

られた。症状および機能的障害の集計結果の詳細を表5に示す。症状は疼痛・腫脹を呈した患者が多く、機能的障害については下肢機能（膝関節以下）の障害が多かった。

AVM患者のうち、Schöbinger病期分類が明らかであった61例における病期の内訳を表6に示す。Ⅲ期が60.7%で最も多かった。

診断情報

診断は、単純型血管奇形が316例(92.1%)、混合型血管奇形（Klippel-Trenaunay症候群・Parkes Weber症候群を含む）が27例(7.9%)であった。単純型・混合型それぞれの診断名ごとの症例数を表7に示す。単純型血管奇形ではVMが221例と最も多かった。混合型血管奇形では、Klippel-Trenaunay症候群が9例と最も多かった。

診断の根拠および診断に有用であった画像診断の集計結果を表8に示す。画像診断、臨床診断が診断の根拠となった症例が多く、診断に有用な画像診断としてはMRIおよび超音波が多かった。

治療情報

他院での治療は114例(33.2%)で施行されており、当該施設での治療は218例(63.6%)で施行されていた。当該施設で施行された各治療別の症例数を表9aに示す。硬化療法が164例で施行されており、最も多かった。治療の転帰の集計結果を表9bに示す。全ての治療を含めた転帰として、治癒または改善が合わせて82.6%で認められた。

入院回数は、なしが166例(48.4%)、1-2回が134例(39.1%)、3-5回が33例(9.6%)、6回以上が9例(2.6%)、回数不明が1例(0.3%)であった。

難治性か否かについての主治医判断については、難治性と判断された症例が144例(42.0%)、難治性ではないと判断された症例が174例(50.7%)で、25例(7.3%)は不明であった。

重症度分類

最大重症度の内訳を表10に示す。重症度は1度が64.4%で最も多かった。重症度4度あるいは5度の重症例は合わせて4.7%であった。

D. 考察

血管腫・血管奇形の有病率は1.5-4.5%と報告されており、その頻度は地域によっても異なる^{3,4)}とされる。本邦における血管腫・血管奇形の患者数や有病率は明らかではない。また、血管腫・血管奇形の実態についてISSVA分類に基づいて疫学的事項を調査した報告は、世界的にみても単施設での研究が散見されるのみである⁵⁻⁸⁾。従って、我々が計画している全国実態調査は、世界初の大規模な多施設共同研究となる。今回の調査は、全国調査を行うにあたってその調査項目や調査方法の妥当性を検証するための予備調査であり、対象症例は「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班」の研究代表者・分担者が所属する5施設の症例（うち2施設が形成外科、3施設が放射線科の症例）に限られた。従って、施設あるいは診療科の偏りによるバイアスが存在していると考えられ、結果の解釈にあたってはこの点に留意する必要がある。しかし、この予備調査自体も多施設の血管奇形患者を対象とした本邦初の疫学的調査であり、これまで明らかでなかった本邦における血管奇形患者の患者背景や診断・治療の実態について、一定の傾向を把握することができた。

血管奇形患者の男女比については、Enjorlasらの成書によればほぼ1:1とされており¹⁾、これに合致する報告も認められる^{5,6)}。一方、我々の検討では女性にやや多い傾向が示された。Leeの報告でも我々の結果と同様にやや女性の方が多く⁷⁾、血管奇形患者の男女比については未だ検討の余地があるものと考えられる。

Mathesらの報告では、血管奇形患者のうち57%が生下時に発症し、これに10歳までに発症した症例も加えると約70%を占める⁸⁾。Yeらの報告では、29%が生下時に発症しており、これに10歳までに発症した症例も加えると約85%を占める⁵⁾。我々の調査では、初発時期が明らかであった症例のうち23%が生下時に発症しており、10歳までに発症した患者を合計すると約70%を占めており、過去の報告と同様に生下時～若年での発症が多いことが示された。

遺伝性の血管奇形は存在するが比較的稀であり、血管奇形の大部分は孤発性とされる⁹⁾。今回の調査でも血管奇形関連の家族歴が認められた症例は1.2%のみであり、大部分は孤発性と考えられた。既往症については様々であり、血管奇形との関連を積極的に疑う特定の既往症は認めなかった。

病変の占居部位については、過去の複数の報告で頭頸部あるいは下肢が最も多く、上肢、体幹がそれに続くという傾向が示されており^{5,7,8)}、今回の調査でも同様の結果が得られた。また、今回の調査では、深部（筋肉骨靭帯など）に進展する病変が70%近くあり、大きさについては10cmを超える病変が40%程度認められた。血管奇形の治療において、病変の大きさや広がり治療効果・予後に関わることが知られており^{3,10,11)}、難治性や重症度との関連を検討する上でもこれらの情報の把握は

重要と思われる。

今回の調査では受診時及び既往症状が認められた症例は94%にのぼり、疼痛および腫脹が最も多く半数近くの症例で認められた。また、機能的障害は11%で認められた。Mathesらは、血管腫・血管奇形患者の症状として、疼痛が51.4%、腫脹が24.0%、整容障害が21.0%、感染が6.9%、出血が11.4%に認められ、機能的障害が27.4%の患者に認められたとしている⁸⁾。これは乳児血管腫をはじめとする血管性腫瘍も含むデータであるため一概に比較はできないが、腫脹を呈した症例の割合が異なる他は概ね同様の傾向と言える。

Schöbinger分類は、AVMの病期分類として広く用いられている。小児期にI期であった症例の4割程度が成人までにIII期以上に進行するとの報告がある¹²⁾。我々の調査ではIII期の症例が約60%を占めていた。病期ごとの割合については報告によって異なるが^{11,13)}、これは施設や診療科による対象患者の違いを反映している可能性がある。

血管奇形の中で、VMが一般的に最も頻度が高いとされる。その割合は血管奇形患者の約37-66%と報告されている^{3,5-8)}。今回の調査対象患者の中でもVMが約64%で最も多く、過去の報告に一致する結果であった。ただし、今回調査では単純型の毛細血管奇形が含まれていない。また、混合型血管奇形の割合は約8-19%と報告されており⁵⁻⁷⁾、これについても今回調査では約8%と類似の結果であった。

血管腫・血管奇形は、病歴と身体所見のみで診断可能な症例も多いとされるが¹⁴⁾、今回の調査では約88%の症例で画像診断が施行されていた。画像診断が用いられる場合、病変の種類や臨床的状況に応じてモダリティを選択することが重要であり、超音波とMRIが最

もよく用いられる^{14,15)}。今回の調査でも超音波・MRIが有用であった症例が多いことが示された。

血管奇形の治療については、VMに対する硬化療法や四肢のAVMに対する塞栓術が未だ保険適応外であるにもかかわらず、今回調査により比較的多数の患者が硬化療法や塞栓術をうけており、治療をうけた患者の多くで良好な治療効果（治癒または改善）が得られている実態が明らかになった。全国調査でのより詳細な現状の把握が待たれる。

重症度分類では1度の症例が64%と最も多く、重症の症例（4、5度）は合わせて約5%にとどまった。一方、主治医の主観により難治性であると判断された症例は42%にのぼった。この理由として、難治性と判断された症例には、症状や機能的障害は比較的軽いものの、治療により根治が得られにくいことや、大きさや部位等の要因により治療の施行自体が困難であるものも含まれることが関与している可能性がある。重症度についての詳細な検討は本研究班にて別途施行する予定である。

E. 結論

今回の予備調査により、多施設の血管奇形患者を対象として、これまで明らかでなかった疫学的情報を得ることができた。また、今回構築したWeb登録システムを用いて全国調査を行うことにより、本邦における血管奇形患者の実態を把握できる見通しが示された。

参考文献

- 1) Enjolras O, Wassef M, Chapot R: Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. 1～18, Cambridge University Press, New York, 2007.
- 2) Mulliken JB, Glowacki J: Hemangiomas and

vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconstr. Surg.*, **69**: 412～422, 1982.

- 3) Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, et al:

Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J. Vasc. Surg.*, **31**: 462～471, 2000.

- 4) Greene AK, Kim S, Rogers GF, et al: Risk of vascular anomalies with Down syndrome. *Pediatrics*, **121**: e135～e140, 2008.

- 5) Ye CS, Pan LX, Huang YB, et al: Clinical analysis of vascular anomalies: a hospital-based retrospective study of 592 patients in southeast China. *Chin. Med. J. (Engl)*, **124**: 3008～3012, 2011.

- 6) Greene AK, Liu AS, Mulliken JB, et al: Vascular anomalies in 5,621 patients: guidelines for referral. *J. Pediatr. Surg.*, **46**: 1784～1789, 2011.

- 7) Lee BB: New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs)--a single centre experience. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **30**: 184～197, 2005.

- 8) Mathes EF, Haggstrom AN, Dowd C, et al: Clinical characteristics and management of vascular anomalies: findings of a multidisciplinary vascular anomalies clinic. *Arch. Dermatol.*, **140**: 979～983, 2004.

- 9) Brouillard P, Vikkula M: Genetic causes of vascular malformations. *Hum. Mol. Genet.*, **16 Spec No. 2**: R140～R149, 2007.

- 10) Mimura H, Fujiwara H, Hiraki T, et al: Polidocanol sclerotherapy for painful venous malformations: evaluation of safety and efficacy

in pain relief. Eur. Radiol., **19**: 2474~2480, 2009.

11) Bo Park K, Soo Do Y, Kim DI, et al:
Predictive factors for response of peripheral
arteriovenous malformations to embolization
therapy: analysis of clinical data and imaging
findings. J. Vasc. Interv. Radiol., **23**: 1478~1486,
2012.

12) Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, et al:
Extracranial arteriovenous malformations: natural
progression and recurrence after treatment. Plast.
Reconstr. Surg., **125**: 1185~1194, 2010.

13) Pompa V, Valentini V, Pompa G, et al:
Treatment of high-flow arteriovenous
malformations (AVMs) of the head and neck with
embolization and surgical resection. Ann. Ital.
Chir., **82**: 253~259, 2011.

14) Lowe LH, Marchant TC, Rivard DC, Scherbel
AJ: Vascular malformations: classification and
terminology the radiologist needs to know. Semin.
Roentgenol., **47**: 106~117, 2012.

15) Dubois J, Alison M: Vascular anomalies: what
a radiologist needs to know. Pediatr. Radiol., **40**:
895~905, 2010.

F 研究発表

論文投稿中

G 健康危険情報

該当なし

H 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

表 1 血管腫・血管奇形の ISSVA 分類 (Enjolras らによる改訂)

| Vascular tumors | Vascular malformations |
|---|---|
| Infantile hemangiomas | Slow-flow vascular malformations: |
| Congenital hemangiomas (RICH and NICH) | Capillary malformation (CM) |
| Tufted angioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome) | Port-wine stain |
| Kaposiform hemangioendothelioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome) | Telangiectasia |
| Spindle cell hemangioendothelioma | Angiokeratoma |
| Other, rare hemangioendotheliomas (epithelioid, composite, retiform, polymorphous, Dabska tumor, lymphangioendotheliomatosis, etc.) | Venous malformation (VM) |
| Dermatologic acquired vascular tumors (pyogenic granuloma, targetoid hemangioma, glomeruloid hemangioma, microvenular hemangioma, etc.) | Common sporadic VM |
| | Bean syndrome |
| | Familial cutaneous and mucosal venous malformation (VMCM) |
| | Glomuvenous malformation (GVM) (glomangioma) |
| | Maffucci syndrome |
| | Lymphatic malformation (LM) |
| | Fast-flow vascular malformations: |
| | Arterial malformation (AM) |
| | Arteriovenous fistula (AVF) |
| | Arteriovenous malformation (AVM) |
| | Complex-combined vascular malformations: |
| | CVM, CLM, LVM, CLVM, |
| | AVM-LM, CM-AVM |

C=capillary; V=venous; L=lymphatic; AV=arteriovenous; M=malformation. RICH=rapidly involuting congenital hemangioma; NICH=noninvoluting congenital hemangioma.

表2 Web症例登録の登録項目と選択肢

| 大項目 | 中項目 | 選択肢 |
|-------------------------------|---|--|
| 患者基本情報 | 生年月 | |
| | 性別 | ①男 ②女 |
| | 初発時期 | ①生下時 ②5歳未満 ③10歳未満・・・ 以下、5歳区切りで85歳未満まで |
| | 併存疾患・既往症 | ①あり（詳細自由記述） ②なし ③不明 |
| | 家族歴（血管奇形に関わるもの） | ①あり（詳細自由記述） ②なし ③不明 |
| 病変部位情報 （多発の場合、 最多5部位まで） | 主な占拠部位 | ①頭頸部 ②上肢 ③下肢 ④体幹部 |
| | 深さ | ①皮膚皮下まで ②筋肉骨靭帯に進展する |
| | 大きさ（長径） | ①10cm以上 ②5cm以上～10cm未満 ③5cm未満 ④不明 ⑤その他自由記述 |
| 症状情報 | 受診時および既往症状 （複数選択可） | ①症状なし ②痛み ③腫れ ④潰瘍 ⑤局所の出血（内出血を含む） ⑥整容障害（主観的評価） ⑦感染 |
| | 機能的障害（複数選択可） | ①中枢神経機能・末梢神経機能（疼痛を含まない） ②眼瞼眼球機能 ③呼吸機能・心機能 ④咀嚼機能・嚥下機能 ⑤構音機能・鼻機能 ⑥耳機能 ⑦手部・上肢機能 ⑧下肢機能（膝関節以下） ⑨下肢機能（膝関節より上） ⑩体幹・生殖器機能 ⑪全身の出血傾向 ⑫その他自由記述 |
| | Schöbinger病期（AVMの場合） | ①I期（静止期）：皮膚紅潮、温感 ②II期（拡張期）：血管雑音、拍動音の聴取、増大 ③III期（破壊期）：疼痛、潰瘍、出血、感染 ④IV期（代償不全期）：心不全 ⑤判定困難 |
| 診断情報 | 単純型（複数選択可） | ①VM ②AVM ③LM |
| | 混合型（複数選択可） | ①VM ②AVM ③LM ④CM |
| | 症候群（複数選択可） | ①Klippel-Trenaunay症候群 ②Parkes Weber 症候群 ③その他自由記述 |
| | 診断の根拠（複数選択可） | ①臨床診断 ②画像診断 ③病理診断 |
| | 診断に有用であった画像診断 （複数選択可） | ①超音波 ②MRI ③CT ④核医学 ⑤血管造影 ⑥単純レントゲン写真 ⑦無し |
| 治療情報 （当該施設での 治療について） | 他院での治療 | ①なし ②あり ③不明 |
| | 切除（再建）術 | ①なし ②1-2回 ③3-5回 ④6回以上 ⑤回数不明 |
| | 硬化療法 | |
| | 塞栓術 | |
| | レーザー治療 | |
| | 保存的治療（薬物・圧迫療法） | ①なし ②あり ③不明 |
| | 治療の転帰 | ②治癒 ③改善 ④不変 ⑤悪化 ⑥不明 |
| | 入院回数 | ①なし ②1-2回 ③3-5回 ④6回以上 ⑤回数不明 |
| 難治性か否か（主治医判断） | ①難治性（難治性と判断した理由 自由記述） ②難治性ではない ③不明 | |
| 重症度 | 重症度分類（ http://www.dicomcast.com/va/index.html ）に基づいて最大重症度を算出 | |

表3 初発時期

| 初発時期 | n | % |
|--------|----|------|
| 生下時 | 54 | 23.3 |
| 0-4歳 | 54 | 23.3 |
| 5-9歳 | 30 | 12.9 |
| 10-14歳 | 26 | 11.2 |
| 15-19歳 | 13 | 5.6 |
| 20-24歳 | 11 | 4.7 |
| 25-29歳 | 5 | 2.2 |
| 30-34歳 | 12 | 5.2 |
| 35-39歳 | 9 | 3.9 |
| 40-44歳 | 4 | 1.7 |
| 45-49歳 | 7 | 3.0 |
| 50-54歳 | 1 | 0.4 |
| 55-59歳 | 1 | 0.4 |
| 60-64歳 | 1 | 0.4 |
| 65-69歳 | 2 | 0.9 |
| 70-74歳 | 1 | 0.4 |
| 75-79歳 | 0 | 0.0 |
| 80-84歳 | 1 | 0.4 |

表4 病変の主な占居部位、深さ、大きさ

| | n | % |
|------------|-----|------|
| 主な占居部位 | | |
| 頭頸部 | 132 | 35.5 |
| 上肢 | 56 | 15.1 |
| 下肢 | 134 | 36.0 |
| 体幹 | 50 | 13.4 |
| 病変の深さ | | |
| 皮膚皮下まで | 117 | 34.1 |
| 筋肉骨靭帯などに進展 | 251 | 73.2 |
| 未入力 | 4 | 1.2 |
| 病変の大きさ | | |
| ≥ 10 cm | 159 | 46.4 |
| 5 - 10 cm | 87 | 25.4 |
| < 5 cm | 121 | 35.3 |
| 不明 | 2 | 0.6 |
| 未入力 | 3 | 0.9 |

表 5 症状および機能的障害

| | n | % |
|---------------|-----|------|
| 症状 | | |
| なし | 22 | 6.4 |
| 疼痛 | 164 | 47.8 |
| 腫脹 | 166 | 48.4 |
| 潰瘍 | 14 | 4.1 |
| 局所の出血 | 29 | 8.5 |
| 整容障害 | 103 | 30.0 |
| 感染 | 7 | 2.0 |
| 機能的障害 | | |
| 中枢神経機能・末梢神経機能 | 0 | 0.0 |
| 眼瞼眼球機能 | 4 | 1.2 |
| 呼吸機能・心機能 | 3 | 0.9 |
| 咀嚼機能・嚥下機能 | 3 | 0.9 |
| 構音機能・鼻機能 | 4 | 1.2 |
| 耳機能 | 1 | 0.3 |
| 手部・上肢機能 | 5 | 1.5 |
| 下肢機能（膝関節以下） | 9 | 2.6 |
| 下肢機能（膝関節より上） | 2 | 0.6 |
| 体幹・生殖器機能 | 1 | 0.3 |
| 全身の出血傾向 | 3 | 0.9 |
| その他 | 3 | 0.9 |

%は全症例の中で各症状あるいは機能的障害が認められた症例の割合を示す

表 6 AVM 患者の Schöbinger 病期分類

| 病期 | n | % |
|-------|----|------|
| I 期 | 6 | 9.8 |
| II 期 | 17 | 27.9 |
| III 期 | 37 | 60.7 |
| IV 期 | 1 | 1.6 |

表7 診断名

| 診断名 | n | % |
|----------------------|-----|------|
| 単純型 | | |
| VM | 221 | 64.4 |
| AVM | 71 | 20.7 |
| LM | 22 | 6.4 |
| VMおよびAVM | 1 | 0.3 |
| VMおよびLM | 1 | 0.3 |
| 混合型 | | |
| CVM | 2 | 0.6 |
| CLM | 0 | 0.0 |
| LVM | 4 | 1.2 |
| CLVM | 3 | 0.9 |
| AVM-LM | 1 | 0.3 |
| CM-AVM | 3 | 0.9 |
| Klippel-Trenaunay症候群 | 9 | 2.6 |
| Parkes Weber 症候群 | 5 | 1.5 |

表8 診断の根拠および診断に有用であった画像検査

| | n | % |
|---------------|-----|------|
| 診断の根拠 | | |
| 臨床診断 | 285 | 83.1 |
| 画像診断 | 301 | 87.8 |
| 病理診断 | 10 | 2.9 |
| 診断に有用であった画像検査 | | |
| 超音波 | 236 | 68.8 |
| MRI | 301 | 87.8 |
| CT | 35 | 10.2 |
| 核医学 | 0 | 0.0 |
| 血管造影 | 81 | 23.6 |
| 単純レントゲン写真 | 3 | 0.9 |

%は全症例の中で各項目に該当する症例数の割合を示す

表 9a 当該施設での治療

| | 1-2回 | 3-5回 | 6回以上 | 回数不明 | 計 |
|-------|------------|-----------|----------|----------|-----|
| 切除 | 31 (75.6) | 9 (22.0) | 0 (0) | 1 (2.4) | 41 |
| 硬化療法 | 125 (76.2) | 30 (18.3) | 9 (5.5) | 0 (0) | 164 |
| 塞栓術 | 11 (84.6) | 2 (15.4) | 0 (0) | 0 (0) | 13 |
| レーザー | 0 (0) | 0 (0) | 6 (85.7) | 1 (14.3) | 7 |
| 保存的治療 | - | - | - | - | 58 |

()内の数値は各治療を受けた症例内での割合(%)を示す

表 9b 治療の転帰

| | 治癒 | 改善 | 不変 | 悪化 | 不明 | 未入力 |
|-------|---------|------------|-----------|---------|---------|---------|
| 切除 | 4 (6.3) | 33 (51.6) | 22 (34.4) | 2 (3.1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 硬化療法 | 3 (1.8) | 139 (84.8) | 17 (10.4) | 4 (2.4) | 1 (0.6) | 0 (0) |
| 塞栓術 | 0 (0) | 10 (76.9) | 3 (23.1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| レーザー | 0 (0) | 6 (85.6) | 1 (14.3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 保存的治療 | 3 (5.1) | 35 (60.3) | 17 (29.3) | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (1.7) |
| 全体 | 7 (3.2) | 173 (79.4) | 31 (14.2) | 4 (1.8) | 2 (0.9) | 1 (0.5) |

()内の数値は各治療を受けた症例内での割合(%)を示す

表 10 最大重症度

| 重症度 | n | % |
|-----|-----|------|
| 1度 | 221 | 64.4 |
| 2度 | 64 | 18.7 |
| 3度 | 42 | 12.2 |
| 4度 | 12 | 3.5 |
| 5度 | 4 | 1.2 |

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班患者実態調査および治療法の研究
平成 24 年度 研究報告書

血管腫・血管奇形の全国疫学調査に向けての予備調査結果

—重症度と難治性の分析—

| | | |
|-------|-------|------------------------------|
| 研究協力者 | 力久 直昭 | （千葉大学医学部附属病院形成美容外科 助教） |
| 研究代表者 | 三村 秀文 | （川崎医科大学放射線医学（画像診断 2） 教授） |
| 研究協力者 | 松井 裕輔 | （川崎医科大学放射線医学（画像診断 2） 臨床助教） |
| 研究分担者 | 大須賀慶悟 | （大阪大学医学系研究科放射線医学 講師） |
| 研究分担者 | 秋田定伯 | （長崎大学医学部・歯学部附属病院形成外科 講師） |
| 研究協力者 | 渡部 茂 | （川崎医科大学放射線医学（画像診断 1） 講師） |
| 研究分担者 | 佐々木了 | （KKR 札幌医療センター斗南病院形成外科 センター長） |

研究要旨

本研究班は、血管腫・血管奇形の実態を明らかにし難病としての施策に役立てる基盤形成を研究の目的としている。今回、班員の所属する 5 施設において 2011 年に診療した血管腫・血管奇形症例について疫学的調査を行った。主治医が難治性であると判断した症例は全体の 42.0%を占め、研究班の作成した「血管腫・血管奇形重症度分類素案」で重症と診断された症例は全体の 4.7%だった。このことから難治性症例が必ずしも重症例でないことが示された。この疾患群が医療費助成の対象疾患に選定されるためには、難治性と重症度について明確な基準を策定し、さらに難治性と重症の二つの要素を満たす症例数を適正な人数に近づけることが必要であることがわかった。今回の疫学的調査は予備調査であり、この結果を踏まえた本邦初の全国調査を今後行う予定である。

A 研究目的

厚生労働省の難病対策委員会は 2013 年 1 月 17 日、難病対策の見直しと新法制化に向けた最終報告案をまとめた。医療費助成の対象疾患を現在の 56 から 300 疾患以上に増やす予定で、来年度以降の成立を目指す新法の制定後の政令で新たな対象疾患が決まる。

血管腫・血管奇形の発生頻度に関する国内での報告はなく、海外でも詳しい実態調査は

行われていない。本研究班は患者実態調査と治療方法の研究を行っている。血管腫・血管奇形の実態を明らかにし、難病としての施策に役立てる基盤形成を研究目的のひとつとしている。全国調査によって施策実行ための基本的データの収集を計画しているが、その前のパイロットスタディとして研究班員の所属する複数施設を対象とした予備調査を 2012 年 11 月・12 月に行った。予備調査結果の概

要とその調査で使用した症例の重症度分類（総括研究報告書資料として添付されている）について検討を行ったので報告する。

B 研究方法

2012年11月から2カ月間、間に研究班所属医師が対象患者のデータをWeb登録した。調査対象となった患者は2011年1月～12月までの間に研究班5施設で診療を行った血管腫・血管奇形患者343例（男性130例、女性213例）であった。乳児血管腫例、毛細血管奇形（いわゆる単純性血管腫）単独の症例は除外した。Web登録に参加した施設は長崎大学病院、大阪大学附属病院、千葉大学附属病院、川崎医科大附属病院、川崎医科大学附属川崎病院の5施設であった。

Web登録を行ったデータは以下の項目とした。生年月、性別、初発時期、併存疾患、既往症、家族歴、病変の主な占拠部位、病変の深さ、病変の大きさ（長径）、受診時症状および既往症状、動静脈奇形の場合 Schöbinger 病期 1)、診断名、診断の根拠、診断に有用だった画像診断、治療歴と治療回数（手術・硬化療法・塞栓術・レーザー治療・保存療法の有無）、入院回数、治療の転帰、難治性か否か（主治医判断）、血管腫・血管奇形の重症度（表 1 a、b）についてデータを収集した。

「血管腫・血管奇形の重症度分類」は難治性血管腫・血管奇形についての研究班が議論を重ね作成したもので、整容面 11 項目、機能面 15 項目についてそれぞれ 1～5 度の分類基準を設定している。各症例についてこれら 26 項目について当てはまる症状をすべて Web 上で選択登録し、そのうち最大値をその患者の重症度とするシステムを構築した。

収集したデータを「重症度」と「難治性か否か（主治医判断）」に着目して分析し、重症例の臨床的な特徴、難治性症例の臨床的特徴について検討した。各項目を Pearson の χ^2 検定または Mann-Whitney の U 検定を用いて検定した。

（倫理面への配慮）

血管腫・血管奇形患者の全国実態調査とその予備調査は、研究代表者・分担者施設倫理審査委員会の承認を得て行った。調査は後ろ向き観察研究であり、インフォームド・コンセントは取得しなかった。症例登録データは連結可能匿名化し、患者カルテ番号、氏名、匿名番号の対応表は各施設の担当者が管理した。公開するデータに個人情報に含まれない。Web登録システムは ISO27001/ISMS 認証（一般財団法人日本情報経済社会推進協会による情報セキュリティマネジメントに対する第三者適合性評価制度）を取得している業者に委託した。

C 結果

登録された 343 例のうち重症度 1 度の症例は 221 例(64.4%)、重症度 2 度の症例は 64 例(18.7%)、重症度 3 度は 42 例(12.2%)、重症度 4 度は 12 例(3.5%)、重症度 5 度は 4 例(1.2%)であった（図 1）。「重症度 5 度」、「重症度 4 度」の症例群を「重症度が 1～3 度」の症例群と比較検定し有意差（有意水準 1%、P 値 < 0.01）を認めた項目は、初発時期、病変の深さ、病変の大きさ（長径）、一症例で病変の占める部位数、重症度が複数登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、塞栓術の回数、レーザー治療の回数、治療の転帰、難治性か否か（主治医判断）との関係、であ

った。

一方、難治性症例は144例(42.0%)、非難治性症例は174例(50.7%)、不明は25例(7.3%)であった(図2)。難治性症例群と非難治性症例群を比較検定し有意差(有意水準1%、 P 値 <0.01)を認めた項目は、初発時期、病変の深さ、病変の大きさ(長径)、一症例で病変の占める部位数、複数重症度が登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、診断に有用だった画像診断、硬化療法の回数、入院回数、治療の転帰、重症度との関係であった。

D. 考察

1972年に当時の厚生省(現厚生労働省)は「難病対策要綱」で①原因不明、治療方法未確立で後遺症を残すおそれが少なくない疾患。②経過が慢性にわたり、経済的問題のみならず介護等に著しく人手を要するため家族の負担が重く、精神的にも負担の大きい疾患を難病と整理した。本年1月17日厚生労働省の難病対策委員会は、難病対策の見直しと新法制化に向けた最終報告案をまとめ、患者数がおおむね人口の0.1%(約12万人)以下、一定の診断基準があるなどの新たな条件で助成対象を選び直すことになった。また一方で医療費助成の総事業費は毎年増加しており都道府県の大幅な超過負担が続いているため、患者の重症度に応じた医療費助成の傾斜配分、収入に応じた自己負担も求められている。

本研究は2013年に施行予定の本調査の前に、パイロットスタディとして5施設からのデータを取集し分析を行った。あわせてWeb登録システム入力操作性の検証と研究班内で討議のうえ作成した「血管腫・血管奇形重症度分類」の実用性を検証した。この重症度分

類の作成にあたり、機能的評価と整容的評価の重症度の重みに関するバランスに配慮した。また労災補償保険法障害等級表2)、NYHAの心機能分類3)、障害年金制度の耳・鼻・口の障害に対する障害認定基準4)などを参考に、本疾患による障害と外傷や脳梗塞など他疾患に起因する障害とのバランスも考慮し、本分類について社会的なコンセンサスが得られやすいよう配慮した。

今回の予備調査で登録された343例中重症度1度に分類された症例は221例(64.4%)、重症度2度の症例は64例(18.7%)、重症度3度は42例(12.2%)、重症度4度は12例(3.5%)、重症度5度は4例(1.2%)であった。また重症度分類の各項目に別にみても重症度1度の症例が数多く占め、重症度が高くなるにつれその症例数が少なる傾向を認めた。重症度3度が極端に多く突出した分布を示すといった好ましくない分布の偏りは認めなかった(図1、表1)。症例の重症度が高くなるほど複数の整容的または機能的障害を重複して罹患しやすいことも明らかになった。

重症度5度の4例中4例が難治性に分類され、重症度4度の12例中11例が難治性に分類された。重症度が4度または5度の症例群と難治性の症例群ではともに、初発時期、病変の深さ、病変の大きさ(長径)、1症例で病変の占める部位数、複数の重症度が登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、治療の転帰の項目で軽症例や非難治性群に比べて有意差を認めた。このことから重症例と難治性症例には臨床症状(初発時期・複数の症状を呈すること)・病変の深度と範囲・治療転帰などで共通点を持つことが示された(表2)。

しかし一方で、難治性症例 144 例の中で重症度 5 度または 4 度の症例は 15 例であり、その割合は 10%程度であった。難治性症例であっても必ずしも重症度が高いとは言えないことが示された。研究班は「症状の重症度」を定義することで「疾患の難治性」に客観的な指標を与えることが可能になると当初考えていたが、この予想と異なる結果となった。重症度は疾患治療の困難さとは結びついておらず、主治医の判断する「難治性」の指標にならないことがわかった。

主治医が患者を難治性と判断する根拠には、病勢や患者背景により加療困難な「不能」、あるいは治療に反応しない「不応」という 2 つの要素がある 5)。今回のデータからは、筋層もしくは骨に達する症例、若年発症例、Klippel-Trenaunay 症候群や Parkes Weber 症候群の症例、入院回数の多い症例、加療後に症状が不変もしくは増悪した症例で主治医が難治性と判断しやすい傾向が示された。

難治性/非難治性の分類とわれわれの作成した重症度分類に「難治性症例＝重症例」といった一対一対応の関係は認められなかった。血管腫・血管奇形は、初期の検査・診断時に無症状であることが少なくない疾患であり、その治療経過において不能あるいは不応となることが多い疾患であるということが「難治性症例＝重症例」とならない理由だと考えられる。また今回の研究結果は、診療を行っても直接病変の改善に結びつけることが困難なために、経年的に重症化していく血管腫・血管奇形の臨床経過の特殊性を示唆しているものと考えられた。

血管腫・血管奇形患者のなかで重症と診断される症例と難治性と判断される症例は、異なる要素として存在していることが明らかに

なった。そのため難病指定においては、難治性と重症という 2 つの要素をもった症例を抽出する必要がある。今後、重症度分類策定において難治性と重症という 2 つの要素を満たす症例を適正な人数に近づけることを目標に重症度分類を見直し調整する必要があると考えられた。

「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究」班の活動は、血管腫・血管奇形診療ガイドラインの作成、難治性血管奇形診断基準素案の作成、血管腫・血管奇形疾患の啓蒙のための疾患情報ホームページの作成など多岐わたる。

多施設協力体制で行う、本邦初の血管腫・血管奇形患者の実態調査も研究班の主要な研究活動である。この調査結果をもとに治療指針を作成し、患者に対する施策を実行するための基本データも作成する計画である。手術と並んで硬化療法・塞栓術が血管奇形に対しては有効と考えられ、実際に多くの臨床成績を上げている。しかし本邦ではその多くが保険認可されておらず、治療上の重要な問題となっている。本邦で現実に施行されている手術・硬化療法・塞栓術の施行件数を把握することは、硬化療法・塞栓術の保険認可の上で重要なデータとなると予想される。

E. 結論

血管腫・血管奇形の治療法開発・承認、難治性疾患としての病態把握のための基盤形成を研究班は目指している。今回の研究の結果をふまえて全国規模の疫学調査を本年予定している。日本形成外科学会認定施設、教育関連施設、日本 IVR 学会 IVR 専門医修練認定施設に調査へ参加を依頼する予定である。

参考文献

- 1) Kohout, M.P., Hansen, M., Pribaz, J.I., Mulliken, J.B.: Arteriovenous malformation of the head and neck: natural history and management. *Plast. Reconstr. Surg.*, 102:643～654, 1998.
- 2) 厚生労働省：労働者災害補償保険法施行規則 別表第一 障害等級表。
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/rousaihoken03/index.html>, 2013.3.8.
- 3) American Heart Association: the New York Heart Association (NYHA) Functional Classification. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp, 2013.3.8.
- 4) 日本年金機構：国民年金・厚生年金保険 障害認定基準。

<http://www.nenkin.go.jp/n/www/service/detail.jsp?id=6761>, 2013.3.8

- 5) 日本肝臓学会：肝臓診療マニュアル(2版). 118～121, 医学書院, 東京, 2010.

F 研究発表

学会発表

血管腫・血管奇形患者症例群の重症度分類と複数施設の協力体制で行った疫学的集計についての報告 第56回日本形成外科学会総会・学術集会, 東京, 2013年4月3～5日

G 健康危険情報

該当なし

H 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

図1 総合重症度の占める割合

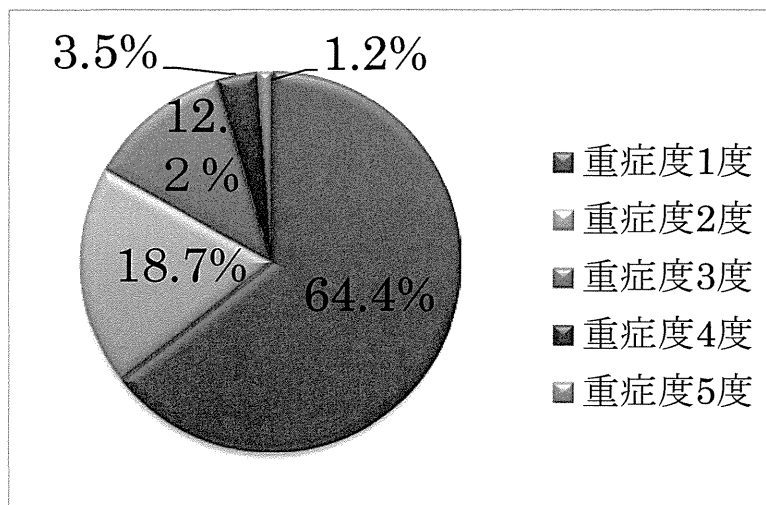


図2 難治性症例と非難治性症例の占める割合

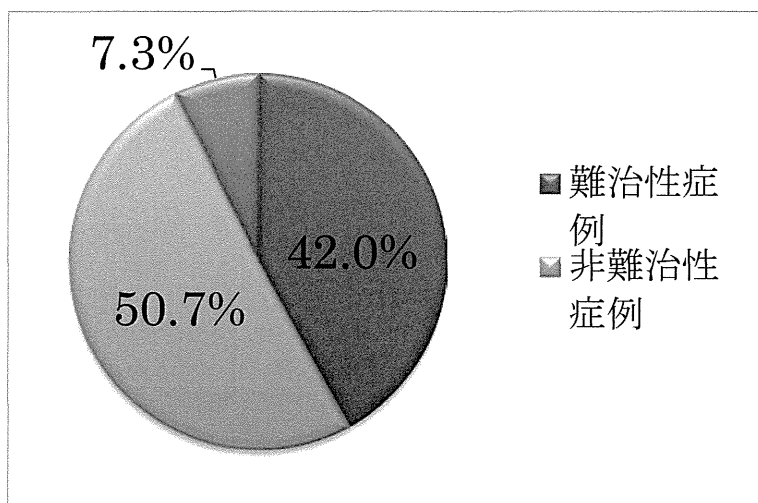


表 1

各項目別にみた重症度の人数

| | 1度 (人) | 2度(人) | 3度(人) | 4度(人) | 5度(人) |
|-------------|-----------|-------|-------|-------|-------|
| 整容障害 頭部 | 2 | 2 | 0 | 0 | |
| 整容障害 顔面頸部 | 30 | 16 | 9 | 5 | |
| 整容障害 眼瞼 | 2 | 0 | 1 | 0 | |
| 整容障害 鼻 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 整容障害 口唇 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| 整容障害 耳 | 1 | 3 | 0 | | |
| 整容障害 手部 | 5 | 0 | 1 | | |
| 整容障害 上肢 | 10 | 1 | 0 | 2 | |
| 整容障害 体幹 | 16 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| 整容障害 大腿 | 14 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 整容障害 下腿 | 13 | 6 | 8 | 0 | 2 |
| 中枢・末梢神経 | 96 | 14 | 3 | 0 | 0 |
| 眼瞼・眼球機能 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 鼻機能 | | | 0 | | |
| 耳機能 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸機能・心機能 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 咀嚼機能・嚥下機能 | | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 構音機能 | | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 手部・上肢機能 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 下腿機能 | 6 | 9 | 4 | 1 | 1 |
| 体幹機能 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| 大腿機能 | | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 出血および出血の可能性 | 12 | 1 | 5 | 3 | 0 |
| 感染および感染の可能性 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| 難治性皮膚潰瘍 | 2 | 1 | 5 | 0 | 0 |
| 凝固能異常 | | | 2 | 1 | 0 |

表 2

重症群（重症度4度と5度）と難治性群の共通点

| それぞれの比較群と（軽症群または非難治性群と比較して）有意差を認めなかった項目 | 比較対象と有意差を認めた項目 |
|--|---|
| 性別、病変の主な占拠部位、動静脈奇形の場合 Schöbinger病期、診断名、他院での治療の有無、手術回数、保存的治療の有無 | 初発時期、病変の深さ、病変の大きさ（長径）、1症例で病変の占める部位数、重症度が複数登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、治療の転帰 |

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服事業（難治性疾患克服研究事業）
難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班患者実態調査および治療法の研究
平成 24 年度 分担研究報告書

診療報酬記録からみた 難治性血管腫・血管奇形関連患者数の把握の試み

研究分担者 田中 純子
(広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授)

研究要旨

20 の健康保険組合に加入している本人および家族 913,366 人（対象年齢：0 歳～74 歳）の診療報酬記録（レセプト）データ（2010 年 1 月～2011 年 12 月）を元に、難治性血管腫・血管奇形患者数の推計を試みた。

本年度は、標準病名に【血管腫、リンパ管腫、静脈奇形、母斑、動静脈奇形（AVM）、血管奇形、スタージ・ウェーバ症候群、クリッペル・トレノネー症候群、クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群、先天性動静脈瘤、先天性動静脈瘻】を含むものを抽出し、そのうち疑いフラグがあるもの及び明らかに難治性血管腫・血管奇形でない疾病を除外して推計を試みた。

個人識別 ID 別、時系列別に詳細に検討し、期間有病率を算出し、患者数の推計に用いた。同一患者で複数病名の診断がつくケースがあるため、同一患者で複数の疾病をカウントする場合（多重カウントあり）と、同一患者で 1 つの疾病としてカウントする場合（多重カウントなし）に分けて推計を行った。

その結果、2010.1～2011.12 の 2 年間において、多重カウントなしの場合では、推計患者数 178,542 人に対し、標準病名から疾患部位が特定できる疾病の診断がつくのは 76,699 人（95%CI: 54,446-98,952 人）、標準病名から疾患部位が特定できない疾病の診断がつくのは 101,843 人（95%CI: 79,039-124,648 人）となった。

2010.1～2011.12 の期間 2 年における推計患者数 178,542 人は、2011 年と 2010 年の推計患者数の合計 240,008 人の 74.4%であった。このことは 2010 年と 2011 年の両年において受診している患者が 25.6%であることが推定され、長期的・継続的に受診している患者は多くない事を示唆している。

今回対象とした標準病名には難治性血管腫・血管奇形関連の患者が含まれているが、今後、条件の絞り込み及び対象データを 3 年分とした解析を行う予定である。

【協力研究者】

大久真幸 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 研究員

A 研究目的

患者数の把握が困難である、難治性血管腫・血管奇形疾患関連患者数を、健康保険組合に加入している本人および家族の全診療報酬記録（以下レセプト）のデータから推計することを試みた。

B 研究方法

1) 解析対象

20 の健康保険組合に属する本人および家族 913,366 人（対象年齢：0 歳~74 歳）の全診療報酬記録（レセプト）データ（対象期間 2010 年 1 月~2011 年 12 月）を解析対象とした（なお、健康保険組合は全国約 1,500 あり、その対象者数は約 3,000 万人である）。

解析対象とした年齢分布を日本全体の年齢分布（2010 年国勢調査より推計された 2011 年日本人人口）と比較すると、高齢者の割合が低いことがわかる（図 1）。

全レセプトより、標準病名に【血管腫、リンパ管腫、静脈奇形、母斑、動静脈奇形 (AVM)、血管奇形、スタージ・ウェーバ症候群、クリッペル・トレノネー症候群、クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群、先天性動静脈瘤、先天性動静脈瘻】が記載されたレセプトを抽出した（11,598 例、31,417 レセプト）。

次に、疑いフラグが付加された 1,769 例（2,427 レセプト）、及び、難治性血管腫・血管奇形ではないと考えられる標準病名を持つ 8,446 例（22,365 レセプト）を除外した。65 歳以上については、17 例（37 レセプト）と解析対象者数が少ないため除外し、今回の推計は 64 歳以下とした。最終的に 1,820 例（6,587 レセプト）を解析対象とした。

2) 解析方法

解析対象を 10 歳きざみの年齢階級別、性別に集計した。また、下記に示す①疾患部位が特定できるか否か別②期間別③疾病数の多重カウントのありの場合・なしの場合で集計し、その結果とデータベース登録者数から算出した期間有病率（95%信頼区間）および国勢調査人口を元に、推計患者数を算出した。

① 疾患部位が特定できる場合と、特定できない場合について

個人識別 ID 別、時系列別に検討し、最終的に「標準病名によって疾患部位が特定できるか否か」について判断し、疾患部位が特定できる疾病（特定可）と、特定できない疾病（特定不可）に分けて推計を行った。

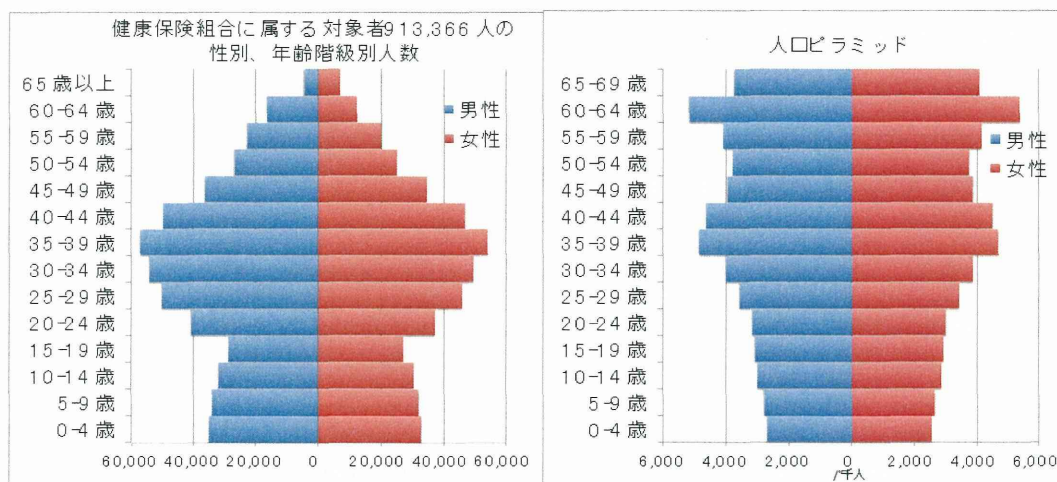


図 1 2010-2011 年における対象者の各階級の最大数(左)と 2011 年 10 月時の人口ピラミッド (右)

② 期間別について

期間を2年間(2010.1~2011.12)とした場合と、期間を1年間(2011.1~2011.12、2010.1~2010.12)とした場合の3通りに分けて推計を行った。

③ 疾病数の(多重カウントあり)と、(多重カウントなし)について

同一患者で複数病名の診断がつくケースがあるため、同一患者で複数の疾病をカウントする場合(多重カウントあり)と、同一患者で1つの疾病としてカウントする場合(多重カウントなし)に分けて推計を行った。

多重カウント有りでは、同一患者で疾患部位の特定できる疾病と特定できない疾病の両方を持つ場合がある。この場合は、疾患部位が特定できるとしてカウントした。

本研究において解析対象となる標準病名をAppendixのリスト1(標準病名から疾患部位が特定できるもの)とリスト2(標準病名から疾患部位が特定できないもの)に分類した。また、今回の解析の対象から除外した標準病名をリスト3にまとめた。

C 結果

1) 多重カウントなしの場合

(1) 推計患者数 全体

多重カウントなしの場合における疾患部位特定可否別、期間別の推計患者数を表1に示す。2010年1月から2011年12月までの2年間において、推計患者数178,542人に対し、標準病名から疾患部位が特定できる疾病の診断がつくのは76,699人(95%CI: 54,446-98,952人)、標準病名から疾患部位が特定できない疾

病の診断がつくのは101,843人(95%CI: 79,039-124,648人)となった。

2010.1~2011.12の期間2年における推計患者数178,542人は、2011年と2010年の推計患者数の合計240,008人の74.4%であった。

表1 推計患者数全体(多重カウントなしの場合)

| | 2010-2011年 | 2011年 | 2010年 |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 特定可+特定不可 (95%CI) | 178,542 (146,445~210,638) | 110,643 (85,952~135,333) | 129,365 (102,943~153,786) |
| 特定可 (95%CI) | 76,699 (54,446~98,952) | 48,001 (30,943~65,058) | 62,111 (43,060~81,162) |
| 特定不可 (95%CI) | 101,843 (79,039~124,648) | 62,642 (45,123~80,161) | 67,254 (49,211~85,297) |

(2) 推計患者数 性・10歳年齢階級別

性・10歳年齢階級別の推計患者数を示す(表2-4)。また、表2で示した疾患部位特定可及び特定不可の合計の性・年齢別推計患者数推について、期間別のグラフを示す(2010.1~2011.12の期間2年(図2)、2011年(図3)、2010年(図4))。

いずれの期間においても推計患者数は年齢別では0-9歳が多く、男女別では女性が多かった。

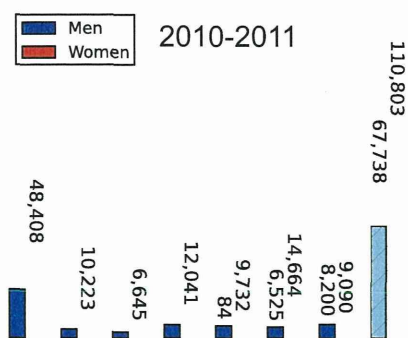


図2 多重カウント無しの場合の疾患部位特定可及び、特定不可の合計の推計患者数(2010-2011年)