

201324097A (別冊有)

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 25 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 三村秀文

平成 26 (2014) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告書	1
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 三村 秀文 川崎医科大学放射線医学(画像診断2) 資料	
1. 研究班名簿	
2. 軟部・皮膚脈管奇形(血管奇形・リンパ管奇形)診断基準	
3. 軟部・皮膚脈管奇形(血管奇形・リンパ管奇形)重症度分類	
II. 分担研究報告書	23
1. 全国疫学調査の結果報告 三村 秀文 川崎医科大学放射線医学(画像診断2) 資料	
1. 疫学調査資料	
2. 症例登録施設および担当者名簿	
2. 静脈奇形に関する解析 大須賀慶悟 大阪大学大学院医学系研究科放射線医学講座	
3. 動静脈奇形に関する解析 芝本健太郎 川崎医科大学放射線医学(画像診断2)	
4. リンパ管奇形に関する解析 秋田定伯 長崎大学病院 形成外科	
5. 混合型奇形・症候群に関する解析 栗田昌和 杏林大学形成外科 佐々木了 KKR 札幌医療センター斗南病院形成外科・血管腫血管奇形センター 長尾宗朝 岩手医科大学形成外科	
6. 診療報酬記録からみた血管腫・血管奇形関連患者数の把握の試み 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 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	
7. 血管腫・血管奇形の病理学的検討 森井英一 大阪大学医学系研究科病態病理学	
8. 静脈奇形の原因である Tie2 受容体の機能解析 高倉伸幸 大阪大学微生物病研究所	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	103

I 総括研究報告書

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25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

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った。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た。平成24年度に調査項目を決定し、web登録プログラムを作成し、予備調査を行った。平成25年度は全国調査を行い、実態把握を行った。
2. 健康保険データを用いて血管腫・血管奇形全体の患者数、リンパ管奇形（リンパ管腫）患者数を推定した。
3. 軟部・皮膚脈管奇形（血管奇形・リンパ管奇形）診断基準を作成し、日本形成外科学会、日本IVR学会の承認を得た。
4. 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った

【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）

【研究協力者】

- 力久 直昭（千葉労災病院 形成外科 部長）
栗田 昌和（杏林大学医学部 形成外科 助教）
藤野 明浩（慶応大学医学部 小児外科 講師）
長尾 宗朝（岩手医科大学医学部 形成外科 助教）
渡部 茂（川崎医科大学 放射線医学（画像診断1） 特任講師）
小関 道夫（岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 助教）
芝本 健太郎（川崎医科大学 放射線医学（画像診断2） 講師）
松井 裕輔（岡山大学病院 放射線科 医員）

A. 研究目的

これまで国内・海外で血管腫・血管奇形の詳しい実態調査は行われていない。本研究では、血管腫・血管奇形患者の実数、病状、診断、治療等の実態を把握する目的で、初の多施設から成る血管腫・血管奇形患者の症例登録による全国実態調査を行った。

同時に健康保険組合の診療報酬記録のデータベースを用い、標準病名から血管腫・血管奇形患者数推定を行った。

対象疾患名を軟部・皮膚脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）として、診断基準を作成した。

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クエンス解析を行った

B. 研究方法

1. 全国疫学調査（担当三村、佐々木、大須賀、秋田、栗田、長尾、芝本）

平成24年度は患者登録項目を決定し、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343例が登録された。この結果からweb登録システムはほぼ妥当と判断された。

平成25年度は全国疫学調査を行った。日本形成外科学会認定施設および教育関連施設全て（473施設）、日本IVR学会認定施設全て（265施設）の計738施設を対象施設とした。症例登録期間は平成25年7月16日～平成26年2月8日であった。

全国調査の対象患者は平成21年1月から23年12月に上記当該施設を受診（外来・入院を含む）した血管奇形の患者のうち、静脈奇形（海綿状血管腫）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、動静脈奇形、混合型血管奇形（症候群を含む）の患者で、毛細血管奇形（単純性血管腫・ポートワイン斑）単独は除いた。

調査項目は患者の年齢、性別、発症時期、診断（血管腫・血管奇形のタイプ）、部位、サイズ、症状、治療歴（入院回数）、医療の公費負担の有無、経過、難治性か否か（医師自身の判断による）、重症度分類な

どである。これらを連結可能匿名化し、web症例登録した。研究代表者はそれぞれの項目について集計、データ解析を行った。

研究協力者は自施設での登録を担当すると共に、関連の施設に登録を促した。また分担研究者は全国調査の疾患ごとのサブ解析を行った（担当は以下のとおりである。静脈奇形：大須賀、動静脈奇形：芝本、リンパ管奇形：秋田、混合型奇形／症候群：佐々木、栗田、長尾）。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、治療情報は主にそれぞれの頻度を評価した。

重症度分類は平成23年度までの研究班で作成された案を、平成24年度の疫学調査予備調査の結果から修正して平成25年7月に完成した。平成25年度全国調査の中で検証のための重症度の調査が行われた。5段階の重症度4、5を重症と判断し、その頻度を評価した。

2. 標準病名を用いた血管腫・血管奇形病名の患者数推定、そのうちリンパ管奇形（リンパ管腫）病名の患者数推定（担当田中）

研究班が対象としている毛細血管奇形単独例を除く血管奇形患者数の推定は、その疾患名が多岐にわたるため困難である。今回血管腫・血管奇形病名の患者数（血管奇形と乳児血管腫などの血管性腫瘍を合わせた患者数）およびそのうちリンパ管奇形（リンパ管腫）病名の患者数を推定することとした。

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。20の健康保険組合に属する本人および家族の全診療報酬記録（レセプト）を解析対象とした。観察期間と対象数は2009年（3,743,902レセプト、818,359人）、2010年（5,451,612レセプト、1,176,754人）、2011年（6,056,650レセプト、1,251,949人）（対象年齢：0歳-74歳）である。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。

2009-2011年のデータにより、64歳以下で標準病名に母斑、血管腫、リンパ管腫、静脈奇形、動静脈奇形、血管奇形、先天性動静脈瘻、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・ウェーバ症候群に関連した標準病名を抽出した。抽出して得られた標準病名を疾患部位の特定可・特定不可・除外の3群に分け、性別・年齢別（10歳階級）・特定可否別の集計をし、1年期間有病率を元に推計した血管腫・血管奇形病名の実患者数およびリンパ管奇形病名の実患者数、および2年以上の期間有病率を元に推計した血管腫・血管奇形病名の実患者数およびリンパ管奇形病名の実患者数（2009-2011年の3年期間のうち2年以上受診した実患者数）を算出した。

3. 診断基準の作成（担当三村）

血管腫・血管奇形の国際的な診断基準はなく、コンセンサスの形成により作成した。研究班が診断基準素案を作成し、血管腫・血管奇形研究会および血管腫・血管奇形IVR研究会にコメントを募り、修正した。作成した診断基準は日本形成外科学会、日本IVR学会の承認を得た（平成25年度）。

4. 血管病変の病理学的解析（担当森井）

病理分野におけるISSVA分類に基づく症例診断をすすめるため、これまでの血管腫・血管奇形病変について適宜免疫染色を行うことで再度診断するとともに、全国から病理診断コンサルテーションを受けた。また、ISSVA分類の広報を行った。さらに、これまで倫理委員会で承認された症例について、血管病変に重要な役割を果たすことがわかっている分子について、その動態を解析した。また、トランスクリプトーム解析を行うことで、血管病変に特異的な新たな遺伝子変異の検索も行った。

5. 静脈奇形の原因であるTie2受容体の機能解析（担当高倉）

血管内皮細胞に発現するレセプター型チロシンキナーゼTie2の恒常的活性化(CA-Tie2)は遺伝性静脈奇形の多くの患者で観察

される先天性遺伝子異常である。本研究では、このTie2の恒常的活性化が静脈奇形の原因として正しいのかをマウスモデルを用いて実証する。またTie2活性化に伴い発現の亢進するアペリンと血管形成異常の関係を解明した。

（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の解析については研究代表者・研究分担者が所属する以下の研究機関の倫理委員会の審査・承認が得られている。

1. 川崎医科大学（平成24年9月15日承認）
2. 長崎大学（平成24年10月29日承認）
3. 千葉大学（平成24年11月27日承認）
4. 大阪大学（平成24年12月13日承認）

本調査は後ろ向きに集計、解析を行うものである。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する。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。研究代表者は、各施設から匿名化されたデータを、web登録システムを介して受け取る。調査終了後、匿名化されたデータは研究班が保持する。対応表は各施設の担当者が保管する。対象となる患者の人権は擁護され、不利益並びに危険性は生じないと考えられる。

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上で研究を遂行し、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（大阪大学平成23年12月1日承認）。

C. 研究結果

研究期間は2年間であり、主たる研究課題である全国疫学調査は当初の予定よりやや遅れたが、ほぼ順調に遂行された。以下に全国調査の結果を示す。

1. 疫学調査による患者実態調査、重症度分類の作成と検証

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。

平成25年度は全国調査を行った。解析の結果の概略を以下に示す。85施設から登録があり、有効登録は3681例であった。なお、詳細は全国疫学調査の分担報告書に記載した。

全3681例のうち、疾患名の内訳の内訳は以下の通りとなった。

単純型

VM 2217例

AVM 586例

LM 457例

混合型／症候群含む 440例

(うち症候群233例)

計 (のべ) 3700例

重複症例は以下の通りであった。

混合型+単純型にAVM 1例

単純型にAVM+VM 8例

単純型にLM+VM 10例

以下の通り、解析を行った。

①患者基本情報

登録患者の3681例において、平均年齢は29.8歳(標準偏差21.5、中央値25歳、範囲0～99歳)であった。

性別は、女性2151例(58%)、男性1530例(42%)であった。

初発時期については3139例で明らかであった。生下時での発症が1112例(35%)、5歳未満での発症が607例(19%)で多く、高齢になるほど少ない傾向であった。

血管奇形に関わる家族歴は回答のあった3194例のうち、不明を除く2676例中21例(0.8%)で認められた。

②病変部位情報

病変部位は1箇所だけの症例が3451例(94%)、2箇所が155例(4%)、3箇所が30例(0.8%)、4箇所が14例(0.4%)、5箇所

以上が31例(0.8%)で、登録された病変の総数は計4062病変であった。

計4062病変のうち、占拠部位は頭頸部が最も多く1599病変(39%)、次いで下肢が1119病変(28%)、上肢800病変(20%)、体幹544病変(13%)であった。

③症状情報

受診時及び既往症状は回答のあった3681例中3359例(91%)で認められた。症状は腫脹2059例(56%)、整容障害1653例(45%)、疼痛1575例(43%)、機能障害(疼痛を除く)543例(15%)を呈した患者が多かった。

④診断情報

診断は、3681例のうち、重複症例を含めれば3700症例みられ、単純型血管奇形が3260例(88%)、混合型血管奇形(Klippel-Trenaunay症候群・Parkes Weber 症候群を含む)が440例(12%)であった。静脈奇形が2217例(60%)と最も多かった。

診断の根拠(複数選択可)としては3680例中、臨床診断3249例(88%)、画像診断3089例(84%)が多く、病理診断は413例(11%)で得られた。

⑤治療情報

他院での治療は3678例中1016例(28%)で施行されており、当該施設での治療は2605例(71%)で施行されていた。当該施設での治療としては硬化療法が1597例(43%)で施行されており、最も多かった。全ての治療を含めた転帰は、2656例中治癒450例(17%)、改善1779例(67%)、不変333例(12%)、悪化41例(2%)、不明53例(2%)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3681例中1181例(32%)、難治性ではないと判断された症例が1989例(54%)で、不明511例(14%)であった。

⑥重症度分類

重症度分類は研究方法の通り、平成23年度までの研究班で作成された案を、疫学調査予備調査の結果から修正して完成させ、

全国調査にて検証のための重症度の調査が行われた。重症度は3681例中1度が2303例(63%)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262例(7%)であった。

なお重症度分類の検証は今年度中には完遂できず、来年度以降に検証を基に改訂を行う。

2. 標準病名を用いた患者数推定

血管腫・血管奇形病名の患者数推定、そのうちリンパ管奇形(リンパ管腫)病名の患者数推定を行った。

抽出したレセプトと患者数は2009年(11,637レセプト、5,232人)、2010年(17,201レセプト、7,731人)、2011年(17,767レセプト、8,707人)であった。

1年期間有病率を元に推計した血管腫・血管奇形病名の実患者数は108,723-114,012人(同リンパ管奇形病名の実患者数は7,402-9,004人)であった。また2年以上の期間有病率を元に推計した血管腫・血管奇形病名の実患者数(3年期間のうち2年以上受診した実患者数)は55,146人(同リンパ管奇形病名の実患者数は3,860人)であった。なお、この血管腫・血管奇形病名の実患者数には対象外の乳児血管腫をはじめとする血管性腫瘍、毛細血管奇形単独例も含まれている。

3. 診断基準の作成

作成した診断基準は以下のとおりである。

対象疾患名

軟部・皮膚脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)

診断基準

軟部・皮膚の血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認める。

(本疾患には静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形および混合型脈管奇形が含まれるが、難病の対象疾患としては毛細血管奇形単独例を除外する。)

除外事項

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞

に腫瘍性の増殖がある。

2. 明らかな後天性病変(静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医源性動静脈瘻など)

「平成25年12月の時点で、日本形成外科学会、日本IVR学会の承認を得たもの」

4. 血管病変の病理学的解析

ISSVA分類の病理診断分野における広報のために、病理診断におけるISSVA分類の必要性、分類の実際に関する紹介を行った。また、これまで血管腫と診断されていた症例について再度免疫染色を行うことで見直し、新たに血管奇形であると再診断を行った。また、血管奇形も合併することが知られているKlippel-Trenauney症候群の原因遺伝子の一つとして知られているAGGF1について、様々な血管病変で発現解析を行い、ISSVA分類で腫瘍とされている疾患についての発現がないこと、血管奇形でも内皮細胞の増殖がみられない部分では発現していないこと、肉芽のような新生血管の内皮細胞では強い発現を示すことを見出した。また同時に、マスト細胞でも強い発現がみられることもわかった。トランスクリプトーム解析については、倫理委員会への申請が終わり、現在解析対象とする症例の検討を行っている。

5. 血管奇形の原因であるTie2受容体の機能解析

CAGプロモーター制御下にFlox-CAT-polyA-Flox-CA-Tie2(Flox-CA-Tie2)を発現するトランスジェニック(Tg)マウスとTie2プロモーター制御下にCreを発現するTgマウスの交配による内皮細胞に胎児期からCA-Tie2を発現するモデルマウスでは、脳内の異常血管部位からの出血で、生後2週ほど致死となる為、詳細な病態解明には適さなかつた。そこで、タモキシフェンによりVE-Cadherinプロモーター制御下にCreを発現するTgマウスとFlox-CA-Tie2-Tgマウスを交配させ、出生後にTie2を恒常的に活性化できるシステムを構築した。このマウスでは血管新生刺激が生じると、その部位に血管径が拡大し蛇行する異常な血管が構築されることが判明し、静脈奇形様の症状であると考えられた。また、アペリンの機能

解析では、アペリンが血管走行性に関わることが判明してきている。

D. 考察

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、我々が行った全国実態調査は、世界初の大規模な多施設共同研究となる。

平成24年度の予備調査は、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）で行われた。予備調査により、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。

全国調査の結果からは以下の知見が推定される。血管奇形患者の男女比については、従来から1:1とされており、一方でやや女性に多いという報告もある。我々の検討では女性にやや多い傾向が示された。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。血管奇形患者の発症時期としては10歳未満が多いと報告されてきたが、我々の調査でも同様に生下時～若年での発症が多い傾向が示された。

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。今回の解析でも血管奇形関連の家族歴が認められた症例は1%のみであり、大部分は孤発性と考えられる。

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、今回の解析でも同様の結果が得られた。また、今回の解析では、深部（筋肉骨靭帯など）に進展する病変が多く、大きさについては分類項目の各サイズで比較的偏りなく見られた。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、これらの情報の把握は重要と思われる。

今回の解析では受診時及び既往症状が認められた症例は91%にのぼり、腫脹、整容障害、疼痛が半数前後の症例で認められ、また機能的障害は15%で認められた。過去の調査と比較し、本調査では腫脹、整容障害が比較的多い傾向が見られ、頭頸部病変が比較的多いことがその要因として考えられる。

血管奇形の中で、静脈奇形が一般的に最も頻度が高いとされ、今回の解析でも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も過去の報告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、今回の解析でも診断の根拠として臨床診断が88%で有用であった。加えて約84%の症例で画像診断が有用とされた。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、MRIと超音波が最もよく用いられる。今回の解析でもMRI、超音波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、静脈奇形に対する硬化療法や四肢の動静脈奇形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、比較的多数の患者が硬化療法や塞栓術を受けており、治療を受けた患者の多くで良好な治療効果（治癒または改善）が得られている傾向がみられた。

重症度分類では1度の症例が63%と最も多く、重症の症例（4、5度）は合わせて約7%であった。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32%にのぼった。この重症度と難治度の頻度が乖離している理由として、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、および重症度分類の検証は今年度中に達成できず、来年度の課題とする。

保険病名調査から算定された患者数は、内臓病変を除く血管腫・血管奇形病名の患者を対象としているが、乳児血管腫などの血管性腫瘍や今回調査対象外の毛細血管奇形が含まれており、さらなる患者の選別が必要である。なお特にリンパ管奇形について患者数を推定した理由は、患者のほとんどがリンパ管腫という標準病名でレセプトに登録されていると考えられ、比較的実数に近い患者数を推定できると考えられたためである。今後全国疫学調査の結果の病名調査の結果を併せて、血管奇形患者数および重症患者数を調査する予定である。

診断基準は対象疾患名を軟部・皮膚脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）として、作成した。対象疾患名に「脈管奇形」という用語を用いた理由は、対象疾患は血管奇形とリンパ管奇形（リンパ管腫）の両者を含んでいることを正確に表記するためである。もし対象疾患名を血管奇形とすると、リンパ管奇形を含まないと解釈される可能性があり、「脈管奇形」を用いることが望ましいと考えられる。しかしながら「脈管奇形」は認知度がやや低いため、（血管奇形およびリンパ管奇形）を付記している。診断基準は、対象疾患が軟部・皮膚の血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合など、構造の異常から成る病変であることを理学的所見、画像診断、病理組織のいずれかで示すこととしており、実際の臨床における診断方法・診断根拠に沿っていると考えられる。

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。

E. 結論

本年度は本疾患実態調査のための全国疫学調査を行い、約3681例の解析の結果を報告した。

「軟部・皮膚脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）診断基準」を完成させ、日本形成外科学会、日本IVR学会の承認を得た。今後疫学調査による重症度分類の検証・改訂が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

和文

1. 松井裕輔、三村秀文、大須賀慶悟、秋田定伯、渡部茂、力久直昭、田中純子、森井英一、高倉伸幸、佐々木了. 血管腫・血管奇形の全国実態調査に向けての予備調査結果の報告. IVR会誌2014;29:62-67.
2. 堀由美子、森井英一. 血管腫・血管奇形2014:診断からIVR・治療まで「病理」、メジカルレビュー社 in press
3. 力久直昭、小坂健太郎、松井裕輔、三村秀文、大須賀慶悟、秋田定伯、渡部茂、佐々木了. 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の報告-重症度と難治性の分析-. 日形会誌. 2013, 33:583-590
4. 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. 2013, 28:87-91
5. 大須賀慶悟:AVMに対するエタノール塞栓療法. IVR学会誌2013, 28(1):83-86
6. 野村元成、上原秀一郎、大須賀慶悟、東原大樹、大植孝治、福澤正洋:四肢と肩甲骨部の動静脈奇形に対して血管内治療が奏効した2例. 日本小児外科学会雑誌 2013, 49(1):62-65

欧文

1. Akita S, Houbara S, Akatsuka M. Imaging, vascular assessment: Extension in depth and vascular anomalies. Skin

Necrosis, Eds. Teot L, Meaume S, Del Mamol V, Akita S, Ennis WI, Springer-Verlag, Heidelberg, in press.

2. Nozaki T, Matsusako M, Mimura H, Osuga K, Matsui M, Eto H, Ohtake N, Manabe A, Kusakawa I, Tsutsumi Y, Nosaka S, Kamo M, Saida Y. Imaging of vascular tumors with an emphasis on ISSVA classification. *Jpn J Radiol.* 2013, 31(12):775-85

3. 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.* 2013, 39(6):907-12

4. Akita S, Houbara S, Akatsuka M, Hirano A. Vascular anomalies and wounds. *J Tissue Viability*, 22: 103-11, 2013

5. Uehara S, Hasegawa T, Okuyama H, Kawahara H, Kubota A, Osuga K, Morii E. Prenatally detected giant congenital hemangioma of the fetal neck. *J Ped Surg Case Reports* 2013, 1:29-31

6. Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, Takagi M, Muramatsu F, Takakura N. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. *Diabetes* 2013, 62: 1970-1980

7. Yamakawa D, Kidoya H, Sakimoto S, Jia W, Naito H, Takakura N. Ligand-independent Tie2 dimers mediate kinase activity stimulated by high dose Angiopoietin-1. *J Biol Chem* 2013, 288; 12469-12477

2. 学会発表

国内学会

1. 力久直昭. 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. 日本形成外科学会総会・学術集会, 2013年4月、東京
2. 三村秀文. 「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」の概略. 血管腫・血管奇形IVR

研究会2013年5月、軽井沢

3. 三村秀文、大須賀慶悟、松井裕輔、力久直昭、秋田定伯、佐々木了、森井英一、高倉伸幸、田中純子. 血管腫・血管奇形全国疫学調査の概要と症例登録のお願い. 血管腫・血管奇形IVR研究会2013年5月、軽井沢
4. 松井裕輔、三村秀文、力久直昭、大須賀慶悟、渡部茂、秋田定伯、佐々木了. 血管腫・血管奇形全国疫学調査予情調査の結果報告 1総合的分析. 血管腫・血管奇形IVR研究会2013年5月、軽井沢
5. 力久直昭、三村秀文、松井裕輔、大須賀慶悟、渡部茂、秋田定伯、佐々木了. 血管腫・血管奇形全国疫学調査予情調査の結果報告 2重症度分類作成と評価. 血管腫・血管奇形IVR研究会2013年5月、軽井沢
6. 三村秀文. 血管腫・血管奇形の国際分類、診断のポイント. 血管腫・血管奇形研究会、血管腫・血管奇形講習会、2013年7月、盛岡
7. 三村秀文、大須賀慶悟、松井裕輔、渡部茂、力久直昭、秋田定伯、佐々木了、森井英一、高倉伸幸、田中純子. 血管腫・血管奇形全国疫学調査の概要と症例登録のお願い. 血管腫・血管奇形研究会、血管腫・血管奇形研究会・血管腫・血管奇形講習会、盛岡、2013年7月、盛岡
8. 松井裕輔、三村秀文、力久直昭、大須賀慶悟、渡部茂、秋田定伯、佐々木了. 血管腫・血管奇形全国疫学調査予情調査の結果報告 1総合的分析. 血管腫・血管奇形研究会・血管腫・血管奇形講習会2013年7月、盛岡
9. 力久直昭、三村秀文、松井裕輔、大須賀慶悟、渡部茂、秋田定伯、佐々木了. 血管腫・血管奇形全国疫学調査予情調査の結果報告 2重症度分類作成と評価. 血管腫・血管奇形研究会・血管腫・血管奇形講習会 2013年7月、盛岡
10. 三村秀文. Interventional radiology: 最近の話題 静脈奇形の硬化療法. 第72回日本医学放射線学会総会. 2013年4月、横浜
11. 三村秀文. Interventional radiology for vascular malformations of

the extremities and soft tissue. 第49回
日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2013年
10月、名古屋

1 2. 佐々木 了. 骨軟部血管奇形の診断と
治療. 第8回京滋手外科・末梢神経セミナー、
2013年3月、京都

1 3. 田中克弥、秋田定伯、芳原聖司、石
野憲太郎、平野明喜. 顔面頸部リンパ管奇
形に合併した両側感音性難聴を伴った
Wegener肉芽腫症患者. 第91回日本形成外科
学会九州支部、2013年3月、福岡

1 4. 芳原聖司、赤塚美保子、吉本 浩、
秋田定伯、平野明喜. 血管奇形が疑われ硬
化療法を併用した悪性腫瘍の治療経験. 第
56回日本形成外科学会学術集会、2013年4月、
東京

1 5. 秋田定伯、芳原聖司、赤塚美保子、
平野明喜. 当科における動静脈奇形治療の
検討. 第56回日本形成外科学会学術集会、
2013年4月、東京

1 6. 赤塚美保子、芳原聖司、秋田定伯、
平野明喜. 下顎部周囲のケロイド、血管奇
形治療時のオトガイ形成の有用性. 第56回
日本形成外科学会学術集会、2013年4月、東
京

1 7. 吉田周平、浜田裕一、Rodrigo Hamuy、
吉本 浩、中島正博、平野明喜、秋田定伯.
下肢リンパ浮腫モデルにおける脂肪由来幹
細胞を用いたリンパ管再生療法. 第43回日
本創傷治癒学会、研究奨励賞講演、2013年

11月、別府

国際学会

1. Mimura, H. Complications after
treatment of vascular malformations.
Global Embolization Symposium and
Technologies, Prague, May 1, 2013.

2. Akita S. Vascular anomalies: it
etiology and wound management with
minimal invasive ultrasonic-assisted
therapy. 5th International Workshop of
Wound Technologies, Paris, January 20-
22, 2013

3. Yoshida S, Hamada Y, Hamuy R,
Yoshimoto H, Nakashima M, Hirano A,
Akita S. Adipose-derived stem cell
transplantation for therapeutic
lymphangiogenesis in a mouse model of
lymphedema. SAWC/WHS annual meeting,
Denver, USA, May 1-4, 2013

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を
含む）

1 特許取得
該当なし

2 実用新案登録
該当なし

3 その他
該当なし

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

区分	氏名	所属等	職名
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
研究分担者	佐々木 了	KKR札幌医療センター斗南病院 形成外科、血管腫・血管奇形センター	センター長
	秋田 定伯	長崎大学医学部・歯学部附属病院 形成外科	講師
	大須賀 慶悟	大阪大学医学系研究科 放射線医学	講師
	高倉 伸幸	大阪大学微生物病研究所 環境応答研究部門情報伝達分野	教授
	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	大阪大学医学系研究科 病態病理学	教授
研究協力者	力久 直昭	千葉労災病院 形成外科	部長
	栗田 昌和	杏林大学医学部 形成外科	助教
	藤野 明浩	慶応大学医学部 小児外科	講師
	長尾 宗朝	岩手医科大学医学部 形成外科	助教
	渡部 茂	川崎医科大学 放射線医学 (画像診断1)	特任講師
	小関 道夫	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学	助教
	芝本 健太郎	川崎医科大学 放射線医学 (画像診断2)	講師
	松井 裕輔	岡山大学病院 放射線科	医員
	小林 誠一郎	岩手医科大学医学部 形成外科	教授
	宮坂 宗男	東海大学医学部 形成外科	教授
	横尾 和久	愛知医科大学医学部 形成外科	教授
	古川 洋志	北海道大学医学研究科 形成外科学分野	講師
	大内 邦枝	さいたま赤十字病院 形成外科	部長
	加地 展之	法典クリニック	理事長
	梶川 明義	聖マリアンナ医科大学 形成外科	教授
	河野 太郎	東海大学医学部 形成外科	准教授
	中岡 啓喜	愛媛大学医学部附属病院 形成外科	准教授
	野村 正	神戸大学 形成外科	特命講師
	八巻 隆	東京女子医科大学医学部 形成外科	臨床教授
	杠 俊介	信州大学医学部 形成外科	准教授
	渡邊 彰二	埼玉県立小児医療センター 形成外科	部長
	尾崎 峰	杏林大学医学部 形成外科	講師
	成島 三長	東京大学医学部 形成外科	助教
	齋藤 典子	KKR札幌医療センター斗南病院 形成外科	医長
	石川 耕資	市立函館病院 形成外科	医員
	小宮山 雅樹	大阪市立総合医療センター 脳神経外科	部長
	今井 茂樹	総合南東北病院 総合血管内治療センター	センター長
	兵頭 秀樹	札幌医科大学医学部 放射線科	講師
	吉松 美佐子	聖マリアンナ医科大学 放射線科	助教
	井上 政則	平塚市民病院 放射線科	医長
	小川 普久	聖マリアンナ医科大学 放射線科	助教
	荒井 保典	聖マリアンナ医科大学 放射線科	助教
	藤原 寛康	岡山大学病院 放射線科	助教
	野崎 太希	聖路加国際病院 放射線科	医員
	菅原 俊祐	国立がん研究センター中央病院 放射線診断科	医員
	中村 純寿	大阪大学附属病院 放射線診断科	医員
	片山 恵子	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学	講師
	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	助教
	土屋 裕樹	血管腫血管奇形の患者会	代表
	馬田 朋子	混合型血管奇形の難病指定を求める会	事務局長

軟部・皮膚脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）診断基準

対象疾患名

軟部・皮膚脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）

診断基準

軟部・皮膚の血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合など、構造の異常から成る病変で、
理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認める。

（本疾患には静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形および混合型脈管奇形
が含まれるが、難病の対象疾患としては毛細血管奇形単独例を除外する。）

除外事項

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞に腫瘍性の増殖がある。
2. 明らかな後天性病変（静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻など）

「平成 25 年 12 月の時点で、日本形成外科学会、日本 IVR 学会の承認を得たもの」

軟部・皮膚脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）重症度分類

表 1 整容面

部位		1度	2度	3度	4度	5度
露出面	顔ぼう	頭部 (頭髪部も含む)	手掌大2分の1未満の醜状	手掌大未満の醜状	手掌大以上の醜状	手掌大の2倍以上の醜状
		顔面頸部 (眉毛部も含む)	顔面部にあつては、手掌大の4分の1未満の醜状 頸部にあつては、手掌大2分の1未満の醜状	顔面部にあつては、手掌大の4分の1以上の醜状 頸部にあつては、手掌大の2分の1以上の醜状	顔面部にあつては、手掌大の2分1以上の醜状 頸部にあつては、手掌大以上の醜状	顔面部にあつては、その2分の1程度を超える醜状 頸部にあつては、その4分の3程度を超える醜状
		眼瞼	片側の上又は下眼瞼の一部の輪郭の変形	片側の上又は下眼瞼の2分の1程度を超える輪郭の変形	片側の上又は下眼瞼のほぼ全体におよぶ輪郭の変形	片側の上及び下眼瞼のほぼ全体にわたる輪郭の変形
		口唇	上又は下口唇それぞれの一部の輪郭の変形	上又は下口唇の2分の1程度を超える輪郭の変形	上又は下口唇のほぼ全体におよぶ輪郭の変形	上及び下口唇のほぼ全体にわたる輪郭の変形
		鼻	鼻部の一部の輪郭の変形	鼻部の4分の1程度を超える輪郭の変形	鼻部の2分の1程度を超える輪郭の変形	鼻部の全体におよぶ輪郭の変形
		耳	片側耳介軟骨部の4分の1程度を超える輪郭の変形	片側耳介軟骨部の2分の1程度を超える輪郭の変形	片側耳介軟骨部のほぼ全体にわたる輪郭の変形	
	四肢の露出面	手部	手掌部の3分の1程度を超える醜状 手背部の4分の1程度を超える醜状	手掌部の3分の2程度を超える醜状 手背部の2分の1程度を超える醜状	手掌部の3分の2程度を超える醜状 手背部の2分の1程度を超える醜状 左右同じ手袋がはめられない	
		上肢 (肩関節以下手関節以上)	一上肢にある手掌大の2倍未満の醜状 直立自然位で左右の上肢長差が手掌の長さの半分未満のもの 左右の前腕または上腕の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の3割未満のもの	一上肢にある手掌大の2倍以上の醜状 直立自然位で左右の上肢長差が手掌の長さ未満のもの 左右の前腕または上腕の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の3割以上のもの	一上肢にある一上肢の全面積の2分の1程度を超える醜状 直立自然位で左右の上肢長差が手掌の長さ以上異なるもの 左右の前腕または上腕の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の5割以上のもの	一上肢の上腕かつ前腕の深部組織(皮下組織・筋肉・骨)に病変が広く存在するもの

露出面	四肢の露出面	膝関節以下の下肢 (足部を含む)	膝関節以下一下肢にある手掌大未満の醜状 左右の下腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の2割未満のもの	膝関節以下の一下肢にある手掌大以上の醜状 左右の下腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の2割以上のもの 左右の趾の長さ・周囲長が異なる	膝関節以下の一下肢にある手掌大の2倍以上の醜形 左右同じ靴が履けない 左右の下肢長差が3cm未満 左右の下腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の3割以上のもの	片側のひざ関節以下に、その全面積の2分の1程度を超える醜状を呈するもの 長管骨の変形 左右の下肢長差3cm～5cm 左右の下腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の4割以上のもの 一下肢の大腿かつ下腿の深部組織(皮下組織・筋肉・骨)に病変が広く存在するもの	片側のひざ関節以下に、そのほぼ全面積におよぶ醜状を呈するもの 長管骨の著しい変形 左右の下肢長差が5cm以上 左右の下腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の5割以上のもの
			体幹・生殖器	胸腹部又は背部・臀部にあつてその全面積の4分の1程度を超えない程度の醜状	体幹輪郭の軽度変形 胸腹部又は背部・臀部にあつてその全面積の4分の1程度を超える醜状	胸腹部又は背部・臀部にあつてその全面積の2分の1程度を超える醜状	骨(脊椎・肋骨・鎖骨・胸骨・骨盤骨)の変形を伴う醜状
非露出面		膝関節以上の下肢 (大腿)	左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の2割未満のもの 片側の大腿の2分の1程度を超えない醜状	左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の2割以上のもの 片側の大腿の2分の1程度を超える醜状	左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の3割以上のもの 左右の下肢長差が3cm未満 片側の大腿のほとんど全域に及ぶ醜状	長管骨の変形 左右の下肢長差3cm～5cm 左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の4割以上のもの 一下肢の大腿かつ下腿の深部組織(皮下組織・筋肉・骨)に病変が広く存在するもの	長管骨の著しい変形 左右の下肢長差が5cm以上 左右の大腿の周径差が最大の部位において、その差が健常側の周囲長の5割以上のもの

表2 機能面とその他

部位		1度	2度	3度	4度	5度	
露出面	顔ぼう	中枢神経機能・末梢神経機能 (疼痛を含む)	神経系統の機能又は精神に障害を残すが、2度を満たさない程度のも	神経系統の機能又は精神に障害を残し、服することができる作業がある程度に制限されるもの	神経系統の機能又は精神に障害を残し、服することができる作業が相当な程度に制限されるもの	神経系統の機能又は精神に障害を残し、軽易な作業以外の作業に服することができないもの	神経系統の機能又は精神に著しい障害を残し、特に軽易な作業以外の作業に服することができないもの 中等度から高度の強さの痛みを用いるオピオイド鎮痛薬の使用によつてはじめて鎮痛が得られるもの、またはそれらを使用しても鎮痛が十分得られないもの(小児例も含む)
		眼瞼眼球	一眼の視力が0.6以下になったもの 一眼に半盲症、視野狭窄又は視野変状を認めるもの 正面視以外で複視を認めるもの	一眼の眼球に著しい調節機能障害又は運動障害を認めるもの 一眼の上眼瞼に著しい運動障害を認めるもの 一眼の視力が0.1以下になったもの	両眼の視力が0.6以下になったもの 一眼の視力が0.06以下になったもの 正面視で複視を認めるもの 両眼の眼球に著しい調節機能障害又は運動障害を認めるもの 両眼の上眼瞼に著しい運動障害を認めるもの	一眼が失明し、一眼の視力が0.6以下になったもの 両眼に半盲症、視野狭窄または視野変状を認めるもの	両眼の視力が0.1以下になったもの
		呼吸機能・心機能	病変が原因となり閉塞型睡眠時無呼吸症候群をきたすが、日中の傾眠傾向がないもの	病変が原因となり閉塞型睡眠時無呼吸症候群をきたし、自分の意志に反し眠気があり、気づかずに眠ってしまうことがあまり集中していないときに起こるもの	病変が原因となり閉塞型睡眠時無呼吸症候群をきたし、自分の意志に反し眠気があり、気づかずに眠ってしまうことが、多少集中を必要としているとき起こるもの、症状により社会的にあるいは仕事上の機能に中等度の障害が起こるもの 身体活動には特に制約がなく日常労作により、特に不当な呼吸困難、	病変が原因となり閉塞型睡眠時無呼吸症候群をきたし、自分の意志に反し眠気があり、気づかずに眠ってしまうことが、強い集中を必要としているとき起こるもの、症状により社会的にあるいは仕事上の機能に高度の障害が起こるもの 安静時または軽労作時には障害がないが、日常労作のうち、	病変が原因となり閉塞型睡眠時無呼吸症候群をきたし、身体活動に高度の制約のあるもの 安静時には無症状であるが、普通以下の軽労作で呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴を生じるもの

露出面	顔ぼう				狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないが、検査上異常が指摘され第4度への移行が懸念されるもの	比較的少ない労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)によって、呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じるもの 気管切開(気管孔作成)が施行されているもの	
		咀嚼機能・嚥下機能		咀嚼機能・嚥下機能に軽度の障害を認めるが、3度の条件は満たさない程度のも	ある程度の常食は摂取できるが、咀嚼・嚥下が充分出来ない為に食事が制限される程度のも	経口摂取のみでは十分な栄養摂取ができない為、経管栄養の併用が必要なもの 全粥又は軟菜以外は摂取できない程度のも	流動食以外は摂取できない程度のも 経口的に食物を摂取することができないもの 食物が口からこぼれ出る為、常に手や器物などでそれを防がなければならない程度のも 経口的な食物摂取が極めて困難で1日の大半を食事に費やさなければならない程度のも
		構音機能		構音機能に軽度の障害を認めるが、3度の条件は満たさない程度のも	電話による会話が、家族は理解出来るが他人には理解できない程度のも	日常会話が、家族は理解できるが他人には理解出来ない程度のも	日常会話が、誰が聞いても理解できない程度のも
		鼻			鼻の機能に著しい障害を認めるもの		
		耳	一耳の聴力が1m以上の距離では普通の話声を解することができない程度の難聴になったもの	両耳の聴力が1m以上の距離では小声を解することが困難な程度の難聴になったもの 一耳の聴力が40cm以上の距離では普通の話声を解することができない程度の難聴になったもの	両耳の聴力が1m以上の距離では普通の話声を解することが困難な程度の難聴になったもの 一耳の聴力が耳に接しなければ大声を解することができない程度の難聴になったもの 一耳の聴力を全く失ったもの	両耳の聴力が40cm以上の距離では普通の話声を解することが困難な程度の難聴になったもの 一耳の聴力を全く失い、他耳の聴力が1m以上の距離では普通の話声を解することができない程度の難聴になったもの	一耳の聴力を全く失い、他耳の聴力が40cm以上の距離では普通の話声を解することができない程度の難聴になったもの 両耳の聴力が耳に接しなければ大声を解することができない程度以上の難聴になったもの

	四肢の露出面	手部・上肢	一手の示指、中指、環指又は小指の用を廃したもの 母指以外の手指の遠位指節間関節を屈伸することができなくなったもの 一上肢の三大関節中の一関節の機能に障害を認めるもの	一手の母指又は母指以外の二手指の用を廃したもの 一上肢の三大関節中の一関節の機能に著しい障害を認めるもの	一手の母指を含み三手指又は母指以外の四手指の用を廃したもの 一上肢の三大関節中の一関節の用を廃したもの	手の五手指又は母指を含み四手指の用を廃したもの 一上肢の三大関節中の二関節の用を廃したもの	一上肢の用を全廃したもの(三大関節の用を廃したもの)
		膝関節以下の下肢(足部を含む)	一足の第三足指以下の一又は二の足指の用を廃したもの	一足の第一又は第二足指を含み一以上の足指の用を廃したもの 一下肢の膝関節・足関節うちの一関節の機能に障害を認めるもの	一足の足指の全部の機能を廃したものの 一下肢の膝関節・足関節うちの一関節の機能に著しい障害を認めるもの	一下肢の膝関節・足関節うちの一関節の用を廃したもの	一下肢の膝関節と足関節の用を廃したもの
非露出面	体幹・生殖器	胸腹部臓器の機能に障害を認めるもの 局部に神経症状を認めるもの	胸腹部臓器の機能に障害を残し、服することができる作業がある程度に支障があるもの 局部に頑固な神経症状を認めるもの	胸腹部臓器の機能に障害を残し、服することができる作業が相当な程度に制限されるもの 立位・座位の保持に支障があるもの 生殖器に著しい障害を認めるもの	胸腹部臓器の機能に障害を残し、軽易な作業以外の作業に服することができないもの 立位・座位の保持が相当な程度に制限されるもの 脊柱に運動障害を認めるもの 両側の睾丸または卵巣の機能を失ったもの	胸腹部臓器の機能に著しい障害を残し、特に軽易な作業以外の作業に服することができないもの 立位・座位の保持ができないもの 脊柱に著しい運動障害を認めるもの	
	膝関節以上の下肢(大腿)		一下肢の股関節の機能に障害を認めるもの	一下肢の股関節の機能に著しい障害を認めるもの	一下肢の股関節の用を廃したもの	一下肢の股関節と膝関節または足関節の用を廃したもの	
出血および出血の可能性		ときおり出血するが医療的処置の必要のないもの	しばしば出血するが医療的処置の必要のないもの	出血の治療ため医療的処置を必要とするが、治療によって出血予防・止血が十分に得られるもの	致死的な出血のリスクが非常に高いもの 大量出血のリスクが高く年間30日以上入院治療が必要なもの 複数年にわたり出血の治療のため一年間に一回程度入院治療を要したあるいは要す見込みのもの 慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの	致死的な出血のリスクが非常に高いもの 大量出血のリスクが高く年間30日以上入院治療が必要なもの 複数年にわたり出血の治療のため一年間に二回以上入院治療を要したあるいは要す見込みのもの	

<p>感染および感染の可能性</p>	<p>ときおり感染を併発するが医療的処置の必要のないもの</p>	<p>しばしば感染を併発するが医療的処置の必要のないもの</p>	<p>感染・蜂窩織炎の治療ため医療的処置を必要とするが、治療によって十分に症状の進行を抑制できるもの</p>	<p>敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの 複数年にわたり感染・蜂窩織炎の治療のため一年間に一回程度の入院加療を要したあるいは要す見込みのもの</p>	<p>敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの 感染・蜂窩織炎のリスクが高く年間30日以上入院治療が必要なもの 複数年にわたりの感染・蜂窩織炎の治療のため一年間に二回以上入院加療を要したあるいは要す見込みのもの</p>
<p>難治性皮膚潰瘍</p>	<p>難治性皮膚潰瘍の治療・保護する必要があるが、2度を満たさない程度のも</p>	<p>難治性皮膚潰瘍の治療・保護ため、服することができる作業がある程度に制限されるもの</p>	<p>難治性皮膚潰瘍の治療・保護ため、服することができる作業が相当な程度に制限されるもの</p>	<p>難治性皮膚潰瘍の治療・保護のため、軽易な作業以外の作業に服することができないもの</p>	<p>難治性皮膚潰瘍の治療・保護ため、特に軽易な作業以外の作業に服することができないもの</p>
<p>凝固能異常</p>			<p>血液検査データでは凝固能異常を示すが、出血傾向などの臨床症状を伴わないもの</p>	<p>凝固能異常に対して治療を必要とするが、医療的処置によって出血傾向などの臨床症状の改善を得ることができるもの</p>	<p>凝固能異常に対して治療を必要とし、医療的処置を行っても出血傾向などの臨床症状が改善しないもの</p>