

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27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し、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とする。脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）および肝巨大血管腫の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定し、疾患に応じて日本形成外科学会、日本IVR学会、日本小児外科学会、日本皮膚科学会等の複数の学会の認定を受ける。すなわちこれらが成果として期待される。

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
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。旧佐々木班・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、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。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。脈管奇形診断基準については前研究班が作成し平成25年までに日本形成外科学会・日本IVR学会に承認された。リンパ管疾患研究グループとの調整を行う。

深部臓器血管性病変である肝血管腫はこれまでの先行研究で乳児期早期に致死的な経過を取る症例がある事が明らかにされ、臨床像や治療実態の全国調査によるリスク因子の把握から、診断基準や重症度分類が整備されつつある。病理学的な疾患背景の解明と、海外でもまだ見ない診療ガイドラインの策定を目指す。

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。旧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。旧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、ガイドラインを作成する。

平成26年度は血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（仮称）の新規CQ案・推奨案を作成した。平成27年度は本格的な現ガイドラインCQの全体の改訂作業を行い、平成28年度完成を目指す。診断基準・重症度分類については平成26年度に「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・ゴーム病」に対して作成され、疾患に応じて日本形成外科学会、日本IVR学会、日本小児外科学会、日本血液・がん学会、日本小児呼吸器学会に承認された。しかし指定難病検討委員会から対象疾患、重症度分類、診断基準の修正を求められ、修正を行ったため、平成27 - 28年度は上記の再検討を行う。肝血管腫に関しては診療ガイドラインの作成を重点的に行う。

B．研究方法

研究班全体としての取り組み

【平成27 - 28年度】

1．診療ガイドラインの改訂（全員）

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、2017年春の改訂をめざす。2013年版のガイドラインは形成外科学会・IVR学会の承認を得たが、改訂にあたっては日本皮膚科学会・日本小児外科学会と連携し、多診療科の意見を十分反映させてコンセンサスを得ることを目標としている。

ガイドライン作成は2014年に発表されたMindsのガイドライン作成方法「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。資料3の通り、CQおよび推奨作成のためのガイドライン作成グループ・システムティックレビューチームは動静脈奇形・静脈奇形、混合型・症候群担当、毛細血管奇形、乳児血管腫担当、リンパ管奇形担当の3つのグループから成る構成と

した。動静脈奇形・静脈奇形、混合型・症候群グループは主に形成外科医、放射線科医が担当、毛細血管奇形、乳児血管腫グループは主に形成外科医、皮膚科医が担当、リンパ管奇形グループは主に小児外科医、形成外科医、小児科医が担当している。ガイドライン総説も作成し、上記疾患が対象疾患として含まれる。基礎分野は病理医、分子生物学研究者が担当している。こうして多領域専門医が作成し、多領域専門医のコンセンサスを得たガイドラインを作成することを目指している。

タイムテーブルは資料2の通りである。平成26年度は診療ガイドラインの新規のCQ案・推奨案を作成した。平成27年度は最重要課題として本格的な全体の改訂作業を行い、平成28年度完成を目指す。平成27年度には改訂CQのシステムティックレビューを行い、推奨案を作成することが目標である。

2．診断基準・重症度分類の再検討（研究班全員）

平成26年度に重症度分類の検証、診断基準の改訂を行ったが、指定難病検討委員会から対象疾患、重症度分類、診断基準の修正を求められ、修正を行った（研究結果参照）。平成27 - 28年度は上記の再検討を行う。

3．ホームページによる情報提供（三村）

血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013を掲載し、病理コンサルトについての情報提供を行っており、継続する。

4．血管奇形領域の診療の社会経済価値を国民に問う調査（田倉）

社会資源の配分に関わる「Fair Inning Rule」の研究として、血管奇形領域の診療の社会経済価値を国民に問う調査（WTPなど）を試行する。

肝血管腫・血管奇形研究

【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。MINDSの指針に沿っ

たガイドライン作成手順を順次進める予定である。具体的には平成27年度にSCOPEの完成とPICOに基づいたCQの洗い出し、文献検索を行う。平成28年以降にシステムティックレビューと推奨文の策定、検討、さらにパブリック・コメントの募集を予定している。（黒田、藤野）

リンパ管疾患研究

平成26年度は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を行った。

【平成27 - 28年度】

1．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（藤野、小関）

Web登録研究サイトの構築・維持・研究遂行、難治性度分類のvalidation&改善のための登録（藤野、小関）を行う。登録は田口班「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」、臼井班「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」の事業として行われ、当研究班としても協力する。

2．ホームページ拡充、一般への全国調査の情報公開を行う。（藤野、小関）

3．リンパ管腫症関連遺伝子診断基準の作成中であり、継続して行う。（小関、青木）

（倫理面への配慮）

全国調査に関しては先行して終了しており、本研究では登録されたデータを用いる。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、社会生活レベル等を明らかにし、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ており、従来の厚生労働省の「疫学研究における倫理指

針」「臨床研究に関する倫理指針」の適応範囲に合致する。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。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。今後「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

1. 指定難病の選定結果

当研究班から指定難病選定のための資料を提出した5疾患が指定難病に選定された。

- 277 リンパ管腫症/ゴーハム病
- 278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
- 279 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)
- 280 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)
- 281 クリッペル・トレノネ-・ウェーバー症候群

難病法の制定に伴い、平成26年度に厚生労働省疾病対策課(現難病対策課)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、各疾患の診断基準・重症度分類は各関連学会の承認を得た。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・重症度分類は日本形成外科学会、日本IVR学会に承認され、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、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。))

しかしながら厚生労働省疾病対策課・指定難病検討委員会より、対象疾患の中からより重症度の高い疾病群に絞り込んで診断基準を作成し、これに併せた重症度分類を作成する旨の依頼があり、要請に応じて数回の修正を行い、最終的に上記疾患に関する資料を提出し、指定難病に承認された。

なお乳幼児肝巨大血管腫は指定難病に選定されたが、田口班「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」、黒田班「乳幼児難治性肝血管腫研究班」から情報提供が行われた。

2. 指定難病調査票の作成(佐々木、秋田、尾崎、力久、大須賀、藤野、小関、三村)

厚生労働省健康局難病対策課、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所創薬資源部より指定難病臨床個人調査票概要版、完成版の作成を依頼され、作成、修正を行った(資料8)。

3. 難病情報センターへの資料提供(力久、大須賀、藤野、小関、三村)

指定難病となった上記疾患のホームページ掲載のための病気の解説(一般利用者向け)、診断・治療指針(医療従事者向け)、FAQ(よくある質問と回答)を作成し難病情報センターに提出した(資料9)。

4. 患者会への指定難病の説明(佐々木、三村)

2015年10月18日大田区消費生活センターにて混合型脈管奇形患者会(旧混合型血管奇形の難病指定を求める会)医療講演会にて佐々木より「混合型脈管奇形と指定難病」、三村より「難病研究班における脈管奇形の研究について」の講演を行い、指定難病に関する説明を行った。

5. 「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮称)」作成(全員)

本件が平成27年度の最重点課題である。平成24年度に発刊された「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」の改訂作業を平

成26年度より行っており、平成26年度は新規10個のCQを設定し、文献検索、システムティックレビューを行い、推奨案・解説案の試作を行った。平成27年度は現行の診療ガイドラインのCQに対して本格的な改訂を行った。対象となったCQは16個あり、本年度中にシステムティックレビュー、推奨案作成を目標としており、3月上旬にほぼ達成している。本研究報告書にガイドラインスコープ(資料4)、本年度分作成CQと推奨文担当者(資料5)、システムティックレビューレポート(資料6)、基礎分野ガイドライン総説案(資料7)を掲載する。

6. 乳児巨大肝血管腫に関する研究

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、平成26年度に診断基準を策定したが、平成27年度は重症度分類を策定した(資料10)。

乳児巨大肝血管腫に対する診療ガイドラインを策定中であり、文献検索を行った。平成28年度にガイドラインを策定する見込みである。

D. 考察

当研究班から指定難病選定のための資料を提出した5疾患が指定難病に選定された。これらはリンパ管腫症/ゴーハム病、巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)、巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)、クリッペル・トレノネ・ウェーバー症候群である。当初申請したリンパ管腫症・ゴーハム病、リンパ管奇形(リンパ管腫)、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・重症度分類は昨年度学会承認を得ていた。しかしリンパ管奇形(リンパ管腫)、静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)に関しては厚生労働省疾病対策課・指定難病検討委員会からより重症度の高い疾患群に絞り込むことを要請され、病変の大きさ・部位等が限定された。今後診断基準・重症度分

類の学会の承認を求めた場合、学会の要請によるこれらの変更を求められる可能性があり、実際の登録されたデータによる検証が必要と考えられる。

当初の計画では本年度の目標は「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」のCQのうち16個を改訂した草案を作成することであり、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。総説に重きを置いて充実させることも検討している。

乳児巨大肝血管腫に関する研究では重症度分類を策定し、診療ガイドラインの作成中で、順調に研究が進んでいる。

E. 結論

当研究班から指定難病選定のための資料を提出した以下の5疾患が指定難病に選定された。これらの疾患に対して指定難病調査票、難病情報センターホームページ資料を作成し、それぞれ提出した。

- 277 リンパ管腫症/ゴーハム病
- 278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
- 279 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)
- 280 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)
- 281 クリッペル・トレノネ・ウェーバー症候群

「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CQ16個の改訂作業を行い、システムティックレビュー、推奨案を作成した。また基礎領域では総説案を作成した。

乳児巨大肝血管腫に関する研究では本年度重症度分類案を策定し、診療ガイドライ

ンのCQのシステマディックレビューを行った。

F . 研究発表

1 . 論文発表

欧文

1 . Michio Ozeki, Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Norio Kawamoto, Takashi Ibuka, Tatsuhiko Miyazaki, Toshiyuki Fukao, Everolimus for primary intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy, Pediatrics, in press.

2 . Michio Ozeki, Akihiro Fujino, Kentaro Matsuoka, Shunsuke Nosaka, Tatsuo Kuroda, Toshiyuki Fukao, Clinical features and prognosis of generalized lymphatic anomaly, kaposiform lymphangiomatosis and Gorham- Stout disease, Pediatric Blood Cancer, in press.

3 . Hideki Matsumoto, Michio Ozeki(corresponding author), Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Norio Kawamoto, Akihito Nagano, Eiichi Azuma, Tatsuhiko Miyazaki, Toshiyuki Fukao, Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach- Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy, Journal of Pediatric Hematology/ Oncology, in press.

4 . Akifumi Nozawa, Michio Ozeki(corresponding author), Bunya Kuze, Takahiko Asano, Kentaro Matsuoka, Toshiyuki Fukao Gorham- Stout Disease of the Skull Base with Hearing Loss: Dramatic Recovery and Anti-Angiogenic Therapy, Pediatric Blood Cancer, in press.

5 . Kidoya K, Naito H, Muramatsu F, Yamakawa D, Jia W, Ikawa M, Sonobe T, Tsuchimochi H, Shirai M, Adams RH,

Fukamizu A, Takakura N. APJ Regulates Parallel Juxtapositional Alignment of Arteries and Veins in the skin. Dev Cell 33:247-259, 2015.

6 . Niimi Y, Matsukawa H, Uchiyama N, Berenstein A: The preventive effect of endovascular treatment for recurrent hemorrhage in patients with spinal cord arteriovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol 36:1763-8, 2015.

7 . Tomoyuki Takura, Takahiro Ushida, Tsukasa Kanchiku, Nozomi Ebata, Koichi Fujii, Marco DiBonaventura, Lewis Kopenhafer, Toshihiko Taguchi. The societal burden of chronic pain in Japan: an internet survey. J Orthop Sci.20:750-60, 2015.

8 . Berenstein A, Niimi Y: The Role of Endovascular Surgery in the management of vascular lesions of the head and neck. In. Persky M, Waner M, Blei F, Berenstein A (eds). Vascular Lesions of the head and neck: Diagnosis and management. Thieme Medical Publishers Inc. New York, pp84-90, 2015

和文

1 . 藤野明浩、小関道夫、上野 滋、岩中督、木下義晶、野坂俊介、松岡健太郎、森川康英、黒田達夫：リンパ管腫とリンパ管腫症・ゴーハム病の成人例の実際 小児外科 47: 775-782, 2015

2 . 藤野明浩：【画像診断-はじめに何をどう読むか?】胸部 縦隔腫瘍 . 小児内科 2015; 47(6):907-916

3 . 田口 智章,宗崎 良太,○黒田 達夫：【周産期救急の初期対応:そのポイントとピットフォール 胎児・新生児編】 新生児編 疾患 いかにか的確に対応するか 血管腫、周産期医学 2015 45(7) 984-989

4 . 小関道夫, 藤野明浩, 黒田達夫, 濱田健一郎, 中村直子, 高橋正貴, 松岡健太郎, 野坂俊介, 深尾敏幸、リンパ管腫症・ゴー

ハム病の診断と治療、臨床整形外科．2015 Jun ;50(6), 531-539.

5．小関道夫，藤野明浩，松岡健太郎，野坂俊介，深尾敏幸、リンパ管腫症・ゴーハム病、日本臨床．2015 Oct ;73(10), 1777-1788.

6．倉持 朗．母斑症：アップデート．日本小児皮膚科学会雑誌．2015.

Vol.34(2).79-100

7．倉持 朗．Sturge - Weber 症候群．皮膚科の臨床．2015.Vol.57(6).798-804

8．倉持 朗．Klippel-Trenaunay 症候群．皮膚科の臨床．2015．Vol.57(6).806-812

9．倉持 朗．Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (CMTC)と Macrocephaly / Megalencephaly-Capillary Malformation (M-CM/MCAP)．皮膚科の臨床．2015．Vol.57(6).813-823

10．倉持 朗．皮膚乳児血管腫に対するパルス色素LASER治療は推奨されるか？ EBM 皮膚疾患の治療 UP-TO-DATE(中外医学社).2015. 240-247

11．倉持 朗．血管腫・脈管奇形/脈管形成異常．今日の臨床サポート(改訂第2版:永井良三ほか編:エルゼビア・ジャパン).2015. <http://clinicalsup.jp/jpoc/>

12．中岡 啓喜：総論：小児の頭頸部母斑にどのように対処するか？．PEPARS.

102: 13-18, 2015

13．カ久直昭、 富永真以、 佐藤兼重。
・ 消退期以降の乳児血管腫に対して整容的
目的でプロプラノロール内服治療を行った3例
・ 形成外科 ・ 2015 58巻
1141-1146

14． 三村秀文、小川普久、荒井保典、橋本一樹、濱口真吾、中島康雄、芝本健太郎、宗田由子、加藤勝也、藤原寛康、金澤右．軟部血管奇形のIVRに必要な画像診断の実際．臨床画像:31(5):618-626, 2015

15．三村秀文、小川普久、藤川あつ子、岡村隆徳、芝本健太郎、中島康雄．血管腫・血管奇形のIVRにおける超音波活用の実際 臨床画像:32(3):342-351, 2016

G．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