

Molecular targeted therapy for vascular malformations

石黒友也

Tomoya Ishiguro

大阪市立総合医療センター 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Osaka City General Hospital

Key words: targeted molecular therapy, drug, vascular malformation

1. はじめに

NNAC2024 と 2025 で概説した通り、数多くある細胞内シグナル伝達路のうち、血管奇形 (vascular malformation) の形成には特に PI3K/AKT/mTOR 経路 (Fig.1) と Ras/MEK/ERK 経路 (Fig.2) が重要で、前者は静脈奇形 (venous malformation (VM)), リンパ管奇形 (lymphatic malformation (LM)), 毛細血管奇形 (capillary malformation (CM)) といった低流速型血管奇形 (slow-flow vascular malformation) と、後者は動静脈奇形・瘻 (arteriovenous malformation/fistula (AVM/AVF)) といった高流速型血管奇形 (fast-flow vascular malformation) との関係が深い。これらのシグナル伝達路の解明は、その経路を阻害する分子標的薬 (molecular targeted drug) の開発へとつながり、すでに悪性腫瘍の分野では多くの臨床応用がなされている。近年では血管奇形に対する分子標的薬も注目されており、そのほとんどは off-label use であるが数多くの臨床報告がなされている。血管奇形に対する分子標的薬の効果に関してはいずれも実験レベルとなるが、血管内皮細胞に対する血管新生 (angiogenesis) や分化 (differentiation) の抑制、細胞接着 (cell adhesion) や炎症性サイトカインの抑制による抗炎症作用、細胞死 (apoptosis) や断片化 (fragmentation)、自食作用 (autophagy) の誘導による血管密度や血管異形成の減少、血管平滑筋の再配列 (rearrangement) などによる血管安定性の正常化 (normalization) (血管安定性の回復 (restoration)), 血管径の縮小・正常化だけでなく、高流速型血管奇形では動脈化した静脈を再び静脈に戻す (restoration of venous identity) など、様々な作用が示されている^{6,19,39,41,44,52}。これらの作用は互いに関与しあっているが、その強弱は薬剤の種類によって異なっている。本稿では 2026 年時点におけるヒトでの血管奇形に対する薬物療法の臨床成績に関して分子標的薬を中心に review する。

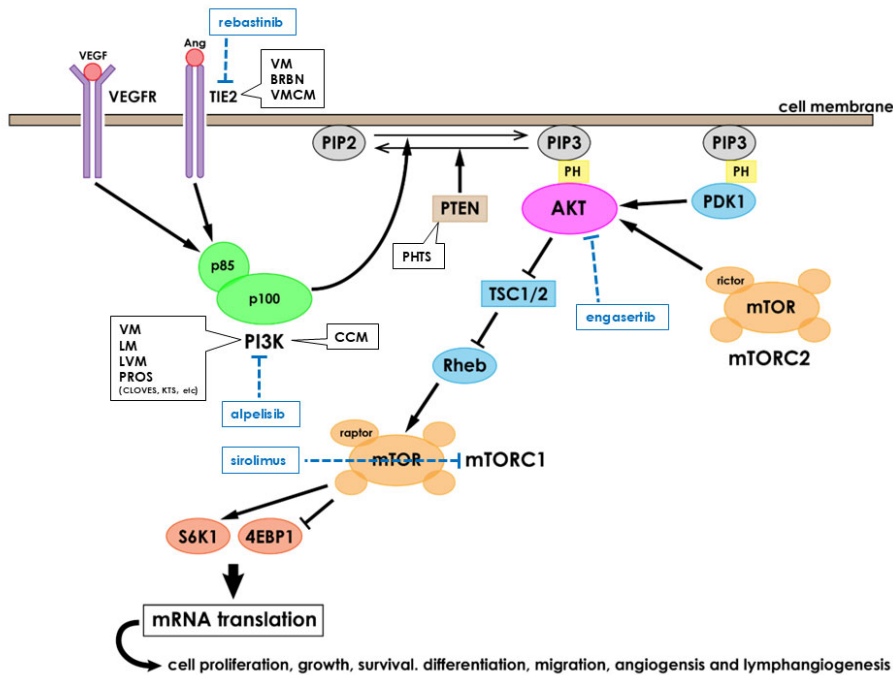


Fig.1: PI3K/AKT/mTOR 経路

血管新生因子や血管内皮細胞増殖因子を受け取った受容体型チロシンキナーゼによって PI3K が活性化される。活性化した PI3K は細胞膜上で PIP2 を基質として PIP3 を産生し、それが AKT の活性化につながる。mTORC1 は AKT の下流で活性化され、タンパク質合成などを制御する。PI3K/AKT/mTOR 経路に関連した代表的な疾患および分子標的薬も示している。

[略語] BRBN; blue rubber bleb nevus syndrome, CCM; cerebral cavernous malformation, KTS; Klippel-Trenaunay syndrome, LM; lymphatic malformation, LVM; lymphatic-venous malformation, PHTS; PTEN hamartoma tumor syndrome, PROS; PIK3CA-related overgrowth spectrum, VM; venous malformation, VMCM; cutaneomucosal venous malformation

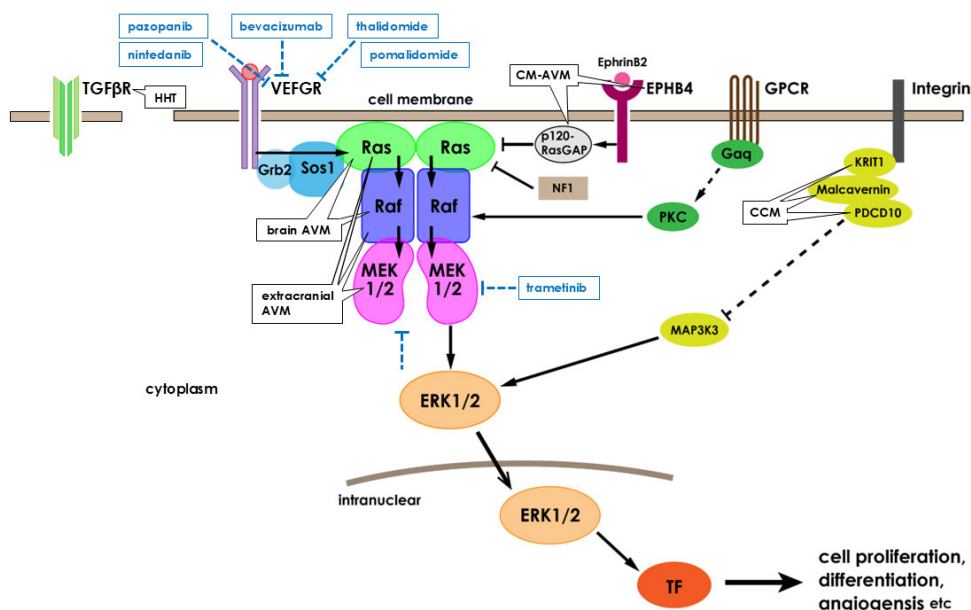


Fig2: Ras/MEK/ERK 経路

血管新生因子や血管内皮細胞増殖因子を受け取った受容体型チロシンキナーゼによって Ras が活性化される。活性化した Ras は細胞膜上で Raf を活性化させ、Raf は MEK を活性化させる。MEK は細胞質内の ERK を活性化させ、ERK は核内に移行して、転写因子を活性化させて、最終的に細胞増殖、分化、血管新生などを制御している。Ras/MEK/ERK 経路に関連した代表的な疾患および分子標的薬も示している。

[略語] AVM; arteriovenous malformation, CCM; cerebral cavernous malformation, CM-AVM; capillary malformation-arteriovenous malformation, HHT; hereditary hemorrhagic telangiectasia

静脈奇形

静脈奇形の多くは孤発例であるが、遺伝子変異としては約 60%に *TIE2* (*TEK*)の、約 20%で *PIK3CA* の体細胞変異 (somatic mutation)が同定されており、いずれも機能獲得型変異である。*TIE2* は第 9 染色体に位置し、血管内皮細胞表面の受容体型チロシンキナーゼ (receptor tyrosine kinase (RTK))である *TIE2* 受容体を encode している。一方、*PIK3CA* は第 3 染色体に位置し、PI3K の触媒サブユニットである p100 α を encode している。したがって *TIE2*、*PIK3CA* のいずれも PI3K/AKT/mTOR 経路に関与している^{8,30,34,69}。家族性の静脈奇形には皮膚粘膜静脈奇形 (cutaneomucosal VM)があるが、こちらも *TIE2* 変異が同定されており^{8,69}、生殖細胞系の機能獲得型変異 (gain-of-function (GoF) mutation)となる。

静脈奇形に対する分子標的薬は mTORC1 inhibitor である sirolimus (rapamycin)の報告例が最も多く、Teng らの systematic review では静脈奇形 98 例に対して sirolimus が投与され、病変のサイズの変化に関しては報告によって様々であったが、凝固障害、貧血、疼痛などの症状の改善は 72%で得られている⁶⁰。

また case report や case series に限られるが、sirolimus の他に PI3K inhibitor である alpelisib や、*TIE2* inhibitor である rebastinib などでも良好な成績が報告されている^{18,47,61}。

2. リンパ管奇形

リンパ管奇形も多くは孤発例で、70%以上で *PIK3CA* の体細胞変異が同定されており、静脈奇形と同様に機能獲得型変異である^{8,30,69}。

リンパ管奇形に対しても mTORC1 inhibitor である sirolimus の報告を多く認める。静脈奇形と同様に多くの症例で疼痛や感染といった症状の改善が得られるが、さらに病変サイズの縮小効果を認めることが静脈奇形とは異なっている^{26,35}。フランスの15施設からの retrospective study である SIROLO study では、リンパ管奇形 21 例、静脈奇形 16 例を含めた低流速型血管奇形 67 例に対する sirolimus 経口投与による治療結果を報告している³⁵。Sirolimus の投与量は小児例では 0.08-0.1mg/kg/日、成人例は 1.5±0.7mg/日で、治療期間は平均 5.4±1.7 年であった。治療効果は研究実施医の主観となるが、0-10 段階で評価された。疼痛や機能障害、出血の緩和に関してはリンパ管奇形、静脈奇形ともに 7 点以上と高い評価であった。一方、病変サイズの縮小はリンパ管奇形で 4.4±3.2 点であるのに対して、静脈奇形は 0 点であった。Sirolimus の副作用は 67 例中 6 例 (9.0%) で認め、内訳は感染症が 3 例、卵巣嚢胞 2 例、消化管出血が 1 例であった。5 例は sirolimus の一時的な休薬を要し、卵巣嚢腫の 1 例は中止となった。上記の 5 例を含め様々な理由により計 11 例で 1 カ月以上の休薬期間を認めたが、全例で症状の再燃を認め、平均 6.4±9.6 カ月以内に sirolimus を再開している。このようにリンパ管奇形に対する sirolimus の経口投与の有効性は様々な報告で示されているが、皮膚粘膜への分布が悪いため、同部位の小嚢胞型リンパ管奇形 (microcystic LM) に対しては外用薬の効果が期待されている^{26,59}。

リンパ管奇形でも sirolimus の他に PIK3 inhibitor である alpelisib で良好な結果を示した報告例があり^{11,26,30}、現在、clinical trial が進行中である。

3. 脳動静脈奇形

脳動静脈奇形は遺伝性疾患では遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)) と毛細血管奇形-動静脈奇形 (capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM)) に合併することが良く知られている。いずれも生殖細胞変異 (germline mutation) による常染色体顕性遺伝で、機能喪失型変異 (loss-of-function (LoF) mutation) であり Ras/MEK/ERK 経路の活性化の制御が十分にできなくなる^{10,49,57,62,66,69}。遺伝性出血性毛細血管拡張症は原因遺伝子として第 9 染色体の Endoglin (*ENG*)、第 12 染色体の Activin A receptor-like type 1 (*ACVRL1*)、第 5 染色体の SMAD family member 4 (*Smad4*) が知られており、これらはいずれも血管形成および維持に重要な働きをしている TGF- β シグナル伝達系と密接な関係をもっている^{57,62}。TGF- β 受容体は細胞膜表面に存在し、直接的には SMAD 経路を活性化するが、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor (VEGF)) などを介して間接的に Ras/MEK/ERK 経路や PI3K/ALT/mTOR 経路にも関与しており、遺伝性出血性毛細血管拡張症では両者は活性化している⁵⁷。一方、毛細血管奇形-動静脈奇形の原因遺伝子は第 5 染色体に位置する Ras P21 Protein Activator 1 (*RASA1*) と第 7 染色体の Ephrin type-B receptor-4 (*EPHB4*) が同定されており、*RASA1* は Ras を活性型から不活性型に変換する negative regulator である p120-Ras GTPase activating protein (p120-RasGAP) を encode しており、*EPHB4* は p120-RasGAP を活性化する役割もある細胞膜の受容体である EPHB4 を encode している^{49,66,69}。孤発例では *K-Ras*、*B-Raf* の体

細胞変異が指摘されており、いずれも機能獲得型変異である^{22,43,62}。報告によって大きく異なるが、孤発例では30-77%で *K-Ras* 変異を、0-12%で *B-Raf* 変異を認め、13-70%では遺伝子変異が同定されていない。*K-Ras* 変異では出血発症が多いといった報告もあるが³¹、一方で遺伝子変異と病変サイズ、発症年齢、出血との関連が示されなかった報告もあり¹⁷、現時点では genotype と phenotype との関連に関しては一定の見解はない⁶²。

脳動静脈奇形に対する分子標的薬として VEGF inhibitor である bevacizumab は、2010年代から case series であるが定位放射線治療後の放射線障害・壊死に対する有効性を示す報告が散見されている^{36,39}。単独治療に関しては、2021年に Muster らが pilot study の結果を報告しており、孤発例2例 (Spetzler-Martin grade IV 1例, V 1例)のに対して bevacizumab 5mg/kg を2週間隔12週投与し、その後40週間の観察が行われた⁴²。いずれも出血なく経過したが、脳動静脈奇形のサイズは変わらず、また血清 VEGF 値は一旦低下したが、最終的には baseline に戻っていた。bevacizumab による重篤な副作用は認めなかった。この結果を踏まえて現在、Spetzler-Martin grade III以上で症候性の脳動静脈奇形に対して phase 2/3 trial が進行している^{36,62}。

他の分子標的薬として MEK1/2 inhibitor である trametinib は、頭蓋外動静脈奇形ではヒトでの使用報告が散見され、良好な結果が得られているが^{29,55}、脳動静脈奇形に対しては渉猟し得た限りでは報告は見当たらなかった。しかし *K-Ras* 変異を認める脊髄動静脈奇形と胸壁の動静脈奇形に対して trametinib を使用して病変の縮小が得られた case report が、Cooke らから報告されている⁹。脳動静脈奇形に対しては頭蓋外のものに合わせて trametinib の術前投与の phase 2 trial が進行中である^{36,62}。

B-Raf inhibitor である dabrafenib に関しては、頭蓋外動静脈奇形に対して trametinib との併用で、病変の著明な縮小が得られた case report はあるが¹⁶、脳動静脈奇形への臨床応用はまだ報告されていない。

4. 頭蓋外動静脈奇形

頭蓋外動静脈奇形の多くは孤発例であるが、遺伝性疾患の一病変として認められることもあり、その代表が上述した毛細血管奇形-動静脈奇形である^{10,63}。一方、孤発例では *MAP2K1*, *B-Raf*, *K-Ras*, *H-Ras*, *N-Ras* の体細胞変異が同定されている^{10,20,55}。これらはいずれも単一変異 (single mutation) で、機能獲得型変異である。これまでの報告をまとめると孤発例の頭蓋外動静脈奇形の41.4%で *MAP2K1* 変異を認め、次いで *K-Ras* 変異が10.1%、*B-Raf* 変異が4.0%で、*H-Ras*, *N-Ras* 変異の報告は稀である。逆に44.4%では遺伝子変異が同定されなかった^{20,27}。臨床的には遺伝子変異がある頭蓋外動静脈奇形はやや若年(20歳代)に発症しやすく、女性に多いのが特徴で、また *K-Ras* 変異では病変が広範囲で重症となる傾向がある^{10,14,20}。

頭蓋外動静脈奇形に対する分子標的薬は MEK1/2 inhibitor である trametinib が実験レベルで有効性を示され、ヒトでの臨床応用が試みられている^{10,64}。Case report と single arm pilot study のみと報告は限られているが、いずれも良好な結果が得られており^{29,55}、Sun らは副作用(痤瘡様発疹)で内服を中止した1例を除く26例の小児頭蓋外動静脈奇形に対して trametinib 0.0125-0.025mg/kg/日の内服を1年以上行っている⁵⁵。全例が Schöbinger 分類 stage I/II の早期段階で、孤発例が14例、毛細血管奇形-動静脈奇形に合併したものが12例で、孤発例では *K-Ras* 変異を5例、*MAP2K1* 変異と

*B-Raf*変異がそれぞれ4例、*N-Ras*変異を1例で認め、毛細血管奇形-動静脈奇形合併例は *RASA1* と *EPHB4*がそれぞれ11例、1例であった。皮膚の色調、温度、血流速度、血管撮影での評価を行い、全例で有意な改善が得られ、特に孤発性は毛細血管奇形-動静脈奇形合併例に比べて効果が高かったと報告している。現在、trametinibだけでなく、同じMEK inhibitorであるcobimetinibを含めてclinical trialが進行しており⁶⁴⁾、その結果が待たれるところである。

分子標的薬の中でも低流速型血管奇形に有効なmTORC1 inhibitor、すなわちsirolimusも頭蓋外動静脈奇形に使用された報告があり、孤発例、毛細血管奇形-動静脈奇形合併例ともにその効果は様々であった^{10,56)}。しかしPI3K/AKT/mTOR経路のnegative regulatorであるphosphatase and tensin homolog (PTEN)をencodeする*PTEN*の変異によって起こるPTEN過誤腫症候群 (PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS))に関連した頭蓋外動静脈奇形に対しては総じて有効であった^{46,56)}。

Thalidomideは様々な作用を有しているが、血管奇形に対する効果は血管内皮増殖因子などを抑制することでの血管新生抑制作用や、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF)- α などの産生を抑制することでの抗炎症・免疫調節作用などが挙げられている^{10,68)}。頭蓋外動静脈奇形に対するthalidomideの報告はcase seriesのみとなるが、Boonらは18例の重症頭蓋外動静脈奇形に対してthalidomide 50-200mg/日を2-52ヵ月使用した経験を報告している⁵⁾。病変は13例が顔面、5例が四肢で、Schöbinger分類はstage IIIが15例、stage IVが3例であった。臨床的には内服開始2-3ヵ月から効果を認め、疼痛の改善は18例中18例で、潰瘍形成していた8例も全例で消失が得られた。また11例で出血を認めていたが、内服開始後は全例で出血はなく、心不全を認めていた3例も全例で改善 (Schöbinger stage IV \rightarrow III)が得られた。また病変の縮小により顔貌・四肢の変形も消失も全例で改善しており、10例では変形の消失が得られた。さらに7例ではthalidomide内服下に塞栓術を施行しており、著者らはthalidomideの抗炎症作用によって塞栓術の効果が上がる可能性についても述べている。内服中止後も観察が行われた3-96ヵ月は症状の再発、病変の再増大なく経過していた。この報告では重症頭蓋外動静脈奇形に対してthalidomideが有効である可能性が示されているが、その副作用の問題点にも着目し、高容量は症状が重篤な場合に短期間のみ使用し、早急(1週間以内)に低用量に切り替えることを推奨している。

乳児血管腫 (infantile hemangioma)で有効性が示されているpropranololも症例数は限られるが頭蓋外動静脈奇形へ使用した報告がある^{7,51)}。Chastanetらの報告では7例の頭蓋外動静脈奇形にpropranololまたは同じ β -blockerであるatenololの内服を14-36ヵ月間継続し、7例中5例で自覚症状 (疼痛、腫脹)の改善を認めた⁷⁾。投与前後で画像評価された4例ではいずれも病変のサイズは不変であったことから、propranololの効果は、乳児血管腫で見られる血管内皮細胞のapoptosisではなく、 β -blockerとしての血管収縮作用によるものではないかと考察されている。

5. 海綿状血管奇形

海綿状血管奇形 (cerebral cavernous malformation; CCM)には家族性と孤発例があり、家族性は常染色体顕性遺伝で、原因遺伝子として第7染色体に位置する*CCM1* (Krev Interaction Trapped 1 (*KRIT1*))と*CCM2* (Mammalian Gene Collection 4607 (*MGC4607*))、第3染色体の*CCM3* (Programmed Cell Death 10 (*PDCD10*))が同定されており、これらはそれぞれKRIT1 (CCM1)、

Malcavernin (CCM2), PDCD10 (CCM3)を encode している^{49,69}。孤発例では上記3つの CCM の体細胞変異に加えて MAP3K3 (MEKK3, CCM5)や PIK3CA の体細胞変異が同定されており、CCM と MAP3K3 は単一変異であるのに対して PIK3CA は共変異 (co-mutation) のこともある^{12,21,48,54,67}。臨床的には MAP3K3 変異は脊髄病変との関連が示唆されている²¹。一方、PIK3CA 変異は脳幹や深部 (基底核, 視床) 病変で高率に認められ⁴⁸、また病変増大の可能性が高いことや developmental venous anomaly (DVA) 合併との関連も示唆されている^{21,54}。CCM1, CCM2, CCM3 の変異は機能喪失型で、MAP3K3, PIK3CA は機能獲得型変異である。

海綿状血管奇形に対する分子標的薬は mTORC1 inhibitor である sirolimus がマウスでの実験レベルでは良好な成績を収めており³²、ヒトへの応用が期待されている。他に toll-like receptor 4 (TLR4) antagonist である resatorvid も海綿状静脈奇形への効果が期待されている。TLR4 はグラム陰性菌が持つリポ多糖を特異的に認識して炎症反応を引き起こす細胞表面の受容体で、詳細は割愛するが TLR4 が刺激を受けると TLR シグナル伝達路を介して MAP3K3 が活性化される⁶⁵。マウスでの実験レベルとなるが TLR4 の刺激により海綿状血管奇形が形成され、逆に TLR4 を阻害すると形成されないことが示されている⁵⁸。

MAP3K3 を活性化する上流因子として RhoA (Ras homolog family member A) や ROCK (Rho-associated protein kinase) などもある。RhoA は低分子 GTPase の1つで、下流のセリン/スレオニン キナーゼ (serine/threonine kinase) である ROCK を活性化させる²⁵。ROCK の阻害薬は我々も良く知る fasudil であり、マウスでの実験レベルでは海綿状血管奇形の形成だけでなく、病変の縮小、再出血予防などの効果が示されている^{38,53}。また臨床の現場でよく使用されている statin は、コレステロール低下作用以外に RhoA/ROCK 経路を間接的に抑制する作用も持ち、ヒトでの海綿状血管奇形に対しては Awad らが 2025 年に atorvastatin での randomized clinical trial (RCT) である AT CASH EPOC の結果を報告している⁴。家族性、孤発例を問わず過去1年に症候性の出血で発症した未治療の海綿状血管奇形 80 例を、治療群 (atorvastatin 80mg/日) と対照群に振り分け、病変内の鉄沈着の程度や新規出血の有無を MRI で評価している。治療群が 41 例、対照群が 39 例で、いずれも半数以上が脳幹病変であった。2年間の観察を行い、鉄沈着の程度は両群とも 10% 程度増加しており、atorvastatin の効果は示せなかった。また症候性の出血は治療群で 6 例 (14.6%)、対照群で 7 例 (17.9%)、無症候性の出血をそれぞれ 8 例 (19.5%)、7 例 (17.9%) で認めており、こちらも atorvastatin の効果は示せなかった。他にも statin の有用性を示せなかった報告は散見される中で⁶⁷、Marques らは単施設での retrospective study であるが、statin と抗血小板剤の併用によって出血のリスク軽減が得られていたことを報告している³⁷。

また β -blocker である propranolol も海綿状血管奇形に対する有効性が示されている^{12,28,40,67}。Propranolol の海綿状血管奇形に対する作用機序は十分に解明されていないが、血管内皮細胞の増殖抑制、血管透過性の低下、血管周囲細胞の形態や機能の改善などといった propranolol の多面的な作用が海綿状血管奇形に対して効果を発揮していると考えられている^{28,33,45,67}。Propranolol も RCT が行われており、Lanfranconi らは家族性の海綿状血管奇形 83 例を、治療群 (propranolol 20-320mg/日) 57 例と対照群 26 例に振り分け、新たな症候性出血や無症候性の新規病変に関して評価している²⁸。2年間の観察で、症候性出血は治療群が 2 例 (3.5%)、対照群が 2 例 (7.8%) と、propranolol の有効性を示している。また無症候性の新規病変は中央値で治療群 4 カ所、対照群 5 カ所と差はなかった。この

RCT では新たな症候性出血のリスク軽減に対する propranolol の有効性を示したが、過去の前方視的、後方視的研究の結果を含めた meta-analysis では有効性が示されていないので²³⁾、さらなる調査結果が期待される。

6. 遺伝性出血性毛細血管拡張症

遺伝性出血性毛細血管拡張症に対する分子標的薬は、特に VEGF inhibitor である bevacizumab の報告が多く認められ、2000年代から鼻出血や消化管出血、それに伴う鉄欠乏性貧血に対して使用されている^{36,57)}。2021年には international multicenter retrospective study である InHIBIT-Bleed study の結果が報告された²⁾。これは HHT center12 施設が参加し、2011年1月から2019年5月の間に鼻出血や消化管出血による鉄欠乏性貧血を認める238例に対して bevacizumab を使用して、ヘモグロビン値や鼻出血の程度 (Epistaxis Severity Score (ESS)), 輸血や鉄剤の静脈内投与などの変化を評価している。Bevacizumab は多くの症例で 5mg/kg を2週間隔 8-16週投与され、その後は各施設のプロトコルに沿った維持療法が約1年間継続された。治療前後でヘモグロビン値は平均 8.6 から 11.8g/dl, ESS は平均 6.8 から 3.4 と、いずれも有意に改善を認め、輸血や鉄剤の静脈内投与も治療開始前6ヵ月間に中央値で6単位、6回だったものが、治療後はいずれも0回となっている。これらの効果は遺伝子変異の種類によって差はなかった。Bevacizumab の重篤な副作用はなかったが、238例中12例(5%)で高血圧、蛋白尿、嘔声などによって投与を中止している。InHIBIT-Bleed study ではこのように遺伝性毛細血管拡張症の鉄欠乏性貧血に対する bevacizumab 全身投与の安全性、有効性を示している。一方で bevacizumab の局所鼻噴霧剤に関しては、すでに RCT が行われており、その効果は否定されている¹³⁾。現在、遺伝性出血性毛細血管拡張症の慢性出血および鉄欠乏性貧血に対して bevacizumab 投与の phase 2 trial (TRUST-HHT)が進行中である。また bevacizumab は鉄欠乏性貧血に対してだけでなく、肝臓動静脈奇形による高拍出性心不全や肺高血圧症に対しても使用されている^{1,18)}。2025年に報告された欧州連合の稀少多臓器血管疾患のリファレンス・ネットワークである VASCERN (European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Disease)の retrospective study では、bevacizumab 投与を受けた151例中68例(45.0%)は肝臓動静脈奇形による高拍出性心不全に対して使用されており、心拍出量が確認できた49例中42例(85%)で心拍出量は平均 8.5 から 6.6L/分と改善し、逆に7例(15%)は心拍出量の改善は認めなかった¹⁸⁾。この報告では鉄欠乏性貧血に対する効果も見ており、151例中119例(78.8%)で治療前に貧血を認めており、bevacizumab 投与によってヘモグロビン値は平均 8.6 から 11.5g/dl と改善しており、輸血回数は著明に減少していた。また Al-Samkari らは HHT center20 施設にアンケートを行い、2019年時点で肝臓動静脈奇形に対する高拍出性心不全に対する bevacizumab の使用は最低でも150例認め、その多くは重症例に使用されていた。多くの施設(55%)は使用した症例のほとんどで著明な改善が得られたと回答したが、一方で使用した症例の半数以上で効果を認めなかったと回答した施設も少なからず(45%)認められた。Bevacizumab の副作用に関しては、60%の施設で副作用による中止はなかったと回答していた¹⁾。

遺伝性出血性毛細血管拡張症の鼻出血や鉄欠乏性貧血に対しては thalidomide の報告例もよく知られており、Invernizzi らは2015年に open label phase 2 study の結果を報告している。これは2011年12月から2014年5月の間に重症の鼻出血を認める31例に対して thalidomide を投与し、その有

効性や安全性を評価している²⁴⁾。Thalidomide は 50mg/日から開始し、効果に応じて 50mg/日ずつ増量 (最大 200mg/日)して、効果が確認された後にその投与量を 8-16 週間継続した。また投与終了後も thalidomide の効果維持を 52 週以上にわたって観察している。全例で thalidomide の効果を認め、鼻出血の頻度・程度・持続時間のいずれも著明に改善し、31 例中 3 例 (9.7%)では鼻出血の消失が得られた。またヘモグロビン値、輸血の回数に関しても著明な改善が得られている。31 例中 25 例 (80.6%) は thalidomide 50mg/日で効果を認め、5 例 (16.1%)は 100mg/日、1 例 (3.2%)は 150mg まで増量したが、200mg/日まで増量を要した例はなかった。また一部の症例では鼻腔粘膜の毛細血管拡張病変の観察も行われたが、治療前後で明らかな改善は認めなかった。31 例中 1 例 (3.2%)は thalidomide 100mg/日によって鼻出血は一旦改善したが、8 週後に急激な増悪を認めたため外科手術が施行されている。Thalidomide による重篤な副作用はなく、副作用によって中止となった症例もなかったが、末梢神経障害や全身倦怠感などにより 3 例 (9.7%)で減量を要した。投与終了後も追跡可能であった 29 例を見ると、中央値 14.1 ヶ月の追跡期間で、29 例中 8 例 (27.6%)は thalidomide の効果は持続しており、逆に 21 例 (72.4%)は再燃を認め、thalidomide 終了後の効果持続期間は中央値で 7 ヶ月であった。この報告では低用量 thalidomide の有効性、安全性を示したが、thalidomide は催奇形性の他に血栓塞栓症や不可逆性の末梢神経障害といった重篤な合併症がある。それらに対して thalidomide 誘導体である pomalidomide は、催奇形性はあるものの末梢神経障害や細胞減少症などの副作用の頻度が低いことが示されており⁵⁰⁾、遺伝性出血性毛細血管拡張症に対しても臨床使用が試みられている。Al-Samkari らは 2024 年に遺伝性出血性毛細血管拡張症の鼻出血に対する pomalidomide の RCT の結果を報告している³⁾。中等度から重度の鼻出血を認める 144 例を pomalidomide 投与群 95 例とプラセボ群 49 例とに分け、pomalidomide は 4mg/日投与した。24 週間の観察で、鼻出血の程度 (ESS)と生活の質 (HHT-specific quality-of-life score)の変化を評価しており、鼻出血の程度は投与群で有意な改善を認めしたが、生活の質は投与群の方が改善していたものの有意差は得られなかった。また投与群の約 30%は、投与終了後 4 週間で鼻出血の程度は治療前と同じレベルにまで戻っていた。Pomalidomide の副作用は好中球減少が 95 例中 45 例 (47.4%) に認められ、血栓塞栓症や末梢神経障害はそれぞれ 4 例 (4.2%)、3 例 (3.2%)であった。副作用のために pomalidomide の中止を要したのは 95 例中 15 例 (15.8%)で、12 例 (12.6%)では投与量の減量 (3 または 2mg/日)を要している。

遺伝性出血性毛細血管拡張症の鼻出血に対しては他にも AKT inhibitor である engasertib, mTORC1 inhibitor である sirolimus, multitargeted tyrosine kinase inhibitor (mTKI)である pazopanib や nintedanib などを用いた clinical trial が数多く進行している^{15,57)}。

drug	generic name	product name (in Japan)	key target disease
TIE2 inhibitor	rebastinib	未承認	VM
PI3K inhibitor	alpelisib	未承認	VM, LM
AKT inhibitor	engasertib	未承認	HHT
mTOR inhibitor	sirolimus	ラパリムス (錠剤)	VM, LM, PHTS, HHT
VEGF inhibitor	bevacizumab	アバスチン (点滴)	HHT, brain AVM, extracranial AVM
mTKI	pazopanib	ヴォトリエント (錠剤)	HHT
	nintedanib	オフエブ (カプセル)	HHT
B-Raf inhibitor	dabrafenib	タンフィラー (錠剤)	extracranial AVM
MEK inhibitor	trametinib	メキニスト (錠剤)	extracranial AVM
	cobimetinib	コテリック (錠剤)	extracranial AVM
immunomodulatory drug	thalidomide	サレド (カプセル)	HHT, extracranial AVM
	pomalidomide	ポマリスト (カプセル)	HHT
β -blocker	propranolol	インデラル (錠剤)	CCM, (extracranial AVM)

Table: 血管奇形に対する代表的な薬剤

2026年時点で本邦では静脈奇形やリンパ管奇形に対する sirolimus 以外は全て off-label であることに留意しなくてはならない。

[略語] AVM: arteriovenous malformation, CCM; cerebral cavernous malformation, HHT; hereditary hemorrhagic telangiectasia, LM; lymphatic malformation, mTKI; multitargeted tyrosine kinase inhibitor, PHTS; PTEN hamartoma tumor syndrome, VM; venous

7. おわりに

本稿で取り上げた薬剤を Table に示す。同じ分子標的薬でも血管奇形では癌よりも長期間の投与となるため、効果 (efficacy) だけでなく、安全性 (safety)、忍容性 (tolerability)、効果の持続性 (durability) も強く求められる。血管奇形の分子生物学的な研究は日進月歩で、それに応じて分子標的薬も進化していくため、今後も注視していく必要がある。

References

1. Al-Samkari H, Albitar HA, Olitsky SE, et al: Systemic bevacizumab for high-output cardiac failure in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an international survey of HHT centers. Orphanet J Rare Dis 2019 Nov 14;14(1):256. doi: 10.1186/s13023-019-1239-6

2. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, et al: An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica* 2020; 106: 2161-2169
3. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Iyer VN, et al: Pomalidomide for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2024; 391: 1015-1027
4. Awad IA, Alcazar-Felix RJ, Stadnik A, et al: Safety and efficacy of atorvastatin for rebleeding in cerebral cavernous malformations (AT CASH EPOC): a phase 1/2a, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2025; 24: 295-304
5. Boon LM, Dekeukeneer V, Coulie J, et al: Case report study of thalidomide in 18 patients with severe arteriovenous malformations. *Nat Cardiovasc Res* 2022; 1: 562-567
6. Castel P, Carmona FJ, Grego-Bessa J, et al: Somatic PIK3CA mutations as a driver of sporadic venous malformations. *Sci Transl Med* 2016 Mar 30;8(332):332ra42.
7. Chastanet S, Maruani A, Laure B, et al: Effect of beta-blockers on extracranial arteriovenous malformations. *Acta Derm Venereol* 2022 Mar 25;102:1412.
8. Clapp A, Shawber CJ, Wu JK: Pathophysiology of slow-flow vascular malformations: current understanding and unanswered questions. *J Vasc Acom (Phila)* 2023 Jul 10;4(3):e069.
9. Cooke DL, Frieden IJ, Shimano KA: Angiographic evidence of response to trametinib therapy for a spinal cord arteriovenous malformation. *J Vasc Anom* 2021; 2: 1-3
10. Coulie J, Seront E, Vikkula M, et al: Extracranial arteriovenous malformations: toward etiology-based therapeutic management. *J Clin Invest* 2025 Mar 17;135(6):e172837.
11. Delestre F, Venot Q, Bayard C, et al: Alpesinib administration reduced lymphatic malformations in a mouse model and in patients. *Sci Transl Med* 2021 Oct 6;13(614):eabg0809.
12. Dulamea AO, Lupescu IC. Cerebral cavernous malformations—an overview on genetics, clinical aspects and therapeutic strategies. *J Neurol Sci* 2024 un 15:461:123044.
13. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, et al: Effect of bevacizumab nasal spray on epistaxis duration in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 934-942
14. El Sissy FN, Wassef M, Faucon B, et al: Somatic mutational landscape of extracranial arteriovenous malformations and phenotypic correlations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: 905-912
15. Ficany A, Del Alamo M, Bernabeu C, et al: Epistaxis prevention, treatment, and future perspective for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Med* 2025 Oct 30;14(21):7724.
16. Fraustro M, Olsen B, Khatib Z, et al: Response to dabrafenib and trametinib in an extra-cranial AVM with BRAF V600E mutation. *Blood* 2023; 142: 5418
17. Gao S, Nelson J, Weinscheimer S, et al: Somatic mosaicism in the MAPK pathway in sporadic brain arteriovenous malformation and association with phenotype. *J Neurosurg* 2021; 136: 148-155
18. Haahr PD, Kjeldsen AD, Fiella AD, et al: Availability, use efficacy and safety of bevacizumab in European hereditary hemorrhagic telangiectasia centers. *Br J Clin Pharmacol* 2026 Feb;92(2):535-544.
19. Han C, Choe SW, Kim YH, et al: VEGF neutralization can prevent and normalize arteriovenous malformations in an animal model for HHT for hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *Angiogenesis* 2014; 17: 823-830
20. Hirose K, Hori Y, Maruyama K, et al: Pathogenic mechanism of extracranial arteriovenous malformations; insight from clinical, pathological, and genetic analysis. *Virchows Arch* 2025 Jul 2.
21. Hong T, Xiao X, Ren J, et al: Somatic MAP3K3 and PIK3CA mutations in sporadic cerebral and spinal cord cavernous malformations. *Brain* 2021; 144: 2648-2658
22. Hong T, Yan Y, Li J, et al: High prevalence of KRAS/BRAF somatic mutations in brain and spinal cord arteriovenous malformations. *Brain* 2019; 142: 22-34

23. Ikramuddin S, Liu S, Ryan D, et al: Propranolol or beta-blocker for cerebral cavernous malformations: a systematic review and meta-analysis of literature in both preclinical and clinical studies. *Transl Stroke Res* 2024 Dec;15(6):1088-1097.
24. Invernizzi R, Quaglia F, Klersy C, et al: Efficacy and safety of thalidomide for the treatment of severe epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: results of a non-randomised, single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2015 Nov;2(11):e465-73.
25. Julian L, Olson MF. Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): structure, regulation and functions. *Small GTPases* 2014 Jul 10;5:e29846.
26. Kamireddy A, Clifford W, Jeff M, et al: Microcystic and macrocystic lymphatic malformations: distinct genetics and clinical strategies. *J Vasc Anom* 2026 June 7(2):p e133,
27. Konczyk DJ, Goss JA, Smits RJ, et al: Arteriovenous malformation associated with a HRAS mutation. *Hum Genet* 2019; 138: 1419-1421
28. Lanfranconi S, Scola E, Meessen JMT, et al: Safety and efficacy of propranolol for treatment of familial cerebral cavernous malformations (Treat_CCM): a randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 2 pilot trial. *Lancet Neurol* 2023; 22: 33-44
29. Lekwuttikarn R, Lim YH, Admani S, et al: Genotype-guided successful treatment of an arteriovenous malformation in a child. *JAMA Dermatol* 2019; 155: 256-257
30. Li GX, Sebaratnam DF, Pham JP: Targeted therapies for slow-flow vascular malformations. *Australas J Dermatol* 2025; 66: 142-151
31. Li H, Nam Y, Huo R, et al: De novo Germline and somatic variants convergently promote endothelial-to-mesenchymal transition in simplex brain arteriovenous malformation. *Circ Res* 2021; 129: 825-839
32. Li L, Ren AA, Gao S, et al: mTORC1 inhibitor rapamycin inhibits growth of cerebral cavernous malformation in adult mice. *Stroke* 2023; 54: 2906-2917
33. Li W, Shenkar R, Detter MR, et al: Propranolol inhibits cavernous vascular malformation by $\beta 1$ adrenergic receptor antagonism in animal models. *J Clin Invest* 2021 Feb 1;131(3):e144893.
34. Limaye N, Kangas J, Mendola A, et al: Somatic activating PIK3CA mutations causes venous malformation. *Am J Hum Genet* 2015; 97: 914-921
35. Maillet C, Boccaara O, Mallet S, et al: Long-term effects of sirolimus treatment for slow-flow vascular malformations: real-world evidence from the French observational multicentre SIROLO study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2025; 39: 1046-1054
36. Mansur A, Radovanovic I: Defining the role of oral pathway inhibitors as targeted therapeutics in arteriovenous malformation care. *Biomedicines* 2024 Jun 11;12(6):1289.
37. Marques LL, Jaeggi C, Branca M, et al: Bleeding risk of cerebral cavernous malformations in patients on statin and antiplatelet medications: a cohort study. *Neurosurgery* 2023; 93: 699-705
38. McDonald DA, Shi C, Shenkar R, et al: Fasudil decreases lesion burden in a murine model of cerebral cavernous malformation disease. *Stroke* 2012; 43: 571-574
39. Mirza AB, Fayez F, Al-Munaer M, et al: The use of bevacizumab in the treatment of brain arteriovenous malformations: systematic review. *Neurosurg Rev* 2025 Jun 12;48(1):506.
40. Moschovi M, Alexiou GM, Stefanaki K, et al: Propranolol treatment for a giant infantile brain cavernoma. *J Child Neurol* 2010; 25: 653-655
41. Murphy PA, Kim TN, Lu G, et al: Notch4 normalization reduces blood vessel size in arteriovenous malformations. *Sci Transl Med* 2012 Jan 18;4(117):117ra8.
42. Muster R, Ko N, Smith W, et al: Proof-concept single-arm trial of bevacizumab therapy for brain arteriovenous malformation. *BMJ Neurol Open* 2021 Mar 17;3(1):e000114.

43. Nikolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, et al; Somatic activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 2018; 78: 250-261
44. Oh EJ, Kim HM, Kwak S, et al: Modeling aberrant angiogenesis in arteriovenous malformations using endothelial cells and organoids for pharmacological treatment. *Cells* 2025 Jul 15;14(14):1081.
45. Oldenburg J, Malinverno M, Globisch MA, et al: Propranolol reduces the development of lesions and reduces barrier function in cerebral cavernous malformations: a preclinical study. *Stroke* 2021; 52: 1418-1427
46. Pimpalwar S, Yoo R, Chau A, et al: Temporal evolution and management of fast flow vascular anomalies in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Int J Angiol* 2018; 27: 158-164
47. Pithadia DJ, Heskell MJ, Shotayev A, et al: Alpelosib, a PI3K α inhibitor, effectively treats vascular anomalies with diverse genotype and phenotypes. *Blood Vessel Thromb Hemost* 2025 Nov 21;3(1):100133.
48. Planet M, Ducos Y, Eyries M, et al: Association of PIK3CA mutations with brainstem location in sporadic cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 2026; 144: 25-34
49. Queisser A, Seront E, Boon LM, et al: Genetic basis and therapies for vascular anomalies. *Circ Res* 2021; 129: 155-173
50. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al: Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2012; 121: 1961-1967
51. Rodríguez-Jiménez P, Uceda M, Ramirez-Bellver JL, et al: Oral propranolol as palliative treatment for a recurrent arteriovenous malformation. *Dermatol Ther* 2019 Nov;32(6):e13075.
52. Seebauer CT, Wiens B, Hintschich CA, et al: Targeting the microenvironment in the treatment of arteriovenous malformations. *Angiogenesis* 2024; 27: 91-103
53. Shenkar R, Peiper A, Pardo H, et al: Rho kinase inhibition blunts lesion development and hemorrhage in murine models of aggressive Pcd10/Ccm3 disease. *Stroke* 2019; 50: 738-744
54. Snellings DA, Girard R, Lightle R, et al: Developmental venous anomalies are a genetic primer for cerebral cavernous malformations. *Nat Cardiovasc Res* 2022; 1: 246-252
55. Sun Y, Gu H, Zhang B, et al: Trametinib treatment for early-stage extracranial arteriovenous malformations; a multicenter prospective, single-arm pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2025; 93: 1261-1267
56. Swansson W, Winship I, Hammerschlag G, et al: Sirolimus for extracranial arteriovenous malformations; a scoping review of the evidence in syndromic and non-syndromic cases. *Pediatr Blood Cancer* 2026 Apr 16:e70325.
57. Tabosh TAI, Tarass MAI, Tourvieilhe L, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from signaling insights to therapeutic advances. *J Clin Invest* 2024 Feb 15;134(4):e176379.
58. Tang AT, Choi JP, Kotzin JJ, et al: Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature* 2017; 545: 305-310
59. Teng JMC, Hammill A, Martini J, et al: Sirolimus in the treatment of microcystic lymphatic malformations: a systematic review. *Lymphat Res Biol* 2023; 21: 101-110
60. Teng J, Martini J, Kelly M, et al: Sirolimus for venous malformations; a systematic review of efficacy and safety. *Lymphat Res Biol* 2025 Dec;23(6):311-319.
61. Triana P, Lopez-Gutierrez JC: Activity of a TIE2 inhibitor (rebastinib) in a patient with a life-threatening cervicofacial venous malformation. *Pediatr Blood Cancer* 2023 Aug;70(8):e30404.
62. Tsuchiya T, Miyawaki S, Ono H, et al: Advances in the genetics and molecular biology of brain arteriovenous malformations. *Transl Stroke Res* 2026 Apr 18;17(3):42.

63. Tuleja A, Bernhard S, Hamvas G, et al: Clinical phenotype of adolescent and adult patients with extracranial vascular malformation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2023; 11: 1034-1044
64. Xu Z, Zhou J, Chen Y, et al: MEK inhibitors for the treatment of extracranial arteriovenous malformations. *Chin J Plast Reconstr Surg* 2023; 5: 141-144
65. Yang Y, Mumau M, Tober J, et al: Endothelial MEKK3-KLF2/4 signaling integrates inflammatory and hemodynamic signals during definitive hematopoiesis. *Blood* 2022; 139: 2942-2957
66. Yu JD, Streincher JL, Medne L, et al: EPHB4 mutation implicated in capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: A case report. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: e227-e230
67. Zhang Z, Deng J, Sun W, et al: Cerebral cavernous malformations: from genetics to pharmacotherapy. *Brain Behav* 2025 Jan;15(1):e70223.
68. Zhu W, Chen W, Zou D, et al: Thalidomide reduces hemorrhage of brain arteriovenous malformations in a mouse model. *Stroke* 2018; 49: 1232-1240
69. Zúñiga-Castillo M, Teng CL, Teng JMC: Genetics of vascular malformation and therapeutic implications. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 498-508