別紙３

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　分担研究報告書

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
全国疫学調査の結果報告

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

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、予備調査を行い、平成25年度は全国調査を行った。85施設から計3681例の有効症例登録が得られ、その全体的な解析を行った。

A．研究目的

本研究では多施設協力体制の下、本邦初の血管腫・血管奇形の患者の症状・診断・治療の実態を把握する。今後の治療指針の作成や患者に対する施策を実行する上で重要な基本的データとなる。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・塞栓術の実態を把握する。

本研究が血管腫・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となることを目指す。

B．研究方法

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施設に一次調査依頼を送付した。一次調査依頼では対象症例の有無、登録の許諾について問い合わせた。256施設(形成155施設、IVR101施設)から回答があり、対象症例が有り症例登録を許諾した施設は128施設（形成89施設、IVR39施設）であった。これらの施設に対して二次調査としてのweb症例登録を依頼した。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：VM（海綿状血管腫）、リンパ管奇形：LM（リンパ管腫）、動静脈奇形：AVM、混合型血管奇形（症候群を含む）の患者で、毛細血管奇形：CM（単純性血管腫・ポートワイン斑）単独は除いた。分類は表１ISSVA分類に従った。

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。登録項目の詳細は表２Web症例登録の登録項目と選択肢のとおりである。また別添資料「重症度分類」の検証を行うこととした。

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：栗田、佐々木、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。

（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。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。

本調査は、厚生労働科学研究費補助金を研究費として使用する。その他に資金の提供はないため、利益相反状態にはならないと考えられる。

C．研究結果

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。

血管腫・血管奇形全国調査　登録データの修正について

平成26年1月31日登録を締め切る予定であったが、その後も登録があり、2月8日に締め切ったところ、85施設から計3710例の登録があった。しかし本登録ではなく、仮登録が121例あり。全施設に連絡し、本登録に変更を依頼した。11例は登録者が削除し、2月21日に最終的に計3699例登録あった。なおも仮登録のままが23例あり、そのうち疾患名なしの4例を削除し、計3695例となった。

次に以下の通り病名の整理を行った

１）症候群の疾患名整理

症候群の記載が243例であった。

① KTS（Klippel-Trenaunay synd.）あるいはPW（Parkes Weber synd.）が 197例であった。

KTS/PWと混合型両方に記載があるものが75例あり、うち7例は単純型にも記載があった。重複して疾患名の記載があるものは症候群のみの記載に統一した。

② KTS/PWと単純型両方に記載あるものが24例あり、症候群のみの記載に統一した。PW,VMの記載があるものはKTSに変更した。KTS,AVMの記載があるものはPWに変更した。

③ KTS, PW両者の記載があるものが4例あった。3例はVMの記載がありKTS に変更した。1例はAVMの記載がありPWに変更した。

④ 「症候群その他自由記載」にKlippel Trenaunay Weber1例、Klippel Weber2例の記載があった。このうちAVMの記載があるものが2例あり、PWに変更した。AVMの記載ないものが1例あり、KTSに変更した。

⑤ tufted angiomaが1例あり、対象外の疾

患なので削除し、計3694例となった。
⑥ Kasabach-merrit症候群のみ記載1例あり、疾患名が不明であり削除し、計3693例となった。
⑦症候群その他自由記載に記入されているものが42例あり、うち単純型、混合型のいずれかにも記載があるものが21例あり、いずれか一つを残した。

２）混合型にVM，LM，CM，AVMのみ記載されていたものが52例あった。
混合型にVMのみの記載が19例あり、単純型に変更した。
混合型にAVMのみ記載が8例あり、単純型に変更した。
混合型にCMのみ記載が14例あった。12例はCM単独と判断して削除し、計3681例となった。混合型にCM、単純型にVMの記載あるものが2例あり、混合型CM，VMに変更した。
混合型にLMのみ記載が11例あった。10例は単純型に変更し、1例は単純型にVMの記載もあり、混合型LM，VMに変更した。

３）その他に単純型と混合型の両者に記載があったものが5例であった。
2病変あったものが1例あり、両方の疾患名を残した。1病変であったもの4例で混合型の疾患名が2つあり、うち1つが単純型にも記載されており、単純型の病名を削除した。
以上計3681例となった

以上により、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箇所のみの症例が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。各症例の最深病変の深さについては、筋肉骨靭帯などに進展する病変が3681例中2017例（55%）、皮膚皮下までが1664例（45%）であった。最大病変の大きさについては、5cm未満の病変が3681例中1425例（39%）と最も多く、次いで10cm以上が1291例（35%）、5cm以上10cm未満が898例（24%）、不明56例（2%）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。
AVM患者551例のうち、Schöbinger病期分類はI期60例（11%）、II期181例（33%）、III期283例（51%）、IV期17例（3%）、判定困難が10例（2%）であった。

④診断情報

診断は、3681例のうち、重複症例を含めのべ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。診断に有用な画像診断としては3681例中MRI2903例（79%）次いで超音波2172例（59%）が多かった。

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。

入院回数は、なしが3680例中1589例（43%）、1－2回が1482例（40%）、3－5回が415例（12%）、6回以上が186例（5%）、回数不明が8例（0.2%）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。

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。

全国調査の解析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0.8%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が治療効果・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本年度中に達成できず、次年度以降の課題とする。

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、計3681例の解析の結果を報告した。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

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．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

３．三村秀文，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

欧文

１．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

２．学会発表

国内学会

１．三村秀文．「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

２．三村秀文、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
３．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．血管鍾・血管奇形全国疫学調資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
４．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．血管鍾・血管奇形全国疫学調資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
５．三村秀文．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
６．三村秀文、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
７．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．血管鍾・血管奇形全国疫学調資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
８．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．血管鍾・血管奇形全国疫学調資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
９．三村秀文．Inerventional 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
１０．三村秀文．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

国際学会
1. Mimura, H. Complications after treatment of vascular malformations. Global Embolization Symposium and Technologies(GEST), Prague, May 1, 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