶVMほどLICの病態が進行していることが明らかとなった。特に、体表面積100 cm<sup>2</sup>以上のLIC症例では重度のLICが、体表面積100 cm<sup>2</sup>未満のLIC症例では比較的軽度のLICがみられた。VMにおいて、症候群を有する症例で有意にD-dimerおよびFDPの上昇がみられるが、3例全例がKlippel-Trenaunay症候群であり、低流速性の静脈奇形病変が広範囲あるいは複数部位であった結果、重度のLICをきたしたと予想される。

LICと定義した症例は、CombinedにもVMとほぼ同程度の割合 (15例中5例) でみられたため、われわれはVMと同様の統計分析 (③~⑨項目) による検討を行ったが、VMにみられた血液凝固系の統計学

表 4 一般凝固系項目検査の検討結果 (VM)

一般凝固系項目		PLT		PT		PT-INR		APTT		FBG	
性別	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	
男性	25	20.90 (3.32)	26	11.43 (0.62)	26	1.14 (0.10)	26	28.99 (3.01)	25	201.48 (54.61)	
女性	37	22.11 (5.63)	37	11.14 (0.66)	37	1.09 (0.11)	37	28.84 (2.80)	37	230.95 (66.26)	
Welch 検定		$p=0.44$		$p=0.09$		$p=0.10$		$p=0.84$		$p=0.06$	
体表面積の大小による分類		症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)
100 cm <sup>2</sup> 以上		24	21.23 (5.15)	24	11.40 (0.68)	24	1.13 (0.11)	24	29.56 (2.60)	24	195.71 (66.39)
100 cm <sup>2</sup> 未満		38	21.87 (4.68)	39	11.17 (0.63)	39	1.10 (0.10)	39	28.49 (2.97)	38	233.82 (56.91)
Welch 検定		$p=0.63$		$p=0.18$		$p=0.18$		$p=0.14$		$p=0.025$	
部位による分類		症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)
顔面頭頸部		18	22.32 (5.33)	18	11.27 (0.71)	18	1.11 (0.12)	18	28.47 (2.83)	17	236.06 (56.90)
体幹部		6	22.55 (4.44)	7	11.11 (0.45)	7	1.09 (0.08)	7	28.89 (4.62)	7	206.57 (62.97)
上肢		7	19.73 (4.00)	7	11.56 (0.60)	7	1.16 (0.10)	7	29.86 (4.26)	7	193.57 (60.58)
下肢		31	21.46 (4.86)	31	11.22 (0.68)	31	1.10 (0.11)	31	28.94 (2.04)	31	218.32 (66.93)
Steel-Dwass 検定		有意差なし		有意差なし		有意差なし		有意差なし		有意差なし	
複数部位		症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)
有		8	21.59 (5.82)	8	11.63 (0.62)	8	1.18 (0.11)	8	30.45 (3.51)	8	167.75 (56.61)
無		54	21.63 (4.74)	55	11.21 (0.65)	55	1.10 (0.11)	55	28.67 (2.72)	54	226.67 (60.81)
Wilcoxon 検定		$p=0.82$		$p=0.07$		$p=0.10$		$p=0.20$		$p=0.02$	
多発病変		症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)
有		4	23.30 (5.04)	4	11.13 (0.60)	4	1.09 (0.10)	4	29.35 (2.67)	4	207.75 (40.22)
無		58	21.51 (4.85)	59	11.27 (0.66)	59	1.11 (0.11)	59	28.87 (2.89)	58	219.85 (64.51)
Wilcoxon 検定		$p=0.45$		$p=0.89$		$p=0.94$		$p=0.64$		$p=0.64$	
筋肉内病変		症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)
有		46	21.33 (4.58)	47	11.23 (0.68)	47	1.11 (0.11)	47	28.9 (3.05)	47	213.72 (64.96)
無		16	22.46 (5.59)	16	11.35 (0.59)	16	1.13 (0.10)	16	28.9 (2.31)	15	235.80 (55.38)
Wilcoxon 検定		$p=0.75$		$p=0.51$		$p=0.54$		$p=0.97$		$p=0.64$	
症候群 (Klippel-Trenaunay 症候群)		症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)
有		3	18.87 (5.76)	3	11.53 (0.81)	3	1.15 (0.13)	3	30.83 (1.79)	3	161.00 (55.02)
無		59	21.76 (4.80)	60	11.25 (0.65)	60	1.11 (0.11)	60	28.80 (2.88)	59	222.02 (62.41)
Wilcoxon 検定		$p=0.34$		$p=0.63$		$p=0.64$		$p=0.13$		$p=0.13$	

表 5 追加項目 (凝固系異常) 検査の検討結果 (VM)

追加項目 (凝固系異常)		D-dimer		FDP		HPt		Thrombo	
性別	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	
男性	16	2.44 (3.35)	16	4.86 (3.66)	15	85.73 (17.90)	15	76.33 (22.99)	
女性	22	4.43 (6.70)	22	7.94 (9.22)	19	99.21 (17.48)	19	109.26 (45.16)	
Wilcoxon 検定		$p=0.64$		$p=0.69$		$p=0.024$		$p=0.068$	
体表面積の大小による分類	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	
100 cm <sup>2</sup> 以上	14	7.80 (7.24)	14	12.10 (10.08)	13	92.00 (19.70)	13	88.69 (28.37)	
100 cm <sup>2</sup> 未満	24	1.14 (1.79)	24	3.46 (2.01)	21	94.05 (17.59)	21	98.48 (46.25)	
Wilcoxon 検定		$p=0.0004$		$p=0.0005$		$p=0.96$		$p=0.92$	
部位による分類	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	
顔面頭頸部	10	1.28 (2.50)	10	3.37 (2.81)	9	89.33 (15.79)	9	93.67 (38.56)	
体幹部	4	1.88 (1.56)	4	4.53 (1.52)	4	102.25 (13.72)	4	116.25 (22.43)	
上肢	5	6.78 (9.62)	5	9.74 (11.15)	4	90.25 (10.14)	4	85.00 (16.87)	
下肢	19	4.33 (5.71)	19	8.00 (8.46)	17	93.94 (22.55)	17	92.53 (47.84)	
Steel-Dwass 検定		有意差なし		有意差なし		有意差なし		有意差なし	
複数部位	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	
有	4	14.23 (7.26)	4	18.90 (9.34)	4	103.25 (11.98)	4	86.00 (14.21)	
無	34	2.34 (3.83)	34	5.20 (5.88)	30	91.93 (19.14)	30	95.90 (42.45)	
Wilcoxon 検定		$p=0.0034$		$p=0.0046$		$p=0.18$		$p=0.99$	
多発病変	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	
有	2	11.65 (0.64)	2	13.90 (0.14)	1	100.00	1	80.00	
無	36	3.14 (5.37)	36	6.24 (7.49)	33	93.06 (18.93)	33	95.18 (40.69)	
筋肉内病変	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	
有	27	4.24 (6.32)	27	7.49 (8.59)	24	92.83 (19.97)	24	97.25 (44.94)	
無	11	2.01 (2.65)	11	4.56 (2.97)	10	94.30 (16.05)	10	88.70 (26.33)	
Wilcoxon 検定		$p=0.43$		$p=0.57$		$p=0.82$		$p=0.92$	
症候群 (Klippel-Trenaunay 症候群)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	症例数	平均値 (標準偏差)	
有	3	10.80 (9.30)	3	15.47 (10.64)	3	96.67 (24.01)	3	107.67 (40.20)	
無	35	2.97 (4.87)	35	4.45 (5.89)	31	92.94 (18.55)	31	93.48 (40.59)	
Wilcoxon 検定		$p=0.03$		$p=0.03$		$p=0.83$		$p=0.38$	

的特徴は明らかではなかった。理由として、DIC を呈していた重度の LIC 症例が含まれていたこと、症例数が少ないことが統計分析結果に影響したと考えられる。

血管奇形の症例において、切除術などの治療を行う際の術前血液検査では、通常、血小板数や PT, APTT などの凝固系検査は施行されることが多いが、これらの検査のみでは血管奇形の凝固障害を見落とすことがある。それによって、輸血などの術前準備の不足や、術中術後の適切な対処の遅れにつながり、止血困難や出血性貧血、出血性ショックの危険が大きくなる。また、出血は血管奇形と異なる部位に起こることもあるため、病変以外の外傷や他科手術などにおいても、止血困難となる可能性もある<sup>12)</sup>。

今回の検討結果から、特に巨大な VM や全身多発性 VM の症例においては、FBG, D-dimer, FDP の検査を追加する必要があると考えられる。また、定期的に検査を行うことで、LIC をきたしているかを把握でき、不意な事態にもいち早く対応し、なんらかの予防を検討することが可能となり得る。日常的に凝固異常があり、D-dimer の上昇や FBG の減少がみられる患者では、外傷・手術・妊娠といった刺激が加わった場合、この凝固異常が顕在化し、出血が止まりにくいような状況が考えられる。侵襲の大きな手術や出産に関しては、特に事態への十分な事前準備が必要である。

LIC をきたした症例で、硬化療法、部分的切除術、外傷、骨折、長期の不働化、月経、妊娠などの因子によって、さらに凝固系が悪化し、疼痛や重篤な出血傾向が出現することがある。病変部の根治的治療によってこれらの状態は改善すると考えられるが、安易な部分的切除や硬化療法によって、かえって LIC の病態が悪化する可能性もある。したがって、治療の前後で LIC の状態を定期的に把握し、重度の LIC に対しては術前に圧迫療法や低分子ヘパリンの投与などの保存的治療を行うなど、適切な対処や治療時期・方法を十分に検討していくことが不可欠であると考えられる。

今後、治療効果や病変の縮小、消失に伴って血管奇形の血液凝固系に対してどのような影響を及ぼすかについても検討していく必要がある。

## 結 語

血管奇形のなかでも、特に巨大 VM や全身多発性 VM の場合、LIC と呼ばれる慢性消費性の血液凝固異常がみられる可能性が高い。LIC では、血液検査上は、PT-INR や APTT が異常値でない場合でも、Dダイマーや FDP の上昇、フィブリノーゲンの低下となって現れるため、VM においては、病変の大きいも

の、多発病変、症候群を有する症例では、LIC の可能性を強く疑い検査を施行する必要があると考えられる。今回の検討により、当血管腫・脈管奇形センターにおける血管奇形の血液凝固系について、その特徴や傾向、今後検討していくべき課題について知見を得ることができた。

藤田宗純

国家公務員共済組合連合会斗南病院血管腫・脈管奇形センター

〒060-0004 札幌市中央区北 4 条西 7 丁目 3-8

E-mail : never\_surrender\_2004@hotmail.com

利益相反：本論文について他者との利益相反はない。

倫理委員会の承認：当院における倫理委員会において承諾を得ている（承認番号 284）。

本論文は、第 54 回日本形成外科学会総会・学術集会（2011 年 4 月 13 日、於徳島）で発表した内容に基づき、加筆した。

## 文 献

- 1) Enjolras, O., Ciabrini, D., Mazoyer, E., et al. : Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **36** : 219~225, 1997.
- 2) Mazoyer, E., Enjolras, O., Laurian, C., et al. : Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin. Lab. Haematol.*, **24** : 243~251, 2002.
- 3) Domp Martin, A., Acher, A., Thibon, P., et al. : Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch. Dermatol.*, **144** : 873~877, 2008.
- 4) Enjolras, O., Wassef, M. & Chapot, R. : Introduction: ISSVA classification. *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*, edited by Enjolras, O., Wassef, M. & Chapot, R., 1~11, Cambridge University Press, New York, 2007.
- 5) Domp Martin, A., Ballieux, F., Thibon, P., et al. : Elevated D-dimer level in the differential diagnosis of venous malformations. *Arch. Dermatol.*, **145** : 1239~1244, 2009.
- 6) Kasabach, H.H. & Merritt, K.K. : Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am.*



- J. Dis. Child, **59** : 1063~1070, 1940.
- 7) Sarkar, M., Mulliken, J.B., Kozakewich, H.P., et al. : Thrombocytopenic coagulopathy ( Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast. Reconstr. Surg.*, **100** : 1377~1386, 1997.
- 8) Enjolras, O., Wassef, M., Mazoyer, E., et al. : Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J. Pediatr.*, **130** : 631~640, 1997.
- 9) Mazoyer, E., Enjolras, O., Bisdorff, A., et al. : Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. *Arch. Dermatol.*, **144** : 861~867, 2008.
- 10) Mazereeuw-Hautier, J., Syed, S., Leisner, R. I. & Harper, J.I. : Extensive venous/lymphatic malformations causing life-threatening haematological complications. *Br. J. Dermatol.*, **157** : 558~563, 2007.
- 11) Maguiness, S., Koerper, M. & Frieden, I. : Relevance of D-dimer testing in patients with venous malformations. *Arch. Dermatol.*, **145** : 1321~1324, 2009.
- 12) 佐々木了 : 海綿状血管腫 (venous malformation) に対する硬化療法. *形成外科*, **55** : 1205~1213, 2012.
-