

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症

および関連疾患についての調査研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三村 秀文

平成29（2017）年 3月

目次

・総括研究報告

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 三村秀文.....	1
資料1 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017 ガイドライン作成組織.....	9
2 研究班タイムテーブル.....	10
3 ガイドラインスコープ.....	12
4 ガイドライン目次.....	20
5 ガイドラインサマリー.....	28
6 指定難病調査票.....	37

・分担研究報告書

1. リンパ管の発生とリンパ管奇形についての調査研究 青木洋子.....	55
2. リンパ管奇形 診療ガイドラインの策定 秋田定伯.....	57
3. リンパ管腫・リンパ管腫症に関する診療ガイドライン作成（病理診断） 梅澤明弘.....	63
4. 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドラインの策定 大須賀慶悟.....	65
5. 診療ガイドライン作成 尾崎 峰.....	67
6. リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準およびガイドライン作成に関する研究 小関道夫.....	69
7. リンパ管奇形 診療ガイドラインの策定 木下義晶.....	75
8. 乳児巨大肝血管腫に関する研究 黒田達夫.....	77
資料1 ガイドライン クリニカルクエッション案	
資料2 ガイドライン 総説	
9. 乳児血管腫・毛細血管奇形に関する診療ガイドラインの検証と新規作成 倉持 朗.....	88
10. 診療ガイドラインの改定 神人 正寿.....	92

11 . 血管腫・血管奇形診療ガイドラインの策定 高倉信幸.....	95
12 . 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017(第二版)草案におけるクリニカルクエスチ ョン推奨、総説の査読 田中純子.....	98
13 . 血管腫・血管奇形診療ガイドラインの策定 中岡啓喜.....	99
14 . “CQ”顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か”に関するガイドライン作成 新見康成.....	102
15 . リンパ管腫・リンパ管腫症に関する診療ガイドライン作成(画像診断) 野坂俊介.....	104
16 . リンパ管奇形 診療ガイドラインの策定 平川聡史.....	106
17 . リンパ管疾患の研究 藤野明浩・上野滋・岩中督.....	108
18 . リンパ管奇形 診療ガイドラインの策定 松岡健太郎.....	116
19 . 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.....	118
20 . 血管腫・血管奇形診療・リンパ管奇形診療ガイドラインの策定 力久直昭.....	121
21 . 血管腫・血管奇形などの医療費および医療経済に関する研究 田倉智之.....	123
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	127

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）
難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

平成28年度 総括研究報告書

三村秀文 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授

研究要旨

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とした。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、日本医学放射線学会、日本IVR学会、日本小児外科学会、日本皮膚科学会日本病理学会等の複数の学会の認定を受けることを目指した。

研究分担者氏名 研究所属機関名 職名

青木 洋子 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野 教授
秋田 定伯 福岡大学寄付研究連携形成外科学・創傷治癒学講座 教授
岩中 督 埼玉県立小児医療センター 病院長
上野 滋 東海大学大学院医学研究科小児外科学 教授
梅澤 明弘 国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター生殖・細胞医療研究部 センター長
大須賀慶悟 大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座放射線医学 講師
尾崎 峰 杏林大学医学部形成外科 准教授
小関 道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 併任講師
神人 正寿 熊本大学皮膚病態治療再建学 准教授
木下 義晶 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 准教授
倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科学教室 教授
黒田 達夫 慶應義塾大学医学部小児外科学 教授
佐々木 了 国家公務員共済組合連合会斗南病院形成外科 血管腫・血管奇形センター センター長
高倉 伸幸 大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野 教授
田倉 智之 一般社団法人受療者医療保険学術連合会 理事
田中 純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 教授
中岡 啓喜 愛媛大学医学部附属病院形成外科 准教授
新見 康成 聖路加国際病院 神経血管内治療科 部長・脳神経センター長
野坂 俊介 国立成育医療研究センター放射線診療部 部長
平川 聡史 浜松医科大学皮膚科学講座 准教授
藤野 明浩 国立成育医療研究センター・臓器運動器病態外科部外科 医長
松岡健太郎 北里研究所病院・病理診断科 医長
森井 英一 大阪大学大学院医学系研究科病態病理学講座 教授
力久 直昭 千葉労災病院形成外科 部長

A．研究目的

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とする。これらの疾患には長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう多くの難治性の病態が含まれる。旧佐々木班・三村班はISSVA分類をふまえて血管奇形・リンパ管奇形・混合型奇形についての研究を進め、血管腫・血管奇形診療ガイドライン・重症度分類・診断基準作成、疫学調査を行ってきた。同ガイドラインは日本形成外科学会・日本IVR学会と共同作成であり、公表されている。本研究では改訂を行い、皮膚科学会・小児外科学会等の他学会の承認を得ることを目指した。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ことを目標とした。

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した。

当研究班の対象疾患のうちリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病については以下の4点を研究期間内の目的とした。1、リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成。2、リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究。3、小児慢性特定疾患指定後の対応と難病指定への対応。4、情報の乏しいリンパ管疾患の情報を集約して発信する。

平成26年度は血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017の新規クリ

ニカルクエスチョン（CQ）案・推奨案を作成した。平成27-28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年度に完成することとした。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、修正を行い、指定難病に指定された。肝血管腫に関しては診療ガイドラインの作成を重点的に行う。

B．研究方法

研究班全体としての取り組み

1．診療ガイドラインの改訂（全員）

現在の「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」は2013年版であり、「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」として2017年春の改訂を目指した。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とした。

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」に従って作成した。資料1の通り、CQおよび推奨作成のためのガイドライン作成グループ・システムティックレビューチームは動静脈奇形・静脈奇形、混合型・症候群担当、毛細血管奇形、乳児血管腫担当、リンパ管奇形担当、基礎分野担当の4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、小児科医が担当した。ガイドライン総説も作成し、上記疾患が対象疾患として含まれる。基礎分野は病理医、分子生物学研究者が担当している。こうして多領域専門医が作成し、多領域専門医のコンセンサスを得たガイドラインを作成することを目指した。

タイムテーブルは資料2の通りであった。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27-28年度は最重要課題として本格的な全体の改訂作業を行った。ガイドライン案は平成28年12月に完成し、12月から1月にかけて7学会（日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本医学放射線学会、日本IVR学会、日本小児外科学会、日本病理学会、日本血管腫血管奇形学会）に査読を依頼し、患者会（血管腫・血管奇形患者会、混合型脈管奇形の会）の意見を伺い、またホームページ上でパブリックコメントを収集した。

2．ホームページによる情報提供および情報収集（三村）

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

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」草案のパブリックコメント収集を2016/12/26～2017/1/22に行った。

3．肝血管腫・血管奇形研究（黒田、藤野）

肝血管腫のなかで低年齢に発症して呼吸循環障害や血液凝固障害などの重篤な臨床徴候を呈し、時に致死的な経過をとる一群の症例が知られ、「乳児巨大肝血管腫」としてこれまでの厚生労働科学研究班における調査結果などに基づき疾患概念の確立ならびに診断基準、診断の手引き、重症度分

類の策定を行い、学会承認を得てきた。加えてMINDSの診療ガイドライン作成の手引き2014年版に沿って、今年度は診断、治療、長期予後にわけてCQをあげ、PICO事象を併記し、ガイドライン策定に向けた文献のシステマティックレビューを行ったが、肝血管腫に絞ると疾患の希少性から大きな症例数での前向きな研究報告は検索できず、症例報告や後ろ向き研究などエビデンスレベルの低い文献を散見するにとどまることが今年度の研究で明らかになった。これよりガイドラインはCQ 推奨文方式の記述ではなく、今年度は総説として肝血管腫に関する章を仕上げ、日本小児外科学会ほか関連学会へ外部コメントを求めた。

4．リンパ管疾患研究

1．リンパ管腫症例調査2015（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&改善のための登録を行った。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、当研究班は「協力」として関与した。

2．ホームページ拡充、一般への全国調査の情報公開を行った。（藤野、小関）

（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た。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。「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. 「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、システマ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27-28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は当初14個であった。ガイドラインは田口班「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（田口智章代表）」、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（臼井規朗代表）」との共同作成となり、田口班CQ4個、臼井班CQ5個を併せ、計33個のCQとなった。

ガイドライン案は平成28年12月に完成し、12月から1月にかけて7学会（日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本医学放射線学会、日本IVR学会、日本小児外科学会、日本病理学会、日本血管腫血管奇形学会）に査読を依頼し、患者会（血管腫・血管奇形患者会、混合型脈管奇形の会）の意見を伺い、またホームページ上でパブリックコメ

ントを収集して修正を行い、平成29年3月に完成した。平成29年3月上旬時点で学会承認申請中である。

本研究報告書にガイドライン作成組織（資料1）、タイムテーブル（資料2）、スコープ（資料3）、ガイドライン目次（資料4）、ガイドラインサマリー（資料5）を掲載した。診療ガイドラインは300ページに及ぶため、総合研究報告書に記載した。

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

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

（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。）

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の依頼で指定難病臨床個人調査票の修正を依頼され、修正を行った（資料5）。

3. 乳児巨大肝血管腫に関する研究

1) 文献検索、システマティック・レビュー

文献検索を行なった結果、肝血管腫を対象を限定した場合、Boston小児病院のグループから新たに従来の概念を後押しする論旨の報告が出されている事が分かった。その他はわれわれの研究班における本邦の調

査報告や、それを解説した総説のほか、数件の別のシリーズにおける後方視的観察研究の報告が見られたが、治療の有効性の比較研究などは見つけられなかった。新たな治療として、プロプラノロールに関する報告は多く見られたがいずれも対象が乳児血管腫など体表の病変であり、肝血管腫における前向きと比較研究は見つけられなかった。特に肝血管腫に対象を限定すると、後ろ向き研究でも大きなシリーズの報告はみられず、メタアナリシスを行なう事もできなかった。

2) ガイドライン(総説スタイル)

文献検索の結果をみて、システムティック・レビュー・チーム総括と議論の上、今年度作成するガイドラインは、CQ-推奨文型のものを作っても推奨度、エビデンスの強さとも極めて弱く、「推奨なし」と得ざるを得ないため、このようなスタイルでのガイドライン作成を断念した。これに伴い、システムティック・レビューに基づいた総説の形でガイドラインを作成した。

3) ガイドラインの承認

ガイドラインは、血管腫・リンパ管腫全体のガイドラインとして本疾患ともっとも関係の深い日本小児外科学会はじめ複数の学会に審議・承認を求めた。肝血管腫に関する部分では特に指摘された事項はなく、承認された。

4. リンパ管疾患の研究

リンパ管疾患分担者の多くが分担研究者となっている前述の他の2つの研究班(臼井班、田口班)を基盤とする頸部・胸部・腹部の9つ、当研究班において3つのCQに対して推奨文が作成され、全体で協議を行いつつガイドラインが編集された。最終的には、当研究班により年度末に発行される予定である。2, 「リンパ管腫症例調査2015」の一部としてWeb登録が開始され、約1700例の症例登録がなされた。現在データクリーニング作業が終了し解析が行われ

ている。いくつかの論文にまとめるが、来年度の公表となる見込みである。3, 小児慢性特定疾患の慢性呼吸器疾患として呼吸障害を生ずるリンパ管腫・リンパ管腫症が新たに認定された(2015年1月)。また頸部・顔面巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症/ゴーハム病が難病として認定された。(2015年7月)。その他、研究期間中に第1回および第2回の小児リンパ管疾患シンポジウムを開催し、患者・医療者間の情報共有と公開を行った。また引き続きリンパ管疾患情報ステーションの管理・更新を行った。

D. 考察

当研究班から指定難病選定のための資料を提出した5疾患が指定難病に選定された。これらはリンパ管腫症/ゴーハム病、巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)、巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)、クリッペル・トレノネ-・ウェーバー症候群である。当初申請したリンパ管腫症・ゴーハム病、リンパ管奇形(リンパ管腫)、静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)の診断基準・重症度分類は昨年度学会承認を得ていた。しかしリンパ管奇形(リンパ管腫)、静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)に関しては厚生労働省疾病対策課・指定難病検討委員会からより重症度の高い疾患群に絞り込むことを要請され、病変の大きさ・部位等が限定された。今後診断基準・重症度分類の学会の承認を求めた場合、学会の要請によるこれらの変更を求められる可能性があり、実際の登録されたデータによる検証が必要と考えられる。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」は本年度末に完成した。学会承認も今年度中に達成見込みである。

「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」は、比較的エビデンスレベルの高い

論文がある領域の診療ガイドライン作成を主に考えられている。対象疾患の稀少疾患で研究が十分進んでいない領域では関連論文の多くがケースシリーズや症例報告であり、マニュアルに沿った診療ガイドライン作成は容易でなかった。総説にも重きを置いて充実させた。

乳児巨大肝血管腫に関する研究では総説スタイルのガイドラインを作成し、日本小児外科学会の承認を得た。

E . 結論

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」の改訂作業を行い、「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」を完成させた。本年度は旧ガイドラインCQ改訂作業を行い、CQ、推奨を完成させ、総説と合わせてガイドラインを完成した。

当研究班から指定難病選定のための資料を提出した以下の5疾患が指定難病に選定された。これらの疾患に対して指定難病調査票修正を行った。

- 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

F . 研究発表

1 . 論文発表

欧文

- 1) Ono Y, Osuga K, Takura T, Nakamura M, Shibamoto K, Yamamoto A, Fujiwara H, Mimura H, Tomiyama N. Cost-Effectiveness Analysis of Percutaneous Sclerotherapy for Venous Malformations. *J Vasc Interv Radiol* 27:831-837, 2016
- 2) Nakahata K, Uehara S, Zenitani M,

Nakamura M, Osuga K, Okuyama H. Patient satisfaction after sclerotherapy of venous Malformations in Children. *Pediatr Int* 58(8):721-725,2016

3) Zhan M, Hori Y, Wada N, Ikeda J, Hata Y, Osuga K, Morii E. Angiogenic Factor with G-patch and FHA Domain 1 (AGGF1) Expression in Human Vascular Lesions. *Acta Histochem Cytochem* 49(2):75-81,2016

4) Nishida-Fukuda H, Araki R, 以下11名, Hirakawa S. Ectodomain shedding of lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (LYVE-1) is induced by vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). *J Biol Chem*. 291;10490-10500, 2016.

5) Naito H, Wakabayashi T, Kidoya H, Muramatsu F, Takara K, Eino D, Yamane K, Iba T, Takakura N. Endothelial Side Population Cells Contribute to Tumor Angiogenesis and Antiangiogenic Drug Resistance. *Cancer Res* 76 :3200-3210, 2016

6) Hiramatsu M, Hishikawa T, Tokunaga K, Kidoya H, Nishihiro S, Haruma J, Shimizu T, Takasugi Y, Shinji Y, Sugiu K, Takakura N, Date I. Combined gene therapy with vascular endothelial growth factor plus apelin in a chronic cerebral hypoperfusion model in rats. *J Neurosurg* 23: 1-8, 2016

7) Ozeki M, Nozawa A, Kanda K, Hori T, Nagano A, Shimada A, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Treatment of Pseudomyogenic Hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Jan 24.

8) Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform

- Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Nov;38(8):e322-e325.
- 9) Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly. *Neuroradiology*. 2016 Aug;58(8):801-6.
- 10) Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int*. 2016 Nov;58(11):1130-1135.
- 11) Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20152562.
- 12) Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):832-8.
- 13) Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):931-4.
- 14) Rikihisa N, Watanabe S, Satoh K, Saito Y, Sakai H. Photosensitizer Effects of Artificial Red Cells on Dye Laser Irradiation in an Animal Model Assuming Port-Wine Stain Treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139:707e-716e.
- 和文
- 1) 野坂俊介, 藤川あつ子, 宮坂実木子, 岡本礼子, 宮崎 治, 堤 義之, 武藤絢子, 青木英和: 特集 リンパ管奇形のすべて リンパ管疾患の画像診断. *小児外科* 48:1257-1363, 2016
- 2) 黒田達夫 (2016) 乳幼児巨大肝血管腫 肝・胆・膵 72 (4) ; 707-711
- 3) 高橋正貴, 藤野明浩, 小関道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 黒田達夫, 淵本康史, 金森豊. 難治性胸水の外科治療. *小児外科* 2016;48(9):933-937
- 4) 松岡健太郎. リンパ管疾患の病理診断. *小児外科*. 2016; 48(12):1252-1256.
- 5) 青木洋子, 高橋正貴, 梅澤明弘: 分子生物学的側面からみたリンパ管疾患 *小児外科* 48: 1247-1251, 2016
- 6) 森吉美穂, 倉持 朗, 久谷恵子, 加藤香, 斎藤妙子, 池淵研二. 超音波診断所見が診断上有用な良性皮下腫瘍. *臨床病理*, 2016. 64(11), 1229-1235
- 7) 倉持 朗. いま乳児血管腫をどのように捉えるべきかープロプラノロール内服療法が導入されるにあたって *皮膚病診療*. 2016. 38(5), 444-453
- 8) 倉持 朗. 画像診断道場 実はこうだった(35) Melanoma? *週刊日本医事新報*. 2016, 4831, 5-6
- 9) 倉持 朗. 乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法. そこが知りたい 達人が伝授する日常皮膚診療の極意と裏ワザ. 宮地良樹編. 全日本病院出版会. 2016, 344-350
- 10) 倉持 朗. 毛細血管奇形を伴う症候群 - MCAP/PROSなど .. *J Visual Dermatol*. ,2017,16(3),244-247
- 11) 大須賀慶悟, 東原大樹, 中澤哲郎, 小野祐介, 木村廉, 富山憲幸: Multi-organ disease臓器からアプローチする全身疾患. *骨軟部・脈管奇形. 臨床放射線*

61(11):1501-1505, 2016
12) 大須賀慶悟、東原大樹、中澤哲郎：脈管異常におけるISSVA分類と静脈奇形の位置づけ．静脈学27(3):385-392, 2016
13) 小関道夫, 藤野明浩, 深尾敏幸 リンパ管腫症・ゴーハム病について 小児外科 2016; 48; 12: 1320-1328.
14) 小関道夫, 深尾敏幸 リンパ管腫症/ゴーハム病の診断と治療 指定難病最前線 新薬と臨床 2016; 65; 6: 857-862.
15) 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中のリスクマネジメント Pharma Medica 2016; 34; 12: 86-90.
16) 新見康成、佐藤慎祐、井上龍也、茂木陽介、榑本健太郎、島彰吾、岡田芳和、松井瑞子：頭頸部動静脈奇形に対する血管内治療 形成外科 2017 in press
17) 藤野明浩, 黒田達夫．頸部広範囲リンパ管腫(リンパ管奇形)．小児外科 2016; 48(9):894-900
18) 藤野明浩．リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の治療．小児科臨床

2016;69(11):1773-1779
19) 藤野明浩．リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)周産期の諸問題．日本周産期・新生児医学会雑誌 2016; 51(5):1423-1426
20) 加藤源俊, 藤野明浩．リンパ管疾患に対する基礎研究．小児外科．2016; 48(12):1241-1246.
21) 小川雄大, 藤野明浩．リンパ管腫に対するOK-432療法．小児外科．2016; 48(12):1275-1280.
22) 藤野明浩．リンパ管疾患に対する小児慢性特定疾病・難病指定．小児外科．2016; 48(12):1335-1340.

G．知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1．特許取得
なし
- 2．実用新案登録
なし
- 3．その他
なし

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン作成組織(2016.11.26)

ガイドライン編修委員会 (責任者 佐々木了)		ガイドライン作成グループ (責任者 三村秀文)		シナプスマティック レビニューチーム (SPチーム)	
メンバー	診療科	メンバー	責任者	診療科	メンバー
佐々木了(形成外科)	血管系	秋田定伯(長崎大) 荒牧典子(慶應大) 岩科裕己(杏林大) 尾崎峰(杏林大) 栗田昌和(杏林大) 佐々木了(札幌大南病) 清家志円(大阪大) 成島三長(東京大) カウ直昭(千葉労災病) 林 礼人(順天堂大)	尾崎 峰	形成外科	カウ直昭(千葉労災) 岩科裕己(杏林大) 清家志円(大阪大) 田代純亮(国がんセ) 石浦良平(東京大) 林 礼人(順天堂大) 中馬久美子(公立昭和病) (栗田(杏林大))
黒田達夫(小児外科)	動静脈奇形 静脈奇形 混合型・症候群	藤井保典(聖マ医大) 井上政則(慶應大) 大須賀慶悟(大阪大) 越智純子(東北大) 長田周治(久留米大) 野坂俊介(成育医療セ) 野崎太希(聖路加病) 橋本一樹(聖マ医大) 三村秀文(聖マ医大) 藤川あつ子(聖マ医大)	大須賀慶悟	放射線科	菅原俊祐(国がんセ中央) 上田達夫(日本医大) 安井大祐(日本医大) 原 拓也(東海大) 大高 純(東京医大) 大倉直樹(東京大) 柴田英介(東京大) 山田謙太郎(防衛医大) 竹口隆也(武蔵野赤十字病) 田村 全(慶應大) 須山陽介(慶應大) 村上健司(聖マ医大) 徳田俊英(聖マ医大) 藤塚進司(聖マ医大)
倉持 朗(皮膚科)	形成外科	新見康成(聖路加病)	中岡啓喜	形成外科	森 秀樹(愛媛大) 戸澤麻美(愛媛大) 永井史緒(信州大) 矢口貴一郎(信州大) 渡辺あずさ(埼玉県立小児医療セ) 加藤 基(埼玉県立小児医療セ) 荻島信也(東京大) 河野達樹(埼玉県立小児医療セ) 大澤幸代(東京労災病) 星野恭子(昭和病) 古屋恵美(東京大) 土屋壮登(昭和病)
三村秀文(放射線科)	放射線科	中馬久美子(公立昭和病院) 中岡啓喜(愛媛大) 森 秀樹(愛媛大) 紅 俊尔(信州大) カウ直昭(千葉労災病) 渡邊彰二(埼玉小児医療セ)	中岡啓喜	形成外科	金子高英(弘前大) 高橋和宏(岩手大) 川上民裕(聖マ医大) 中村泰大(埼玉国際医療セ) 七)
森井英一(病理)	神経血管内治療科 毛細血管奇形 血管腫	倉持 朗(埼玉医大) 神人正寿(熊本大) 立花隆夫(大阪日赤病) 山本有紀(和歌山医大) 渡辺晋一(帝京大)	神人正寿	皮膚科	平川聡史(浜松医大) 岩田洋平(藤田保健衛生大) 渡辺晋一(帝京大) 田村敦志(伊勢崎市民病) 立花隆夫(大阪赤十字病) 山本有紀(和歌山県立医大) 大原國章(虎の門病) 福本隆也(札幌皮膚病理論断科) 長濱通子(神戸百年記念病)
	小児科	小関道夫(岐阜大)	藤野明浩	小児外科	木下義晶(九州大) 出家亨一(東京大) 日比将人(オーシャンキッズクリニック) 樋口恒司(京都府立医科大学) 風間理郎(東北大学) 伊崎智子(九州大) 前川貴伸(成育医療研究セ) 宮田 潤子(九州大) 山田洋平(慶應大) 高間勇一(大阪大) 山本裕輝(都立小児総合医療セ) 狩野元宏(慶應大) 橋詰直樹(久留米大)
	リンパ管系	秋田定伯(福岡大) (渡邊彰二(埼玉小児医療セ)) 小関道夫(岐阜大) 平川聡史(浜松医大) 野坂俊介(成育医療セ)	秋田定伯	小児科	堀 友博(岐阜大) 野澤明史(岐阜大)
	小児外科	岩中 督(埼玉小児医療セ) 上野 滋(東海大) 藤野明浩(慶應大)	森井英一	形成外科	芳原聖司(長崎大) 加藤 基(埼玉県立小児医療セ)
	形成外科	秋田定伯(福岡大) (渡邊彰二(埼玉小児医療セ)) 小関道夫(岐阜大) 平川聡史(浜松医大) 野坂俊介(成育医療セ)	森井英一	病理	堀 由美子(大阪大) 高橋正貴(成育医療セ)
	皮膚科	松岡健太郎(北里研究所病) 堀 由美子(大阪大) 森井英一(大阪大)	森井英一	分子生物学	高橋正貴(成育医療セ)
	放射線科	青木洋子(東北大) 梅澤明弘(成育医療セ) 高倉伸幸(大阪大) 高橋正貴(成育医療セ)			
	基礎分野				
	病理				
	分子生物学				

研究班のタイムテーブル

H26年度

	予備会議 5月	第1回全体 班会議 6月	6-7月	ガイドライン 作成会議 7月	8-9月	診断基準 /重症度分類作 成会議 9-10月	10-11月	第2回全体 班会議 12月	12-3月
診療ガイドライン		ガイドライン改定の タイムスケジュール を決定 組織・責任者決定							
ガイドライン 統括委員会									
ガイドライン 作成グループ			本年度作成する CQを検討	本年度作成する CQ決定	システムティック レビュー 文献検索は 図書館協会に 依頼		推奨案 作成	推奨案提示	本年度新規 ・改定分の 案
SRチーム									
診断基準/重症度分類						完成	学会認定依頼	診断基準/重症 度分類を提示	
静脈奇形							形成外科学会、 IVR学会		
動静脈奇形							形成外科、IVR		
混合型脈管奇形							形成外科、IVR		
リンパ管奇形(リンパ管腫)							形成外科、 小児外科、IVR		
リンパ管腫症							小児外科、 小児血液・がん、 小児呼吸器		

次頁に続く

H27年度

	第1回全体班会議 5月	5-6月	7-9月	第2回全体班会議 9月	9-12月	第3回全体班会議 12月	2月
診療ガイドライン	スコープの決定 当該年度分CQ決定			進捗状況の確認		診療ガイドライン改訂案提示	
ガイドライン 統括委員会		SRチーム、 ガイドライン作成 グループの編成					
ガイドライン 作成グループ				推奨作成			推奨完成
SRチーム			システムレビュー				
図書館協会		文献検索					

H28年度

	第1回 全体班会議 5月	第2回 全体班会議 7月	第3回 全体班会議 11月	第4回 全体班会議 1月	2月
診療ガイドライン	4-5月	7-11月	12-1月	1月	2月
ガイドライン 統括委員会				外部評価依頼 ・関連学会へ査読 依頼 ・パブリックコメント 収取	ガイドライン 完成
ガイドライン 作成グループ	グループ内 での 推奨案・総 論の 修正	ガイドライン草案 の検討	ガイドライン草案 の修正	ガイドライン草案の 完成	コメントの検討 最終化
システムレビュー チーム	平成27年度作成分 推奨、総説の検討	ガイドライン草案 の検討			
	推奨、総説 草案の作成 (平成26年度分 の推奨も作成)				
	平成26年度作成 分のSRレポート を完成				

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドラインスコープ

1. 疾患トピックの基本的特徴

1) 臨床的特徴

体表・軟部の血管腫・脈管奇形(血管奇形・リンパ管奇形)の大半は原因不明で根本的な治療法が確立しておらず、多くの患者は専門医を求めて多数の医療機関を受診し、治療難民といえる状態にある。血管腫・血管奇形は慣用的に「血管腫」と呼称されることが多いが、血管腫・脈管奇形診療の国際学会が提唱している ISSVA 分類 (ISSVA: The International Society for the Study of Vascular Anomalies) では両者は別の疾患であり、この分類は国際的に標準化されつつある。一般に「血管腫」と診断されるもので最も頻度の高いのは乳児血管腫であり、多くは小児期に自然消退する。一方、血管奇形は自然消退することはなく、疼痛、潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等をきたす。脈管奇形は動脈、静脈、毛細血管、リンパ管といった構成要素により細分され、その混合型も存在する。脈管奇形には、病変が小さく切除治療が可能なものから、多発性あるいは巨大で周囲組織に浸潤し治療に抵抗性を示す難治性のものまで幅広く含まれる。

2) 疫学的特徴

乳児血管腫(いちご状血管腫)は乳児期で最も頻度の高い腫瘍の一つで、人種を問わず女児、また早期産児・低出生体重児に多い。発生頻度には人種差が存在し、白人での発症は2~12%、日本人での発症は0.8~1.7%とされている。多くは孤発例で家族性の発生はきわめて稀である。

毛細血管奇形(単純性血管腫、ポートワイン斑)は多くの場合が散発例であるが、家族例の報告もある。発生頻度は1000出生に3程度で、性差はないとされている。通常、治療を希望して医療機関を受診する割合は女性が多く、男性より女性が多いとする報告も多い。静脈奇形(海綿状血管腫)は脈管血管奇形の中では最も頻度が高く、発症率の男女比は1:1~2である。その殆どが孤発性又は散発性で9割以上をしめるが、家族性が見られる遺伝性のもや症候群を呈するものも1%程度存在するとされる。症候群には、患肢の肥大を伴うクリッペル・トレノネー症候群やマフッチ症候群などが挙げられる。動静脈奇形(AVM)は基本的に孤発性で発症率の男女比はほぼ同等である。家族性を有するAVMとして、遺伝性出血性末梢血管拡張症(Rendu-Osler-Weber病)に合併する脳・脊髄・肺・肝臓のAVMや、RASA-1遺伝子異常で知られるCM-AVMやパークスウェーバー症候群に合併するAVMなどがある。リンパ管奇形(リンパ管腫)の発生率は不明であるが1000-5000出生に1人と推定される。正確な有病率は不明であるが、日本での患者数は推定10,000人程度である(厚労科研三村班疫学調査2014)。ほとんどが幼少期に発症し、男女差、遺伝性は認めない。人種差については特に検討された報告がない。リンパ管腫症はISSVA分類でGeneralized lymphatic anomaly(GLA)(全身性リンパ管異常)と呼ばれ、小児、若年者に多く発症し(約

80%)、ゴーハム病(Gorham-Stout disease〔GSD〕)は全年齢から発症する。性差はない。両者合わせて国内では約100例の患者の存在が確認されている。

3) 診療の全体的流れ

血管腫・脈管奇形の診断・治療法は確立しておらず、特に血管腫・血管奇形は慣用的表現である「血管腫」と一括して呼称されることが多いため、治療方針について混乱を招いており、誤った治療が行われることも少なくない。乳児血管腫の多くは自然消退するため、一般に経過観察される。脈管奇形は成長と共に増大する傾向にある。治療としては切除術、硬化療法・塞栓術などが有効であり、特に小さく限局する病変に有効である。硬化療法は欧米では標準的に施行されているが、本邦ではリンパ管奇形(リンパ管腫)以外は保険認可されていない。主たる治療法が認可されていないことは混乱を生じている大きな原因となっている。血管腫・脈管奇形の診療にはその疾患概念の説明、適切な治療法についての指針が求められている。

2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

1) タイトル

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン

2) 目的

血管腫・脈管奇形に関して evidence based medicine (EBM)の手法に基づいて、効果的・効率的診療を整理し、安全性を検証し、体系化し、現時点で最適の治療を行うための指針を作成することを目的とした。以下のアウトカムの改善を目標とする。疼痛、腫脹、整容障害、機能障害など。

3) トピック

静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、毛細血管奇形、混合型脈管奇形、脈管奇形症候群、リンパ管腫症・ゴーハム病、乳児血管腫

4) 想定される利用者、利用施設

利用者：形成外科、皮膚科、小児外科、放射線科、耳鼻咽喉科、病理診断科などの専門医、一般実施医、患者、患者家族、医療従事者ならびに一般市民
施設：大学病院、小児病院、周産期・小児センターなど

5) 既存ガイドラインとの関係

血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013の改訂版となる

6) 重要臨床課題

切除術の有効性

外科的切除は脈管奇形の治療の大きな柱である。全摘除により根治しうるが、悪性病変ではないため必ずしも根治を要さない。外科的切除の目的は整容性、機能性、症状の改善であり、外科切除術による正常組織の損傷や術創の発生などマイナス面とのバランスを重視した術式が選択される。特に体表・軟部など浅層の病変に対しては整容性の問題が大きい。

切除による効果は当然期待できるが、実際には個々の症例に応じて判断されているのが実情である。いかなる場合も切除術が選択され得るのか、選択すべき適応基準は存在するのか、また状況に応じて合併症発生や治癒率、再発率などに差があり、異なる条件で適応を考えるべきであるのか、その有効性は異なるのかなどを文献をもとに検討する。

療法 / 塞栓術の有効性

硬化療法 / 塞栓術は脈管奇形の治療の大きな柱であり、外科的切除と比較して根治性が劣るものの、形態・機能を温存しやすく、症状の改善や病変の縮小が期待できる。特に顔面・頸部の軟部・体表の病変では整容面での利点は大きい。また一般に手術と比較して治療による侵襲が低く、入院期間を短縮できるか、あるいは外来での治療も可能である。

高速の血流を有する動静脈奇形、低速の血流を有する静脈奇形、血流を有さないリンパ管奇形では治療に際しての手技や材料(硬化剤 / 塞栓物質)が異なり、治療成績・合併症は異なる。疾患ごとにその有効性を検討する。

薬物療法、レーザー治療、放射線治療、その他保存的治療の有効性

従来より乳児血管腫に対するステロイド内服、毛細血管奇形に対するレーザー治療は標準的な治療として行われてきた。薬物療法としては近年乳児血管腫に対するプロツカーの有効性や、脈管奇形に対するシロリムスの有効性が報告されている。放射線治療はカサバツハ・メリット症候群をきたした kaposiform hemangioendothelioma に対して有効であった報告があるが、静脈奇形に伴う局所消費性凝固障害が同症候群と混同される傾向にあり、静脈奇形に対する放射線治療は問題視されている。薬物療法、レーザー治療、放射線治療、その他保存的治療の有効性について検討する。

病変の部位による適切な治療の違い

眼窩眼瞼、舌・口腔、顎骨、手指足趾、足底、関節など、病変の部位により治療が難しい場合があり、また治療効果や合併症に違いを生じる可能性がある。部位による適切な治療の違いについて検討する。

症状による適切な治療の違い

同一の疾患であっても、症状により適切な治療の違いを生じる可能性があり、特徴的なあ

るいは特に問題となる症状について、適切な治療を検討する。

適切な治療・検査の時期

脈管奇形は悪性病変ではないため、緊急の改善を要する症状が無い限り、治療・検査を行う時期を選択することが出来る。特に出生時すでに発症している症例においては、早期の経過には個人差が大きく、まれに自然縮小傾向を示す場合もあるが、一方で、急速な腫脹により種々の機能的問題を生ずる場合もある。

外科的切除や血管内治療等の選択には治療の適応となる条件の他に、最良の結果を得るためには、治療によるメリットとデメリットのバランスを十分考える必要がある。現時点ではこれを明確に示すガイドラインは存在しないため、適切な治療時期がいつであるのかをエビデンスを元に検討する。

診断の決め手となる病理診断

血管腫・脈管奇形の診断の多くは臨床診断・画像診断で行われているが、これらで診断困難な場合に病理診断が決め手となることがあり、キーとなる病理診断について検討する。

7) ガイドラインがカバーする範囲

本ガイドラインがカバーする範囲

軟部・体表を主とした血管腫、脈管奇形が対象である。ISSVA 分類に従い、血管腫と脈管奇形を分けて記載する。

血管腫では乳児血管腫を対象とする。その他の血管性腫瘍については適宜記載する。脈管奇形では静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形（リンパ管腫）、毛細血管奇形、混合型脈管奇形、脈管奇形症候群、リンパ管腫症・ゴーハム病等を対象とする。胸腹部臓器など内臓血管奇形単独例は除外しているが、肝血管性病変については取り上げる。

これらの疾患の診断・治療についてを主とした概説、CQ 推奨を作成する。

本ガイドラインがカバーしない範囲

脳神経領域血管奇形単独例。（軟部・体表病変を伴う場合は記載する。）

8) クリニカルクエスチョン（CQ）リスト

- CQ 1 .(新規 CQ) 動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？
- CQ 2 .(旧 CQ 10 改訂) 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 .(旧 CQ 25 改訂) 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 .(旧 CQ 26 改訂) 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 .(新規 CQ) 顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？
- CQ 6 .(新規 CQ) 手指の動静脈奇形の適切な治療は何か？
- CQ 7 .(新規 CQ) 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 .(旧 CQ 17 改訂) 静脈奇形に対するレーザー照射療法は有効か？
- CQ 9 .(旧 CQ 20) 静脈奇形に対する硬化療法は有効か？
- CQ 1 0 .(旧 CQ 31 改訂) 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 1 1 .(新規 CQN 5) 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 1 2 .(旧 CQ 1 3) 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 1 3 .(旧 CQ 1 6) 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 1 4 .(新規 CQN 6) 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 1 5 .(旧 CQ 7) 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 1 6 .(旧 CQ 2 7) 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 1 7 .(旧 CQ 2 9) 乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？
- CQ 1 8 .(旧 CQ 3 2 改訂) 乳児血管腫に対して圧迫療法は有効か？
- CQ 1 9 .(新規 CQ) 乳児血管腫の診断に GLUT-1 免疫染色は有効であるか？
- CQ 2 0 .(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 2 1 .(新規 CQN 8) 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 2 2 .(新規 CQN 3) 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 .(新規 CQN 4) 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 .(旧 CQ 1 9 改訂) 顔面ミクロスティックリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対する硬化療法は有効か？
- CQ 2 5 .(田口班 T1) 腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) に硬化療法は有用か？
- CQ 2 6 .(田口班 T2) 臨床症状の乏しい腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) は治療すべきか？
- CQ 2 7 .(田口班 T3) 難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？
- CQ 2 8 .(田口班 T4) 腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) 治療における治療の合併症はどのよ

うなものか？

CQ 2 9 .(臼井班 U1) 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？

CQ 3 0 .(臼井班 U2) 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 .(臼井班 U3) 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 .(臼井班 U4) 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 .(臼井班 U5) 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ム病に対して有効な治療法は何か？

3. システマティックレビューに関する事項

1) 実施スケジュール

文献検索に 2 か月、文献の選出に 2 か月、エビデンス総体の評価と統合に 1 か月。

2) エビデンスの検索

システマティックレビューチームがキーワードを設定し、文献検索を特定非営利活動法人日本医学図書館協会に依頼する。

利用するエビデンスタイプ

システマティックレビュー(SR)/メタアナリシス(MA)論文、個別研究論文、症例報告、エキスパートオピニオンをこの優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。ただし該当する疾患領域ではエビデンスレベルの高い文献は非常に少ないと予想される。

個別研究論文としては、ランダム化比較試験(RCT)、非ランダム化試験(CCT)、観察研究を検索の対象とする。偶発症など症例報告の検索が必要なものについては、ケースシリーズ、症例報告まで検索対象とする。

利用するデータベース

SR/MA については、英文は Cochrane Review と Pub Med、和文は医中誌とする。個別研究については、英文は Pub Med、和文は医中誌とする。既存の診療ガイドラインについては、英文は Guideline International Network の International Guideline Library、和文は日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds)とする。文献検索期間は 1980～2014 年 9 月末とする。

3) 文献の選択基準，除外基準

RCT や MA、SR 論文が存在すれば採用する。合併症に関しては 1 例報告も除外しない。会議録や本文のない文献は除外する。採用基準を満たす診療ガイドライン、システマティックレビュー論文が存在する場合は、それを第一優先とする。

採用条件を満たす診療ガイドライン、システマティックレビュー論文がない場合は、個別観察研究論文を対象として denovo でシステマティックレビューを実施する。Denovo システマティックレビューでは採用条件を満たす RCT を優先して実施する。

採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。採用条件を満たす観察研究がない場合はシステマティックレビューは実施しない。

4) エビデンスの評価と統合の方法

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に基づき、エビデンス総体の評価と統合を行う。ただし、適当な PICO を設定できない CQ については、キーワードを元に検索した文献を総合的に勘案してエビデンスを評価する。

4. 推奨作成から最終化，公開までに関する事項

1) 推奨作成の基本方針

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 年則って作成する。文献検索を行ってもエビデンスレベルの高い文献はほとんど無いと予想されている。システマティックレビューでは実際に検索を行い、それを確認する。その上で、研究班メンバーを中心としたエキスパート・オピニオンにより推奨文及び解説文を作成し、研究班の作成グループの審議により決定する。推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。

2) 最終化

外部評価を実施する。パブリックコメントを募集して結果を反映させる

3) 外部評価の具体的方法

外部評価者が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。

日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本医学放射線学会、日本 IVR 学会、日本小児外科学会、日本病理学会、日本血管腫血管奇形学会のガイドライン担当部門に科学的妥当性や推奨の適応・実現可能性等につき評価を受ける。

パブリックコメントに対しても同時に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を検討して、対応を決定する。

最終的に Minds の審査を受ける。

4) 公開の予定

外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。

公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。2017年公開の予定である。Web 上で公開する。

以上

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017

(第二版)

目次

総説

1 総論

1 ISSVA 分類

大須賀慶悟 (大阪大学放射線科)

2 画像診断

画像診断 総論

越智純子 (東北大学放射線診断科)

藤川あつ子 (聖マリアンナ医科大学放射線科)

長田周治 (久留米大学放射線科)

野崎太希 (聖路加国際病院放射線科)

画像診断 血管系

越智純子 (東北大学放射線診断科)

藤川あつ子 (聖マリアンナ医科大学放射線科)

長田周治 (久留米大学放射線科)

野崎太希 (聖路加国際病院放射線科)

画像診断 リンパ管系

野坂俊介 (国立成育医療研究センター放射線診療部)

藤川あつ子（聖マリアンナ医科大学放射線科）

3 病理診断

病理診断 血管系

森井英一（大阪大学病態病理学）

堀 由美子（大阪大学病態病理学）

病理診断 リンパ管系

松岡健太郎（北里研究所病院病理診断科）

4 分子生物学

分子生物学 血管系

高倉信幸（大阪大学微生物病研究所環境応答研究部門）

分子生物学 リンパ管系

青木洋子（東北大学臨床分子遺伝学）

梅沢明弘（国立成育医療研究センター再生医療センター）

高橋正貴（国立成育医療研究センター再生医療センター）

2 . 各論

1 乳児血管腫（いちご状血管腫）

倉持 朗（埼玉医科大学皮膚科）

渡邊彰二（埼玉小児医療センター形成外科）

2 毛細血管奇形（単純性血管腫、ポートワイン斑）

中岡啓喜（愛媛大学形成外科）

神人正寿（熊本大学皮膚科）

3 静脈奇形（海綿状血管腫）

林 礼人（順天堂大形成外科）

佐々木 了（札幌斗南病院）

三村秀文（聖マリアンナ医科大学放射線科）

4 動静脈奇形

大須賀慶悟（大阪大学放射線科）

尾崎 峰（杏林大学形成外科・美容外科）

5 リンパ管奇形（リンパ管腫）

藤野明浩（国立成育医療研究センター小児外科）

秋田定伯（長崎大学形成外科）

6 リンパ管腫症／ゴーラム病

小関道夫（岐阜大学小児科）

藤野明浩（国立成育医療研究センター小児外科）

7 脈管奇形症候群

力久直昭（千葉労災病院形成外科）

青木洋子（東北大学臨床分子遺伝学）

野崎太希（聖路加国際病院放射線科）

クリニカルクエスチョン

CQ 1（新規 CQ）．

動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？

大須賀慶悟（大阪大学放射線医学）

CQ 2．（旧 CQ 10 改訂）

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？

尾崎 峰（杏林大学形成外科・美容外科）

CQ 3 .（旧 CQ 25 改訂）

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？

荒井保典（聖マリアンナ医科大学放射線科）

CQ 4 .（旧 CQ 26 改訂）

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？

井上政則（慶應義塾大学放射線診断科）

CQ 5 .（新規 CQ）

顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？

新見康成（聖路加国際病院神経血管内治療科）

CQ 6 .（新規 CQ）

手指の動静脈奇形の適切な治療は何か？

成島三長（東京大学形成外科）

CQ 7 .（新規 CQ）

痛みを訴える静脈奇形にはどのような治療が有効か？

清家志円（大阪大学形成外科）

栗田昌和（杏林大学形成外科・美容外科）

CQ 8 .（旧 CQ 17 改訂）

静脈奇形に対するレーザー照射療法は有効か？

荒牧典子（慶應義塾大学形成外科）

CQ 9 .（旧 CQ 20）

静脈奇形に対する硬化療法は有効か？

橋本一樹（聖マリアンナ医科大学放射線科）

三村秀文（聖マリアンナ医科大学放射線科）

CQ 1 0 .（旧 CQ 31 改訂）

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？

荒井保典（聖マリアンナ医科大学放射線科）

CQ 1 1 .（新規 CQ）

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？

中岡啓喜（愛媛大学形成外科）

力久直昭（千葉労災病院形成外科）

中馬久美子（公立昭和病院）

CQ 1 2 .（旧 CQ 1 3）

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？

中岡啓喜（愛媛大学形成外科）

森 秀樹（愛媛大学形成外科）

CQ 1 3 .（旧 CQ 1 6）

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？

渡辺晋一（帝京大学皮膚科）

CQ 1 4 .（新規 CQ）

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？

倉持 朗（埼玉医科大学皮膚科）

CQ 1 5 .（旧 CQ 7）

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？

立花隆夫（大阪日赤病院皮膚科）

CQ 1 6 . (旧 CQ 2 7)

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？

杠 俊介 (信州大学形成外科)

中岡啓喜 (愛媛大学形成外科)

渡邊彰二 (埼玉小児医療センター形成外科)

CQ 1 7 . (旧 CQ 2 9) 乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？

渡邊彰二 (埼玉小児医療センター形成外科)

中岡啓喜 (愛媛大学形成外科)

杠 俊介 (信州大学形成外科)

CQ 1 8 . (旧 CQ 3 2 改訂)

乳児血管腫に対して圧迫療法は有効か？

山本有紀 (和歌山医科大学皮膚科)

CQ 1 9 . (新規 CQ)

乳児血管腫の診断に免疫染色は有効であるか？

森井英一 (大阪大学病態病理学)

CQ 2 0 . (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？

神人正寿 (熊本大学皮膚科)

CQ 2 1 . (新規 CQ)

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？

岩科裕己 (杏林大学形成外科・美容外科)

栗田昌和 (杏林大学形成外科・美容外科)

CQ 2 2 . (新規 CQ)

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？

藤野明浩(国立成育医療研究センター小児外科)

CQ 2 3 . (新規 CQ)

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？

藤野明浩(国立成育医療研究センター小児外科)

CQ 2 4 . (旧 CQ 1 9 改訂) 顔面ミ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？

秋田定伯(福岡大学形成外科)

藤野明浩(国立成育医療研究センター小児外科)

CQ 2 5 . (新規 CQ)

腹部リンパ管奇形(リンパ管腫)に硬化療法は有用か？

藤野明浩(国立成育医療研究センター小児外科)

CQ 2 6 . (新規 CQ)

臨床症状の乏しい腹部リンパ管奇形(リンパ管腫)は治療すべきか？

上野 滋(東海大学児外科)

CQ 2 7 . (新規 CQ)

難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

小関道夫(岐阜大学小児科)

CQ 2 8 . (新規 CQ)

腹部リンパ管奇形(リンパ管腫)治療における治療の合併症はどのようなものか？

上野 滋(東海大学児外科)

CQ 2 9 . (新規 CQ)

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?

藤野明浩(国立成育医療研究センター小児外科)

CQ30.(新規CQ)

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?

上野 滋(東海大学児外科)

CQ31.(新規CQ)

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?

藤野明浩(国立成育医療研究センター小児外科)

CQ32.(新規CQ)

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?

藤野明浩(国立成育医療研究センター小児外科)

CQ33.(新規CQ)

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?

小関道夫(岐阜大学小児科)

ガイドラインサマリー

CQ と推奨の一覧

CQ 1

動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？

推奨文：動静脈奇形に対する血管内治療あるいは手術の治療開始時期は、症状の進行期や進展範囲に応じて合併症リスクとも照らし合わせて個別に判断が必要である。

推奨の強さ 2

エビデンス D

CQ 2 .(旧 CQ 10 改訂)

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？

推奨文：植皮による創閉鎖では皮弁による再建と比較して動静脈奇形の再発(再増大)が多いかは明らかでない。

推奨の強さ 2

エビデンス D

CQ 3 .(旧 CQ 25 改訂)

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？

推奨文：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、治療効果が低く再発が多い可能性がある。また、再発時には側副血行路の発達により治療困難となる可能性がある。そのため、原則的には行うべきではないと考えられる。

推奨の強さ 2 行わないことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ 4 .(旧 CQ 26 改訂)

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？

推奨文：切除術の適切な実施時期は、塞栓後 3 日(72 時間)以内が推奨される。間隔が長期的になると、塞栓した血管の再開通、側副血行路の発達が生じ、術中大量出血の危険が高まる可能性がある。また塞栓後に病変の増大をきたし手術が困難になる報告がある。

推奨の強さ 2
エビデンス D

CQ5 .

顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？

推奨文：手術単独療法は勧められないが、血管内塞栓術（硬化療法を含む）との併用は症例によっては勧められる。

放射線治療は勧められない。

血管内塞栓術（硬化療法を含む）は、単独ないし術前療法として勧められる。

推奨の強さ 2
エビデンス D

CQ6 .

手指の動静脈奇形の適切な治療は何か？

推奨文：塞栓術あるいは硬化療法は疼痛などの症状緩和が得られるため有効だが、手指壊死や神経障害のリスクがあるため十分な検討を要する。外科的切除において、部分切除は増大の可能性が高いため、全切除を推奨する。時に手指切断に至ることがある。

推奨の強さ 2
エビデンス D

CQ7 .

痛みを訴える静脈奇形にはどのような治療が有効か？

推奨文：病変の部位、大きさまたは症状に応じて、圧迫、経口アスピリン、低分子量ヘパリンなどの保存的治療をはじめ、硬化療法、外科的切除などがそれぞれ奏功するとされる。血管内レーザー治療、経皮的凍結療法および光線力学的療法の有効性も示唆されている。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス D

CQ8 .(旧 CQ 17 改訂)

静脈奇形に対するレーザー照射療法は有効か？

推奨文：病変の部位・大きさ・症状にあわせてレーザーの種類を選択すれば、静脈奇形

に対するレーザー治療は有効な治療選択肢となり得る。症例ごとにレーザー治療による正味の利益がコストや資源に見合ったものなのか、硬化療法や切除術など他の治療法と比較検討することを勧める。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス C

CQ 9 . (旧 CQ 20)

静脈奇形に対する硬化療法は有効か？

推奨文：静脈奇形に対する硬化療法は、症状の改善、病変の縮小のために有効であり、推奨される。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ 1 0 . (旧 CQ 31 改訂)

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？

推奨文：多くの報告で静脈奇形と血管性腫瘍の混在が疑われ、治療効果の判断ができない。また、晩期合併症として、悪性腫瘍の発症や成長障害、機能障害が報告されていることから、安易に施行するべきではない。

推奨の強さ 2 行わないことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ 1 1 .

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？

推奨文：毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は顔面、頸部ではその他の部位に比べ有効性が高く、四肢では色素沈着などの合併症を来しやすい可能性がある。

推奨の強さ 2

エビデンス C

CQ 1 2 . (旧 CQ 1 3)

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？

推奨文：色素レーザー照射は毛細血管奇形の治療法として一定の効果が確立されているが、治療後の経過が長いほど再発率が高くなる可能性がある。

推奨の強さ 2
エビデンス C

CQ13 . (旧 CQ16)

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？

推奨文：1歳前のレーザー治療が有効性が高い可能性があり、できるだけ早期に治療を開始することを選択肢の一つとして提案する。

推奨の強さ 2
エビデンス D

CQ14 .

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？

推奨文：慎重な観察の下に投与されるのであれば、プロプラノロール内服療法は乳児血管腫に対し第1選択となる可能性のある薬剤である。

推奨の強さ 1 行うことを強く推奨する。
エビデンス A

CQ15 . (旧 CQ7)

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？

推奨文：潰瘍形成に対し、プロプラノロール投与を行うことを推奨する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス C

推奨文：潰瘍形成に対し、抗菌薬局所投与、抗菌薬全身投与を行うことを推奨する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス D

推奨文：潰瘍形成に対し、ドレッシング材の使用を推奨する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス D

推奨文：潰瘍形成に対するレーザー治療は、一部の症例には効果のある可能性もあるが、エビデンスが十分であるとは現時点では言い難い。

推奨の強さ 2 行わないことを弱く推奨する。

エビデンス D

推奨文：潰瘍形成に対し、ステロイド全身投与は行わないことを推奨する。

推奨の強さ 2 行わないことを弱く推奨する。

エビデンス D

推奨文：潰瘍形成に対し、血小板由来成長因子製剤の使用は症例の集積が少なく、判断不能である。

推奨の強さ 推奨なし。

エビデンス D

CQ 1 6 . (旧 CQ 2 7)

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？

推奨文：ステロイドによる治療は、血管腫の早期退縮に有効である。局所注射と全身投与との間に有効性の有意差は認めないが、局所注射では眼球周囲といった投与部位、全身投与では高血圧や成長遅延などの合併症に留意が必要である。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス B

CQ 1 7 . (旧 CQ 2 9)

乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？

推奨文：プラセボと比較した報告がない点と、全身的に投与される薬剤と比べて改善度が低いことに留意する必要があるが、合併症のリスクのない乳児血管腫に対する治療としては、副作用が少ない薬剤を選択すれば外用療法は治療の選択肢のひとつになりうる。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス C

CQ 1 8 . (旧 CQ 3 2 改訂)

乳児血管腫に対して圧迫療法は有効か？

推奨文：個々の症例に応じた圧迫方法を選択する必要性はあるが、熟練者が皮膚障害や局所・周囲の発育障害に十分注意しながら行うことを条件に選択肢にしても良い。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス D

CQ19 .

乳児血管腫の診断に GLUT-1 免疫染色は有効であるか？

推奨文：Glucose transporter 1 (GLUT-1)の免疫染色は乳児血管腫の proliferating phase、involuting phase、involved phase いずれの時期でも陽性であり、感度、特異度ともに高く、臨床的診断が困難な場合は乳児血管腫の診断に免疫染色は有用である。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス C

CQ20 .

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？

推奨文：血液検査や便潜血検査によるスクリーニングを、出来るだけ早期から行うことを推奨する。消化管出血が疑われた場合、小児例での出血源の同定には内視鏡検査や赤血球シンチグラフィー (99mTc - 標識赤血球)、SPECT-CT 検査の有用性が報告されている。スクリーニングで異常がなく、本症の診断や将来の出血リスク評価のための消化管病変の検索を行う場合、その時期に一定の基準は無い。過去の報告において消化管病変を検出し得た検査の中では、CT や MRI が比較的低侵襲にかつ早期から施行できる可能性がある。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。
エビデンス D

CQ21 .

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？

推奨文：脚長差が比較的小さい場合には補高による対処が推奨される。大きい場合には、側彎などにより歩行障害を生じるため成長期には骨端線閉鎖を目的とした外科的治療が行われる。追加の方法として大腿骨や脛骨の短縮術が施行されることもある。健側の骨延長術が脚長差の是正に有効であるとされる。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ 2 2 .

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？

推奨文：有効な治療法のひとつであるが、整容性、生命予後、機能的予後、切除可能性、再発・合併症発生の可能性を総合的に検討して選択すべきである。

推奨の強さ 2

エビデンス D

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？

推奨文：適切な手術時期は推奨できず、個々の症例の状況に応じた判断が必要である。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する

エビデンス D

CQ 2 4 . (旧 CQ 1 9 改訂)

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

推奨文：硬化療法に使用されている薬剤は多岐に渡り、異なる薬剤の比較、投与方法や投与回数についてコンセンサスは形成されていないが、種々の症状や機能的な面、整容性について改善を認める。その一方で機能損傷などの合併症も報告されている。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ 2 5 .

腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）に硬化療法は有用か？

推奨文：有用であるという報告も多数あるが、治療による合併症のリスクがあり、外科的切除の可否や硬化剤の選択を含め、慎重な判断が求められる。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する

エビデンス D

CQ 2 6 .

臨床症状の乏しい腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）は治療すべきか？

推奨文：治療による合併症のリスクがあるため、増大傾向がある場合や症状が出現した場合に治療介入を考慮することを提案する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ 2 7 .

難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

推奨文：絶食、高カロリー輸液、MCT（Medium Chain Triglyceride）などの保存的治療を行い、効果がない場合には内科的治療、硬化療法、外科的治療なども考慮される。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ 2 8 .

腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）治療における治療の合併症はどのようなものか？

推奨文：腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）の治療により発生する合併症には、硬化療法では腸閉塞、出血、疼痛、血尿、乳び漏出、外科療法では創部感染、腸閉塞、出血、乳び漏出などの他、下大静脈閉塞、大量腸切除など重篤な合併症がある。

推奨の強さ 推奨なし。

エビデンス D

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？

推奨文：マクロシスティックタイプでは硬化療法、ミクロシスティックタイプでは外科的切除が有効であるが合併症率が比較的高いため、個々の状況により治療法を選択すべきである。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

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？

推奨文：気道周囲のリンパ管奇形(リンパ管腫)では、乳児期から呼吸障害をきたすリスクがあるが硬化療法による気道狭窄が増悪しやすい。特に気道狭窄リスクが高いと判断されるときや症状が出現したときは、気道確保を含めた十分な準備のうえで硬化療法を行うことを提案する。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ3 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？

推奨文：

病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。ただし、全摘は困難であることが多く、合併症や再発の可能性も考慮して、慎重に判断することが求められる。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ3 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？

推奨文：

保存的療法が無効な乳び胸水に対して胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的介入は有効なことがある。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

CQ3 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ハム病に対して有効な治療法は何か？

推奨文：外科的治療の他、硬化療法、放射線治療、栄養療法、薬物療法などの治療がなされているが、現時点で単独でエビデンスレベルの高い有効な治療法は存在しない。個々の症状に応じて合併症、副作用を考慮して選択するべきである。

推奨の強さ 2 行うことを弱く推奨する。

エビデンス D

■ 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ()				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に関する事項

A. 脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形) 診断基準 (該当する項目に☑を記入する)

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、 理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの	1.該当 2.非該当 3.不明
<input type="checkbox"/> 静脈奇形(海綿状血管腫) <input type="checkbox"/> 動静脈奇形 <input type="checkbox"/> リンパ管奇形(リンパ管腫) <input type="checkbox"/> リンパ管腫症・ゴーハム病 <input type="checkbox"/> 毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑) <input type="checkbox"/> 混合型脈管奇形(混合型血管奇形)	

鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
1.血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患： <input type="checkbox"/> 乳児血管腫(イチゴ状血管腫) <input type="checkbox"/> 血管肉腫	
2.明らかな後天性病変： <input type="checkbox"/> 静脈瘤 <input type="checkbox"/> リンパ浮腫 <input type="checkbox"/> 外傷性・医原性動静脈瘻 <input type="checkbox"/> 動脈瘤	

B. 細分類 リンパ管腫症/ゴーハム病 診断基準

(1) 主要所見	
a)骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)	1.該当 2.非該当 3.不明
b)肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、またはリンパ液貯留	1.該当 2.非該当 3.不明
c)肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または腹腔内にリンパ液貯留	1.該当 2.非該当 3.不明
(2) 病理学的所見	
組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。腫瘍性の増殖は認めない。	1.該当 2.非該当 3.不明

除外疾患

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
<input type="checkbox"/> リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患 <input type="checkbox"/> 悪性新生物による溶骨性疾患 <input type="checkbox"/> 遺伝性先端骨溶解症 <input type="checkbox"/> 特発性多中心性溶骨性腎症 <input type="checkbox"/> 遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患	

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

<input type="checkbox"/> A. を満たし、鑑別疾患を除外した上で、B (1) の a) ~c) のうち 1 つ以上の主要所見を満たし、(2) の病理所見を認める
<input type="checkbox"/> A. を満たし、鑑別疾患を除外した上で、B (1) の a) ~c) のうち 1 つ以上の主要所見を満たし、病理検査が困難な症例で、臨床的に除外疾患を全て否定できる
<input type="checkbox"/> いずれにも該当しない

(特記事項) 皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。リンパ管奇形(リンパ管腫)が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

■ 発症と経過 (該当する項目に☑を記入する)

症状 (複数回答可)			
<input type="checkbox"/> 骨溶解 <input type="checkbox"/> 骨痛 <input type="checkbox"/> 骨変形 <input type="checkbox"/> 病的骨折 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 四肢短縮 <input type="checkbox"/> リンパ浮腫 <input type="checkbox"/> リンパ漏 <input type="checkbox"/> 胸水 <input type="checkbox"/> 縦隔浸潤 <input type="checkbox"/> 肺浸潤 <input type="checkbox"/> 肺嚢胞 <input type="checkbox"/> 胸膜炎 <input type="checkbox"/> 心嚢水 <input type="checkbox"/> 心膜炎 <input type="checkbox"/> 心不全 <input type="checkbox"/> 腹水 <input type="checkbox"/> 腹腔内リンパ管腫 <input type="checkbox"/> 肝臓病変 <input type="checkbox"/> 脾臓病変 <input type="checkbox"/> その他 (具体的に)			
発症もしくは、悪化の原因 (原因として考えられるものは全て挙げてください)			1. あり 2. なし 3. 不明
<input type="checkbox"/> 感染症 <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> その他 (具体的に)			
骨病変の部位と病変数 (ない場合は記載不要) (例: 側頭骨に 3 cm 大の骨溶解が 2 個)			
病変 ()			
骨病変の X 線写真の所見 (ない場合は記載不要)			
<input type="checkbox"/> 骨皮質欠損 <input type="checkbox"/> 髄質の溶解 <input type="checkbox"/> 病的骨折 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> その他 (具体的に)			
病理学的所見 (生検部位) (免疫染色など含め、根拠となった所見について記載する)			
所見 ()			
進行度 (過去 1 年間)			
<input type="checkbox"/> かなり進行 <input type="checkbox"/> やや進行 <input type="checkbox"/> 進行せず <input type="checkbox"/> 改善 その具体的な所見 ()			
血液凝固系検査異常の有無 (過去 1 年間) (検査異常有りの場合は、最悪化時の検査値を入力)			1. あり 2. なし 3. 不明
血小板数	× 10 ⁴ /μL	FDP	μg/mL
D ダイマー	ng/mL	Fib	mg/dL
その他			
出血症状の有無 (過去 1 年間)			1. あり 2. なし 3. 不明
ありの場合は、具体的な症状、所見 ()			

■ 治療その他

治療内容 (この 1 年間で行った治療を全て記入する)			
薬物療法			1. 実施 2. 未実施 3. 不明
薬名 () 投与量 () 治療期間 西暦 年 月 ~ 西暦 年 月 治療効果 1. 著効 2. 有効 3. 反応あり、やや有効 4. 不変 5. 判断できない 所見など ()			
外科的治療			1. 実施 2. 未実施 3. 不明
行った手術名 () 治療効果 1. 著効 2. 有効 3. 反応あり、やや有効 4. 不変 5. 判断できない 所見など ()			
放射線治療			1. 実施 2. 未実施 3. 不明
照射方法 () 照射量: Gy 治療効果 1. 著効 2. 有効 3. 反応あり、やや有効 4. 不変 5. 判断できない 所見など ()			

栄養療法	1. 実施 2. 未実施 3. 不明
治療名 () 治療効果 1. 著効 2. 有効 3. 反応あり、やや有効 4. 不変 5. 判断できない 所見など ()	
その他の治療	1. 実施 2. 未実施 3. 不明
治療名 () 治療効果 1. 著効 2. 有効 3. 反応あり、やや有効 4. 不変 5. 判断できない 所見など ()	

治療効果については、以下の基準を参考に判定し、根拠となった所見なども併記すること

1. 著効 (その治療によって明らかに改善、寛解状態となった。腫瘍サイズ、もしくは改善率が50%以上)
2. 有効 (ある程度の効果があったが、寛解とはなっていない。腫瘍サイズ、もしくは改善率が10~50%)
3. 反応あり、やや有効 (やや症状の改善を認めたが、有効までとはいえない。改善率が0~10%)
4. 不変 (その治療による症状の改善を認めなかった。改善率0%)
5. 判断できない (その治療によって、症状が改善したか、していないか判断できない場合)

■ 重症度分類に関する事項

modified Rankin Scale (mRS)

0. まったく症候がない 1. 症候はあるが明らかな障害はない (日常の勤めや活動が行える)
2. 軽度の障害 (発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)
3. 中等度の障害 (何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える) 4. 中等度から重度の障害 (歩行や身体的要求には介助が必要である)
5. 重度の障害 (寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする)

食事・栄養

0. 症候なし 1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする 3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
4. 補助的な非経口的栄養摂取 (経管栄養、中心静脈栄養など) を必要とする 5. 全的に非経口的栄養摂取に依存している

呼吸

0. 症候なし 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

■ 人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ記入)

使用の有無	1. あり		
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1. あり 2. なし
種類	1. 気管切開孔を介した人工呼吸器 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 現在は未施行		
生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	整容	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	トイレ動作 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	歩行 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能	着替え <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	排尿コントロール <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日: 西暦 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・ 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・ 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・ 診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・ 審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

■ 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ()				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に関する事項

A. 脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形) 診断基準(該当する項目に☑を記入する)

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、 理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの	1.該当 2.非該当 3.不明
<input type="checkbox"/> 静脈奇形(海綿状血管腫) <input type="checkbox"/> 動静脈奇形 <input type="checkbox"/> リンパ管奇形(リンパ管腫) <input type="checkbox"/> リンパ管腫症・ゴーム病 <input type="checkbox"/> 毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑) <input type="checkbox"/> 混合型脈管奇形(混合型血管奇形)	

鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
1.血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患： <input type="checkbox"/> 乳児血管腫(イチゴ状血管腫) <input type="checkbox"/> 血管肉腫	
2.明らかな後天性病変： <input type="checkbox"/> 静脈瘤 <input type="checkbox"/> リンパ浮腫 <input type="checkbox"/> 外傷性・医原性動静脈瘻 <input type="checkbox"/> 動脈瘤	

B. 細分類 頸部顔面巨大リンパ管奇形(リンパ管腫) 診断基準(該当する項目に☑を記入する)

※巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとし、手掌大とは患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす

1. 理学的所見	
頸部顔面に圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 画像所見	
病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、頸部顔面の病変が患者の手掌大以上である。	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
検査方法 <input type="checkbox"/> 超音波 <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CT	
3. 嚢胞内容液所見：リンパ(液)として矛盾がない	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
4. 鑑別診断	
以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明
<input type="checkbox"/> 奇形腫 <input type="checkbox"/> 静脈奇形(海綿状血管腫) <input type="checkbox"/> 被角血管腫 <input type="checkbox"/> 他の水疱性・嚢胞性疾患(ガマ腫、正中頸嚢胞) <input type="checkbox"/> 単房性巨大嚢胞のみからなるもの	
5. 補助所見	
(a) 理学的所見	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
<input type="checkbox"/> 深部にあり外観上明らかでない	

<input type="checkbox"/> 皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇シカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める	
<input type="checkbox"/> 経過中病変の膨らみや硬度は増減する	
<input type="checkbox"/> 感染や内出血により急激な腫脹や疼痛をきたす	
<input type="checkbox"/> 病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認める	
(b)病理学的所見	
肉眼的には、水様ないし乳汁様内容を有し、多嚢胞状または海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
(c)嚢胞内容液所見	
嚢胞内に血液を混じる	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー>

A. を満たし、鑑別疾患を除外した上で、生下時から存在し、Bの1.2.3.4.のすべての所見を認める	1. 該当 2. 非該当
--	--------------

症状の概要、経過、特記すべき事項など

■ 臨床所見 (該当する項目に☑を記入する)

身長・体重	身長 () cm	体重 () kg
疾患部位 (複数選択可)		
【頭頸部表在】		【頭頸部深部】
頭部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	上下口唇 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	眼窩内 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
前額部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	下顎後窩 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	口腔内頬粘膜下 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
眉部・上眼瞼 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	顎下部 (前頸三角上部) <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	舌内 <input type="checkbox"/> あり
鼻部 <input type="checkbox"/> あり	前頸部 (前頸三角下部) <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	喉頭蓋・披裂部・声帯 <input type="checkbox"/> あり
頬部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	側頸部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	咽頭後壁 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
耳下腺部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	後頸部 (後頸下三角) <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	頸部気管内 <input type="checkbox"/> あり
耳介 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	鎖骨上窩 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	頭蓋内 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
その他の疾患部位 (複数選択可)		1. あり 2. なし 3. 不明
<input type="checkbox"/> 腋窩 <input type="checkbox"/> 縦隔 <input type="checkbox"/> 胸部 (表在) <input type="checkbox"/> 上肢 <input type="checkbox"/> 腹腔内・後腹膜 <input type="checkbox"/> 腹部 (表在) <input type="checkbox"/> 背部 (表在) <input type="checkbox"/> 鼠径部 <input type="checkbox"/> 臀部 <input type="checkbox"/> 下肢 <input type="checkbox"/> その他 ()		
大きさ (長径) (多数の場合最大の病変) cm と手掌の何倍か、の2つの方法で教えてください		
<input type="checkbox"/> 30cm 以上 <input type="checkbox"/> 20cm 以上 30cm 未満 <input type="checkbox"/> 15cm 以上 20cm 未満 <input type="checkbox"/> 10cm 以上 15cm 未満 <input type="checkbox"/> 5cm 以上 10cm 未満 <input type="checkbox"/> 5cm 未満 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 手掌の5倍以上 <input type="checkbox"/> 3倍以上5倍未満 <input type="checkbox"/> 2倍以上3倍未満 <input type="checkbox"/> 2倍未満 <input type="checkbox"/> その他 ()		
受診時および既往症状 (複数選択可)		1. あり 2. なし 3. 不明
<input type="checkbox"/> 痛み <input type="checkbox"/> 腫れ <input type="checkbox"/> 潰瘍 <input type="checkbox"/> リンパ漏 <input type="checkbox"/> 感染 <input type="checkbox"/> 出血 <input type="checkbox"/> 整容障害 <input type="checkbox"/> 機能的障害 (<input type="checkbox"/> a. 知覚 <input type="checkbox"/> b. 運動 <input type="checkbox"/> c. 視覚 <input type="checkbox"/> d. 聴覚 <input type="checkbox"/> e. 平衡 <input type="checkbox"/> f. 音声機能 <input type="checkbox"/> g. 心臓機能 <input type="checkbox"/> h. 神経または精神障害) <input type="checkbox"/> その他 ()		
病変の外観 (最終診察時 (現在) の状況。体幹は肌着用状態で)		
<input type="checkbox"/> 非常に目立つ <input type="checkbox"/> すぐわかる <input type="checkbox"/> よく見るとわかる <input type="checkbox"/> わからない		
外科的切除の可能性 (病変が残存している場合)		
<input type="checkbox"/> 切除による改善の余地あり (合併症リスク小) <input type="checkbox"/> 切除による改善の余地あり (合併症リスク大) <input type="checkbox"/> 切除は不可能ではないが、合併症を考慮すると選択しにくい <input type="checkbox"/> 切除による改善が見込めない		
病変のタイプ		1. あり 2. なし 3. 不明
<input type="checkbox"/> 嚢胞型 (マクロシスティック) である <input type="checkbox"/> 嚢胞型ではない (海綿状、ミクロシスティック、混合型等)		

■治療その他（該当する項目に☑を記入する）

当該施設での治療歴（治療回数） [複数選択可]	1. あり 2. なし 3. 不明
<input type="checkbox"/> 外科手術（切除、再建等）（ 回） <input type="checkbox"/> 硬化療法（ 回） <input type="checkbox"/> 塞栓術（ 回） <input type="checkbox"/> レーザー治療 （ 回） <input type="checkbox"/> 薬物療法 薬剤名（自由記載 [複数可]： ） <input type="checkbox"/> 放射線治療（ ） <input type="checkbox"/> その他（治療名 ）： 回）	
有効であった治療（自由記載 [複数可]）	1. あり 2. なし 3. 不明
（ ）	
転帰※（腫瘍体積と症状の両者を記入する）	
腫瘍の体積 <input type="checkbox"/> 治癒・消失 <input type="checkbox"/> 著明に縮小 <input type="checkbox"/> 軽度縮小 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増大 <input type="checkbox"/> 判断できない <input type="checkbox"/> その他（ ）	
主な症状1（ ） <input type="checkbox"/> 治癒・消失 <input type="checkbox"/> 著明に改善 <input type="checkbox"/> 軽度改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 判断できない <input type="checkbox"/> その他（ ）	
主な症状2（ ） <input type="checkbox"/> 治癒・消失 <input type="checkbox"/> 著明に改善 <input type="checkbox"/> 軽度改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 判断できない <input type="checkbox"/> その他（ ）	

※転帰については治療歴があれば当該施設での治療開始前と比較し、無治療の場合は初診時と比較する。

以下の記載を参考にして判定する。

転帰（腫瘍の体積）
治癒・消失（腫瘍のほぼ消失）
著明に縮小（腫瘍体積の縮小率が50%以上）
軽度縮小（腫瘍体積の縮小率が50%未満）
不変（腫瘍体積の縮小率がほぼ0%）
増大（腫瘍体積の明らかな増大）
転帰（症状） [症状の改善率は可能であればVAS (visual analog scale)、NRS (numerical rating scale) や重症度などを参考にする]
治癒・消失（症状のほぼ消失）
著明に改善（症状の改善率が50%以上）
軽度改善（症状の改善率が50%未満）
不変（症状の改善率がほぼ0%）
悪化（症状の明らかな悪化）

■重症度分類に関する事項

modified Rankin Scale (mRS)

0. まったく症候がない 1. 症候はあっても明らかな障害はない（日常の勤めや活動は行える）
2. 軽度の障害（発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える）
3. 中等度の障害（何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える） 4. 中等度から重度の障害（歩行や身体的要求には介助が必要である）
5. 重度の障害（寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする）

食事・栄養

0. 症候なし 1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする 3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする 5. 全的に非経口的栄養摂取に依存している

呼吸

0. 症候なし 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

聴覚（該当する項目に☑を記入する）

<input type="checkbox"/> 0：25dBHL 未満（正常）
<input type="checkbox"/> 1：25dBHL 以上 40dBHL 未満（軽度難聴）
<input type="checkbox"/> 2：40dBHL 以上 70dBHL 未満（中等度難聴）
<input type="checkbox"/> 3：70dBHL 以上 90dBHL 未満（高度難聴）
<input type="checkbox"/> 4：90dBHL 以上（重度難聴）
※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断

視覚

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
---------------------	--------------------

出血、感染（該当する項目に☑を記入する）

出血	
<input type="checkbox"/> 0. 症候なし	
<input type="checkbox"/> 1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える	
<input type="checkbox"/> 2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える	
<input type="checkbox"/> 3. 出血の治療のため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療により出血予防・止血が得られるもの	
<input type="checkbox"/> 4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの	
<input type="checkbox"/> 5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの	
感染	
<input type="checkbox"/> 0. 症候なし	
<input type="checkbox"/> 1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える	
<input type="checkbox"/> 2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える	
<input type="checkbox"/> 3. 感染・蜂窩織炎の治療のため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの	
<input type="checkbox"/> 4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの	
<input type="checkbox"/> 5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの	

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1.あり		
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし
種類	1.気管切開孔を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行		
生活状況	食事 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 整容 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 入浴 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 階段昇降 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能 排便コントロール <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動 トイレ動作 歩行 着替え 排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

■ 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ()				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に関する事項

A. 脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形) 診断基準(該当する項目に☑を記入する)

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、 理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの	1.該当 2.非該当 3.不明
<input type="checkbox"/> 静脈奇形(海綿状血管腫) <input type="checkbox"/> 動静脈奇形 <input type="checkbox"/> リンパ管奇形(リンパ管腫) <input type="checkbox"/> リンパ管腫症・ゴーム病 <input type="checkbox"/> 毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑) <input type="checkbox"/> 混合型脈管奇形(混合型血管奇形)	

鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
1.血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患： <input type="checkbox"/> 乳児血管腫(イチゴ状血管腫) <input type="checkbox"/> 血管肉腫	
2.明らかな後天性病変： <input type="checkbox"/> 静脈瘤 <input type="checkbox"/> リンパ浮腫 <input type="checkbox"/> 外傷性・医原性動静脈瘻 <input type="checkbox"/> 動脈瘤	

B. 細分類 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変) 診断基準(該当する項目に☑を記入する)

1. 画像検査所見	
頸部・口腔・咽頭の3つの領域にわたってびまん性かつ連続性に、拡張または集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられるが、血栓や石灰化を伴うことがある。 <input type="checkbox"/> 病変が患者の手掌大以上の大きさである (※手掌大とは患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす) <input type="checkbox"/> 静脈性病変であることが確認できる	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
検査方法 <input type="checkbox"/> 超音波 <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> 血管造影(直接穿刺造影あるいは静脈造影) <input type="checkbox"/> CT	
2. 理学的所見	
腫瘍状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。病変部の下垂にて膨満し、拳上により虚脱する。	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 病理所見	
拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー>

A. を満たし、鑑別疾患を除外した上で、B の 1. で病変の存在の確認と質的診断ができる。

A. を満たし、鑑別疾患を除外した上で、B の 1. で病変の存在を確認でき、2. または 3. で質的診断ができる。

いずれにも該当しない

症状の概要、経過、特記すべき事項など

■ 臨床所見 (該当する項目に☑を記入する)

身長・体重 身長 () cm 体重 () kg

疾患部位 (複数選択可)

【頭頸部表在】		【頭頸部深部】	
頭部	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	上下口唇	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
前額部	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	下顎後窩	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
眉部・上眼瞼	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	顎下部 (前頸三角上部)	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
鼻部	<input type="checkbox"/> あり	前頸部 (前頸三角下部)	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
頬部	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	側頸部	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
耳下腺部	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	後頸部 (後頸下三角)	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
耳介	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	鎖骨上窩	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
眼窩内		<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	
口腔内頬粘膜下		<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	
舌内		<input type="checkbox"/> あり	
喉頭蓋・披裂部・声帯		<input type="checkbox"/> あり	
咽頭後壁		<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	
頸部気管内		<input type="checkbox"/> あり	
頭蓋内		<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	

その他の疾患部位 (複数選択可) 1. あり 2. なし 3. 不明

腋窩 縦隔 胸部 (表在) 上肢 腹腔内・後腹膜 腹部 (表在) 背部 (表在) 鼠径部 臀部 下肢

その他 ()

大きさ (長径) (多数の場合最大の病変) cm と手掌の何倍か、の 2 つの方法で教えてください

30cm 以上 20cm 以上 30cm 未満 15cm 以上 20cm 未満 10cm 以上 15cm 未満

5cm 以上 10cm 未満 5cm 未満 その他 ()

手掌の 5 倍以上 3 倍以上 5 倍未満 2 倍以上 3 倍未満 2 倍未満 その他 ()

受診時および既往症状 (複数選択可) 1. あり 2. なし 3. 不明

痛み 腫れ 潰瘍 リンパ漏 感染 出血 整容障害

機能的障害 (a. 知覚 b. 運動 c. 視覚 d. 聴覚 e. 平衡 f. 音声機能 g. 心臓機能 h. 神経または精神障害)

その他 ()

病変の外観 (最終診察時 (現在) の状況。体幹は肌着着用状態で)

非常に目立つ すぐわかる よく見るとわかる わからない

外科的切除の可能性 (病変が残存している場合)

切除による改善の余地あり (合併症リスク小) 切除による改善の余地あり (合併症リスク大)

切除は不可能ではないが、合併症を考慮すると選択しにくい 切除による改善が見込めない

■ 治療その他 (該当する項目に☑を記入する)

当該施設での治療歴 (治療回数) (複数選択可) 1. あり 2. なし 3. 不明

外科手術 (切除、再建等) (回) 硬化療法 (回) 塞栓術 (回)

レーザー治療 (回) 薬物療法 薬剤名 (自由記載 [複数可]:)

放射線治療 () その他 (治療名 ; 回)

有効であった治療 (自由記載 [複数可]) 1. あり 2. なし 3. 不明

()

転帰※ (腫瘍体積と症状の両者を記入する)

腫瘍の体積 治癒・消失 著明に縮小 軽度縮小 不変 増大 判断できない その他 ()

主な症状 1 () 治癒・消失 著明に改善 軽度改善 不変 悪化 判断できない その他 ()

主な症状 2 () 治癒・消失 著明に改善 軽度改善 不変 悪化 判断できない その他 ()

※転帰については治療歴があれば当該施設での治療開始前と比較し、無治療の場合は初診時と比較する。

以下の記載を参考にして判定する。

転帰（腫瘍の体積）	
治癒・消失（腫瘍のほぼ消失）	
著明に縮小（腫瘍体積の縮小率が50%以上）	
軽度縮小（腫瘍体積の縮小率が50%未満）	
不変（腫瘍体積の縮小率がほぼ0%）	
増大（腫瘍体積の明らかな増大）	
転帰（症状） [症状の改善率は可能であればVAS（visual analog scale）、NRS（numerical rating scale）や重症度などを参考にする]	
治癒・消失（症状のほぼ消失）	
著明に改善（症状の改善率が50%以上）	
軽度改善（症状の改善率が50%未満）	
不変（症状の改善率がほぼ0%）	
悪化（症状の明らかな悪化）	

■ 重症度分類に関する事項

modified Rankin Scale（mRS）

- まったく症候がない
1. 症候はあっても明らかな障害はない（日常の勤めや活動は行える）
2. 軽度の障害（発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える）
3. 中等度の障害（何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える）
4. 中等度から重度の障害（歩行や身体的要求には介助が必要である）
5. 重度の障害（寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする）

食事・栄養

0. 症候なし
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している

呼吸

0. 症候なし
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

聴覚（該当する項目に☑を記入する）

- 0：25dBHL 未満（正常）
- 1：25dBHL 以上 40dBHL 未満（軽度難聴）
- 2：40dBHL 以上 70dBHL 未満（中等度難聴）
- 3：70dBHL 以上 90dBHL 未満（高度難聴）
- 4：90dBHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断

視覚

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満

1. 該当 2. 非該当 3. 不明

出血、感染（該当する項目に☑を記入する）

出血
<input type="checkbox"/> 0. 症候なし
<input type="checkbox"/> 1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
<input type="checkbox"/> 2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
<input type="checkbox"/> 3. 出血の治療のため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療により出血予防・止血が得られるもの
<input type="checkbox"/> 4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
<input type="checkbox"/> 5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

感染
<input type="checkbox"/> 0. 症候なし
<input type="checkbox"/> 1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
<input type="checkbox"/> 2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
<input type="checkbox"/> 3. 感染・蜂窩織炎の治療のため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
<input type="checkbox"/> 4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
<input type="checkbox"/> 5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし	
種類	1.気管切開孔を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事 整容 入浴 階段昇降 排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動 トイレ動作 歩行 着替え 排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

■ 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ()				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に関する事項

A. 脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形) 診断基準(該当する項目に☑を記入する)

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、 理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの	1.該当 2.非該当 3.不明
<input type="checkbox"/> 静脈奇形(海綿状血管腫) <input type="checkbox"/> 動静脈奇形 <input type="checkbox"/> リンパ管奇形(リンパ管腫) <input type="checkbox"/> リンパ管腫症・ゴーハム病 <input type="checkbox"/> 毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑) <input type="checkbox"/> 混合型脈管奇形(混合型血管奇形)	

鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
1.血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患： <input type="checkbox"/> 乳児血管腫(イチゴ状血管腫) <input type="checkbox"/> 血管肉腫	
2.明らかな後天性病変： <input type="checkbox"/> 静脈瘤 <input type="checkbox"/> リンパ浮腫 <input type="checkbox"/> 外傷性・医原性動静脈瘻 <input type="checkbox"/> 動脈瘤	

B. 細分類 巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変) 診断基準(該当する項目に☑を記入する)

1. 理学的所見	
血管の拡張や蛇行がみられ、拍動やスリル(シャントによる振動)を触知し、血管雑音を聴取する	1.該当 2.非該当 3.不明
2. 画像検査所見	
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。頸部顔面では少なくとも1つの病変は患者の手掌大以上である。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものである。 <input type="checkbox"/> 病変が患者の手掌大以上の大きさである (※手掌大とは患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす) <input type="checkbox"/> 動静脈奇形であることが確認できる	1.該当 2.非該当 3.不明
検査方法 <input type="checkbox"/> 超音波 <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> 血管造影	
3. 病理所見	
明らかな動脈、静脈のほか、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。中間的な構造を示す血管の壁では弾性板や平滑筋層の乱れがみられ、同一の血管のなかでも壁の厚さはしばしば不均一である。また、毛細血管の介在を伴うこともある。	1.該当 2.非該当 3.不明

<診断のカテゴリー>

<input type="checkbox"/> A. を満たし、鑑別疾患を除外した上で、Bの2. で病変の存在の確認と質的診断ができる。
<input type="checkbox"/> A. を満たし、鑑別疾患を除外した上で、Bの2. で病変の存在を確認でき、1. または3. で質的診断ができる。
<input type="checkbox"/> いずれにも該当しない

症状の概要、経過、特記すべき事項など

■ 臨床所見 (該当する項目に☑を記入する)

身長・体重	身長 () cm	体重 () kg
疾患部位 (複数選択可)		
【頭頸部表在】		【頭頸部深部】
頭部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	上下口唇 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	眼窩内 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
前額部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	下顎後窩 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	口腔内頬粘膜下 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
眉部・上眼瞼 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	顎下部 (前頸三角上部) <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	舌内 <input type="checkbox"/> あり
鼻部 <input type="checkbox"/> あり	前頸部 (前頸三角下部) <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	喉頭蓋・披裂部・声帯 <input type="checkbox"/> あり
頬部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	側頸部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	咽頭後壁 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
耳下腺部 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	後頸部 (後頸下三角) <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	頸部気管内 <input type="checkbox"/> あり
耳介 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	鎖骨上窩 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	頭蓋内 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
【四肢】		
肩関節 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	上腕 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	肘関節 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
前腕 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	手関節 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	手 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
股関節 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	大腿 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	膝関節 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
下腿 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	足関節 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	足 <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
その他の疾患部位 (複数選択可)		1. あり 2. なし 3. 不明
<input type="checkbox"/> 縦隔 <input type="checkbox"/> 胸部 (表在) <input type="checkbox"/> 腹腔内・後腹膜 <input type="checkbox"/> 腹部 (表在) <input type="checkbox"/> 背部 (表在) <input type="checkbox"/> 臀部 <input type="checkbox"/> その他 ()		
大きさ (長径) (多数の場合最大の病変) cm と手掌の何倍か、の2つの方法で教えてください		
<input type="checkbox"/> 30cm 以上 <input type="checkbox"/> 20cm 以上 30cm 未満 <input type="checkbox"/> 15cm 以上 20cm 未満 <input type="checkbox"/> 10cm 以上 15cm 未満 <input type="checkbox"/> 5cm 以上 10cm 未満 <input type="checkbox"/> 5cm 未満 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 手掌の5倍以上 <input type="checkbox"/> 3倍以上5倍未満 <input type="checkbox"/> 2倍以上3倍未満 <input type="checkbox"/> 2倍未満 <input type="checkbox"/> その他 ()		
受診時および既往症状 (複数選択可)		1. あり 2. なし 3. 不明
<input type="checkbox"/> 痛み <input type="checkbox"/> 腫れ <input type="checkbox"/> 潰瘍 <input type="checkbox"/> リンパ漏 <input type="checkbox"/> 感染 <input type="checkbox"/> 出血 <input type="checkbox"/> 整容障害 <input type="checkbox"/> 機能的障害 (<input type="checkbox"/> a. 知覚 <input type="checkbox"/> b. 運動 <input type="checkbox"/> c. 視覚 <input type="checkbox"/> d. 聴覚 <input type="checkbox"/> e. 平衡 <input type="checkbox"/> f. 音声機能 <input type="checkbox"/> g. 心臓機能 <input type="checkbox"/> h. 神経または精神障害) <input type="checkbox"/> その他 ()		
病変の外観 (最終診察時 (現在) の状況。体幹は肌着用状態で)		
<input type="checkbox"/> 非常に目立つ <input type="checkbox"/> すぐわかる <input type="checkbox"/> よく見るとわかる <input type="checkbox"/> わからない		
外科的切除の可能性 (病変が残存している場合)		
<input type="checkbox"/> 切除による改善の余地あり (合併症リスク小) <input type="checkbox"/> 切除による改善の余地あり (合併症リスク大) <input type="checkbox"/> 切除は不可能ではないが、合併症を考慮すると選択しにくい <input type="checkbox"/> 切除による改善が見込めない		
Schobinger 分類		
<input type="checkbox"/> StageI 平らで、赤みを呈する <input type="checkbox"/> StageII 雑音聴取される、脈打つ拍動を感じる、拡大病変 <input type="checkbox"/> StageIII 疼痛、潰瘍、出血、感染を認める <input type="checkbox"/> StageIV 心不全になる <input type="checkbox"/> 判定困難		

□4 : 90dBHL 以上 (重度難聴)
※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳 (良聴耳) の値で判断

視覚

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
---------------------	--------------------

出血、感染 (該当する項目に☑を記入する)

出血	
□0. 症候なし	
□1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える	
□2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える	
□3. 出血の治療のため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療により出血予防・止血が得られるもの	
□4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの	
□5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの	
感染	
□0. 症候なし	
□1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える	
□2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える	
□3. 感染・蜂窩織炎の治療のため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの	
□4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの	
□5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの	

■ 人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ記入)

使用の有無	1. あり		
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1. あり 2. なし
種類	1. 気管切開孔を介した人工呼吸器 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 現在は未施行		
生活状況	食事	□自立 □部分介助 □全介助	車椅子とベッド間の移動 □自立 □軽度介助 □部分介助 □全介助
	整容	□自立 □部分介助/不可能	トイレ動作 □自立 □部分介助 □全介助
	入浴	□自立 □部分介助/不可能	歩行 □自立 □軽度介助 □部分介助 □全介助
	階段昇降	□自立 □部分介助 □不能	着替え □自立 □部分介助 □全介助
	排便コントロール	□自立 □部分介助 □全介助	排尿コントロール □自立 □部分介助 □全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

■ 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ()				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に関する事項

A. 脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形) 診断基準(該当する項目に☑を記入する)

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの	1.該当 2.非該当 3.不明
<input type="checkbox"/> 静脈奇形(海綿状血管腫) <input type="checkbox"/> 動静脈奇形 <input type="checkbox"/> リンパ管奇形(リンパ管腫) <input type="checkbox"/> リンパ管腫症・ゴーム病 <input type="checkbox"/> 毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑) <input type="checkbox"/> 混合型脈管奇形(混合型血管奇形)	

鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
1.血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患： <input type="checkbox"/> 乳児血管腫(イチゴ状血管腫) <input type="checkbox"/> 血管肉腫	
2.明らかな後天性病変： <input type="checkbox"/> 静脈瘤 <input type="checkbox"/> リンパ浮腫 <input type="checkbox"/> 外傷性・医原性動静脈瘻 <input type="checkbox"/> 動脈瘤	

B. 細分類 クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 診断基準(該当する項目に☑を記入する)

以下の必須所見を全て満たす	1.該当 2.非該当 3.不明
<input type="checkbox"/> 1.四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形 <input type="checkbox"/> 2.混合型脈管奇形の同肢または対側肢の骨軟部組織の片側肥大症 <input type="checkbox"/> 3.皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像または病理)上不明でないもの <input type="checkbox"/> 4.深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものではない <input type="checkbox"/> 5.明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)ではない	

<診断のカテゴリー>

A.を満たし、鑑別疾患を除外した上で、B.を満たす	1.該当 2.非該当
---------------------------	------------

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

■ 臨床所見（該当する項目に☑を記入する）

身長・体重	身長（ ）cm	体重（ ）kg			
疾患部位（複数選択可）					
肩関節	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	上腕	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	肘関節	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
前腕	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	手関節	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	手	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
股関節	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	大腿	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	膝関節	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
下腿	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	足関節	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	足	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
その他の疾患部位（複数選択可）					1.あり 2.なし 3.不明
<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 顔面 <input type="checkbox"/> 頸部 <input type="checkbox"/> 縦隔 <input type="checkbox"/> 胸部（表在） <input type="checkbox"/> 腹腔内・後腹膜 <input type="checkbox"/> 腹部（表在） <input type="checkbox"/> 背部（表在） <input type="checkbox"/> 臀部					
受診時および既往症状（複数選択可）					1.あり 2.なし 3.不明
<input type="checkbox"/> 痛み <input type="checkbox"/> 腫れ <input type="checkbox"/> 潰瘍 <input type="checkbox"/> リンパ漏 <input type="checkbox"/> 感染 <input type="checkbox"/> 出血 <input type="checkbox"/> 整容障害 <input type="checkbox"/> 機能的障害（ <input type="checkbox"/> a.知覚 <input type="checkbox"/> b.運動 <input type="checkbox"/> c.視覚 <input type="checkbox"/> d.聴覚 <input type="checkbox"/> e.平衡 <input type="checkbox"/> f.音声機能 <input type="checkbox"/> g.心臓機能 <input type="checkbox"/> h.神経または精神障害） <input type="checkbox"/> その他（ ）					
病変の外観（最終診察時（現在）の状況。体幹は肌着着用状態で）					
<input type="checkbox"/> 非常に目立つ <input type="checkbox"/> すぐわかる <input type="checkbox"/> よく見るとわかる <input type="checkbox"/> わからない					

■ 治療その他（該当する項目に☑を記入する）

当該施設での治療歴（治療回数）〔複数選択可〕	1.あり 2.なし 3.不明
<input type="checkbox"/> 外科手術（切除、再建等）（ ）回 <input type="checkbox"/> 硬化療法（ ）回 <input type="checkbox"/> 塞栓術（ ）回 <input type="checkbox"/> レーザー治療（ ）回 <input type="checkbox"/> 薬物療法 薬剤名（自由記載〔複数可〕： ） <input type="checkbox"/> 放射線治療（ ）回 <input type="checkbox"/> その他（治療名： ）回	
有効であった治療（自由記載〔複数可〕）	1.あり 2.なし 3.不明
（ ）	
転帰※（腫瘍体積と症状の両者を記入する）	
腫瘍の体積	<input type="checkbox"/> 治癒・消失 <input type="checkbox"/> 著明に縮小 <input type="checkbox"/> 軽度縮小 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増大 <input type="checkbox"/> 判断できない <input type="checkbox"/> その他（ ）
主な症状1（ ）	<input type="checkbox"/> 治癒・消失 <input type="checkbox"/> 著明に改善 <input type="checkbox"/> 軽度改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 判断できない <input type="checkbox"/> その他（ ）
主な症状2（ ）	<input type="checkbox"/> 治癒・消失 <input type="checkbox"/> 著明に改善 <input type="checkbox"/> 軽度改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 判断できない <input type="checkbox"/> その他（ ）

※転帰については治療歴があれば当該施設での治療開始前と比較し、無治療の場合は初診時と比較する。

以下の記載を参考にして判定する。

転帰（腫瘍の体積）
治癒・消失（腫瘍のほぼ消失）
著明に縮小（腫瘍体積の縮小率が50%以上）
軽度縮小（腫瘍体積の縮小率が50%未満）
不変（腫瘍体積の縮小率がほぼ0%）
増大（腫瘍体積の明らかな増大）
転帰（症状）〔症状の改善率は可能であればVAS（visual analog scale）、NRS（numerical rating scale）や重症度などを参考にする〕
治癒・消失（症状のほぼ消失）
著明に改善（症状の改善率が50%以上）
軽度改善（症状の改善率が50%未満）
不変（症状の改善率がほぼ0%）
悪化（症状の明らかな悪化）

■ 重症度分類に関する事項

modified Rankin Scale (mRS)

0. まったく症候がない	1. 症候はあっても明らかな障害はない（日常の勤めや活動は行える）
2. 軽度の障害（発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える）	
3. 中等度の障害（何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える）	4. 中等度から重度の障害（歩行や身体的要求には介助が必要である）
5. 重度の障害（寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする）	

出血、感染（該当する項目に☑を記入する）

出血	
<input type="checkbox"/> 0. 症候なし	
<input type="checkbox"/> 1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える	
<input type="checkbox"/> 2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える	
<input type="checkbox"/> 3. 出血の治療のため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療により出血予防・止血が得られるもの	
<input type="checkbox"/> 4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの	
<input type="checkbox"/> 5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの	
感染	
<input type="checkbox"/> 0. 症候なし	
<input type="checkbox"/> 1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える	
<input type="checkbox"/> 2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える	
<input type="checkbox"/> 3. 感染・蜂窩織炎の治療のため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの	
<input type="checkbox"/> 4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの	
<input type="checkbox"/> 5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの	

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1.あり		
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし
種類	1.気管切開孔を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行		
生活状況	食事 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 整容 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 入浴 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 階段昇降 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能 排便コントロール <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動 トイレ動作 歩行 着替え 排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

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

リンパ管の発生とリンパ管奇形についての調査研究

青木洋子 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

本研究はリンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とする。脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）および肝巨大血管腫の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定に当たり、分子生物班としてリンパ管奇形の総説の執筆を行った。リンパ管発生に関する分子機序と、リンパ管奇形に関連する遺伝子について論文検索を行い、総説を執筆した。またリンパ管腫症における分子メカニズムについて検討を行なった。

A. 研究目的

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。本研究では、リンパ管疾患に関し、診断基準、重症・難治性度診断基準についての、ガイドラインを作成するにあたり、リンパ管発生と形態異常の分子メカニズムや、リンパ管奇形における遺伝的背景についての文献検討を行ない、総説を執筆することを目的とする。

B. 研究方法

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。

総説については、分子生物班の中の分担

研究者の梅澤明弘先生、高橋正貴先生と共同し、リンパ管発生の分子機序とリンパ管奇形に関する遺伝子について網羅的に検索し、記載を行う。

リンパ管腫症においてもこれまでの文献をまとめ、そのメカニズムの検討を行う。

（倫理面への配慮）

文献検索が主であり、該当しない

C. 研究結果

リンパ管発生についてはSemo et al. Development 143: 924-35, 2016、Martinez-Corral I et al. Exp Cell Res 319: 1618-25, 2013.などのreview論文をもとにして検討を行なった。現在までにリンパ管初期発生は、以下の様に考えられるのが通説である。Sabinらはヒトでは胎生6-7日、マウスでは胎生9.5-10日頃の頸部静脈は、右主静脈(right cardinal vein)と左右のsubclavian veinからなるが、この主静脈(cardinal vein)の静脈内皮細胞からリンパ管内皮細胞になるポテンシャルを持った細胞が発生し、リンパ管内皮細胞へのコミットメントがされる。このときに

リンパ管内皮へ分化にあたっては、SOX18、COUP-TFII、PROX1などの転写因子の連続的かつ協調的な発現により制御されている。

リンパ管内皮としての形質を獲得したリンパ管内皮細胞は、その後主静脈 (cardinal vein) から発芽あるいは遊走して管腔 (原始リンパ嚢) を形成する。このときに重要な因子はVEGF-C/VEGFR3とCCBEシグナル伝達経路である。その後発芽を繰り返し初期リンパ管叢を形成し、弁形成等を経て機能的リンパ管へのリモデリングが行なわれ、成熟したリンパ管が形成される。

リンパ管形成異常をきたす疾患は多数報告されてきている。常染色体優性、あるいは常染色体劣性遺伝形式をとる症候群としては、リンパ浮腫の他、リンパ性浮腫などを伴う症候群があり、これらはリンパ管発生に関与していると考えられている分子 (VEGFC, VEGFR3, FOXC2, CCBE1 など) が原因となっている。その他、リンパ管形成異常をきたす疾患群としてRASopathies (ヌーナン症候群類縁疾患) や最近同定されたPIEZO1変異をもつ先天性疾患などがあげられる。また受精卵以降に変異が生じたと考えられる postzygotic mosaicism の疾患として CLOVES 症候群 (PIK3CA)、Proteus 症候群 (Akt1) などがあげられる。

リンパ管腫症やGorham-Stout病は広範囲に全身病変も合併するが、これまでに家族内での発生は報告されておらず、原因は不明である。

D. 考察

リンパ管発生について、その起源に対して論議があったものの、現在はSabinらの唱えた説に落ち着きつつある。リンパ管内皮の発生から全身に張り巡らせるネットワークを構築するまで、更に弁形成にてリン

パ流を制御する過程にはさまざまな分子メカニズムが存在することが明らかになってきた。また、リンパ管形成異常を伴う疾患・症候群では、いずれもリンパ管発生に重要な分子の変異がその原因になることが明らかになってきている。今後、原因不明のリンパ管疾患についても遺伝的背景や分子メカニズムの解明が期待される。

E. 結論

リンパ管発生とリンパ管形成異常をきたす疾患群について文献検索を行ない、総説執筆を行った。本総説はリンパ管発生異常の分子メカニズムを考え、疾患概念の形成、診断基準の作成に役に立つと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

和文

1. 青木洋子、高橋正貴、梅澤明弘：分子生物学的側面からみたリンパ管疾患 小児外科 48: 1247-1251, 2016

2. 学会発表

1. 青木洋子：ゴーハム病・リンパ管腫症の遺伝子検索 第2回リンパ管シンポジウム 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム 平成28年9月18日 (日) 国立成育医療研究センター

G. 知的所有権の出願・取得状況

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

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, 5th World Union of Wound Healing Societies, Florence, Italy, September, 2016

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

13 Akita S: What's new on tissue engineering, closing plenary, 5th 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

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：リンパ管腫・リンパ管腫症に関する診療ガイドライン作成（病理診断）

梅澤明弘 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター・センター長

研究要旨

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とする。研究分担者は、脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）の診療ガイドラインの策定に際して、総論の分子生物学部門・リンパ管系の発生について最新の知見を含めて文献をレビューした。リンパ管形成が胎児期にどのように発生し、どのような過程をへて成熟リンパ管へと成長していくのか、近年判明してきているその分子生物学的機序を概説し、現在まで同定されているリンパ管奇形・混合型奇形の遺伝子変異について列挙し、リンパ管形成異常のメカニズムについてシグナルカスケードとの関連を概説した。

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。

特にリンパ管関連疾患は稀少疾患であるため、十分なエビデンスの構築が難しく、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に従ったガイドライン作成は容易ではない。そのため、病態理解にも重点を置いてガイドラインを充実させる必要がある。分担研究者らは総論の分子生物学部門・リンパ管系の発生について最新の知見をもとに作成し、リンパ管発生異常と疾患の分子生物学的な関連について検討する。

B. 研究方法

分担者としての取り組み

【平成26-28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」2013年版には、リンパ管疾患はリンパ

管腫しか含まれていなかった。今回のガイドライン改訂版ではISSVA分類に即して、新たにリンパ管関連疾患が幅広く記載されることとなった。改訂ガイドライン総説部分にもリンパ管の基礎分野が盛り込まれる事となり、分担研究者らはリンパ管の分子生物学を担当することとなった。また、リンパ管奇形・混合型奇形の各疾患の遺伝子変異の記述作成にも加わる。

タイムテーブルは資料の通りである。平成26年度は診療ガイドラインの総説案作成に加わるのと同時に文献検索と文献レビューを行う。平成27年度から本格的な全体の改訂作業に加わり、総説を作成。平成28年度には総説は完成し、リンパ管奇形・混合型奇形についての遺伝子異常について、全体を通して統一した記述に改訂する。

（倫理面への配慮）

全国調査に関しては先行して終了しており、本研究では登録されたデータを用いる。全国調査は複数の医療機関に依頼し、診療情報を調査・集計し、解析して患者数、実際の治療、予後、社会生活レベル等を明らかにし、現在

の考え得る最善の診療指針を作成し、また医療全体における当疾患の位置づけを行うことを目的としており、従来の厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」の適応範囲に合致する。集計されるデータは、「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等を用いない」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものである。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に準拠しており、プライバシーの保護、不利益・危険性の排除については特に厳守した研究計画を作成した。今後「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

1. 「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（仮称）」作成

平成26年度は全体の総説案を作成し、「リンパ管の分子生物学」の文献検索、システマティックレビューを行った。平成27年度から28年度にかけて、総説の分子生物学・リンパ管系を作成した。

また、総説全体を通して、リンパ管奇形・混合型奇形についての遺伝子異常について、全体を通して統一した記述に改訂した。

本研究報告書に基礎分野ガイドライン総説案を掲載する。

D. 考察

リンパ管系の分子生物学的な発生機序に関しては従来明らかにされていなかったが、ここ数年で急速に研究が進んできており、明らかになってきている。これまで、日本ではリンパ管発生の分子生物学的なメカニズムに関するまとまった文献はなかったため、本ガイドラインでは最新の知見をもとにまとめた。

また、本研究の対象疾患であるリンパ管奇形・混合型奇形で、これまでに明らかにされている遺伝子異常をまとめた。そして分子生物学的にリンパ管発生のシグナルカスケード

との関連性を明らかにし、リンパ管形成異常の原因についてまとめた。主に原発性リンパ浮腫をきたすような家族性リンパ管奇形に関連する遺伝子変異のシグナル経路を描くと、主に一つの経路に集約できた。すなわち、PI3K-Akt signaling pathwayからmTOR signaling pathwayを通してVEGF signaling pathwayに至り、lymphangiogenesisを維持する経路が主な経路であった。遺伝子異常が同定されている家族性リンパ管奇形症候群は、シグナル経路の異常により正常なリンパ管形成が阻害された結果、リンパ浮腫として発症することが推測されることがわかった。

E. 結論

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」の改訂作業を行い、基礎領域・リンパ管系・分子生物学の総説案を作成した。

リンパ管の発生に関する最新の分子メカニズムをまとめた。また、原発性浮腫をきたすリンパ管形成異常の原因についてまとめた結果、主にPIK3CA, mTOR, VEGF経路のシグナル異常であることが分かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

青木洋子、高橋正貴、梅澤明弘. 分子生物学的側面からみたリンパ管疾患. 小児外科, 2016; 48: 1247-1251.

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

分担課題 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドラインの策定

大須賀慶悟 大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座放射線医学 講師

研究要旨：血管腫・血管奇形の診療ガイドラインの改訂に伴い、IVR（画像下治療）に関わりの深い静脈奇形、動静脈奇形(AVM)、及び混合型・症候群について、臨床的疑問(CQ)を決定し、塞栓術・硬化療法に関する推奨文及び推奨レベルを作成した。合わせて、これらの疾患に関する概説の記載や診療アルゴリズムを作成した。

A. 研究目的

旧佐々木班・三村班にて作成されたISSVA分類をふまえた血管腫・血管奇形診療ガイドラインの改定に伴い、主にIVR（画像下治療）に関わりの動静脈奇形について、臨床的疑問(CQ)を決定し、塞栓術に関する推奨文及び推奨レベルを作成した。

B. 研究方法

2014年に発表された「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、CQの回答を作成した。システムティックレビュー(SR)チームにより検索された文献のスクリーニングを行い、抽出された評価対象文献を元にエビデンス総体の評価を行い、SRレポートを作成した。ガイドライン作成グループにより、SRレポートを元に推奨文を作成し推奨レベルを決定した。

C. 研究結果

担当CQに対する推奨案は以下の通りである。CQ1：動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？
推奨：動静脈奇形に対する血管内治療あるいは手術の治療開始時期は、症状の進行期

や進展範囲に応じて合併症リスクとも照らし合わせて個別に判断が必要である。

推奨の強さ：2(弱い)

エビデンス：D(非常に弱い)

CQ3：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？

推奨：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、治療効果が低く再発が多い可能性がある。また、再発時には側副血行路の発達により治療困難となる可能性がある。そのため、原則的には行うべきではないと考えられる。

推奨の強さ：2(弱い)（実施しないことを提案する）

エビデンス：D(非常に弱い)

CQ4：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？

推奨：切除術の適切な実施時期は、塞栓後3日（72時間）以内が推奨される。間隔が長期になると、塞栓した血管の再開通、側副血行路の発達が生じ、術中大量出血の危険が高まる可能性がある。また塞栓後に病変の増大をきたし手術が困難になる報告がある。推奨の強さ：2(弱い)

エビデンス：D(非常に弱い)

D. 考察

頭頸部、四肢・体幹部の症候性動静脈奇形に対する治療は限られており、外科的切除、血管塞栓術、及び両者の併用が選択肢となる。しかし、比較的稀な疾患であり、個々の患者において血行動態や重症度も異なるため、従来治療法の指標がなかった。本ガイドラインは、動静脈奇形に対して塞栓術を施行する際に一定の指標として寄与するものと思われる。

E. 結論

血管腫・血管奇形診療ガイドラインの改定にあたり、動静脈奇形に対する塞栓術に関するCQ及び推奨の作成を行った。

F. 研究発表

論文発表

欧文

1. Ono Y, Osuga K, Takura T, Nakamura M, Shibamoto K, Yamamoto A, Fujiwara H, Mimura H, Tomiyama N. Cost-Effectiveness Analysis of Percutaneous Sclerotherapy for Venous Malformations. *J Vasc Interv Radiol* 27: 831-837, 2016
2. Nakahata K, Uehara S, Zenitani M, Nakamura M, Osuga K, Okuyama H. Patient satisfaction after sclerotherapy of venous Malformations in Children. *Pediatr Int* 58(8):721-725, 2016
3. Zhan M, Hori Y, Wada N, Ikeda J, Hata Y, Osuga K, Morii E. Angiogenic Factor with G-patch and FHA Domain 1 (AGGF1) Expression in Human Vascular Lesions. *Acta Histochem Cytochem* 49(2):75-81, 2016
4. Osuga K, Kishimoto K, Tanaka K, Nakamura M, Ono Y, Maeda N, Higashihara H, Nakazawa T, Tomiyama N. Initial experience with use of hydrogel microcoils in embolization of pulmonary arteriovenous malformations. *SpringerPlus*. 3:609, 2014
5. Hata Y, Osuga K, Uehara S, Yano K, Kikuchi M, Tomita K, Matsuda K, Kubo T, Fujiwara T, Hosokawa K. Topological Analysis for Arteriovenous Malformations via Computed Tomography Angiography: Part 2: Practic

al Application. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2:e207, 2014

6. Hata Y, Osuga K, Kubo T, Matsuda K, Tomita K, Kikuchi M, Fujiwara T, Yano K, Hosokawa K. Topological Analysis for Arteriovenous Malformations via Computed Tomography Angiography: Part 1: Mathematical Concepts. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2:e205, 2014
7. Nakamura M, Osuga K, Maeda N, Higa shihara H, Hamada K, Hashimoto N, Uehara S, Tomiyama N. Percutaneous sclerotherapy for venous malformations in the extremities: clinical outcomes and predictors of patient satisfaction. *Springerplus* 3:520, 2014

和文

1. 大須賀慶悟、東原大樹、中澤哲郎、小野祐介、木村廉、富山憲幸：Multi-organ disease臓器からアプローチする全身疾患。骨軟部・脈管奇形。臨床放射線61(11):1501-1505, 2016
2. 大須賀慶悟、東原大樹、中澤哲郎：脈管異常におけるISSVA分類と静脈奇形の位置づけ。静脈学27(3):385-392, 2016
3. 大須賀慶悟、波多祐紀、濱田健一郎、上原秀一郎、山本佳史、森井英一：血管奇形の臨床診断と集学的診療。日本小児放射線学会誌31(1):3-8, 2015
4. 上原秀一郎、大須賀慶悟、中島賢吾、奥山宏臣：小児血管奇形に対する集学的診療とIVRを用いた低侵襲治療。日本小児放射線学会雑誌31(1):41-44, 2015
5. 大須賀慶悟、波多祐紀、濱田健一郎、上原秀一郎、山本佳史、森井英一：阪大病院における血管奇形の集学的診療OUVACとIVR治療の実際 臨床画像30(5):534-539, 2014
6. 大須賀慶悟、波多祐紀、上原秀一郎、山本佳史、東原大樹、前田登、富山憲幸：ISSVA分類に基づく血管腫・血管奇形の臨床診断とIVRの実際 脳脊髄血管—正常から変異、異常まで—ニッチ脳神経脈管カンファレンス精選集 小宮山雅樹編 メディカ出版 2014

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

分担課題：診療ガイドライン作成

尾崎峰 杏林大学医学部形成外科 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し、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とする。特に脈管奇形の一つである動静脈奇形につき、診断、治療法の概略を過去の文献を元に診療ガイドラインを策定し、関連学会の承認を得て、一般に公開する。また他の血管腫・脈管奇形についても、研究代表者を中心に分担研究者と連携を取りつつ内容を審議し、診療ガイドラインの策定に寄与する。

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。本研究では、診療ガイドラインの改訂および平成26年度に制定された診断基準・重症度分類の再検討を行う。

B. 研究方法

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。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」に従って作成する。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された。われわれは動静脈奇形を担当し、また総説の作成も担当する。

2. 診断基準・重症度分類の再検討

平成26年度に制定された診断基準・重症度分類に対して、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たため、各グループ代表により再検討を行う。

（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。本研究は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調査内容に限られている。

C. 研究結果

1. 「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（仮称）」作成

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。そのうち動静脈奇形に関する新設のCQは2個であった。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個であり、そのうち動静脈奇形に関するものは3個であった。平成28年度には上記5個のCQに対して、システムティックレビュー、推奨案の作成および改訂を遂行できた。また動静脈奇形に関する総説に関しても、改訂を行った。さらに用語集の作成、診療アルゴリズムの作成も行った。

2. 指定難病調査票の作成

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。

D. 考察

「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」では、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対象としている。そのため対象とする疾患が稀少な場合は、関連論文の多くがケースシリーズや症例報告となり、求められた良質な（エビデンスレベルの高い）診療ガイドラインの作成は困難である。そのため、総説に重きを置いて充実させることで診療概略を示すことが重要と判断した。

E. 結論

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」の改訂作業を行った結果、新

たにCQ16個の改訂作業を行い（動静脈奇形に関しては5個）、システムティックレビュー、推奨案を作成した。難病指定に関わる疾患に対して、診断基準・重症度分類の改訂も行った。さらに用語集、診療アルゴリズムも作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 尾崎峰、栗田昌和、井原玲、岩科裕己、加地展之、多久嶋亮彦、波利井清紀：手指の静脈奇形に対する治療法の検討. 第58回日本形成外科学会総会・学術集会、京都、2015年4月10日.
2. 倉地彩奈、尾崎峰、井原玲、多久嶋亮彦、波利井清紀：超低出生体重児に生じた開瞼障害を伴う右上眼瞼乳児血管腫の治療経験. 第33回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会、宝塚、2015年11月12日.
3. 中務 秀一、尾崎 峰、井原 玲、白石 知大、多久嶋 亮彦、波利井 清紀：耳介部動静脈奇形切除後の外耳道形成術の検討. 第33回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会、宝塚、2015年11月12日.
4. 岩科裕己、尾崎峰、井原玲、栗田昌和、白石知大、成田圭吾、多久嶋亮彦、波利井清紀. 遊離皮弁を用いて再建を行った動静脈奇形切除症例の再発に関する検討. 第42回日本マイクロサージャリー学会学術集会、さいたま、2015年11月26日.

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

分担課題

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準およびガイドライン作成に関する研究

小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 併任講師

研究要旨

リンパ管腫症・ゴーハム病は、全身にリンパ管組織が浸潤し、骨溶解や胸水、心嚢水、腹水を起こし、窒息や感染症により死に至る非常に稀な原因不明の予後不良疾患である。平成24、25年度に行った全国調査を基に、国内症例数や特徴をまとめた。本研究の目的は、その結果を基に、診断基準および重症度分類を作成すること、および関連疾患の診療ガイドラインを作成することである。

平成26年度に全国調査より85症例の臨床症状、画像および病理結果、予後をまとめた。Generalized lymphatic anomaly (GLA)、Gorham-Stout disease (GSD)、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) に分けた新しいISSVA分類を参考に、症例を各疾患群に振り分けた。その疾患群毎の特徴や画像所見、予後などを解析したところ、骨病変の特徴によって各疾患が鑑別可能なこと、KLAが最も予後不良で、特に胸部病変、凝固異常がリスク因子であることが判明した。また画像および病理組織所見によって診断する「複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズム」を作成した。この結果を論文化し、国際誌に報告した(PBC 2016)。

リンパ管腫症・ゴーハム病は多彩な臨床症状を示すが、特に問題となる胸部病変、腹部病変、骨病変の共通する臨床症状に注目し、「リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準」を作成し、核関連学会に承認され、厚労省に提出し、指定難病となった。また予後因子の解析結果より、胸部病変に関連しており、予後に最も関連していたため、呼吸器症状を中心とした「リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類」も作成した。また本研究で得られた疫学的データや臨床情報、診断基準をホームページ上で公開、病情報センターへの資料提供を行い、医療従事者や一般患者に情報提供することができた。

診療ガイドライン作成についてはリンパ管腫症を含むリンパ管奇形に関するCQに対するガイドラインを作成に携わった。またリンパ管腫症・ゴーハム病、乳児血管腫の薬物療法に関する総説を担当した。平成28年度末にガイドライン2017草案が完成し、各関連学会の承認を受けた。

平成28年6月に米国アトランタで開かれた 2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Diseaseにガイドライン作成委員として招待され、様々な分野の専門家とともに本疾患に関する国際診療ガイドラインを作成する会議を開いた。本研究の結果も重要文献として取り上げられた。

A. 研究目的

リンパ管腫症およびゴーハム病は希少難治性疾患で、中枢神経系を除く骨、肝臓、肺などにリンパ管組織が浸潤する原因不明の疾患である。主に小児期に罹患し、胸水により半数以上が窒息死し、予後不良である。国内からは症例報告程度で疫学的データもなかったため、平成24、25年度に「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」にて全国調査を行い、国内症例の患者情報をまとめた。

本研究の目的は、全国調査のデータを基に、

診断基準および重症度分類を作成すること、および関連疾患の診療ガイドラインを作成することである。

B. 研究方法

1. リンパ管腫症全国調査

(a) 全国調査の解析

平成24、25年度に行った全国調査より、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。

リンパ管腫症およびゴーハム病は新しいISSVA分類の中のLymphatic malformationの中のGeneralized lymphatic anomaly (GLA)、Gorham-Stout disease (GSD) に分類されている。またリンパ管腫症と診断されていた症例の中で、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最近判明したが、新しいISSVA分類ではまだ分類不能であるということで、Provisionally unclassified vascular anomaliesにKaposiform lymphangiomatosis (KLA) として分類されている。この新たな疾患も含め、症例の画像検査、病理学的特徴を参考に、各疾患群に分類する。

画像検査に関しては、調査で集められた画像検査で閲覧可能なものを研究協力者である国立成育医療研究センター放射線診療部の野坂俊介部長にレビューして頂く。病理診断においては、研究協力者である国立成育医療研究センター病理部の松岡健太郎医長に調査で集められた病理標本で閲覧可能なもののレビューを依頼する。

(b) 各疾患の鑑別点の検討

GLA、GSD、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) 予後不良因子の抽出

予後規定因子の解析のため、様々な因子(病名毎、骨病変のタイプ別、胸部病変の有無、凝固異常の有無、血小板減少の有無)に関して、グループ毎にLog-rank testにて解析を行う。それぞれ $p=0.05$ 以下の時に統計学的に有意差があると判定する。

2. 診断基準・重症度分類、複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズムの作成

(a) 主要臓器、臨床症状の選定

本疾患群は多臓器に渡り、多彩な症状を示すため、全ての臨床症状を以て診断基準とすることは困難である。そのため全国調査結果より、主要な臓器を抽出し、その臨床症状の特徴を捉え、診断基準案を作成する。現在、診断されている症例が全例診断可能となることを前提とし

た。

(b) 画像、病理の特徴の選定

これまでに診断に使用された画像、病理検査より、多くの症例が根拠とされたものを選ぶ。また病理検査がなされていない場合に診断の根拠とした事項を抽出する。指定難病の認定の際に用いることを想定し、臨床医にわかりやすく、診断可能なものとするように努める。

(c) 予後規定因子より重症度分類の作成

全国調査症例の予後規定因子より、最も予後に関わったと考えられた臓器、症状を中心に重症度分類を作成する。

(d) 複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズムの作成

画像所見および病理所見より、各疾患を診断するアルゴリズムを作成する。

(e) 研究班内の検討、各関連学会の承認

作成した診断基準・重症度分類を研究班内で検討し、推敲した。主要な関連学会である「日本小児外科学会」、「日本小児呼吸器学会」、「日本小児血液がん学会」に提出し、承認の申請を行う。

3. 全国調査の情報公開、ホームページ作成、患者会との交流

(a) 全国調査の情報公開 (一般および医療者)
全国調査の解析結果をホームページおよび小児リンパ管疾患シンポジウムで公表する。また関連学会および学術論文にて公表する。

(b) ホームページ作成、患者会との交流

調査結果を関連ホームページ上で公開する。また「リンパ管腫症・ゴーハム病患者の集い」の患者、患者家族と交流を持ち、患者会活動の支援をする。

4. 診療ガイドラインの改訂、総説作成

リンパ管奇形に関する診療ガイドラインCQおよび推奨文をタイムテーブルに沿って、作成する。同時並行に、リンパ管腫症・ゴーハム病および乳児血管腫の薬物療法に関する総説を作成する。

5. リンパ管疾患の前向き症例登録システムの構築

リンパ管疾患のホームページであるリンパ管疾患情報ステーション内で、前方視的症例登録

システムを作成する。

6. 国際診療ガイドライン策定

本疾患の国際診療ガイドライン策定のための2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Diseaseに参加し、ガイドライン作成委員として国際診療ガイドライン策定に携わる。

(倫理面への配慮)

全国調査は複数の医療機関に依頼し、リンパ管腫症診療情報を調査・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」「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「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」として承認済みである。(平成24年9月5日)

C. 研究結果

1. リンパ管腫症全国調査

(a) 全国調査の解析

我々は、全国発症症例数の把握、データベースの作成のため、平成24、25年度に厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))において、「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」班で全国調査を施行した。

小児科学会認定指導施設520施設を対象に、一次調査を行い、420施設(80.7%)の回答を得た。その後、二次調査を行い、35施設、85例について情報を得た。

画像および病理検査によって、リンパ管腫症が44例、ゴーハム病が41例と診断されていた。発症時年齢は全年齢にまたがり(0ヶ月~63歳)、平均年齢は 12.0 ± 16.9 歳で、81.2%(69/85)が小児期(20歳まで)に発症していた。

診療状況としては約6割は入院加療を必要とし、治癒率は2.5%と異常に低く、診療が継続的に必要な症例は9割に及んだ。診断は画像および病理でなされていたが、特異的な所見が乏しく、診断に苦慮している症例が多かった。

(b) 各疾患の鑑別点の検討

リンパ管腫症、ゴーハム病に共通する症状として骨溶解が挙げられるが、それぞれ特徴がある。ゴーハム病は連続性、破壊的に進展し、骨端に至ると、関節を破壊することなく相対する隣接骨を侵していた。多くは進行性だが、自然に進行が停止する症例もある。四肢、頭蓋骨、脊椎、肋骨に多く、病変周辺のリンパ浮腫などの軟部組織浸潤を認めていた。

これまでリンパ管腫症と呼ばれていた集団の中でも、GLAとKLAというタイプに分けられることが分かってきた。我々は、病理所見によって明確に分け、それぞれの特徴を世界で初めて見出した。カポジ型リンパ管腫症は通常のリンパ管腫症と比較すると、縦隔浸潤や胸水、肺浸潤、凝固異常が多く、予後不良であったことがわかった。凝固異常の種類としては、カサバツハメリット現象の播種性血管内凝固(DIC)の病態に近く、これらはカポジ型リンパ管腫症に特徴的な紡錘形のリンパ管内皮細胞の集簇によるものではないかと考えられた。

(c) 予後不良因子の抽出

解析可能な症例のうち、17例(20%)が死亡していたが、死因は全例が胸部病変に関連していた。またその他の解析より、KLAの診断、胸部病変、特に骨病変の持たない症例、血小板低下が、予後不良因子であることがわかった。

2. 診断基準・重症度分類、複雑型リンパ管異

常の診断アルゴリズムの作成の作成

(a) 主要臓器、臨床症状の選定

(b) 画像、病理の特徴の選定

本疾患群の骨病変は多彩であるが、それぞれに特徴があった。ゴーハム病は全身骨の骨溶解によって、局所の疼痛、腫脹、脆弱性、病的骨折、側彎、四肢短縮を起こしていた。四肢、頭蓋骨、脊椎、肋骨に多く、病変周辺の軟部組織浸潤も認めた。連続性、破壊的に進展し、骨端に至ると、関節を破壊することなく相対する隣接骨を侵すことが特徴である。画像上は骨髓内や骨皮質下に、境界不鮮明なX線透過性の亢進した病変として始まり、徐々に拡大、融合する。単純X線写真上は先細りや薄い殻状となる。リンパ管腫症も約40%に骨病変を持ち、脊椎、四肢、骨盤、肋骨などに多いが、病変数はゴーハム病より有意に多く、髄質を中心に散在性に骨溶解するのが特徴である。骨折などの症状は乏しいが、無症候性の骨病変を持っている可能性があるため、本症と診断した際にはX線写真などで全身骨病変の検索を行い、早期診断と骨折リスクの回避が重要である。

胸部病変は65.8%に認め、リンパ管腫症は86.3%とゴーハム病(43.9%)と比較して有意に頻度が高かった。咳、喘鳴、胸水、心嚢水、縦隔浸潤などを起こし、胸部病変のあった56例のうち17例(30.4%)が死亡しており、胸部病変は予後不良因子であった。特にKaposiform fociを持つKLAは血性の胸水、心嚢水を55.6%(5/9)に持ち、予後と関連していると考えられた。

腹部病変は、脾臓へのリンパ管浸潤、嚢胞性リンパ管奇形などが38.8%、腹水を21.2%、腹腔内リンパ管奇形を8.2%に認めた。脾臓病変はほとんどが無症状であるが、診断的価値が高いため、本疾患を疑った場合はエコー、CTなどでスクリーニングすべきである。血小板減少やFDP、D-dimer上昇などの凝固異常を51.8%に認め、重度の血小板減少を来した症例は血胸などの出血症状を起こす症例もあり、注意すべきである。

これらの結果より、主要臓器は、骨、胸部、腹部とし、「リンパ管腫症、ゴーハム病の診断基準」を作成した。

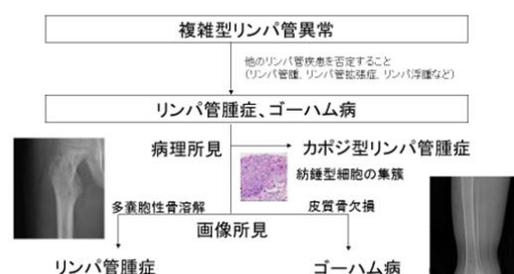
(c) 予後規定因子より重症度分類の作成

予後不良因子の抽出より、胸部病変を一番の因子とし、「リンパ管腫症、ゴーハム病の重症度分類」を作成した。

(d) 複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズムの作成

これまでの症例の特徴を小児病理診断医、小児放射線科医とともに検討し、特徴的な所見を見出した。それによって、我々は世界で初めて画像所見および病理所見によってこれらを区別する診断アルゴリズムを作成し、小児血液がんの国際誌に受理された。

(図1)



(図：複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズム)

(e) 研究班内の検討、各関連学会の承認

作成した診断基準・重症度分類は主要な関連学会である「日本小児外科学会」、「日本小児呼吸器学会」、「日本小児血液がん学会」に承認された。

3. 全国調査の情報公開、ホームページ作成、患者会との交流

(a) 全国調査の情報公開 (一般および医療者)

全国調査の解析結果をホームページおよび小児リンパ管疾患シンポジウムで公表した。また関連学会および学術論文にて公表した。

(b) ホームページ作成、患者会との交流

リンパ管疾患情報ステーションを活用し、患者への情報提供を行った。またリンパ管疾患シンポジウム(第1回 2015年2月15日 第2回 2016年9月18日)において、リンパ管腫症・ゴーハム病の患者会と交流することが出来た。

第1回では患者家族代表者が指定難病の要請書を作成し、「リンパ管腫症・ゴーハム病の指

定難病への認定に関する要望について」を提出した（平成27年2月18日、塩崎恭久厚生労働大臣宛）。

第2回も同様に患者家族代表者らによって小児リンパ管疾患の研究開発の要望、およびパブリムス（シロリムス）の早期の研究開発の署名活動が行われ、要望書が提出された（平成28年11月2日 厚生労働省健康局難病対策課宛）。

4. 診療ガイドラインの改訂、総説作成

タイムテーブルに沿って、リンパ管奇形に関する診療ガイドラインCQおよび推奨文を作成することが出来た。また同時並行に、リンパ管腫症・ゴーハム病および乳児血管腫の薬物療法に関する総説を作成した。

5. リンパ管疾患の前向き症例登録システムの構築

全国調査の結果、症例の長期予後解析や前向き調査の必要性が出てきた。そのた、え。リンパ管疾患情報ステーション内で、リンパ管腫症・ゴーハム病および関連疾患の前方視的症例登録システムを作成することとした。平成28年度に調査項目を確定し、ウェブ上で登録システムの確認を行っている。平成29年度内に前向き症例調査が開始可能となる予定である。

6. 国際診療ガイドライン策定

2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease は、GLA、GSDおよびその関連のリンパ管疾患を対象とした国際会議の第2回目として開催され、約60名の様々な分野の専門家（小児科医、血液腫瘍科医、放射線科医、小児皮膚科、外科医、耳鼻科、整形外科、病理医、遺伝子、基礎研究専門の科学者など）が集まった。今回は診療ガイドライン作成を大きな目標され、各分野ごとのグループに分かれ、文献や意見によってガイドラインの骨格が話し合われた。小関は内科領域を担当した。また本研究結果をまとめた我々の文献も重要文献として取り上げられた。本会ではまとまらなかったため、次回再度検討されることとなった。

D. 考察

リンパ管腫症・ゴーハム病は希少疾患であり、

これまで国内では症例報告程度のみであったが、本研究によって、国内症例の特徴がわかり、さらに質の高い画像および病理所見の解析によって、臨床的特徴が判明した。診断基準・重症度分類だけでなく、世界で初めて診断アルゴリズムを提唱することが出来、意義深かった。社会的には難病に指定され、様々な方法で情報公開することが出来た。また診療ガイドライン改訂時には研究結果を総説としてまとめることが出来た。また本研究結果は国際診療ガイドラインの会議の中でも取り上げられ、世界的にも注目された結果であった。

本疾患については、KLAなどまだ不明な点が多いことが問題である。今後は、前向き調査の必要性があるが、本研究期間中は調査の体制を整えることに留まった。来年度に調査を開始し、新たなエビデンスを得ることが今後の課題である。

E. 結論

本研究によって、本疾患の疫学的データおよび臨床的な特徴が判明し、診断基準、重症度分類および診断アルゴリズムを作成した。これらの成果はホームページや学会、国際誌で発表した。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. 小関道夫, 藤野明浩, 深尾敏幸 リンパ管腫症・ゴーハム病について 小児外科 2016; 48; 12: 1320-1324.
2. 高橋正貴, 藤野明浩, 小関 道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊【シリーズ:こんなときどうする?(頭頸部・胸部編)】 難治性胸水の外科治療(解説/特集) 小児外科 2016; 48;9: 933-937.
3. 小関道夫, 深尾敏幸 リンパ管腫症/ゴーハム病の診断と治療 指定難病最前線 新薬と臨牀 2016; 65; 6: 857-862.
4. 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中のリスクマネジメント Pharma Medica 2016; 34; 12: 86-90.
5. Ozeki M, Nozawa A, Kanda K, Hori T,

Nagano A, Shimada A, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Treatment of Pseudomyogenic Hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Jan 24.

6. Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Nov;38(8):e322-e325.

7. Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly. *Neuroradiology.* 2016 Aug;58(8):801-6.

8. Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int.* 2016 Nov;58(11):1130-1135.

9. Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. *Pediatrics.* 2016 Mar;137(3):e20152562.

10. Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 May;63(5):832-8.

11. Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 May;63(5):931-4.

2. 学会発表

1. 小関道夫 複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性 日本小児科学会 (2016年5月15日)

2. 小関道夫 Kaposiform lymphangiomatosisの臨床学的特徴と凝固異常について 日本血管

腫血管奇形学会 (2016年5月20日)

3. 小関道夫 血管腫・血管奇形の薬物療法 日本血管腫血管奇形学会 (2016年5月20日)

4. 小関道夫 複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性 日本血管腫血管奇形学会 (2016年5月21日)

5. 小関道夫 乳児血管腫 (いちご状血管腫) に対するプロプラノロール療法 中部日本小児科学会 (2016年8月21日)

6. 小関道夫 リンパ管腫症・ゴーハム病他 各論、臨床的疑問点 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

7. 小関道夫 リンパ管腫症・ゴーハム病 ～疾患概要・最新の研究動向～ 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

8. 小関道夫 難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法 ～医師主導治験を目指して～ 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

9. 小関道夫 リンパ管腫症・ゴーハム病 ～最新の研究動向について～ 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

10. 小関道夫 2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

11. 小関道夫 小児の骨軟部腫瘍の診断と治療～血管性腫瘍・血管奇形の最新情報～ 東海小児骨軟部腫瘍研究会 (2016年10月29日)

12. 小関道夫 複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性 日本小児血液がん学会 (2016年12月14日)

13. 小関道夫 Kaposiform lymphangiomatosisの臨床学的特徴と凝固異常について 日本小児血液がん学会 (2016年12月14日)

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

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

木下 義晶 国立大学法人九州大学 大学病院 総合周産期母子医療センター 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。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。リンパ管疾患については関連する班研究で胸部、腹部に関する本疾患についてもガイドライン作成を検討されており、このたび、連携を行うことによりリンパ管疾患に対しての全体を網羅するガイドラインを作成を行うこととした。分担研究者はリンパ管疾患に関して診断基準、重症・難治性度診断基準などの作成の班会議にもかかわっており、CQ作成から推奨文作成の過程に関して、全体に係わりつつ、主にシステムティックレビューのリーダーとして文献レビューを行うこととなった。軟部・体表、胸部、腹部で全部で12のClinical Question(CQ)が作成され、16名の研究協力者とともにレビューを行い、推奨文作成に必要な情報を収集し、分析を行い、システムティックレビューレポートとして作成した。

A. 研究目的

「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン」作成

リンパ管奇形（リンパ管腫）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、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年度完成を目指すことを目的とした。分担研究者（木下）はシステムティックレビューを主に担当した。

B. 研究方法

今回脈管奇形の中でも特にリンパ管奇形（リンパ管腫）に関して本班研究に特化した3題の軟部・体表リンパ管奇形（リンパ管腫）に関するCQを、さらにリンパ管奇形に関連する他の班研究（臼井班、田口班）で行っている胸部、腹部のリンパ管奇形に関してもそれぞれ5題、4題のCQを設定し、

それぞれ、システムティックレビューを行い、推奨文作成までの橋渡しを行った。16名の研究協力者とともにシステムティックレビューチームを組織し、全体で12題のCQに対して5000件を超える文献をレビューし、検討を行った。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

12題のCQに対してシステムティックレビューチームで検討を重ね、推奨文作成に至る橋渡しとして、文献検索とスクリーニング、観察期間の評価、検討結果、制限事項、まとめなどについて解説を作成した。

D. 考察

結果的にほとんどのCQに対して推奨の強さは2（弱い）、エビデンスD（非常に弱い）という結果になり、本疾患に対しては治療法が確立されていない現状が明らかとなった。しかし、今回このような現状を把

握できたことは本疾患の今後の治療戦略を考える上である一定の示唆を与えたものと思われ、さらに本疾患に罹患する患者や家族に対しての最新の情報提供になりうるものと思われる。

E. 結論

リンパ管奇形（リンパ管腫）に対して現時点で必要と思われる12題のCQについて検討を行い、推奨文を作成し、ガイドラインの作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

木下義晶. リンパ管腫（リンパ管奇形）各論、臨床的疑問点. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016. 9. 18.

木下義晶. リンパ管疾患の分類について. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016. 9. 18.

木下義晶. リンパ管腫（リンパ管奇形）疾患概要説明. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016. 9. 18.

木下義晶. ガイドライン作成について. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016. 9. 18.

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

2 実用新案登録

3 その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

平成28年度 分担研究報告書

乳児巨大肝血管腫に関する研究

黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授

研究要旨

肝血管腫のなかで低年齢に発症して呼吸循環障害や血液凝固障害などの重篤な臨床徴候を呈し、時に致死的な経過をとる一群の症例が知られ、「乳児巨大肝血管腫」としてこれまでの厚生労働科学研究班における調査結果などに基づき疾患概念の確立ならびに診断基準、診断の手引き、重症度分類の策定を行い、学会承認を得てきた。加えてMINDSの診療ガイドライン作成の手引き2014年版に沿って、今年度は診断、治療、長期予後にわけてクリニカルクエッションをあげ、PICO事象を併記し、ガイドライン策定に向けた文献のシステムティックレビューを行ったが、肝血管腫に絞ると疾患の希少性から大きな症例数での前向きな研究報告は検索できず、症例報告や後ろ向き研究などエビデンスレベルの低い文献を散見するととどまることが今年度の研究で明らかになった。これよりガイドラインはクリニカルクエッション 推奨文方式の記述ではなく、今年度は総説として肝血管腫に関する章を仕上げ、日本小児外科学会ほか関連学会へ外部コメントを求めた。

A. 研究目的

血管腫は小児肝腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍性病変であり、従来の多くの文献では血管内皮細胞の増殖した良性腫瘍と記述されてきた。臨床的には肝血管腫の大部分は無症状であり偶然に発見されるものも多いが、新生児や乳児にみられる肝血管腫の一部に稀少ではあるが呼吸循環不全や凝固傷害など治療抵抗性で致死経過をとるものがある。これらは巨大な単発性病変や肝内のびまん性病変を呈し、増大した血管床による心負荷による高拍出性心不全や、消費性凝固障害など重篤な病態を呈することが指摘されており、周産期のハイリスク疾患の一つである。2007年にChristison-Lagay

らはこのような重篤な病態を呈する肝血管腫症例をまとめて、特にびまん性に肝内に広がる肝血管腫は最もリスクが高く、肝血管腫の大多数を占める無症状の病変とは異なる独立した疾患群であることを主張した。その後、この疾患群の提唱を支持する文献が散見されるが、大きな症例数における広域規模での検討は見られていない。加えてこれらは深部臓器の血管性病変であり、出血傾向などの臨床徴候を伴うことから、こうした病変を生検する機会はほとんどなく、組織学的な裏付けは確立していない。

従来“血管腫”や“リンパ管腫”と呼ばれて来た脈管性病変について、皮膚科、形成外科領域では1990年代から、これを血

管内皮の増殖した腫瘍性病変と脈管奇形・形成異常の2つのカテゴリーに分けて考える概念が提唱されてきた。前者は自然退縮やステロイド、抗腫瘍剤などへの感受性が期待できるが、後者では期待できない。臨床的に治療に直結した分類概念として、これはその後、International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 分類としてまとめられ、今日、広く普及している。本研究班は最新のISSVA分類に沿って包括的に血管腫、リンパ管腫の診療ガイドラインを策定する事を目的とする。しかしながら、ISSVA分類は基本的に浅在性病変の観察から確立された分類概念であり、肝血管腫のような組織学的な背景が未確立の深部臓器の血管性病変にこの概念がそのまま導入可能か否かは議論が残っている。

一方で、近年、血管腫に対する新たな治療法や治療技術が提唱され、注目を集めている。Leaute-Labrezeらは2008年にプロロッカーのプロプラノロールが重症の血管腫に著効を示すことを報告した。さらに新生児に対する血管内治療技術や、急性期病態に対する臓器移植も報告された。出生前診断技術も飛躍的に進歩し、周産期医療の課題の一つとして、低年齢にみられるこれら難治性肝血管腫の臨床像、治療実態の把握とそれに基づいた治療指針の策定が求められていた。

こうした背景から平成21年より厚生労働省の難治性疾患研究事業の一環として小児外科領域の学会認定施設を対象とし、第一次・第二次の全国調査が、続く平成24年からの研究班では、さらなる症例の洗い出しと、上記の症例も含めてより詳細な臨床情報の解析が行なわれた。調査では全国の11

施設から過去5年間で19症例の生後1歳未満で治療を要した肝血管腫症例が同定され、その詳細な臨床情報がデータベース化された。これらの調査結果とデータベース解析に基づいて、本邦においても従来の肝血管腫とは異なる「乳幼児巨大肝血管腫」という独立した疾患概念が提唱された。これはChristison-Lagayらの主張とは若干異なり、重篤な症状を呈するものは単発性の大きな病変までもが包含される。また、予後因子として、病態制御手段のより豊富な心不全よりも、制御の難しい血液凝固異常がハイリスク因子であることも示された。加えて限定された組織検体ではあるがその検討より、血管内皮のマーカーであり乳児血管腫の診断に用いられるGLUT-1は「乳幼児巨大肝血管腫」の半数しか発現していないことが明らかにされた。臨床的には当初より高ガラクトース血症を呈する症例がみられ、乳児期の巨大肝血管腫病変の退縮後に肝内門大循環シャントを形成する症例も見つかった。これらの臨床的観察より、一部の「乳幼児巨大肝血管腫」は先天性もしくは二次性に血管奇形の形質を表現することも明らかにされた。これらの観察所見は、「乳幼児巨大肝血管腫」の中にいくつかの異なる病理組織学的な背景を持った疾患が含まれる可能性を示唆しているが、その解明や詳細な分析はまだ研究の緒に着いたばかりで詳細は不明のままである。将来的には病理組織学的な検討など基礎的な検討も加え、肝血管腫といわれるものの中に病理組織学的にどのような病変が含まれるのかを明らかにしてゆくことも重要な課題であると考えられる。

血管腫・リンパ管腫の治療ガイドライン

を作成、検討する本研究課題の中で、深部病変である「乳幼児巨大肝血管腫」を含めるか否かについて多くの議論がなされた。その中で、深部臓器や深部器官における血管性病変は肝血管腫に限らないが、臨床的に最も重篤な経過を呈する一群があること、他の深部臓器に比較してこれまでの全国的調査研究が最も進んでおり、臨床実態もより把握されていることが重視され、他の深部臓器の血管性病変に先駆けて「乳幼児巨大肝血管腫」については、他の表在性血管病変のガイドライン策定と平行して診療ガイドライン策定を目指すことが決められた。このような経緯で脈管性病変の包括的な診療ガイドラインの構築を目指すことが確認され、研究班内に肝血管腫研究グループが設置された。

昨年度までの本研究課題の中で、「乳幼児巨大肝血管腫」診断基準、重症度分類が策定され、日本小児外科学会などの学会承認を得た。続いて研究課題の2年目になる昨年度にはMINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに沿って、SCOPEが策定され、各クリニカルクエッションに対してPIC0が定められた。クリニカルクエッションは、診療上明らかな項目に関しては避けて、診断、治療、長期予後の領域で合計4つの質問まで絞り込まれた。(資料1)

研究課題の最終年度にあたる本年は、これらのPIC0に沿って文献検索とシステムティックレビューを行い、ガイドラインを完成することを目指した。

B. 研究方法

1) 文献検索

昨年、最終案をまとめたクリニカルクエッションとPIC0に沿って、文献検索を行なった。クリニカルクエッションは全体で4つに絞ったが、最も重要な治療に関するクリニカルクエッションは、致命的な病態である呼吸循環不全と凝固障害についてそれぞれに対する有効な治療を分けて検索を行なう方針とした。

2) システマティック・レビュー

システマティック・レビューチームをガイドライン作成担当とは分けて結成し、検索された文献についてシステマティック・レビューの結果をガイドライン作成者に戻すこととした。各々の総括は以下のように割り振った。

ガイドライン作成担当：

黒田 達夫

システマティック・レビュー担当：

藤野 明浩

木下 義晶

3) ガイドラインの完成

システマティック・レビュー・チームからの報告に基づいて、ガイドラインを実際に作成した。当初はクリニカル・クエッションに対する推奨文と解説の形でガイドラインを制作する予定であったが、疾患の希少性から十分なエビデンスをもった文献の検索が難しい可能性も指摘されており、検索結果ならびにシステマティック・レビューの結果と合わせてガイドラインのスタイルは最終的に作成担当がケツツイする事とした。

各々の総括は以下のように割り振り、研究協力者の協力を得て作業を進めた。

ガイドライン作成担当：

黒田 達夫
システムティック・レビュー担当：
藤野 明浩
木下 義晶

(倫理面への配慮)

全国調査における患者の個人情報に関しては、施設外へ出さないように匿名化して分析を行なう。医療情報の利用に関しては、匿名化した利用に関して十分な説明と同意を得る様にし、必要に応じて施設の倫理審査委員会の承認を受ける様にする。日本小児外科学会認定施設における調査に関しては、同学会学術委員会に申請し、審査のうえ承認を得た。

診断基準、重症度評価、診療ガイドラインの策定に関しては、研究施設の倫理審査申請対象には該当しない。

C . 研究結果

1) 文献検索をシステムティック・レビュー

文献検索を行なった結果、肝血管腫に対象を限定した場合、Boston小児病院のグループから新たに従来の概念を後押しする論旨の報告が出されている事が分かった。その他はわれわれの研究班における本邦の調査報告や、それを解説した総説のほか、数件の別のシリーズにおける後方視的観察研究の報告が見られたが、治療の有効性の比較研究などは見つけれなかった。新たな治療として、プロプラノロールに関する報告は多く見られたがいずれも対象が乳児血管腫など体表の病変であり、肝血管腫における前向きの比較研究は見つけれなかつ

た。特に肝血管腫に対象を限定すると、後ろ向き研究でも大きなシリーズの報告はみられず、メタアナリシスを行なう事もできなかった。

2) ガイドライン(総説スタイル)

文献検索の結果をみて、システムティック・レビュー・チーム総括と議論の上、今年度作成するガイドラインは、クリニカルクエッションー推奨文型のものを作っても推奨度、エビデンスの強さとも極めて弱く、「推奨なし」と得ざるを得ないため、このようなスタイルでのガイドライン作成を断念した。これに伴い、システムティック・レビューに基づいた総説の形でガイドラインを作成した。

3) ガイドラインの承認

ガイドラインは、血管腫・リンパ管腫全体のガイドラインとして本疾患ともっとも関係の深い日本小児外科学会はじめ複数の学会に審議・承認を求めた。肝血管腫に関する部分では特に指摘された事項はなく、承認された。

D . 考察

深部臓器の脈管性病変として「乳幼児巨大肝血管腫」は稀少かつ得意な疾患である。本疾患の頻度として、これまでの研究では本邦における年間の新規発症を5~10例程度と推定している。さらに出生前死亡例や全く臨床的に診断されない死産例のようなhidden mortalityの可能性も考えられる。これに対して、今日、血管腫などの脈管性病変に対する治療技術の進歩は目覚ましい。これまでの研究班でも第一選択となるステロイド治療に加えてプロプラノロールによ

る薬物療法、さらに近年のmTOR阻害剤まで新規治療がどんどん応用されつつある。その一方で、乳幼児巨大肝血管腫の組織学的背景が未だに未確立であることは、治療の方向性を考える上で重要な問題である。これまでの情報を総合的にみると、おそらくこれは血管内皮の増殖性病変と血管形成異常と2系統の疾患を含んだ総称と言わなければならないと思われる。

この様な背景で、今回、本研究課題の一部として乳幼児巨大肝血管腫の診療ガイドライン作成を目指し、MINDS2014年版のガイドライン作成手順に沿って、作業を進めて来た。しかしながら、文献検索を行なった段階で最も問題になったのは、この疾患の希少性により直接性のあるエビデンスを収集出来なかったことであった。血管腫もしくは血管奇形と言うキーワードであれば多くの文献が検索でき、その中には前向きなものも大きなシリーズのものも含まれるが、肝血管腫は上記の様な疾患の希少性、中に幾つもの疾患群を内包する可能性から、血管腫としてのガイドラインや文献をそのままスライドして利用することが出来ない。極端に直接性の高い文献を集めなければならず、実際にわれわれの検索では収集出来なかった。この為に、最終段階でガイドラインは総説形式をとるように方針を改めて、今年度策定のガイドラインでは、システムティック・レビューに基づいた説明文章と主要文献を付記した。巻末に完成したものを添付する。

今後の方向性としては、しかしながら、この疾患に対する関心の高まりを反映して、

今後、大きな症例数の観察研究や、場合によって前向き研究の報告が出て来る可能性はある。今回、策定したクリニカル・クエッションは、この後のガイドライン更新の際に、また検討すべきものと思われる。

E．結論

「乳幼児巨大肝血管腫」に対する診療ガイドラインとして、MINDS2014年版のガイドライン作成手続きに沿った策定手順を踏んで作業を進めたが、本疾患の希少性から直接性の高い文献が収集し得ず、総説の形でガイドラインをまとめた。

F．研究発表

1．論文発表

- 1) 黒田達夫(2016)乳幼児巨大肝血管腫 肝・胆・膵 72(4); 707-711

2．学会発表 なし

G．知的所有権の出願・登録状況 (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

(添付資料 1)

【ガイドライン クリニカルクエッション案】

【診断】

「乳幼児肝巨大血管腫」について：疫学、診断基準など概要の解説

CQ 1. 至急治療を要する重症例をどのように診断するか

【治療】

CQ 2. 急性期の呼吸循環障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（呼吸循環障害のある症例）

I/C：ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

抗がん剤投与例・非投与例

IVR 塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例。非手術例

O：呼吸循環障害の改善

CQ 3. 急性期の血液凝固障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（血液凝固障害のある症例）

I/C：ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

抗 DIC 治療施行例・非施行例

抗がん剤投与例・非投与例

IVR 塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例・非手術例

O：血液凝固障害の改善

【長期予後】

CQ 4. 慢性期の肝不全に肝移植は有用か

P：乳幼児肝巨大血管腫で年長児に肝障害を呈した症例

I/C：肝移植施行例・非施行例

O：長期生存の有無

(添付資料2) 【ガイドライン 総説】

乳幼児巨大肝血管腫 総説

Critical infantile hepatic hemangioma

1) 乳幼児巨大肝血管腫の概念

肝の血管性病変は包括的に“肝血管腫”と呼ばれ、このうち単発性で巨大な病変あるいは多発性・びまん性病変を持つ症例では、新生児期から乳幼児期早期より肝腫大、血管床の増大から高拍出性心不全や呼吸不全、消費性凝固障害などの重篤な病態を呈し、ときに致死的な経過を取ることが以前より報告されている¹⁾。さらに一部の症例では呼吸循環不全や凝固障害など急性期症状を制御しえた後、非代償性肝硬変が進行する。これらの肝血管腫の ISSVA 新分類に基づいた病理組織学的背景は未だに明らかにされていない。急性期の治療法は未確立であり、慢性期に肝障害が進行する機序に関しても完全には解明されていない。

Christison-Lagay ら³⁾のグループは、特にびまん性病変のある症例で重篤な病態を呈することが多く、肝血管腫の中でも臨床的に独立した一群であることを提唱した。この疾患概念は徐々に支持を拡げている。本邦では厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として、平成 21 年より数回にわたり小児外科施設を対象に、重症化する肝血管腫症例の全国調査が行われ⁴⁾、乳幼児巨大肝血管腫の臨床像がまとめられた。

2) 難治性肝血管腫の臨床像

(1) 発症頻度の推定

上述の難治性疾患克服研究事業における調査では、全国の小児外科施設において生後 1 年以内に治療を要した肝血管腫症例として第二次調査で過去 5 年間に 19 例、続く第三次調査で過去 10 年間に新たに 26 例が同定された。これより全国で年間に 4～7 例の新規発症例が小児外科施設で治療されていることになり、小児外科施設へ搬送前の死亡例や、小児科領域で保存的に管理し得た症例の存在も勘案すると、本症に該当する症例の年間の新規発症は全国で 10 例程度と推定された。

(2) 臨床症状と病態

本症の約半数の症例で高拍出性心不全、血液凝固障害、腹部膨隆、呼吸循環障害などがみられる⁴⁾。凝固障害から腫瘍内出血を呈した症例もみられる。予後因子の検索では、死亡例において血小板数の低下やプロトロンビン時間の延長が有意との報告がある⁴⁾。心不全徴候よりも制御できない凝固異常が予後と密接に関連することが示唆される。上記の本邦における調査では転帰の明らかな 19 例中死亡例が 3 例あり、いずれも乳児期早期の死亡と報告される。

慢性期症状として、肝血管腫における甲状腺機能低下症の併発が知られるが、上述の調査ではその頻度は5%程度に留まった。肝機能異常は3割の症例で見られ、また、高ガラクトース血症・高アンモニア血症が10-15%の症例で見られ、病変内の門脈-大循環系シャントの存在が示唆される。本邦の調査報告では2例で幼児期以降に肝機能障害が進行して移植を必要としていた。

Christison-Lagayら^{3,5}は重症化の背景として肝のびまん性血管腫を主張したが、本邦の調査では病変は肝の4区域にほぼ均等の頻度で見られ、死亡例の中には単発性で径8cmの病変を持ったものが含まれた。

(3) 治療の動向

従来より肝血管腫治療の第一選択はステロイドとされるが、上述の調査⁴では、ステロイド単独で病変の退縮が見られた症例は20-25%のみで、半数の症例ではステロイド単独では病態を制御出来ずに他の治療の併用を要し、ほか四分の一の症例ではステロイドに感受性が見られなかった。ステロイドの効果が不十分な症例に対してビンクリスチンや、アクチノマイシンD、サイクロフォスファミドなどの抗がん剤が奏功した症例の報告が散見される^{6,7}。しかしながら良性病変に対する抗悪性腫瘍剤の使用には慎重な考慮を要する。一方で2008年のLeaute-Labrezeら⁸の報告以降、プロプラノロールによる血管腫の退縮効果が注目されており⁹、本邦の調査でも即効性が見られた症例が含まれる。プロプラノロールの正確な作用機序は未だ解明されないが、血管新生因子を介するものとされる。低血圧などの副作用があり、新生児においては慎重な使用が必要である。これら薬物治療に関する報告はいずれも1例もしくは少数症例の観察研究または後方視的研究で、効果に関するRCTやメタアナリシスに関する報告はない。

放射線科的治療として、放射線照射や **interventional radiology** による血管塞栓が有効であった症例の報告も見られるが、本邦の全国調査では効果は限定的とされている。

外科的な治療として、開腹による肝動脈結紮術、肝切除術などの報告がみられるが、流入血管閉塞の効果は限定的であり⁴、肝切除は全身状態により適応が限定される。さらに肝移植の報告もある。海外では低年齢児において凝固障害や呼吸循環障害などの急性期の症状に対して肝移植を行なって救命した報告が見られる¹⁰。本邦で施行された肝移植症例は慢性期の肝機能低下に対して行われたものであった。

3) 診断の手引きと重症度分類

難治性疾患克服研究事業研究班を中心にまとめられた本症の診断基準は図1の様である。単発性で大きな病変をもつ症例とび慢性病変をもつ症例の両者を、重篤な症状を呈しうるものとして本疾患概念に含めている。また、重症度分類を図2に示す。生命の危険の迫っているものを重症と位置付けている。

図 1

図 2

文献

- 1) Drolet BA, Esterly NB, Friden IJ: hemangiomas in children. *New Engl J Med* 1999; 341:173-181
- 2) Michel Wassef, Francine Blei, Denise Adam, et al: Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136:e203; originally published online June 8, 2015; DOI: 10.1542/peds.2014-3673 .
- 3) Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al: Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 62-68
- 4) Kuroda T, Kumagai M, Nosaka S, et al: Critical infantile hepatic hemangioma: results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group. *J Pediatr Surg*. 2011 ;46(12):2239-43.
- 5) Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al: Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification *J Pediatr Surg* 2012;47:165-170
- 6) Hu B, Lachman R, Phillips J, et al: Kasabach-Merritt syndrome associated kaposiform hemangio- endothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:567-569
- 7) Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T, Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y: Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatr Int*. 2012;54(2):285-7.
- 8) Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al: Propranolol for severe hemangioma of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358:2649-51
- 9) Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, et al: Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr* 2010;157 : 340-342
- 10) Rodriguez J, Becker N, O'Mahony C, et al: Long-term outcome following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: the UNOS experience from

1987 to 2005. J Gastrointest Surg 2008; 12:110-116

- 11) Sakamoto S, Kasahara M, Shigata T, et al: Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of hepatic hemangioma. J Pediatr Surg 46:1288-1291, 2011

図 1

新生児・乳児難治性肝血管腫 診断の手引き

生後1歳未満より肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変があり、以下の2項目の双方を満たす。

- 1) 生後1歳未満の画像所見で、肝内に単発で径60mm以上、または右外側、右内側、左内側、左外側の4区域のうち2区域以上に及ぶ多発の血管性病変を有する。(画像診断)
- 2) 以下にあげるうち一つ以上の症状を呈するもの：
呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、
腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下、
体重増加不良

付記 本症を疑う参考所見

高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫

鑑別診断 肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍は除く

図 2

新生児・乳児難治性肝血管腫 重症度分類案

- ・重症: 生命の危険が差し迫っているもの
凝固異常 (PT20秒以上)
血小板減少 (血小板数 < 10万/mm³)
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が
改善しないもの
- ・中等症: 放置すれば生命の危険があるもの
下に上げるうち一つ以上の徴候がみられるもの
心機能低下
呼吸障害
肝不全徴候
- ・軽症: 上記以外

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））

平成 28 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

乳児血管腫・毛細血管奇形に関する診療ガイドラインの検証と新規作成

倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科学教室 教授

研究要旨

本研究班は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患につき、疾患概念と妥当な診断指針・治療指針を作成し、患者に貢献することを目ざしている。日本皮膚科学会からも研究分担者・研究協力者が参加し、Minds2014 に則り、クリニカルクエスト作成チームとシステムティックレビューチームの共同作業の下、とくに乳児血管腫および毛細血管奇形に関する従来の診療ガイドラインの検証・改訂、かつ新規作成に従事した。項目の選定と実際に作成された内容については、メール審議のみならず、全体班会議にて十分な討論と協議を行った。当該疾患群のガイドラインは、診療科横断的な視点から作成される必要があるためである。さらに今期は「用語・略語集」と「診療アルゴリズム」を作成した。作成された成果は、複数の学会の認定を受け、パブリックコメント聴取を経たのち、新診療ガイドライン 2017（第二版）として、公開される予定である。

A.研究目的

2013 年に策定・公表された「血管腫・血管奇形ガイドライン」は、日本形成外科学会・日本 IVR 学会が中心となり構成された厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班（佐々木班）」によるものであったが、「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（三村班）」として拡大・再編成され、この時点から皮膚科も研究班に参加し、診療ガイドラインを最新のアップデートされた内容にすべく、その策定・改訂に加わり、さらに公表に寄与することとなった。実際には日本皮膚科学会の「血管

腫・血管奇形診療ガイドラインに対する検討を行うワーキンググループ（委員長；倉持）」のメンバーが参加した。当該研究班に属する疾患群には、長期に亘り患者の QOL を損なう難治性の多数の疾患が含まれる。改訂は Minds2014 に則って行われた。対象としては ISSVA 分類を踏まえて、動静脈奇形、静脈奇形、毛細血管奇形、血管腫、リンパ管系、混合型・症候群型、およびそれら各々の病理、分子生物学が選ばれ、各々に対して、診療ガイドライン作成グループとシステムティックレビューチームとが、基礎医学および診療科（形成外科・放射線科・神経血管内治療科・小児科・小児外科・皮膚科）により、作られた。皮膚科は「血管腫」・「毛

細血管奇形」の診療ガイドラインの改訂・作成に主に関わり（「脈管奇形症候群」と「リンパ管系」にも一部関わっている）、当該疾患を対象に、平成 26 年度には新規 CQ 案と推奨案の作成、また平成 27 年度には旧 CQ の改訂と旧 CQ の SR レポート作成を旨として作業を進めてきたが、平成 28 年度にはこの流れをさらに推し進め、推奨を完成させ、パブリックコメントを聴取、学会の審査を受け、新規診断基準・診療ガイドラインを完成させることを目的に、作業を進めた。

B. 研究方法

前述したようにガイドライン作成は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」および「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」の指針に沿った手順で進められた。CQ および推奨作成のためのガイドライン作成グループ・システムティックレビューチームが構成され、タイムテーブルに則った形で作業が進められ、SCOPE の完成、PICO に基づいた CQ の洗い出し、文献検索が規定通りに行われたのち、システムティックレビューと推奨文の策定・検討がなされ、パブリックコメント募集まで遂行された。各領域専門医のコンセンサスを得たガイドラインを目指し（そのため全体班会議・ガイドライン統括委員会に於いて、十分な討議・検討が行われた）、また総説も作成した。

（倫理面への配慮）

皮膚科が担当した領域に関しては全国調査を行った疾患は含まれていないが、今後も当該研究にあたり、人権擁護に関しては厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」・「臨床研究に関する倫理指針」に準拠す

るとともに、「プライバシーの保護」・「不利益・危険性の排除」の原則を厳守、また、「人を対象とする医学系研究に対する倫理指針」を遵守していく。

C. 研究結果

皮膚科は全体班会議・ガイドライン統括委員会に参加し、診療科横断的な視点から、新診療ガイドラインの全項目の作成・最終的な決定に関わったが、特に下記の項目に関しては、その作成に主体的に関わった。総説；2 の各論中の「1 . 乳児血管腫」・「2 . 毛細血管奇形」・クリニカルクエスチョン中の「CQ13. 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速いほど有効率が高いか？」・「CQ14. 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？」・「CQ15. 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？」・「CQ18. 乳児血管腫に対して圧迫療法は有効か？」・「CQ20. 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効か？また、いつから検査を開始したらよいのか？」また今期は、皮膚科担当分の「用語・略語集」と「診療アルゴリズム」を作成した。さらに複数の調査研究班で横断的に作成されている「ステージ・ウェーバー症候群診断基準について」も、当班会議で十分な審議・検討がなされた。これらはいずれも委員間の数か月に亘る審議(メール審議を含む)により作成されたもので、また、最終的には全体班会議・ガイドライン統括委員会に於いて十分な検討・内容の吟味・討論を経て、診療ガイドライン 2017 年(第 2 版) の草案として提出する承認を受けた。パブリックコメント

をもとに修正し、複数の学会の認定を受けたのち、公開される予定である。

D. 考察

「血管腫」・「毛細血管奇形」を中心に、ガイドライン作成グループは推奨案・総論の修正・検討を経てガイドライン草案の完成まで、システマティックレビューチームはSR レポートの完成まで遂行することができた。作成した総説各論の2編、CQの5個、用語集・略語集、診療アルゴリズムの皮膚科該当分については、現時点で最もアップデートされた内容であり、本研究班を通じてこれら疾患の患者に貢献できるものと信じる。ただし対象疾患が稀少疾患で研究の充分進んでいない疾患では、関連論文の多くが症例報告やケースシリーズでの報告に留まり、マニュアルに沿った診療ガイドライン作成の難しさを再確認させた。向後は総説、各論に重きを置くことも必要になる可能性がある。またエビデンスレベルそのものが実臨床に於ける経験とは乖離しうる、という問題点もある。1例を挙げると、たとえばエビデンスレベルが低いという理由で、皮膚科で従来行われてきた大型の乳児血管腫に対しての圧迫療法は、推奨度が低い事項(C2)となっている。圧迫療法、また凍結療法の乳児血管腫への使用は、皮膚科医が今後有用性を証明し、エビデンスレベルを高めることで、リバイバルさせる必要がある。

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 (第2版)」の作成にあたり、皮膚科からは患者に寄与すべく、妥当で

最もアップデートされた内容と現時点では考えられる総説各論の2編とCQの5個、用語集・略語集、診療アルゴリズム(皮膚科該当分)を作成した。対象疾患が稀少のものでは、マニュアルに沿った診療ガイドラインの作成は容易ではなかったと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

倉持 朗. 母斑症：アップデート. 日本小児皮膚科学会雑誌. 2015. 34(2), 79-100

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

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

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

倉持 朗. von Hippel-Lindau 病(VHL病)
皮膚科の臨床. 2015. 57(6), 790-797

倉持 朗. 皮膚科領域の家族性腫瘍 -
Neurofibromatosis type1、およびその他の
神経皮膚症候群を中心に 日本臨牀
2015. 73(増刊号6)「家族性腫瘍学」73(増
刊号6), 510-533

倉持 朗. 35歳男性、神経線維腫症1型患者に生じた爪甲下の有痛性小結節. 日経メディカル. 2015. 44(9), 89-90

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

倉持 朗. 皮膚乳児血管腫に対するパル

ス色素 LASER 治療は推奨されるか？
EBM 皮膚疾患の治療 UP-TO-DATE. 宮
地良樹編. 中外医学社.2015, 240-247

森吉美穂、倉持 朗、久谷恵子、加藤 香、
斎藤妙子、池淵研二. 超音波診断所見が診
断上 有用な 良性皮下腫瘍. 臨床病
理,2016.64(11),1229-1235

倉持 朗. いま乳児血管腫をどのように
捉えるべきかープロプラノロール内服療法
が導入されるにあたって 皮膚病診療.
2016. 38(5), 444-453

倉持 朗. 画像診断道場 実はこうだっ
た(35) Melanoma? 週刊日本医事新報.
2016, 4831, 5-6

倉持 朗. 乳児血管腫に対するプロプラ
ノロール内服療法. そこが知りたい 達人
が伝授する日常皮膚診療の極意と裏ワザ.
宮地良樹編. 全日本病院出版会. 2016, 344-
350

倉持 朗. 毛細血管奇形を伴う症候群-
MCAP/PROS など ..J Visual
Dermatol. ,2017,16(3),244-247

2.学会発表

倉持 朗. 母斑症の臨床【シンポジウム】
第 38 回日本小児皮膚科学会学術大会
2014(東京)

倉持 朗, 池田重雄、小山 勇、濱田節雄、
畑 俊夫、土田哲也. Lymphangiomatosis
の女性例. 第 38 回皮膚脈管・膠原病研究会
2015 (東京)

倉持 朗. 血管腫・脈管形成異常(奇形)の
新しい考え方【教育講演】第 114 回日本皮
膚科学会総会 2015 (横浜)

倉持 朗. 血管腫・脈管奇形/脈管形成異

常の新しい考えかた【シンポジウム】第 40
回日本小児皮膚科学会学術大会. 2016, (広
島)

倉持 朗. 従来 Venous Racemous
Hemangioma(VRH)と呼称されていた
Venous Malformation(VM)と、術前に鑑
別のつかなかった Plaque-Type の
Glomuvenous Malformation(GVM). 第 40
回皮膚脈管・膠原病研究会. 2017, 福島

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

診療ガイドラインの改定

神人正寿 熊本大学皮膚病態治療再建学 准教授

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。そしてH28年度はパブリックコメントの募集を行い、ガイドラインを完成させることができる見込みである。

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する。

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。

最終的に各病変の診療ガイドラインをアルゴリズムで提示し、上述のCQをこのアルゴリズム上に位置づけた。

（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 23．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 24．顔面ミ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 25．腹部リンパ管腫に硬化療法は有用か？
- CQ 26．臨床症状の乏しい腹部リンパ管腫は治療すべきか？
- CQ 27．難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？
- CQ 28．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 29．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 30．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 31．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 32．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 33．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？

担当したCQ13, 14, 15, 18の推奨文や解説、乳児血管腫の診療アルゴリズムは別紙に添付する。

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上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、標準的治療のさらなる周知徹底が期待される。今後、public commentを募集し、公開となる見込みである。

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

分担課題 血管腫・血管奇形診療ガイドラインの策定

高倉伸幸 大阪大学微生物病研究所 教授

研究要旨：血管は胎児期の脈管形成から始まり、様々な血管リモデリングの過程をへて、全身にくまなく血管網を張り巡らさせる。胎児期の脈管形成期の遺伝子異常においては、先天的な血管奇形を生じさせ、また出生後の体細胞の遺伝子変異においても血管構造に関わるメカニズムに支障が生じると、血管の異形成から血管奇形が生じうる。診療ガイドラインを理解する上で、血管形成の分子メカニズムの概要を認識することは非常に重要である。そこで、総論執筆においては、血管形成が胎児期にどのように発生し、どのような過程をへて成熟血管へと成長していくのか、その分子機序を概説し、どのような遺伝子の変異が血管奇形で報告されてきているのかを列挙した。

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し、診療ガイドラインを策定することを目的としている。

これらの血管、リンパ管疾患を解析して上で、どのように血管が形成されてくるのか、その分子機序、細胞機序を知る必要がある。また、血管奇形の原因について、一部Tie2受容体の遺伝子変異等、西欧において詳しく解析がなされている例もあるが、多くの疾患については、単発的な遺伝子変異の報告はなされてきているが、体系的に解析がまだなされていない状況である。そこで、本研究では、血管奇形の診療ガイドライン策定にむけ、疾患原理の理解のため、これまで血管形成の機序として解明されてきた原理、原則をまとめ、また血管奇形の原因遺伝子として報告されている遺伝子の機能解析の報告をまとめることを目的とした。

B．研究方法

従来より、我々は基礎医学者として、血管

形成の分子機序については、見知を有していたが、特に血管奇形に関わる遺伝子について、血管発生および血管新生とどのように関連性があるのかを考察しつつ、血管奇形関連遺伝子の本来有する血管機能の文献的検索を行った。

（倫理面への配慮）

「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

血管形成の細胞機序および分子機序の解析に先立ち、血管の機能について概説を試み、次いで、主に胎児期の血管形成である血管発生/脈管形成の分子機序をまとめた。既存の血管から新しく血管が形成されることを血管新生と呼ぶが、このなかでも発芽的血管新生の分子機序について、最近明らかになってきた、3つの細胞種（tip細胞、stalk細胞、phalanx細胞）についても触れながらまとめた。また、血管の成熟化に関する機構を特に、血管内皮細胞と血管壁細胞との関係でまとめて記載を行った。異常の正常組織の血管形成の細胞および分子機序をまとめた後に、これまで血管奇形に関

連するとされてきた遺伝子について、その遺伝子が本来もつ機能について概略をまとめ、引用文献を含めてまとめた。以下にその成果を列挙する。

1) GNAQ

Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alphaをコードする遺伝子。7回膜貫通型受容体と結合して、G蛋白の不活性化を誘導する。Sturge-Weber syndrome と port-wine stainsの患者で遺伝子変異がみつかっている。

2) RASA1

P120-RasGTPase activating proteinであるRasGAPをコードする遺伝子。RasGAPにより、Rasが不活性化することにより、細胞増殖を抑制する。CM-AVMの多くの患者で30種以上の遺伝子変異が報告されている。

3) ENG (Endoglin)

膜糖タンパクでありTGFβのアクセサリ受容体である。血管内皮細胞に発現。遺伝子欠損により、血管細胞の分化には異常がないが、血管構造の異常が観察される。HHT1患者で遺伝子変異の報告あり。

4) ACVRL1 (activin-like receptor kinase1)

TGFβ, BMP9, BMP10受容体。ヒトAVMの原因遺伝子。血管内皮細胞特異的遺伝子欠損マウスでAVMが誘導される。HHT2に類似した表現型。平滑筋特異的遺伝子ノックアウトマウスでは脳神経系でAVMが観察される。

5) SMAD4

TGFβ/BMPシグナル伝達分子。juvenile polyposisの原因遺伝子。SMAD4レベルの血管内皮細胞における低下で、血管の異形成が生じる。内皮細胞と壁細胞の細胞接着に関わる。

6) TIE2

内皮細胞に発現するレセプター型チロシンキナーゼ。この活性化で内皮細胞同士や内皮-壁細胞の接着が誘導される。恒常的活性化型Tie2が静脈奇形の原因となる。

7) Glomulin (GLMN)

48kDのFK506-binding protein (FKBP)-関連

蛋白。c-Metとも相互作用する。血管の正常発生に必須であり、遺伝子変異によりglomangiomaと呼ばれるglomovenous malformationsを誘導する。

8) KRIT1(Krev interaction trapped1)

N末端には4つのアンキリンリピートを、そしてC末にはKrev-1 (Rap1a, ras-related protein 1A)と相互作用するドメインを持つ分子。CCMの患者でloss of function mutationが観察される。約40%の家族性CCMが本遺伝子変異を有する。

N末端にはintegrin cytoplasmic domain-associated protein-1α (ICAP1α)と相互作用するNPXYモチーフを有する。NPXYモチーフは細胞内領域のインテグリンβ1とICAP1αと相互作用を競合する。KRIT1のLoss-of function mutationsによって、インテグリンβ1とICAP1αと相互作用を亢進して、細胞接着や細胞の移動に影響を及ぼす。

9) Malcavernin (Cerebral cavernous malformations 2 protein)

CCM2遺伝子産物。心血管の形成と恒常性維持に重要。内皮細胞のジャンクションの安定化で透過性の制御に寄与する。MAP2K-MAP3K3シグナルに関与すると考えられている。おそらく、MAP3K3依存的p38活性化に関連する。また、RhoA-GTPaseとして知られているシグナル分子を抑制する。さらにはアクチン骨格の制御にも関わる。

10) PDCD10

CCM3遺伝子は、PDCD10 (programmed cell death 10, TFAR15)をコードする。40%の家族性CCMはCCM3 locusに関連する。PDCD10はヒト前骨髄球の細胞株 (TF1) において、成長因子シグナルの遮断や、線維芽細胞へのアポトーシスの誘導により発現が亢進する遺伝子として見いだされた。血管奇形における機能は未だ明確ではない。

11) PTEN

イノシトールリン脂質であるホスファチジルイノシトール3,4,5-三リン酸 (PtdIns(3,4,5)P3) の脱リン酸化反応を触媒する酵素で

ある。PTENが阻害されることにより細胞内にはPtdIns(3,4,5)P3が蓄積し細胞の異常増殖に繋がる。

12) PIK3CA

Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) は、イノシトールリン脂質のリン酸化を誘導する酵素で、このリン酸化によるプロテインキナーゼB (PKB)/Aktの活性化で、細胞の増殖や細胞生存など様々な細胞内シグナルに影響を与える。ゲノム上で知られる8つのPIKと8つのPIK類似遺伝子の中で、PIK3CAにおいて比較的高頻度に腫瘍において特異的遺伝子変異が同定されている。

13) AKT1

12)で記載のPI3K/AKTシグナル経路をになうシグナル分子。多くのがんで過剰な発現および活性化が観察される。

14) STAMBP

STAMBPは脱コビキチン化酵素をコードする遺伝子で、この遺伝子の変異が小頭症毛細血管異形成症候群を発症させることが報告されている。

D . 考察

これまで既知となってきた血管形成の分子機序の中で、血管奇形の原因遺伝子として報告されている分子の本来有する細胞に対する機能から、どのように血管奇形に関わるのかが若干明らかになってきていることが判明した。特に、Tie2受容体の変異型で恒常的活性型の受容体では、西欧では多くの割合で静脈奇形の原因遺伝子として報告されてきており、今後我が国でも、静脈奇形の遺伝子診断として有用ではないかなどが考察された。

E . 結論

ISSVA分類に記載のある、各種血管奇形に関連することが報告されてきている遺伝子について、その正常組織における機能を、複数の参考文献からまとめ、血管奇形の原因となる血管における機能を考察した。今後、これらの遺伝子変異の体系的な解析により、疾患別遺伝子変異の頻度や関わりがさらに詳細になると考えられる。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Naito H, Wakabayashi T, Kidoya H, Muramatsu F, Takara K, Eino D, Yamane K, Iba T, Takakura N. Endothelial Side Population Cells Contribute to Tumor Angiogenesis and Antiangiogenic Drug Resistance. *Cancer Res* 76 :3200-3210, 2016
2. Hiramatsu M, Hishikawa T, Tokunaga K, Kidoya H, Nishihiro S, Haruma J, Shimizu T, Takasugi Y, Shinji Y, Sugiu K, Takakura N, Date I. Combined gene therapy with vascular endothelial growth factor plus apelin in a chronic cerebral hypoperfusion model in rats. *J Neurosurg* 23: 1-8, 2016

2 . 学会発表

該当なし

G . 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

該当なし

2 実用新案登録

該当なし

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

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017(第二版)草案におけるクリニカルクエスチョン推奨、総説の査読

田中純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 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(第二版)草案におけるクリニカルクエスチョン推奨33問、総説（総論4章、各論7章）について査読を行った。

当該疾患は、希少疾患であり、疫学を論じるだけの報告が見当たらないのが特徴であるが、その中で、多岐診療科に属する臨床医あるいは臨床研究者による貴重な症例報告や詳細な治療成績の長年にわたる積み上げにより、この希少かつ難治性疾患の診療ガイドラインがまとまってきている。

CQに関して11コメント、総論に関して5コメント、各論について2コメント行った。

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(第二版)草案におけるクリニカルクエスチョン推奨、総説の査読を行う。

っています。

- 画像、病理の所見の内容は、当該専門医には十分であるが、当該専門知識が乏しい医師には用語、説明の記載がやや難解な内容です。
- 分子生物学に関して、責任遺伝子が多く列挙されていますが、それぞれの責任遺伝子を有する割合や、発症との関連、診断基準に含まれているか、などの情報があればより理解しやすいと考えられますが、難しいでしょうか。

B．研究方法

Clinical Question(CQ)33問、及び総説「総論」4章、総説「各論」7章について査読を行った。

C．研究結果

査読をし、下記の通りコメントした。

1. CQ (全33問)について
CQ13、CQ17、CQ19、CQ22、CQ27についてコメントした。
2. 総説「総論」について
 - 疾患の歴史、病態、分類、所見などが、体系的に説明されています。
 - 重要な分類、診断のフローチャートなどが適切に示されています。
 - 知識のほとんどが、診断、治療方針に影響するものであり、診療ガイドラインに相応しい臨床に即した内容にな

D．研究発表

1. 論文発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
該当なし
2. 学会発表
該当なし

E．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

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・リンパ管奇形 診療ガイドラインの策定

中岡啓喜 愛媛大学医学部附属病院形成外科 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し、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とする。脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）および肝巨大血管腫の診療ガイドラインを策定するにあたり、「CQ11: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」、「CQ12: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?」、「CQ16: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?」、「CQ17:乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か?」を担当し、また毛細血管奇形の総論、診療アルゴリズムの作成を担当した。これらの作業を通して、前述の目的に寄与する。

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、すでに公表されている。今回、その改訂を行い、皮膚科学会・小児外科学会等の他学会の承認を得ることを目的とした。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。さらにリンパ管疾患研究グループとの調整を行った。

平成26年度は血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドラインの新規CQ案・推

奨案を作成した。平成27年度に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年度に完成を目指した。

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」を作成し、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、診断基準の修正要求があり、修正を行ったため平成27 - 28年度は再検討を行った。

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年春の改訂を目指した。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た。

ガイドラインは、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」に従って作成した。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つのグループとされたが、「毛細血管奇形、乳児血管腫担当」として他施設の形成外科医、皮膚科医と分担して作業を行った。また、毛細血管奇形の総論、診療アルゴリズムも担当した。

平成26年度の診療ガイドラインの新規CQ案・推奨案では「CQ11: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」を担当した。平成27年度にはガイドライン全体の改訂作業に伴い、改訂CQのうち「CQ12: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?」、「CQ16: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?」、「CQ17:乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か?」を担当し、他施設の形成外科医とともにシステマティックレビューを行い、推奨案を作成した。

2. 診断基準・重症度分類の再検討

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、診断基準の修正に伴い、平成27 - 28年度は再検討を行った。

C. 研究結果

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン2017」の作成

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年度より行い、平成26年度は新規10

個のCQを設定し、CQ11に対し文献検索、システマティックレビューを行い、推奨案・解説案の作成を行った。

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い、そのうちのCQ12、CQ16、CQ17を担当した。これらのCQはシステマティックレビュー、推奨案作成を目標とし、3月上旬にほぼ達成した。

平成28年度は平成26年度担当のCQ11と平成27年度担当のCQ12、CQ16、CQ17の修正を通して、ガイドライン全体の修正作業に加わった。これらと平行して毛細血管奇形の総論、診療アルゴリズムの作成も行った。

D. 考察

平成27年度に「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」のCQのうち10個を改訂した草案を作成し、平成26年度に作成した新規CQともに平成28年度は総合的に検討した。また、総論の作成など最終的なガイドライン作成に必要な手順を行い、ガイドラインを完成に参加した。この間、平成26年度は「CQ11: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」を担当し、平成27年度には「CQ12: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?」、「CQ16: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?」、「CQ17:乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か?」を担当した。

「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。しかし、対象疾患が稀少疾患で研究が十分進んでいない領域では関連論文の多くがケースシリーズや症例報告であり、マニュアルに沿った診療ガイドライン作成は容易ではないと考えられたため、総説などに重きを置いて充実させることも必要であると考えた。

E. 結論

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン

2013」の改訂作業を行い、そのうち「CQ11: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」、「CQ12: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?」、「CQ16: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?」、「CQ17:乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か?」を担当し、パブリックコメントを経て完成を目指した。

また、毛細血管奇形の総論、診療アルゴリズムも作成した。

F．研究発表

1．論文発表

1．宝道麻由、中岡啓喜、森 秀樹、戸澤麻美：Kasabach-Merritt症候群を併発し治療を行ったtufted angiomaの3例.日形会

誌.34: 53-60, 2014

2．戸澤麻美、森 秀樹、中岡啓喜：皮膚原発のepithlioid hemangioendothelioma (EHE)の1例.Skin Cancer. 28: 329-335, 2014

3．中岡啓喜：総論：小児の頭頸部母斑にどのように対処するか? . PEPARS. 102: 13-18, 2015

G．知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

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：CQ”顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か”に関するガイドライン作成

研究分担者：新見康成 聖路加国際病院神経血管内治療科部長・脳神経センター長

研究要旨

本研究は全体的には、血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とする。その中の分担として、顎骨の動静脈奇形の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定し、関連学会の認定を受けることを成果として期待する。

A. **研究目的**：顎骨の動静脈奇形の適切な治療を検討し、ガイドラインを作成する。

B. **研究方法**：CQを設定し、文献検索、システマティックレビューを行い、推奨・解説を作成した。

(ア) (倫理面への配慮)

(イ) 本研究は、主に文献レビューに基づいて行われ、適切な引用を行う以外には倫理面での問題は生じない。

C. **研究結果**：血管内塞栓術（硬化療法を含む）単独か、それに続く手術療法に関するものがほとんどで、手術単独療法の症例集積はなく、放射線療法を併用した症例集積は1本のみであった。手術単独療法と放射線療法は一般的には勧められないと判断された。血管内塞栓術は、施設や症例によって経動脈的、経静脈的、直接穿刺などの様々なアプローチが、ときには組み合わせて行われている。

D. **考察**：文献の大半は少数例の症例報告で一部の専門施設から症例集積が散見された。他治療と比較したコーホート研究や無作為比較試験はなく、その有効性について高いエビデンスはなかつ

た。

E. **結論**：手術単独療法は勧められないが、血管内塞栓術との併用は症例によっては勧められる。放射線療法は勧められない。硬化療法を含む血管内塞栓術は、単独ないし術前療法として勧められる。

A. **研究発表**

1. 論文発表

a: 新見康成、佐藤慎祐、井上龍也、茂木陽介、栗本健太郎、島彰吾、岡田芳和、松井瑞子：頭頸部動静脈奇形に対する血管内治療 形成外科 2017 in press

2. 学会発表

(ア) 講演

a: “Material Selection: What do you use for vascular malformation?” in Plenary Session III: Vascular Malformation, Global Embolization Symposium and Technologies (GEST) Asia 2016, December 16-17, 2016 Tokyo Japan

b: “Embolization of Head and Neck AVM” in Plenary Session III: Vascular Malformation, Global Embolization Symposium and Technologies (GEST) Asia 2016,

December 16-17, 2016 Tokyo Japan

(イ) シンポジウム

a: “頭頸部AVMに対する血管内治療” at Symposium 8 “AVMに対する血管内治療のUpdate” at 第57回日本脈管学会総会 Oct 13-15, 2016 Nara Japan (invited)

(ウ) 一般演題

a: 新見康成、佐藤慎祐、井上龍也、岡田芳和、茂木陽介、島彰吾、松井瑞子、野崎太希：“摘出前に塞栓術を行

った頭部顔面の小動静脈奇形：5例報告” 第13回日本血管腫血管奇形学会学術集会、May 20-21, 2016, 石垣島

b: 新見康成、佐藤慎祐、井上龍也、茂木陽介、島彰吾、岡田芳和、松井瑞子、“頭部顔面の小動静脈奇形に対する術前血管内塞栓術” 第32回日本脳神経血管内治療学会総会 November 24-26, 2016, Kobe Japan

G. 知的所有権の出願・取得状況

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(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 リンパ管腫・リンパ管腫症に関する診療ガイドライン作成（画像診断）

野坂俊介 所属研究機関 国立成育医療研究センター放射線診療部 部長

研究要旨

血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とする本研究において、リンパ管腫・リンパ管腫症に関する診療ガイドライン作成を担当する。診療ガイドラインでは、総論の画像診断に関する解説（「画像診断 リンパ管奇形」）を担当した。

A. 研究目的

本分担研究は、血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、その疾患概念を形成し、診療ガイドラインの中の、リンパ管腫・リンパ管腫症に関する画像診断の解説を策定することである。

B. 研究方法

【平成26-28年度】

「リンパ管腫・リンパ管腫症」は研究期間中に「リンパ管奇形」とすることにした。これは、International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)によるISSVA classification for vascular anomaliesでは、リンパ管奇形/lymphatic malformations (LM)はsimple vascular malformations IIのひとつに分類されているためである。画像診断では、common (cystic) LM、Generalized lymphatic anomaly (GLA)、LM in Gorham-Stout disease（ゴーハム病）の画像診断の進め方について解説することを目的とした。

ハンドサーチにて文献を検索し、画像診断検査法の選択、病態別の画像所見についての解説を策定し、診療ガイドラインの総論部分に提示することにした。

C. 研究結果

International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)によるISSVA classification for vascular anomaliesを参考に、common (cystic) LM、Generalized lymphatic anomaly (GLA)、LM in Gorham-Stout disease（ゴーハム病）に関する、画像診断検査（単純X線撮影、超音波検査、CT、MRI、核医学検査）の選択ならびに各種画像診断所見の解説を策定した。

なお、ISSVA classification for vascular anomaliesにおいて、暫定的に分類不能なリンパ管奇形とされているKaposiform lymphangiomatosis (KLA)は近年注目された病態であるが、このKLAの画像所見についても、解説に含めることにした。KLAの画像所見はGLAと類似するが、骨格系病変周囲の軟部組織病変、造影効果を示す縦隔および後腹膜病変が目立つ傾向がある

画像診断検査を行う場合、被曝をともなう検査は、ALARA (As Low As Reasonably Achievable)の原則に則り、診断に支障を来さない程度にできる限り低線量であることが望ましい。

D. 考察

リンパ管奇形には、common (cystic) LM、Generalized lymphatic anomaly (GLA)、LM in Gorham-Stout disease (ゴーハム病) が含まれる。また、近年注目されている疾患として、KLAは、GLAの鑑別疾患として重要であるため、本解説に含めることにした。KLAはGLA様の病変を有するが、兆候として中等度の血小板減少(100,000/ μ 以下)や、血胸を始めとした病変内からの出血が合併する場合には、KLAの可能性が示唆され、生検での確認を要する。

リンパ管奇形に含まれる各病態について、単純X線撮影、超音波検査、CT、MRI、核医学検査、それぞれの画像所見についてハンドサーチによる文献検索を行い、その結果を基に解説を策定することができた。

E. 結論

リンパ管奇形の画像診断について、画像

診断検査の選択ならびに各種画像診断についての解説を策定し、診療ガイドラインの総論部分に提示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

野坂俊介, 藤川あつ子, 宮坂実木子, 岡本礼子, 宮寄 治, 堤 義之, 武藤絢子, 青木英和: 特集 リンパ管奇形のすべて リンパ管疾患の画像診断. 小児外科 48:1257-1363, 2016

2. 学会発表

該当なし

G. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1 特許取得

該当なし

2 実用新案登録

該当なし

3 その他

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

平川聡史 浜松医科大学 准教授

研究要旨

リンパ管腫・リンパ管腫症は、リンパ管の奇形により生じる疾病と考えられている。一方、二つの疾病では、しばしば出血を伴ったり、リンパ液が血性を帯びたりすることがある。従って、リンパ管奇形の病態において、血液や血管が関わる可能性がある。しかし、リンパ管腫・リンパ管腫症について、血液及び血管を考察した研究は、いまだ報告が少ない。そこで本研究では、病理組織学的手法に基づいて、主にリンパ管腫における血液あるいは血管病変に関する情報収集を行い、評価を試みた。研究結果は、リンパ管腫に血液成分や血管病変の存在を積極的に支持するものではないものの、リンパ管腫の組織学的特徴を明らかにすることにより、リンパ管腫症との間に差異が生じる可能性を示唆するものである。今後症例数を増やし、さらに病理学的手法に基づいた検証を進める必要である。

A. 研究目的

リンパ管腫・リンパ管腫症は、リンパ管の奇形により生じる疾病である。本研究の目的は、リンパ管腫において、リンパ管とともに脈管全体の評価を行い、血液や血管病変を観察することにより、リンパ管奇形の病態を明らかにすることである。

B. 研究方法

臨床的にリンパ管腫と診断され、手術を施行された症例から病理組織標本を収集し、組織学的に検討を行った。病理組織は、ヘマトキシリン・エオジン染色で脈管の増生及び血液成分の有無を観察するとともに、免疫組織学的手法により脈管の特性を観察し、評価を行った。脈管は、抗ポドプラニン抗体を用いて標識を行い、位相差顕微鏡で観察した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究課題名「小児リンパ管疾患の組織細胞生物学的検討」（承認番号：第R14-280号）として、浜松医科大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会承認

されている。

C. 研究結果

リンパ管腫の病理組織を収集し、病理組織を集積して評価したところ、リンパ管腫病変部の脈管に血液成分は散見されたものの、全ての症例で観察されるものではなかった。

D. 考察

本研究では、主に病理組織学的手法を行い、リンパ管腫における血液成分及び脈管の特性を評価したが、組織学的にリンパ管と称される脈管には、血液成分は必ずしも観察されるものではなく、比較的少数例に止まった。この結果は、術前の評価で血管病変の混入が疑われたり、血管腫の合併が疑われたりする症例では、手術適応そのものに含まれず、病理組織として検討する本研究には存在しなかった可能性がある。本研究は、リンパ管奇形に含まれるリンパ管腫やリンパ管腫症を差別化する上で役立ち、今後ガイドライン作成において有用な情報を構築する基盤となる可能性がある。

E. 結論

リンパ管奇形では、リンパ管とともに血液や血管成分を評価することにより、内包する疾患を差別化する可能性があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirakawa S, Detmar M, Karaman S. Lymphatics in nanophysiology. Adv Drug Deliv Rev. 30;74C:12-18, 2014.
2. Nishida-Fukuda H, Araki R, 以下11名, Hirakawa S. Ectodomain shedding of lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (LYVE-1) is induced by vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). J Biol Chem. 291;10490-10500, 2016.

2. 学会発表

1. 平川聡史 松崎典弥生 西口昭広 明石 満. 積層化を用いた培養リンパ管内

皮細胞のVEGF-Cシグナル伝達. 第47回日本結合組織学会学術大会. 品川. 2015年5月15-16日 .

2. Hirakawa S. Role of angiogenesis and lymphangiogenesis in tumor development. The 14th international symposium of the cutaneous biology research institute, Yonsei University College of Medicine. Seoul, South Korea, September 3rd, 2016.

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

山内豊彦 平川聡史 他2名. 血管透過性亢進抑制作用の評価方法. 特許第6057333号. 2016年12月28日.

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
調査研究班；

分担課題 リンパ管疾患の研究

研究分担者
リンパ管疾患担当

藤野 明浩	国立成育医療研究センター外科 医長
上野 滋	東海大学小児外科 教授
岩中 督	埼玉県立小児医療センター 病院長

研究協力者

森川 康英	国際医療福祉大学小児外科 教授
出家 亨一	東京大学小児外科 助教

研究要旨

【研究目的】

当研究班の対象疾患のうちリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病については以下の3点を研究期間内の目的とした。1、リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成。2、リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究。3、小児慢性特定疾患指定後の対応と難病指定への対応。4、情報の乏しいリンパ管疾患の情報を集約して発信する。

【研究結果】

1、リンパ管疾患分担者の多くが分担研究者となっている他の2つの研究班（「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」（臼井班）、「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」（田口班））を基盤とする頸部・胸部・腹部の9つ、当研究班において3つの臨床的・クエスチョンに対して推奨文が作成され、全体で協議を行いつつガイドラインが編集された。最終的には、当研究班により年度末に発行される予定である。2、「リンパ管腫症

例調査 2015」の一部として Web 登録が開始され、約 1700 例の症例登録がなされた。現在データクリーニング作業が終了し解析が行われている。いくつかの論文にまとめるが、来年度の公表となる見込みである。3、小児慢性特定疾患の慢性呼吸器疾患として呼吸障害を生ずるリンパ管腫・リンパ管腫症が新たに認定された（2015 年 1 月）。また頸部・顔面巨大リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症/ゴーハム病が難病として認定された。（2015 年 7 月）。その他、研究期間中に第 1 回および第 2 回の小児リンパ管疾患シンポジウムを開催し、患者・医療者間の情報共有と公開を行った。また引き続きリンパ管疾患情報ステーションの管理・更新を行った。

【結論】 3 つ課題について、成果を残したと考える。年度内に完成しない部分はあるが、診療ガイドラインの作成も調査研究結果のまとめも来年度早期に完結する見込みとなっている。リンパ管腫（リンパ管奇形）は難病指定されたが、部位が限局されたため、同じ疾患名で難治性でありながらも対象から漏れる例がある。この点の改正への作業には踏み込めなかったが、調査研究結果を踏まえて、今後の指定拡大に向けていく。

A . 研究目的

- 1 リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症等）の診療ガイドラインの作成
- 2 リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究
- 3 小児慢性特定疾患指定および難病指定への準備および対応
- 4 その他 リンパ管疾患の情報発信

当研究班は脈管病変（血管腫瘍、血管奇形、リンパ管奇形等）の診療ガイドラインを作成することを第一の目標としていた。リンパ管疾患については部位特異的に複数の研究班にチームが分散する形になっていたが、メンバーは重複しており、話し合いにより当研究班に情報を統合していくこととなった。

当分担研究は、5 年来厚生労働科研費難治

性疾患克服研究事業で進まれてきたいいくつかの難治性疾患研究（平成 21-23 年度難治性疾患等克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」藤野班、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」田口班、平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」小関班）を再編したもののひとつに相当する。主に体表・軟部組織に病変がある疾患の一つで時に致死的である。リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病、を研究対象としている。これらはいずれも希少疾患で難治性である。現時点で得られる情報を集積し、診療ガイドラインを作成することは非常に意義があり、これを大目的のひとつとする。

また同時に、国内でこれらの疾患診療にお

いて、現時点の情報では解答の得られないような問題があるかを検討した上で、実際の診療がどのように行われているかについて後方視的な症例調査を行い、症例の集積により解答を求めるといった調査研究を行うことをもうひとつの目的とする。

また新たに小児慢性特定疾患の呼吸器疾患としてリンパ管腫・リンパ管腫症が指定されるにあたり（2015年1月）、診断基準作成作業、また必要な提言を行い、行政側と折衝を行い、小児慢性特定疾患指定への準備を行うことも分担研究班の主要な目的となった。そして国の難病政策の変化に伴い新たに指定難病として当疾患を提言することも目的となった。

B．研究方法

1．

ガイドラインの作成は基本的にMindsの診療ガイドライン作成の手引き2014に則って行われた。すなわち、分担研究者を中心としてガイドライン作成チームが編成され、SCOPEを作成の上、システムティックレビューを行い、その結果に沿ってガイドライン作成がすすめられた。3年の研究期間内に完成したガイドラインを関係各学会の承認、パブリックコメントも集めたうえで公開する予定であった。

対象の中心となっているリンパ管腫、リンパ管腫症については、他に呼吸器の難治性疾患研究班（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」において腹部の診療ガイドライン作成をおこなっており、頸部・胸部と腹部のガイドライン作成は作業時期を揃えて進められる。ま

た、形成外科医、放射線科医が中心となっている三村班「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」においては軟部・体表における診療ガイドラインを作成しつつあるため、これら3つの整合性につき配慮がなされ、いずれも完成時期は2016年度末が目標であったため統合したガイドラインを三村班より刊行することとなっている。

2．

一方、ガイドライン作成作業において重要臨床課題が検討されるが、そこでは実際に文献を参照しても正解を得られないと考えられる様々な臨床的問題があることが明らかであった。本研究班ではそれらの課題につき実臨床の記録より回答を求めるとしてWeb登録システムによる症例調査研究を行った。日本小児外科学会会員施設、その他関連する各学会へ依頼を行い、登録医の認証を行った上でログイン可能とするシステムを用い、リンパ管腫他リンパ管疾患患者につき連結可能匿名化にて臨床情報に関する調査を行った。web調査には既に稼働している「リンパ管疾患情報ステーション」の研究者向けページを用い、「リンパ管腫症例調査2015」としたリンパ管腫全般に対する調査研究の一部として行った。

当研究については中心となる国立成育医療研究センター（承認番号：596）、慶應義塾大学医学部（承認番号：20120437）にて倫理審査を経て実施された。

3．

小児慢性特定疾患の診断基準作成においては先行する研究班においてすでに吟味が

なされていたが、当研究班メンバーにてもまとめの作業を行い、申請した結果、2015年1月に「慢性呼吸器疾患」の一疾患として「リンパ管腫、リンパ管腫症」が認定された。また当研究班を中心としておこなった難病への提言において関連試料、診断基準作成、内容の確認等をおこなった。

4 .

リンパ管疾患の情報は非常に乏しいため、患者・家族からの情報の要求が多いことが認識されていた。当研究期間内に、一般向け、および研究者向けにリンパ管疾患の最新の情報を発信するシンポジウムを2回開催した。また、ウェブサイト「リンパ管疾患情報ステーション」を管理し、情報の普及、および疫学研究的登録窓口として活用している。

C . 研究結果

1 .

ガイドライン作成メンバーは当初より変更なく作成は進められた。一方、他の研究班における同じ疾患の他部位に関する診療ガイドライン作成と作業が重なることよりシステムティックレビュー作業の負担が非常に大きくなることが予想されたため、昨年度レビューメンバーには新たに6名を加えて16名にて作業が行われた（資料1）。

当研究班ではリンパ管腫（リンパ管奇形）に関して4つのクリニカル・クエスチョンが選定されたが、1つは作業過程で不適として却下されたため、3つのクリニカル・クエスチョンに対して推奨文が作成された。

CQ1：軟部・体表のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する切除術は有効か？

CQ2：軟部・体表のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する適切な手術時期はいつか？

CQ3：顔面ミクロシスティックリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する硬化療法は有効か？

一昨年度中に作成された SCOPE に基づき、日本図書館協会の協力を得て 2014 年度末より文献検索が開始され、邦文・英文その他の外国語論文約 4,500 が列挙された。2015 年度は引き続いてシステムティック・レビューチームにより作業が進められた。列挙された論文の一次スクリーニングの結果、約 250 の論文が残り、それぞれの CQ に対してレビューのまとめが作成された。2016 年度には、ガイドライン作成チームによる推奨文作成作業が行われ、推奨文、解説が作成された。CQ 及び推奨文は他の厚労科研 2 班において作成された 9 つの CQ 及び推奨文と統合され、合計 12 の CQ として当班においてまとめられ、「血管腫、血管奇形、リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」として刊行される。2017 年 2 月現在、最終化作業中であり、2016 年度末もしくは 2017 年度初頭に刊行予定である。

2 .

調査研究課題については以下の 4 つの大きな課題を元に調査項目が選定された。

-
- 1 , 気道に影響を与えるリンパ管腫症例に対する気管切開の適応基準
 - 2 , 偶然発見された無症状の縦隔リンパ管腫に対する治療の必要性の有無
 - 3 , 腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染

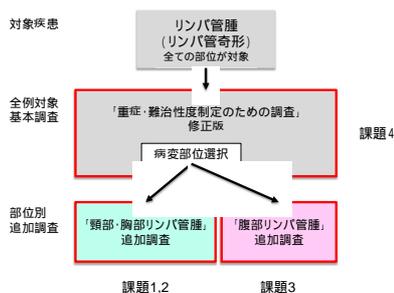
時の治療の選択

4 , リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の検証

それぞれの課題に対する回答を得るべく調査項目が選定され、「リンパ管腫症例調査2015」としてWeb調査にて2015年10月28日から2016年1月20の登録期間に1730症例が登録された。2016年度前半にはデータクリーニングが行われ、後半から解析作業が開始された。年度末に邦文・英文による結果報告を行う予定である。また2017年度の学会にて順次報告予定である。

また新たに本研究の対象疾患(リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病等)に対する治験が始まる予定となり、登録ページを大幅に改修しているが、2016年度内に登録が開始される予定である。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



3 .

2015年1月に、小児慢性特定疾病の新規呼吸器疾患として「リンパ管腫・リンパ管腫症」が認定された。診断基準はそれぞれの疾患境界を明確にしないものとして以下の通りとなっている。

<リンパ管腫・リンパ管腫症診断基準>

リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複

数のリンパ嚢胞もしくは拡張したリンパ管が病変内に集簇性(しゅうぞくせい)もしくは散在性に存在する腫瘤性病変^{註1}」であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

A, 嚢胞内にリンパ液を含む^{註2}。(生化学的診断)

B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。(病理診断)

C, 他の疾患が除外される。(画像診断)

部位: 病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。

(註1): リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘤を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解(ゴーハム病)などを呈することもある。

(註2): 病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む 病理組織検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRIの所見を総合して診断する

また2015年7月には難病として顔面・頸部巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)とリンパ管腫症・ゴーハム病が認定された。当研究班、臼井・田口班で協力し診断基準作成を作成し、三村班より提言がなされた。しかしながら、前研究班で疫学研究成果をもとに統計学的に算出された難治制度基準案は、当研究班で数回の会議を経て提案したものの大幅に修正を余儀なくされた。最終的には他の血管奇形疾患と調整された診断基準・重症度分類が採択された。難病指定は部位が顔面・頸部に限られたが、当研究班で対象としている腹部病変について同じ程度の重症・難治性の患者がおり、これらに対して、新たに指定範囲を広げることを今後検討して

いきたい。2015年に行われた症例調査により、実態を明らかにし、国へ提言する。

また難病センターにおける情報公開用資料を作成した。

4. その他.

リンパ管疾患研究チームとして情報の普及活動を続けている。

研究期間内に医療者・患者を対象として第1回(2015/2/15)、第2回(2016/9/18、会長 岩中督)小児リンパ管疾患シンポジウムを開催した。100名を越える参加者があり、午前は疾患の研究に関する基礎・臨床の発表と討議、午後は疾患分類・診断など一般の参加者向けにまとめ、さらに公的助成の説明や看護師サイドからの発表が行われた。最後に疾患ごとに患者同士が交流し、またDr.に質疑応答する場が設けられた。患者サイドからは定期的な開催を求める声が強かった。(資料1)

またホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」の運営、当ウェブサイトを通しての症例調査研究が当研究班において行われた。患者・一般向けの情報が限られている中で情報の集約を行う当研究チームからの情報発信であり、重要なソースとしてコンスタントなページアクセス数を記録している。

D. 考察

当分担研究班は平成25年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承して結成されており今回三村班における研究の一部としてガイドライン作成を進めるとともに従来から継続した調査研究を一步進めることが出来た。4つの大きな研究を柱と

して、小児で腹部に病変のあるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業が進められた。

E. 結論

小児で腹部に病変のあるリンパ管疾患(リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病、乳び腹水)についての初めて大規模な研究であった。先行する研究のアドバンテージを生かして進められ、3年間の研究期間内に、小児慢性特定疾病に指定され、さらにリンパ管腫は部位が異なるが難病に指定され、リンパ管腫症、ゴーハム病は難病に指定された。さらに他の2研究班と共同でガイドラインが作成され、残存する臨床課題に対して調査研究もおこなわれ、いずれも完成する見込みである。

臨床的には難治性疾患として課題は残されており、今後もさらなる研究の発展が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63: 832-8.
- 2) 藤野明浩, 黒田達夫. 頸部広範囲リンパ管腫(リンパ管奇形). *小児外科* 2016; 48(9):894-900
- 3) 高橋正貴, 藤野明浩, 小関道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊. 難治性胸水の外科治療. *小児外科*

- 2016;48(9):933-937
- 4) 藤野明浩 . リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の治療 . 小児科臨床 2016;69(11):1773-1779
 - 5) 藤野明浩 . リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)周産期の諸問題 . 日本周産期・新生児医学会雑誌 2016;51(5):1423-1426
 - 6) 加藤源俊, 藤野明浩 . リンパ管疾患に対する基礎研究 . 小児外科 . 2016;48(12):1241-1246.
 - 7) 小川雄大, 藤野明浩 . リンパ管腫に対するOK-432療法 . 小児外科 . 2016;48(12):1275-1280.
 - 8) 小関道夫, 藤野明浩, 深尾敏幸 . リンパ管腫症・ゴーム病について . 小児外科 . 2016;48(12):1320-1328.
 - 9) 藤野明浩 . リンパ管疾患に対する小児慢性特定疾病・難病指定 . 小児外科 . 2016;48(12):1335-1340.
- 2.学会発表
- 1) Akihiro Fujino. From clinical to basic biological study: a strategic approach to new treatment of lymphangioma. 68th Annual Congress of Korean Surgical Society (KSS 2016). Seoul Korea. 2016.11.3.
 - 2) 藤野明浩. リンパ管奇形の診断と治療. 第8回日本血管腫血管奇形講習会. 石垣. 2016.5.20.
 - 3) 藤野明浩, 清水隆弘, 阿部陽友, 森禎三郎, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 山田洋平, 下島直樹, 星野健, 黒田達夫. 難治性リンパ管腫(特に海綿状)に対するブレオマイシン局注療法の実際. 第13回日本血管腫血管奇形学会学術集会. 石垣. 2016.5.21.
 - 4) 藤野明浩, Arhans C. Ismael, 加藤源俊, 藤村匠, 森定徹, 平川聡史, 梅澤明弘, 黒田達夫. リンパ管腫(一般型・嚢胞状リンパ管奇形)前臨床試験モデルの作成. 第13回日本血管腫血管奇形学会学術集会. 石垣. 2016.5.21.
 - 5) 藤野明浩, 清水隆弘, 阿部陽友, 森禎三郎, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 山田洋平, 下島直樹, 星野健, 黒田達夫. 当院におけるリンパ管腫(リンパ管奇形)に対するブレオマイシン局注硬化療法の検討. 第53回日本小児外科学会学術集会. 福岡. 2016.5.25.
 - 6) 藤野明浩, 中原理紀, 清水隆弘, 藤村匠, 阿部陽友, 森禎三郎, 高橋信博, 石濱秀雄, 山田洋平, 下島直樹, 星野健, 黒田達夫. 胎児水腫からリンパ浮腫へ移行したリンパ管形成不全の1例(リンパ管シンチグラフィ所見からの考察). 第16回小児核医学研究会. 東京. 2016.6.18.
 - 7) 松岡健太郎. リンパ管“奇形”かリンパ管“腫”か病院病理医の立場として感じる問題点. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016.9.18.
 - 8) 藤野明浩, 高橋正貴. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の細胞生物学的検討. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016.9.18.
 - 9) 藤野明浩. 小児リンパ管疾患研究班. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016.9.18.
 - 10) 木下義晶. リンパ管腫(リンパ管奇形)疾患概要説明. 第2回小児リンパ管疾患

- シンポジウム . 東京 . 2016.9.18.
- 11) 藤野明浩 . リンパ管腫 (リンパ管奇形) 研究進捗状況 .第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム . 東京 . 2016.9.18.
 - 12) 上野滋 . 研究協力をお願い . 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム . 東京 . 2016.9.18.
 - 13) 出家享一 . 第 1 回シンポジウム(2015 年) のアンケート結果 . 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム . 東京 . 2016.9.18.
 - 14) 竹添豊志子, 小川雄大, 朝長高太郎, 野村美緒子, 大野通暢, 渡邊稔彦, 田原和典, 菱木知郎, 藤野明浩, 金森豊 . 気道圧迫症状をきたした頸部縦隔神経線維腫の 2 切除例 . PSJM2016 第 36 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 . 大宮 . 2016.10.27.
 - 15) 田原和典, 野村美緒子, 小川雄大, 朝長高太郎, 竹添豊志子, 大野通暢, 渡邊稔彦, 藤野明浩, 金森豊 . 重症横隔膜ヘルニアに対し二期的腹壁閉鎖術を行った 1 例 . PSJM2016 第 36 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 . 大宮 . 2016.10.27.
 - 16) 石濱秀雄, 森禎三郎, 阿部陽友, 高橋信博, 清水隆弘, 山田洋平, 下島直樹, 藤野明浩, 淵本康史, 星野健, 黒田達夫 . 先天性嚢胞性疾患に肺分画症を合併していた 1 症例報告 . PSJM2016 第 27 回日本小児呼吸器外科研究会 . 大宮 . 2016.10.28.
 - 17) 金森豊, 藤野明浩, 田原和典, 渡邊稔彦, 大野通暢, 竹添豊志子, 朝長高太郎, 小川雄大, 野村美緒子, 菱木知郎, 川崎一輝, 樋口昌孝, 松尾基視 . 過剰分葉 (Accessory fissure) を認めた先天性嚢胞性肺疾患 9 例の治療経験 . PSJM2016 第 27 回日本小児呼吸器外科研究会 . 大宮 . 2016.10.28.
 - 18) 清水隆弘, 淵本康史, 藤野明浩, 松本直, 松崎陽平, 池田一成, 森禎三郎, 阿部陽友, 高橋信博, 石濱秀雄, 山田洋平, 下島直樹, 星野健, 田中守, 黒田達夫 . 胎児 MRI で Congenital pouch colon が示唆された男児の 1 例 . PSJM2016 第 73 回直腸肛門奇形研究会 . 大宮 . 2016.10.28.
 - 19) 田原和典, 野村美緒子, 小川雄大, 朝長高太郎, 竹添豊志子, 大野通暢, 渡邊稔彦, 藤野明浩, 金森豊 . 越婢加朮湯が奏効した乳児胸背部リンパ管腫の一例 . PSJM2016 第 21 回日本小児外科漢方研究会 . 大宮 . 2016.10.28.
 - 20) 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 藤野明浩, 黒田達夫, 松岡健太郎, 野坂俊介, 深尾敏幸 . Kaposiform lymphangiomatosis の臨床学的特徴と凝固異常について . 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 . 東京 . 2016.12.15.

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(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

松岡健太郎 北里研究所病院病理診断科 医長

研究要旨

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た研究を行うことを目的とした研究のうち、主としてリンパ管腫・リンパ管腫症の病理学的診断についてまとめた。このことで、適切な病理学的診断を行うことを可能とし、患者の診断・治療に貢献することが期待される。

A. 研究目的

脈管疾患のうち、リンパ管疾患にはリンパ管腫とリンパ管腫症及びその関連病変があるが、それぞれの病態の異動、分類は未だ混乱があり診断・治療を困難にしている。このため、血管腫・脈管奇形診療ガイドライン作成にあたり、国際分類との整合性を取りながらリンパ管異常症の整理、分類を行う。

B. 研究方法

本研究は、調査研究が主であること、また、病理診断基準作成のために用いた病理組織標本は手術などによって得られたもので、研究対象に対して新たな侵襲を加えることや遺伝子解析を行うことはなく、本研究者が研究を行うにあたり、倫理面の問題はなかった。

C. 研究結果

平成26年：血管腫・脈管奇形診療ガイドラインにおける病理診断基準作成のため、リンパ管異常症症例の収集並びに診断のレビューを行った。

平成27年：病理診断基準については総説として記載することが班会議にて決定したため、これに応じた診断基準の作成を

International Society of Studying Vascular Anomaly (ISSVA)の分類に則したものとして行った。

平成28年：診療ガイドラインの最終化を行った。

D. 考察

リンパ管異常症の発症については未だ不明な点が多い。病変が奇形であるということについては概ね合意が得られているものの、その用語については混乱している。今回、リンパ管異常症の病理組織学的分類を国際分類との照合の上おこなったことで、今後整理が進むと考えられる。しかしながら、診療現場では旧分類は存続する可能性があり、一層の啓蒙が必要と考えられる。

E. 結論

当研究で行ったリンパ管異常症の病理診断を整理、分類はこれまで混乱の多かったこの分野の診断・治療技術の向上に資するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 高橋正貴, 藤野明浩, 小関道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介,

黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊. 難治性胸水の外科治療. 小児外科 2016;48(9):933-937

2) 松岡健太郎. リンパ管疾患の病理診断. 小児外科. 2016; 48(12):1252-1256.

2. 学会発表

1) 松岡健太郎, 岩淵英人, 大喜多肇, 坂田佳子, 中澤温子, 高橋正貴, 野坂俊介. 縦隔腫瘍の一例. 第128回 関東東海地区小児病理カンファレンス. 2014年6月20日

2) 松岡健太郎, 高橋正貴, 藤野明浩, 岩淵英人, 大喜多肇, 中野夏子, 中澤温子. リンパ管奇形(Lymphatic malformation) の病理学的鑑別. 第34回日本小児病理研究会, 2014年9月6日, 岡山市

3) 松岡健太郎. リンパ管奇形(リンパ管腫・リンパ管腫症)病理診断の標準化と新たな試み. 第31回 日本小児外科学会秋季シンポジウム. 平成27年10月31日. 熊本市

4) 松岡健太郎. リンパ管“奇形”かリンパ管“腫”か病院病理医の立場として感じる問題点. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016. 9. 18.

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

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

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 血管腫・血管奇形診療・リンパ管奇形診療ガイドラインの策定

力久直昭 千葉労災病院形成外科 部長

研究要旨

本研究は、人工赤血球を用いた単純性血管腫レーザー治療の開発研究である。治療抵抗性単純性血管腫に行う新しい治療の基礎実験を行った。世界的標準治療法に、理解しやすい単純な理論を根拠とする今までにないアイデアを加えていることが本研究の特徴である。本研究は「単純性血管腫の治療成績改善と治療安全向上に寄与する」ものである。

A. 研究目的

ポートワイン母斑（赤アザ・単純性血管腫）は先天性の疾患で、毛細血管が病的に拡張していることが原因の疾患である。色素レーザー照射治療法が本疾患の世界的標準治療であるが、ポートワイン母斑を完全に除去することは依然として困難である。色素レーザー照射治療の理論的根拠に基づけば、レーザー治療前に人工赤血球（ヘモグロビン小胞体）を静脈内投与してから、レーザーを照射すると、治療転帰を改善する可能性がある。

ヘモグロビン小胞体の血管内投与によって毛細血管内のヘモグロビン濃度が上昇することが予想される。色素レーザーの光子は、赤血球とヘモグロビン小胞体の混合物によって吸収される。この新たに添加されたヘモグロビンは、より多くの熱を生成し、光凝固、そして最終的に内皮細胞の壊死を効果的に誘導すると予想される。

B. 研究方法

レーザー治療における光増感剤としてのヘモグロビン小胞体の性能を確認するために、ヘモグロビン小胞体とヒト赤血球の595nmの波長に対する吸光度を測定した。またレーザー照射後に産生される熱量につ

いても比較した。

ヘモグロビン小胞体を循環血液量の10分の1量を投与したときの毛細血管の変化をラットとニワトリを用いて観察し、変化量を定量した。

最後にニワトリの肉髯（にくぜん）に色素レーザーを照射して、毛細血管破壊の程度を定性した。

（倫理面への配慮）

動物実験は千葉大学動物実験倫理要綱に基づき計画され、同委員会の許可を得て行われた。

C. 研究結果

ヘモグロビン小胞体は、人赤血球と同程度に色素レーザー光を吸収して、同程度の熱を産生することがわかった。ヘモグロビン小胞体の上記投与によって毛細血管が1.2倍拡張し、肉髯の赤さが1.1倍強くなることがわかった。ヘモグロビン小胞体を投与してから肉髯に色素レーザーを照射すると効果的に毛細血管が障害をうけることがわかった。

D. 考察

ヘモグロビン小胞体は、色素レーザー治療の増感剤として十分機能する物性をもつ

ていることがin vitro実験で示された。In vivo実験で、ヘモグロビン小胞体と組み合わせてレーザーを照射すると毛細血管が効果的に熱変性することが示された。

E. 結論

ヘモグロビン小胞体は治療抵抗性の単純性血管腫の治療に良い結果をもたらす可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Plastic and Reconstructive Surgery
(*in press*)

2. 学会発表

力久直昭、富永真以、三川信之、佐藤兼重
(2016)、人工赤血球はport-wine stai

n色素レーザー治療の増感剤としての役割を担う 第59回日本形成外科学会総会・学術集会 (福岡)

力久直昭、富永真以、三川信之、佐藤兼重
(2016)、人工赤血球はport-wine stain色素レーザー治療の増感剤としての役割を担う 第25回日本形成外科学会・基礎学術集会 (大阪)

G. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

ヘモグロビン小胞体に改変を加えて特許申請する予定あり。

2. 実用新案登録

3. その他

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・血管奇形などの医療費および医療経済に関する研究

分担研究者 田倉智之 一般社団法人受療者医療保険学術連合会 理事

研究要旨

本研究は、血管腫・血管奇形およびその関連疾患を対象とし、現行の医療保険制度における医療費の実態を明らかにすることを目的とした。血管腫等を主病名に受診をした50件を対象に分析を行ったところ、平均請求額は1,845.9±3,558.4（点/月）となった。また、性別や年齢で統計学的に有意な差がみられた。得られた結果は、今後の医療経済学的な基礎資料になると期待され、制度を支える国民の共助・互助などを論じる支払意思（WTP）の検討にも資する。

A．研究目的

一般に血管腫・血管奇形と呼ばれている疾患は、小児期に自然退縮するのが大きな特徴である。良性腫瘍以外は、脈管の発生異常により生じた血管奇形であり、自然退縮することなく成長に伴い増大し、疼痛や潰瘍、整容上など患者QOLに著しい影響を生育から長期間に及ぼす病態と言われている。

一方で、その病態特性などを背景に確立された分類法が臨床現場に普及していないため、多くの患者は診断の確定と適切な介入までに時間や受診を費やせざるを得ない状況にある。そのような中、侵襲度が比較的少なく、効果がより期待される治療法と考えられる「硬化療法・塞栓術」などは、保険適用外の現状にある。

今後は、血管腫・血管奇形などに対する治療によって得られる効果を社会経済的な観点から整理を進め、臨床のみならず社会的にも有意義な医療技術

については、医療保険制度などで積極的に評価を行うことが望まれる。

そのためにも、本邦における当該領域の医療経済的な実体を明らかにし、基礎的なデータの蓄積を行うことが不可欠である。以上から、本研究では、現行の医療保険制度における医療費の現状について整理を目的とする。

B．研究方法

本研究は、平成26年度の自治体（保険者）を中心とした診療報酬データ約10万件（データベース）から、当該疾患に関連する請求病名のサンプルを抽出し、医療費の動向について解析を行った。

抽出の方法は、傷病名マスタから該当コードを選択し、関わるコード（第一記載）で請求されたサンプルを選択し、年齢、性、診療月、総医療費（医科の入院、外来、調剤）、請求内訳などを整理した。なお全身性のその他の傷病名（コード）などが併記されているものは除外した。

統計学的な処理は、有意水準を5%として、母平均の差の検定は、t検定を応用した。解析にあたり、市販ソフト（EXCEL統計、XLSTATなど）を利用した。なお医療費の単位は、請求点を用い、自己負担分を含む計算を行った。

さらに、医療費の議論に関係のある、国民の共助としての支払意思額（Willingness to Pay : WTP）の先行研究の実績を整理した。サーベイ方法は、PubMedおよび医中誌のデータベースを対象に、過去10か年にわたり検索を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では登録されたデータを用いた。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、プライバシーの保護についても厳守した。

C . 研究結果

データベースから該当サンプルを抽出した結果、血管腫等を主病名に受診をした50件を分析の対象とした。男性比は34.0（%）であり、平均年齢は 41.3 ± 27.8 （歳）となった（表）。なお、小児群の平均年齢は、 6.6 ± 5.8 （歳）であった。

医療費の解析を行った結果、平均 $1,845.9 \pm 3,558.4$ （点/月）となった。年齢帯で層別解析を試行したところ、若年・壮年帯（ $3,321.9 \pm 6,090.5$ ）は、小児（ < 16 歳； $1,036.0 \pm 1,397.4$ ）および高齢（ > 65 歳； $1,421.9 \pm 1,170.8$ ）よりも高い傾向にあった（ $p < 0.05$, 図）。また、性別で層別解析を試行したところ、女性群（平均 $4,203.3$ ）は男性群（ $1,774.4$ ）よりも医療費が高い傾向にあった（ $p < 0.05$ ）。

なお、支払意思額に関する文献検索を行った結果、本検討に資する報告はなかった。

D . 考察

診療報酬請求のデータを利用した分析に

おいては、検査データなどとの連結ができないため、一般に、患者背景や疾病機序を考慮した検討が困難であると言われている。また、交絡や選択などのバイアスも除外できないうえ、施設特性や地域特性などの影響を受ける事も指摘されている。

以上から、本研究の結果は一定の制約条件のもとで、医療保険制度における血管腫・血管奇形などの医療費を試行的に整理したものであると理解される。一方で、当該領域における医療費の報告は僅かであり、本結果は、基礎的な資料に位置づけられる。

当該病態の特性を背景に、臨床現場における適正診断が十分でなく、また医療保険制度における請求も多様性があるという議論も散見されるため、本研究で抽出されたサンプル背景も幅があると推察される。そのため、総医療費の標準偏差が比較的大きい傾向にあったと考えられる。

年齢帯による層別解析では、若年・壮年帯の総医療費が高い傾向を示したが、この理由として病態機序などを背景に、医療資源の消費が伸長した可能性が考えられる。また、性別による層別解析で、女性群の総医療費が高い傾向にあったのは、整容上の観点による差異や母集団の年齢分布の影響が想像される。

今後は、臨床データなどと連結したより大きなサンプルサイズにおいて、疾病部位や罹患期間などを考慮した精緻な研究が望まれる。なお、当該領域の支払意思額の先行研究が少ないのは、近年、病態の分類法が変わる過渡期にある中、症状が多岐に渡り評価が難しい点、および医療費に関わる関心が過去において比較的高くなかった点、などが理由として推察される。

E . 結論

血管腫・血管奇形などについて、現行の医療保険制度における医療費の実態を明らかにしたところ、性別や年齢で統計学的に有意な差がみられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

欧文

・ Yusuke Ono, Keigo Osuga, Tomoyuki Takura, Masahisa Nakamura, Kentaro Shibamoto, Akira Yamamoto, Hiroyasu Fujiwara, Hidefumi Mimura, Noriyuki Tomiyama. Cost-effectiveness analysis of percutaneous sclerotherapy for venous malformations. J Vasc Interv Radiol. Vol.27 No.6, pp.831-7. 2016

和文

なし

2 . 学会発表

なし

G . 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

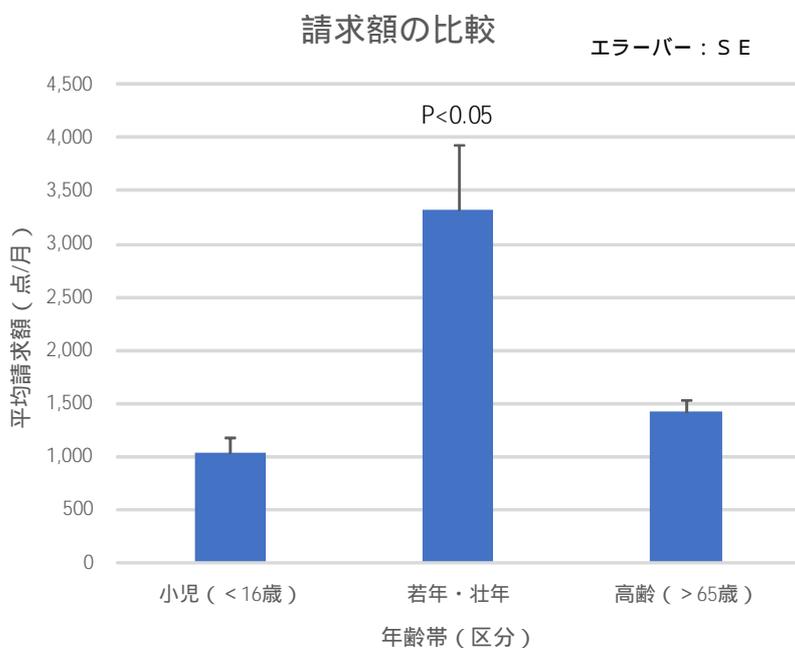
なし

3 . その他

なし

表．対象の背景

項目	値 / 平均	標準偏差
件数 (件)	50	
男性比 (%)	34.0	
年齢 (歳)	全体 : 41.3 ± 27.8 小児 : 6.6 ± 5.8	
請求額 (点/月)	1,845.9 ± 3,558.4	



図．年齢帯別の総医療費

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
倉持 朗	乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法.	宮地良樹編	そこが知りたい達人が伝授する日常皮膚診療の極意と裏ワザ.	全日本病院出版会	東京	2016	344-350
三村秀文	IIIビーズ各論 A VMに対するTAE (四肢)	荒井保明ほか	塞栓物質を使いこなす 適応と塞栓術の実際	メジカルビュー社	東京	2016	78-79
三村秀文	IVNBCA各論 A VMに対するTAE (四肢)	荒井保明ほか	塞栓物質を使いこなす 適応と塞栓術の実際	メジカルビュー社	東京	2016	112-113

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ono Y, Osuga K, Takakura T, Nakamura M, Shibamoto K, Yamamoto A, Fujiwara H, Mimura H, Tomiyama N.	Cost-Effectiveness Analysis of Percutaneous Sclerotherapy for Venous Malformations.	J Vasc Interv Radiol	27	831-873	2016
Nakahata K, Uehara S, Zenitani M, Nakamura M, Osuga K, Okuyama H.	Patient satisfaction after sclerotherapy of venous Malformations in Children.	Pediatr Int	58(8)	721-725	2016
Zhan M, Hori Y, Wada N, Ikeda J, Nakahata Y, Osuga K, Mori E.	Angiogenic Factor with G-path High and FHA Domain 1 (AGGF1) Expression in Human Vascular Lesions.	Acta Histochem Cytochem	49(2)	75-81	2016
Nishida-Fukuda H, Araki R, 以下11名, Hirakawa S.	Ectodomain shedding of lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (LYVE-1) is induced by vascular endothelial growth factor A (VEGF-A).	J Biol Chem.	291	10490-10500	2016
Naito H, Wakabayashi T, Kidoya H, Muramatsu F, Takahara K, Eino D, Yamane K, Iba T, Takakura N.	Endothelial Side Population Cells Contribute to Tumor Angiogenesis and Antiangiogenic Drug Resistance.	Cancer Res	76	3200-3210	2016

Hiramatsu M, Hishikawa T, Tokunaga K, Kidoya H, Nishihiro S, Haruma J, Shimizu T, Takasugi Y, Shinji Y, Sugiura K, Takakura N, Date I	Combined gene therapy with vascular endothelial growth factor plus apelin in a chronic cerebral hypoperfusion model in rats.	J Neurosurg	23	1-8	2016
Ozeki M, Nozawa A, Kanda K, Hori T, Nagano A, Shimada A, Miyazaki T, Fukao T	Everolimus for Treatment of Pseudomyogenic Hemangioendothelioma.	J Pediatr Hematol Oncol.	Jan 24		2017
Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T.	Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy.	J Pediatr Hematol Oncol.	Nov;38(8)	e322-e325	2016
Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M.	Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly. Neuroradiology.	Neuroradiology.	Aug;58(8)	801-6	2016
Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T.	Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor.	Pediatr Int.	Nov;58(11)	1130-1135	2016
Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T.	Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy.	Pediatrics.	Mar;137(3)	e20152562	2016
Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nozawa A, Kuroda T, Fukao T.	Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease.	Pediatr Blood Cancer.	63	832-838	2016
Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T.	Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy.	Pediatr Blood Cancer.	May;63(5)	931-4	2016
Rikihisa N, Watanabe S, Satoh K, Saito Y, Sakai H.	Photosensitizer Effects of Artificial Red Cells on Dye Laser Irradiation in an Animal Model Assuming Port-Wine Stain Treatment	Plast Reconstr Surg.	139	707e-716e.	2017

野坂俊介, 藤川あつ子, 宮坂実木子, 岡本礼子, 宮寄治, 堤 義之, 武藤絢子, 青木英和	特集: リンパ管奇形のすべて リンパ管疾患の画像診断	小児外科	48	1257-1363	2016
黒田 達夫	乳幼児巨大肝血管腫	肝・胆・膵	72(4)	707-711	2016
高橋正貴, 藤野明浩, 小関道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 黒田達夫, 淵本康史, 金森豊	難治性胸水の外科治療	小児外科	48(9)	933-937	2016
松岡健太郎	リンパ管疾患の病理診断	小児外科	48(12)	1252-1256	2016
青木洋子, 高橋正貴, 梅澤明弘	分子生物学的側面からみたリンパ管疾患	小児外科	48	1247-1251	2016
森吉美穂, 倉持朗, 久谷恵子, 加藤香, 斎藤妙子, 池淵研二	超音波診断所見が診断上有用な良性皮下腫瘍	臨床病理	64(11)	1229-1235	2016
倉持 朗	いま乳児血管腫をどのように捉えるべきかープロプラノロール内服療法が導入されるにあたってー	皮膚病診療	38(5)	444-453	2016
倉持 朗	画像診断道場 実はこうだった(35) Melanoma?	週刊日本医事新報	4831	5-6	2016
倉持 朗	毛細血管奇形を伴う症候群-MCAP/PROSなど-	J Visual Dermatol	16(3)	244-247	2017
大須賀慶悟, 東原大樹, 中澤哲郎, 小野祐介, 木村廉, 富山憲幸	Multi-organ disease臓器からアプローチする全身疾患 . 骨軟部・脈管奇形 .	臨床放射線	61(11)	1501-1505	2016
大須賀慶悟, 東原大樹, 中澤哲郎	脈管異常におけるISSVA分類と静脈奇形の位置づけ	静脈学	27(3)	385-392	2016
小関道夫, 藤野明浩, 深尾敏幸	リンパ管腫症・ゴーハム病について	小児外科	48(12)	1320-1328	2016
小関道夫, 深尾敏幸	リンパ管腫症/ゴーハム病の診断と治療	指定難病最前線 新薬と臨床	65; 6	857-862	2016
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中のリスクマネジメント	Pharma Medica	34; 12	86-90	2016

新見康成、佐藤慎祐、井上龍也、茂木陽介、榑本健太郎、島彰吾、岡田芳和、松井瑞子	頭頸部動静脈奇形に対する血管内治療	形成外科				2017 in press
藤野明浩，黒田達夫	頸部広範囲リンパ管腫(リンパ管奇形)	小児外科	48(9)	894-900		2016
藤野明浩	リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の治療	小児科臨床	69(11)	1773-1779		2016
藤野明浩	リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)周産期の諸問題	日本周産期・新生児医学会雑誌	51(5)	1423-1426		2016
加藤源俊，藤野明浩	リンパ管疾患に対する基礎研究	小児外科	48(12)	1241-1246		2016
小川雄大，藤野明浩	リンパ管腫に対するOK-432療法	小児外科	48(12)	1275-1280		2016
藤野明浩	リンパ管疾患に対する小児慢性特定疾病・難病指定	小児外科	48(12)	1335-1340		2016