

血管瘤及血管畸形的 日本臨床指引介紹

國泰綜合醫院 劉致和 陳明庭

血管瘤跟血管畸形的嚴重度差異很大，從輕微的胎記只需要小兒科或家庭醫學科確認觀察即可者，到整形外科或皮膚科需要多次且長期追蹤的病灶，最厲害的全身性病例則需要住院甚至加護病房照顧、外科及放射線科合作介入的都有。近年的新發展，還有嬰兒使用心血管用藥的顧忌、心導管栓塞及硬化劑侵入性治療帶來新療效跟新併發症等。加上分類名詞多次改變，不同科別用詞有差異，照會的醫師常覺得無所適從。所幸日本近年終於發表兩份宏觀的臨床指引(Clinical practice guideline, CPG)，可部份解決上述問題，茲介紹給相關同行了解這個跨領域疾病的全貌。

2013年與2017年兩份世界級血管瘤及血管畸形臨床指引的問世

筆者一直關注實證醫學(Evidence-based medicine, EBM)的發展，2013年看到日本專家們發布血管瘤及血管畸形的臨床指引，雖然很高興終於有官方資源支持以實證醫學手法來挑戰這個外科難症，也有點失望¹：一是把血管瘤跟血管畸形放在一起講，較不能回答聚焦的臨床問題；二是沒註明證據強度，不過這也是外科跟跨領域科證據的實際狀況（這兩年的實證醫學界才談實際世界的證據 Real-World Evidence，讓 RWE 縮寫流行起來）；三是參與專家以整形外科跟放射線科為主。國泰醫院在台灣算是比較早開始專注血管瘤跟血管畸形治療，神經放射學(Neuroradiology)在那時也剛開始起步，雖然2013年日本臨床指引讓團隊

了解大致走在世界主流趨勢上，對一些細節問題的解決甚至問題如何呈現都還有疑慮。

後來日本厚生省繼續支持難症發展，原來的「血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会」擴大編制，加入皮膚科跟小兒外科專家，出版2017版的臨床指引，雖然標明第二版，其實題目加入淋巴管畸形，還有小兒外科腹部血管病變的附錄，幾乎全面改寫²。序言詳盡地解釋加入相關專家的理由，以及執行研究計畫的兩年如何按國際發展CPG的步驟由問題確認、搜尋證據、到專家會議整合證據的完整流程。最重要的是，採取實證醫學界主流的GRADE方法學來處理這些原本問題較不明確、文獻收集有難度、證據力又高低歧異大的外科題目，可做為 EBM 方法學不錯的示範。

2017年序言解釋2013年版的原意之一在解答病家常見疑惑，所以概論部份佔較大篇幅，筆者認為2013版對初入門者較友善，建議先讀這版。在EBM時代，GRADE組織強調由專家權衡醫療現況，把證據等級（以下幾個 Clinical Questions, CQ列表的Evidence欄，分A到E五級）跟推薦強度（分1與2）分開列舉，新CPG都根據 GRADE 新標準分析證據，也把2013年版的34個CQ的結論重新依新標準回答。其他專科的醫師都容易用現代EBM統一的語法了解目前實證概況。

ISSAV 分類跟一些名詞對照

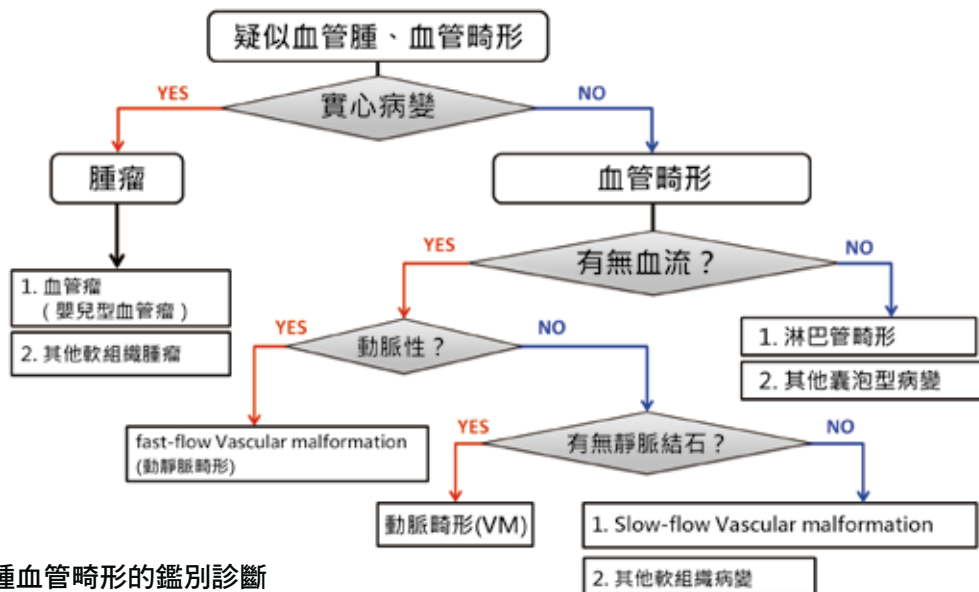
自從哈佛大學Mulliken醫師團隊在1982年發表著名的兒童血管瘤及血管畸形二分法³，

整形外科與皮膚科兩相關專科的文獻都逐漸統一使用他主導的國際血管異常研究學會分類系統^{4,5}（表一、圖一）。血管瘤跟血管畸形最重要的區別在2010s進展不多，兩份指引的區別表在臨床表現以外，一致地以GLUT1+分子生

物學標記當檢驗指標，可惜在臨床上病不是常規檢查，而且證據力在五級分類只有C級，所以臨床上只有弱推薦（表二）。要不要做GLUT1檢測，是網路時代喜歡查資訊的家屬經常詢問的確診問題，2017年新版CPG列為新

表一 國際血管畸形研究會（ISSVA）的血管瘤及血管畸形分類跟舊分類名詞與俗名的比較

過去的分類	ISSVA的分類
	血管腫瘤 vascular tumor
草莓狀血管瘤 strawberry hemangioma	嬰兒血管瘤 infantile hemangioma
	動靜脈畸形 vascular malformation
單純性血管瘤 hemangioma simplex 毛細血管擴張症 telangiectasia 葡萄酒色斑 port wine stain	毛細血管畸形 capillary malformation
淋巴管瘤 Lymphangioma 囊狀水瘤 Cystic hygroma	淋巴管畸形 lymphatic malformation
海綿狀血管瘤 cavernous hemangioma 靜脈性血管瘤 venous hemangioma 肌肉內血管瘤 intramuscular hemangioma 滑膜血管瘤 synovial hemangioma	動脈畸形 venous malformation
動靜脈血管瘤 arteriovenous hemangioma	動靜脈畸形 arteriovenous malformation



圖一 血管瘤與各種血管畸形的鑑別診斷

表二 嬰兒血管瘤與血管畸形的鑑別診斷

	infantile hemangioma	vascular malformation
發病時間和過程	幼兒時期	如果不及時治療，將持續一生
病程	分為三個階段（增殖階段，退縮階段，消失階段）	按身體比例生長增加
男：女	1：3~9	1：1
細胞	內皮細胞的turnover亢進 肥大細胞數量增加 基底膜增厚	內皮細胞的turnover正常 肥大細胞數量正常 基底膜薄
增大的起始點	否（未知）	創傷，荷爾蒙變化
病理	根據擴散階段，戒斷階段和消除階段的特徵 GLUT1+	CM, VM, LM, AVM的功能 GLUT1-
治療	自然消除，藥物治療，手術，雷射	依病變情形，採手術、栓塞、硬化療法、雷射等。

GLUT1=glucose transporter 1

問題CQ19，提供了從2003到2014年十五篇文獻的評讀。

特別提醒在血管畸形的領域，病理化驗雖然可提供微血管、靜脈、動脈分佈比率的組織資訊，目前還是公認不能取代臨床綜合診斷，所以CPG也特別列出病理診斷在ISSAV分類的地位（表三）。日本學者基於國際分類治療的多年經驗，與其他種族的差異不大⁶。

嬰兒血管瘤治療的進步

以下以最常見的嬰兒血管瘤(Infantile hemangioma)的治療為例，簡述日本CPG的新知。台灣各專科醫師也常沿用草莓形血管瘤(Strawberry hemangioma, SBH)或其他型態形容的舊詞，日本的指引裡刻意避開舊名詞，顯然推動名詞統一也是 CPG 的目標之一，我們可以自此以後，廠商的病患資訊跟藥品介紹網

頁，都使用醫學會的一致名詞⁴。

近年來嬰兒血管瘤的治療發生典範轉移，從Leaute-Labreze醫師2008年在New England Journal of Medicine發表以口服乙型拮抗劑治療嬰兒血管瘤的重要結論後⁷，文獻中經常提到現在是血管瘤「口服藥治療的時代」，甚至還影響內臟血管瘤的治療^{8,9}。國泰醫院在2011年開始以這種心臟用藥治療血管瘤，2012年在外科醫學會年會報告時，國際文獻並不充分，同行便擔心是否需住院觀察跟劑量調整的問題。想必日本也在同時期經歷同樣的本土化問題，很高興後來實證的累積支持，在兩份指引裡得到少有的A級證據等級，強烈推薦（表四）。

其他的血管瘤治療問題，如所有的嬰兒用藥問題，都有藝術多於科學的成份。例如以局

表三 ISSVA分類與WHO分類、以及外科病理學分類的比較

ISSVA 分類	血管異常(Vascular Anomalies)表中的舊術語(Old terminology)	其他書籍中使用的名稱(書名)
capillary malformation (CM)	Port -wine stain naevus flammeus capillary hemangioma	毛細血管腫(外科病理學) synovial hemangioma (WHO) intramuscular angioma, (WHO) 肌肉內血管腫(外科病理學)
venous malformation (VM)	venous hemangioma cavernous hemangioma capillary-cavernous hemangioma venous angioma cavernous angioma	venous hemangioma (WHO) 靜脈性血管腫(外科病理學) cavernous hemangioma (Lever) 海綿狀血管腫(外科病理學) synovial hemangioma (WHO) intramuscular angioma, (WHO) 肌肉內血管腫(外科病理學) venous malformations (Enzinger) 蔓狀血管腫(外科病理學)
capillary-lymphatic malformation (CLM)	hemolymphangioma lymphangiohemangioma	
Lymphatico-venous malformation (LVM)	hemolymphangioma lymphangiohemangioma	
Capillary-venous malformation (CVM)		intramuscular angioma, (WHO) 肌肉內血管腫(外科病理學)
Arteriovenous malformation	arteriovenous hemangioma	arteriovenous hemangioma (WHO, Enzinger, Lever) synovial hemangioma (WHO) intramuscular angioma, (WHO) 肌肉內血管腫(外科病理學)
Infantile hemangioma	capillary hemangioma juvenile hemangioma strawberry hemangioma cellular capillary hemangioma capillary-cavernous hemangioma infantile hemangioendothelioma	若年性血管腫(外科病理學) infantile hemangioma (Enzinger, Lever)

表四 嬰兒血管瘤以口服乙型拮抗劑治療的證據等級

CQ14：普萘洛爾(propranolol)對嬰兒血管瘤安全有效嗎？	
推薦： 再慎重觀察評估後給藥，普萘洛爾口服治療是可以被選擇用於血管瘤第一藥物。	
推薦強度	1（強）：強烈建議。
證據	A（強）

表五 嬰兒血管瘤以類固醇注射治療優於口服的證據等級

CQ16：局部類固醇注射治療嬰兒血管瘤是否比全身給藥更有效？	
推薦： 類固醇治療對血管瘤的早期消退有效。局部注射和全身給藥之間的療效無顯著差異，但在局部注射和全身給藥（如眼球周圍）的情況下，應注意高血壓和生長遲緩等並發症。	
推薦強度	2（弱）：我們強烈建議您執行此操作。
證據	B（中）

表六 有皮膚潰瘍的嬰兒血管瘤的有效治療

CQ15：有皮膚潰瘍的嬰兒血管瘤的有效治療為何？	
①普萘洛爾 Propranolol	
推薦文字： 建議使用普萘洛爾治療潰瘍。	
推薦強度	2（弱）：我們建議您執行。
證據	C（弱）
②抗菌局部用藥	
推薦文字： 建議使用局部抗生素和全身性抗生素治療潰瘍。	
推薦強度	2（弱）：我們建議您執行。
證據	D（非常弱）
③敷料	
推薦文字： 潰瘍建議使用敷料。	
推薦強度	2（弱）：我們建議您執行。
證據	D（非常弱）

部注射類固醇是否優於口服的陳年問題，證據等級只是B，屬於弱推薦（表五）。所以還是有臨床醫師偏好，以及血管瘤部位是否接近五官等等的考慮。其他三十個臨床問題，證據等級多介於C、D之間，僅列出嬰兒血管瘤發生皮膚潰瘍時該用怎樣的藥膏治療，基本上屬於醫師依部位做判斷的「臨床藝術」（表六）。

因為證據偏向缺少對照組（證據等級A到B）的回顧性研究跟專家意見，可以解釋這兩份CPG共識跟臨床「可回答」問題訂立的難度。圈外人可能覺得這樣三十幾個臨床問題的臨床指引呈現太龐雜，對只想詳讀一兩篇回顧文章的同行，筆者推薦小兒耳鼻喉科的Glade與Richter醫師團隊的臨床經驗跟回顧^{10,11}。文獻夠新，跟日本兩篇CPG相當，作者外科系的背景強調40%的嬰兒血管瘤會有殘餘血管畸形或疤痕等病變，所以口服藥物反應不好時，應考慮注射與手術介入，在頭頸部的血管瘤特別重要。

表七 伴隨其他器官系統的血管畸形症候群

Vascular tumors	Vascular malformations	
Infantile hemangioma	Slow-flow	Fast-flow
<ul style="list-style-type: none"> ·PHACE syndrome (PHACES association) ·PELVIS syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> ·Sturge-Weber syndrome ·Klippel-Trenaunay syndrome ·Proteus syndrome ·Cutis marmorata telangiectasia congenita (CMTC) ·Adams-Oliver syndrome ·Blue rubber bleb Nevus syndrome (Bean syndrome) ·Maffucci syndrome ·Gorham-Stout syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> ·Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome (Wyburn-Mason syndrome) ·Parkes Weber syndrome ·Rendu-Osler-Weber syndrome (Hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) ·Cobb syndrome ·CM-AVM syndrome ·Cowden syndrome ·Ehlers-Danlos(Type4) syndrome

血管畸形症候群、淋巴畸形

2017年CPG雖然在書名加上淋巴畸形，討論的篇幅並不多。

值得醫師同行參考的是2013版血管畸形症候群的整理（表七），2017版的列表因為改為針對醫師，細節較複雜。除了局部肢體受異常血液循環影像的變化，有些會消耗血球、影響血小板等，平時接受整外跟皮膚科照會的科別略知一二，CPG 可提供鑑別診斷的全貌。

結論

血管瘤及血管畸形是常見的疾病，醫師經常接受病患跟親友諮詢，臨床指引的問世讓同行有專家共識可依循。嬰兒口服乙型阻斷劑在2013年前後雖然有美國五年的治療經驗，在台灣除了有醫師對新療法顧忌外，還有使用健保成人用藥磨粉、需要藥劑科配合等問題，希望台灣推廣這兩份臨床指引以後，也能解決醫界疑慮跟新藥品劑型進口的問題。

另外的感想是：跨領域的罕見疾病需要官方支持。兩份CPG是在日本厚生省支助下、整合六個臨床科專家、各兩年的成果，從工作時程表可看出耗費的人力、物力令人佩服。在文件中也提到「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症」在日本屬於重大傷病，我們希望台灣健保以後也能照顧到這些對病患與家屬都需要多年抗戰的罕見疾病。

參考文獻

1. 佐佐木、三村秀文、血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会：血管腫・血管奇形診療ガイドライン vascular anomalies guideline 2013。厚生労働科研究費補助金難治性疾患等政策研究事業，2013。
2. 三村秀文（研究代表者）「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」班：血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン guideline 2017。厚生労働省委託事業：EBM（根拠に基づく医療）普及推進事業Minds（マインズ），2017。
3. Mulliken JB, Glowacki J: Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69(3): 412-22.
4. マルホ株式会社(Maruho Co., L.): 乳児血管腫の診断と治療：ISSVA分類2017。[cited 2019 Aug. 1]; Available from: <https://www.maruho.co.jp/medical/hemangioma/treatment/hemangioma/issva.html>.
5. Wassef M, et al.: Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies. *Pediatrics* 2015; 136(1): 203-14.
6. 慶悟 大、et al: ISSVA分類に基づく頭頸部血管奇形の診療の実際。J-STAGE トップ/頭頸部癌2008; 34(3): 393-97。
7. Leaute-Labreze C, et al: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2649-51.
8. Sarialioglu F, et al: A new perspective for infantile hepatic hemangioma in the age of propranolol: experience at Baskent University. *Exp Clin Transplant* 2017; 15(Suppl 2): 74-78.
9. Izadpanah A, et al: Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131(3): 601-13.
10. Richter GT, Friedman AB: Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management. *Int J Pediatr* 2012; 2012: 645678.
11. Glade RS, et al: Diagnosis and management of pediatric cervicofacial venous malformations: retrospective review from a vascular anomalies center. *Laryngoscope* 2010; 120(2): 229-35. 📄