

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

研究代表者： 秋田定伯（福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座 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。これまでに平成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・血管奇形研究を進展させ、相互に協力して疾患概念の形成と疾患に対する啓発、普及及び患者診療に貢献することを目的とする。脈管奇形（血管性及びリンパ管性）のうち、対象疾患が 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・ゴーハム病から、それぞれ 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・トレノネー・ウェーバー症候群、巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）、リンパ管腫症/ゴーハム病に変更となった。これらは指定難病に認定された。

診断基準、重症度分類は、乳幼児管巨大血管腫及び指定難病として関連学会の承認を受ける。

診療ガイドラインでは、佐々木班・三村班ではISSVA分類を進展し血管腫、血管奇形・リンパ管奇形・混合型奇形の調査研究内で、MINDS手法を用いて血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン策定・重症度分類・診断基準作成、疫学調査を行ってきた。三村班成果として、平成28年12月に改訂版完成し、日本形成外科学会・日本IVR学会、日本皮膚科学会・小児外科学会等の年度内に承認を受けている。

先天性リンパ管疾患には、同一異称や、混同病態の疾患があり、診断・治療も困難となっておりISSVA分類による脈管疾患のリンパ管奇形分類との整合性と小児慢性特定疾病と指定難病との整合性を図る必要もある。平成28年度までの藤野分担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。小関分担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）が作成されるに到っている。

今後関連各学会、患者団体の意見を統合して提言し、広く医学会・社会の認知を得ることを目的とする。本年度は、現行の小児慢性特定疾病と指定難病の取り扱う疾病の整理と移行期（トランジショナル）医療への提案を脈管奇形について助言する。

研究の実施経過：血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017 の完成と普及・啓発のための研究班ホームページの充実、横断的班員（分担研究者および研究協力者）構成、小児慢性特定疾病に新規疾病群として、脈管系疾患群および脈管奇形（青色ゴムまり様母班症候群、巨大静脈奇形、巨大動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、原発性リンパ浮腫、リンパ管腫、リンパ管腫症）の創設に向けて提言した。また指定難病（リンパ管腫症・ゴーハム病（指定難病告示番号 277）、巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変（指定難病告示番号 278）、巨大静脈奇形（頸部航空咽頭びまん性病変）（指定難病告示番号 279）、巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）（指定難病告示番号 280）、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群（指定難病告示番号 281）、乳幼児肝巨大血管腫（指定難病告示番号 295）については、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン、難病プラットフォーム(RADDAR-J)連携の“レジストリ登録”における疾患、項目毎作成。EPCを完成した。患者会との合同シンポジウム（平成 30 年 7 月 20 日 第 15 回日本血管腫・血管奇形学会）および一般市民向け公開講座（平成 30 年 9 月 29 日、松本市）などで普及・啓発実施している。小児慢性特定疾病について医療補助申請案内ポスターを日本形成外科学会、日本 IVR 学会、日本血管腫・血管奇形学会にて解説説明した。

A．研究目的

血管腫、血管奇形、リンパ管奇形、リンパ管腫症の普及啓発、診断基準の普及、重症度分類を周知し、診療ガイドラインの周知や、関連学術団体との交流、普及啓発を行い、更に当該患者会や社会一般市民向

けに本分野の疾病概念の周知と医療補助、診療体制に繋がるレジストリ構築へ協力することを目的とする。

B．研究方法

1. 診療ガイドラインの学会など専門科間での周知

平成 29 年 3 月完成の血管腫・血管奇形。リンパ管奇形診療ガイドラインのパブリックコメント収集と学会での承認依頼

2. 移行期 (トランジショナル) 医療としての小児慢性特定疾病への脈管奇形疾患群の政策提言

脈管奇形 (血管奇形、リンパ管奇形) は平成 25 年三村班での全国調査でいずれの疾病も 10 歳台までの小児期に発症、治療開始となっており、現行の指定難病に繋がる疾患群の対応と早期の医療補助などの仕組みの提言を行政指導と助言のもと提言する

3. 普及啓発のための患者会との連携、市民公開講座開催

平成 30 年 7 月第 15 回日本血管腫・血管奇形学会 大阪市 での患者会参加型シンポジウム開催と平成 30 年 9 月 29 日福岡市での市民公開講座開催により患者会連携および社会啓発普及に努めた。

4. 難病プラットフォーム (RADDAR-J) 基盤・連携下における本研究班担当疾患 (血管奇形、指定難病 5 疾患及び小児慢性特定疾病 7 疾患) の “レジストリ” 作成とバイオマーカー及び遺伝子探索プラットフォームの構築開始

(倫理面への配慮)

福岡大学【医に関する倫理委員会】で審査後、平成 29 年 11 月 1 日承認されている (整理番号 2016M096)

C. 研究結果

1. 診療ガイドラインの周知 学会承認

平成 29 年 12 月までに、血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドラインの学会承認を日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本医放射線学会、日本小児科学会、日本 IVR 学会、日本病理学会、日本小児外科学会から得ており、ガイドラインに対するパブリックコメントも収集終了し MINDS 機構評価を受けた。

2. 小児慢性特定疾病の拡充に伴い脈管系疾患群の創設への助言と指定難病との連動

脈管奇形 (青色ゴムまり様母斑症候群、巨大静脈奇形、巨大動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、原発性リンパ浮腫、リンパ管腫、リンパ管腫症) の創設となり、また指定難病 (リンパ管腫症・ゴーハム病 (指定難病告示番号 277) 巨大リンパ管奇形 (頸部顔面病変 (指定難病告示番号 278) 巨大静脈奇形 (頸部航空咽頭びまん性病変) (指定難病告示番号 279) 巨大動静脈奇形 (頸部顔面又は四肢病変) (指定難病告示番号 280) クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 (指定難病告示番号 281) は、診断基準、重症度分類。診療ガイドライン、レジストリ登録 等 疾患、項目毎に再

検討した。小児慢性特定疾病は指定難病に比較して、部位限定が少なく、より救済的な観点からの医療補助となった。

尚 本ポスターは日本形成外科学会認定施設、日本 IVR 学会認定施設、日本血管腫・血管奇形学会会員に承認のもと配布し、該当学会年次総会開催期間中のポスター配布及び関連学会講演で解説した。

担当の先生・保護者の皆さまへ

小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象となる疾病は平成30年4月1日から756疾病に拡大しています

脈管系疾患が新たに小児慢性特定疾病の対象となりました

- 青色ゴムまり様母斑症候群
- 巨大静脈奇形
- 巨大動静脈奇形
- クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群
- 原発性リンパ浮腫
- リンパ管腫^{※1}
- リンパ管腫症^{※2}

※1 頸部顔面病変 (指定難病告示番号 278) ※2 頸部顔面又は四肢病変 (指定難病告示番号 280)

○医療費助成の認定を受けると、医療費助成の他に、日常生活用具給付事業や小児慢性特定疾病完備等自立支援事業の対象となります。

申請の流れと必要書類

< 小児慢性特定疾病医療費申請の流れ >

医療費助成の申請に必要な書類 (1~5)

1 診断書 (医療費申請)	3 公費医療機関の所在地表記のコピー
2 申請書 (小児慢性特定疾病医療費支給認定書)	4 市町村民務課の課税決定の認定書
	5 世帯全員の住民票の写し

詳しくは、「小児慢性特定疾病情報センター」のホームページをご覧ください。
<https://www.shouman.jp/>

作成：平成29年度 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」班

3. 患者会との連携、市民公開講座

平成 30 年 7 月 20 日 大阪市での第 15 回日本血管腫・血管奇形学会内で シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」が開催され、研究班 患者会 (三団体) 立法府との連携に取り組んだ。

平成 30 年 9 月 29 日 松本市にて、市民公開講座 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・脈管奇形を正しく知っていただくために～を研究班代表、分担班員の講演の基調講演に引き続き、患者会および出席者との間でタウンホールミーティング形式で質疑応答で開催し、血管腫・血管奇形の患者会、混合型脈管奇形の会、血管奇形ネットワークの 3 団体の代表者の参加を含め 100 名超の聴衆と班会議の普及啓発し、更に、患者会とともに保存的治療法の一環として、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群などの若年発症、全身性の重症化する傾向の強い疾患に対して、保険収載を目指す「臨床研究」等にむけた準備を関係諸機関、諸氏と開始することが合意形成された。

引き続き平成 31 年度にむけて臨床研究のための計画立案、実施における患者会の協力、許認可省庁

との交渉を継続する事が確認された。

第 2 回

平成30年度 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)
市民公開講座 in 信州松本

血管腫・血管奇形・脈管奇形を正しく知って頂くために

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

第1部 講演会
司会 佐々木 了(斗南病院 形成外科 センター長)
三村 秀文(聖マリアンナ医科大学 放射線科 教授)
講師 野村 正(神戸大学 形成外科 講師)
大須賀 寛信(大阪大学 放射線科 准教授)
神人 正寿(和歌山県立医科大学 皮膚科 教授)
小関 道夫(岐阜大学 小児科 講師)
解説講師 秋野 公造(参議院議員)

第2部 総合討論
司会 秋田 定伯(研究班長 福岡大学 形成外科・創傷再生学 教授)
木下 義晶(新潟大学 小児外科 准教授)
討論参加者 講師陣および患者会3団体代表者
全体進行役 榎 優介(信州大学 形成外科 教授)

第1部 18:00-19:05
講演会
『血管腫と脈管奇形の医療と制度』
講師: 厚生労働科学研究班員ほか

第2部 19:10-20:00
総合討論
『難病対策の取り組み』
参加者: 講師、患者会ほか

会場内で弾性装具を展示!

日時 2018年9月29日(土)
18:00-20:00
定員 先着100名様
参加費 無料

会場 松本市大手公民館
(〒390-0874 長野県松本市大手3丁目8番1号)

お問い合わせは
信州大学医学部形成再建外科学教室
(担当) 榎(ゆずり)は 俊介
TEL: 0263-37-2833
URL: <http://www.hiroshima-u.ac.jp/med/formation/choir/Heisei/>
Email: keisai@hiro.u.ac.jp

血管腫・脈管奇形って何?
どうやって治すの?
困っていることは?

D . 考察

診療ガイドラインの作成と普及により、疾患概要がつかみにくく、横断的専門分野にわたる脈管奇形(血管奇形、リンパ管奇形、リンパ管腫症、混合型)の基礎的教育、普及啓発の基盤は整いつつあるが、未だに診療体制としては、地域偏在や、情報の偏重などがあるため、難病医療支援ネットワークへの積極的参加の必要がある。また、臨床属性データを含む情報統合基盤(難病プラットフォーム)への参加により、難病のナショナルデータベース構築に発展する可能性があるため、特に当研究班担当の脈管奇形疾患の中で重症度の高いものから、低いものまでの網羅的な情報基盤としても期待が持てる。小児慢性特定疾病から指定難病への継ぎ目のない医療補助体制が整ったので、今後は主に治療側の各種専門家へ積極的に精度の普及と啓発を進めていく必要がある。本年度は日本形成外科学会、日本IVR学会、日本血管腫・血管奇形学会にポスター配布して周知を計り、各々の年次総会でポスター貼付と関連講演計画をたてた。

市民公開講座は継続的に行うと、患者さんおよび社会で問題となっている事項が明確化するため、本年度以降も継続予定である。

E . 結論

脈管奇形(血管奇形、リンパ管奇形、混合型)な

どの診療ガイドラインの普及啓発と、診療体制の整備への提言、移行期医療を含めた小児期、早期からの治療体制の確立など今後の課題となるが、患者会、社会での問題点を研究班での検討提案事項としていく事も重要と思われた。研究班ホームページは情報発信とともに、双方向の媒体プラットフォームとして進化させていく予定である。

F . 健康危険情報

該当なし(分担研究者の一部の臨床研究において合併症を認めたものの、重篤な因果関係を認めるものはない)

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Ishimaru H, Yoshimi S, Akita S. Treatment of Periorbital and Palpebral Arteriovenous Malformations. *Adv Wound Care*. In press, 2019
2. 秋田定伯. 難病対策の歴史的経緯と血管腫・脈管(血管)奇形の医療扶助-改正難病二法に関して-特集 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療. *PEPARS*. 145:80-93, 2019
3. Watanabe H, Tsuchiya T, Shimoyama K, Shimizu A, Akita S, Yukawa H, Baba Y, Nagayasu T. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate rejection in a rat lung transplantation model. *J Surg Res*. 227:17-27, 2018
4. Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corrales I, Alavi A. Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 22:495-504, 2018.
5. Kawahara T, Takita M, Masunaga A, Morita H, Tsukatani T, Nakazawa K, Go D and Akita S Fatty Acid Potassium Had Beneficial Bactericidal Effects and Removed Staphylococcus aureus Biofilms while Exhibiting Reduced Cytotoxicity towards Mouse Fibroblasts and Human Keratinocytes. *Int J Mol Sci*. 20, 312. doi:10.3390/ijms20020312, 2019
6. 秋田定伯(監修、執筆)ケロイド・肥厚性瘢痕 診断・治療指針2018 全日本病院出版会, 1-93, 2018

2. 学会発表

1. Akita S, Hayashida K, Yoshimoto H, Fujioka M, Senju C, Morooka S, Nishimura G, Mukae N, Kobayashi K, Anraku K, Murakami R, Hirano A, Oishi M, Ikenoya S, Amano N and Nakagawa H. Novel Application Of Cultured Epithelial Autografts (CEA) With Expanded Mesh Skin Grafting Over Artificial Dermis. *Wound Healing Society annual meeting, Charlotte, USA, April, 2018*
2. 秋田定伯. “刺激”による効率的な創傷の治療 第61回日本形成外科学会総会、ランチョンセミナー, 福岡, 2018年4月

3. 林田健志、藤岡正樹、諸岡 真、安楽邦明、西村剛三、迎 伸彦、池野屋慎太郎、小林一夫、村上隆一、平野明喜、吉本 浩、大石正雄、千住千佳子、秋田定伯. 培養表皮移植部位の癒痕に関する多施設共同前向き研究. 第 44 回日本熱傷学会、シンポジウム、東京、2018 年 5 月
 4. Akita S. Successful Treatment by Adipose-Derived Stem Cells in Secondary Lymphedema by lymphangiogenesis and lymphatic re-connection. Wound HSI, Peter Sheehan's memorial lecture, New York, New York, June, 2018
 5. Akita S. Shoes and foot wares for treatment and prevention of non-ischemic diabetic foot ulcer (DFU). 2nd congress of diabetic limb salvage in Asia, Invited speaker, Seoul, Korea, June, 2018
 6. 秋田定伯. 足病（足潰瘍など）外来診療の新規材料、臨床効果、第 10 回日本下肢救済・足病学会、理事長招待講演、札幌、2018 年 7 月
 7. 秋田定伯. 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 がめざすところ、第 15 回日本血管腫血管奇形学会 患者会参加企画シンポジウム、大阪、2018 年 7 月
 8. Akita S. Innovations for pressure injury and lower extremity wounds. 3rd Singapore Wound Healing Society, invited speaker, Singapore, August, 2018
 9. Akita S. How to manage the eyelid and orbital AVM with securing internal carotid artery branches. 中华医学会济南整形外科大会 CSSVA2018, Invited Lecture Jinan, China, September, 2018
 10. Akita S. Soap of fatty acid potassium in cleansing foot and foot ulcer & psychosomatic impact on peripheral arterial disease, Malaysian Wound Care Association, Keynote Speaker Kuala Lumpur, Malaysia, September, 2018
 11. Akita S. Scar management- economic way of epithelialization with cultured epithelial autografts in extended burns. Malaysian Wound Care Association, Symposium, Kuala Lumpur, Malaysia, September, 2018
 12. Akita S. Lymphedema and vascular involvement in wound healing and how to treat and manage by adipose-derived stem cells. Chinese Tissue Repair Society meeting, Keynote Speaker, Hangzhou, China, September, 2018
 13. Akita S. Vascular malformations and hands and extremities. 4th Annual National Hand Surgeon Conference of the Chinese Medical Doctor Association, Invited Speaker, Wuhan, China, October, 2018
 14. Akita S. Novel Strategy, concept, updates and future in diabetic foot ulcer and wound healing. 15th Asia pacific conference on diabetic limb problems, Keynote speaker, Kaohsiung, Taiwan, October, 2018
 15. Akita S. Critical limb ischemia, CLI, stats in Japan and a scheme towards an improvement. 15th Asia pacific conference on diabetic limb problems, Symposium. Kaohsiung, Taiwan, October, 2018
 16. Akita S. Vascular malformation-related pediatric wounds. 6TH ANNUAL MEETING of International Society of Pediatric Wounds, ISPeW, Keynote speaker, Rome, Italy, November, 2018
 17. 秋田定伯. 創傷を科学する. 第 48 回日本創傷治癒学会、keynote lecture、東京、2018 年 11 月
 18. 秋田定伯. 難病対策について： 沖縄型家族性神経原性筋萎縮症 患者・家族階の歩み 平成 29 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 厚生労働科学特別研究事業 神経難病に対するロボット神経工学治療の社会実装ニーズの把握 報告（H29 - 特別 指定 024）報告会. 沖縄、2018 年 12 月
 19. Akita S. Vascular Malformation, Arteriovenous Malformation, AVM, is another cause of ischemic condition in wound healing. 10th Abu Dhabi Wound Care Conference, Keynote Lecture Abu Dhabi, UAE, March, 2019
 20. Akita S. Hemodialysis national survey in Japan: The relationship amputation and other comorbidities. 10th Abu Dhabi Wound Care Conference, Symposium Abu Dhabi, UAE, March, 2019
- H . 知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）**
該当なし

