

ICD10細分類	標準病名
D180(血管腫, 全ての部位)	咽頭血管腫 陰のう血管腫 下口唇血管腫 下腿血管腫 下咽頭血管腫 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 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 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 腋窩血管腫 頬粘膜血管腫

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 つる状血管腫 海綿状血管腫 筋肉内血管腫 多発性海綿状血管腫 幼児性血管腫
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
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)	ミペリ被角血管腫 被角血管腫
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 単純性血管腫 血管性母斑
Q828(皮膚のその他の明示された先天奇形)	血管腫症 青色ゴムまり様母斑症候群
Q872(先天奇形症候群, 主として(四)肢の障害されたもの)	クリッベル・トレノーネイ・ウェーバ症候群 クリッベル・トレノーネイ症候群

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 痔血管腫 眼底血管腫 脊髄血管腫
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 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 上眼瞼母斑細胞母斑 上眼瞼扁平母斑
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 頬部青色母斑

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	
	頭皮扁平母斑	
	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
		体幹青色母斑
		体幹母斑
		体幹母斑細胞母斑
体幹扁平母斑		
殿部青色母斑		
殿部母斑		
殿部母斑細胞母斑		
殿部扁平母斑		
背部青色母斑		
背部母斑		
背部母斑細胞母斑		
背部扁平母斑		
D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)		腹部母斑
	腹部母斑細胞母斑	
	腹部扁平母斑	
	伊藤母斑	
	肩青色母斑	
	肩母斑	
	肩母斑細胞母斑	
	肩扁平母斑	
	手青色母斑	
	手母斑	
	手母斑細胞母斑	
	手扁平母斑	
	小指母斑細胞母斑	
	上腕青色母斑	
	上腕母斑	
	上腕母斑細胞母斑	
	上腕扁平母斑	
前腕青色母斑		
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		
示指母斑細胞母斑		
環指母斑細胞母斑		

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)	下腿青色母斑 下腿母斑 下腿母斑細胞母斑 下腿扁平母斑 足青色母斑 足母斑 足母斑細胞母斑 足扁平母斑 足趾青色母斑 足趾母斑 足趾母斑細胞母斑 大腿青色母斑 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 趾爪甲線状母斑 母趾母斑細胞母斑
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 毛包母斑
D239(皮膚のその他の良性新生物, 皮膚, 部位不明)	硬化性血管腫 軟骨母斑 平滑筋母斑
D310(眼及び付属器の良性新生物, 結膜)	結膜母斑
D313(眼及び付属器の良性新生物, 脈絡膜)	脈絡膜母斑
D314(眼及び付属器の良性新生物, 毛様体)	強膜母斑

ICD10細分類	標準病名
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 表在性皮膚脂肪腫性母斑
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
K764(肝臓紫斑病)	多発性肝血管腫
O028(受胎のその他の明示された異常生成物)	絨毛血管腫
Q249(心臓の先天奇形, 詳細不明)	心臓血管奇形
Q268(大型静脈のその他の先天奇形)	ガレン静脈奇形
Q273(末梢性動静脈奇形)	脊髓動静脈奇形 腸動静脈奇形
Q281(脳実質外血管のその他の奇形)	脊髓海綿状血管腫
Q282(脳血管の動静脈奇形)	硬膜脳動静脈奇形 脳動静脈奇形
Q283(脳血管のその他の奇形)	後頭葉海綿状血管腫 小脳海綿状血管腫 小脳血管腫 小脳静脈性血管腫 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 結合組織母斑
Q858(その他の母斑症, 他に分類されないもの)	脱色素性母斑 貧血母斑
Q859(母斑症, 詳細不明)	基底細胞母斑症候群

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

分担研究報告書

血管腫・血管奇形の病理学的検討

研究分担者 森井英一 大阪大学医学系研究科病態病理学 教授

研究要旨

血管病変を奇形か腫瘍かに大別するISSVA分類に基づく診断は、治療に直結する診断である。ところが、病理診断において未だにISSVA分類は完全には浸透していない。そこで、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に、全国から血管奇形・血管腫病変のコンサルテーションを受け付けることで、ISSVA分類の浸透を図った。また、血管の増殖や分化は複雑な因子のネットワークによって制御されていることが予想されるが、血管奇形を合併する症候群の責任遺伝子の一つであることがわかっている因子であるAGGF1について、多数の血管奇形・血管腫病変を用いて免疫組織化学的に解析した。その結果、定常状態にある完成した血管奇形では発現はみられず、肉芽組織のような血管新生のさかんな組織で発現していることがわかった。

A. 研究目的

血管腫・血管奇形は血管そのものが奇形性に、あるいは腫瘍性に増殖する病変であり、過去には海綿状血管腫や単純性血管腫など多くの病名で呼ばれていた。ISSVA分類は、様々の名称の混在していた病変を、問題となっている血管内皮の性状により分類しなおしたものである。本分類では、問題となっている病変を大きく奇形と腫瘍にわけ、さらに静脈性か毛細血管性か動脈性かといった名称をつける。この分類は、治療に直結するため、実地臨床において重要な意義がある。ところが、病理診断は治療方針を決定づける診断であるにも関わらず、いまだに病理医の世界ではISSVA分類は一般的には使われていない。

本研究の目的の一つは、現在病理医が用いている診断名とISSVA分類における診断名との対応を検討すること、さらにISSVA分類の病理診断における浸透を図ることである。また、血管の制御には多くの因子が関与していることが予想されるが、血管奇形を合

併する症候群の原因遺伝子の一つであるAGGF1の機能解析を臨床検体により行うことも目的とする。

B. 研究方法

病理診断が下されている血管腫・血管奇形症例を再度見直し、免疫染色や特殊染色を行い、ISSVA分類に基づいた診断を行う。全国より血管腫・血管奇形症例の病理診断に関するコンサルテーションを受ける。さらに、これまで血管腫・血管奇形と診断された症例で、同意を得られたものについて、AGGF1蛋白質の発現を免疫染色にて検討する。

(倫理面への配慮)

血管腫・血管奇形と診断された症例について、研究目的で病理標本を利用することについて、大阪大学医学部倫理委員会で承認された様式に基づいて説明し、同意を得ている。

C. 研究結果

過去に診断された診断名で、海綿状血管腫と診断された症例は、免疫染色、特殊染色を行って再検討した結果、大半が静脈奇形であった。また、毛細血管腫と診断された症例は毛細血管奇形であった。過去にはHE染色のみで診断していたが、今回、免疫染色を組み合わせることにより、リンパ管成分が混在する症例がみられた。

全国より診断困難症例についてのコンサルテーションを受けたが、全体の50%が血管腫であった。内訳は、先天性血管腫、乳児血管腫、カポジ肉腫様血管内皮腫が同数であった。これに対し、血管奇形は33%で、リンパ管奇形と動静脈奇形が同数であった。また、血管系とは関係のない軟部腫瘍であった症例もある。

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。

D. 考察

ISSVA分類により再度病変を見直してみたが、その際に用いた免疫染色により、これまで毛細血管と認識されていた脈管の中にリンパ管が混在していることがわかった。HE染色のみで診断していることが過去は多かったが、免疫染色や特殊染色を組み合わせることが重要であることが示唆された。

コンサルテーションを受けることにより、診断名にISSVA分類に基づく診断がつくことになり、ISSVA分類の浸透の一助になるものと考えられる。また、血管奇形や血管腫と考えられていた症例の中には他の血管系とは異なる軟部腫瘍もあったことより、コンサルテーションの重要性が示された。

AGGF1蛋白質がマスト細胞に発現していることの報告はない。マスト細胞では、様々な血管新生因子が発現していることが知ら

れているが、AGGF1もその一例なのかもしれない。マスト細胞におけるAGGF1の機能を、遺伝子をノックダウンあるいはノックアウトすることで明らかにすることができるものとする。AGGF1蛋白質は、近年腫瘍にも発現していることが報告されているが、血管腫・血管奇形における発現は詳細には調べられていない。Klippel-Trenauney症候群における毛細血管奇形でAGGF1の発現レベルが亢進している報告はあるが、免疫染色を用いて組織化学的な検討はなされていない。今回の検討結果より、定常状態にある血管奇形の内皮細胞ではAGGF1が発現していないことより、血管奇形におけるAGGF1の役割を再検討する必要があると示唆された。

E. 結論

ISSVA分類を用いた診断において、免疫染色や特殊染色は必須であるが、以前のHE染色のみで行われていた時に見逃されていた脈管成分も、免疫染色を行うことが明らかになった。また、Klippel-Trenauney症候群の責任遺伝子の一つとして知られているAGGF1が、定常状態の血管奇形の内皮細胞にほとんど発現していないことがわかった。これに対し、肉芽組織における新生血管ではAGGF1の発現が比較的高度にみられ、AGGF1の脈管新生における役割が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohnishi K, Tagami M, Morii E, Azumi A. Topical treatment for orbital capillary hemangioma in an adult using b-blocker solution. *Case Rep Ophthalmol*, 5;60-65, 2014
2. Wada N, Zhan M, Hori Y, Honma K, Ikeda J, Morii E. Characterization of subpopulation lacking both B-cell and plasma cell markers in Waldenstrom macroglobulinemia cell line. *Lab Invest*, 94;79-88, 2014
3. Wang Y, Jiang Y, Tian T, Hori Y, Wada N, Ikeda J, Morii E. Inhibitory effect of Nodal on the expression of aldehyde dehydrogenase 1 in

- endometrioid adenocarcinoma of uterus. *Biochem Biophys Res Comm*, 440;731-736, 2013
4. Ikeda J, Tian T, Wang Y, Hori Y, Honma K, Wada N, Morii E. Expression of FoxO3a in clinical cases of malignant lymphoma. *Pathol Res Pract*, 209;716-720, 2013
5. Nojima S, Toyofuku T, Kamao H, Ishigami C, Kaneko J, Okuno T, Takamatsu H, Ito D, Kang S, Kimura T, Yoshida Y, Morimoto K, Maeda Y, Ogata A, Ikawa M, Morii E, Aozasa K, Takagi J, Takahashi M and Kumanogoh A. A point mutation in Semaphorin 4A associates with defective endosomal sorting and causes retinal degeneration. *Nat Commun*, 4;1406, 2013
6. Satoh S, Kidoya H, Naito H, Yamamoto M, Takemura N, Nakagawa K, Yoshioka Y, Morii E, Takakura N, Takeuchi O and Akira S. Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature*, 495;524-528, 2013
7. 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 印刷中
2. 学会発表
堀由美子、和田直樹、戦茂生、池田純一郎、西林章光、波多裕紀、森井英一；ステージ・ウェーバー症候群に血管肉腫を併発した一例 第102回日本病理学会総会（札幌）
- G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
- 1 特許取得
特になし
- 2 実用新案登録
特になし
- 3 その他
特になし

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

分担研究報告書

静脈奇形の原因であるTie2受容体の機能解析

研究分担者氏名 高倉伸幸 所属研究機関名 大阪大学微生物病研究所 職名 教授

研究要旨

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を試みた。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。本マウスを用い、血管新生刺激が入った際にTie2が恒常的活性化していると血管奇形を呈する可能性が示唆されてきた。本マウスを用いることで、どのような理由で静脈奇形が頭頸部に集中するのか、そして静脈奇形に有効な治療法が解析できると考えられる。

A. 研究目的

血管内皮細胞に発現しているレセプター型チロシンキナーゼTie2の点突然変異によるTie2恒常的活性化(CA-Tie2)が静脈奇形の患者の多くに観察される。しかし、この遺伝子変異が本当に静脈奇形の原因なのか、もし原因であればどのような機序で血管奇形を呈するのかは不明のままである。本研究では、マウスの血管内皮細胞に恒常的活性型Tie2を特異的に発現させることで静脈奇形を呈するモデルマウスを作製することを目的とする。

B. 研究方法

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週ほどで致死となる為、詳細な病態解明には適さなかった。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。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換えや実験動物に関しては、大阪大学の規定する種々の委員会において承認を受けた上で、研究を実施した。

C. 研究結果

上記したシステムを用い、出生後8週の成体マウスにおいてCA-Tie2を発現させたところ、特に血管異常を来すことはなかった。そこで、本マウスの腹部皮下にvascular endothelial growth factor (VEGF; 血管内皮成長因子)を混和したマトリゲルを移植したところ、マトリゲル内に形成された血管では、管腔径が野生型マウスのものより拡張し、蛇行した血管が誘導され、静脈奇形の血管に類似することが判明した。また、血管新生が個体で生じている、出生後もないマウスにおいてCA-Tie2を発現させても、

皮下において拡張して、走行性の無秩序な血管が誘導された。

D. 考察

静止期の安定した血管においてTie2が恒常的に活性化したとしても、静脈奇形が誘導されるわけではないことが判明した。遺伝子異常としてTie2の恒常的活性化をベースに有する状態で、そこに血管新生刺激が加わった際に始めて静脈奇形が誘導されることが判明した。しかし、ヒトの遺伝性静脈奇形の原因と考えられているCA-Tie2変異を有する患者では、血管奇形が頭頸部に集中していることと、今回血管新生刺激が入ることの因果関係は不明である。ただし、内皮細胞に恒常的活性化Tie2を発現させた場合、Tie2の下流でERKかAKTの選択的活性化が誘導されていることが判明してきた。AKTは内皮細胞では細胞死の抑制あるいは内皮細胞同士の接着による血管の安定化に寄与し、ERKの活性化は細胞運動の亢進により、血管新生を促進するシグナルとして機能する。つまり、Tie2の下流においてAKTではなくERKを優先的に活性化させる第2のシグナルが存在することで、血管奇形が誘導される可能性が考えられた。

E. 結論

レセプター型チロシンキナーゼTie2の点突然変異によるTie2恒常的活性化をマウスに発現させることで、静脈奇形のモデルが形成された。つまりこの遺伝子変異が本当に静脈奇形の原因であることが証明されたと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kinugasa Y, Matsui T, Takakura N. CD44 expressed on CAFs is a functional molecule supporting the stemness and drug resistance of malignant cancer cells in the tumor microenvironment. *Stem Cells* 32; 145-156, 2014
2. Wakabayashi T, Naito H, Takara K, Kidoya H, Sakimoto S, Oshima Y, Nishida K, Takakura N. Identification of vascular endothelial side population cells in the

choroidal vessels and their potential role in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54; 6686-6693, 2013

3. Kawahara H, Naito H, Takara K, Wakabayashi T, Kidoya H, Takakura N. Tumor endothelial cell-specific drug delivery system using apelin-conjugated liposomes. *PLoS One* 8:e65499, 2013
4. 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* 288; 12469-12477, 2013
5. Jia W, Kidoya H, Yamakawa D, Naito H, and Takakura N. Galectin-3 accelerates M2 macrophage infiltration and angiogenesis in tumors. *Am J Pathol* 182; 1821-1831, 2013
6. Matsui T, Kinugasa Y, Tahara H, Kanakura Y, Takakura N. Possible role of mural cell covered mature blood vessels in inducing drug resistance in cancer-initiating cells. *Am J Pathol* 182; 1790-1799, 2013
7. Sakimoto S, Kidoya H, Kamei M, Naito N, Yamakawa, Sakaguchi H, Wakabayashi T, Nishida K, and Takakura N. An angiogenic role for adrenomedullin in choroidal neovascularization. *PLoS One* 8: e58096, 2013
8. 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* 62; 1970-1980, 2013
9. Satoh T, Kidoya H, Naito H, Yamamoto M, Takemura N, Nakagawa K, Yoshioka Y, Morii E, Takakura N, Takeuchi O, Akira S. Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature* 495:524-528, 2013
10. 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
11. Maruyama K, Fukasaka M, Vandenbon A, Saitoh T, Kawasaki T, Kondo T, Yokoyama

- KK, Kidoya H, Takakura N, Standley D, Takeuchi O, Akira S. The Transcription Factor Jdp2 Controls Bone Homeostasis and Antibacterial Immunity by Regulating Osteoclast and Neutrophil Differentiation. *Immunity* 37: 1024-1036, 2012
12. Yoshioka K, Yoshida K, Cui H, Wakayama T, Takuwa N, Okamoto Y, Du W, Qi X, Asanuma K, Sugihara K, Aki S, Miyazawa H, Biswas K, Nagakura C, Ueno M, Iseki S, Schwartz RJ, Okamoto H, Sasaki T, Matsui O, Asano M, Adams RH, Takakura N, Takuwa Y. Endothelial PI3K-C2 α , a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. *Nat Med* 18: 1560-1569, 2012
13. 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
14. 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
15. 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. 学会発表
該当なし
- G. 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

III 研究成果の刊行に関する一覧表

《平成 25 年度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
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	In press	In press	In press
Ohnishi K, Tagami M, Morii E, Azumi A.	Topical treatment for orbital capillary hemangioma in an adult using b-blocker solution	Case Rep Ophthalmol	5	60-65	2014
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	29	62-67	2014
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	31	775-85	2013
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	39	907-12	2013
Akita S, Houbara S, Akatsuka M, Hirano A	Vascular anomalies and wounds	J Tissue Viability	22	103-11	2013
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	1	29-31	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	62	1970-1980	2013
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	288	12469-12477	2013
Wakabayashi T, Naito H, Takara K, Kidoya H, Sakimoto S, Oshima Y, Nishida K, Takakura N	Identification of vascular endothelial side population cells in the choroidal vessels and their potential role in age-related macular degeneration	Invest Ophthalmol Vis Sci	54	6686-6693	2013
力久直昭, 小坂健太朗, 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 nationwide 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	33	583-590	2013
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
大須賀慶悟	AVM に対するエタノール塞栓療法	IVR 学会誌	28	83-86	2013
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	49	62-65	2013

201324097A (別冊)

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

研究成果の刊行物・別冊

研究代表者 三村秀文

平成 26 (2014) 年 5 月

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported license (CC BY-NC) (www.karger.com/OA-license), applicable to the online version of the article only. Distribution permitted for non-commercial purposes only.

Topical Treatment for Orbital Capillary Hemangioma in an Adult Using a β -Blocker Solution

Ken Ohnishi^a Mizuki Tagami^a Eiichi Morii^b Atsushi Azumi^a

^aOphthalmology Department, Kobe Kaisei Hospital, Kobe, and ^bDepartment of Pathology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita (Japan)

Key Words

Orbital capillary hemangioma · Topical treatment · Timolol maleate · Adult case

Abstract

Purpose: To report a case of orbital capillary hemangioma in an adult who was successfully treated with topical timolol maleate 0.5% solution. **Methods:** Case report. **Results:** A 43-year-old female presented both superficial and deep orbital capillary hemangioma. Topical timolol maleate was applied twice daily. The superficial lesions have nearly disappeared after 1 year of treatment. The deeper lesions have also been reduced in size according to MRI. **Conclusion:** We report an adult patient with a relatively large orbital capillary hemangioma who was successfully treated with a topical β -blocker solution. This treatment might be applicable for orbital capillary hemangiomas, regardless of the patient's age, because of its effectiveness and safety.

© 2014 S. Karger AG, Basel

Introduction

Capillary hemangioma is a common benign vascular tumor of childhood. Within the ocular region, it normally begins on the eyelid but can occasionally occur in the orbit [1]. Histologically, it is characterized by proliferating endothelial cells. It generally appears within a few weeks after birth and undergoes a rapid proliferating phase, followed by a period of quiescence, regressing after a few years into an involution phase [2].

Rootman [3] classified these lesions based on the level of involvement (superficial, subcutaneous, deep orbital, or combined). Capillary hemangiomas of the eyelid and orbit have also been categorized according to their size. Schwartz et al. [4] reported that half of the cases involving hemangiomas with a widest diameter of ≥ 1 cm would require treatment.

Mizuki Tagami
3-11-15, Shinohara-kitamachi, Nada-Ku
Kobe, Hyogo 6570068 (Japan)
E-Mail m-tagami@kobe-u.ac.jp

Possible acceptable indications for medical intervention include rapidly enlarging lesions, obstruction of the visual axis, significant induced astigmatism and cosmetic concerns. The modalities currently available include intralesional and systemic steroids, bleomycin, interferon- α , topical timolol maleate, oral propranolol, laser treatment and surgical excision [5–10].

We report the case of capillary hemangioma in an adult, which is rare, who was successfully treated with topical timolol maleate 0.5% solution. To our knowledge, this is the first reported application of timolol maleate for an orbital capillary hemangioma in an adult.

Case Report

A 43-year-old female was admitted to hospital with a complaint of bleeding from the right medial ocular angle. She had had a long history of capillary hemangiomas, as described below.

She had developed capillary hemangiomas of the right upper eyelid at the age of 4 and of the right buccal region at the age of 9. Both of those lesions were surgically excised at the time of development. She had also developed a right orbital tumor at the age of 13, which was monitored without any treatment. She presented at the age of 34 with a complaint of right proptosis with ocular pain due to the right orbital tumor, which was confirmed to be an orbital capillary hemangioma after being pathologically diagnosed from an endoscopic biopsy at that time. In the biopsy sample, a lot of dilated capillaries were observed in the mucosa (fig. 1a, arrows), indicating that the lesion was a capillary hemangioma/malformation, but not infantile hemangioma. Radiation therapy and surgical excision were considered but rejected due to a risk of visual loss since the lesion was too close to the optic nerve. Fortunately, the right proptosis with ocular pain had almost disappeared 2 months later with no treatment other than the biopsy. She was then observed without any treatment for years.

Her best-corrected visual acuity was 1.2 OD and 1.5 OS, and the intraocular pressure was 12 mm Hg in both eyes. Slit-lamp examination revealed no abnormalities except the superficial lesions of the capillary hemangioma of her right eye. No abnormalities were found in the retinas of either eye.

The hemangioma presented both superficial and deep orbital components. The superficial lesion was seen at the right medial ocular angle, that is, on the upper/lower eyelids, conjunctiva and expanding into the subconjunctival space. It appeared as superficial tortuous blood vessels, and the conjunctiva appeared violet/blue in color (fig. 1b–d). The deeper lesion lay posterior to the orbital septum and was detected using MRI with low signal intensity on T1-weighted images versus high signal intensity on T2-weighted images with internal signal void (fig. 2a, arrows) and gadolinium enhancement.

The patient was instructed to apply an ophthalmic solution of timolol maleate 0.5% twice daily. The superficial lesion gradually regressed, as shown in fig. 3a–c, and had almost disappeared after 1 year of treatment (fig. 3d). The deeper lesion had also reduced in size, with maximal MRI axial dimensions of 16 × 11 mm (fig. 2a), decreasing to 12 × 8 mm (fig. 2b, arrow) after 1 year of treatment. No apparent recurrence of bleeding in her eye was observed. No local or systemic adverse effects were noted.

Discussion

In recent years, propranolol has yielded encouraging results for capillary hemangioma and is becoming a standard treatment [7]. However, systemic propranolol therapy in children has been associated with a significant incidence of adverse effects such as bronchospasm, bradycardia, hypotension and hypoglycemia [11]. The markedly low rate of adverse reactions to topical timolol maleate treatment reported thus far suggests that it is a safer alternative to systemic propranolol [10, 12].

Our case demonstrated that topical timolol maleate can be delivered effectively to the superficial lesions of capillary hemangiomas in adult patients. It is also effective for the deeper components of capillary hemangiomas to some extent. A further interesting point is that β -blockers are effective not only during the early phase in infants but also in the mature structure of capillary hemangiomas in adults.

Little is known regarding the working mechanism of non-selective β -blockers in the treatment of capillary hemangiomas. Capillary hemangiomas consist of a complex mixture of various types of cells [13]. Immature endothelial cells coexist with immature pericytes, and angiogenic peptides, such as basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor, induce proliferation of these immature cells, eventually developing into capillary hemangiomas [13]. β -blockers could potentially influence the signal transduction pathway of these angiogenic factors by modulating the β -adrenergic receptor system, which would explain their effect during the proliferative phase [14]. Other studies demonstrate that non-specific β -blockers are able to trigger apoptosis in capillary endothelial cells in adult rat lung tissue [15]. A similar mechanism might be applicable to the endothelial cells of hemangiomas. Our case suggests that β -blockers can treat capillary hemangiomas even after the completion of tumor growth.

In conclusion, we report the rare case of an adult patient with a relatively large orbital capillary hemangioma who was treated successfully with topical timolol. Topical β -blocker solutions might be applicable to orbital capillary hemangiomas, regardless of the patient's age, because of their effectiveness and safety. Several unresolved issues remain such as the appropriate duration of treatment and the risk of recurrence. A further follow-up of the patient and research on other adults treated with topical timolol for capillary hemangiomas are necessary.

References

- 1 Shields JA: Vasculogenic tumors and malformations. Capillary hemangioma; in Shields JA (ed): *Diagnosis and Management of Orbital Tumors*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 124–128.
- 2 Haik B, Karcioğlu Z, Gordon RA, Pechous BP: Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *Surv Ophthalmol* 1994;38:399–426.
- 3 Rootman J: *Diseases of the Orbit*. Philadelphia, JB Lippincott, 1988, pp 539–543.
- 4 Schwartz SR, Blei F, Ceisler E, et al: Risk factors for amblyopia in children with periocular capillary hemangiomas of the eyelid and orbit. *J AAPOS* 2006;10:262–268.
- 5 Wasserman BN, Medow NB, Homa-Palladino M, Hoehn ME: Treatment of periocular capillary hemangiomas. *J AAPOS* 2004;8:175–181.
- 6 Weiss AH, Kelly JP: Reappraisal of astigmatism induced by periocular capillary hemangioma and treatment with intralesional corticosteroid injection. *Ophthalmology* 2008;115:390–397.
- 7 Haider KM, Plager DA, Neely DE, et al: Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with propranolol. *J AAPOS* 2010;14:251–256.
- 8 Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649–2654.
- 9 Elsas FJ, Lewis AR: Topical treatment of periocular capillary hemangioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:153–156.