

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)）

分担研究報告書

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

分担課題 リンパ管奇形 診療ガイドラインの策定

秋田定伯 所属研究機関名 福岡大学 職名 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、その疾患概念を規定し、専門家間合意を得て、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、成果として公表する。

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・ゴーハム病」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

【平成27 - 28年度】

### 1．診療ガイドラインの改訂

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。CQおよび推奨作成のためのガイドライン作成グループ・システマ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。こうして横断多領域専門医が作成し、横断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。

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年度完成した。

### 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。平成28年度は、前年に引き続き、上記の再検討を行う。

### 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。平成27年度からの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年度にシステマティックレビューと推奨文の策定後 班内で検討した。

### 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)

秋田定伯分担は、血管腫・血管奇形診療ガイドライン：ガイドライン作成責任者(リンパ管奇形)、ガイドライン作成グループ(動静脈奇形 静脈奇形 混合型・症候群)担当として作成に関わり、立法府と行政府、専門家間の橋渡しを行った。

(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。

秋田定伯の前任地長崎大学では既得し、福岡大学では平成28年3月までに取得予定である。

## 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。

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。

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、本年度分作成CQと推奨文担当者、システムティックレビューレポート、基礎分野ガイドライン総説案を掲載する。

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。

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。

7. 厚生労働省 副大臣への要望書提出

日本血管腫・血管奇形学会（佐々木）を中心として、本研究班代表及（三村）及び日本形成外科学会の賛同書とともに秋田は、行政と専門家間橋渡しとして、血管奇形治療に関する要望書を提出した（平成28年12月27日 厚労省 古屋範子副大臣、副大臣室）

## 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疾患は立法の協力のもとに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も総説で補則・追加した。

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

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. Akita S, Yoshimoto H, Tanaka K, Oishi M, Senju C, Mawatari S, Takahara E, Suzuki S, Hayashida K. Silver Sulfadiazine-Impregnated Hydrocolloid Dressings Is Beneficial in Split-Thickness Skin-Graft Donor Wound Healing in a Small Randomized Controlled Study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016 Nov 6. pii: 1534734616670988. [Epub ahead of print]
2. Hayashida K, Fujioka M, Morooka S, Saijo H, Akita S. Effectiveness of basic fibroblast growth factor for pediatric hand burns. *J Tissue Viability*. 25(4):220-224, 2016.
3. Mani R, Margolis DJ, Shukla V, Akita S, Lazarides M, Piaggese A, Falanga V, Teot L, Xie T, Bing FX, Romanelli M, Attinger C, Han CM, Lu S, Meaume S, Xu Z, Viswanathan V. Optimizing Technology Use for Chronic Lower-Extremity Wound Healing: A Consensus Document. *Int J Low Extrem Wounds*. 15:102-19, 2016.
4. Yoshida S, Yoshimoto H, Hirano A and Akita S. Wound healing and angiogenesis through combined use of a vascularized tissue flap and adipose-derived stem cells in a rat hindlimb irradiated ischemia model. *Plast Reconstr Surg*. 137: 1486-97, 2016.
5. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol*. 17:277-92, 2016.
6. Akita S. Lower extremity wounds in idiopathic thrombocytopenic purpura

and systemic lupus erythematosus patients. *Int Low Extrem Wounds* 14:224-30, 2015.

7. Yoshida S, Hamuy R, Hamada Y, Yoshimoto H, Hirano A and Akita S. Adipose-derived stem cell transplantation for therapeutic lymphangiogenesis in a mouse secondary lymphedema model. *Regen Med* 2015, 10: 549-562

### ( 著書 )

1. Akita S, Akatsuka M. Surgical debridement. *Skin Necrosis (Eds.) Teot L, Meaume S, Del Mamol V, Akita S and Ennis WI pp257-264. Springer-Verlag, Heidelberg, 2015*
  2. Hayashida K, Fujioka M, Murakami C, Akita S. Toxic syndromes. *Skin Necrosis (Eds.) Teot L, Meaume S, Del Mamol V, Akita S and Ennis WI pp105-108. Springer-Verlag, Heidelberg, 2015*
  3. Akita S. Infection context: Necrotizing fasciitis. *Skin Necrosis (Eds.) Teot L, Meaume S, Del Mamol V, Akita S and Ennis WI pp83-88. Springer-Verlag, Heidelberg, 2015*
  4. Murakami C, Fujioka M, Akita S. How to manage radiation injuries. *Skin Necrosis (Eds.) Teot L, Meaume S, Del Mamol V, Akita S and Ennis WI pp71-74. Springer-Verlag, Heidelberg, 2015*
  5. 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 and Ennis WI pp19-24. Springer-Verlag, Heidelberg, 2015*
- ### 2 学会発表
- 1 秋田定伯：顔面動静脈奇形例の最新の治療戦略、第59回日本形成外科学会、シンポジウム、福岡、4月、2016年
  - 2 Akita S: Adipose-derived regenerative cells increase fat volume in lipotrophy and successfully heal

wounds, Sofia City Center, Sofia, Bulgaria, April, 2016

3 Akita S: How to integrate new technology into wound healing, Abu Dhabi Trade Center, Abu Dhabi, April, 2016

4 Akita S: When and why wounds need to be covered, Abu Dhabi World Trade Center, Dubai, Abu Dhabi, April, 2016

5 Akita S: Fat grafting with adipose-derived stem cells effectively prolong retention of volume avoiding endoplasmic reticular stress and bystander effects, Korea-Japan Plastic Surgeons' meeting, Kanazawa, May, 2016

6 Akita S: Novel application of cultured epithelial autografts (CEA) with expanded mesh skin grafting over artificial dermis wound bed preparation. The Chinese Burn Society meeting, Chongqing, China, June, 2016

7 Akita S: Japan's first legislative action to prevent aggravation and complication of life-style related disease, Plenary, Diabetic Limb Salvage in Asia, Seoul, Korea, July, 2016

8 Akita S: The best peripheral vascularization in chronic ischemia. Plenary, The Malaysian Wound Healing Society meeting, Borneo, Malaysia, August, 2016

9 Akita S: Japan's first legislative action to prevent aggravation and complication of life-style related

disease, Plenary, Hong Kong Wound Healing Society meeting, Hong Kong, September, 2016

10 Akita S: Vascularization, tissue perfusion and wound healing by mesenchymal stem cells, Plenary, the Chinese Tissue Repair Society Meeting, Fuzhou, China, September, 2016

11 Akita S: Textures, Color-match and elasticity leading to better scar quality in wound healing by cytokines and growth factors, plenary, 5<sup>th</sup> World Union of Wound Healing Societies, Florence, Italy, September, 2016

12 Akita S: How to best treat pediatric wounds from plastic surgical viewpoints, symposium, 5<sup>th</sup> World Union of Wound Healing Societies, Florence, Italy, September, 2016

13 Akita S: What's new on tissue engineering, closing plenary, 5<sup>th</sup> World Union of Wound Healing Societies, Florence, Italy, September, 2016

14 Akita S: How to approach and manage the critical limb ischemia, plenary, Diabetic foot conference, Beijing, China, October, 2016

#### 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