

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の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1a、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  $\chi^2$  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）を認められた項目は、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。

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<sup>5)</sup>。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](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

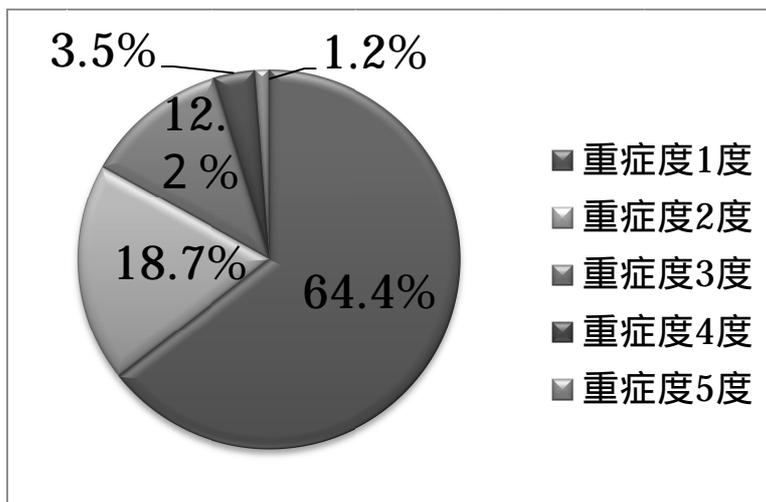


図2 難治性症例と非難治性症例の占める割合

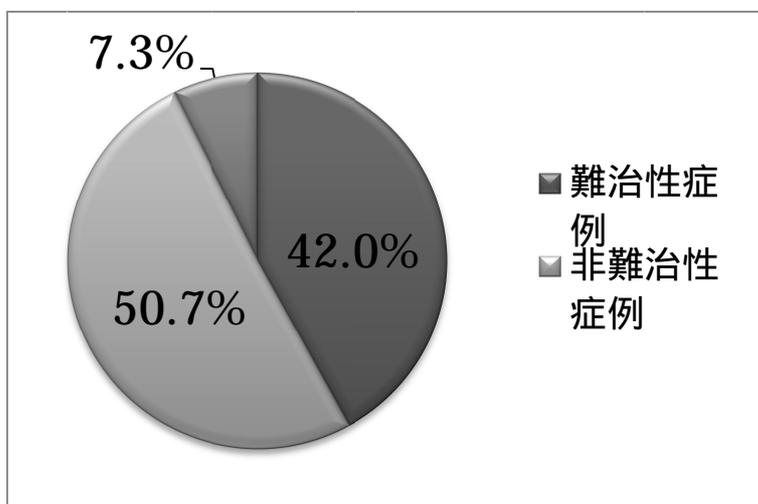


表 1

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