

201324097B (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 24-25 年度総合研究報告書

研究代表者 三村秀文

平成 26 (2014) 年 5 月

# 目次

I. 総合研究報告書 .....	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・皮膚脈管奇形診断基準	
3. 軟部・皮膚脈管奇形重症度分類	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	25
III. 研究成果の刊行物・別冊 .....	31
血管腫・血管奇形診療ガイドライン第1版(平成25年3月版)	

# I 総合研究報告書

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24-25年度 総合研究報告書

## 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

一般に「血管腫」と診断されている疾患のなかには、血管系の形成異常としての「血管奇形」があり、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題をきたす。さらに治療に抵抗性で長期にわたり患者のQOLを損なう深刻な難治性血管奇形が含まれる。本研究の最終目的は、臨床研究と分子生物学的基礎研究を組み合わせ、血管腫・血管奇形の原因解明と治療法開発を目指すことにある。平成24-25年度の課題は以下のとおりである。

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年度は調査項目を決定し、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。同時に健康保険データを用いて血管腫・血管奇形全体の患者数を推定した。
2. 佐々木班で作成された血管腫・血管奇形診療ガイドラインに疾患概説を加え完成させ、公表した。
3. 軟部・皮膚脈管奇形（血管奇形・リンパ管奇形）診断基準を作成した。
4. 佐々木班で作成された重症度分類案を完成させたが、全国疫学調査により検証予定である。
5. 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。

### 【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

体表の血管腫・血管奇形は慣用的に「血管腫」と診断されることが多いが、血管腫・血管奇形診療の国際学会が提唱しているISSVA分類では両者は別の疾患である。一般に「血管腫」と診断されるもので最も頻度の高いのは乳児血管腫であり、小児期に自然退縮する。一方、血管奇形は自然退縮することなく、疼痛、潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等をきたす。血管奇形は動脈、静脈、毛細血管、リンパ管といった構成要素により細分され、その混合型も存在する。その原因はほとんど明らかではない。血管奇形には、小さく切除治療が可能なものから、多発性あるいは巨大で周囲組織に浸潤し治療に抵抗性を示すものまで幅広く含まれる。後者には長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう難治性血管奇形が含まれる。血管腫・血管奇形の発生頻度に関する国内・海外での詳しい実態調査は行われていない。難治性血管奇形の症例数は国内で数千人程度であると推測される。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、本邦では保険認可されていない。本研究の最終目的は、臨床研究と分子生物学的基礎研究を組み合わせ、血管腫・血管奇形の原因解明と治療法開発を目指すことにある。短期的な目標は疾患の実態の把握であるが、硬化療法・塞栓術の保険認可に向けて必要な情報を収集することに繋がる。

本研究は平成21から23年度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」(佐々木班)の活動を引き継いでいる。佐々木班では「血管腫・血管奇形」の診療ガイドライン、重症度分類案の作成を行った。ガイドラインにより、ISSVA分類を用いてこれまで混乱していた血管腫と血管奇形が別の疾患であることを示し、その診断・治療指針を示している。重

症度分類はその症状・整容的障害の病状の程度を5段階で評価し、5段階の重症度のうち、4あるいは5の重症度を「難治性血管腫・血管奇形」と診断するもので、「難治性血管腫・血管奇形」を定義付けすることになる。

分子生物学的解析においてはマウスに恒常的活性型Tie2を発現させることで、ヒトと同じく静脈奇形様病巣を形成できることが判明し、本モデルは今後静脈奇形の治療薬スクリーニングに活用可能である。

平成24から25年度までの主な取り組みとしては以下のとおりである。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う。これを基に重症度分類案の見直しを行う(平成24-25年度)。2) 平成23年度までに作成した診療ガイドラインに疾患の概説と診断のポイントを追加して完成させ、公表する(平成24年度)。3) 標本の病理・分子生物学的解析を行う(平成24-25年度)。

## B. 研究方法

1. 全国疫学調査(担当三村、佐々木、大須賀、秋田)

これまで本邦にて血管腫・血管奇形の体系的調査は行われたことがない。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、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。

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・ポットワイン斑）単独は除いた。

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。

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. 診療ガイドラインの公表（担当三村、佐々木、大須賀、秋田、森井）

佐々木班（平成21-23年度）で作成された「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」をブラッシュアップし、疾患の概説と診断のポイントを追加し、研究班ホームページ上に公表した（平成24年度）。なおこのガイドラインは研究班が作成したが、日本形成外科学会、日本IVR学会から委員が派遣され、合同で作成された。また作成方法は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007」に従った。

4. 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）。

5. 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（平成24-25年度）。

## 6. 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（平成24-25年度）。

### （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。

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、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た。

### 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。そのあらまは以下の通りである。病変の初発時期は生下時あるいは5歳未満がそれぞれ23%で最多であった。病変部位は下肢が最も多く（36%）、次いで頭頸部が多かった（36%）。診断名は静脈奇形が64%で最多であった。最も多く施行された治療は硬化療法（164例）であった。何らかの治療を受けた患者の83%で治癒または改善が認められた。重症度分類では1度の症例が64%と最も多かった。主治医が難治性であると判断した症例は全体の42%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5%だった。詳細は分担研究報告書に記載されている。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った。解析の結果を以下に示す。85施設から登録があり、有効登録は3681例であった。

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。なお詳細は分担報告書に記載した。

#### 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. 診療ガイドライン完成・公表

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」をブラッシュアップし、疾患の概説と診断のポイントを追加し、平成24年度末に「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班」ホームページ上で公表した。次いで

「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班」「日本IVR学会」「血管腫・血管奇形IVR研究会」ホームページに掲載した。

### 4. 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」

### 5. 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。

### 6. 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週ほどで致死となる為、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、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。

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。

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92%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た。

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89%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。

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38%と最も多く、重症の症例（4、5度）は合わせて約17%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来年度実施する予定である。

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、比較の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。

診療ガイドラインは、ISSVA分類を用いてこれまで混乱していた血管腫と血管奇形が別の疾患であることを示し、その診断・治療指針を示している。

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

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。

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」、  
「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 in press

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

7. 長尾 宗朝, 佐々木 了, 古川 洋志, 齋藤 典子, 山本 有平: 上肢の静脈奇形に対する硬化療法 治療効果を阻害する要因の検討. 日形会誌. 2012, 32:463-468

8. 長尾 宗朝, 古川 洋志, 佐々木 了, 坂本 泰輔, 山本 有平: 眼窩内静脈奇形の2例 硬化療法の適応例と非適応例. 日形会誌 2012, 32:566-570

9. 石川耕資, 石山誠一郎, 長尾宗朝, 齋藤典子, 佐々木了: 小陰唇嚢胞状リンパ管奇形の1例. 日形会誌2012, 32:401-405

10. 石川耕資, 齋藤典子, 佐々木了, 長尾宗朝, 岩寄大輔: 体幹に発生したRICH (rapid involuting congenital hemangioma)の2例. 日形会誌2012, 32:856-860

11. 中澤哲郎、大須賀慶悟、東原大樹、前田登、田中会秀、中村純寿、岸本健太郎、富山憲幸. 末梢AVMの治療戦略と血管内治療の実際. 日本血管内治療学会誌 2012, 13:22-26

12. 三村秀文、松井裕輔、藤原寛康、平木隆夫、郷原英夫、宗田由子、道下宣成、木股敬裕、金澤右. ISSVA分類とその臨床的

- 意義. 画像診断2012, 32(10):974-985
- 1 3. 佐々木了血管腫・血管奇形とその考え方. 画像診断2012, 32(10):1004-1012.
- 1 4. 大須賀慶悟、波多祐紀、上原秀一郎 : 血管腫・血管奇形の臨床診断と画像診断. 画像診断2012, 32(10):994-1003
- 1 5. 森井英一、堀由美子 : ISSVA分類の臨床病理学的背景. 画像診断2012, 32(10):986-992
- 1 6. 三村秀文、松井裕輔. 血管腫・血管奇形マニュアル血管腫・血管奇形の画像診断. PEPARS 2012, 71:8-18
- 1 7. 秋田定伯、赤塚美保子、芳原聖司、平野明善. 血管奇形の硬化療法. PEPARS2012, 71:44-52
- 1 8. 大須賀慶悟、波多祐紀 : 動静脈奇形(AVM)に対する塞栓療法. PEPARS 2012, 71:53-59
- 1 9. 森井英一 : 血管腫、血管奇形の分類と関連する症候群. PEPARS 2012, 71:1-7.

#### 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
8. Higashihara H, Osuga K, Ueguchi T, Onishi H, Tanaka H, Maeda N, Tomoda K, Tomiyama N. Usefulness of contrast-enhanced three-dimensional mr angiography using time-resolved imaging of contrast kinetics applied to description of extracranial arteriovenous malformations: initial experience. Eur J Radiol 2012, 81:1134-1139
9. Kidoya H, Takakura N. Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation. J Biochem 2012, 152: 125-131
10. 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 2012, 139: 1327-1335
11. 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 2012, 31:3254-3264

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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 三村秀文. 動静脈奇形の治療（塞栓術、硬化療法）. 第53回日本脈管学会総会. 2012年10月、東京
19. 佐々木了. 血管腫の画像診断とIVR. 血管腫・血管奇形の治療：形成外科医の立場から. 第48回医学放射線学会秋季臨床学会、2012年9月、長崎
20. 佐々木了. 血管腫・血管奇形update. 第9回血管腫・血管奇形研究会、2012年7月、

長崎

- 2 1. 佐々木了, 齋藤典子, 西谷純平, 長尾宗朝, 岩寄大輔, 石川耕資, 藤田宗純, 石山誠一郎. 低流速型血管奇形における微細動静脈瘻の検討. 第55回日本形成外科学会総会・学術集会、2012年4月、東京
- 2 2. 佐々木了, 西谷純平, 齋藤典子, 石川耕資, 吉田大介, 清水匡, 新富芳尚. 遊離皮弁移植後20年以上を経て皮弁血管がfeederとなり再増大した顔面AVMの経験. 第55回日本形成外科学会総会・学術集会、2012年4月、東京
- 2 3. 佐々木 了. 血管腫血管奇形概念と診断治療. 第84回北海道骨軟部腫瘍研究会、2012年2月、札幌
- 2 4. 佐々木 了. 小児におけるあざと血管腫の治療. 第27回新さっぽろ小児科懇話会、2012年3月、札幌
- 2 5. 佐々木 了. 母斑・血管腫の最新治療. 札幌市小児科医会、2012年7月、札幌
- 2 6. 中村純寿、大須賀慶悟、東原大樹、前田登、中村純寿、中澤哲郎、富山憲幸、岸本健太郎. 歯肉出血を来たした上顎 AVM に対して経皮的 NBCA 塞栓術が奏効した 1 例. 日本IVR学会第32回中部・第31回関西合同地方会 2012年2月、大阪
- 2 7. 大須賀慶悟. 「頭頸部血管奇形の診断と血管内治療の実際」第7回ニッチ脳神経脈管カンファレンス(NNAC) 2012年5月、大阪
- 2 8. 大須賀慶悟. 血管奇形の診断と治療 IVR医の立場から. 第4回血管腫・血管奇形講習会 2012年7月、長崎
- 2 9. 大須賀慶悟、中澤哲郎、東原大樹、前田登、田中会秀、中村純寿、岸本健太郎、小野祐介、富山憲幸. ワークショップ「動静脈奇形の診断と治療」末梢AVMの病態と画像診断. 日本脈管学会2012年10月、東京
- 3 0. 大須賀慶悟. ランチョンセミナー「血管腫・血管奇形の診断とIVR治療の役割」日本歯科放射線学会 第17回臨床画像大会2012年10月、大阪

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: its 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
4. Sasaki, S., Saito, N., Shimizu, T., Nishitani, J., Ishikawa, K., Nagao, M., Iwasaki, D., Fujita, M., Ishiyama, S., Yamamoto, Y. : A study of microarteriovenous shunts in slow-flow type of vascular malformations. The 11th Japan-Korea Congress of Plastic and Reconstructive Surgery, 淡路島, May.17-19, 2012
5. Sasaki, S., Saito, N., Shimizu, T., Nishitani, J., Ishikawa, K., Nagao, M., Iwasaki, D., Fujita, M., Ishiyama, S., Yamamoto, Y. : A study of microarteriovenous shunts in slow-flow type of vascular malformations. The 19th ISSVA, Malmo, Sweden, May.16-19, 2012
6. Mimura H. Povidone sclerotherapy for venous malformations. The 10th Asia-Pacific Congress of Cardiovascular Interventional Radiology (APCCVIR), Kobe, May 30-June 2, 2012.
7. Mimura H. Low-flow vascular malformations: what you need to know. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE), Lisbon, September 17, 2012.
8. Mimura H. The complex AVM: disassembling it, avoiding carnage. Global Embolization Symposium and Technologies (GEST), New York, May 4,

2012.  
9. Keigo Osuga. Use of absolute ethanol for embolization of peripheral AVMs. The 10th Asia-Pacific Congress of Cardiovascular Interventional Radiology (APCCVIR), Kobe, May 30-June 2, 2012.  
10. Osuga K. Treatment strategy around vascular embolotherapy of peripheral arteriovenous malformations. The 10th Asia-Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology

(APCCVIR2012). Kobe, May 30-June 2, 2012.

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	



区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 協 力 者	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程度を超えない醜状 手背部の4分の1程度を超えない醜状	手掌部の3分の2程度を超えない醜状 手背部の2分の1程度を超えない醜状	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・臀部の軽度変形 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	骨(脊椎・肋骨・鎖骨・胸骨・骨盤骨)の著しい変形を伴う醜状
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