

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・血管奇形全国調査の調査結果 リンパ管奇形に関する解析

研究分担者 秋田定伯 長崎大学病院 形成外科講師

研究要旨

リンパ管奇形についてサブ解析した。平成24年度は本研究班の研究代表者・分担者が所属する施設を対象として予備調査を実施し、平成25年度には全国実態調査を実施した。本稿では全国調査の結果を報告である。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。症例登録システムはほぼ妥当と判断され、全国調査実施した。リンパ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、われわれの検討においても同様であった。リンパ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。今回の解析でもリンパ管奇形関連の家族歴が認められた症例はみあたらず、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が多く、体幹が続き、上下肢がそれに続くという傾向が示された。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。リンパ管奇形の治療において、病変の大きさや広がりや治療効果・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86.9%にのぼった。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。

リンパ管奇形の治療については、硬化療法、切除術が比較的多数受けており、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、85%）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64%と最も多く、重症の症例（4、5度）は合わせて約4%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28%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も、施行する予定である。また、今回調査した医療機関に所属していない専門分野での調査を加える事も重要である。

A．研究目的

本研究班では血管腫・血管奇形の患者概

数および難治性血管奇形の患者概数、症状・診断・治療の実態を把握する目的で、全国多施設協力体制の下、本邦初の血管腫・血管奇形患者の全国実態調査を行い、リンパ管奇形についてサブ解析した。平成24年度は本研究班の研究代表者・分担者が所属する施設を対象として予備調査を実施し、平成25年度には全国実態調査を実施した。本稿では全国調査の結果を報告する。

B．研究方法

1．全国疫学調査と重症度分類の完成・検証

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、本邦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。対象は平成21年1月から23年12月に当該施設を受診（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。

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、平成25年度は全国調査を行った。日本形成外科学会・日本IVR学会の認定施設を対象施設とした。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。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。重症度分類は検証を基に改訂を行う事とした。

（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。

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、登録施設の倫理審査に時間を要したため当初の予定よりやや遅れたが、ほぼ順調に遂行されている。

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。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。

平成25年度は全国調査を行い、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。結果を以下に示す。

患者基本情報

リンパ管奇形登録患者の457例において、平均年齢は17.2歳（標準偏差16.3、中央値12.0歳、範囲0～85歳）であった。

性別は、女性229例（50%）、男性228例（50%）であった。

初発時期については425例で明らかであった。生下時での発症が218例（51.3%）、5歳未満での発症が112例（26.4%）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429例中377例（88%）がなしであり52例（12%）が不明であった。

病変部位情報

492病変（一部症例により重複）のうち、占拠部位は頭頸部が最も多く217病変（44%）、次いで体幹が117病変（24%）、下肢81病変（16%）、上肢77病変（16%）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457例中156例（34%）、皮膚皮下までが301例（66%）であった。最大病変の大きさについては、5cm以上10cm未満の病変が457例中154例（34%）と最も多く、次いで5cm未満が149例（33%）、10cm以上が141例（31%）、不明・その他13例（2%）であった。

症状情報

受診時及び既往症状は457例中397例（86.9%）で認められた。症状は腫脹121例（26.5%）、腫脹と主観的整容障害73例（16.0%）、主観的整容障害58例（12.7%）を呈した患者が多かった。

治療情報

他院での治療は457例中117例（26%）で施行されており、当該施設での治療としては硬化療法が218例（47.7%）で施行されており、最も多く、切除術は123例（26.9%）に実施された。全ての治療を含めた転帰は、329例中 改善235例（71%）、治癒45例（14%）、不変37例（11%）、悪化3例（1%）、不明9例（3%）であった。

入院回数は、457例中 1 - 2回が195例（43%）、なしが例中181例（40%）、3 - 5回が61例（13%）、6回以上が20例（4%）であった。

難治性が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457例中126例（28%）、難治性ではないと判断された症例が238例（52%）で、不明93例（20%）

であった。

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。中間解析の結果では重症度は457例中1度が294例（64%）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19例（4%）であった。なお重症度分類は調査を基に検証し改訂を行う。

D . 考察

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。

全国調査の中間解析の結果からは以下の知見が推定される。リンパ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、われわれの検討においても同様であった。リンパ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。今回の解析でもリンパ管奇形関連の家族歴が認められた症例はみあたらず、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が多く、体幹が続き、上下肢がそれに続くという傾向が示された。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。リンパ管奇形の治療において、

病変の大きさや広がりや治療効果・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86.9%にのぼった。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。

リンパ管奇形の治療については、硬化療法、切除術が比較的多数受けており、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、85%）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64%と最も多く、重症の症例（4、5度）は合わせて約4%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28%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も、施行する予定である。また、今回調査した医療機関に所属していない専門分野での調査を加える事も重要である。

E . 結論

2年間で本疾患実態調査のための全国疫学調査およびその予備調査を行い、平成25年11月23日までデータを用い、約3239例の中間解析の結果を報告した。登録締め切りは平成26年1月31日であり、この結果により、診療実態の把握を行い、最終報告を行う。

F . 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 in press

2 . 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

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

2 . 学会発表

(国内)

1 . 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
2 . 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備調査の結果報告 1総合的分析. 血管腫・血管奇形IVR研究会2013年5月、軽井沢
3 . 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備調査の結果報告 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
4 . 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
5 . 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備調査の結果報告 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

6．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

7．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

8．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

9．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

10．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

11．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

(海外)

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

2. 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

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