

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）
平成24年度 総括研究報告書

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

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）

研究要旨

一般に「血管腫」と診断されている疾患のなかには、血管系の形成異常としての「血管奇形」があり、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題をきたす。さらに治療に抵抗性で長期にわたり患者のQOLを損なう深刻な難治性血管奇形が含まれる。本研究の最終目的は、臨床研究と分子生物学的基礎研究を組み合わせ、血管腫・血管奇形の原因解明と治療法開発を目指すことにある。平成24-25年度の課題は以下のとおりである。

- 1 .患者の実数・病状、診療の現状を把握するための疫学調査を行う。これまで日本では血管腫・血管奇形の体系的調査は行われたことがないため、本計画では多施設協力体制の下、症例登録を重点的に実施し、本邦初の血管腫・血管奇形疾患実態の把握に努める。平成24年度は調査項目を決定し、web登録プログラムを作成し、予備調査を行った。同時に健康保険データを用いて血管腫・血管奇形全体の患者数を推定した。平成25年度は全国調査を行い、実態把握および難治性血管腫・血管奇形患者数の推定を行う。
- 2 .血管腫・血管奇形症例標本を用いた病理学的分類のレトロスペクティブ解析と血管病変の分子生物学的解析、患者末梢血および生検標本由来の候補遺伝子のゲノムシーケンス解析を行う。
- 3 .血管腫・血管奇形診療ガイドライン、重症度分類案の見直しを行い、完成させた。

【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）
秋田定伯（長崎大学医学部・歯学部附属病院形成外科 講師）
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）
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）
森井 英一（大阪大学 大学院医学研究科 病態病理学 教授）
高倉 伸幸（大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野 教授）

A 研究目的

体表の血管腫・血管奇形は慣用的に「血管腫」と診断されることが多いが、血管腫・血管奇形診療の国際学会が提唱している ISSVA 分類では両者は別の疾患である。一般に「血管腫」と診断されるもので最も頻度の高いのは乳児血管腫であり、小児期に自然退縮する。一方、血管奇形は自然退縮することなく、疼痛、潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等をきたす。血管奇形は動脈、静脈、毛細血管、リンパ管といった構成要素により細分され、その混合型も存在する。その原因はほとんど明らかではない。血管奇形には、小さく切除治療が可能なものから、多発性あるいは巨大で周囲組織に浸潤し治療に抵抗性を示すものまで幅広く含まれる。後者には長期にわたり患者の QOL を深刻に損なう難治性血管奇形が含まれる。血管腫・血管奇形の発生頻度に関する国内・海外での詳しい実態調査は行われていない。難治性血管奇形の症例数は国内で数千人程度であると推測される。血管奇形に対しては、手術と並んで硬化療法・塞栓術が有効と考えられ、欧米では標準的に施行されているが、本邦では保険認可されていない。本研究の最終目的は、臨床研究と分子生物学的基礎研究を組み合わせ、血管腫・血管奇形の原因解明と治療法開発を目指すことにある。短期的な目標は疾患の実態の把握であるが、硬化療法・塞栓術の保険認可に向けて必要な情報を収集することに繋がる。

本研究は平成21-23年度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」（佐々木班）の活動を引き継いでいる。佐々木班では血管腫・血管奇形診療ガイドライン、重症度分類案の作成を行った。分子生物学的解析においてはマウスに恒常的

活性型Tie2を発現させることで、ヒトと同じく静脈奇形様病巣を形成できることが判明した。本モデルは今後、静脈奇形の治療薬スクリーニングに活用できる。

今後の課題としては以下のとおりである。

1. 患者の実数・病状、診療の現状を把握するための疫学調査を行う。
2. 標本の病理・分子生物学的解析を行う。
3. 診療ガイドライン、重症度分類案の見直しを行う。

2年間の研究では疫学調査による患者数・患者実態調査が主たる研究となる。行政が患者支援するための基礎となる疫学の把握に努める。今年度はWeb症例登録システム、ホームページを作成し、予備調査を行った。平成25年度は調査を全国に拡げる。

並行して本年度血管腫・血管奇形全体の患者数を推定し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のデータベースを利用して、血管腫・血管奇形全体の患者数の推計を試みた。全国の健康保険組合のうち、全国に出張所を持つ大規模事業所の対象者数91.3万人の診療報酬記録データベースを解析対象とし、有病率及び推計患者数を算出した。今後全国疫学調査での血管腫・血管奇形患者から難治性の割合を調査し、その概数を推定する予定である。

本研究は難病対策の行政に必要な情報を提供することを目標としており、これらの情報は血管奇形の主たる治療法である硬化療法・塞栓術の認可に向けての基礎的な資料となる。さらに本研究の最終目的は、臨床研究と分子生物学的基礎研究を組み合わせ、血管腫・血管奇形の原因解明と治療法開発を目指すことにある。病理学的・分子生物学的研究については継続的に行う。

B 研究方法

1．患者実数・実態の把握

患者の実数・病状・診療の現状を把握するため、日本で初めて多施設からなる血管腫・血管奇形患者情報の症例登録を行う。対象はISSVA分類において毛細血管奇形単独例を除く血管奇形である。平成24年度は症例登録システムの構築と予備調査を行った。予備調査は研究代表者・分担者の施設の症例登録を行った。平成25年度は全国調査を行う。全国調査では5000人以上を対象とする。

具体的には、平成24年度は患者登録項目(患者基本情報、病変部位情報、症状情報、診断情報、保険病名、治療情報、重症度分類)を決定し、web登録システムを作成した。研究代表者、分担者等の施設における予備調査を施行した。平成25年度疫学調査は全国の日本形成外科学会、日本IVR学会認定施設を対象とする。解析方法としては患者登録項目の中で、患者基本情報、病変部位情報、症状情報、診断情報、保険病名、治療情報についてはそれぞれの頻度を評価する。重症度分類については5段階の重症度のうち重症度の高い4あるいは5を難治性と判断し、その頻度を評価する。

並行して患者数推定のための疫学調査として、平成24年度には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のデータベースを利用して、血管腫・血管奇形病名のついた患者数の推計を試みた。全国の健康保険組合約3000万人のうち、全国に出張所を持つ大規模事業所の対象者数91.3万人の診療報酬記録データベースを解析対象とし、血管腫・血管奇形有病率及び推計患者数を算出した。難治性患者数推定のための疫学調査として、平成25年度全国疫学調査対象施設には血

管腫・血管奇形病名のついた患者数を提供してもらい、その中で難治性患者の割合を算出する。平成24年度算出した血管腫・血管奇形病名の患者数と難治性の割合を元に、難治性患者の概数を推定する予定である。

2．血管病変の病理学的解析(森井担当)および静脈奇形の原因であるTie2受容体の機能解析(高倉担当)

佐々木班から引き継いで継続的研究を行っている。具体的な方法は分担研究報告書に記載されている。

3．診療ガイドライン、重症度分類(難治性病変診断基準)案の見直し

平成23年度までの研究班が作成した診療ガイドラインのクリニカルクエスチョン回答をブラッシュアップし、疾患概説と診断のポイントを序文として加え、完成させる。また昨年度までに作成された血管腫・血管奇形重症度分類は予備調査を基にブラッシュアップし、全国調査に用いる。

(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は含まれない。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。

遺伝子改変に関する研究および動物実験に関する研究に関しては、大阪大学の定める動物実験委員会および遺伝子組換え実験委員会の承認を得た（平成 23 年 12 月 1 日承認）。また法令に従った生物学的・物理学的封じ込めレベルで実験を遂行する。

C 結果

平成 24 年度は、本研究班の研究代表者・分担者が所属する 5 施設の血管奇形患者 343 例を対象として、全国実態調査に向けた予備調査を実施した。病変の初発時期は生下時あるいは 5 歳未満がそれぞれ 23.4% で最多であった。病変部位は下肢が最も多く（36.0%）、次いで頭頸部が多かった（35.5%）。診断名は静脈奇形が 64.4% で最多であった。最も多く施行された治療は硬化療法（164 例）であった。何らかの治療を受けた患者の 82.6% で治癒または改善が認められた。重症度分類では 1 度の症例が 64% と最も多かった。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。詳細は分担研究報告書に記載されている。症例登録システムはほぼ妥当と判断され、全国調査に進むこととなった。

保険病名からの患者数調査では平成 22 年 2 月から 23 年 12 月の 2 年間に、多重カウントなしの場合では、血管腫・血管奇形病名のついた推計患者数は 178,542 人であった。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。これらには本来除外されるべき乳児血管腫などの血管性腫瘍、

毛細血管奇形も含まれている。

病理学的解析においては血管奇形における 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。

分子生物学的分野ではマウスの 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。

診療ガイドラインは予定通りクリニカルクエスチョン回答をブラッシュアップし、疾患概説と診断のポイントを序文として加え、平成 25 年 3 月に完成させた。研究班ホームページからダウンロード可能である。また昨年度までに作成された血管腫・血管奇形重症度分類は、予備調査を基に、リンパ漏の項目を加えるなどしてブラッシュアップした。ガイドライン・重症度分類は本報告書に添付されて

いる。

D. 考察と結論

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。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。本年度の調査は、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。詳細は分担研究報告書に記載されている。

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。

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。

保険病名調査から算定された患者数には内臓病変を除く血管腫・血管奇形病名の患者が含まれるが、乳児血管腫などの血管性腫瘍、毛細血管奇形が含まれており、難治性となりうる血管奇形についてはさらなる患者の選別が必要である。

病理学的解析では、今後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。

分子生物学的分野では遺伝性の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。

診療ガイドラインは、ISSVA分類を用いてこれまで混乱していた血管腫と血管奇形が別の疾患であることを示し、その診断・治療指針を示している。

E 健康危険情報

該当なし

F 研究発表

1 . 論文発表

欧文

1. Kidoya H, Takakura N. Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation. *J Biochem* 152: 125-131, 2012
2. 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
3. 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
4. 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
5. Kanou T, Shintani Y, Osuga K, Okumura M. Successful lobectomy for central large pulmonary arteriovenous malformation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 14:665-667, 2012
6. 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.

和文

- 1 . 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 (7) , 463-468, 2012
- 2 . 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 (8) , 566-570, 2012
- 3 . 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(6), 401-405 , 2012
- 4 . 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(11) , 856-860 , 2012
- 5 . 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
- 6 . 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
- 7 . 森井英一 : 血管奇形という疾患 : 病理と臨床 30(10), 1148-1151, 2012
- 8 . 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(11), 1205-1213, 2012
- 9 . 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
- 1 0 . 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(10),974-985, 2012

1 1 . 佐々木了 血管腫・血管奇形とその考
え方 画像診断32(10):1004-1012, 2012.

1 2 . 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.

1 3 . 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(10), 986-992,
2012.

1 4 . 三村秀文、松井裕輔．血管腫・血管奇
形マニュアル血管腫・血管奇形の画像診断
PEPARS 71;8-18, 2012.

1 5 . 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PEPARS71:44-52,
2012.

1 6 . 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.

1 7 . 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.

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 知的財産権の出現・登録状況

該当なし