

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

血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013 の病理分野における改定

森井英一 大阪大学 教授

研究要旨

血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013 が発行され、これまで病理診断も詳細には行われづらい良性的ながら難治性の血管性病変についての記載も行われた。本研究では、新しく改定された ISSVA 分類の内容も加えて診療ガイドライン 2013 の改定を目的とした。まず病理分野に関連する CQ として免疫染色が推奨される疾患があることを文献検索を含めたシステマティックレビューを通して記載した。さらに、ガイドラインの総説として、血管腫・血管奇形の病理診断に関する記載、リンパ管性病変に関する病理学的視野にたった記載を行なった。他、分子生物学分野における総説とあわせ、基礎分野における総説を作成した。

A . 研究目的

血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013 が発行され、これまで病理診断も詳細には行われづらい領域である、良性的ながら難治性の血管性病変についての記載も行われた。本研究では、新しく改定された ISSVA 分類の内容も加えて診療ガイドライン 2013 の改定を目的とする。

B . 研究方法

まず、血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013 に掲載されている病理関連 CQ の改定を行うべく、文献検索を含めたシステマティックレビューを実施する。次に CQ の改定案を策定し、全体会議で修正点をはかる。その意見をもとに再度改定案をつくり、全体会議にて最終案を協議の上、承認する。

次に、ガイドラインに掲載する総説のうち、病理分野 (血管腫・血管奇形の病理診断、ならびにリンパ管性病変の病理診断) の構成を検討する。検討された構成にしたがって、総説を執筆する。総説についても CQ と同様に全体会議で修正点を協議し、最

終案を作成する。さらに研究分担者は分子生物学分野を含めた基礎領域全体の総説の取りまとめを担当しているため、病理分野に加えて分子生物学分野においても同様の手順 (全体会議で案を検討し、修正後、再度承認) で総説を作成する。

(倫理面への配慮)

本研究においては、過去の文献検索と、そのまとめが中心で、特に倫理面の配慮は必要ない。

C . 研究結果

CQ として、血管腫・血管奇形の診断において免疫染色が有用であるか検討した。血管腫・血管奇形は組織学的に血管様の腔が多数認められる像をとり、HE 染色のみで診断確定することは困難である。乳児血管腫の診断によく用いられる GLUT-1 免疫染色が本当に有用であるか検討するために、まず以下のキーワードについて文献検索を行った。

infantile OR juvenile AND hemangioma

AND marker AND immunohistochemistry
乳児 OR 小児 AND 血管腫 OR 芽状
血管腫 AND 免疫染色 AND 組織

医中誌の検索において、26件がヒットしたが、いずれもGLUT-1の解析を行っていないか、行っていたとしても他の血管腫・血管奇形病変と比較してGLUT-1の有用性を検討したものはなかった。Pubmed検索においては、182件がヒットした。この中から、以下の基準で詳細に解析する論文を選択した。

乳児血管腫、あるいは他の血管腫・血管奇形病変に GLUT-1 免疫染色を施しているもの。

一例報告ではなく、後ろ向き疫学研究の範疇にはいるもの。

この基準で選択された研究論文15編について詳細に解析した。

このうち7編では、乳児血管腫と他の血管腫・血管奇形を同時にGLUT-1染色し、その陽性/陰性の違いを検討している。7編で記載された症例を合計すれば、273例の乳児血管腫病変のうち268例でGLUT-1陽性、247例の非乳児血管腫病変のうち244例でGLUT-1陰性という結果が得られた。また、一つの論文の中で同時に染色しているわけではないが、臨床的に典型的な乳児血管腫や、乳児血管腫との鑑別が必要となる非乳児血管腫についてGLUT-1染色を行った文献が4編あった。4編合計すると、乳児血管腫病変8例すべてでGLUT-1陽性、乳児血管腫との鑑別が必要となる非乳児血管腫病変49例すべてでGLUT-1陰性であった。以上を合計すると、乳児血管腫病変281例のうち276例でGLUT-1陽性、非乳児血管腫病変296例のうち293例でGLUT-1陰性であり、乳児血管腫におけるGLUT-1陽性の感度は98.2%、特異度は99.0%であった。

GLUT-1染色の有用性は、HE染色のみで検討した症例の再検討でも確認されている。GLUT-1染色を用いて症例の再検討を行った論文は4編あり、このうち1編では、HE染色のみで診断できなかった症例は18%あると報告している。

過去に診断された乳児血管腫病変を再度見直したところ、その18%はHE染色のみでは診断困難で、免疫染色を用いて診断確定することができた。

D. 考察

免疫染色において、乳児血管腫に特徴的なマーカーはGLUT-1であり、報告文献を総括したところ、感度98.2%、特異度99.0%であった。乳児血管腫は発生部位を問わず、皮膚、肝臓、声門下、眼窩いずれにおいてもGLUT-1陽性であった。また乳児血管腫はproliferating phase、involuting phase、involutated phaseの3期に分けられるが、いずれの時期でもGLUT-1陽性であった。これに対し、先天性血管腫、房状血管腫、血管奇形、肉芽組織における血管内皮細胞はいずれもGLUT-1陰性であった。以上より、乳児血管腫の診断に免疫染色は有用であることがわかった。益と害のバランスの観点でも、診断上の染色であり、侵襲性はない。また染色を施行しないことにより治療方針が異なることになる不利益を考慮しても、本染色は有用である。

さらに本研究では、ガイドラインの総説として、血管腫・血管奇形の病理診断に関する記載、リンパ管性病変に関する病理学的視野にたった記載を行なった。特に、血管腫・血管奇形の分野で重要なISSVA分類が改定されたため、この点に関する記載も追加した。他、分子生物学分野における総説とあわせ、基礎分野における総説を作成した。

E. 結論

血管腫・血管奇形の病理診断において、

免疫染色が有用であることがわかり、これに関するCQをガイドラインで策定した。さらに、改定されたISSVA分類をもとに病理分野の総説を改定した。

F．研究発表

1．論文発表

ガイドライン改定に関する論文発表は特になし。

2．学会発表

ガイドライン改定に関する学会発表は特になし。

なし。

G．知的所有権の出願・取得状況（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