

図3 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(2011年)



図4 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年)

2) 多重カウント有りの場合

(1) 推計患者数 全体

疾病の多重カウントありの場合の推計患者数を表5に示す。推計患者208,732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99,836人(95%CI: 75,141-124,532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108,896人(95%CI: 85,641-132,150人)となった。

表5 推計患者数(多重カウントありの場合)

	2010-2011年	2011年	2010年
特定可+特定不可 (95%CI)	208,732 (174,651~242,814)	129,365 (102,943~155,786)	127,152 (100,244~154,061)
特定可 (95%CI)	99,836 (75,141~124,532)	62,111 (43,060~81,162)	61,083 (41,588~80,579)
特定不可 (95%CI)	108,896 (85,641~132,150)	67,254 (49,211~85,297)	66,069 (47,758~84,380)

(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6-8)。多重カウントありの場合においても、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。

D. 結論と考察

今回、比較的規模が大きく全国に支店を持つ事業所が加入している健康保険組合の本人および家族の2010~2011年における全レセプトデータをもとにした患者数の推定を試みた。その結果、多重カウントなしの場合において、2010~2011年の2年間における64歳以下の推計患者数は178,542人(95%CI: 146,445 - 210,638人)と算出され、このうち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。

また、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。

E 研究発表

該当なし

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

表 2 疾患部位特定可及び特定不可の合計 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント無しの場合)

	2010-2011年			2011年			2010年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9歳 (95%CI)	77,699 (70,845-84,553)	29,291 (26,302-32,279)	48,408 (44,543-52,273)	50,862 (45,350-56,375)	18,263 (15,912-20,614)	32,599 (29,438-35,760)	49,756 (44,206-55,305)	19,554 (17,089-22,018)	30,202 (27,116-33,287)
10-19歳 (95%CI)	15,437 (12,038-18,835)	5,214 (3,797-6,630)	10,223 (8,241-12,205)	11,190 (8,300-14,080)	3,797 (2,590-5,004)	7,393 (5,709-9,076)	8,280 (5,755-10,804)	2,695 (1,659-3,731)	5,585 (4,096-7,074)
20-29歳 (95%CI)	10,120 (7,696-12,545)	3,475 (2,471-4,479)	6,645 (5,225-8,066)	6,021 (4,174-7,867)	1,998 (1,244-2,751)	4,023 (2,930-5,116)	6,034 (4,131-7,937)	2,081 (1,296-2,866)	3,953 (2,835-5,071)
30-39歳 (95%CI)	19,891 (16,342-23,440)	7,850 (6,280-9,419)	12,041 (10,062-14,020)	10,818 (8,227-13,408)	4,621 (3,432-5,810)	6,197 (4,795-7,599)	12,840 (9,962-15,718)	5,142 (3,862-6,421)	7,698 (6,100-9,297)
40-49歳 (95%CI)	16,915 (13,291-20,540)	7,184 (5,525-8,843)	9,732 (7,765-11,698)	10,280 (7,449-13,111)	4,689 (3,349-6,030)	5,590 (4,100-7,081)	10,357 (7,486-13,227)	4,223 (2,930-5,515)	6,134 (4,536-7,712)
50-59歳 (95%CI)	21,189 (15,977-26,401)	6,525 (4,504-8,547)	14,664 (11,473-17,854)	12,096 (8,230-15,962)	3,487 (2,030-4,944)	8,609 (6,200-11,019)	12,404 (8,338-16,471)	4,174 (2,538-5,810)	8,230 (5,799-10,660)
60-64歳 (95%CI)	17,291 (10,256-24,325)	8,200 (5,051-11,350)	9,090 (5,206-12,975)	9,375 (4,222-14,528)	5,046 (2,575-7,518)	4,329 (1,647-7,010)	11,366 (5,578-17,155)	4,154 (1,897-6,411)	7,213 (3,681-10,744)
全体 (95%CI)	178,542 (146,445-210,638)	67,738 (53,930-81,547)	110,803 (92,515-129,092)	110,643 (85,952-135,333)	41,902 (31,133-52,671)	68,741 (54,820-82,662)	111,037 (85,456-136,617)	42,023 (31,273-52,772)	69,014 (54,183-83,845)

表 3 疾患部位特定可 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント無しの場合)

	2010-2011年			2011年			2010年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9歳 (95%CI)	21,906 (18,239-25,573)	9,338 (7,647-11,028)	12,568 (10,592-14,545)	14,998 (11,980-18,016)	6,246 (4,869-7,622)	8,752 (7,110-10,394)	15,311 (12,212-18,409)	7,059 (5,577-8,541)	8,252 (6,636-9,868)
10-19歳 (95%CI)	8,019 (5,547-10,491)	3,208 (2,097-4,320)	4,811 (3,450-6,171)	6,195 (4,025-8,364)	2,498 (1,519-3,477)	3,696 (2,506-4,887)	4,037 (2,253-5,822)	1,659 (846-2,471)	2,379 (1,407-3,351)
20-29歳 (95%CI)	3,953 (2,422-5,483)	1,737 (1,027-2,447)	2,215 (1,395-3,036)	2,126 (1,017-3,235)	888 (386-1,390)	1,238 (631-1,844)	2,880 (1,554-4,206)	1,233 (629-1,838)	1,647 (925-2,369)
30-39歳 (95%CI)	11,448 (8,753-14,142)	4,579 (3,380-5,778)	6,869 (5,373-8,364)	6,746 (4,697-8,794)	3,027 (2,065-3,990)	3,718 (2,632-4,804)	7,141 (4,993-9,289)	2,902 (1,941-3,864)	4,238 (3,052-5,425)
40-49歳 (95%CI)	9,275 (6,591-11,958)	3,891 (2,670-5,112)	5,383 (3,921-6,846)	5,508 (3,443-7,573)	2,195 (1,278-3,112)	3,313 (2,165-4,460)	5,748 (3,603-7,892)	2,575 (1,566-3,584)	3,173 (2,038-4,308)
50-59歳 (95%CI)	12,804 (8,763-16,844)	3,752 (2,219-5,285)	9,052 (6,544-11,559)	7,859 (4,761-10,956)	2,061 (941-3,181)	5,798 (3,821-7,776)	6,827 (3,807-9,846)	2,338 (1,113-3,562)	4,489 (2,694-6,284)
60-64歳 (95%CI)	9,295 (4,129-14,460)	4,100 (1,872-6,328)	5,194 (2,257-8,132)	4,570 (1,020-8,121)	2,839 (985-4,693)	1,731 (35-3,428)	6,556 (2,227-10,885)	1,598 (197-2,998)	4,959 (2,030-7,888)
全体 (95%CI)	76,699 (54,446-98,952)	30,606 (20,913-40,299)	46,092 (33,532-58,652)	48,001 (30,943-65,058)	19,754 (12,042-27,465)	28,247 (18,900-37,593)	48,500 (30,650-66,349)	19,363 (11,869-26,858)	29,136 (18,781-39,492)

表 4 疾患部位特定不可 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント無しの場合)

	2010-2011年			2011年			2010年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9歳 (95%CI)	55,793 (49,994-61,591)	19,953 (17,484-22,422)	35,840 (32,510-39,170)	35,865 (31,250-40,479)	12,017 (10,109-13,926)	23,847 (21,141-26,553)	34,445 (29,841-39,048)	12,495 (10,524-14,466)	21,950 (19,318-24,582)
10-19歳 (95%CI)	7,417 (5,096-9,739)	2,005 (1,127-2,884)	5,412 (3,969-6,855)	4,995 (3,099-6,892)	1,299 (593-2,005)	3,696 (2,506-4,887)	4,243 (2,472-6,013)	1,037 (394-1,679)	3,206 (2,078-4,334)
20-29歳 (95%CI)	6,168 (4,298-8,038)	1,737 (1,027-2,447)	4,430 (3,270-5,590)	3,895 (2,424-5,366)	1,110 (548-1,671)	2,785 (1,876-3,695)	3,154 (1,799-4,509)	848 (347-1,349)	2,306 (1,452-3,160)
30-39歳 (95%CI)	8,443 (6,132-10,754)	3,271 (2,257-4,284)	5,173 (3,875-6,470)	4,072 (2,487-5,657)	1,593 (895-2,292)	2,479 (1,592-3,366)	5,699 (3,783-7,615)	2,239 (1,395-3,084)	3,460 (2,388-4,532)
40-49歳 (95%CI)	7,641 (5,203-10,079)	3,293 (2,169-4,416)	4,348 (3,033-5,663)	4,772 (2,843-6,701)	2,494 (1,517-3,472)	2,278 (1,326-3,229)	4,609 (2,705-6,513)	1,648 (840-2,455)	2,961 (1,865-4,058)
50-59歳 (95%CI)	8,385 (5,092-11,678)	2,773 (1,455-4,091)	5,612 (3,637-7,587)	4,238 (1,929-6,547)	1,427 (495-2,358)	2,811 (1,434-4,188)	5,578 (2,853-8,302)	1,837 (751-2,922)	3,741 (2,102-5,380)
60-64歳 (95%CI)	7,996 (3,224-12,768)	4,100 (1,872-6,328)	3,896 (1,352-6,440)	4,805 (1,092-8,518)	2,208 (573-3,843)	2,597 (520-4,675)	4,810 (1,064-8,556)	2,556 (785-4,327)	2,254 (279-4,229)
全体 (95%CI)	101,843 (79,039-124,648)	37,132 (27,392-46,872)	64,711 (51,647-77,775)	62,642 (45,123-80,161)	22,148 (14,729-29,567)	40,494 (30,394-50,593)	62,537 (44,517-80,557)	22,659 (15,037-30,282)	39,878 (29,480-50,275)

表6 疾患部位特定可及び特定不可の合計 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント有りの場合)

	2010-2011年			2011年			2010年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9歳 (95%CI)	96,972 (89,329-104,616)	35,915 (32,607-39,222)	61,058 (56,722-65,393)	62,409 (56,282-68,535)	22,028 (19,434-24,621)	40,381 (36,848-43,914)	59,926 (53,842-66,009)	23,205 (20,521-25,889)	36,721 (33,321-40,120)
10-19歳 (95%CI)	18,644 (14,932-22,356)	5,715 (4,232-7,198)	12,929 (10,700-15,158)	13,031 (9,921-16,140)	4,111 (2,853-5,369)	8,920 (7,068-10,772)	10,660 (7,816-13,503)	3,110 (1,997-4,222)	7,550 (5,819-9,280)
20-29歳 (95%CI)	11,843 (9,229-14,458)	3,853 (2,796-4,910)	7,990 (6,433-9,548)	7,409 (5,348-9,469)	2,266 (1,455-3,077)	5,142 (3,893-6,392)	7,012 (4,970-9,054)	2,236 (1,422-3,049)	4,776 (3,547-6,005)
30-39歳 (95%CI)	22,065 (18,329-25,802)	8,667 (7,018-10,316)	13,398 (11,311-15,486)	11,944 (9,190-14,699)	4,906 (3,665-6,147)	7,038 (5,525-8,552)	14,278 (11,240-17,316)	5,888 (4,519-7,257)	8,390 (6,721-10,059)
40-49歳 (95%CI)	18,450 (14,666-22,233)	7,683 (5,968-9,398)	10,767 (8,699-12,835)	11,400 (8,419-14,381)	5,188 (3,779-6,598)	6,212 (4,641-7,783)	10,986 (8,031-13,940)	4,429 (3,105-5,752)	6,557 (4,926-8,189)
50-59歳 (95%CI)	22,601 (17,224-27,979)	6,852 (4,780-8,923)	15,750 (12,444-19,056)	13,365 (9,260-17,470)	3,589 (2,090-5,088)	9,776 (7,170-12,382)	12,925 (8,767-17,083)	4,508 (2,808-6,208)	8,417 (5,959-10,875)
60-64歳 (95%CI)	18,156 (10,942-25,371)	8,200 (5,051-11,350)	9,956 (5,891-14,021)	9,808 (4,524-15,092)	5,046 (2,575-7,518)	4,762 (1,949-7,574)	11,366 (5,578-17,155)	4,154 (1,897-6,411)	7,213 (3,681-10,744)
全体 (95%CI)	208,732 (174,651-242,814)	76,885 (62,452-91,317)	131,848 (112,199-151,496)	129,365 (102,943-155,786)	47,135 (35,851-58,418)	82,230 (67,093-97,368)	127,152 (100,244-154,061)	47,529 (36,270-58,788)	79,623 (63,974-95,273)

表7 疾患部位特定可 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント有りの場合)

	2010-2011年			2011年			2010年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9歳 (95%CI)	35,210 (30,575-39,845)	14,047 (11,974-16,119)	21,163 (18,601-23,726)	23,045 (19,295-26,796)	9,098 (7,430-10,767)	13,947 (11,865-16,028)	22,448 (18,706-26,191)	9,493 (7,774-11,212)	12,955 (10,931-14,979)
10-19歳 (95%CI)	10,826 (7,977-13,675)	3,710 (2,515-4,905)	7,116 (5,462-8,770)	7,919 (5,477-10,361)	2,807 (1,768-3,847)	5,111 (3,709-6,514)	6,107 (3,933-8,281)	2,073 (1,165-2,982)	4,033 (2,768-5,299)
20-29歳 (95%CI)	5,362 (3,589-7,136)	2,040 (1,270-2,809)	3,323 (2,318-4,327)	3,035 (1,706-4,365)	1,058 (504-1,612)	1,978 (1,203-2,753)	3,858 (2,333-5,383)	1,388 (747-2,029)	2,470 (1,587-3,354)
30-39歳 (95%CI)	13,452 (10,532-16,373)	5,397 (4,095-6,698)	8,056 (6,437-9,675)	7,680 (5,469-9,892)	3,271 (2,257-4,284)	4,409 (3,211-5,608)	8,493 (6,146-10,839)	3,649 (2,571-4,727)	4,844 (3,576-6,112)
40-49歳 (95%CI)	10,609 (7,745-13,473)	4,191 (2,924-5,458)	6,419 (4,822-8,016)	6,428 (4,200-8,657)	2,494 (1,517-3,472)	3,934 (2,684-5,185)	6,274 (4,036-8,511)	2,678 (1,649-3,707)	3,596 (2,387-4,804)
50-59歳 (95%CI)	14,216 (9,964-18,468)	4,078 (2,480-5,677)	10,138 (7,484-12,791)	9,000 (5,661-12,339)	2,121 (968-3,273)	6,879 (4,693-9,066)	7,348 (4,206-10,489)	2,672 (1,363-3,980)	4,676 (2,844-6,509)
60-64歳 (95%CI)	10,160 (4,760-15,561)	4,100 (1,872-6,328)	6,060 (2,887-9,233)	5,003 (1,252-8,754)	2,839 (985-4,693)	2,164 (268-4,061)	6,556 (2,227-10,885)	1,598 (197-2,998)	4,959 (2,030-7,888)
全体 (95%CI)	99,836 (75,141-124,532)	37,562 (27,130-47,993)	62,275 (48,011-76,538)	62,111 (43,060-81,162)	23,688 (15,428-31,948)	38,423 (27,633-49,214)	61,083 (41,588-80,579)	23,550 (15,466-31,634)	37,534 (26,122-48,945)

表8 疾患部位特定不可 性・年齢別推計患者数推計患者数(多重カウント有りの場合)

	2010-2011年			2011年			2010年		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性
0-9歳 (95%CI)	61,762 (55,666-67,858)	21,868 (19,284-24,452)	39,894 (36,382-43,406)	39,363 (34,512-44,214)	12,929 (10,941-14,918)	26,434 (23,572-29,296)	37,477 (32,674-42,281)	13,712 (11,647-15,777)	23,765 (21,027-26,504)
10-19歳 (95%CI)	7,818 (5,444-10,192)	2,005 (1,127-2,884)	5,813 (4,318-7,308)	5,112 (3,193-7,031)	1,303 (595-2,012)	3,809 (2,598-5,019)	4,553 (2,729-6,377)	1,037 (394-1,679)	3,516 (2,335-4,698)
20-29歳 (95%CI)	6,481 (4,565-8,397)	1,813 (1,088-2,538)	4,668 (3,477-5,858)	4,373 (2,801-5,946)	1,209 (616-1,801)	3,165 (2,184-4,145)	3,154 (1,799-4,509)	848 (347-1,349)	2,306 (1,452-3,160)
30-39歳 (95%CI)	8,613 (6,281-10,945)	3,271 (2,257-4,284)	5,342 (4,023-6,661)	4,264 (2,622-5,906)	1,635 (919-2,352)	2,629 (1,704-3,554)	5,785 (3,856-7,715)	2,239 (1,395-3,084)	3,546 (2,461-4,632)
40-49歳 (95%CI)	7,840 (5,369-10,312)	3,492 (2,335-4,649)	4,348 (3,033-5,663)	4,972 (3,004-6,939)	2,694 (1,678-3,710)	2,278 (1,326-3,229)	4,712 (2,783-6,641)	1,751 (919-2,583)	2,961 (1,865-4,058)
50-59歳 (95%CI)	8,385 (5,092-11,678)	2,773 (1,455-4,091)	5,612 (3,637-7,587)	4,365 (1,987-6,743)	1,468 (509-2,427)	2,897 (1,478-4,316)	5,578 (2,853-8,302)	1,837 (751-2,922)	3,741 (2,102-5,380)
60-64歳 (95%CI)	7,996 (3,224-12,768)	4,100 (1,872-6,328)	3,896 (1,352-6,440)	4,805 (1,092-8,518)	2,208 (573-3,843)	2,597 (520-4,675)	4,810 (1,064-8,556)	2,556 (785-4,327)	2,254 (279-4,229)
全体 (95%CI)	108,896 (85,641-132,150)	39,323 (29,418-49,227)	69,573 (56,223-82,923)	67,254 (49,211-85,297)	23,447 (15,831-31,063)	43,807 (33,380-54,234)	66,069 (47,758-84,380)	23,979 (16,238-31,720)	42,090 (31,520-52,660)

Appendix 標準病名リスト

1) 【解析対象 疾患部位の特定が可能な疾病 (リスト1)】

ICD10細分類	標準病名
D180(血管腫, 全ての部位)	つる状血管腫
	咽頭血管腫
	陰のう血管腫
	下口唇血管腫
	下腿血管腫
	海綿状血管腫
	外陰部血管腫
	環指血管腫
	眼瞼血管腫
	眼窩内血管腫
	顔面血管腫
	筋肉内血管腫
	頸部血管腫
	肩部血管腫
	口唇血管腫
	喉頭血管腫
	項部血管腫
	腰部血管腫
	示指血管腫
	手掌血管腫
	手背血管腫
	手部血管腫
	小指血管腫
	上眼瞼血管腫
	上口唇血管腫
	上腕血管腫
	舌血管腫
	前胸部血管腫
	前腕血管腫
	足底血管腫
	足部血管腫
	多発性海綿状血管腫
	体幹血管腫
	大腿血管腫
	中指血管腫
	殿部血管腫
	背部血管腫
	腹部血管腫
	母指血管腫
	頬部血管腫
	幼児性血管腫
	腋窩血管腫

ICD10細分類	標準病名
D181(リンパ管腫, 全ての部位)	頸部のう胞性リンパ管腫 前胸部リンパ管腫 足関節部のう胞性リンパ管腫 大腿リンパ管腫 背部リンパ管腫 肘関節部のう胞性リンパ管腫
D294(男性生殖器の良性新生物, 陰のう<垂>)	陰のう被角血管腫
D360(その他の部位及び部位不明の良性新生物, リンパ節)	腋窩リンパ管腫
D369(その他の部位及び部位不明の良性新生物, 部位不明の良性新生物)	被角血管腫
Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	下肢単純性血管腫 下腿部単純性血管腫 顔面いちご状血管腫 顔面単純性血管腫 胸部いちご状血管腫 胸部単純性血管腫 上肢単純性血管腫 上腕部単純性血管腫 前腕部単純性血管腫 背部単純性血管腫 腹部単純性血管腫 顔部単純性血管腫
Q858(その他の母斑症, 他に分類されないもの)	スタージ・ウェーバ症候群
Q872(先天奇形症候群, 主として(四)肢の障害されたもの)	クリッペル・トレノーネイ・ウェーバ症候群 クリッペル・トレノーネー症候群

2) 【解析対象 疾患部位の特定が不可の疾病 (リスト2)】

ICD10細分類	標準病名
D180(血管腫, 全ての部位)	血管腫 静脈性血管腫 毛細血管性血管腫
D181(リンパ管腫, 全ての部位)	のう胞性リンパ管腫 リンパ管腫 血管リンパ管腫
L817(色素性紫斑性皮膚症)	蛇行状血管腫
Q273(末梢性動静脈奇形)	末梢性動静脈奇形 先天性動静脈瘤 先天性動静脈瘻
Q279(末梢血管系の先天奇形, 詳細不明)	AVM 末梢血管奇形
Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	いちご状血管腫 ウンナ母斑 正中部母斑 手部単純性血管腫 大腿部単純性血管腫 単純性血管腫
Q828(皮膚のその他の明示された先天奇形)	血管腫症

3) 【除外した疾病 (リスト3)】

ICD10細分類	標準病名
D180(血管腫, 全ての部位)	胃血管腫 肝海綿状血管腫 肝血管腫 結膜血管腫 食道血管腫 腎血管腫 脊椎血管腫 大腸血管腫 頭蓋内血管腫 頭部血管腫 脳血管腫 肺血管腫 脈絡膜血管腫 網膜血管腫 脾血管腫 陰血管腫
D181(リンパ管腫, 全ての部位)	腹腔内リンパ管腫
D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	下口唇母斑 下口唇母斑細胞母斑 口唇母斑細胞母斑 上口唇母斑細胞母斑
D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑, 眼角を含む)	下眼瞼母斑 下眼瞼母斑細胞母斑 下眼瞼扁平母斑 眼瞼母斑 眼瞼母斑細胞母斑 上眼瞼母斑細胞母斑
D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	顔面脂腺母斑 顔面青色母斑 顔面表皮母斑 顔面母斑 顔面母斑細胞母斑 顔面扁平母斑 前額部母斑 前額部母斑細胞母斑 前額部扁平母斑 太田母斑 鼻部母斑 鼻部母斑細胞母斑 鼻部扁平母斑 頬部母斑 頬部母斑細胞母斑 頬部扁平母斑

ICD10細分類	標準病名	
D224(頭皮及び頸部のメラニン細胞性母斑)	頸部表皮母斑	
	頸部母斑	
	頸部母斑細胞母斑	
	頸部扁平母斑	
	側頭部母斑	
	側頭部母斑細胞母斑	
	頭皮母斑	
	頭皮母斑細胞母斑	
	頭部脂腺母斑	
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	ベッカー母斑
		胸部母斑
		胸部母斑細胞母斑
		胸部扁平母斑
		体幹母斑
体幹母斑細胞母斑		
体幹扁平母斑		
殿部母斑		
殿部母斑細胞母斑		
殿部扁平母斑		
背部母斑		
背部母斑細胞母斑		
背部扁平母斑		
腹部母斑		
腹部母斑細胞母斑		
腹部扁平母斑		
D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	伊藤母斑	
	肩母斑細胞母斑	
	肩扁平母斑	
	手母斑	
	手母斑細胞母斑	
	手扁平母斑	
	小指母斑細胞母斑	
	上腕母斑	
	上腕母斑細胞母斑	
	上腕扁平母斑	
	前腕母斑	
	前腕母斑細胞母斑	
	前腕扁平母斑	
	爪甲線状母斑	
母指母斑細胞母斑		

ICD10細分類	標準病名
D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	下腿母斑 下腿母斑細胞母斑 下腿扁平母斑 足母斑 足母斑細胞母斑 足扁平母斑 足趾母斑 足趾母斑細胞母斑 大腿母斑 大腿母斑細胞母斑 大腿扁平母斑 第2趾母斑細胞母斑 第3趾母斑細胞母斑 第5趾母斑細胞母斑
D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	サットン母斑 異形成母斑 境界母斑 脂腺母斑 真皮内母斑 青色母斑 点状集簇性母斑 複合母斑 母斑 母斑細胞母斑 有毛性母斑細胞母斑 扁平母斑 疣状色素性母斑 硬化性血管腫 軟骨母斑 平滑筋母斑
D239(皮膚のその他の良性新生物, 皮膚, 部位不明)	結膜母斑 脈絡膜母斑 強膜母斑
D310(眼及び付属器の良性新生物, 結膜)	
D313(眼及び付属器の良性新生物, 脈絡膜)	
D314(眼及び付属器の良性新生物, 毛様体)	
D485(その他及び部位不明の性状不詳又は不明の新生物, 皮膚)	巨大母斑細胞母斑 分離母斑

標準病名	ICD10細分類
I781(母斑, 非新生物性)	くも状血管腫 体幹老人性血管腫 老人性血管腫 多発性肝血管腫 絨毛血管腫
K764(肝臓紫斑病)	ガレン静脈奇形
Q028(受胎のその他の明示された異常生成物)	脊髄動静脈奇形
Q268(大型静脈のその他の先天奇形)	脊髄海綿状血管腫
Q273(末梢性動静脈奇形)	硬膜脳動静脈奇形
Q281(脳実質外血管のその他の奇形)	脳動静脈奇形
Q282(脳血管の動静脈奇形)	後頭葉海綿状血管腫 小脳海綿状血管腫 小脳血管腫
Q283(脳血管のその他の奇形)	前頭葉海綿状血管腫 前頭葉血管腫 前頭葉静脈性血管腫 側頭葉海綿状血管腫 側頭葉血管腫 頭頂葉海綿状血管腫 脳幹部海綿状血管腫 脳幹部血管腫 脳静脈奇形
Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	表皮母斑 列序性母斑
Q858(その他の母斑症, 他に分類されないもの)	脱色素性母斑
Q859(母斑症, 詳細不明)	基底細胞母斑症候群

難治性血管腫・血管奇形に関する病理学的解析

研究分担者 森井 英一
(大阪大学 大学院医学研究科 病態病理学 教授)

研究要旨

血管腫・血管奇形は、本来秩序だって構成されるべき血管系やリンパ管系が、無秩序、あるいは異常な秩序により、その本来の構成が乱れた結果もたらされた病態である。しかし、血管腫・血管奇形をもたらす分子機構については、ほとんど解析されていない。

本年度は、これまで経験した血管腫・血管奇形の症例において、血管系を制御する因子の動態について解析した。

今回の解析で検討した因子は、静脈奇形や毛細血管奇形を併発する Klippel-Trenaunay 症候群に関与すると報告されている AGGF1 (Angiogenic factor with G-patch and forkhead-associated domain 1) である。AGGF1 が過剰発現することで血管の異常な構成がおこり、Klippel-Trenaunay 症候群が発症すると説明されている。しかし、他の血管腫・血管奇形における AGGF1 の発現については調べられていない。

そこで、今回、血管奇形における AGGF1 の発現を免疫組織化学的に検討した。静脈奇形においては、拡張し静脈石を含むような静脈の内皮細胞には発現はみられないが、比較的細い静脈や毛細血管に AGGF1 の発現がみられた。また動静脈奇形では、含まれる動脈の内皮細胞には発現はないものの、それ以外の血管での発現がみられた。また、血管以外にも間質に存在する細胞にも散在性に強い AGGF1 の発現が確認された。二重染色を行ったところ、この細胞は Kit 陽性で、マスト細胞であることが判明した。今後は、皮膚における正常血管や肉芽組織における新生血管での AGGF1 の発現動態を検討する予定である。また、他の血管内皮増殖因子なども検討し、将来的には奇形や腫瘍性の血管に特異的に発現する因子を同定し、今後の治療の開発につなげる予定である。

A 研究目的

血管腫・血管奇形は、本来秩序だって構成されるべき血管系やリンパ管系が、無秩序、あるいは異常な秩序により、その本来の構成が乱れた結果もたらされた病態である。しか

し、血管腫・血管奇形をもたらす分子機構については、ほとんど解析されていない。血管腫・血管奇形では塞栓療法などが多く行われており、外科的に切除される例は限られている。また、診断は放射線科において画像によ

って行われる例が多く、侵襲を伴う生検による病理学的診断を行うことはまれである。このため、血管腫・血管奇形の病理標本を得られる機会は限られている。

血管の増殖に関与する因子を免疫組織化学的に解析するためには病理標本が必須であるが、上記の理由より解析が困難であることが多い。しかし、本研究班で研究分担者は病理診断のコンサルティングシステムを立ち上げ、本来比較的まれである病理診断の機会に恵まれている。そこで、血管の増殖に関与すると考えられる因子の動態を、血管腫・血管奇形の病理標本を用いて検討した。

B 研究方法

1) 解析対象

大阪大学大学院医学系研究科にて採取された血管腫・血管奇形のうち、informed consentによる同意の得られた15例を対象とした。15例の内訳は、動静脈奇形8例、静脈奇形4例、リンパ管静脈奇形2例、リンパ管動静脈奇形1例である。

2) 解析方法

解析対象である15例について、パラフィン包埋されたブロックから2ミクロン厚の切片を得て、免疫染色に供した。得られた切片を脱パラフィン処理後、親水化を行い、クエン酸バッファー (pH6)にて抗原賦活を熱処理にて行う。ブロッキング後、抗AGGF1抗体 (sigma, HPA043500) を滴下し、室温1時間反応させる。反応後の試料を洗浄し、Envision/HRP polymer (DAKO)を滴下して室温10分反応させる。洗浄後、Diaminobentidine (DAB) にて発色させて、AGGF1の発現を検討する。さらに、二重染色としては、AGGF1とともにKitに対する抗体を加えて検討した。

C 結果

AGGF1に対するシグナルは、すべての症例において、間質に存在する細胞に強く認められた (図1、矢印)。それ以外に、すべての症例を通じて、比較的細い静脈や毛細血管の内皮細胞にシグナルが認められた (図1、矢尻)。これに対し、静脈奇形で認められる静脈石をもつような拡張した静脈の内皮細胞にはシグナルはみられなかった (図2)。動静脈奇形では、分厚い壁をもつ動脈成分が混在するが、この動脈成分の内皮細胞にはAGGF1のシグナルはみられなかった (図3)。

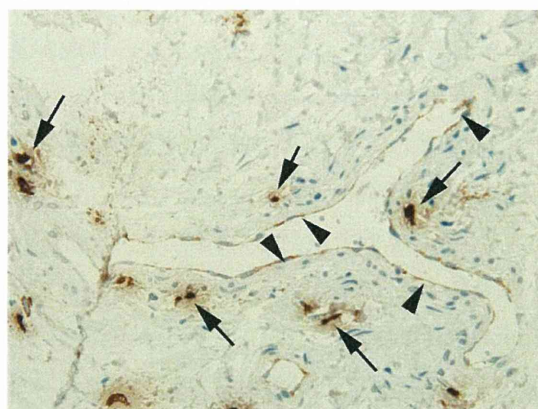


図1 静脈奇形におけるAGGF1の発現

間質の細胞 (矢印) と比較的細い静脈の内皮細胞 (矢尻) に発現を認める。

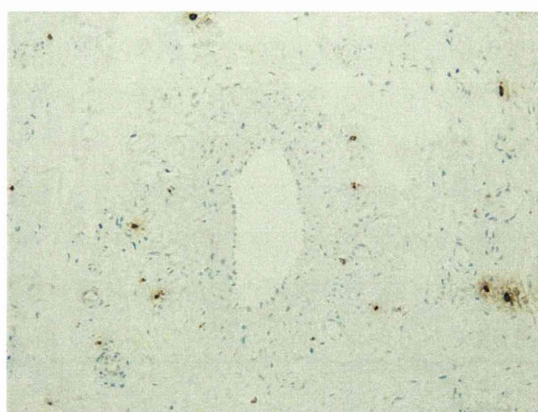


図2 動静脈奇形における分厚い壁をもつ動脈 (図の中央付近の脈管)

では、内皮細胞にAGGF1のシグナルは認められない。間質の細胞にAGGF1に対する強いシグナルがみられる。

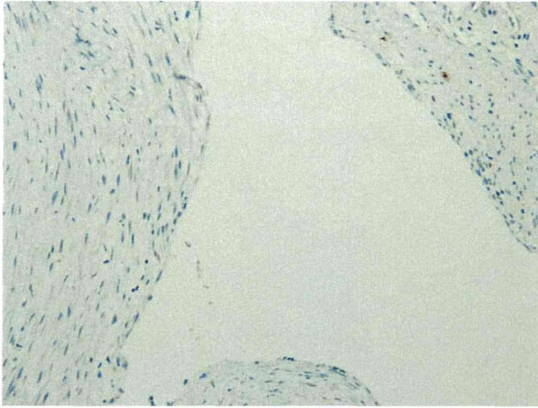


図3 静脈奇形にみられる拡張した静脈の内皮細胞では、AGGF1のシグナルはみられない。これに対し、間質にはAGGF1陽性細胞が散見される。

間質に存在するAGGF1陽性細胞は、比較的小型であるが、形状は円形のものもあれば、紡錘形の形態をとる細胞も混在している。この形態から、マスト細胞である可能性を考え、マスト細胞のマーカーであるKitとAGGF1を二重染色したところ、両者の局在は一致した。この結果、AGGF1は内皮細胞のみならず、マスト細胞でも発現していることがわかった。

D. 結論と考察

AGGF1はKlippel-Trenaunay症候群の原因遺伝子として報告されている。この症候群は、静脈奇形や毛細血管奇形を合併し、AGGF1が過剰発現している。本研究の結果、AGGF1は比較的細い静脈や毛細血管の内皮細胞に発現していることがわかった。また、動脈や拡張

した静脈には発現していなかった。これらの結果は、増殖過程にある血管にAGGF1が発現していること、動脈系の内皮細胞にはAGGF1が発現しないことを示している。

Klippel-Trenaunay症候群では動脈系の奇形は報告されておらず、AGGF1が動脈系で発現していないことと一致する。

マスト細胞は、様々な血管増殖因子を発現し、血管増生に関与することがわかっている。AGGF1がマスト細胞に発現する報告はなく、静脈や毛細血管の増殖に、AGGF1を分泌することでマスト細胞が重要な役割を果たす可能性が示唆された。

今後は、AGGF1以外の血管増殖調整因子の発現を検討し、血管奇形や血管腫に特異的な因子を同定する研究を計画している。また、マスト細胞におけるAGGF1の発現意義についても検討したい。

E 研究発表

該当なし

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

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 分担研究報告書

恒常的活性型 Tie2 遺伝子発現トランスジェニックマウス作製 による血管奇形のモデルマウスの解析

研究分担者 高倉 伸幸

(大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野 教授)

研究要旨

遺伝性／家族性の血管奇形のひとつに、内皮細胞に発現するレセプター型チロシンキナーゼである Tie2 遺伝子の点突然変異が報告されている。Tie2 は生理的には、壁細胞から分泌されるアンジオポエチン-1 により活性化をうけると活性化し、内皮細胞と壁細胞間の接着が誘導されて、血管構造の安定化に寄与する。一方で、血管新生が進行中に Tie2 の活性化が誘導されると、内皮細胞の運動能の亢進により、血管新生が促進される状態となる。遺伝的な Tie2 の点突然変異が、Tie2 のリガンド非依存的な恒常的活性化を誘導し、この際に血管新生が旺盛になって静脈奇形が発症するといわれている。近年では、遺伝的な Tie2 点突然変異以外にも、成体の局所的な血管領域で Tie2 の体細胞突然変異が生じて静脈奇形が発症することも明らかになってきた。静脈奇形の多くの患者において、この Tie2 の変異が観察されることから、恒常的活性型の Tie2 による静脈奇形を示すモデルマウスの作製は、その治療法、分子機序の解明等に役立つと考えられるが、まだその成功例はない。我々は、マウスの Tie2 において、848 番目のアミノ酸のアルギニンをトリプトファンに置換することで、マウス版の恒常的活性型 Tie2(CA-Tie2)の作製に成功した。本遺伝子を CAG-Flox-cat-polyA-Flox の下流に連結した遺伝子コンストラクトを作製し、マウス受精卵に遺伝子導入して、Flox-CA-Tie2 tg マウスを作製した。本マウスと血管内皮細胞に特異的に発現するジャンクション分子 VE-Cadherin の遺伝子プロモーター下にタモキシフェンの刺激で Cre を発現するマウスを交配させ、成体マウスにおいて血管内皮細胞の Tie2 を活性化させたところ、部分的に静脈の奇形様の病変が誘導されることが判明した。

A 研究目的

恒常的活性型 Tie2 遺伝子 (CA-Tie2) を血管内皮細胞に特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製し、本遺伝子異常が血管奇形の原因となりうるかを検討する。

B 研究方法

マウスの Tie2 において、848 番目のアミノ酸のアルギニンをトリプトファンに置換することで、マウス版の恒常的活性型 Tie2 (CA-Tie2)を作製した。本遺伝子を CAG-Flox-cat-polyA-Flox の下流に連結した遺

伝子コンストラクトを作製し、マウス受精卵に遺伝子導入して、Flox-CA-Tie2 tg マウスを作製した。本マウスと血管内皮細胞に特異的に発現するジャンクション分子 VE-Cadherin の遺伝子プロモーター下にタモキシフェンの刺激で Cre を発現するマウスを交配させ、成体マウスにおいて血管内皮細胞の Tie2 を活性化させた。

C 結果

単に、成体マウスの血管内皮細胞に恒常的活性化型の Tie2 を発現させただけでは静脈奇形は発生しなかった。そこで、Tie2 を恒常的活性化状態にしたマウスの皮下に vascular endothelial growth factor (VEGF)を含むマトリゲルを打ち込み血管新生を誘導したところ、マトリゲル内に侵入した血管において、野生型マウスとは異なり、径の拡張して蛇行する異常血管が発生した。

D. 結論と考察

遺伝性の Tie2 の恒常的活性化変異を有する患者では、全身の血管内皮細胞の Tie2 が活性化しているにもかかわらず、血管奇形は上半身、特に頭頸部に限局することが多い。この理由として、何らかの血管新生刺激が静脈奇形発症の原因となっていることが示唆された。

E 研究発表

1. Kajiya K, Kidoya H, Sawane M, Matsumoto-Okazaki Y, Yamanishi H, Furuse M, Takakura N. Promotion of Lymphatic Integrity by Angiopoietin-1/Tie2 Signaling during Inflammation. *Am J Pathol* 180, 1273-1282, 2012
2. Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, Takakura N. The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. *Oncogene* 31: 3254-3264, 2012
3. Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Goda N, Fukamizu A, Nishida K, Takakura N. A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice. *Development* 139: 1327-1335, 2012
4. Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, Takakura N. microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin. *Oncogene* 32:414-421, 2013

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

III 研究成果の刊行に関する一覧表

《研究成果の刊行に関する一覧表》

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Akita S, Houbara S, Akatsuka M	Imaging, vascular assessment: Extension in depth and vascular anomalies	Teot L, Meaume S, Del Mamol V, Akita S, Ennis WI	Skin Necrosis	Springer -Verlag	Heidelberg	in press	in press

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kidoya H, Takakura N	Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation	J Biochem	152	125-131	2012
Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Goda N, Fukamizu A, Nishida K, Takakura N	A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice	Development	139	1327-1335	2012
Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, Takakura N	The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy	Oncogene	31	3254-3264	2012
Higashihara H, Osuga K, Ueguchi T, Onishi H, Tanaka H, Maeda N, Tomoda K, Tomiyama N.	Usefulness of contrast-enhanced three-dimensional mr angiography using time-resolved imaging of contrast kinetics applied to description of extracranial arteriovenous malformations: initial experience	Eur J Radiol	81	1134-1139	2012
Kanou T, Shintani Y, Osuga K, Okumura M	Successful lobectomy for central large pulmonary arteriovenous malformation	Interact Cardiovasc Thorac Surg	14	665-667	2012
Ishikawa K, Sasaki S, Furukawa H, Nagao M, Iwasaki D, Saito N, Yamamoto Y	Preliminary Experience With Intraoperative Near-infrared Fluorescence Imaging in Percutaneous Sclerotherapy of Soft-Tissue Venous Malformations	Dermatol Surg	In press	In press	In press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三村秀文、松井裕輔、 藤原寛康、平木隆夫、 郷原英夫、宗田由子、 道下宣成、木股敬裕、 金澤 右	ISSVA 分類とその臨床的意義	画像診断	32	974-985	2012
佐々木了	血管腫・血管奇形とその考え方	画像診断	32	1004-1012	2012
大須賀慶悟、波多祐紀、 上原秀一郎	血管腫・血管奇形の臨床診断と画像診 断	画像診断	32	994-1003	2012
森井英一、堀由美子	ISSVA 分類の臨床病理学的背景	画像診断	32	986-992	2012
三村秀文、松井裕輔	血管腫・血管奇形の画像診断	PEPARS	71	8-18	2012
秋田定伯、赤塚美保子、 芳原聖司、平野明善	血管奇形の硬化療法	PEPARS	71	44-52	2012
大須賀慶悟、波多祐紀	動静脈奇形(AVM)に対する塞栓療法	PEPARS	71	53-59	2012
森井英一	血管腫、血管奇形の分類と関連する症 候群	PEPARS	71	1-7	2012
三村秀文、松井裕輔、 宗田由子、道下宣成 藤原寛康、平木隆夫、 郷原英夫、金澤 右	静脈奇形のポリドカノールを用いた硬 化療法	IVR 会誌	28	87-91	2013
中澤哲郎、大須賀慶悟、 東原大樹、前田登、 田中会秀、中村純寿、 岸本健太郎、富山憲幸	末梢 AVM の治療戦略と血管内治療の 実際	日本血管内治 療学会誌	13	22-26	2012
中村純寿、大須賀慶悟	特集 子どもの負担を少なくするため の画像診断の進め方、血管腫・血管奇 形	小児科	53	1001-1007	2012
森井英一	血管奇形という疾患	病理と臨床	30	1148-1151	2012
佐々木了	【血管腫・血管奇形の治療戦略】海綿 状血管腫(venous malformation)に対する 硬化療法	形成外科	55	1205-1213	2012
長尾 宗朝、佐々木 了、古 川 洋志、齋藤 典子、山本 有平	上肢の静脈奇形に対する硬化療法 治 療効果を阻害する要因の検討	日形会誌	32	463-468	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
長尾 宗朝, 古川 洋志, 佐々木 了, 坂本 泰輔, 山 本 有平	眼窩内静脈奇形の2例 硬化療法の適 応例と非適応例	日形会誌	32	566-570	2012
石川耕資, 石山誠一郎, 長 尾宗朝, 齋藤典子, 佐々木 了	小陰唇嚢胞状リンパ管奇形の1例	日形会誌	32	401-405	2012
石川耕資, 齋藤典子, 佐々 木了, 長尾宗朝, 岩寄大輔	体幹に発生した RICH (rapid involuting congenital hemangioma)の2例	日形会誌	32	856-860	2012