



A Clinical Study of Histopathological and Clinical Image Changes After Sclerotherapy of Lip Venous Malformations

丸口, 勇人

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8771号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489996>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

**A Clinical Study of Histopathological and Clinical Image Changes After
Sclerotherapy of Lip Venous Malformations**

口唇静脈奇形の硬化療法後の病理組織学的変化についての検討

指導教員:神戸大学大学院医学研究科 形成外科学 寺師浩人教授
丸口 勇人

静脈奇形は生下時より認められる血管の形態異常であり、病理組織学的には良性疾患であるものの、形態異常や疼痛、出血等の原因となり患者のQOLを大きく損なうことがあり、硬化療法や手術が治療法の選択肢となる。硬化療法のみでも良好な治療結果が得られる症例もあるが、病変の縮小効果が不十分であり、残存病変に対する外科的切除が必要となることもまれではない。しかし、どういった基準に基づいて外科的加療に切り替えるべきかについてのコンセンサスは得られておらず、治療担当者が症例ごとに判断することを余儀なくされている。我々は、硬化療法の病変縮小効果が乏しくなる要因と、それを予測する方法を検討するため、肉眼的に病変の変化が評価しやすい口唇の静脈奇形を対象として臨床画像および病理組織学的な観点から検討をおこなった。

神戸大学医学部附属病院形成外科で2003年2月から2021年3月の間に治療をおこなった口唇の静脈奇形を診療録より検索し、硬化療法後の病変の退縮が肉眼的に不十分で、同じ病変の切除をおこなった群(硬化療法併用群)を抽出した。病理組織や硬化療法前後のMRI画像、硬化療法の回数、硬化剤の種類、最終の硬化療法から外科的切除までの期間などの臨床情報を収集し、いずれかが欠落する症例は検討対象から除外した。また、硬化療法を行わずに外科的切除のみをおこなった群(外科的加療単独群)を病理組織学的な比較対照として抽出した。

硬化療法併用群間と外科的加療単独群を比較して病理組織学的な検討対象とした。切除した病理検体の各切片のうち、最も面積が大きく、組織学的な所見を反映している切片を選択して評価対象とした。HE染色とEVG染色を各切片で1枚ずつ作成し、BZ-X700(A)で撮影し、ImageJで画像処理を行った。Background subtraction処理後、HE染色画像を元にして嚢胞部分を含めた病変全体の面積(total area)と、嚢胞部分を除いた断面の面積(non-cystic area)を測定した(Figure 1)。これらをもとに、病変全体に対する非嚢胞領域の割合をnon-cystic area ratio

(non-cystic area/total area)として計算した。また、colour deconvolutionとanalyze particles機能を用いて、EVG染色画像から膠原線維、弾性繊維、筋繊維を反映すると考えられた赤、紫、黄色で染色された領域の面積(red stained area, purple stained area, yellow stained area)を抽出し測定した。これらを元に、各色で染色された面積が、嚢胞部分を除いた断面の全体の面積中の占める割合(red stained area/non-cystic area, purple stained area/non-cystic area, yellow stained area/non-cystic area)を計算し、硬化療法併用群と外科的加療単独群で比較した。

また、硬化療法併用群において、硬化療法前と外科的加療前に撮影されたMRI画像を対象として臨床画像による検討対象とした。硬化療法前後のMRI画像の撮影の間に、硬化療法以外の治療を行った症例は除外した。Horos®を使用し、T2 STIRの各水平断面画像を基にして病変全体の体積をtotal volumeとして測定した。また、grow region機能を使用して病変内から高信号領域のみを抽出し、cystic lesion volumeとしてその体積を測定した。測定した結果をもとに、体積全体に対して高信号領域が占める割合をcyst-to-total ratio(cystic lesion volume/total volume)として計算し、硬化療法の前後での変化を観察した。

統計学的な処理にはEZRを使用し、t検定による統計学的な検討を行った。検討対象となった症例数は硬化療法併用群が6例、外科的加療単独群が3例の合計9例であった。硬化療法併用群は男性1例、女性5例であった。Infiltrative typeが4例、focal typeが2例であった。硬化療法以外の治療として、病変の部分切除をうけていた症例が3例、凍結療法を受けていた症例が1例、色素レーザーの照射を受けていたものが1例であった。切除を行った口唇部のVMIに対して、平均5.3回(中央値4.5回)の硬化療法が実施されており、硬化剤はポリドカノール、無水エタノール、モノエタノールアミンオレイン酸塩が使用されていた。硬化療法後の切除は全例で部分切除であった。

外科的加療単独群は男性2例、女性1例であった。Infiltrative typeが1例、focal typeが2例であった。Infiltrative typeの1例では、口唇部以外の病変の部分切除を受けていた。口唇の静脈奇形に対してはinfiltrative typeの1例では口唇病変の部分切除、focal typeの2例では全切除が行われていた。

病理組織像による検討は、硬化療法併用群6例および外科的加療単独群3例が対象となった。切除された病理検体1断面中の非嚢胞部分の割合は、硬化療法併用群で平均85%、外科的加療単独群で平均80%で有意差は有意差認められなかった($p=0.467$)。EVG染色で赤色を呈する領域が全体に占める割合(red stained area/non cystic area)は、硬化療法併用群で有意に高い割合であった($p=0.003$)。紫色、黄色を呈する領域が全体に占める割合(pueple stained area/non cystic area, yellow stained area/non cystic area)は2群間で有意差を認めなかった($p=0.702, p=0.083$)。

硬化療法併用群を対象とした硬化療法前後の臨床画像(MRI)による比較検討は、MRI撮影の間に病変の部分切除を行っていた2症例を除外した4例が対象となった。MRI撮影間の硬化療法の実施回数は平均1.5回(中央値2.5回)であった。硬化療法後の病変の体積は、硬化療法前と比較して平均114.4%(中央値102.8%)で有意差を認めなかった($p=0.595$)。STIRもしくはT2で高信号を示す領域の体積の割合は、硬化療法前が平均77.7%であったのに対し、硬化療法後は平均59.7%と小さくなる傾向にあったものの、有意差は認められなかった($p=0.207$)。

静脈奇形に対する硬化療法後に、病変の再増大や疼痛の再発を認めることもまれでなく、硬化療法を複数回実施する必要がある症例も多々経験される。また、硬化療法を繰り返していくと病変が退縮しにくくなり、残存病変に対して外科的切除が必要となる症例も経験される。こういった症例では、硬化療法の影響で病変に何らかの組織学的な変化が起きている可能性が考えられ

るが、この点についての検討は十分になされておらず、どの段階で硬化療法から外科的切除に踏み切るべきかのコンセンサスは得られていない。我々は臨床的に病変の形態と大きさが医師と患者双方から評価しやすい口唇の静脈奇形を検討対象として、硬化療法によるVMの病理学のおよび臨床画像の変化についての検討を行った。

我々の検討で、硬化療法後の口唇VMでは、硬化療法未実施のVMと比較して病理組織像のEVG染色で膠原線維が増加していることが示唆された。また、臨床画像では病変の大きさには大きな変化を認めず、病変全体に対する高信号領域の割合が減少する傾向を認めた。すなわち硬化療法後のVMでは組織の線維性組織への置換が起きていることが示唆され、臨床画像上では高信号領域の減少として反映されている可能性があると考えられた。治療対象となりうる嚢胞状組織が減少していること、繊維化した組織が硬く、組織自体が縮小しにくくなっていることが治療不応性に寄与している可能性があると考ええる。

硬化療法では病理組織検体の採取ができず、組織の繊維化を直接組織学的に確認して将来の治療計画を作成することは困難である。しかしながら、硬化療法後のVMにおいてMRIで高信号領域が占める割合が減少している場合、組織の繊維化が進行しており硬化療法の病変縮小効果が乏しくなる可能性を考慮する必要があると考えられた。

検討対象とした患者数が少ないこと、肉眼的なVMの大きさの評価ができていないこと、MRIの撮影条件が統一できておらず高信号領域の抽出を主観的に行わざるをえなかったこと、病理組織のEVG染色を元にした分析では膠原線維、弾性繊維、筋繊維の組織量が正確に反映されていない可能性があること、使用した硬化剤が統一されていないこと、後ろ向きであることなどがこの研究の問題点と考えられ、今後さらなる検討が望まれる。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3342 号	氏 名	丸口 勇人
論 文 題 目 Title of Dissertation	A Clinical Study of Histopathological and Clinical Image Changes After Sclerotherapy of Lip Venous Malformations 口唇静脈奇形の硬化療法後の病理組織学的変化についての検討		
審 査 委 員 Examiner	主 査 山口 雅人 Chief Examiner 副 査 堀 仁 地 Vice-examiner 副 査 伊藤 智 雄 Vice-examiner		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

【背景と目的】

静脈奇形（VM）は病理組織学的には良性疾患であるが形態異常や疼痛、出血等の原因となり、硬化療法や手術が治療法の選択肢となる。硬化療法のみでも良好な治療結果が得られる症例もあるが、病変の縮小効果が不十分であり、残存病変に対する外科的切除が必要となることもまれではない。しかしどのような基準で外科的加療に切り替えるべきかについてのコンセンサスはなく、症例ごとに判断せざるをえない。今回、硬化療法の病変縮小効果が乏しくなる要因と、それを予測する方法を検討するため、口唇静脈奇形を対象として臨床画像および病理組織学的な観点から検討をおこなった。

【方法】

神戸大学形成外科で 2003 年 2 月から 2021 年 3 月の間に治療をおこなった口唇静脈奇形のうち、硬化療法後の病変退縮が不十分で病変の切除をおこなった群（硬化療法併用群）を抽出した。病理組織や硬化療法前後の MRI 画像、硬化療法の回数、硬化剤の種類、最終の硬化療法から外科的切除までの期間などの臨床情報を収集し、いずれかが欠落する症例は除外した。また硬化療法を行わずに外科的切除のみをおこなった群（外科的加療単独群）を病理組織学的な比較対照として抽出した。両群を比較して病理組織学的な検討をした。HE 染色画像を元にして嚢胞部分を含めた病変全体の面積と、嚢胞部分を除いた断面の面積を測定し非嚢胞領域の割合を計算した。EVG 染色画像から膠原、弾性、筋線維を反映すると考えられた赤、紫、黄色で染色された領域の面積を抽出し測定した。各色で染色された面積が、嚢胞部分を除いた断面の全体の面積中の占める割合を計算し、両群で比較した。また硬化療法併用群において、硬化療法前と外科的加療前に撮影された MRI 画像を検討し、T2、STIR の各水平断面像を基にして病変全体の体積を測定した。病変内から高信号領域のみを抽出し、嚢胞領域の体積を測定した。体積全体に対して高信号領域が占める割合を計算し、硬化療法の前後での変化を観察し、t 検定による統計学的な検討を行った。

【結果】

検討対象は硬化療法併用群：6 例、外科的加療単独群：3 例の合計 9 例で、infiltrative type 4 例、focal type 2 例であった。硬化療法以外の治療は、病変の部分切除：3 例、凍結療法：1 例、色素レーザー照射：1 例であった。切除を行った口唇 VM に対して、平均 5.3 回（中央値 4.5 回）の硬化療法が実施され、硬化剤はポリドカノール、無水エタノール、モノエタノールアミンオレイン酸塩が使用された。硬化療法後の切除は全例部分切除であった。外科的加療単独群は infiltrative type 1 例、focal type 2 例、infiltrative type の 1 例では口唇病変の部分切除、focal type の 2 例では全切除が行われた。病理組織像による検討は、硬化療法併用群 6 例および外科的加療単独群 3 例が対象となった。切除された病理検体の非嚢胞部分の割合は、硬化療法併用群で平均 85%、外科的加療単独群で平均 80%、有意差はなかった（ $p=0.467$ ）。EVG 染色で赤色を呈する領域の割合は、硬化療法併用群で有意に高く（ $p=0.003$ ）、紫色、黄色を呈する領域の割合は 2 群間で有意差を認めなかった（ $p=0.702$, $p=0.083$ ）。硬化療法併用群を対象とした硬化療法前後の MRI による比較検討は、MRI 撮影の間に病変の部分切除を行っていた 2 症例を除外した 4 例が対象となった。

MRI 撮影間の硬化療法の実施回数は平均 1.5 回 (中央値 2.5 回)。硬化療法後の病変体積は、硬化療法前と比較して平均 114.4% (中央値 102.8%) で有意差を認めなかった ($p=0.595$)。STIR もしくは T2 で高信号を示す領域の体積の割合は、硬化療法前が平均 77.7%、硬化療法後は平均 59.7%と小さくなる傾向があったが、有意差はなかった ($p=0.207$)。

【結論】

本研究で、硬化療法後の口唇 VM では、硬化療法未実施群と比較して病理組織像の EVG 染色で膠原線維が増加していることが示唆された。また MRI では病変の変化を認めず、病変全体に対する高信号領域の割合が減少する傾向を認めた。硬化療法後の VM では組織の線維性組織への置換が起きていることが示唆され、MRI の高信号領域の減少として反映されている可能性があると考えられた。治療対象となりうる嚢胞状組織が減少していること、線維化した組織が硬く縮小しにくくなっていることが治療不応性に寄与している可能性が示唆された。

以上、本研究では、硬化療法の病変縮小効果が乏しくなる要因とそれを予測する方法を検討するため、口唇静脈奇形を対象に、MRI および病理組織学的な観点から検討を行い、硬化療法後の VM では嚢胞状組織が減少していること、線維化した組織が硬く縮小しにくくなっていることが治療不応性に寄与している新たな可能性を示唆する重要な知見を得たものとして価値ある研究成果であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。