脈管異常における ISSVA 分類と静脈奇形の位置づけ

大須賀慶悟 東原 大樹 中澤 哲郎

●要 約：小児・若年者に主に発生する「いわゆる血管腫」は、生物学的特徴が異なる病態が混在しており、本質的な病態に応じた分類が重要である。1996年に提唱されたISSVA分類は、血管内皮細胞増殖性の有無に着目して血管性腫瘍と脈管奇形の2群に大別したものである。近年、新たな病態やさまざまな亜型が明らかとなり、原因遺伝子の解明による分子生物学的視点にも立ってISSVA分類は2014年に改訂された。新ISSVA分類では、血管性腫瘍は、良性・境界・悪性群の3群に分類され、脈管奇形は単純型・混合型・主幹型・関連症候群に分類されている。このうち、静脈奇形(VM)は単純型に分類されており、通常の孤発性VMと、稀で遺伝性を示し得る家族性皮膚粘膜VM、青色ゴムまり様母斑症候群、グロムスVM、脳海綿状奇形などがある。日常最も遭遇するのは、孤発性VMである。静脈診療においても、ISSVA分類を認識しておくことは脈管奇形の適切な診断および治療方針のために重要である。

●索引用語：脈管異常，脈管奇形，静脈奇形，ISSVA分類

静脈学 2016；27(3)：385-392

はじめに

いわゆる「血管腫(hemangioma)」と呼ばれる病変は、小児診療で扱われることが多い。中でも、頻度の高い乳児血管腫(infantile hemangioma)は、生後間もなく急速に増大し、1歳以降は緩徐に自然退縮するという臨床的特徴を有する。一方、「血管腫」の中には退縮せず成長につれて増大し、成人以降も存続・進行するものがある。このような退縮しない「血管腫」の患者は、末梢動脈疾患・下肢静脈瘤・リンパ浮腫など脈管疾患を扱う施設や診療科に紹介されることがある。しかし、「血管腫」に関しては、明確な診断基準や治療指針がなく専門医も少ないため、扱いに困ることが少なくない。また、「血管腫」という呼称は、生物学的特徴や治療方針が異なる多様な病態が混ざっているため適切とはいえず、国際的にはthe

International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)によって提唱されたISSVA分類に基づく病名に置き換わりつつある。本稿では、2014年に新たに改訂されたISSVA分類にいたる変遷と、とくに静脈診療で遭遇しやすい静脈奇形およびその関連疾患の位置づけについて解説する。

「いわゆる血管腫」の問題点

従来、「いわゆる血管腫(so-called hemangioma)」は、良性腫瘍の一種とされてきた。そして、形態的特徴や部位によって、「莓状血管腫」「単純性血管腫」「海綿状血管腫」「蔓状血管腫」「筋肉内血管腫」「滑膜血管腫」など、さまざまな形容詞で区別されてきた経緯がある。さらに、「血管腫」が四肢・体幹の広範囲に及ぶときには、慣用的に“Klippel-Weber症候群”など名祖による呼称がしばしば使われてきた。しかし、これらの「いわゆる血管腫」には本質的に異なる病態が混ざっており、十把一絡げに扱うと誤った治療を施しかねない。例えば、われわれの施設への紹介状でも、「表在の莓状血管腫にはレーザー治療、深部の海綿状血管腫には血管塞栓術をお願いします」や、「表在には下肢静脈瘤を認めますが、筋肉内には血

大阪大学大学院医学系研究科放射線医学講座

受付：2016年5月31日 受理：2016年7月14日

第35回静脈学会総会(2015年7月，奈良)パネルディスカッション3：静脈奇形の診断と治療

doi: 10.7134/phlebol.16-19

管腫を認めます」などの表現をみかけるが、同一病変でありながら、表面と深部で異なる病態が併存するかのような誤解を生む。このような混乱の背景として、部位・症状・年齢により初療科が多岐に渡ること、診療科毎に疾患概念や呼称の慣習が異なり、守備範囲とする治療法も異なること、などが挙げられる。そのため、各診療科にとって系統的な鑑別診断は難しく、盲目的に画像診断が依頼されたり、ときには侵襲的な血管造影や生検が行われたりもする。一方、画像診断医や病理医の認識も必ずしも十分ではなく、依頼目的が「血管腫の精査」であれば、対するレポートも「血管腫として矛盾しない」とするやりとりが珍しくない。これは、暗黙に悪性腫瘍の可能性が低いことを確認しているに過ぎず、具体的な治療方針には役立っているとはいえない。

このような「いわゆる血管腫」に見られる混乱は、本邦に限ったことではなく世界的に取り残されてきた問題で、多くの患者を適切なマネジメントから遠ざけてきた。この問題の解消のため、病態の本質に基づく病名の整理と統一化を目標に掲げて脈管異常の系統的な分類に取り組んできたのが、ISSVA 分類である。

ISSVA 分類の変遷と改訂

ISSVA 分類の源流は、1982 年に Mulliken と Glowacki が、血管内皮細胞の増殖性の有無に着目し、乳児血管腫と脈管奇形(vascular malformation)が異なる病態であると報告したことに端を発する¹⁾。その後、Mulliken らを中心に1992年にISSVAが創設され、2年毎にワークショップを開催し、疾患の分類や改訂に取り組んできた。1996年にローマでのワークショップで採択されたISSVA 分類(**Table 1**)は、脈管異常を、脈管腫瘍(vascular tumors)と脈管奇形の2群に大別した²⁾。そして、脈管奇形に関しては、主たる構成脈管に基づき、毛細血管奇形(capillary malformation, CM)、静脈奇形(venous malformation, VM)、リンパ管奇形(lymphatic malformation, LM)および動静脈奇形(arteriovenous malformation, AVM)などのサブタイプが設けられた。このISSVA 分類は、世界共通

の用語として単純化に努めた簡便なものであった。

一方、やや遡り、1988年のハンブルグでのワークショップでは、胎生期の発生学的な観点から、脈管奇形をより未熟な間葉系細胞に由来する extra-truncular type と、ある程度形態が成熟した脈管に見られる狭窄・途絶・拡張・瘤化といった異常を呈する truncular type とに分けた Hamburg 分類も提唱された(**Table 2**)。Hamburg 分類は、やや難解なこともあり、その後 ISSVA 分類の影に隠れて普及していないが、欧米の脈管学や静脈学を専門とする一部の研究者の間では継承されてきた。実際、国際静脈学会(UIP)も2013年にHamburg 分類をもとにした脈管奇形の統合分類を提唱しており³⁾、ISSVA 分類との整合性が課題として残されていた。

さらに、2000年以降、新たな病態やさまざまな亜型の存在が明らかになるとともに、列挙すべき疾患が急激に増加した。脈管腫瘍については、純粋に良性とは言い難い中間悪性的な腫瘍や悪性腫瘍も扱われるようになった。従来、「血管腫・血管奇形」を明確に区別することのなかった病理学の立場からも軟部腫瘍のWHO 分類(2013年)⁴⁾や Enzinger&Weiss 分類(2014年)⁵⁾が脈管奇形の概念を次第に取り入れ始めており、ISSVA 分類間との歩み寄りが感じられる。また、分子生物学的研究の進歩により各疾患の原因遺伝子も次第に解明され始め、分子生物学的視点の導入も必要となった。したがって、単純化に努めたISSVA 分類(1996年)のままでは診療上も研究上も限界は明白となり、2014年にメルボルンで開催されたワークショップで、新ISSVA 分類(<http://www.issva.org>(2016年9月1日アクセス)よりPDFダウンロード可)として18年ぶりに正式に改訂された⁶⁾。

新ISSVA 分類では、スライド表示形式のPDF上で、複数の表が階層的に整理されており、スライド間をジャンプする機能が備わっている。最初のスライドの概略表(**Table 3**)では、脈管腫瘍は、「良性群」「境界群」「悪性群」の3つに分類され(**Table 4**)、脈管奇形は「単純型」「混合型」「主幹型」「関連症候群」の4つに分類されている。「単純型」は、主たる脈管成分によって、毛細血管奇形(CM)、静脈奇形(VM)、リンパ管奇形(LM)および動静脈奇形(AVM)が大項目として並んでおり、各項目名をクリックすると、中項目-小項目に相当するさまざまな疾患がリストアップされたスライドにジャンプする仕組みである(**Table 5**)。「混合型」は、複数の脈管成分が混在したもので、種々の組み合わせが列挙されている。「主幹型」は、解剖学的名称を有するような血管やリンパ管の欠損、起始・走行異常、低形成・狭窄・拡張・瘤化・短

Table 1 The original ISSVA classification adopted in 1996

Vascular tumors	Vascular malformations	
	Simple	Combined
Hemangioma	Capillary	AVF, AVM
Others	Lymphatic	CVM, CLM
	Venous	LVM, CLVM
	Arterial	CAVM
		CLAVM

Table 2 The Hamburg classification adopted in 1988

Species	Embryological subtypes
Arterial malformation	Extratruncular forms
Venous malformation	– Infiltrating, diffuse
Arterio-venous malformation	– Limited, localized
Lymphatic malformation	Truncular forms
Capillary malformation	– Obstruction or stenosis
Combined malformation	– Aplasia, Hypoplasia, Hyperplasia
	– Stenosis, membrane, congenital spur
	– Dilation
	– Localized (aneurysm)
	– Diffuse (ectasia)

Table 3 The new ISSVA classification updated in 2014

Vascular tumors (Table 4)	Vascular malformations			
	Simple (Table 5)	Combined	Of major named vessels	Associated with other anomalies
Benign	CM	CM + VM (CVM)	Affect	See Table 6
Locally aggressive or	LM	CM + LM (CLM)	lymphatics	
Borderline	VM	CM + AM (CAVM)	veins	
Malignant	AVM/AVF	LV + VM (LVM)	arteries	
		CM + LM + VM (CLVM)	Anomalies of	
		CM + LM + AVM (CLAVM)	origin	
		CM + LM + VM + AVM (CLVAVM)	course	
			number	
			length	
			diameter (aplasia, hypoplasia,	
			stenosis, ectasia/aneurysm)	
			valves	
			communication (AVF)	
			persistence of embryonal vessel	

From the reference 6

絡、および胎生期血管遺残が含まれる。これは、Hamburg 分類の truncular type に相当するものであり、脈管奇形の大半が extra-truncular type に相当するのに対して、他方の truncular type を独立カテゴリーとして暗黙に取り入れたものと思われる。「関連症候群」は、脈管奇形に加えて、脚長差や片側肥大など軟部組織や骨格異常を合併する多数の症候群が含まれている (Table 6)。さらに、現時点では脈管腫瘍か脈管奇形か分類不能な病変として、疣状血管腫・被角血管腫やカポジ肉腫様リンパ管腫症などを挙げている。各疾患群の詳細な病名一覧と原因遺伝子については ISSVA のホームページで閲覧されたい。以下、新 ISSVA 分類に基づいて、静脈奇形に関連した疾患について概説を加えておく。

孤発性の静脈奇形

VM は、静脈成分を主体とした低流速の血管形成異常であり、従来「海綿状血管腫 (cavernous hemangioma)」「筋肉内血管腫 (intramuscular hemangioma)」「静脈性血管腫

Table 4 Classification of vascular tumors

Benign vascular tumors
Infantile hemangioma/hemangioma of infancy
Congenital hemangioma
– Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH)
– Noninvoluting congenital hemangioma (NICH)
– Partially involuting congenital hemangioma (PICH)
Tufted angioma
Spindle cell hemangioma
Epithelioid hemangioma
Pyogenic granuloma (or lobular capillary hemangioma)
Others
Locally aggressive or borderline vascular tumors
Kaposiform hemangioendothelioma
Retiform hemangioendothelioma
Papillary intralymphatic angioendothelioma
Dabska tumor
Composite hemangioendothelioma Kaposi sarcoma
Others
Malignant vascular tumors
Angiosarcoma
Epithelioid hemangioendothelioma
Others

From the reference 6

Table 5 Simple type vascular malformations

CMs
Cutaneous and/or mucosal CM ("port wine" stain)
CM with bone and/or soft tissue overgrowth
CM with CNS and/or ocular anomalies (Sturge-Weber syndrome)
CM of CM-AVM
CM of microcephaly-CM (MICCAP)
CM of megalencephaly-CM-polymicrogyria (MCAP)
Telangiectasia
Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT; different types)
Others
Cutis marmorata telangiectatica congenital (CMTC)
Nevus simplex/salmon patch/"angel kiss," "stork bite"
Others
LMs
Common (cystic) LMs
Macrocytic LM
Microcytic LM
Mixed cystic LM
Generalized lymphatic anomaly (GLA)
LM in Gorham-Stout disease
Channel-type LM
Primary lymphedema
Others
VMs
Common VM
Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM)
Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome
Glomuvenous malformation (GVM)
Cerebral cavernous malformation (CCM; different types)
Others
AVMs/AVFs
Sporadic
In HHT
In CM-AVM
Others

From the reference 6

(venous hemangioma)」等と呼ばれてきたものに相当する。大半の VM は孤発性であるが、切除組織の分子遺伝学的検索では、約半数近い症例で、内皮細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼ TIE2 の体細胞変異が指摘されている⁷⁾。血管壁の成熟や安定化には TIE2 およびそのリガンド angiopoietin が重要な機能を果たしており、TIE2 遺伝子の異常は、VM における血管平滑筋層の低形成による不規則に拡張した静脈腔に血液が貯留をもたらすと考えられる。また、最近では mTOR 経路に関わる PIK3CA 遺伝子の異常も指摘されており⁸⁾、mTOR 阻害薬である sirolimus の効果に関心がもたれている⁹⁾。

孤発性の VM は全身あらゆる部位に発生し得る。表在病変は、青いアザや網状の静脈怒張、あるいは皮下腫瘍として生下時や乳幼児期に気づかれることが多い。一方、筋肉や関節等の深部の病変は、乳幼児期には気づかれずに学童期以降、中には成人後に疼痛や増大性腫瘍として発症することも少なくない。平坦・海綿状・多胞性嚢胞状・静脈瘤状など形態はさまざまで、限局性、びまん性・浸潤性、多発性など大きさや分布もさまざまである。外観の青味、圧縮性、血栓や静脈石の触知、荷重位や息こらえでの怒張など理学的所見で比較的容易に診断できる。体表の病変であれば、超音波が診断に有用で、プローブ圧迫動作で見られる病変の圧縮性やカラー表示における血流シグナルが特徴的である。筋肉・骨関節など深部の局在評価については MRI が有用である (Fig. 1)。広範囲に進展するびまん性病変では、運動機能障害、骨成長障害や関節の変性、慢性疼痛、そして消費性血液凝固異常など多くの問題を生じる (Fig. 2)。従来、

Table 6 Vascular malformations associated with other anomalies

Syndromes	Components
Klippel-Trenaunay syndrome	CM + VM +/2 LM + limb overgrowth
Parkes Weber syndrome	CM + AVF + limb overgrowth
Servelle-Martorell syndrome	limb VM + bone undergrowth
Sturge-Weber syndrome	facial + leptomeningeal CM + ocular anomalies +/- bone and/or soft tissue overgrowth
Limb CM + congenital nonprogressive limb hypertrophy	
Maffucci syndrome	VM +/- spindle cell hemangioma + enchondroma
Macrocephaly-CM (M-CM)	
megalencephaly-CM-polymicrogyria (MCAP)	
Microcephaly-CM (MICCAP)	
CLOVES syndrome	LM + VM + CM +/- AVM + lipomatous overgrowth
Proteus syndrome	CM, VM and/or LM + asymmetric somatic overgrowth
Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome	AVM + VM + macrocephaly, lipomatous overgrowth

From the reference 6

CLOVES, congenital, lipomatous, overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi and spinal/skeletal anomalies and/or scoliosis

通常の孤発性 VM には、圧迫療法を主体とする保存療法や外科的手術が行われてきたが、近年、機能・形態の温存が可能な硬化療法も国際的には普及している。しかし、本邦では硬化剤が保険適応外であることや専門施設が少ないことが障壁となり VM に対する硬化療法が普及していないのが現状である。

特殊な静脈奇形

新 ISSVA 分類(2014 年)では、孤発性の VM 以外に、稀な遺伝性・家族性 VM や VM を含む混合型奇形や関連症候群が含まれている。代表的なものを以下に挙げる。

①家族性皮膚粘膜 VM (familial VM, cutaneo-mucosal, VMCM)

家族性に皮膚・粘膜・筋肉に小さい VM が多発する遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝である。責任遺伝子として、染色体 9p21 に存在する内皮細胞特異的のレセプター型チロシンキナーゼ TIE2/TEK が特定されている。病理学的には、通常の VM と同一のものである。

②青色ゴムまり様母斑症候群 (blue rubber bleb nevus syndrome, or bean syndrome)

皮膚および消化管粘膜の VM の多発を特徴とする疾患

Fig. 1 A girl with intramuscular venous malformation of the right calf
a. Fat-suppressed T2-weighted coronal image shows high intensity lesions involving the peroneal muscles. Rounded low intensity nodules indicate phleboliths (arrows).
b. Direct puncture venography demonstrates anomalous venous channels.

Fig. 2 A 20's year-old female with diffuse venous malformation of the right lower extremity
a. Fat-suppressed T2-weighted coronal image shows infiltrative high-intensity lesions involving the knee joint.
b. Plain X-ray image shows bone atrophy and osteoarthritis of the knee. Multiple phleboliths are seen in the affected limb.

で、消化管出血による鉄欠乏性貧血や慢性凝固異常が問題となる。消化管以外に、脳・心臓・肺・肝臓・脾臓・膀胱などの分布が知られる。BRBNSにおけるVMは、皮膚の圧縮性を有する暗青色丘疹やゴム様乳頭から、通常のVM同様の比較的大きなもので多様である。原因遺伝子は特定されておらず、孤発例が多いが常染色体優性遺伝例も見られる。

③ グロムス静脈奇形 (glomovenous malformation, GVM)

皮膚に数石状に青色結節が多発する疾患で、常染色体優性遺伝である。原因遺伝子として染色体1p21-22に存在する *glomulin* が特定されている。血管壁に多層性のグロムス細胞の増生を認め、通常のVMよりも固い結節を作り有痛性である。

④ 脳海綿状奇形 (cerebral cavernous malformation, CCM, type1-3)

脳や脊髄に2~3 mm から数 cm のVMが多発する疾患で、痙攣、局所的神経症状や脳内出血の原因となる (Fig. 3)。原因遺伝子が異なる3つのサブタイプが知られており、CCM1は、7q21-q22の *KRIT1*、CCM2は *malcavernin* 遺伝子、CCM3は *PDCD10* の遺伝子異常が各々主因である。

⑤ Klippel-Trenaunay 症候群

VMを含む代表的な関連症候群である。四肢のポート

ワイン班(CM)、表在・深部静脈系の異常(VM)、リンパ浮腫やリンパ小水疱(LM)など低流速型の混合型脈管奇形に加えて四肢の過成長を特徴とする。70%は下肢の病変で片側肥大による脚長差を認める。上肢・上下肢・体幹部や両側性の病変が見られるなど分布はさまざまである。手指や足趾の不均衡な肥大も見られる。通常、頭頸部には病変を認めない。

表在静脈系の異常として、外側辺縁静脈 (vein of Servelle) と呼ばれる遺残静脈を70~80%に認める (Fig. 4)。外側辺縁静脈は、足関節から下肢外側皮下を上行し、到達レベルに応じて、膝窩静脈・大腿静脈・外腸骨静脈・内腸骨静脈などに合流する。外側辺縁静脈に続く穿通枝の拡張や大・小伏在静脈系の静脈瘤もしばしば見られる。深部静脈系の低形成や無形成を伴うこともある。これらの静脈異常により、慢性静脈不全による皮膚潰瘍、出血、血栓性静脈炎や肺塞栓を来し得る。また、膀胱や直腸など骨盤臓器周囲にもしばしば静脈瘤はおよび、血尿や排便時出血の原因となる。

結 語

ISSVA分類は、脈管異常に関して根本的で体系的な分類で、既に国際的にも認知され標準化されつつある。脈管異常には多数の疾患や関連症候群があるが、2014年の

Fig. 3 A 50's year-old female with multiple cutaneo-mucosal venous malformations and cerebral cavernous malformations

a. b. Small cutaneous lesions in the left wrist and the calf (arrows).

c. Fat-suppressed T2-weighted axial image of the brain shows multiple low-signal intensity spots, indicating the hemosiderin deposit.

Fig. 4 A boy with Klippel-Trenaunay syndrome

- a. Portwine stains (capillary malformation) are seen on the lateral aspect of the lower extremity. Note the overgrowth of the affected limb.
 b. Time-resolved contrast-enhanced MR angiography shows a persistent lateral marginal vein (arrows).
 c. Plain X-ray image shows the bone overgrowth of the right lower extremity.

改訂に見られるように従来の形態的・病理学的な分類から分子生物学的な分類に今後さらに発展していくものと思われる。しかし、本邦では、ISSVA 分類は十分に認識されていない現状である。とくに静脈奇形に代表される脈管奇形については、「血管腫」ではなく ISSVA 分類に基づいた病名を用いるような更なる啓発が必要である。脈管異常の疾患概念の整理や実際の診療にあたっては、「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班」による「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」[<http://www.dicomcast.com/va/guidline.html>](2016 年 9 月 1 日アクセス)より PDF ダウンロード可]なども参考になるとと思われる。稀少疾患で治療の難易度も高いことが多いため、できれば専門施設で集学的診療のもとで患者を診るのが望ましい。脈管異常患者が診療科の枠を越えて適切な診断および治療に導かれるよう、ISSVA 分類の今後の普及が待たれる。

利益相反

本論文の発表に関して、開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- 1) Mulliken JB, Glowacki J: Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; **69**: 412–422
- 2) Enjolras O, Mulliken JB: Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; **13**: 375–423
- 3) Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, et al. Guideline. Diagnosis and treatment of venous malformations. consensus document of the international union of phlebology (IUP): updated-2013. *Int Angiol* 2014; **33**: 1–53
- 4) Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, et al. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon, France, 2013, IARC Press.
- 5) Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Philadelphia, 2014, Saunders/Elsevier, pp639–748
- 6) Wassef M, Blei F, Adams D, et al: Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; **136**: e203–214
- 7) Limaye N, Wouters V, Uebelhoefer M, et al: Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet* 2009; **41**: 118–124
- 8) Limaye N, Kangas J, Mendola A, et al: Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. *Am J Hum Genet* 2015; **97**: 914–921
- 9) Boscolo E, Limaye N, Huang L, et al: Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects. *J Clin Invest* 2015; **125**: 3491–3504

Abstract

**The ISSVA Classification for Vascular Anomalies:
The History and Position Status of Venous Malformations**

Keigo Osuga, Hiroki Higashihara, and Tetsuro Nakazawa

Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine

Key words: vascular anomalies, vascular malformations, venous malformations, the ISSVA classification

So-called “hemangiomas” mainly seen in children and adolescents contain various diseases biologically distinct from each other. To classify such vascular lesions according to the pathogenetical etiology, the ISSVA classification first adopted in 1996 divided them into proliferative vascular tumors and vascular malformations. Vascular malformations are developmental errors in vascular morphogenesis, and consist of various vascular components including capillary (CM), lymphatic (LM), venous (VM), arteriovenous malformations (AVM), and combined variants. They can occur in any part of the body, and generally progress or enlarge proportionally to age. Because additional disease entities or causal genes have been identified in the last decade, the ISSVA classification was revised in 2014 from the perspective of molecular biology. In the new ISSVA classification, the vascular tumors are classified as benign, locally aggressive or borderline, and malignant. The vascular malformations are divided into four sections: simple-type malformations, combined-type malformations, malformations of major named vessels, and malformations associated with other abnormalities. Among them, VMs are included in the simple-type malformations, composed of common sporadic VMs and rare inheritable VMs including familial VM cutaneo-mucosal (VMCM), blue rubber bleb nevus syndrome (Bean syndrome), glomuvenous malformation (GVM), and cerebral cavernous malformations (CCM). In clinical practice of venous diseases, it is important to recognize the ISSVA classification for proper diagnosis and appropriate management of vascular malformations.