

201415066A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

**難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症
および関連疾患についての調査研究**

平成26年度総括・分担研究報告書

研究代表者 三村秀文

平成27（2015）年3月

目次

I. 総括研究報告書	1
難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および 関連疾患についての調査研究 三村秀文	3
資料	
1 研究班名簿	10
2 指定難病検討資料	
1) 静脈奇形	15
2) 動静脈奇形	28
3) 混合型脈管奇形（混合型血管奇形）	41
4) リンパ管奇形（リンパ管腫）	55
5) リンパ管腫症・ゴーハム病	66
3 「脈管奇形・血管腫診療ガイドライン（仮称）」草案	75
II. 分担研究報告書	297
1. リンパ管奇形（リンパ管腫）に関する研究 藤野明浩	299
資料	
1 SR チームメンバー	307
2 SCOPE	308
3 SR レポート	311
4 CQ 解説文	320
5 リンパ管奇形（リンパ管腫）診断基準	321
2. リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準・重症度分類作成に関する研究 小関道夫	325
資料	
リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準・重症度分類	333
3. 乳児巨大肝血管腫に関する研究 黒田達夫	334
4. 診療報酬記録からみた末梢性動静脈奇形、クリッペル・トレノネー症候群結果、 クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群の全国推定患者数の算出 田中純子	342
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	345
IV. 研究成果の刊行物・別冊	351

I 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

平成26年度 総括研究報告書

三村秀文 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授

研究要旨

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とする。これらの疾患には長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう多くの難治性の病態が含まれる。本研究班は平成21-23年度難治性血管腫・血管奇形研究班（佐々木班）、平成24-25年度同研究班（三村班）、平成21-23年リンパ管腫研究班（藤野班）、平成24-25年度リンパ管腫症研究班（小関班）、平成24-25年度小児期からの消化器系希少難治性疾患研究班（田口班）の分担研究である腹部リンパ管腫研究、肝血管腫・血管奇形研究を発展させ、相互に協力して疾患概念を形成し、患者に貢献することを目的とする。

平成25年度までの佐々木班・三村班はISSVA分類をふまえて血管奇形・リンパ管奇形・混合型奇形についての研究を進めおり、血管腫・血管奇形診療ガイドライン・重症度分類・診断基準作成、疫学調査を行ってきた。血管腫・血管奇形診療ガイドラインは日本形成外科学会・日本IVR学会と共同作成であり、完成し公表されているが、改訂して皮膚科学会・小児外科学会等の関連学会の承認を受けることを目標とする。診断基準については国際的な基準が無いが、旧研究班のコンセンサスとして作成され、日本形成外科学会・日本IVR学会に承認された。重症度分類も作成されていたが、三村班で行われた疫学調査の結果により、検証とブラッシュアップを行った。先天性リンパ管疾患には異なる病態の疾患が混同され、診断・治療を困難にしている。また従来のリンパ管腫及びリンパ管腫症とISSVA分類による脈管疾患のリンパ管奇形分類との整合性を図ることも大きな課題であり、これらを整理し、診断基準・診療ガイドラインを作成する。平成23年度までの藤野班ではリンパ管腫の全国調査が行われ、診断基準（案）、重症・難治性度診断基準（案）が作成された。平成25年度までの小関班ではリンパ管腫症の全国調査が行われた。リンパ管腫及びリンパ管腫症は異なる病態を示すものの病理学的には鑑別出来ず、確定診断が困難な状態であったが、先の調査研究により全国調査がなされそれぞれの診断基準（案）が作成された。これらの複数の研究班の研究成果を調整して統合し、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成あるいは改訂することが当研究班の主要な目標である。

新生児・乳児の肝血管腫・血管奇形には極めて急速に生命の危機となる重篤な症例があり、速やかで正確な診断と治療が求められる。過去の調査研究を継続総括し診療ガイドラインを作成している。

研究分担者氏名	研究所属機関名	職名
青木 洋子	東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野	准教授
秋田 定伯	長崎大学病院形成外科	講師
岩中 督	東京大学大学院医学系研究科小児外科学	教授
上野 滋	東海大学大学院医学研究科小児外科学	教授
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター生殖・細胞医療研究部	副所長

大須賀慶悟	大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座放射線医学 講師
小関 道夫	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 臨床講師
木下 義晶	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 准教授
栗田 昌和	杏林大学医学部付属病院形成外科・美容外科 助教
黒田 達夫	慶應義塾大学医学部小児外科学 教授
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
高倉 伸幸	大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野 教授
田倉 智之	大阪大学大学院医学系研究科医療経済産業政策学 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
中岡 啓喜	愛媛大学医学部附属病院形成外科 准教授
新見 康成	聖路加国際病院 神経血管内治療科 部長・脳神経センター長
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診療部 部長
平川 聡史	浜松医科大学皮膚科学講座 准教授
藤野 明浩	慶應義塾大学医学部小児外科学 講師
松岡健太郎	国立成育医療研究センター病理診断科 医長
森井 英一	大阪大学大学院医学系研究科病態病理学講座 教授
森川 康英	慶應義塾大学医学部小児外科学 客員教授
力久 直昭	千葉労災病院形成外科 部長

A. 研究目的

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とする。これらの疾患には長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう多くの難治性の病態が含まれる。佐々木班・三村班はISSVA分類をふまえて血管奇形・リンパ管奇形・混合型奇形についての研究を進めおり、血管腫・血管奇形診療ガイドライン・重症度分類・診断基準作成、疫学調査を行ってきた。同ガイドラインは日本形成外科学会・日本IVR学会と共同作成であり、公表されている。今後改訂を行い、皮膚科学会・小児外科学会等の他学会の承認を得る。診断基準については国際的な基準が無いが、研究班のコンセンサスとして作成され、日本形成外科学会・日本IVR学会に承認された。今後リンパ管疾患研究グループとの調整を行う。重症度分類は作成されたが、三村班での約3,700症例の疫学調査の結果により、検証とブラッシュアップを行う。新生児・乳児の肝血管腫には腫瘍性病変および血管奇形性病変を認め、致死率は比較的高い。症例数は年間10例弱と見込まれるが、致死率は比較的高く、短期間に放射線科・移植科など他科にまたがる高度医療を要するた

め、診断・治療のガイドラインが望まれる。小児外科内の先行調査を踏まえて新生児・周産期の症例の調査を加えて、本研究期間内に完成する。

リンパ管疾患に関してはリンパ管腫とリンパ管腫症では異なる病態の疾患が混同され診断・治療を困難にしている。これは臨床現場を混乱させることになり、ひいては異なる診断による患者側の混乱も来すことになる。藤野班ではリンパ管腫の全国調査が行われ、診断基準（案）、重症・難治性度診断基準（案）が作成された。小関班ではリンパ管腫症の全国調査が行われた。これらリンパ管疾患に関し、診断基準、重症・難治性度診断基準を策定し（平成26-27年度）、ガイドラインを作成する（平成28年度）。

これらの疾患を整理し、関連各科共通の診断基準・診療ガイドラインを作成・改訂する事は今後この領域の疾患の治療を進め、難治性疾患として社会の認知を受ける上で避けることはできない。世界的にも診断・治療は混乱を呈しており、確たる診断基準を発信することは意義深い。そのため各科学会の承認を見据えた班構成・計画を行った。

B. 研究方法

1. 血管疾患を主とした研究

【平成26-27年度】

1) 全国疫学調査による重症度分類の検証
佐々木班で作成された重症度分類を三村班で行った全国疫学調査の調査項目に含めた。このデータを詳細に検討し、重症度分類の妥当性を検証し、ブラッシュアップを行う。

2) 診断基準の改訂

対象疾患を「軟部・皮膚脈管奇形」として診断基準を作成しており、日本IVR学会、日本形成外科学会です承されているが、他学会の意見を集約し、改訂を行う。

3) 患者数の推定

平成21-23年の健康保険データから得られた血管腫・血管奇形患者概数と、疫学調査で得られた標準病名データの分布から、血管奇形各病変の患者の患者数を推定する。

【平成26-28年度】

診療ガイドラインの改訂（平成26-28年度）

現在の「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」は2013年版であり、2009年までの文献が採用されている。2017年春の改訂をめざし、2010年以降の文献を検索し、ガイドラインに反映させる。このガイドラインは形成外科学会・IVR学会の承認を得たが、改訂にあたっては皮膚科学会・小児外科学会ガイドラインあるいは学術委員会と連携する承認を得ており、その意見を十分反映させる。

2. リンパ管疾患を主とした研究

【平成26年度】

リンパ管疾患については先行研究により診断基準作成の為の調査が済んでおり、初年度は引き続き検討・調整を行い、診断基準（案）を完成する。

1) リンパ管腫診断基準（案）、重症・難治性度診断基準（案）について関連各科（形成外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、整形外科

科）症例の選択的調査を行い、整合性を確認し調整案を作成する。

2) リンパ管腫症全国調査（済）の解析、画像および病理検査のレビュー及びリンパ管腫症診断基準（案）、重症度診断基準（案）作成

3) 病理組織診断による診断基準案作成
・リンパ管疾患病理組織検体収集システムの構築

・リンパ管疾患病理組織診断基準の作成
・リンパ管腫症関連遺伝子診断基準の作成

4) 一般への全国調査の情報公開、ホームページ拡充、患者会との交流

【平成27、28年度】

次年度以降は、現時点までのまとめとして、各科学会や患者会との協議を行い、最終診断基準を報告することと現時点での診療ガイドラインを完成する。また今後の診療・研究の発展の布石として前方視的症例登録システムを確立しする。

1) リンパ管腫及びリンパ管腫症の診断基準（案）、重症・難治性度診断基準（案）について関連学会（小児外科、小児科、形成外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、整形外科、放射線科、病理診断科等さらに必要に応じて追加）の承認作業

2) リンパ管疾患の診療ガイドライン作成

3) ホームページを利用した中央診断システム、前方視的症例登録システムの確立
血管病変・リンパ管病変共通の研究

【平成28年度】

関連疾患のシンポジウム開催（国内）

研究者・医療者の部門と、患者を含めた公開部門

3. 肝血管腫・血管奇形研究

【平成26年度】

新生児・乳児血管腫・血管奇形については先行研究により症例の登録が進められている。さらに周産期センターでの調査を追加した上で、すでに作成中の診断基準（案）の検討・調整を行い、これを完成する。

【平成27、28年度】

各科学会、肝以外の領域の血管腫・血管奇形との整合性の調整を行いつつ診療ガイドラインを作成する。

（倫理面への配慮）

全国調査は旧研究班で先行して完遂されており、研究機関の倫理審査を経ている。本研究では登録されたデータを引用する。全国調査は複数の医療機関に依頼し、診療情報を調査・集計し、解析して患者数、実際の治療、予後等を明らかにし、現在の考え得る最善の診療指針を作成し、また医療全体における当疾患の位置づけを行うことを目的とした。集計されるデータは、「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等を用いない」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものであると考えられる。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に準拠しており、プライバシーの保護、不利益・危険性の排除については特に厳守した研究計画を作成した。診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定に関しては、研究施設の倫理審査申請対象には該当しないと考えられる。

C. 研究結果

1. 診断基準作成・学会承認

平成25年度までの佐々木班、三村班では脈管奇形診断基準を作成し、日本形成外科学会、日本IVR学会に承認されていた。また藤野班、小関班ではリンパ管腫、リンパ管腫症の診断基準案を作成していた。

本年度は静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準を作成した。

静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）の診断基準は日本形成外科学会、日本IVR学会に承認された。リンパ奇形（リンパ管腫）の診断基準は日本

小児外科学会、日本形成外科学会、日本IVR学会に承認された。リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準は日本小児外科学会、日本小児血液・がん学会、日本小児呼吸器学会で承認された。

2. 重症度分類作成・学会承認

平成25年度までの佐々木班、三村班では脈管奇形重症度分類を作成した。また藤野班ではリンパ管腫の難治性度分類を作成していた。

本年度は上記脈管奇形重症度分類に微修正を加え、静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）の重症度分類とした。リンパ管奇形（リンパ管腫）の重症度分類は藤野班で作成されたリンパ管腫の難治性度分類を重症度・難治性度分類として適用した。リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類は新たに作成した。

静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）の重症度分類は日本形成外科学会、日本IVR学会に承認された。リンパ奇形（リンパ管腫）の重症度分類は日本小児外科学会、日本形成外科学会、日本IVR学会に承認された。リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類は日本小児外科学会、日本小児血液・がん学会、日本小児呼吸器学会で承認された。

3. 指定難病検討資料提出

（資料2参照）

難病法の制定に伴い、厚生労働省疾病対策課の依頼により指定難病選定のための検討資料の提出を指示された。

本研究班では静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病を対象疾患として検討資料を作成し、平成26年10月に疾病対策課に提出した。その後、各関連学会の承認を得た。しかしながら厚生労働省疾病対策課より、対象疾患の中でより重症度の高い疾病群の診断基準を作成し、これに併せた重症度分類を作

成する様に依頼があり、本研究報告書作成時点（平成27年3月8日）までに3回の修正を行っている。

また検討資料の中で、患者数を推定する必要がある、旧三村班におけるデータを元に診療報酬記録からみた末梢性動静脈奇形、クリッペル・トレノネー症候群結果、クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群の全国推定患者数の算出を行った（分担研究報告書参照）。しかしこの結果は有病率が非常に小さいことから95%信頼区間が大きくなったため、更なる検討が必要であると判断された。

4. 「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（仮称）」草案作成

（資料3参照）

2013年に発刊された「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」の改訂作業を行っている。このガイドラインは日本形成外科学会・日本IVR学会の承認を得たが、改訂にあたっては日本皮膚科学会・日本小児外科学会と連携し、その意見を十分反映させる。

本年度は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」に従って作成している。新規10個のCQを設定し、文献検索、システマティックレビューを行い、推奨案・解説案の試作を行った。10個のCQに対して推奨案・解説案を作成した。草案は資料に添付したが、現時点で最終版ではない。

来年度より現行の診療ガイドラインのCQに対して改訂を行う。

5. 乳児巨大肝血管腫に関する研究（分担報告書参照）

これまでの厚生労働省難治性疾患克服研究事業における調査結果を見直して、乳児巨大肝血管腫の概念を1歳未満の単発性・多発性の肝内血管性病変をもつ有症状例と規定し、診断基準案および重症度分類案を策定した。

乳児巨大肝血管腫に対する診療ガイドライン策定の手掛かりとして、クリニカル・クエッションとそれに関するPICO事項をまとめた。

D. 考察

当初の計画では本年度の目標は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」に従い、新規10個のCQに対する推奨を作成することであった。本計画はほぼ完遂した。

「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」は、比較的エビデンスレベルの高い論文がある領域の診療ガイドライン作成を主に考えられている。対象疾患の稀少疾患で研究が十分進んでいない領域では関連論文の多くがケースシリーズや症例報告であり、マニュアルに沿った診療ガイドライン作成は容易でないと考えられた。そのためまず10個のCQを設定し、推奨の試作を試みた。しかしながらシステマティックレビューに際してはエビデンスレベルが高い根拠となる論文がない、という記載が多く見られ、推奨の作成には混乱がみられた。

今後「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」をアレンジした作成方法を検討する必要があるが、総説に重きを置いて充実させることも一法と考えられ、さらなる検討を行う。

本年度難病法が制定され、その施行に向けて厚生労働省疾病対策課より指定難病検討資料の提出を求められた。資料提出に向けて静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病を対象疾患とし、それぞれの診断基準、重症度分類を完成させ、上記の通り関連学会の承認を得た。これらの完成は当初平成27年度完成の予定であったが、前倒しで完遂された。

しかしながら前述の通り厚生労働省疾病対策課より、対象疾患の中でより重症度の高い疾病群の診断基準を作成し、これに併

せた重症度分類を作成する様に依頼があり、数回の修正を行っている。指定難病検討委員会での検討が待たれる。

乳児巨大肝血管腫に関する研究では診断基準案、重症度分類案を策定し、診療ガイドラインのCQとPICO事項がまとめられ、順調に研究が進んでいる。これまで曖昧であった乳幼児の難治性の肝血管腫に、客観的な診断基準が既定された。

E. 結論

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」の改訂作業を行っており、本年度は新規10個のCQに対して推奨を作成した。来年度より改訂CQに対する推奨および総説を作成する。

静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病それぞれの診断基準、重症度分類を完成させ、関連学会の承認を得て指定難病検討資料として厚生労働省疾病対策課に提出した。

乳児巨大肝血管腫に関する研究では診断基準案、重症度分類案を策定し、診療ガイドラインのCQとPICO事項がまとめられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

欧文

1. Akita S, Houbara S and Akatsuka M: Imaging, vascular assessment: Extension in depth and vascular anomalies. In "Skin Necrosis" (Eds.) Teot L, Meaume S, Del Mamol V, Akita S, Ennis WI, pp 19-24, Springer-Verlag, Heidelberg, 2014
2. Hata Y, Osuga K, Uehara S, Yano K, Kikuchi M, Tomita K, Matsuda K, Kubo T, Fujiwara T, Hosokawa K. Topological Analysis for Arteriovenous Malformation s via Computed Tomography Angiography: Part 2: Practical Application. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2014;2:e207
3. Hata Y, Osuga K, Kubo T, Matsuda K, Tomita K, Kikuchi M, Fujiwara T, Yano K, Hosokawa K. Topological Analysis for Arteriovenous Malformations via Computed Tomography Angiography: Part 1: Mathematical Concepts. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014;2:e205
4. Nakamura M, Osuga K, Maeda N, Higashihara H, Hamada K, Hashimoto N, Uehara S, Tomiyama N. Percutaneous sclerotherapy for venous malformations in the extremities: clinical outcomes and predictors of patient satisfaction. *Springerplus*. 2014;3:520
5. Osuga K, Kishimoto K, Tanaka K, Nakamura M, Ono Y, Maeda N, Higashihara H, Nakazawa T, Tomiyama N. Initial experience with use of hydrogel microcoils in embolization of pulmonary arteriovenous malformations. *SpringerPlus* 2014; 3:609
6. Akita S, Houbara S and Hirano A: Management of vascular malformations. *Plastic and Reconstructive Surgery-GO* 2: e128, 2014
7. Houbara S, Akita S, Yoshimoto H and Hirano A: Vascular malformations that were diagnosed as or accompanied by malignant tumors. *Dermatologic Surgery* 40: 1225-1232, 2014
8. Arita Y, Nakaoka Y, Matsunaga T, Kido Y, Yamamizu K, Arima Y, Kataoka-Hashimoto T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I. Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in

- the developing heart. Nat Commun. 2014 29;5:4552.
9. Ishikura K, Misu H, Kumazaki M, Takayama H, Matsuzawa-Nagata N, Tajima N, Chikamoto K, Lan F, Ando H, Ota T, Sakurai M, Takeshita Y, Kato K, Fujimura A, Miyamoto K, Saito Y, Kameo S, Okamoto Y, Takuwa Y, Takahashi K, Kidoya H, Takakura N, Kaneko S, Takamura T. Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells. Diabetologia. 2014 ;57:1968-76.
10. Ohnishi K, Tagami M, Morii E, Azumi A. Topical Treatment for Orbital Capillary Hemangioma in an Adult Using a β -Blocker Solution. Case Rep Ophthalmol. 2014 20;5:60-5.
11. Kuroda, T, Hoshino, K, Nosaka S, et al: Critical hepatic hemangioma in infants: recent nationwide survey in Japan. Pediatr Int 2014; 56:304-308

和文

1. 藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 瀧本康史, 星野健, 黒田達夫: 気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除. 小児外科 2014;46 (2): 105-110,
2. 藤野明浩, 森定徹, 梅澤明弘, 黒田達夫: ヒトリンパ管腫モデル動物の作成. 小児外科 2014; 46(6):635-638.
3. 藤野明浩, 上野滋, 岩中督, 木下義晶, 小関道夫, 森川康英, 黒田達夫: リンパ管腫. 小児外科 2014; 46(11):1181-1186.
4. 田倉智之. 米国のRBRVsにみる医師技術料評価の考え方. 日本内科学会誌. Vol.10

- 3 No.12, pp.15-23. 2014
5. 田倉智之. 産業政策としての先端医療. 病院. Vol.73 No.7, pp528-pp533, 2014
6. 黒田達夫: 新生児の難治性良性腫瘍の現状と展望 難治性肝血管腫 周産期学シンポジウム 2014 ; 32 : 39- 42
7. 黒田達夫, 星野健, 藤野明浩, 他: 肝血管腫 周産期医学 2014 ; 44 : 1369-1372
8. 三村秀文, 芝本健太郎, 宗田由子, 児島克英, 松井裕輔, 藤原寛康, 平木隆夫, 郷原英夫, 金澤 右: 軟部動静脈奇形の塞栓術. 臨床画像30:516-523. 2014.
9. 三村秀文, 芝本健太郎, 宗田由子, 児島克英, 松井裕輔, 藤原寛康, 平木隆夫, 郷原英夫, 金澤 右: 静脈奇形の硬化療法. 臨床放射線59:524-532, 2014.

その他

報道

- 小関道夫: 複数の診療科で遭遇しうる「リンパ管腫症」の実像. 日経メディカル 2014.7.25

小児慢性特定疾患関係

藤野明浩: 小児慢性特定疾患「リンパ管腫・リンパ管腫症」診断基準・医療意見書作成

H. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患
についての調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	三村 秀文	聖マリアンナ医科大学放射線医学講座	病院教授
研 究 分 担 者	青木 洋子	東北大学大学院医学系研究科 遺伝病学分野	准教授
	秋田 定伯	長崎大学病院 形成外科	講師
	岩中 督	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学	教授
	上野 滋	東海大学大学院医学研究科 小児外科学	教授
	梅澤 明弘	国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター生殖・細胞医療研究部	副所長
	大須賀慶悟	大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 放射線医学	講師
	小関 道夫	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学	臨床講師
	木下 義晶	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野	准教授
	栗田 昌和	杏林大学医学部附属病院 形成外科・美容外科	助教
	黒田 達夫	慶應義塾大学医学部 小児外科学	教授
	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	血管腫・血管奇形 センター長
	高倉 伸幸	大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野	教授
	田倉 智之	大阪大学大学院医学系研究科 医療経済産業政策学	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
	中岡 啓喜	愛媛大学医学部附属病院 形成外科	准教授
	新見 康成	聖路加国際病院 神経血管内治療科	部長・ 脳神経センター長
	野坂 俊介	国立成育医療研究センター 放射線診療部	部長
	平川 聡史	浜松医科大学 皮膚科学講座	准教授
	藤野 明浩	慶應義塾大学医学部 小児外科学	講師
	松岡健太郎	国立成育医療研究センター 病理診断科	医長
	森井 英一	大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座	教授
	森川 康英	慶應義塾大学医学部 小児外科学	客員教授
	力久 直昭	千葉労災病院 形成外科	部長

研 究 協 力 者	荒井 保典	聖マリアンナ医科大学 放射線医学	助教
	井上 政則	平塚市民病院 放射線科	科医長
	岩科 裕己	杏林大学病院 形成外科・美容外科	
	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
	小川 普久	聖マリアンナ医科大学 放射線医学	助教
	大原 國章	虎の門病院 皮膚科	非常勤医
	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
	大城 貴史	慶應義塾大学 形成外科学	非常勤講師
	尾崎 峰	杏林大学病院 形成外科・美容外科	講師
	加藤 源俊	慶應義塾大学病院 小児外科	助教
	倉持 朗	埼玉医科大学医学部 皮膚科学	教授
	神人 正寿	熊本大学大学院生命科学研究部総合医薬科学部 門感覚・運動医学講座皮膚病態治療再建学分野	准教授
	芝本健太郎	川崎医科大学 放射線医学（画像診断2）	講師
	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
	清家 志円	杏林大学病院 形成外科・美容外科	助教
	高橋 正貴	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部 外科	医員
	高山真一郎	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部	部長
	田村 敦志	伊勢崎市民病院 皮膚科	部長
	富田 紘史	さいたま市立病院 小児外科	医員
	土屋 裕樹	血管腫・血管奇形の患者会	代表
	中馬久美子	東京労災病院 形成外科	医師
	塚田 実郎	慶應義塾大学医学部 放射線科学	助教
	出家 亨一	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学	特任助教
	深尾 敏幸	岐阜大学大学院 医学系研究科小児病態学	教授
	藤村 匠	慶應義塾大学病院 小児外科	助教
	堀 由美子	大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座	助教
	前川 貴伸	国立成育医療研究センター 総合診療部 小児期診療科	医員
	守本 倫子	国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 耳鼻咽喉科	医長
	渡邊 彰二	埼玉県立小児医療センター 形成外科	科長兼部長
	渡辺 晋一	帝京大学医学部 皮膚科学講座	教授

指定難病の検討資料

指定難病の検討資料

(研究病名) 静脈奇形

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい (不要な選択肢を消去して下さい)

②別名がある場合は全て記載して下さい

海綿状血管腫、筋肉内血管腫、静脈性血管腫

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

静脈奇形

④主として関係する学会(注3)

日本形成外科学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本医学放射線学会、日本 IVR 学会、日本小児外科学会、日本皮膚科学会、

日本耳鼻咽喉科学会、日本整形外科学会、日本小児科学会、日本血管外科学会

(注1)一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例:気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例:重症肺炎→肺炎とすべき)。

(注2)科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3)学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名を記入して下さい。

(注4)その他関係する学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 ()

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
 - b.ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
 - c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
 - d.生活習慣が原因とされている
 - e.原因不明または病態が未解明
 - f.検討中、定まった見解がない
- (混在している場合は重複回答可)

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が〇倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (家族性静脈奇形において Tie2 遺伝子変異が指摘され、弧発例でもその関与が示唆されて

いる。)

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b, c)

(混在している場合は複数回答可)

- a.治療方法が全くない。
- b.対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c.一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d.治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e.定まった見解がない

注)移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a.急性疾患
- b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c.治療等により治癒する
- d.発症後生涯継続または潜在する
- e.症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f.定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答(a)

- a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計:約 2 万人(うち重症度分類 3 度以上の対象患者は約 15%:約 3,000 人)。

根拠となった調査:平成 24-25 年度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」の血管腫・血管奇形全国調査

- b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される

根拠となった検索:(医中誌などで)〇年～〇年の検索で合計〇例の報告

- c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(a, b)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名：日本形成外科学会、日本 IVR 学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名：難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班）

（「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究」班において作成された診断基準（日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認）を「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」において細分化した診断基準を加え改訂し、現在各学会（日本形成外科学会、日本 IVR 学会、日本小児外科学会）に改訂版の承認を求めている。平成 26 年末には承認を得られる見込み）

- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（出典及び活用事例：〇〇病診断ガイドラインに掲載など具体的に記入）

- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(b)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
（研究班で作成した重症度分類の学会承認を求めている最中であり、平成 26 年末には日本形成外科学会など複数学会から承認を得られる見込み）
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答（ ）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

静脈奇形

○ 概要

1. 概要

静脈奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。従来「海綿状血管腫」「筋肉内血管腫」「静脈性血管腫」等と呼ばれてきたが、血管病変を腫瘍と奇形に分類する ISSVA 分類に則って、これらの用語は「静脈奇形」に置き換わりつつある。単一組織内で辺縁明瞭に限局し治療が比較的容易な病変や、辺縁不明瞭で巨大あるいはびまん性に分布する治療困難な病変など様々な病変がある。脳・脊髄といった中枢神経系が主体の静脈奇形はそれ以外の部位とは診断・経過・治療法が異なっており、指定難病としては頭頸部・体幹・四肢の軟部・体表などの静脈奇形を対象とする。

2. 原因

発生原因は不明であるが、奇形血管における Tie2 受容体変異などが発見されている。

3. 症状

全身のどの部位・臓器にも発生し、疼痛、発熱、感染、出血、変色、醜状変形などを主訴とする。病変の局在によってはさらに部位特有の症状を伴う。眼瞼眼窩病変では視力障害を伴いうる。頸部や舌・口腔病変では、顎骨変形による咬合異常、構音嚥下障害、閉塞性呼吸障害をみることがある。四肢病変では、患肢の肥大や変形、萎縮、骨融解などによる運動機能障害も稀ではない。陰部病変では勃起障害などによる生殖機能不全を認めることがある。巨大病変や多発病変も少なからず認められ、消費性血液凝固異常を伴うことが少なくない。自然消退はなく、成長に伴って症状が進行する。女性では月経や妊娠により症状増悪を見ることがある。

4. 治療法

保存的治療としては弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法がある。血栓・静脈石予防としてアスピリンなどの投与が行われることがある。巨大静脈奇形などにおける凝固異常では抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効であり、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。

侵襲的治療の主なものは硬化療法と切除手術である。硬化療法は皮膚瘢痕を残す危険性が低く、症状の軽減消失に関する有効率も高いことから、静脈奇形治療の第一選択と考えられるが、多数回の治療を要することが多い。切除手術は、限局性病変で術後の整容・機能障害が問題視されない部位には良い適応となるが、再発が少なくない。血液凝固異常を伴う症例での切除手術は大量出血などの危険を伴う。

巨大静脈奇形などの難治例では、いずれの治療を単独もしくは複合的に用いても病状の一時的制御にとどまり、完治は困難で、生涯にわたる永続的な病状コントロールを要する。

5. 予後

一般に成長と共に病変は増大する傾向にあり、時間経過に伴い成人後も進行する。病変の部位、サイズにより予後は大きく異なる。ごく軽症では少数回の治療で根治するが、巨大病変などの重症例では視覚・呼吸・嚥下・四肢機能など部位特有の機能・形態異常が進行し、社会的自立が困難となる。硬化療法、切除術などにより、症状が改善する傾向にあるが、治癒することは少ない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 2 万人(うち重症度分類 3 度以上の対象患者は約 15%:約 3000 人)

2. 発病の機構

不明(脈管の発生異常と考えられている 遺伝子異常も示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(硬化療法が有用であるが保険未承認である 切除術は機能、形態の温存の観点から適応が限られる)

4. 長期の療養

必要(一肢に及ぶなど巨大な病変は治療困難で、永続的な診療が必要である)

5. 診断基準

あり(研究班作成。改訂版を学会承認申請中。)

6. 重症度分類

脈管奇形重症度分類を用いて 3 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者 川崎医科大学 放射線医学(画像診断2)教授 三村秀文

＜静脈奇形診断基準＞

静脈奇形の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行なう。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、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もの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれるが、指定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。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例) 乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例) 静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医源性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類 静脈奇形診断基準

- 1、2のいずれかを認める場合、診断される。1、2にて診断困難な場合3で診断される。

1. 理学的所見

腫瘍状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、拳上あるいは駆血解除により虚脱する。(血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合があり、下記の2または3で診断する)

2. 画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)のいずれかで、拡張または集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈腔内部に緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

鑑別診断

明らかなリンパ管奇形(リンパ管腫)