

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## 難治性脈管奇形（静脈奇形）の疼痛発生率解析について

研究分担者：氏 名 秋田定伯（福岡大学医学部 形成外科学・創傷再生学）

### 研究要旨 難治性脈管奇形（静脈奇形）の疼痛発生率解析について

2199例の定点解析から、四肢体幹の筋骨腱に達する静脈奇形の疼痛発生率は79%、四肢体幹/皮膚皮下までの病変では43%、頭頸部/筋骨腱では28%、頭頸部/皮膚皮下では11%であり、それぞれで有意差を認めた（ $p < 0.01$ ）。病変大きさ別の発生率は直径10cm以上で67%、5cm以上10cm未満で56%、5cm未満で29%であり、有意差を認めた（ $p < 0.01$ ）。四肢体幹の病変では年齢増加に伴い疼痛合併例が増加し、7歳を超えると発生率が50%を超えた。

以上により、静脈奇形の疼痛に関与する因子は「部位」「深さ」「大きさ」「年齢」の順であり、それぞれ「四肢体幹の病変」「筋骨に達する病変」「5cm以上の病変」「7歳以上の患者」で疼痛を合併しやすいことがわかった。今後疼痛患者（小学校入学前後）における難治性静脈奇形に対するカンナビノイド由来製剤の適応について詳細な検討を加える。

### A. 研究目的

静脈奇形の主な症状は、腫脹 疼痛 感染 潰瘍出血などである。特に疼痛は通学や就労を妨げるためQOLを著しく下げてしまう。頭頸部の静脈奇形は下肢病変に比べて疼痛の頻度が少ないことが経験上知られている。疼痛を伴いやすい静脈奇形の特徴について調べた。また今後カンナビド由来製剤適応について発展可能か検討する。

### B. 研究方法

#### 調査項目

患者の性別 初診時の年齢

病変の部位（頭頸部と四肢体幹に分けて集計）

病変の深達度（「皮膚皮下まで」と「筋骨腱

に達する」に分けて集計）

病変の大きさ（最大径が5cm未満 5cm以上10cm未満 10cm以上の3つグループに分けて集計）

#### 調査対象

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

#### 解析方法

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

### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

平成 30 年度

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

疼痛発生率は頭頸部で20%、四肢体幹で63%だった。

それぞれの男女比や初診時の年齢について有意差はなかった。

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

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

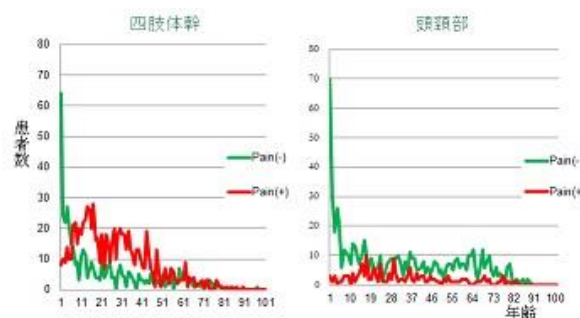
深さ		疼痛発生率	疼痛なし	疼痛あり
下記合計	男性	42%	471	345
	女性	47%	703	626
皮膚皮下	男性	15%	283	51
	女性	23%	421	123
筋骨腱	男性	61%	188	294
	女性	64%	282	503

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

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

病変が大きいほど疼痛の頻度が上昇することがわかった。

初診時年系と疼痛の関係を示したグラフ



左の四肢体幹では疼痛を示す赤線が6-7才で緑線を越える。四肢体幹の疼痛は小学校入学頃から半数で疼痛を認める。

右頭頸部疼痛グラフでは疼痛なしの緑線が加齢と共に低下する。15才くらいで疼痛あり(赤線)と同程度となるものの、疼痛ありの緑線を超過することはない。

### D. 考察

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

静脈奇形の疼痛発生機序について詳細は不明であり、local intravascular coagulopathy, LICの関与が高いとされている。今後は血液データの蓄積が望まれ、これにより疼痛発生予防につながるかもしれない。また、その他の原因の場合カンナビノイド由来製剤

を用いた疼痛緩和について詳細検討を要すると思われた。

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(英文)

1. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for

Vascular Anomalies 2017. Jpn J Radiol. 38(4): 287-342, 2020 10.1007/s11604-019-00885-5.

2. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. Pediatr Int. 62(3):257-304, 2020 10.1111/ped.14077.

3. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura,

Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. J Dermatol. 47(5): e138-e183, 2020 10.1111/1346-8138.15189.

4. Masunaga A, Kawahara T, Morita H, Nakazawa K, Tokunaga Y, Akita S. Fatty acid potassium improves human dermal fibroblast viability and cytotoxicity, accelerating human epidermal keratinocyte wound healing in vitro and in human chronic wounds. Int Wound J 2021, 1-11.

5. Hamed S, Ullmann Y, Belokopytov M, Shoufani A, Kabha H, Masri S, Safadi M, Feldbrin Z, Kogan L, Kruchevsky D, Najjar R, Liu P, Kerihuel JC, Akita S, Teot L. Topical Erythropoietin Accelerates Wound Closure in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Prospective, Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. Rejuvenation Res. 2021 Jan 27. doi: 10.1089/rej.2020.2397. Online ahead of print. 6. Akita S, Fujioka M, Akita T, Tanaka J, Masunaga A, Kawahara T. Effects of hand hygiene using 4% chlorhexidine gluconate or natural soap

during hand rubbing followed by alcohol-based 1% chlorhexidine gluconate sanitizer lotion in the operating room. Adv Wound Care. in press.

(和文)

1. Ⅲ.血管奇形 16. その他医の血管奇形 4)Sinus pericranii (頭蓋骨膜洞) / 秋田定伯-もう迷わない血管腫・血管奇形 分類・診断と治療・手技のコツ、尾崎峰 (編集)、Pp.238-241、克誠堂、東京、2020

## 2.学会発表

(国内学会)

1. 秋田定伯、大慈弥裕之、高木誠司、川上善久 手関節・手指静脈奇形の効果的治療方法 第63回日本形成外科学会総会・学術集会 名古屋 8月、2020年

2. 野口美帆、松尾はるか、福井季代子、藤岡正樹、秋田定伯 塞栓—硬化療法において計画的に複数回に分けて塞栓術を行った頭頸部動静脈奇形5症例の検討 第63回日本形成外科学会総会・学術集会 パネルディスカッション 名古屋 8月、2020年

(国際学会)

1. Akita S. Stem cell application in regenerative medicine. 2nd General Assembly of Taiwan Society for Wound Care. This symposium is to be held at Taipei Veterans General Hospital on October 24, 2020, Invited Lecture.

2. Akita S. Implication of adipose-derived stem cells in chronic wounds. WOUNDCON 2020, Indian Society of Wound Management, India, December 5th - 6th, 2020, Invited Lecture.

3. Akita S. Current stats of Critical Limb Ischemia induced by hemodialysis in Japan.

2020 Annual Conference of Wound Repair and Regenerative Medicine Branch of China Healthcare International Exchange Promotion Association and

2020 Annual Conference of International Wound Healing Technology Association (I WHTA 2020) combined with “Guangji Academic Week, Burn and Wound Healing Forum, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine”, which will be scheduled for December 9-

11, 2020, Hangzhou, Zhejiang, China

Invited lecture,

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 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