



平成 30 年度 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 「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英訳原稿作成  
研究班ホームページの管理・アップデート

研究分担者氏名 三村秀文  
所属研究機関名 聖マリアンナ医科大学  
職名 放射線医学 教授

研究要旨

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英訳を英文雑誌に投稿するため、草稿を作成した。平成 29 年度まではガイドライン翻訳を行い、平成 30 年度はこれをガイドライン作成グループ担当者に送付し校正を依頼した。この校正文をさらに校正し、文献整理を行い、Introduction、Materials and Methodsなどを追加して英文草稿を作成した。平成 31 年度再度校正を行い、出版社と相談し、英文 3 学会誌同時掲載を目指す。研究班ホームページの管理アップデートを行う。

A．研究目的

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英文雑誌投稿を行う。研究班ホームページの管理アップデートを行う。

B．研究方法

平成 30 年 4 月から 8 月にかけて日本皮膚科学会誌「The Journal of Dermatology」、日本小児科学会誌「Pediatrics International」、日本医学放射線学会誌「Japanese Journal of Radiology」の編集委員会とコンタクトを取り、ガイドライン英文雑誌掲載の相談を行った。7 月に英訳文の著者校正をガイドライン作成グループメンバーに依頼し、平成 31 年 1 月までに校正文を入手した。平成 30 年 12 月から平成 31 年 3 月にかけて文献整理をし、Introduction、Materials and Methodsなどを追加して英文草稿を作成した。研究班ホームページの管理アップデートを行った。

C．研究結果

ガイドライン英文投稿原稿の草稿を作成した。平成 30 年度時点での英文草稿を資料として添付する（資料 1）。

研究班ホームページでは「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」を掲載している。市民公開講座「血管腫・血管奇形・脈管奇形を正しく知って頂くために」「小児リンパ管疾患シンポジウム」、「血管腫血管奇形学会学術集会」の広報を行った。

D．考察

血管腫・脈管奇形の疾患全体の診療ガイドラインは日本発のガイドライン「血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013」およびその改訂版「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」があるのみで、他に国際的なガイドラインはみられない。今回「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英訳を作成し、3 つの英文誌に同時掲載し、広報することを意図している。日本発の画期的なガイドラインとなると期待される。

さらに 3 誌はそれぞれ学会誌であり、国内においても多様な読者に広報することにより、さらに周知が図られるものと期待される。

研究班ホームページでは最新の情報をアップデートし、医療従事者、患者、市民への広報に努めた。

E．結論

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英文投稿原稿の草稿を作成した。平成 31 年度再度校正を行い、出版社と相談し英文 3 学会誌同時掲載を目指す。

研究班ホームページでは最新の情報をアップデートした。

F．研究発表

1．論文発表

( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

- 1) Hashimoto K, Uchida B, Horikawa M, Mimura H, Farsad K. Effects of Different Mixing Agents on the Stability of Sodium Tetradecyl Sulfate (STS) Foam: An Experimental Study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018;41(12):1952-1957.
- 2) 三村秀文.硬化療法・塞栓術の実際. 大原國章, 神人正寿, 血管腫・血管奇形臨床アトラス, 南江堂, 東京, 2018:40-47.
- 3) 三村秀文.vascular anomalies(脈管異常). 画像診断増刊号 2018;38:76-81.

2 . 学会発表

- 1) Hidefumi Mimura. Vasc malformation general, Seminar for Interventional Radiology in Asia-Pacific 2018, Oct 2018.
- 2 ) Kazuki Hashimoto, Masahiro Horikawa, Barry Uchida, Khashayar Farsad, Hidefumi Mimura.The Durability of Sodium Tetradecyl Sulfate (STS) Foam in vitro Model, 第 47 回日本 IVR 学会, May 2018.
- 3 ) 三村秀文.血管奇形の IVR, 第 77 回日本医学放射線学会総会, 2018 年 4 月.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

2199例の臨床データに基づく静脈奇形の疼痛発生率の解析

研究分担者 力久直昭 千葉労災病院形成外科部長

研究要旨

**Type of Research:** 多施設間、レトロスペクティブ、横断的な研究。

**Key Findings:** 四肢体幹の筋骨腱に達する静脈奇形の疼痛発生率は79%、四肢体幹/皮膚皮下までの病変では43%、頭頸部/筋骨腱では28%、頭頸部/皮膚皮下では11%であり、それぞれで有意差を認めた(p < 0.01)。病変大きさ別の発生率は直径10cm以上で67%、5cm以上10cm未満で56%、5cm未満で29%であり、有意差を認めた(p < 0.01)。四肢体幹の病変では年齢増加に伴い疼痛合併例が増加し、7歳を超えると発生率が50%を超えた。

**Take Home Message:** 静脈奇形の疼痛に関する因子は部位 深さ 大きさ 年齢の順であり、それぞれ四肢体幹の病変 筋骨に達する病変 5cm以上の病変 7歳以上の患者で疼痛を合併しやすいことがわかった。

A. 研究目的

静脈奇形の主な症状は、腫脹 疼痛 感染 潰瘍 出血などである。特に疼痛は通学や就労を妨げるためQOLを著しく下げてしまう。頭頸部の静脈奇形は下肢病変に比べて疼痛の頻度が少ないことが経験上知られている。疼痛を伴いやすい静脈奇形の特徴について調べた。

B. 研究方法

調査項目

患者の性別 初診時の年齢  
病変の部位（頭頸部と四肢体幹に分けて集計）  
病変の深達度（「皮膚皮下まで」と「筋骨腱に達する」に分けて集計）  
病変の大きさ（最大径が5cm未満 5cm以上10cm未満 10cm以上の3つグループに分けて集計）

調査対象

平成25年に行った血管腫血管奇形の全国疫学調査で集められた患者データ（85施設から回答があり、VM患者は2199例）から解析を行った。

解析方法

それぞれの項目について集計表を作りカイ二乗検定を行った。さらに各項目が持つ疼痛発生への寄与度を解析するため多変量解析の一種である二項ロジスティック解析を行った。

部位	深さ	疼痛発生率	疼痛なし	疼痛あり
頭頸部	皮膚皮下	11%*	388	50
	筋骨腱	28%*	298	116
四肢体幹	皮膚皮下	43%*	308	230
	筋骨腱	79%*	144	541

病変の深達度でみると、膚皮下までの浅い病変は筋骨腱に達する深い病変のたいして疼痛発生率が小さいことがわかった。頭頸部の皮膚皮下病変の疼痛発生率は11% 筋骨腱では28% 四肢体幹では皮膚皮下病変の疼痛発生率は43% 筋骨腱では79%でそれぞれに有意差があった。

深さ		疼痛発生率	疼痛なし	疼痛あり
下記合計	男性	42%	471	345
	女性	47%	703	626
皮膚皮下	男性	15%	283	51
	女性	23%	421	123
筋骨腱	男性	61%	188	294
	女性	64%	282	503

性別による有意差はみられなかった。念のため病変の深さ別に男女差がないかも確認した。

C. 研究結果（平成30年度）

	頭頸部	四肢体幹
疼痛発生率	20%*	63%*
合計数	878	1265
男性/女性	334 / 544	481 / 784
平均年齢	31歳	24歳
年齢中央値	27歳	20歳

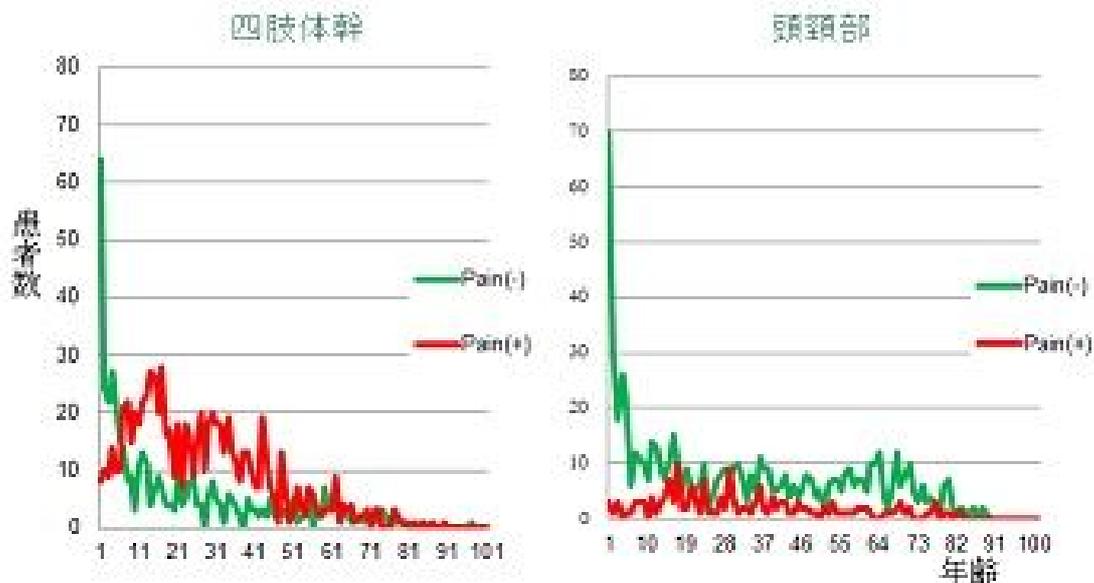
疼痛発生率は頭頸部で20%、四肢体幹で63%だった。それぞれの男女比や初診時の年齢は表のようになり有意差はなかった。

最大径	疼痛発生率	疼痛なし	疼痛あり
5cm以下	29%*	716	290
5~10cm	56%*	237	274
10cm以上	67%*	185	373

病変が大きいくほど疼痛の頻度が上昇することがわかった。

独立変数	偏回帰係数	標準誤差	標準偏回帰係数	P 値	95%信頼区間 偏回帰係数	オッズ比	95%信頼区間 オッズ比
年齢	0.0124	0.0025	0.2732	0.0000	0.0075 to 0.0172	1.0124	1.0076 to 1.0173
性別	0.2027	0.1077	0.0985	0.0597	-0.0083 to 0.4138	1.2247	0.9117 to 1.5125
部位	2.0553	0.1179	1.0108	0.0000	1.8242 to 2.2864	7.8092	6.1977 to 9.8397
深さ	1.2303	0.1151	0.6140	0.0000	1.0047 to 1.4559	3.4224	2.7312 to 4.2885
大きさ	0.4014	0.0677	0.3374	0.0000	0.2687 to 0.5341	1.4939	1.3082 to 1.7059
定数項	-2.9424	0.1664		0.0000	-3.2686 to -2.6162	0.0527	0.0381 to 0.0731

二項ロジスティック解析の結果を示す。オッズ比が大きいほど寄与度高いといえる。病変の部位のオッズ比が一番高くなった。年齢と病変の大きさの間に交絡関係はなかった。また上記二項ロジスティック解析で求まる計算式によって疼痛合併を予想した場合、その的中率は75%であった。



#### 初診時年齢と疼痛の関係を示すグラフ

左上のグラフは四肢体幹の症例では疼痛を示す赤い線が6 - 7歳で緑色を超える。四肢体幹の症例は小学生になるころから半数以上で疼痛が発生している。

右上のグラフは頭頸部の症例を示す。疼痛を伴わない症例を示す緑の線が加齢とともに下がっていく。15歳くらいで疼痛ありの症例とほぼ同じ数になることもあるが、疼痛を合併する赤い線が緑を超えることはない。

#### D．考察

静脈奇形の疼痛に關与する因子は、部位 深さ 大きさ 年齢の順であり、四肢体幹の病変 筋骨に達する病変 5cm以上の病変 7歳以上の患者で疼痛を合併しやすいことがわかった。各施設で症例を検討した際に、上記の疼痛発生率を超えるようであれば治療ストラテジーの再考を要し、逆に大幅に下回るのであれば、有効な治療をおこなっているといえる。

静脈奇形の疼痛発生機序について詳細は不明であり、local intravascular coagulopathyの關与が高いとされている。今後は血液データの蓄積が望まれ、これにより疼痛発生予防につながるかもしれない。

#### E．結論

静脈奇形の疼痛に關与する因子は、部位 深さ 大きさ 年齢の順であり、四肢体幹の病変 筋骨に達する病変 5cm以上の病変 7歳以上の患者で疼痛を合併しやすいことがわかった。

#### F．健康危険情報

静脈奇形の疼痛に關与する因子は、部位 深さ 大きさ 年齢の順であり、四肢体幹の病変 筋骨に達する病変 5cm以上の病変 7歳以上の患者で疼痛を合併しやすい。

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

Jourenal of Vasucular Surgery in press

##### 2. 学会発表

2019年5月 日本形成外科總會（札幌）発表予定

#### H．知的財産権の出願・登録状況

出願予定なし

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

分担研究者 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 准教授

研究要旨：脈管奇形疾患群の一つである巨大動静脈奇形は、進行性の先天性疾患のため、小児期より発症し医療機関で通院加療を要する場合が多い。本年度小児慢性特定疾病に組み入れられた巨大動静脈奇形について、小児期に発症した指定難病としての巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢）との照合により、小児期・成人期移行医療の整備を検討した。

### A．研究目的

脈管奇形疾患群の一つとして、本年度、小児慢性特定疾病に採択された巨大動静脈奇形について、診断の手引きを確認し、今後の小児期・成人期移行医療の整備を検討した。

### B．研究方法

小児慢性特定疾病における診断基準について確認を行い、指定難病との診断基準との照合を行った。

### C．研究結果

小児慢性特定疾病における巨大動静脈奇形の診断基準は以下の通りである。

大分類：脈管奇形

細分類：巨大動静脈奇形

状態の程度：疾病による症状がある場合又は治療が必要な場合

< 診断基準 >

a. 症状：血管の拡張や蛇行が見られ、拍動やスリルを触知し、血管雑音を聴取する。

b. 検査所見：

b-1. 超音波、MRI、CT、動脈造影などの画像診断で、動静脈の異常な拡張や吻合を認め、病変内に動脈血流を有する。

b-2. 病理検査で、動脈と静脈の間接的な構造を示す種々の径の血管が不規則に集簇している。

b-3. 病変が患者の手掌大( )以上の大きさである。( ) 患者本人の指先から手関節までの手掌の面積)

c. 遺伝学的検査：本疾患に特異的な遺伝子

検査は現時点で行われていない。

d. 鑑別診断：

d-1.血管を構成する細胞の腫瘍性疾患（乳児血管腫、血管肉腫など）

d-2.後天性の血管病変（一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など）

「確実例」 a, b-1 または b-2、かつ b3 の項目を満たし、d の鑑別疾患を除外できる。

「疑い例」 a の項目のみ認める。

### D．考察

巨大動静脈奇形は、先天性かつ進行性の高流速型の脈管奇形であり、小児期に発症し、医療機関の通院・加療が必要な場合が多く、小児慢性特定疾病への採択は有意義である。指定難病との照合においては、必ずしも小児期には重症度が高くない患者が、成人移行期にかけて重症へと進行する可能性があることや、指定難病で規定されない頸部顔面・四肢以外の患者の扱いなどが今度の課題となる。

### E．結論

小児慢性特定疾病に採択された巨大動静脈奇形に関して、今後は小児期に発症した指定難病である巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢）との照合を踏まえて、小児期・成人期移行医療の整備が望まれる。

### F．研究発表

論文発表

欧文

1. Kimura Y, Osuga K, Ono Y, Nakazawa T, Higashihara H,

Tomiyama N. Long-term outcomes of selective renal artery embolization for renal arteriovenous fistulae with dilated venous sac. J Vasc Interv Radiol. 29(7):952-7, 2018

和文

1. 大須賀慶悟: Arteriovenous malformations (AVM:動静脈奇形). 血管腫・血管奇形臨床アトラス. 大原國章, 神人正寿編. 南江堂, 東京2018, pp123-5.

**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

診療報酬記録からみた血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症関連疾患  
の全国推定患者数の算出の試み(2014-2016)

研究分担者 田中 純子  
(広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 教授)

研究協力者 大久 真幸  
(広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 助教)

研究要旨

難治性血管腫・血管奇形のうち、末梢性同静脈奇形、クリッペル・トレノネー症候群、クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群・リンパ管腫・リンパ管腫症関連疾患の患者数を、健康保険組合に加入している本人および家族の全診療報酬記録(以下レセプト)のデータから推計することを試みた。全国の健康保険組合 1,500 組合、対象数 3,000 万人のうち日本医療データセンター(JMDC)が保有する全国に出張所がある 52 の事業所に所属する本人、及び家族(0 歳-74 歳)の 3,460,784 人が有する診療報酬記録 77,793,046 件を対象とした。65 歳以上の対象が少ないため、64 歳以下の 3,362,460 人を解析対象とした。

上記対象レセプトから、標準病名に母斑、血管腫、リンパ管腫、静脈奇形、動静脈奇形、血管奇形、先天性動静脈瘻、スタージ・ウェーバ症候群、クリッペル・トレノネー症候群、クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群を含む含むレセプトを抽出した。

抽出したレセプトを対象に、さらに詳しい標準病名をもとに、内臓血管腫を除外し、疾患の部位が特定できるもの「部位特定可」、特定できないもの「部位特定不可」に分類した。患者数を 1 年ごとに、性・年齢階級別に集計して 1 年期間有病率を算出した。算出した 1 年期間有病率をもとに 0-64 歳の日本人口 92,175,546 人における患者数を推計した。

・[2014 年] 血管腫関連患者数	118,662 人(95%CI:106,139-131,187)
うちリンパ管腫	6,566 人(95%CI:3,509-9,665)
・[2015 年] 血管腫関連患者数	126,247 人(95%CI:113,509-138,986)
うちリンパ管腫	7,133 人(95%CI:3,955-10,326)
・[2016 年] 血管腫関連患者数	132,330 人(95%CI:119,187-145,472)
うちリンパ管腫	6,956 人(95%CI:3,841-10,095)

指定難病の要件では患者数が人口の 0.1%程度以下であるとされている。本研究の 2015 年の血管腫関連患者数は人口の 0.13%と推定され、指定難病の要件の患者数と同程度であることが示唆された。

A 研究目的

患者数の把握が困難な希少疾患である難治性血管腫・血管奇形のうち、末梢性同静脈奇形、クリッ

ペル・トレノネー症候群、クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群・リンパ管腫・リンパ管腫症関連疾患の患者数を、健康保険組合に加入している本

人および家族の全診療報酬記録のデータから推計することを試みた。

## B 研究方法

### 1) 解析対象

健康保険組合は全国約 1,500 あり、その対象者数は約 3,000 万人である。そのうち、52 の健康保険組合に属する本人および家族 (0-74

歳) の 2014-2016 年の全診療報酬記録を対象とした。

対象数は 3,460,784 人が有する診療報酬記録 7,793,046 件である。解析対象の 2015 年における性・年齢階級別対象者数を図 1 (左) に示す。65 歳以上の対象が少ないため、64 歳以下の 3,362,460 人を解析対象とした。

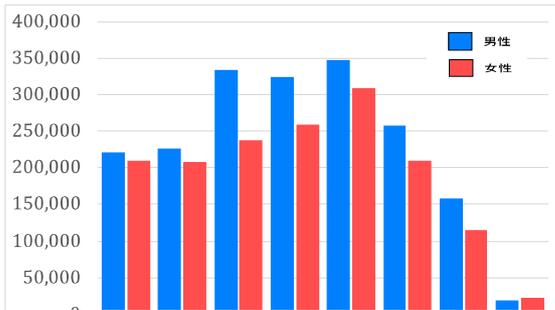


図 1 全対象集団 3,460,784 人の性・年齢階級分布

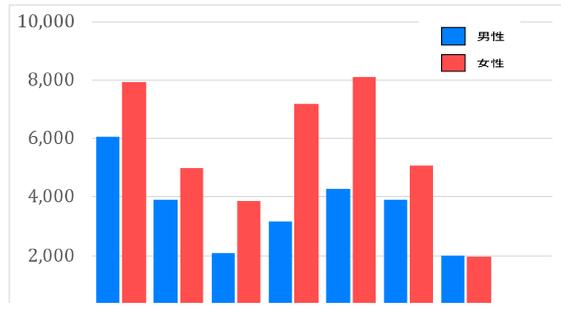


図 2 血管腫関連病名レセプトを持つ 65,081 人の性・年齢階級分布

### 2) 解析方法

対象レセプトから標準病名に「母斑」, 「血管腫」, 「リンパ管腫」, 「静脈奇形」, 「動静脈奇形」, 「血管奇形」, 「先天性動静脈瘤」, 「スタージ・ウェーバ症候群」, 「クリッペル・トレノネー症候群」, 「クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群」を含むものを抽出した。抽出したレセプトを対象に、さらに詳しい標準病名をもとに、疾患の部位が特定できるもの「部位特定可」(別表 1) 特定できないもの「部位特定不可」(別表 2) に分類した。抽出された患者数は 65,081 人であった。65,081 人の性・年齢階級別分布を図 2 に示す。

なお、消化管以外の内臓病変、中枢神経病変の病名(別表 3)のみを持つ 55,381 人を除外した。

2014 年と 2016 年に同じ標準病名のレセプトを持ち、間の 2015 年にレセプトがない場合は、2015 年にもその標準病名を持つと仮定した。部位特定可と部位特定不可の病名両方を持っている患者は部位特定可として集計した。

抽出したレセプトを個人識別 ID・診療年月でソートし、性・年齢階級別・疾患別に集計して 1 年期間有病率を算出した。算出した 1 年期間有病率と 0-64 歳人口から全国推定患者数を算出した。集計フローチャートを図 3 に示す。

- ✓ 52 の健康保険組合に所属する本人、及び家族 (0-74 歳)
- ✓ 期間: 2014.1-2016.12

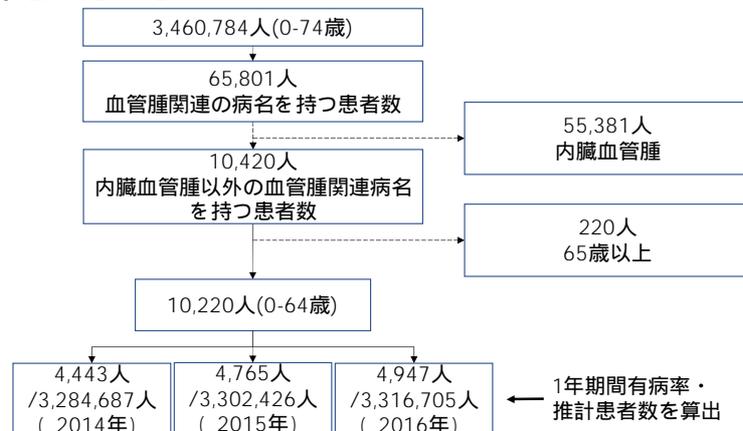


図 3 集計フローチャート

C 結果

2014-2016 年における 0-64 歳の血管腫関連 1 年期間有病率、及びリンパ管腫 1 年期間有病率(10 万人対)を表 1 に示す。

血管腫関連の 1 年期間有病率は 2014 年 : 135.0 (95%CI:131.0-138.9)、2015 年 : 144.3

(95%CI:140.2-148.4) 2016 年 : 149.2(95%CI:145.0-153.3)であった。

うちリンパ管腫の 10 万人対の 1 年期間有病率は 2014 年 : 7.2 (95%CI:6.4-8.2)、2015 年 : 8.0 (95%CI:7.1-9.0)、2016 年 : 7.7(95%CI:6.8-8.7)であった。

表 1 0-64 歳の血管腫関連疾患の 1 年期間有病率 10 万人対

	全体 95%CI	部位 特定可 95%CI	部位 特定不可 95%CI
2014			
血管腫関連有病率	135.0 (131.0-138.9)	63.5 (60.8-66.2)	71.4 (68.5-74.3)
うちリンパ管腫 有病率	7.2 (6.4-8.2)		
2015			
血管腫関連有病率	144.3 (140.2-148.4)	70.8 (68.0-73.7)	73.4 (70.5-76.4)
うちリンパ管腫 有病率	8.0 (7.1-9.0)		
2016			
血管腫関連有病率	149.2 (145.0-153.3)	73.8 (70.9-76.7)	75.4 (72.4-78.3)
うちリンパ管腫 有病率	7.7 (6.8-8.7)		

算出した 0-64 歳の 1 年期間有病率をもとに 0-64 歳人口 92,175,546 人における患者数を推計した。推計患者数を表 2 に示す。

血管腫関連患者数は 2014 年 : 118,662 人(95%CI:106,139-131,187)、2015

年 : 126,247 人(95%CI:113,509-138,986)、2016 年 : 132,330人(95%CI:119,187-145,472)であった。

うちリンパ管腫は

2014 年 : 6,566 人(95%CI:3,509-9,665)、  
2015 年 : 7,133 人(95%CI:3,955-10,326)、  
2016 年 : 6,956 人(95%CI:3,841-10,095)であった。

表 2 0-64 歳日本人口 92,175,546 人における血管腫関連疾患推計患者数

	全体 95%CI	部位 特定可 95%CI	部位 特定不可 95%CI
2014			
患者数	118,662 (106,139-131,187)	55,148 (46,748-63,548)	63,515 (54,256-72,773)
うちリンパ管腫	6,566 (3,509-9,665)		
2015			
患者数	126,247 (113,509-138,986)	61,805 (52,973-70,636)	64,415 (55,252-73,579)
うちリンパ管腫	7,133 (3,955-10,326)		
2016			
患者数	132,330 (119,187-145,472)	65,225 (56,047-74,403)	67,104 (57,718-76,490)
うちリンパ管腫	6,956 (3,841-10,095)		

算出した血管腫関連疾患推計患者数を性別・年齢階級別に図4及び表3に示す。2014-2016年いずれにおいても、0-9歳の患者が最も多く、女性の患者数が多かった。

また、同様にリンパ管腫の推計患者数を性別・年齢階

級別に図5及び表4に示す。リンパ管腫関連疾患においても0-9歳の患者が最も多かったが、0-9歳階級においては女性より男性の患者数が多かった。

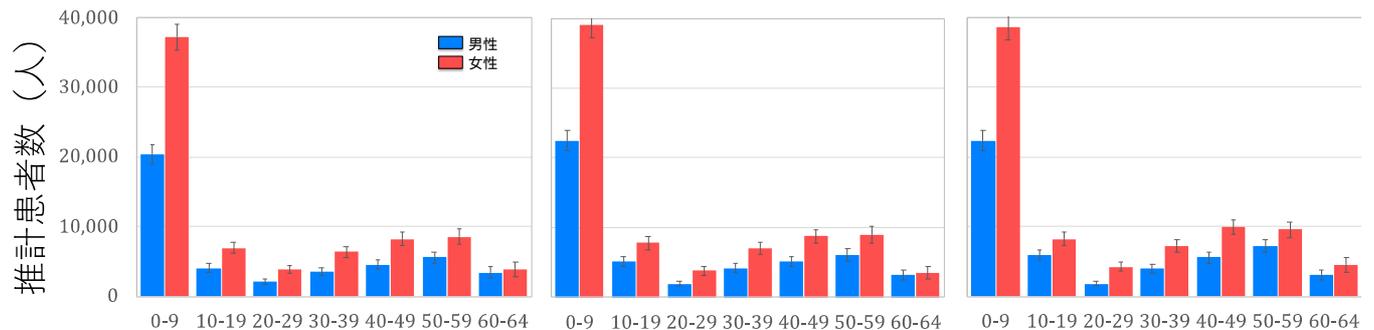


図4 日本人口 92,175,546 人における血管腫関連疾患推計患者数  
(左) 2014年、(中) 2015年、(右) 2016年

表3 日本人口 92,175,546 人における性・年齢階級別血管腫関連疾患推計患者数

2014年	男女 (95%CI)	男性 (95%CI)	女性 (95%CI)
0-9	57,659 (54,455-61,341)	20,424 (19,062-21,787)	37,234 (35,393-39,076)
10-19	11,035 (9,580-12,714)	4,060 (3,445-4,676)	6,975 (6,136-7,815)
20-29	6,016 (5,011-7,243)	2,141 (1,750-2,532)	3,875 (3,261-4,488)
30-39	9,844 (8,439-11,516)	3,471 (2,902-4,039)	6,373 (5,537-7,210)
40-49	12,762 (11,085-14,728)	4,562 (3,868-5,255)	8,200 (7,217-9,183)
50-59	14,087 (12,124-16,373)	5,550 (4,731-6,370)	8,537 (7,393-9,680)
60-64	7,260 (5,444-9,298)	3,403 (2,606-4,200)	3,857 (2,838-4,876)
合計	118,663 (106,139-131,187)	43,611 (38,363-48,860)	75,051 (67,776-82,327)
2015年	男女 (95%CI)	男性 (95%CI)	女性 (95%CI)
0-9	61,489 (58,182-65,252)	22,442 (21,015-23,868)	39,048 (37,166-40,929)
10-19	12,768 (11,179-14,546)	5,067 (4,367-5,768)	7,701 (6,812-8,590)
20-29	5,616 (4,643-6,823)	1,895 (1,526-2,265)	3,721 (3,117-4,324)
30-39	11,198 (9,686-12,972)	4,168 (3,543-4,792)	7,030 (6,143-7,917)
40-49	13,761 (12,025-15,772)	5,078 (4,348-5,807)	8,683 (7,677-9,689)
50-59	14,888 (12,919-17,157)	5,991 (5,157-6,825)	8,897 (7,762-10,031)
60-64	6,527 (4,874-8,368)	3,107 (2,374-3,840)	3,421 (2,500-4,341)
合計	126,247 (113,509-138,986)	47,748 (42,331-53,165)	78,500 (71,178-85,821)
2016年	男女 (95%CI)	男性 (95%CI)	女性 (95%CI)
0-9	61,065 (57,759-64,824)	22,362 (20,935-23,788)	38,703 (36,823-40,583)
10-19	14,166 (12,468-16,017)	5,927 (5,154-6,699)	8,239 (7,314-9,165)
20-29	6,051 (5,044-7,340)	1,813 (1,450-2,175)	4,238 (3,594-4,883)
30-39	11,199 (9,681-13,015)	3,971 (3,361-4,580)	7,228 (6,320-8,136)
40-49	15,469 (13,655-17,588)	5,551 (4,797-6,305)	9,917 (8,858-10,977)
50-59	16,771 (14,697-19,100)	7,203 (6,294-8,112)	9,568 (8,403-10,732)
60-64	7,610 (5,884-9,648)	3,106 (2,399-3,814)	4,504 (3,485-5,522)
合計	132,330 (119,187-145,472)	49,932 (44,391-55,474)	82,397 (74,796-89,999)

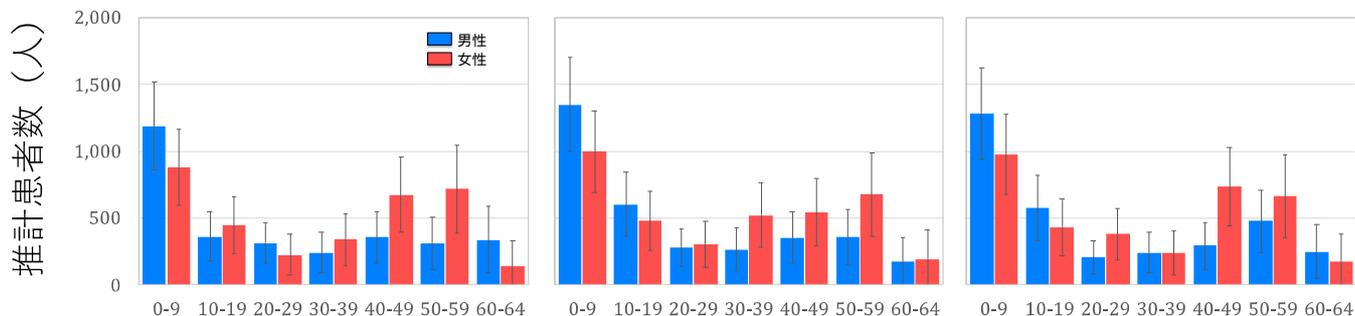


図5 日本人口 92,175,546 人におけるリンパ管腫関連疾患推計患者数  
(左) 2014 年、(中) 2015 年、(右) 2016 年

表4 日本人口 92,175,546 人における性・年齢階級別リンパ管腫関連疾患推計患者数

2014 年	男女 (95%CI)	男性 (95%CI)	女性 (95%CI)
0-9	2,071 (1,457-2,641)	1,187 (858-1,517)	884 (599-1,168)
10-19	812 (415-1,238)	365 (180-549)	447 (235-660)
20-29	544 (245-842)	317 (166-467)	228 (79-377)
30-39	586 (241-974)	243 (92-393)	343 (149-537)
40-49	1,033 (556-1,598)	357 (163-551)	676 (393-958)
50-59	1,033 (506-1,697)	315 (120-511)	718 (386-1,050)
60-64	481 (88-869)	340 (88-592)	140 (0-335)
合計	6,560 (3,509-9,665)	3,124 (1,668-4,581)	3,436 (1,841-5,085)
2015 年	男女 (95%CI)	男性 (95%CI)	女性 (95%CI)
0-9	2,350 (1,697-2,954)	1,351 (1,000-1,701)	999 (697-1,301)
10-19	1,086 (622-1,531)	605 (363-847)	481 (259-704)
20-29	587 (272-933)	281 (139-424)	306 (133-479)
30-39	793 (392-1,278)	268 (110-427)	525 (283-768)
40-49	901 (456-1,406)	355 (162-548)	546 (294-799)
50-59	1,042 (523-1,669)	363 (158-569)	679 (365-992)
60-64	374 (4-812)	180 (4-357)	194 (0-413)
合計	7,133 (3,965-10,326)	3,403 (1,935-4,872)	3,730 (2,030-5,455)
2016 年	男女 (95%CI)	男性 (95%CI)	女性 (95%CI)
0-9	2,267 (1,623-2,868)	1,285 (942-1,627)	982 (681-1,282)
10-19	1,011 (557-1,436)	577 (336-818)	434 (221-646)
20-29	591 (274-978)	208 (85-330)	383 (189-577)
30-39	482 (166-811)	244 (93-395)	238 (73-403)
40-49	1,031 (569-1,610)	294 (120-467)	738 (449-1,027)
50-59	1,143 (602-1,757)	478 (244-713)	665 (358-972)
60-64	432 (50-840)	252 (50-453)	180 (0-384)
合計	6,956 (3,841-10,095)	3,336 (1,870-4,803)	3,620 (1,971-5,291)

#### D まとめ

難治性血管腫・血管奇形疾患関連患者数を、健康保険組合に加入している本人および家族の全診療報酬記録のデータから推計した。全国健康保険組合1,500組合、対象数3,000万人のうち日本医療データセンター(JMDC)が保有する全国に出張所がある52の事業所に所属する本人、及び家族(0歳-74歳)の3,460,784人からなる診療報酬記録77,793,046件を対象とした。65歳以上の対象が少ないため、64歳以下の3,362,460人を解析対象とした。

患者数を1年ごとに、性・年齢階級別に集計して1年期間有病率を算出した。算出した1年期間有病率をもとに0-64歳の日本人口92,175,546人における患者数を推計した。

血管腫関連患者数は

2014年:118,662人(95%CI:106,139-131,187)、2015年:126,247人(95%CI:113,509-138,986)、2016年:132,330人(95%CI:119,187-145,472)であった。

うちリンパ管腫は

2015年:6,566人(95%CI:3,509-9,665)、  
2015年:7,133人(95%CI:3,955-10,326)、  
2016年:6,956人(95%CI:3,841-10,095)であった。

指定難病の要件では患者数が人口の0.1%程度以下であるとされている。本研究の2015年の血管腫関連患者数は人口の0.13%と推定され、指定難病の要件の患者数と同程度であることが示唆された。

#### E 研究発表

該当なし

#### F 健康危険情報

該当なし

#### G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

別表1 「部位特定可」: 集計対象とする標準病名、標準病名から部位が特定できるもの(1/2)

ICD10小分類	ICD10細分類	標準病名	
D18(血管腫及びリンパ管腫, 全ての部位)	D180(血管腫, 全ての部位)	下咽頭血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	咽頭血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	陰のう血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	陰茎海綿状血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	下口唇血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	下腿血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	外陰部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	環指血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	眼瞼血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	眼窩内血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	顔面血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	顎部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	肩部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	口唇血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	喉頭血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	甲状腺血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	項部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	腰部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	示指血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	耳下腺血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	手掌血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	手背血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	手部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	十二指腸血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	小指血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	上眼瞼血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	上口唇血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	上腕血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	舌海綿状血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	舌血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	前胸部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	前腕血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	足底血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	足部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	体幹血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	大腿血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	中指血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	殿部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	乳腺血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	背部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	腹部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	母指血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	頬粘膜血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	頬部血管腫	
	D180(血管腫, 全ての部位)	腋窩血管腫	
	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	頸部のう胞性リンパ管腫
	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	前胸部リンパ管腫
	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	足関節部のう胞性リンパ管腫
	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	大腿リンパ管腫
	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	背部リンパ管腫
	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	肘関節部のう胞性リンパ管腫
D181(リンパ管腫, 全ての部位)	D181(リンパ管腫, 全ての部位)	肘関節部リンパ管腫	

別表1 「部位特定可」: 集計対象とする標準病名、標準病名から部位が特定できるもの(2/2)

ICD10小分類	ICD10細分類	標準病名
D23(皮膚のその他の良性新生物)	D235(皮膚のその他の良性新生物, 体幹の皮膚)	母斑様限局性体幹被角血管腫
D29(男性生殖器の良性新生物)	D294(男性生殖器の良性新生物, 陰のう<囊>)	陰のう被角血管腫
D36(その他の部位及び部位不明の良性新生物)	D360(その他の部位及び部位不明の良性新生物, リンパ	腋窩リンパ管腫
E75(スフィンゴリピド代謝障害及びその他の脂質蓄積障害)	E752(その他のスフィンゴリピドーシス)	びまん性体幹被角血管腫
Q27(末梢血管系のその他の先天奇形)	Q273(末梢性動静脈奇形)	巨大動静脈奇形 (四肢病変)
	Q278(末梢血管系のその他の明示された先天奇形)	巨大静脈奇形 (頸部口腔咽頭びまん性病変)
Q82(皮膚のその他の先天奇形)	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	ウンナ母斑
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	下肢単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	下腿部単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	顔面いちご状血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	顔面単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	胸部いちご状血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	胸部単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	手部単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	上肢単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	上腕部単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	正中母斑
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	前腕部単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	大腿部単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	背部単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	腹部単純性血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	頬部単純性血管腫
Q85(母斑症, 他に分類されないもの)	Q858(その他の母斑症, 他に分類されないもの)	スタージ・ウェーバ症候群

別表2 「部位特定不可」: 集計対象とする標準病名、標準病名から部位が特定できないもの(2/2)

ICD10小分類	ICD10細分類	標準病名
D18(血管腫及びリンパ管腫、 全ての部位)	D180(血管腫、全ての部位)	つる状血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	海綿状血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	筋肉内血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	静脈性血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	多発性海綿状血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	毛細血管性血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	幼児性血管腫
	D181(リンパ管腫、全ての部位)	のう胞性リンパ管腫
	D181(リンパ管腫、全ての部位)	リンパ管腫
	D181(リンパ管腫、全ての部位)	血管リンパ管腫
D36(その他の部位及び部位不明の 良性新生物)	D369(その他の部位及び部位不明の良性新生物、 部位不明の良性新生物)	被角血管腫
	D369(その他の部位及び部位不明の良性新生物、 部位不明の良性新生物)	ミペリ被角血管腫
	D369(その他の部位及び部位不明の良性新生物、 部位不明の良性新生物)	単発性被角血管腫
	L81(その他の色素異常症)	L817(色素性紫斑性皮膚症)
M89(その他の骨障害)	M895(骨溶解(症))	リンパ管腫症
Q27(末梢血管系のその他の先天奇形)	Q273(末梢性動静脈奇形)	先天性動静脈瘤
	Q273(末梢性動静脈奇形)	先天性動静脈瘻
	Q273(末梢性動静脈奇形)	末梢性動静脈奇形
	Q279(末梢血管系の先天奇形、詳細不明)	A VM
	Q279(末梢血管系の先天奇形、詳細不明)	末梢血管奇形
Q82(皮膚のその他の先天奇形)	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	いちご状血管腫
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	血管性母斑
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	単純性血管腫
	Q828(皮膚のその他の明示された先天奇形)	血管腫症
	Q828(皮膚のその他の明示された先天奇形)	青色ゴムまり様母斑症候群
Q87(多系統に及ぶその他の明示された 先天奇形症候群)	Q872(先天奇形症候群、主として(四)肢の障 害されたもの)	クリッペル・トレノーネイ・ウェーバ症 候群
	Q872(先天奇形症候群、主として(四)肢の障 害されたもの)	クリッペル・トレノーネー症候群

別表3 「除外」: 集計対象から除外する標準病名(消化管以外の内臓病変、中枢神経病変は除外する)(1/4)

ICD10小分類	ICD10細分類	標準病名
C43(皮膚の悪性黒色腫)	C439(皮膚の悪性黒色腫、部位不明)	異形成母斑症候群
D18(血管腫及びリンパ管腫、全ての部位)	D180(血管腫、全ての部位)	胃血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	肝海綿状血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	肝血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	肝硬化性血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	眼底血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	結膜血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	食道血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	腎血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	脊髓血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	脊椎血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	大腸血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	頭蓋内血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	頭部血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	脳血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	肺血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	肺硬化性血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	脈絡膜血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	網膜血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	脾血管腫
	D180(血管腫、全ての部位)	膀胱血管腫
D180(血管腫、全ての部位)	脛血管腫	
D181(リンパ管腫、全ての部位)	D181(リンパ管腫、全ての部位)	腹腔内リンパ管腫
D22(メラニン細胞性母斑)	D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	下口唇青色母斑
	D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	下口唇母斑
	D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	下口唇母斑細胞母斑
	D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	下口唇扁平母斑
	D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	口唇母斑細胞母斑
	D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	上口唇青色母斑
	D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	上口唇母斑
	D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	上口唇母斑細胞母斑
	D220(口唇のメラニン細胞性母斑)	上口唇扁平母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	下眼瞼青色母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	下眼瞼母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	下眼瞼母斑細胞母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	下眼瞼扁平母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	眼瞼青色母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	眼瞼母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	眼瞼母斑細胞母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	上眼瞼母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	上眼瞼母斑細胞母斑
	D221(眼瞼のメラニン細胞性母斑、眼角を含む)	上眼瞼扁平母斑
	D222(耳及び外耳道のメラニン細胞性母斑)	耳介母斑細胞母斑
	D222(耳及び外耳道のメラニン細胞性母斑)	耳母斑細胞母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	顔面脂腺母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	顔面青色母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	顔面母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	顔面母斑細胞母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	顔面扁平母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	前額部青色母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	前額部母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	前額部母斑細胞母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	前額部扁平母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	側頭部青色母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	太田母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	鼻部青色母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	鼻部母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	鼻部母斑細胞母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	鼻部扁平母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	頬部青色母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	頬部母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	頬部母斑細胞母斑
	D223(その他及び部位不明の顔面のメラニン細胞性母斑)	頬部扁平母斑

別表3 「除外」: 集計対象から除外する標準病名(消化管以外の内臓病変、中枢神経病変は除外する)(2/4)

ICD10小分類	ICD10細分類	標準病名
D22(メラニン細胞性母斑)	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	頸部青色母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	頸部母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	頸部母斑細胞母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	頸部扁平母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	側頭部母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	側頭部母斑細胞母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	頭皮青色母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	頭皮母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	頭皮母斑細胞母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	頭皮扁平母斑
	D224(頭皮及び顔部のメラニン細胞性母斑)	頭部脂腺母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	ベッカ一母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	胸部青色母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	胸部母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	胸部母斑細胞母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	胸部扁平母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	体幹青色母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	体幹母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	体幹母斑細胞母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	体幹扁平母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	殿部青色母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	殿部母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	殿部母斑細胞母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	殿部扁平母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	背部青色母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	背部母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	背部母斑細胞母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	背部扁平母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	腹部青色母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	腹部母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	腹部母斑細胞母斑
	D225(体幹のメラニン細胞性母斑)	腹部扁平母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	伊藤母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	環指母斑細胞母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	肩青色母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	肩母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	肩母斑細胞母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	肩扁平母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	示指母斑細胞母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	手青色母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	手母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	手母斑細胞母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	手扁平母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	小指母斑細胞母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	上腕青色母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	上腕母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	上腕母斑細胞母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	上腕扁平母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	前腕青色母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	前腕母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	前腕母斑細胞母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	前腕扁平母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	中指母斑細胞母斑
	D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	爪甲線状母斑
D226(上肢のメラニン細胞性母斑, 肩を含む)	母指母斑細胞母斑	

別表3 「除外」: 集計対象から除外する標準病名(消化管以外の内臓病変、中枢神経病変は除外する)(3/4)

ICD10小分類	ICD10細分類	標準病名
D22(メラニン細胞性母斑)	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	下腿青色母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	下腿母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	下腿母斑細胞母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	下腿扁平母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	足青色母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	足母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	足母斑細胞母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	足扁平母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	足趾青色母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	足趾母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	足趾母斑細胞母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	大腿青色母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	大腿母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	大腿母斑細胞母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	大腿扁平母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	第2趾母斑細胞母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	第3趾母斑細胞母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	第4趾母斑細胞母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	第5趾母斑細胞母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	母趾母斑細胞母斑
	D227(下肢のメラニン細胞性母斑, 股関節部を含む)	趾爪甲線状母斑
	D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	サットン母斑
	D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	異形成母斑
	D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	境界母斑
	D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	脂腺母斑
	D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	真皮内母斑
	D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	青色母斑
	D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	点状集簇性母斑
	D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	複合母斑
	D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	母斑
D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	母斑細胞母斑	
D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	毛包母斑	
D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	有毛性母斑細胞母斑	
D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	扁平母斑	
D229(メラニン細胞性母斑, 部位不明)	疣状色素性母斑	
D23(皮膚のその他の良性新生物)	D239(皮膚のその他の良性新生物, 皮膚, 部位不明)	硬化性血管腫
	D239(皮膚のその他の良性新生物, 皮膚, 部位不明)	軟骨母斑
	D239(皮膚のその他の良性新生物, 皮膚, 部位不明)	平滑筋母斑
D31(眼及び付属器の良性新生物)	D310(眼及び付属器の良性新生物, 結膜)	結膜母斑
	D313(眼及び付属器の良性新生物, 脈絡膜)	脈絡膜母斑
	D314(眼及び付属器の良性新生物, 毛様体)	強膜母斑
D48(その他及び部位不明の性状不詳又は不明の新生物)	D485(その他及び部位不明の性状不詳又は不明の新生物, 皮膚)	巨大母斑細胞母斑
	D485(その他及び部位不明の性状不詳又は不明の新生物, 皮膚)	獣皮様母斑
	D485(その他及び部位不明の性状不詳又は不明の新生物, 皮膚)	表在性皮膚脂肪腫性母斑
	D485(その他及び部位不明の性状不詳又は不明の新生物, 皮膚)	分離母斑
H35(その他の網膜障害)	H353(黄斑及び後極の変性)	網膜血管腫状増殖
I60(くも膜下出血)	I608(その他のくも膜下出血)	脳動静脈奇形破裂
	I608(その他のくも膜下出血)	脳動静脈奇形破裂によるくも膜下出血
I61(脳内出血)	I619(脳内出血, 詳細不明)	脳動静脈奇形破裂による脳出血
I78(毛細血管の疾患)	I781(母斑, 非新生物性)	くも状血管腫
	I781(母斑, 非新生物性)	体幹老人性血管腫
	I781(母斑, 非新生物性)	老人性血管腫

別表3 「除外」: 集計対象から除外する標準病名(消化管以外の内臓病変、中枢神経病変は除外する)(4/4)

ICD10小分類	ICD10細分類	標準病名
K76(その他の肝疾患)	K764(肝臓紫斑病)	多発性肝血管腫
Q02(受胎のその他の異常生成物)	Q028(受胎のその他の明示された異常生成物)	絨毛血管腫
Q99(他に分類されるが妊娠、分娩及び産じょく<褥>に合併するその他の母体疾患)	Q998(妊娠、分娩及び産じょく<褥>に合併するその他の明示された疾患及び病態)	脳海綿状血管腫合併妊娠
Q24(心臓のその他の先天奇形)	Q249(心臓の先天奇形、詳細不明)	心臓血管奇形
Q26(大型静脈の先天奇形)	Q268(大型静脈のその他の先天奇形)	ガレン静脈奇形
Q27(末梢血管系のその他の先天奇形)	Q273(末梢性動静脈奇形)	脊髄内動静脈奇形
	Q273(末梢性動静脈奇形)	脊髄動静脈奇形
	Q273(末梢性動静脈奇形)	腸動静脈奇形
Q28(循環器系のその他の先天奇形)	Q281(脳実質外血管のその他の奇形)	海綿静脈洞部海綿状血管腫
	Q281(脳実質外血管のその他の奇形)	脊髄海綿状血管腫
	Q282(脳血管の動静脈奇形)	硬膜脳動静脈奇形
	Q282(脳血管の動静脈奇形)	脳動静脈奇形
	Q283(脳血管のその他の奇形)	基底核部海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	基底核部静脈性血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	後頭葉海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	後頭葉血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	後頭葉静脈性血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	小脳海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	小脳橋角部海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	小脳血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	小脳静脈性血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	前頭葉海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	前頭葉血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	前頭葉静脈性血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	側頭葉海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	側頭葉血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	側頭葉静脈性血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	側脳室海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	第三脳室壁海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	頭頂葉海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	頭頂葉血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	頭頂葉静脈性血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	脳幹部海綿状血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	脳幹部血管腫
	Q283(脳血管のその他の奇形)	脳静脈奇形
Q82(皮膚のその他の先天奇形)	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	顔面表皮母斑
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	結合組織母斑
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	体幹表皮母斑
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	軟性母斑
	Q825(先天性非腫瘍<非新生物>性母斑)	表皮母斑
Q85(母斑症、他に分類されないもの)	Q858(その他の母斑症、他に分類されないもの)	頸部表皮母斑
	Q858(その他の母斑症、他に分類されないもの)	神経母斑症
	Q858(その他の母斑症、他に分類されないもの)	貧血母斑
	Q859(母斑症、詳細不明)	基底細胞母斑症候群
	Q859(母斑症、詳細不明)	脱色素性母斑
	Q859(母斑症、詳細不明)	母斑症
	Q859(母斑症、詳細不明)	列序性母斑

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

Lymphatic malformations の診断基準作成、および  
希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリに関する研究

研究分担者氏名 小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 講師

研究要旨

脈管異常の国際分類である International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 分類において、いわゆるリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症は Lymphatic malformations (LMs) に分類されているが、これらの臨床症状はオーバーラップしており、鑑別が困難な場合が多い。これらの疾患を理解し、正確に鑑別することは的確な治療方針の決定に結び付く。我々はこれらの疾患の特徴をまとめ、診断基準および重症度分類を作成することが目的である。また研究班で取り扱う「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」について、難病プラットフォーム事業の元で、疾患レジストリを作成し、2019 年度に開始する。

LM の鑑別診断法については、これまでの全国調査の症例より各疾患を様々な検査法で鑑別し、来年度に診断基準案を作成するため、その特徴を抽出した。また疾患レジストリについては、本研究班が取り扱う疾患は、未だ疾患の疫学等が不明であるものも多いため、永続的なデータベースとして重要だと考え、難病プラットフォーム事業の中で作成することとする。

Generalized lymphatic anomaly、Kaposiform lymphangiomatosis の違いについて、調査症例をまとめた。またバイオマーカーについても解析し、その病態の違いとの関連性について、国際学会、および国際誌に報告した。これらの結果は診断基準作成の際に、重要な参考所見となるだろう。また疾患レジストリについては、脈管異常は多数の疾患が該当するため、ISSVA 分類を参考に登録疾患の分類を行い、対象疾患を決定した。その後、永続的に調査を行い、役立てるために調査項目を検討し、調査項目を作成した。難病プラットフォーム事務局と連携し、EDC を作成、中央倫理委員会の審査申請を進めている。

A . 研究目的

International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 分類において、リンパ管腫症は Lymphatic malformations (LMs) に分類されている。最近、リンパ管腫症と診断されていた症例の中でも、血胸、凝固異常を起こし、組織に紡錘型細胞の集簇を伴う予後不良な疾患群があることが判明し、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) として分類されている。Generalized lymphatic anomaly (GLA) との鑑別が問題となり、この点について注目した。症例の画像検査、病理学的特徴を参考に、各疾患群に分類した後に、バイオマーカーについても検討する。こうして、疾患の特徴と病態を理解し、正確に鑑別することは的確な治療に結び付けることが出来る。我々はこれらの疾患の特徴をまとめ、診断基準作成することが目的である。

さらに本研究班で取り扱う「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」については、患者数などの疫学情報

や臨床的特徴、予後など長期的な疾患登録システムが無いのが現状である。我々は、こうした疾患の対し、永続的なデータベースが今後必要であると考え、「難病プラットフォーム」事業の中で、新たな疾患レジストリを作成することとした。

B . 研究方法

1 . LMs の調査研究

(a) 全国調査の解析

平成 24、25 年度に行った全国調査以後に情報収集したもののうち、特に鑑別が困難である GLA、KLA について、以下の情報を解析する。

1) 基礎情報：生年月、性別、発症時年齢、既往歴、家族歴、2) 発症時の症状：骨、胸部（肺、縦隔）、腹部（肝臓、脾臓など）、皮膚、神経、血液、その他、3) 経過中に出現した症状、4) 診断に使用した画像検査、病理検査、5) 予後についてピックアップして解析する。

(b) 各疾患の鑑別点の検討

GLA、KLA の臨床症状や特徴的所見を比

較し、どの疾患により頻度が高いかを Fisher's exact test を用いて解析する。また骨病変の数などは the unpaired t test で解析する。

### (c) バイオマーカー検索

各疾患の治療前の血漿を凍結保存する。血管新生、リンパ管新生に関わるサイトカイン(ANG1, ANG2, Granulocyte-colony stimulating factor, HB-EGF, HGF, Interleukin-8, Leptin, VEGFA, VEGFC, VEGFD, Angiostatin, sAXL, sc-KIT/sSCFR, eE-Selectin, sHER2, sHER3, sHGFR/sc-MET, Tenascin C, Thrombospondin-2, sTIE2, sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3, Platelet-derived growth factor-AB/BB, mTOR)を網羅的に測定し、正常コントロール群、GLA群、KLAの群での違いを Wilcoxon's rank sum test を用いて解析した。またバイオマーカー候補となったサイトカインの Receiver operating characteristic (ROC)、area under the curve (AUC)を用いて高い感度、特異度となるカットオフ値を算出した。

## 2. 「希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患」レジストリ作成

本研究班が取り扱っている、希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患について、前向き、永続的なレジストリシステムを構築する。ISSVA分類のうち、対象疾患となるものを選定した。また難病プラットフォームに必要な標準項目以外に、臨床像などを調査する項目を検討した。

### (倫理面への配慮)

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治療指針を作成し、また医療全体における当該疾患の位置づけを行うことを目的としており、厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」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」「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」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する。現計画では倫理問題に抵触する研究は含まれないと考えられるが、研究計画は研究に協力する各施設における倫理審査委員会へ必ず提出し、厳正な審理の後に承認を受けた上で実行に移す。また施行後も岐阜大学倫理審査委員会により、定期的な監査・モニタリングがおこなわれる。

本疫学研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会にて「難治性血管・リンパ管疾患患者のレジストリシステ

ム構築に関する研究」、「難治性血管・リンパ管疾患患者の臨床学的特徴に関する後方視的研究」として承認済みである。バイオマーカー研究については、「難治性血管・リンパ管疾患患者の疾患特異的マーカー検索およびシロリムス薬理作用に関する研究」として承認済みである。

## C. 研究結果

### 1. LMsの調査研究

#### (a) GLA、KLAの臨床像の解析

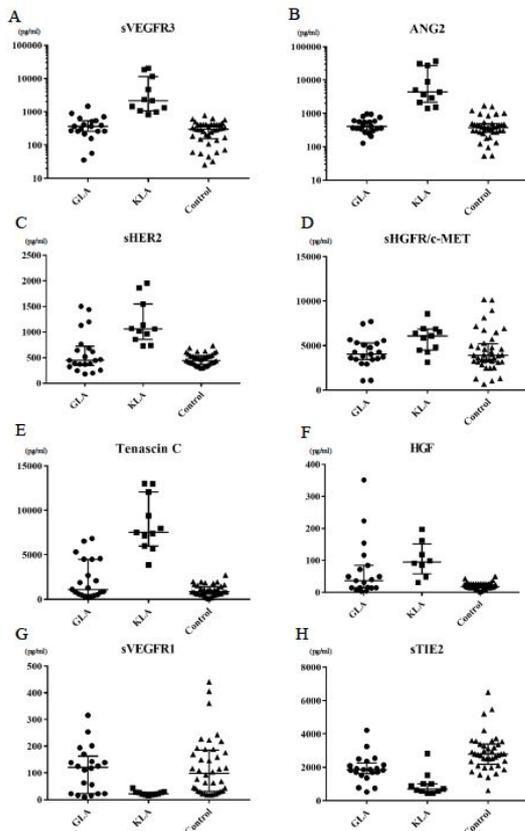
GLA42例、KLA12例に対して基礎情報、臨床症状、予後を解析し、統計学的に両者に違いがあるかどうか検証した。GLAは男13例、女29例に対し、KLAは男9例、女3例と有意に男性が多かった( $p=0.0089$ )。その他、発症時年齢(GLAの平均は11.6歳、KLA6.2歳)、1歳未満の症例の割合(GLA34.3%、KLA22.2%)、発症から診断までの期間(GLA  $9.7 \pm 23.4$  か月、 $0.4 \pm 1.0$  か月)と有意差はなかった。また家族歴、既往歴は特記すべきことは無かった。

骨病変はGLAの40.5%、KLAの50%に認められたが、その特徴に差はなく、骨髄にびまん性に多発する骨溶解病変を認め、骨折は稀であった(GLA2.4%、KLA0%)。胸部(肺、縦隔)病変については、GLAの85.7%、KLAの100%に認めた。KLAは縦郭病変がGLAよりも有意に多かった(GLA28.6%、KLA75%、 $p=0.0063$ )。さらに血性の心嚢水、胸水はKLAに有意に多かった(GLA14.3%、KLA66.7%、 $p<0.001$ )。腹部(肝臓、脾臓など)については、GLAの76.2%、KLAの50%に認めた。多くは脾臓病変であったが、KLAで腹水を認めた症例は無かった。

臨床検査については、特に凝固異常を認めることや多かったが、KLAは100%に認められたのに対して、GLAは59.5%と有意にKLAに多かった( $p=0.004$ )。FDP、D-dimerの上昇以外に、重篤な血小板減少(5万/ul以下)の症例はKLAに有意に多かった(GLA11.9%、KLA66.7%、 $p<0.001$ )。予後はKLAが有意に悪かった( $p=0.0268$ )。

#### (b) バイオマーカー検索

GLA21例、KLAの11例の治療前の血漿中サイトカインを測定したところ、KLAのVEGFR3、ANG2、HGF、soluble HER2、tenascin C、soluble HGFRがGLAにより有意に高かった。VEGFR3、ANG2は特に10倍以上の差を認めた。反対に、soluble VEGFR1とsoluble TIE2はKLAが有意に低かった。(図1)それぞれのバイオマーカーについて、カットオフ値を算出した。



2. 「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」レジストリ作成

本研究班で取り扱っている、多数の脈管異常疾患の中で、調査を行う対象疾患をISSVA分類から選定した。また永続的に基礎情報、臨床症状など調査する項目を作成した。

対象疾患は、以下の通りである。

脈管系腫瘍 (Vascular tumor)

・良性脈管性腫瘍 (Benign vascular tumor)

乳児血管腫 (Infantile hemangioma: IH) PHACE association/syndrome、LUMBAR (SACRAL, PELVIS) association / syndrome、先天性血管腫 (Congenital hemangioma) Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH)、Non-involuting congenital hemangioma (NICH) Partially involuting congenital hemangioma (PICH)、房状血管腫 (Tufted angioma: TA) with Kasabach-Merritt phenomenon (TA with KMP) without Kasabach-Merritt phenomenon (TA without KMP)

・局所侵襲性・境界型脈管性腫瘍 (Locally aggressive or borderline vascular tumors)、カポジ型血管内皮細胞腫 (Kaposiform hemangioendothelioma: KHE) with Kasabach-Merritt phenomenon (KHE with KMP) without Kasabach-Merritt phenomenon (KHE without KMP)、網状血管内皮細胞腫 (Retiform hemangioendothelioma)、

Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA)、Pseudomyogenic hemangioendothelioma  
・肝血管腫  
乳児血管腫 (Infantile hemangioma)  
先天性血管腫 (Congenital hemangioma)

脈管奇形 (Vascular malformation)

1) 毛細血管奇形 (Capillary malformations (CM)) スタージ・ウェバー症候群 (CM with CNS and/or ocular anomalies, Sturge-Weber syndrome)

Diffuse CM with overgrowth (DCMO) CM of MIC-CAP (microcephaly-capillary malformation)、CM of MCAP (megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria)、CM of CM-AVM、先天性血管拡張性大理石様皮斑 (Cutis marmorata telangiectatica congenita) (CMTC)、CMのみ

2) リンパ管奇形 (Lymphatic malformations (LM)) 難治性嚢胞性リンパ管奇形、リンパ管腫症、Generalized lymphatic anomaly (GLA)、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)、ゴーム病 (Gorham-Stout disease: GSD)、リンパ管拡張症 (Channel type LM、Central conducting lymphatic anomaly)、腸管リンパ管拡張症 (Primary intestinal lymphangiectasia: PIL)、肺リンパ管拡張症 (Pulmonary lymphangiectasia) “Acquired” progressive lymphatic anomaly (so called acquired progressive “lymphangioma”)、原発性リンパ浮腫 (Primary lymphedema)

3) 静脈奇形 (Venous malformations (VM))

難治性静脈奇形 (Venous malformations (VM)) Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM)、青色ゴムまり様母斑症候群 (Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM) Familial intraosseous vascular malformation (VMOS)

4) 難治性動静脈奇形 Arteriovenous malformations (AVM)

5) 難治性混合型脈管奇形 (Combined vascular malformations)

6) その他

他の異常に伴う脈管奇形 (Vascular malformations associated with other anomalies)

クリッペル・トレノネー・ウェバー症

候群、Klippel-Trenaunay syndrome、Parkes Weber syndrome、Servelle-Martorell syndrome、Limb CM + congenital non-progressive limb overgrowth、マフッチ症候群 (Maffucci syndrome)、Macrocephaly -CM (M-CM / MCAP)、Microcephaly -CM (MICCAP)、クロブス症候群 (CLOVES syndrome)、プロテウス症候群 (Proteus syndrome)、Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome、CLAPO syndrome、分類不能型脈管異常 (Provisionally unclassified vascular anomalies)、筋肉内血管腫 (Intramuscular hemangioma)、Multifocal lymphoendotheliomatosis with thrombocytopenia / cutaneovisceral angiomas with thrombocytopenia (MLT/CAT)、PTEN (type) hamartoma of soft tissue / "angiomas" of soft tissue (PHOST)、Fibro adipose vascular anomaly (FAVA)

EDC については、EP テクノ株式会社に依頼し作成中である。2019 年 6 月には完成予定である。また内容については中央倫理審査委員会に申請の予定である。

#### D . 考察

KLA は予後不良であることがわかっており、早期に診断し、適切な治療を行う必要がある。しかし、GLA との区別が困難なことが多い。我々は臨床的特徴以外に、バイオマーカーを調べることによって両者の違いをより明確にする研究を行った。また今後はさらに症例数を増やして検証したい。

また本研究班として、新たな疾患レジストリを作成することとなった。これは未来永劫使用される予定であるが、疾患については ISSVA の中で分類や疾患概念が日々変わっているため、こうした動向にも対応できるような形を目指している。

#### E . 結論

本研究によって、GLA と KLA の臨床学的差異、およびバイオマーカーが判明した。今後、診断基準作成に活かせるだろう。また新たなレジストリシステムの構築によって、来年度以降にさらに情報収集することが出来るため、より質の高いエビデンスを得られることが予想される。これらは今後の一般診療に還元できるものと思われる。

#### F . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. Ozeki M, Nozawa A, Kawamoto N, Fujino A, Hirakawa S, Fukao T. Potential biomarkers of kaposiform

- lymphangiomas. *Pediatr Blood Cancer*, in press.
2. Ozeki M, Fukao T: Generalized lymphatic anomaly and Gorham–Stout disease: overview and recent insights. *Advance Wound Care*. 7 Jan 2019.
3. Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kato H, Ohe N, Fukao T: Fatal progression of Gorham– Stout disease with skull base osteomyelitis and lateral medullary syndrome. *Internal Med*. 2019 Feb 25.
4. Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.: Indication of tracheostomy for head and neck lymphatic malformation in children – analysis of nationwide survey in Japan. *Surg Today*. 2019 Feb 18.
5. Ozeki M, Hashimoto H, Asada R, Saito A, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: a study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther*. 2019, 10; 84-91
6. Inoue T, Shitara S, Ozeki M, Nozawa A, Fukao T, Fukushima T. Hereditary clear cell meningiomas in a single family: three-cases report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Nov 13.
7. Kumagai C, Ozeki M, Nozawa, Kakuda H, Fukao T. Efficacy of sirolimus in an infant with Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Int*. 2018; 60(9), 887-889.
8. Funato M, Ozeki M, Suzuki A, Ishihara M, Kobayashi R, Nozawa A, Yasue S, Endo-Ohnishi S, Fukao T, Itoh Y. Prophylactic Effect of Polaprezinc, a Zinc-L-carnosine, Against Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Pediatric Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Anticancer Res*. 2018; 38(8), 4691-4697.
9. Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today*. 2018; Feb 26.

10. Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Chest imaging in generalized lymphatic anomaly and kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Int.* 2018; Jun 20.
  11. Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kawamoto N, Hirayama M, Azuma E, Fukao T. A Heterozygous CFHR3-CFHR1 Gene Deletion in a Pediatric Patient With Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy Who was Treated With Eculizumab. *J Pediatr Hematol Oncol* (2018) 40(8): e544-e546
  12. 小関道夫. Generalized lymphatic anomaly, LM in Gorham-Stout disease (リンパ管腫症, ゴーハム病) 血管腫・血管奇形臨床アトラス 2018: 134-138.
  13. 小関 道夫, 深尾 敏幸. 【頸部腫瘤の診かた】先天性形成異常 血管性病変. *小児内科.* 2018; 50(2), 226-230.
  14. 小関道夫. 乳児血管腫(プロプラノロール)、リンパ管奇形(シロリムス) 知っておくべき治療可能な胎児・新生児希少疾患 *周産期医学,* 2018; 48;10
2. 学会発表
1. 小関道夫, 野澤明史, 安江志保, 堀友博, 浅田隆太, 橋本大哉, 藤野明浩, 深尾敏幸: 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の有用性. *日本小児科学会学術集会(第 121 回)* (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)
  2. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada H, Hashimoto H, Fukao T. Sirolimus treatment improves the clinical symptoms and quality of life of the patients with intractable lymphatic malformations. *The 22nd International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies.* (2018 年 5 月 28 日-6 月 1 日 アムステルダム)
  3. Ozeki M, Nozawa A, Kawamoto N, Fujino A, Hirakawa S, Fukao T. Differences in clinical findings and plasma cytokine profiles between generalized lymphatic anomaly and kaposiform lymphangiomatosis. *The 22nd International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies.* (2018 年 5 月 28 日-6 月 1 日 アムステルダム)
  4. 小関道夫. 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の医師主導治験を通じて. *日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回)* (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  5. 横山真以, 後藤滉平, 野澤明史, 安江志保, 遠渡沙緒理, 小関道夫, 深尾敏幸. シロリムス療法後に貧血の改善がみられた青色ゴムまり様母斑症候群の一例. *日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回)* (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  6. 小関道夫, 横山真以, 後藤滉平, 野澤明史, 安江志保, 遠渡沙緒理, 深尾敏幸. 乳児血管腫患者家族の QOL 調査の妥当性検討および前方視的解析. *日本血管腫血管奇形学会(第 15 回)* (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  7. 遠渡沙緒理, 野澤明史, 安志保, 木村豪, 小関道夫, 深尾敏幸. Kasabach-Merritt phenomenon に対する mTOR 阻害剤の有効性と安全性について. *日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回)* (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  8. 小関道夫, 野澤 明史, 安江志保, 遠渡沙緒理, 川本典生, 藤野明浩, 平川聡史, 深尾敏幸. Generalized lymphatic anomaly と Kaposiform lymphangiomatosis の鑑別法の開発. *日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回)* (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  9. 後藤滉平, 横山真以, 野澤明史, 安江志保, 遠渡沙緒理, 小関道夫, 深尾敏幸. 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法 ~2mg/kg と 3mg/kg に違いがあるか~. *日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回)* (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  10. 小関道夫, リンパ管腫症の診断と治療 血管腫血管奇形講習会(第 10 回) (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  11. 小関道夫. 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の医師主導治験を通じて. *日本小児臨床薬理学会(第 45 回)* (2018 年 10 月 7 日)
  12. 小関道夫, 難治性血管腫・血管奇形 ~小児科医としての関わり方を通じて~ 血管腫・血管奇形の患者会 医療講演会 2018(2018 年 10 月 8 日 東京都)
  13. 小関道夫, 小児がん、小児脳腫瘍の克服に向けた取り組み 岐阜脳腫瘍研究会(第 13 回)(2018 年 11 月 10 日 岐阜市)
  14. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Aoki Y, Fukao T. Kaposiform Lymphangiomatosis Caused by a Somatic Mutation in the Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog Gene (NRAS) *日本小児血液がん学会学術集会(第 60 回)* (2018 年 11 月 14-16 日 京都市)
  15. 小関道夫, 専門医に知って頂きたい乳児血管腫とその関連疾患. *日本小児血液がん学会学術集会(第 60 回)* (2018 年 11 月 14-16 日 京都市)
- 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

労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
（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

研究分担者 森本 哲 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 教授

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。乳児血管腫の乳児血管腫に対するプロプラノロール療法においては、離乳が完了した児での早朝の低血糖の副作用に特に注意が必要である。

A．研究目的

長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう難治性の病態が含まれる、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、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。その中で特に、乳児血管腫の治療法について、および、小児から成人への移行期医療について検討する。

B．研究方法

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の副作用について検討した。

（倫理面への配慮）

集計されたデータは、「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」ものであった。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、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法における低血糖の発現頻度は0.5%と報告されているが、日本でプロプラノロール製剤が保険承認を得られた後、けいれんをきたすような重篤な低血糖が同程度の頻度で発生していると推定された。

D．考察

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法は、有効性は高いが、まれに心血管系、呼吸器系、お

よび代謝系に重篤な副作用が生じる。その中で、低血糖は最も注意が必要である。特に、1歳を過ぎて離乳が完了し、夜間に哺乳しなくなった児においては、早朝に予期せず重篤な低血糖を生じることがある。空腹時の内服や過量内服を避けるのはもちろんのこと、少しでも体調不良があるときは内服させないこと、離乳食が進んでいる児においては、夕食を早めに摂って薬を内服させ、朝までもう一度補食するなどの対策をとるよう、注意喚起することが必要である。

E．結論

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法においては、低血糖の副作用に特に注意が必要である。

F．健康危険情報

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法において従来の報告と同程度の頻度でけいれんをきたすような重篤な低血糖が発生していると推定された。

G．研究発表

1. 論文発表  
該当なし

2. 学会発表

森本 哲：プロプラノロールの特徴とリスク管理、第15回日本血管腫血管奇形学会（大阪）学会シンポジウム「乳児血管腫のブロッカー療法」、大阪、2018年7月20日

3. その他

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究分担：普及・啓発、患者療養生活環境整備  
平成 30 年度分担研究報告書

分担者 康勝好 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 科長兼部長  
平成 31 (2019) 年 5 月

**研究要旨**：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、療養環境の整備を図るべく小児慢性特定疾病事業において、昨年度新たに脈管系疾患という疾患群を創設することができた。今年度は疾患概念に加えて小児慢性特定疾病の対象疾患となったことについて普及・啓発を行った。主に小児科学会や小児血液・がん学会において、積極的にこれらの疾患について発言、発表を行い、小児科医の啓発に努めた。また乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法についても普及・啓発活動を行った。

#### A. 研究目的

疾患概念の形成と啓発、普及、患者に貢献することを目的とする。  
特に平成 30 年度は特に昨年度小児慢性疾病に新たに加わった 5 疾患について普及・啓蒙に努める。

#### B. 研究方法

・小児慢性特定疾病ならびに小児期発症の指定難病との選定、疾病妥当性整理、小児期・成人移行医療の充実化方策検討を引き続きおこなう。

さらにガイドラインや特定疾病制度について小児科学会や小児血液がん学会において積極的に発表・発言し、普及・啓発に努める。

(倫理面への配慮)

研究はすべてヘルシンキ宣言に則って行われる。患者の個人情報は一切、病院外に漏れることはない。

#### C. 研究結果

小児慢性特定疾病事業において、昨年度新たに脈管系疾患という疾患群を創設することができた。具体的には、1. 青色ゴムまり様母斑症候群、2. 巨大静脈奇形、3. 巨大動静脈奇形、4. クリッペル・トレノネー・ウェーバー (Klippel-Trenanay-Weber) 症候群、5. 原発性リンパ浮腫の 5 疾病である。今年度はこれらの疾病

について小児科学会」緒に血液がん学会を中心に普及啓発活動を行った

またこれらの学会に加えて日本レーザー医学会においては、特に乳児血管腫を中心に疾患概念や新たな治療法について普及・啓発することができた。

#### D. 考察

脈管系疾患については、患者、一般国民のみならず医療者もその疾患概念や自然歴、治療について十分難知識を有していない。このような状況下では小児慢性特定疾病などの制度の拡充を図るとともに、医療者、特に小児科医への啓発・普及が重要である。今年度はこれらの目的において大きな一歩を踏み出すことができた。

#### E. 結論

今年度の班研究によって、小児慢性特定疾病における脈管系疾患の創設や疾患概念等を小児科医を中心に啓発することができ、大きな成果が得られた、

#### F. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe K, Arakawa Y, Yanagi M, Isobe K, Mori M, Koh K. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: A case report. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Mar 5:e27686. doi: 10.1002/pbc.27686. [Epub ahead of print]
2. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]
3. Fujita N, Kobayashi R, Atsuta Y, Iwasaki F, Suzumiya J, Sasahara Y, Inoue M, Koh K, Hori T, Goto H, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Suzuki R, Mitsui T. Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2019;109(4):483-490.
4. Pui CH, Rebora P, Schrappe M, Attarbaschi A, Baruchel A, Basso G, Cavé H, Elitzur S, Koh K, Liu HC, Paulsson K, Pieters R, Silverman LB, Stary J, Vora A, Yeoh A, Harrison CJ, Valsecchi MG; Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(10):770-779.
5. Kimura S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Akiyama M, Koh K, Imamura T, Manabe A, Hayashi Y, Kobayashi M, Oka A, Miyano S, Ogawa S, Takita J. NOTCH1 pathway activating mutations and clonal evolution in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Cancer Sci*. 2019;110(2):784-794
6. Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol*. 2019;98(2):271-280
7. Sakaguchi H, Muramatsu H, Hasegawa D, Kudo K, Ishida H, Yoshida N, Koh K, Noguchi M, Shiba N, Tokimasa S, Fukuda T, Goto H, Miyamura T, Nakazawa Y, Hashii Y, Inoue M, Atsuta Y; Pediatric AML Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of conditioning regimens for autologous stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia: A nationwide retrospective study in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jan;66(1):e27459.
8. Ohki K, Kiyokawa N, Saito Y, Hirabayashi S, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fukushima K, Hasegawa D, Fukushima H, Imai M, Kajiwara R, Koike T, Komori I, Matsui A, Mori M, Moriwaki K, Noguchi Y, Park MJ, Ueda T, Yamamoto S, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Takahashi H, Fukushima T, Hayashi Y, Koh K, Manabe A, Ohara A. Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood, including a novel translocation resulting in MEF2D-HNRNPH1 gene fusion. *Haematologica*. 2019;104(1):128-137
9. Tomizawa D, Yoshida M, Kondo T, Miyamura T, Taga T, Adachi S, Koh K, Noguchi M, Kakuda H, Watanabe K, Cho Y, Fukuda T, Kato M, Shiba N, Goto H, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Ishida H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents with high-risk cytogenetic AML: distinctly poor outcomes

ofFUS-ERG-positivecases.BoneMarrowTransplant.2019;54(3):393-401

10.Kato M, Kurata M, Kanda J, Kato K, Tomizawa D, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Shimada H, Inagaki J, Koh K, Goto H, Kato K, Cho Y, Yuza Y, Ogawa A, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Teshima T, Murata M, Atsuta Y. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(1):68-75

11.Watanabe K, Arakawa Y, Kambe T, Oguma E, Kishimoto H, Koh K. Unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Revesz syndrome, a severe variant of dyskeratosis congenita. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Jan;66(1) Sep 26:e27476.

12.Watanabe K, Arakawa Y, Oguma E, Uehara T, Yanagi M, Oyama C, Ikeda Y, Sasaki K, Isobe K, Mori M, Hanada R, Koh K. Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity. *Int J Hematol.* 2018 Dec;108(8):630-636

13.Tagu T, Imamura T, Nakashima K, Maeda N, Watanabe A, Miyajima Y, Sakaguchi S, Sano H, Hasegawa D, Kawasaki H, Adachi S, Takagi M, Koh K, Manabe A, Taki T, Ishida Y. Clinical characteristics of pediatric patients with myeloid sarcoma without bone marrow involvement in Japan. *Int J Hematol.* 2018 Oct;108(4):438-442.

14.Tsujimoto S, Osumi T, Uchiyama M, Shirai R, Moriyama T, Nishii R, Yamada Y, Kudo K, Sekiguchi M, Arakawa Y, Yoshida M, Uchiyama T, Terui K, Ito S, Koh K, Takita J, Ito E, Tomizawa D, Manabe A, Kiyokawa N, Yang JJ, Kato M. Diplotype analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms.*Leukemia.* 2018;32(12):2710-2714

15.Koh K, Kato M, Saito AM, Kada A, Kawasaki H, Okamoto Y, Imamura T, Horibe K, Manabe A. Phase II/III study in children and adolescents with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: protocol for a nationwide multicenter trial in Japan.*Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(7):684-691.

16.Honda M, Arakawa Y, Kawakami R, Itabashi T, Yanagi M, Sasaki K, Watanabe K, Isobe K, Mori M, Hanada R, Koh K . Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using myeloablative conditioning including total body irradiation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: a single-center retrospective analysis]. *Rinsho Ketsueki.* 2018;59(4):373-382

17. Hashii Y, Kosaka Y, Watanabe K, Kato K, Imaizumi M, Kaneko T, Sunami S, Watanabe A, Hiramatsu H, Koga Y, Hirayama M, Nakao T, Hata T, Uchida N, Ishiyama K, Mitani K, Hidaka M, Kitamura K, Tsunemine H, Ueda Y, Mugitani A, Usuki K, Kanda Y, Miyazaki, Y Imai K, Naoe T, Koh K, Sugiyama H, Horibe K. Clinical Significance of Wt1 mRNA Levels in Japanese Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Journal of Leukemia* 2017;5(4):243

18.Aoki T, Kyushiki M, Kishimoto H, Yanagi M, Mori M, Arakawa Y, Hino M, Shimojo N, Koh K、 Programmed Death Ligand 1 Expression in Classical Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 May;40(4):334-335.

19.Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe

A, Ohara A. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol.* 2018 ;108(1):98-108.

20.Imamura T, Taga T, Takagi M, Kawasaki H, Koh K, Taki T, Adachi S, Manabe A, Ishida Y; Leukemia/Lymphoma Committee; Japanese Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO). Nationwide survey of therapy-related leukemia in childhood in Japan. *Int J Hematol.* 2018 ;108(1):91-97.

21.Nishii R, Moriyama T, Janke LJ, Yang W, Suiter C, Lin TN, Li L, Kihira K, Toyoda H, Hofmann U, Schwab M, Takagi M, Morio T, Manabe A, Kham S, Jiang N, Rabin KR, Kato M, Koh K, Yeoh AE, Hori H, Yang JJ. Preclinical evaluation of *NUDT15*-guided thiopurine therapy and its effects on toxicity and anti-leukemic efficacy. *Blood.* 2018 ;131(22):2466-2474.

22.Tzoneva G, Dieck CL, Oshima K, Ambesi-Impiomato A, Sánchez-Martín M, Madubata CJ, Khiabani H, Yu J, Waanders E, Iacobucci I, Sulis ML, Kato M, Koh K, Paganin M, Basso G, Gastier-Foster JM, Loh ML, Kirschner-Schwabe R, Mullighan CG, Rabadan R, Ferrando AA. Clonal evolution mechanisms in NT5C2 mutant-relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2018 ;553(7689):511-514.

23.Urayama KY, Takagi M, Kawaguchi T, Matsuo K, Tanaka Y, Ayukawa Y, Arakawa Y, Hasegawa D, Yuza Y, Kaneko T, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Inukai T, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Kurosawa H, Nakamura K, Moriwaki K, Goto H, Sekinaka Y, Morita D, Kato M, Takita J, Tanaka T, Inazawa J, Koh K, Ishida Y, Ohara A, Mizutani S, Matsuda F, Manabe A. Regional evaluation of childhood acute

lymphoblastic leukemia genetic susceptibility loci among Japanese. *Sci Rep.* 2018 15;8(1):789.

24.Shimada A, Iijima-Yamashita Y, Tawa A, Tomizawa D, Yamada M, Norio S, Watanabe T, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Kiyokawa N, Horibe K, Hara Y, Oki K, Hayashi Y, Tanaka S, Adachi S. Risk-stratified therapy for children with FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: results from the JPLSG AML-05 study. *Int J Hematol.* 2018 ;107(5):586-595

25.Uryu K, Nishimura R, Kataoka K, Sato Y, Nakazawa A, Suzuki H, Yoshida K, Seki M, Hiwatari M, Isobe T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Koh K, Hanada R, Oka A, Hayashi Y, Ohira M, Kamijo T, Nagase H, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Ogawa S, Takita J. Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis. *Oncotarget.* 2017;8(64):107513-107529.

26.Amano H, Uchida H, Tanaka Y, Tainaka T, Mori M, Oguma E, Kishimoto H, Kawashima H, Arakawa Y, Hanada R, Koh K. Excellent prognosis of patients with intermediate-risk neuroblastoma and residual tumor postchemotherapy. *J Pediatr Surg.* 2018 Sep;53(9):1761-1765

27.Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Ogura Y, Honda M, Ohyama R, Oyama C, Isobe K, Mori M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Nonoyama S, Kawaguchi H. A pediatric case of acute megakaryocytic leukemia with double chimeric transcripts of CBFA2T3-GLIS2 and DHH-RHEBL1. *Leuk Lymphoma.* 2018 ;59(6):1511-1513

28.吉田 正司, 康 勝好, 渡邊 健太郎, 川上 領太, 柳 将人, 板橋 寿和, 佐々木 康二, 磯部 清孝, 森 麻希子, 荒川 ゆうき, 花田 良二, 重症先天性プロテイン

C 欠損症患者への PPSB-HT の有用性, 日本小児血液・がん学会雑誌 2018 ; 55(2) : 204-207.

29. 柳 将人, 荒川 ゆうき, 康 勝好, 【新薬が変える子ども医療-薬物の使い分けと作用機序】新しく開発された薬 血液疾患・腫瘍性疾患 抗がん薬による嘔吐アプレピタント, 小児内科 2018 ; 50(10) : 1504-1508.

30. 本田 護, 荒川 ゆうき, 川上 領太, 板橋 寿和, 柳将人, 佐々木 康二, 渡邊 健太郎, 磯部 清孝, 森 麻希子, 花田 良二, 康 勝好, 小児急性リンパ性白血病に対する全身照射を含む骨髄破壊的前処置の移植成績 単施設の後方視的検討、臨床血液 2018 ; 59(4) : 373-382.

## 2. 著書

1. 康 勝好 : 真菌感染症、小児科診療ガイドライン 第 4 版 - 最新の診療方針、株式会社 総合医学社、東京、2019 : 173-175

2. 康 勝好 : 造血幹細胞移植ガイドライン、小児急性リンパ性白血病 (第 3 版) 日本造血細胞移植学会、東京、2018 : 1-11

1. 康 勝好 : 真菌感染症、小児科診療ガイドライン 第 4 版 - 最新の診療方針、株式会社 総合医学社、東京、2019 : 173-175

2. 康 勝好 : 造血幹細胞移植ガイドライン、小児急性リンパ性白血病 (第 3 版) 日本造血細胞移植学会、東京、2018 : 1-11

## 3. 学会発表

1. ヘマンジオルの安全性と患者指導のポイント 第 39 回日本レーザー医学会総会、東京 2018 年 11 月 1 日

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許出願  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他なし

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
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

木下 義晶 新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児外科学分野 准教授

【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。分担研究者として本研究班の活動を通してリンパ管疾患を中心にガイドラインの普及、英文化、レジストリーシステムの構築、医療関係者や市民への啓発活動を様々な形で行った。

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。これらは長期にわたり患者の QOL を損なう多くの難治性の病態が含まれる。これまでに平成 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啓発、普及、患者に貢献することを目的とする。

B．研究方法

本研究班の前身である三村班においてリンパ管奇形を加えた形で改訂ガイドラインが 2017 年に完成した。これらを国際的に発信していくために、各領域に分かれて英文論文化し、投稿を行う方針とした。本班研究で扱う疾患群に関してはこれまでレジストリーシステムがなかったために疫学的な実情を把握することが困難であった。この度 AMED 研究のレジストリー構築運営支援として立ち上がった難病プラットフォーム事業に参画することにより、本疾患群のレジストリーシステムを構築する。さらに関係医療者、市民への啓発を進めるために学会におけるシンポジウムや市民公開講座の定期的開催を遂行する。

C．研究結果

1. ガイドラインの英文化

2017 年に改訂に公開された各領域に分かれて英文論文化し、投稿を行う方針とした。英訳の作業が終了し、投稿前の最終段階となっている。

2. レジストリーシステムの構築

難病プラットフォームと連携したレジストリーシステムの構築をめざし、登録内容の基本骨格の検討を行った。

3. 啓発活動

医療関係者や市民への啓発活動として、2018 年 7 月 20 日には日本血管腫・血管奇形学会にて「患者救済の道 難病政策と合意形成」というタイトルで患者会の代表の方を交えたシンポジウムを開催した。弾性ストッキングの問題など臨床現場の声が直接届けられる機会を持つことができた。また 2018 年 9 月 29 日には松本市において本班研究の報告会として市民公開講座を行った。さらに関連研究班（藤野班）の活動として 2018 年 9 月 23 日に第 3 回小児リンパ管シンポジウムを行い、研究班を構成する専門家による講演が行われ、市民との交流も行った。

D．考察

ガイドラインの英文化を具現化できることは本邦から国際的に難病の診療指針について発信できるという意味において大変意義深い。また政策研究班として、疫学的事項の実情が正確につかめていない難病の一群としてレジストリーシステムが具体化する方向へ進んでいる状況は他の疾患も含めて本邦難病医療の目指すべき方向性である。市民公開講座は松本市という地方都市で行ったが、予想以上に多くの参加者があり、市民の情報ニーズが感じられた。

E．結論

二年目の年度においては、政策研究班としての活動がほぼ順調に行えたと考える。今後、時期ガイドラインの改訂、準備中のレジストリーシステムの確立、市民公開講座など患者との接点を意識した班研究活動をさらに促進することを次年度以降の目標とする。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshia Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic

- malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today. 2018, Feb 26,
- 2) Souzaki R, Kawakubo N, Miyoshi K, Obata S, Kinoshita Y, Takemoto J, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T. The Utility of Muscle-Sparing Axillar Skin Crease Incision with Thoracoscopic Surgery in Children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 28(11):1378-1382, 2018
  - 3) Kawakubo N, Harada Y, Ishii M, Souzaki R, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yonemitsu Y.  
Natural antibody against neuroblastoma of TH-MYCN transgenic mice does not correlate with spontaneous regression. Biochem Biophys Res Commun. 503(3):1666-1673, 2018
  - 4) Long-term Follow-up of Laparoscope-Assisted Living Donor Hepatectomy. Kobayashi T1, Miura K2, Ishikawa H2, Soma D2, Ando T2, Yuza K2, Hirose Y2, Katada T2, Takizawa K2, Nagahashi M2, Sakata J2, Kameyama H2, Wakai T2. 2018 Nov; 50(9):2597-2600.
  - 5) Noda Y, Koga Y, Ohta M, Miyazono M, Wakasugi Y, Funakoshi Y, Urabe Y, Kifune M, Ueda T, Oba U, Nakashima K, Souzaki R, Kinoshita Y, Taguchi T, Ohga S. [Survey of Anticancer Drug Exposure to Attendant Families in Pediatric Medical Centers]. Gan To Kagaku Ryoho. 2018 Jun; 45(6):945-948. Japanese.
  - 6) Kawakubo N, Tanaka S, Kinoshita Y, Tajiri T, Yonemitsu Y, Taguchi T. Sequential actions of immune effector cells induced by viral activation of dendritic cells to eliminate murine neuroblastoma. J Pediatr Surg. 2018 Aug; 53(8):1615-1620.
  - 7) 悪性腫瘍との鑑別を要した小児尿道カルンクルの2例  
Author: 宗崎 良太, 河野 雄紀, 木下 義晶, 田口 智章, 神園 淳司, 渋井 勇一, 孝橋 賢一, 小田 義直, 鈴木 信, 平戸 純子  
Source: 日本小児泌尿器科学会雑誌 (1341-0784) 27 巻 1 号 Page 76-79 (2018.06)
  - 8) 胎児期に胸腔羊水腔シャント術を行った先天性嚢胞性肺疾患の2例  
Author: 岩中 剛, 永田 公二, 近藤 琢也, 三好きな, 江角 元史郎, 孝橋 賢一, 木下 義晶, 田口 智章  
Source: 日本小児外科学会雑誌 (0288-609X) 54 巻 2 号 Page 295-301 (2018.04)
  - 9) 胎児頸部腫瘍の治療における EXIT の役割  
木下義晶、田口智章 . 小児外科 . 50 巻 2 号 Page 267-270, 2018
  - 10) 小児固形悪性腫瘍の予後追跡調査結果の報告 2006 ~ 2010 年登録症例について  
田尻 達郎, 木下 義晶, 鈴木 信, 中田 光政, 北河 徳彦, 新開 統子, 金田 英秀, 東 真弓, 本多 昌平, 福澤 太一, 鈴木 完, 小松 秀吾, 荒井 勇樹, 脇坂 宗親, 近藤 知史, 高間 勇一, 栗原 将, 宗崎 良太 . 日小外会誌 . 54 巻 6 号 Page 1260-1293
  - 11) 腹壁破裂 sutureless abdominal closure の実際  
木下義晶 メジカルビュー社 pp87-90 2018 (分担執筆)
2. 学会発表
    - 1) Meet The Expert 6 Tumor Board Sarcoma, Kinoshita Y, Hosoi H, Miyachi M, Nozawa K, Ohkita H, Soejima T, SIOP 2018, Nov 16-19, 国内
    - 2) 総排泄腔外反症における性差医療, 木下義晶、伊崎智子、三好きな、加藤聖子、窪田正幸、田口智章, 第11回日本性差医学・医療学会学術集会, 2018/1/20-21, 国内
    - 3) 横紋筋肉腫におけるQOLを重視した外科治療戦略, 木下義晶, 第55回日本小児外科学会, 2018/5/30-6/2, 国内
    - 4) 日本小児外科学会における小児の外科的悪性腫瘍の登録について(これまでとこれから), 木下義晶、鈴木信、中田光政、北河徳彦、新開統子、金田英秀、東真弓、本多昌平、風間理郎、鈴木完、小松秀吾、荒井勇樹、脇坂宗親、近藤知史、高間勇一、栗原将、宗崎良太、田尻達郎, 第55回日本小児外科学会, 2018/5/30-6/2, 国内
    - 5) 小児外科医が取得すべき専門医資格について(九州地区をモデルとして), 木下義晶、田口智章, 第55回日本小児外科学会, 2018/5/30-6/2, 国内
    - 6) 小児先天性水腎症診療手引き追補 尿道疾患, 木下義晶, 第27回日本小児泌尿器科学会, 2018/6/26-28, 国内
    - 7) 小児泌尿器腫瘍, 木下義晶, 第27回日本小児泌尿器科学会, 2018/6/26-28, 国内
    - 8) Treatment strategy for rhabdomyosarcoma (from the point of view of pediatric surgeon), Kinoshita Y, 第56回日本癌治療学会, 2018/10/18-20, 国内
    - 9) 総排泄腔遺残に対する腔形成術として skin-flap法を行った2例, 木下義晶、窪田正幸、小林隆、荒井勇樹、大山俊之、横田直樹、齋藤浩一, 第38回日本小児内視鏡外科・手術手技研

研究会，2018/10/25-26，国内

- 10) 総排泄腔異常症の思春期以降の機能的予後  
についての検討，木下義晶、窪田正幸、小林隆、  
荒井勇樹、大山俊之、横田直樹、齋藤浩一，第  
34回日本小児外科学会秋季シンポジウム，  
2018/10/27，国内
- 11) The role of surgery for the treatment  
strategy of rhabdomyosarcoma, Kinoshita Y,  
第60回日本小児血液・がん学会学術集会，  
2018/11/14-16，国内
- 12) 日本小児血液・がん学会疾患登録における  
固形腫瘍新登録システムについて，木下義晶，  
第60回日本小児血液・がん学会学術集会，  
2018/11/14-16，国内

G．知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

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

### 診療ガイドラインの改定

研究分担者 神人正寿 和歌山県立医科大学 教授

#### 研究要旨

2013年に作成した血管腫・血管奇形診療ガイドラインの改訂のため、H26年度より clinical question (CQ)を設定し、最新のエビデンスのシステマティックレビューをもとに各 CQ の推奨文や解説の作成を行った。H30年度は改訂版ガイドラインの英訳を行なった。

#### A．研究目的

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は難治性の疾患の一つであるが、近年の治療薬の進歩により、ある程度の有効性を示す治療戦略が確立されてきた。しかし、病状によってはそれらの有効性が低くなるのみならず、副作用のため risk-benefit の面で推奨されない可能性もある。

本研究班では 2013 年 2 月に班研究として「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」を作成・公表した。そして、厚生労働省研究班の分担研究者と分担協力者などにより最新の EBM に基づいたガイドラインの改定が計画された。この改定版ガイドラインには、血管腫血管奇形の全体像について解説する総説部分と、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ) に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

本研究事業において我々はガイドライン改定を通じて標準的治療のさらなる周知に努めたい。本研究分担者は乳児血管腫および毛細血管奇形を担当し、本年度は改訂版

ガイドラインの英訳を行なった。

#### B．研究方法

##### ガイドライン改定の流れ

最初に、ガイドライン作成チームが治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式で CQ として列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取捨選択したあと、それぞれの CQ に解答するため、システマティックレビューチームが国内外の文献や資料を網羅的に収集し、システマティックレビューを行った。

続いて、ガイドライン作成チームが再び本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQ に対する推奨文を作成した。さらに、Minds 診療グレードに基づいて各推奨文の推奨度を分類した。推奨文の後には「解説」を付記し、根拠となる文献の要約や解説を記載した。例えば文献的な推奨度と委員会が考える推奨度が異なる場合は、エキスパートオピニオンとして「当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を 2D とした」などといった注釈を付けている。

アルゴリズムには上述の CQ を位置づけて診療の流れをわかりやすく図示した。最終的には外部の専門家 2 名に査読を依頼し、さらにはパブリックコメントを広く募集しガイドラインの完成度をさらに高めるべく努力した。また、英訳においては原文のニュアンスの保全に努めた。

(倫理面への配慮)  
企業から奨学寄付金は受けているが、文献の解析や推奨度・推奨文の決定に影響を及ぼしていない。

### C . 研究結果

改定版ガイドラインの CQ は以下の通りである。

#### ・動静脈奇形

- CQ 1 .動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？
- CQ 2 .動静脈奇形の切除に際して植皮による創閉鎖は皮弁による再建よりも再発(再増大)が多いか？
- CQ 3 .動静脈奇形の流入血管に対する近位(中枢側)での結紮術・コイル塞栓術は有効か？
- CQ 4 .動静脈奇形に対する切除術前塞栓療法の実施時期として、適当なのはいつか？
- CQ 5 .顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？
- CQ 6 .手指の動静脈奇形の適切な治療は何か？
- CQ 7 .痛みを訴える静脈奇形にはどのような治療が有効か？
- CQ 8 .静脈奇形に対するレーザー照射療法

は有効か？

- CQ 9 .静脈奇形に対する硬化療法は有効か？
- CQ 10 .静脈奇形による血液凝固異常に対して放射線治療の適応はあるか？
- CQ 11 .毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は部位によって効果に差があるか？
- CQ 12 .毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において再発があるか？
- CQ 13 .毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は治療開始年齢が早いほど有効率が高いか？
- CQ 14 .乳児血管腫に対してプロプラノロール内服療法は安全で有効か？
- CQ 15 .乳児血管腫における潰瘍形成に対する有効な治療法は何か？
- CQ 16 .乳児血管腫に対するステロイドの局所注射は全身投与に比べて有効か？
- CQ 17 .乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？
- CQ 18 .乳児血管腫に対して圧迫療法は有効か？
- CQ 19 .乳児血管腫の診断に免疫染色は有効であるか？
- CQ 20 .(新規 CQ)青色ゴムまり様母斑症候群(Blue rubber bleb nevus 症候群)を疑った患児には、どのような消化管検査が有用か？また、いつから検査を開始したらよいのか？
- CQ 21 .血管奇形や症候群で見られる患肢の過成長に対する対応としてどのようなものがあるか？
- CQ 22 .軟部・体表リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する切除術は有効か？

CQ 2 3 . 軟部・体表リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する適切な手術時期はいつか?

CQ 2 4 . 顔面マイクロシスティックリンパ管奇形(海綿状リンパ管腫)に対する硬化療法は有効か?

CQ 2 5 . 腹部リンパ管腫に硬化療法は有用か?

CQ 2 6 . 臨床症状の乏しい腹部リンパ管腫は治療すべきか?

CQ 2 7 . 難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か?

CQ 2 8 . 腹部リンパ管腫治療における合併症はどのようなものか?

CQ 2 9 . 縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か?どのような治療を行うか?

CQ 3 0 . 頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか?

CQ 3 1 . 舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して外科的切除は有効か?

CQ 3 2 . 新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か?

CQ 3 3 . 難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーラム病に対して有効な治療法は何か?

#### D . 考察

本ガイドラインでは、現在の血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症の診療現場の状況を十分に熟知した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対し

て可能な限り具体的な指針が提示されている。医師は常にエビデンスを背景とした最適な医療である evidence based medicine (EBM)を施す事を要求される。しかし、各医師が日常診療の合間に個人的に EBM の手法で情報を収集し評価することは容易でない。最新の文献や情報に基づいた信頼できるガイドラインの存在は臨床的に極めて価値が高いものとする。本研究班の班員は、業績の豊富な専門家であり国際的に活躍しているため、血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症診療ガイドラインの改訂とさらなる普及による、標準的治療の国内外へのさらなる周知徹底が期待される。

#### E . 結論

血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症の新しい文献的なエビデンスに基づき診療ガイドラインを改訂し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 QOL や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。

#### F . 研究発表

1 . 論文発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

2 . 学会発表

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

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  
（肝血管腫）**

研究分担者

藤野 明浩 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科 診療部長  
木下 義晶 新潟大学医学部医歯学系 准教授

研究協力者

黒田 達夫 慶應義塾大学医学部外科学（小児）教授

研究要旨：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、乳幼児巨大肝血管腫は難病指定されている。

ただし、臨床像や治療実態については未解明の部分が多く、現在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。厚労科研田口班の黒田チーム（乳幼児肝血管腫診療ガイドライン作成）と連携し、このガイドライン策定、必要な調査研究、シンポジウム等を通じた情報公開を行っている。

**A．研究目的**

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、乳幼児巨大肝血管腫は難病指定されている。

ただし、臨床像や治療実態については未解明の部分が多く、現在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。

当研究班の前身の三村班（平成 26-28 年度）において、血管腫血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017 を作成し、黒田らはその中にこれまでの研究のまとめとして乳幼児肝巨大血管腫に関する総説を提示した。

次のステップとして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している。昨年度からは厚労科研田口班において黒田らは「乳幼児巨大肝血管腫ガイドライン作成に関する研究」を進めており、秋田班における当分担班では藤野が小児外科学会中心の黒田チームと密接に連携しつつ、成人領域へ調査を拡大し、形成外科、放射線科、小児科、皮膚科等の情報を収集する。また以前におこなわれた症例調査（黒田代表）から 5 年経過しており、複数診療科に対して症例調査を計画する。

また研究結果についてはシンポジウムなどを通

じて公開し、情報流布に努める。

**B．研究方法**

1，田口班黒田チームにおいてガイドライン策定に向けた文献調査を行っており、そちらに、人的協力、情報交換を行う。

2，症例調査研究を行う（黒田チームと共同）

3，関連シンポジウムにて情報公開を行う。

**C．研究結果**

1，ガイドライン策定に向けた文献調査をつづけている。昨年度田口班黒田チームにおいて本年度は 7 つの CQ の策定がされた。今後の推奨文形成において協力することとなっている。

2，これまでの調査で稀少疾患として十分な統計的検討の結果を用いたエビデンスレベルの高い論文は存在しないことが明らかになっている。そのためガイドライン作成における不明瞭点を中心とした症例調査を行うべく項目を検討しているが確定していない。分担研究者のいる国立成育医療研究センターにおいて症例調査を行っており、来年度の第 55 回日本周産期・新生児医学会学術集会にて報告する予定である。

3，平成 30 年 9 月 23 日に国立成育医療研究センター講堂にて第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウムが

開催された。その中で研究分担者の木下が「乳幼児肝血管腫ガイドライン」としてこれまでの研究成果の報告をおこなった。

## D . 考察

肝血管腫は診療の中では病理学的診断が困難であり、現時点でも詳細な分類を行うに至っていない。臨床的に致命的な場合と、治療に良好に反応する場合があります、これらを鑑別する方法を確立し、ガイドラインとして提供することが重要である。

当研究班においては黒田チームと綿密に連携し、双方からの情報を統合して研究を進めることが望ましい。シンポジウムでの発表などを含めて、現時点では予定通りに進んでいると考える。

## E . 結論

肝血管腫の診療ガイドライン作成に向けて厚労科研の2班の分担研究チームで連携して研究を進めている。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) 藤野 明浩：【新薬が変える子ども医療-薬物の使い分けと作用機序】新しく開発された薬 血液疾患・腫瘍性疾患 リンパ管腫症、Gorham 病、難治性血管奇形 シロリムス。小児内科 2018 ; 50(10) : 1500-1503
- 2) 藤野 明浩：【頸部腫瘍の診かた】先天性形成異常 リンパ管腫(リンパ管奇形)。小児内科 2018 ; 50(2) : 222-225
- 3) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. SurgToday.2018;48(7):716-725. doi:10.1007/s00595-018-1640-0

4) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Indication for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation – analysis of nationwide survey in Japan. Surg Today. In press

5) 藤野明浩.【新生児外来疾患の精神・身体発育】頸部リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)小児外科 2019; 51(1): 80-85

## 2.学会発表

- 1) 小関 道夫, 野澤 明史, 安江 志保, 堀 友博, 浅田 隆太, 橋本 大哉, 藤野 明浩. 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の有用性. 第 121 回日本小児科学会学術集会 (2018.4.21 福岡)
- 2) 上野 滋, 藤野 明浩, 木下 義晶, 岩中 督, 森川 康英, 小関 道夫, 野坂 俊介, 松岡 健太郎, 白井 規朗, 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班(白井班). 気道に接するリンパ管腫(リンパ管奇形)に対する気管切開の適応について 全国調査 2015 の結果から(第 2 報). 第 55 回日本小児外科学会学術集会 (2018.5.30 新潟)
- 3) 小川 雄大, 藤野 明浩, 沓掛 真衣, 後藤 倫子, 朝長 高太郎, 大野 通暢, 田原 和典, 渡邊 稔彦, 菱木 知郎, 宮崎 治, 野坂 俊介, 金森 豊, 難治性リンパ管腫等に対するプレオマイシン/OK-432 併用局注硬化療法の検討. 第 55 回日本小児外科学会学術集会 (2018.5.30 新潟)
- 4) 藤野 明浩, 小関 道夫. リンパ管腫症・ゴーラム病について. 第 117 回日本皮膚科学会 (2018.6.2 広島)
- 5) 藤野明浩. 「画像検査で正診に至らなかった急性発症の小児腹腔鏡内リンパ管腫 3 例の検討. 第 32 回日本小児救急医学会学術集会 (2018.6.3 筑波)
- 6) 藤野明浩. 「リンパ管腫(リンパ管奇形)克服を目指した当院での取り組み. 第 42 回日本リンパ学会総会 (2018.6.22 弘前)

- 7) 藤野明浩 . 「嚢胞性リンパ管奇形の診断と治療」第 10 回血管講習会 (2018.7.20 大阪)
- 8) 木下義晶 . 「乳幼児肝血管腫ガイドライン」について . 第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウム (2018.9.23 東京)
- 9) 藤野明浩 . リンパ管腫、リンパ管拡張症、原発性リンパ浮腫、口頭、藤野明浩、第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウム、(2018.9.23, 東京)
- 10) 後藤 倫子, 藤野 明浩, 沓掛 真衣, 小川 雄大, 朝長 高太郎, 大野 通暢, 渡邊 稔彦, 田原 和典, 菱木 知郎, 金森 豊 . リンパ管疾患における越婢加朮湯の使用状況と効果の検討 . 第 22 回日本小児外科漢方研究会(2018.10.26 川崎)

### 3.その他

HP : リンパ管疾患情報ステーション

<http://lymphangioma.net>

### G . 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
（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

研究分担者 杠 俊介 信州大学医学部形成再建外科学教室 教授

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。重症乳児血管腫、リンパ管奇形や毛細血管奇形を伴う混合型血管奇形（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など）患者へのオーダーメイド弾性着衣の効果を検証した。手術が必要となる乳児血管腫症例の調査を行った。

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。これらの難治性血管腫・脈管奇形に関して、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。さらに治療法が確立していない難治な病態を呈している患者たちの生活の質を向上するための症状緩和療法や病状コントロールの手法を開発し、それらを患者たちに経済的地理的不利無く提供できるような制度を模索する

B．研究方法

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。自身が診療している重症乳児血管腫、リンパ管奇形や毛細血管奇形を伴う混合型血管奇形（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など）患者にオーダーメイド弾性着衣着用を中心とした複合治療を四肢脈管奇形14名に行った。

プロプラノロール内服療法が導入される以前に、107名の乳児血管腫退縮後にどれくらいの頻度で外見の問題により手術治療が必要になるのか、またどんな手術治療が必要となるのか検討した。

（倫理面への配慮）

集計されたデータは、「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」ものであった。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、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

1歳までは弾性包帯を使用し、それ以降オーダーメイド弾性着衣着用と漢方薬複合療法を行った。同治療により肥大・浮腫と炎症が抑制され、疼痛と感染コントロールに有効であった。圧をかける場所、ずれないように、子供が自分で装着できるように、など個々にあわせる工夫を必要とした。

乳児血管腫退縮後に外科的切除を実施したのは24例(22.4%)で実施平均年齢は6.2±1.4歳、切除部位は頭頸部が最も多かった(28.9%)。外科的切除を行った症例の中には、部分切除例も認めしたが、縫合線を皺線、エステティックユニット、サブユニットに合わせることで、術後瘢痕は目立たず、良好な結果を得た。

D．考察

脈管奇形は個々に大きさ、症状、部位が異なり、患者の年齢や体格も様々であるため、本人の希望を聴きながら、治療を選択していく必要がある。その中で四肢の巨大な血管奇形に対して、オーダーメイド弾性着衣は比較的導入しやすく、治療における役割は大きいと考えた。同治療は現時点では健康保険に収載されていないため、福祉や公的扶助などの社会制度を含めた患者の生活を継続的に支える制度の整備が重要である。

乳児血管腫の患者では、必要に応じて増殖期に効果的な治療を行い、さらに退縮期に乳児血管腫を部分的にでも切除することで、その後良好な結果を得ることができる。プロプラノロール内服が保険治療となり、今後手術対象となる患者の動向がどうなるのか疫学的検討が求められる。

E．結論

難治で重症な混合型脈管奇形の症状緩和に弾性装具は重要で、それを負担なく患者に届ける制度の整備は急務である。プロプラノロール内服による乳児血管腫患者の予後疫学調査が必要である。

F．健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1. 論文発表

永井史緒, 杠 俊介: 四肢脈管奇形における保存的圧迫療法. PEPARS No.145 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療, 杠俊介（編）, 全日本病院出版会, 東京, 2019, p p71-79

Yuzuriha S, Nagai F, Noguchi M: How to manage disfiguring scars involute infantile hemangioma. Adv Wound Care, 2019 (in press)

2. 学会発表

永井史緒, 杠俊介他: 弾性ストッキングの工夫: 四肢脈管奇形に対する緩和治療におけるその位置づけ. 第15回日本血管腫血管奇形学会学術集会(シンポジウム), 大阪, 2018年7月20-21日

3. その他

H．知的財産権の出願・登録状況  
該当なし。

労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
（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

研究分担者 野村 正 神戸大学医学部附属病院形成外科 特命講師

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。重症乳児血管腫、リンパ管奇形や毛細血管奇形を伴う混合型血管奇形（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など）患者への局所治療（手術ならびに硬化療法）、物理療法、薬物療法の効果を検証した。

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。これらの難治性血管腫・脈管奇形に関して、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。さらに治療法が確立していない難治な病態を呈している患者たちの生活の質を向上するための局所療法（手術ならびに硬化療法）や物理療法を代表とする病状コントロールの手法を開発し、それらを患者たちに経済的地理的不利無く提供できるような制度を模索する

B．研究方法

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。自身が診療している混合型血管奇形（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など）について手術療法や硬化療法の効果について検討した。稀少疾患のOvergrowth症候群のうち、CLOVES症候群が疑われた症例について遺伝子検査を行った。種々の硬化剤について治療効果と合併症について検討した。

（倫理面への配慮）

集計されたデータは、「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」ものであった。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、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

Overgrowth症候群のうち、CLOVES症候群が疑われた症例について遺伝子検査を行い、*PIK3CA*遺伝子変異を同定した。また、重症血液貯留型脈管奇形に対する硬化療法において、バンプ付き縫合糸を用いた

compartmentalization法を付加することでより効果的に治療できることが判明した。硬化剤についてはオレイン酸モノエタノールアミン（E0）と泡状ポリドカノール（FPo）を比較したところ、治療効果はE0とFPoで有意差はないもの、合併症発生頻度がFPoで有意に低下した。

D．考察

本邦でこれまでに報告のないCLOVES症候群症例を報告した。現時点で根治する手立てのない難治性の脈管奇形に対してバンプ付き縫合糸を用いたcompartmentalization法を付加する方法は有効であった。泡状ポリドカノールによる硬化療法は治療効果や合併症の観点から有効であり、本結果は今後の治療開発に寄与できると考えられた。

E．結論

難治で重症な混合型脈管奇形に対する硬化療法を含む集学的治療は有効であり、さらなる治療方法の開発が急務である。

F．健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1. 論文発表

倉本康世, 野村正, 江尻浩隆, 川北育子, 櫻井敦, 橋川和信, 寺師浩人. 静脈奇形に対する硬化療法におけるオレイン酸エタノールアミンとポリドカノールの比較検討. 形成外科, 61: 450-456, 2018.

2. 学会発表

野村正, 森貞直哉, 森健, 木谷慶太郎, 倉本康世, 橋川和信, 飯島一誠, 寺師浩人. CLOVES症候群の一症例（第2報）. 第15回日本血管腫血管奇形学会（大阪, 2018年7月20日）

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
（分担）研究報告書

希少難治性血管奇形の実態調査および調査研究

研究分担者 野崎 太希 聖路加国際病院 放射線科 医幹

研究要旨：(とくに青色ゴムまり母斑症候群を中心に)希少難治性血管奇形の指定難病へ向けての診断基準および重症度分類の作成に向けての調査を行った。また、ガイドラインの英文化発刊に向けて日本小児科学会英文誌編集委員会に参加し、3学会(日本小児科学会・日本皮膚科学会・日本医学放射線学会)での同時出版に向けての調整および情報収集を行った。秋田班全体の研究活動に関して審議を行った。

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。これらの疾患のうち希少難治性血管奇形は混合型を含め、原因のまだ同定されていない症候群としても多数知られている。報告数は少なく、正確な患者数は不明である。これら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。

昨年、小児慢性特定疾患内にいくつかの当班担当疾患であるいくつかの疾患群が認定された。これらの疾患群は小児期から成人期へ移行していくが、指定難病になっていないものが含まれる。症候群を含むこれらの難治性血管腫・脈管奇形に関してはまだ不明な点が多く、診断基準や重症度についてもさらなる調査が必要である。そこで指定難病申請に向けて、情報を収集し、調査していくことを目的とする。それらを当該患者の方々に経済的にも小児期から成人期まで不利なく提供できるような制度構築を模索する。

B．研究方法

研究協力者の聖路加国際病院小児科副医長 長谷川大輔医師とともにPubmedや医学中央雑誌等の文献調査や学会発表等での報告を検証し、過去のデータから情報を収集した。

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。また、当該疾患は複数の診療科にまたがるが、認知度が低く確定診断に至っていないものが多々あり、コンサルテーションを受けることが多いが、これらを周知すべく、学会等での講演等を通じて啓蒙を行った。また、診療ガイドラインの英文化により世界へ発信していくことも重要と思われ、日本の関連学会3つの同時英文誌出版に向けて、日本小児科学会英文誌編集委員会に編集委員として参加し、情報収集および提案を行った。

(倫理面への配慮)

集計されたデータは、「連結不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」後方視的研究であった。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、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

「青色ゴムまり母斑症候群」を含めこれらの症候群を含む希少難治性血管奇形は、全身の多臓器におよぶものが多く、生涯にわたり出血や消費性凝固障害、疼痛などの原因となり、長期間にわたる診療が必要になることが確認された。「青色ゴムまり母斑症候群」の本邦での患者数は100人未満と過去の報告から推定したが、正確な実数はシステムを含め、現時点では限界があり不明であった。

D．考察

症候群を含む、希少難治性血管奇形の正確な実態調査については文献検索や学会での症例報告では確認できるものの、症例数が少ないため、まとまった原著論文等での報告はほとんどなく、現状のシステムから限界があると考えられる。小児期から成人期へのシームレスな情報提供および経済支援を含めた政策の構築は必要と考えられるが、そのためには今後の難病プラットフォームの疾患レジストリの作成を含め、実態調査が可能となるシステムを構築する必要があると考えられた。

E．結論

症候群を含む希少難治性血管奇形の患者の正確な実態調査に向けて、難病プラットフォーム、疾患レジストリを構築し、小児期から成人期への移行を含めて、情報提供・経済支援を含めた制度の整備が急務である。

F．健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G．研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
3. その他

1. 野崎太希：混合型脈管奇形・症候群 第10回血管腫血管奇形講習会 大阪 2018年7月20日

2. 平林真介、野崎太希、藪田 実、嶋田 明、末延聡一、長谷川大輔、新見康成、真部 淳：mTOR阻害剤が有効だった青色ゴムまり様母斑症候群の一例 第15回日本血管腫血管奇形学会 大阪 201

8年7月20-21日

3. 野崎太希：血管腫・脈管奇形の画像診断update  
東京都立小児総合医療センター 診療放射線科  
レクチャー 東京 2018年7月4日

H．知的財産権の出願・登録状況

該当な

