

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)）

令和2年度 分担研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

分担課題 「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン改訂版」の策定

研究班ホームページの管理・アップデート

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

#### 研究要旨

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」改訂版の策定を進めた。2017年版作成時の状況を参加者と共有し、スコープ作成、文献検索方法、総説・CQの担当者選定に参与した。

研究班ホームページの管理アップデートを行った。新サイト移設のため、移設の案内を掲載した。

#### 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」の改訂版の策定を行う。研究班ホームページの管理アップデートを行う。

#### B. 研究方法

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン改訂版」作成に向けて、班会議、ガイドライン統括会議に参加する。前ガイドライン作成責任者として 2017年版作成時の状況を参加者に情報提供し、助言を行う。今年度は主にスコープ作成に関与する。

研究班ホームページは毎月管理し、最新の内容に更新する。

#### 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改訂版」を作成に向けて、班会議、ガイドライン統括会議に参加した。文献検索方法や総説の作成方法など、2017年版作成時の状況等を参加者と共有し、スコープ作成、総説・CQの担当者選定に参与した。

放射線科としては動静脈奇形・静脈奇形の CQ を担当し、以下の CQ について検討することになった。

- ・(旧 CQ 1) 動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？ (担当田上・新見)
- ・(旧 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？ (担当井上・小野澤)
- ・(旧 CQ 5) 顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何

か？ (新見・田上)

- ・(旧 CQ 9) 静脈奇形に対する硬化療法は有効か？ (橋本・北川)
- ・(旧 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？ (小野澤・井上)
- ・(新規) 動静脈奇形の塞栓術において血管造影による分類は有用か？ (北川・橋本)

ガイドライン総説は以下の担当となった。総論：ISSVA 分類 (大須賀、三村、神人、小関)、画像診断 (越智、野崎、野坂)、各論：動静脈奇形 (大須賀)。

研究班ホームページでは「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英訳 “Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017” を掲載した。公開討論「乳児血管腫治療の現状 現時点での治療の実際」の広報を行った。新サイト移設に伴い、旧サイトとなった本サイトには移設の案内を掲載した。

#### D. 考察

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン改訂版」は部分改訂となり、前回ガイドラインを踏まえつつ、前回と同じ CQ については文献検索の追加を、改訂あるいは新規 CQ については新たな文献検索を行った。ガイドライン作成に一年目の経過としては順調と考えられる。

研究班ホームページでは最新の情報をアップデートし、医療従事者、患者、市民への広報に努めた。新サイト移設に伴う混乱を防ぐよう移設の案内、転送設定等を施した。

## E. 結論

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」改訂版の策定を進めた。2017年版作成時の状況を参加者と共有し、スコープ作成、文献検索方法、総説・CQの担当者選定に関与した。

研究班ホームページでは最新の情報をアップデートした。新サイト移設を行い、旧サイトの閉鎖作業を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

(欧文)

1. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* 2020 Apr;38(4):287-342.

2. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol.* 2020 May;47(5):e138-e183.

3. Doi A, Takeda H, Umemoto K, Oumi R, Wada S, Hamaguchi S, Mimura H, Arai H, Horie Y, Mizukami T, Izawa N, Ogura T, Nakajima TE, Sunakawa Y. Inferior mesenteric arteriovenous

fistula during treatment with bevacizumab in colorectal cancer patient: A case report. *World J Gastrointest Oncol.* 2020 Nov 15;12(11):1364-1371.

4. Hiruma H, Kitsukawa K, Ogawa Y, Mimura H. Venous malformation of the foot: Spontaneous regression postpartum on MRI. *Radiol Case Rep.* 2020 Nov 2;16(1):62-65.

5. Wada S, Ogawa Y, Hosoi K, Hashimoto K, Moriya J, Hamaguchi S, Ito H, Nakamura H, Mimura H. Spinal Cord Infarction after Transcatheter Embolization of Pelvic Arteriovenous Malformation. *Ann Vasc Dis.* 2020 Jun 25;13(2):176-179.

(和文)

1) 佐口 徹, 荒井 保典, 亀井 誠二, 米虫 敦, 齋藤 和博, 荒木 哲朗, 井上 政則, 狩谷 秀治, 作原 祐介, 清水 崇弘, 代田 夏彦, 鈴木 聡史, 園田 明永, 谷川 昇, 谷口 尚範, 中谷 幸, 西尾 龍太, 新田 哲久, 長谷川 大輔, 東原 大樹, 舟津 智一, 前田 登, 柳生 行伸, 屋代 英樹, 山本 和宏, 吉田 理絵, 佐藤 守男, 中島 康雄, 大須賀 慶悟, 金澤 右, 加山 英夫, 興梠 征典, 後藤 靖雄, 塩山 靖和, 曾根 美雪, 鶴崎 正勝, 成松 芳明, 西巻 博, 三村 秀文, 日本 IVR 学会, 血管塞栓術に用いる無水エタノールのガイドライン作成委員会, 日本 IVR 学会ガイドライン委員会. 血管塞栓術に用いる無水エタノールのガイドライン 2016. 日本インターベンショナルラジオロジー学会雑誌 (1340-4520). 2020 Aug. 35(1):77-90.

### 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）  
 分担研究報告書  
 静脈奇形に対してアベマクリシブの持つ増殖抑制効果についての考察

研究分担者 力久直昭 おゆみの中央病院形成外科部長

研究要旨

Type of Research: 症例報告

Key Findings: 乳がん治療薬であるアベマクリシブはCDK4/6抑制を持ち、これはラパマイシン（リンパ管腫治療薬として保険収載される見込み）が抑制的に作用するPI3K/mTORシグナルの下流に位置する作用である。乳がんの治療でページニオ（アベマクリシブ）の内服によって左下腿の静脈奇形が縮小し、内服をやめると病変が大きくなったとする患者の診察をすることができた。

Take Home Message:

- ① アベマクリシブが静脈奇形の治療薬として使用できる可能性がある。
- ② ラパマイシンの詳細な作用機序を解明する手がかりとなるかもしれない。これには動物実験による確認が必要である。
- ③ 脈管奇形とされてきた本病態を腫瘍性増殖と捉え直すこと（遺伝子異常が認められているので、この異常から腫瘍性に増殖している、または細胞分裂が亢進していることを示す基礎実験が必要であろう）で、これらの抗腫瘍薬を本病態の治療に用いられるように国や製薬会社に働きかければ、新しい治療が確立するかもしれない。

A. 研究目的

左下腿血管腫の紹介患者の間診から乳がん治療薬が静脈奇形の縮小に効果があるかもしれないことがわかった。その可能性について文献的に考察する。

症例（経緯）

35才 女性 2020年10月〇日当科初診（紹介元 千葉県がんセンター徳元医師）

主訴：左下腿の静脈奇形の疑い

現病歴：中学生の頃から存在、血管腫の診断で治療方法がないと言われていた。何か治療方法がないか相談のため来院。

現症：左下腿の後面に柔らかい皮下腫瘍が存在、下肢を挙上すると下腿の周径が細くなることから静脈奇形が疑われた。乳がんの化学療法中に、左下腿の病変が縮小したことを自覚、化学療法終了後にまた大きくなったと感じている。

画像データなし

既往歴：乳がん。若年発症のため遺伝子診断をうけたが、大きな問題はないと説明を受けた。手術後化学療法を行った。

薬手帳を確認し、数種の薬剤で抗がん治療を受けていることを確認。ページニオ（アベマクリシブ）が直接の乳がん腫瘍効果があると推察された。

B & C. 研究方法と結果

アベマクリシブの抗腫瘍効果とリンパ管腫治療薬（将来的には静脈奇形の治療薬にも）として準備が進められているラパマイシンの腫瘍効果を文献的に比較する。

■ アベマクリシブ

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳がん」を効能・効果とする新有効成分含有医薬品のページニオ錠（一般名：アベマクリシブ）が2018年9月21日に承認された。アベマクリ

シブは、細胞分裂の制御を不能にしているサイクリン依存性キナーゼ（CDK4/6）を選択的に阻害する分子標的薬である。細胞の分裂は、S期→G2期→M期→G1期というサイクルで行われる。がん細胞ではこのG1期からS期への移行が過剰に活性化されているため、無限に増殖する。CDK4/6(酵素)がこの活性にかかわる。CDK4/6とサイクリンDという因子で複合体を形成することで、活性化するため、アベマクリシブがCDK4/6を阻害することで、この複合体の形成も阻害し、がんの増殖を抑制する図1。

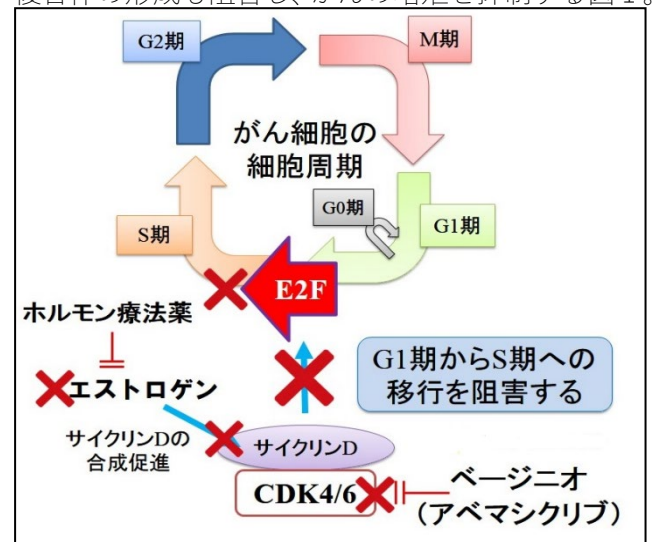


図1 アベマクリシブの作用機序

新薬情報オンライン

■ ラパマイシン

最も古いmTOR阻害薬であるラパマイシンは、30年以上前に発見された薬物である。ラパマイシンの抗増殖効果として、PI3K/Akt/mTOR経路の阻害があげられる図2。また血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の発現を抑制して、血管内皮細胞の増殖や管腔形成を抑

える。乳児血管腫に特徴的なGlut-1にも作用し代謝を抑制するなどさまざまな作用を有している。また、ドキソルビシンとラパマイシンとを併用したマウスに対する治療では、AKT陽性の悪性リンパ腫が不活性化されたことが示されている。現在の保険適応疾患は、リンパ脈管腺筋症(内服)・結節性硬化症に伴う皮膚病変(ゲル)である。静脈奇形やリンパ管奇形の分子標的薬としてラパマイシンが注目されており、日本国内で臨床試験中(岐阜大小児科小関先生)である。

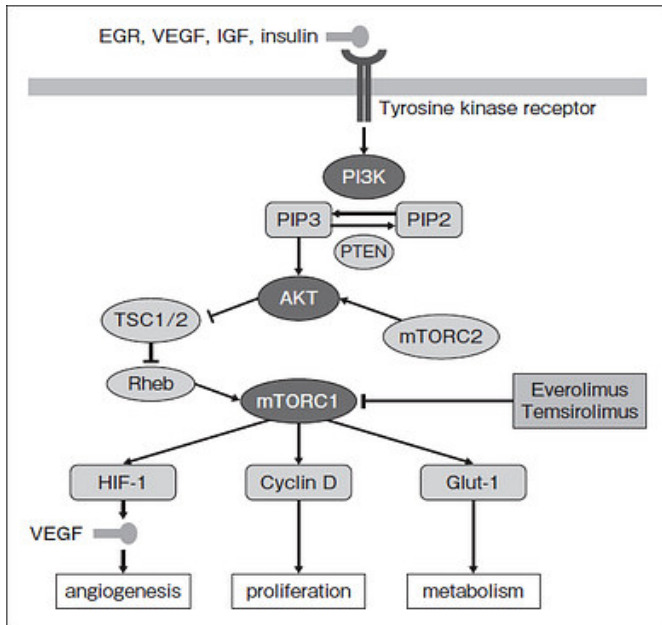


図2 mTORの細胞内増殖シグナル  
乳がんUpdate 最新診療コンセンサス2012 医学のあゆみ

■ mTOR1の細胞内シグナルの下流にCDK4/6が存在する。

細胞内シグナルを追っていくとアベマクリシブとラパマイシンは同じシグナル経路にあり、アベマクリシブはより下流にあることが分かった図3。

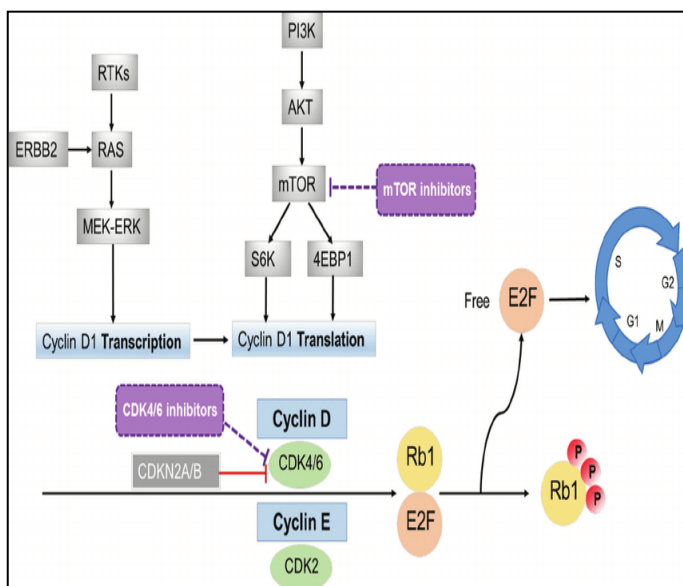


図3 CDK4/6とmTORの連絡

#### D. 考察

アベマクリシブの内服によって左下腿の静脈奇形が縮小した患者の体験を文献的に検証した。その結果、静脈奇形に対するアベマクリシブの効果について論じた文献はなかったが、細胞内シグナルを考えれば、乳がんの抗がん剤治療によって静脈奇形が小さくなる可能性が十分あることが判明した。乳がんの化学療法中に、左下腿の病変が縮小したことを自覚し、化学療法終了後にまた大きくなってしまったという発言は、くしくも対照実験的な要素を含んでおりアベマクリシブが静脈奇形の治療薬として作用する可能性を支持するものである。ただし、病変の大きさを記録した画像がないため病変の大きさの変化の検証が不可能である。ラパマイシンがリンパ管腫の治療薬として注目を集めはじめたきっかけも、プロプラノロールが乳児血管腫の治療薬として注目されたきっかけも、治療中に生じた本来の目的とは違った薬剤の効能・効果を見出した詳細な観察からである。偶然ともいえる貴重な今回の症例を脈管奇形の新しい治療につなげる方法がないモノか？ 千葉大学医学部附属病院形成外科三川信之教授・同病院薬剤部部長・教授石井伊都子先生にご意見をうかがったところ、まずは動物実験から検証する必要があり、その実験系の確立までに人手と資金を要するため千葉大でのさらなる模索は難しい、とのことであった。以上をふまえて本難病の内服治療について政策的に行うことを以下に整理して提案する。

- 既に開始していること
  - ◇ リンパ管腫・静脈奇形のラパマイシン内服治療を確立中
  - ◇ RADDAR-Jによって患者情報の集約中
- これから行うべきこと
  - ◇ 良性腫瘍・奇形の化学療法という新しい治療概念の普及
  - ◇ 医学者・薬学者の血管腫・脈管奇形の腫瘍の側面について理解を深める。(科学的根拠の収集と公開)

具体的な行動としては以下を挙げる。

- ◇ がん拠点病院から症例の収集(資金援助を含む)
- ◇ 古い抗がん剤の適応疾患の拡大として製薬会社にアピール(資金援助も含む)
- ◇ 新しい抗がん剤の開発当初から、血管腫・脈管奇形も適応疾患に含めて創薬に取り組むようアピール(資金援助も含む)
- ◇ 日本に数カ所、内服治療の核となる病院や診療科を作る(資金援助を含む)

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・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

分担研究者 大須賀慶悟 大阪医科大学放射線診断学教室 教授

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、画像診断及び画像下治療(IVR)を専門とする放射線科医の立場から班全体の研究活動に関する審議に参加した。本年度は難病プラットフォームと連携した疾患レジストリ研究（RADDAR-J[1]）における患者リクルート、及び診療ガイドライン改定作業において、放射線科・神経血管内治療領域のガイドライン作成グループ長として、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 年版に準拠した改定作業の方針に沿って 6 つの CQ の設定を行い、文献検索を実施した。

### A. 研究目的

研究班の分担研究者として班会議に出席し、画像診断及び画像下治療(IVR)を専門とする放射線科医の立場から、疾患レジストリ研究（RADDAR-J[1]）への患者リクルートや、血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017 年版の改定作業に参加した。

### B. 研究方法

#### ①疾患レジストリ（RADDAR-J[1]）

各診断基準に基づき希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）と診断された外来患者に対して、研究の目的・概要や事務局との郵送による書類やりとりなどの流れについて説明した。

#### ②診療ガイドライン改定

放射線科・神経血管内治療領域のガイドライン作成グループ長として、統括委員会に参加し、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 年版に準拠した改定作業の方針に沿って 6 つの CQ の設定を行い、文献検索を実施した。

（倫理面への配慮）

両研究においては、「ヘルシンキ宣言」の倫理的精神に基づき、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や「個人情報に関する法律」に則り、研究実施計画書を遵守して実施する。

### C. 研究結果

#### ①疾患レジストリ（RADDAR-J[1]）

中央倫理審査委員会による承認及び施設の研究許可のもと、対象候補の複数名の外来患者に対して研究目的・概要・調査の流れなどについて説明を行った。登録患者について、難病情報（難病名、指定難病名、小児疾患特定病名）、疾患情報（疾患名）」の項目については主治医より事務局に回答を行なった。

#### ②診療ガイドライン改定

動静脈奇形・静脈奇形に関する 6 つの CQ（継続 CQ5 つ・新規 CQ1 つ）を設定した。各 CQ について検索キーワードを選出し、1980 年から 2020 年を対象期間として図書館協会に依頼して文献検索を行なった。

CQ1. 動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？

CQ2. 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？

CQ3. 動静脈奇形の塞栓術において血管造影による分類は有用か？

CQ4. 顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？

CQ8. 静脈奇形に対する硬化療法は有効か？

CQ9. 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？

### D. 考察

#### ①疾患レジストリ（RADDAR-J[1]）

本レジストリによる長期的な患者の臨床情報の



集積により、希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）の自然歴や予後因子を解明できれば、本疾患群における有益な画像診断評価法やIVRなどの治療適応の判断や治療法の開発に寄与することが期待される。

## ②診療ガイドライン改定

前回2014年までの検索対象年を2020年まで広げ、最近の分子生物学的知見を踏まえた疾患概念や新たな治療エビデンスを反映した内容になることが期待される。来年度はシステマティックレビュー(SR)・チームにて文献スクリーニングとエビデンス総体の評価やSRレポートのまとめを作成予定である。

## E. 結論

難病プラットフォームとの連携による希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）の疾患レジストリ(RADDAR-J[1])、及び血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017年版の改定において、6つのCQの設定を行い、文献検索を実施した。

## F. 研究発表

### 論文発表

1. Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S. Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 8:244-50, 2020
2. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E,

Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* 2020 Mar 23. doi: 10.1007/s11604-019-00885-5

3. 大須賀慶悟, 清家志円, 東山大樹, 富山憲幸: 動静脈奇形. もう迷わない血管腫・血管奇形. 尾崎峰編著. 克誠堂出版, 東京 2020, pp206-213.

### 学会発表

1. Osuga K. Pulmonary AVMs:an update. Annual Meeting and Postgraduate Course of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE 2020 summit). Sep.12-15,2020 (Web開催)
2. 大須賀慶悟. シンポジウム:塞栓術up-to-date. 脈管奇形に対する塞栓術, 硬化療法.第26回日本血管内治療学会総会.2020年7月10日名古屋
3. 大須賀慶悟. 特別講演:ISSVA分類による脈管異常の診断と治療の現況. 第44回日本小児皮膚科学学会学術大会.2021年1月10日(Web開催)

診療報酬記録からみた血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症関連疾患  
の全国推定患者数の算出の試み (2018- 2020)

研究分担者 田中 純子

(広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 教授)

研究協力者 杉山 文

(広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 助教)

研究協力者 大久 真幸

(広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 研究員)

研究要旨

これまでに、診療報酬記録（以下レセプト）データ解析によって、2014-2016年における難治性血管腫・血管奇形のうち、末梢性同静脈奇形、クリッペル・トレノーネー症候群、クリッペル・トレノーネー・ウェーバ症候群・リンパ管腫・リンパ管腫症関連疾患の患者数推計を行った（平成30年度）。全国健康保険組合1,500組合、対象数3,000万人のうち日本医療データセンター（JMDC）が保有する全国に出張所がある52の事業所に所属する本人、及び家族（0歳-74歳）の3,460,784人が有する診療報酬記録77,793,046件を対象とし、患者数を1年ごとに、性・年齢階級別に集計し1年期間有病率を算出、1年期間有病率をもとに0-64歳の日本人口92,175,546人における患者数を推計したところ以下の結果となった。

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

本研究によって推計された血管腫関連患者数（人口の約0.13%）は、指定難病の要件とされる患者数（人口の0.1%程度以下）と同程度であることが示された。

今回、患者数の推移を評価するため、同様の方法を用いて2018-2020年における患者数推計を行うこととし、現在解析中である。前回対象としていなかった、オスラー病、カサバハ・メリット現象(症候群)についても対象とした。

A 研究目的

患者数の把握が困難な希少疾患である難治性血管腫・血管奇形のうち、末梢性同静脈奇形、クリッペル・トレノーネー症候群、クリッペル・トレノーネー・ウェーバ症候群・リンパ管腫・リンパ管腫症関連疾患の患者数について、これまでに、診療報酬記録（以下レ

セプト）データ解析によって、2014-2016年における患者数推計を行った（平成30年度）。全国健康保険組合1,500組合、対象数3,000万人のうち日本医療データセンター（JMDC）が保有する全国に出張所がある52の事業所に所属する本人、及び家族（0歳-74歳）の3,460,784人が有する診療報酬記

録 77,793,046 件を対象とし、患者数を 1 年ごとに、性・年齢階級別に集計し 1 年期間有病率を算出、1 年期間有病率をもとに 0-64 歳の日本人口 92,175,546 人における患者数を推計したところ以下の結果となった。

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

本研究によって推計された血管腫関連患者数（人口の約 0.13%）は、指定難病の要件とされる患者数（人口の 0.1%程度以下）と同程度であることが示された。

今回、患者数の推移を評価するため、同様の方法を用いて 2018-2020 年における患者数推計を行うこととした。前回対象としていなかった、オスラー病、カサバツハ・メリット現象（症候群）についても対象とした。

## B 研究方法

### 1) 解析対象

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

よび家族（0-74 歳）の 2018-2020 年の全診療報酬記録を解析対象とした。

### 2) 解析方法

対象レセプトから標準病名に「母斑」、「血管腫」、「リンパ管腫」、「静脈奇形」、「動静脈奇形」、「血管奇形」、「先天性動静脈瘻」、「スタージ・ウェーバ症候群」、「クリッペル・トレノネー症候群」、「クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群」を含むものを抽出した。また、「オスラー病」、「カサバツハ・メリット症候群」についても同様に抽出した。抽出する標準病名について漏れがないか現在再度検討中である。

抽出したレセプトを個人識別 ID・診療年月でソートし、性・年齢階級別・疾患別に集計して 2018-2020 年において 1 年期間有病率を算出し、1 年期間有病率と 2020 年国勢調査人口から 2018-2020 年における推定実患者数を算出する。

## C 研究結果

現在解析中

### E 研究発表

該当なし

### F 健康危険情報

該当なし

### G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし



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

リンパ管腫症の新診断基準作成、および  
希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリに関する研究

研究分担者氏名 小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 講師

研究要旨

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

LMの鑑別診断法については、これまでの全国調査の症例より各疾患を様々な検査法で鑑別し、診断基準案を作成するため、その特徴を抽出した。また疾患レジストリについては、本研究班が取り扱う疾患は、未だ疾患の疫学等が不明であるものも多いため、永続的なデータベースとして重要だと考え、疾患レジストリと紐づいた「難治性リンパ管疾患レジストリ」を構築した。

Generalized lymphatic anomaly、Kaposiform lymphangiomatosisの違いについて、症例の特徴およびバイオマーカーについても解析し、その病態の違いとの関連性について報告した。

脈管異常は多数の疾患が該当するため、ISSVA分類を参考に登録疾患の分類を行い、対象疾患を決定した。その後、永続的に調査を行い、役立てるために調査項目を検討し、調査項目を作成した。EDC構築し、2019年度に開始となった。今後は本レジストリを利用し、関連疾患の情報を収集する。そこから新たな疾患情報や、診断、治療法の研究、また遺伝子解析、臨床研究、治験などにも応用することが可能である。

A. 研究目的

リンパ管奇形は、脈管異常の国際分類である International Society for the Study of Vascular Anomalies(ISSVA)分類において、Lymphatic malformations (LMs) とされている。いわゆるリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症であるが、これらの臨床症状はオーバーラップしており、鑑別が困難な場合が多い。その中でも、リンパ管腫症は Lymphatic malformations (LMs) に分類されている。最近、リンパ管腫症と診断されていた症例の中でも、血胸、凝固異常を起こし、組織に紡錘型細胞の集簇を伴う予後不良な疾患群があることが判明し、Kaposiform lymphangiomatosis(KLA)として分類されている。Generalized lymphatic anomaly (GLA) との鑑別が問題となり、この点について注目した。症例の画像検査、病理学的特徴を参考に、各疾患群に分類した後に、バイオマーカー

についても検討する。こうして、疾患の特徴と病態を理解し、正確に鑑別することは的確な治療に結び付けることが出来る。我々はこれらの疾患の特徴をまとめ、新しい「リンパ管腫症の診断基準および重症度分類」を作成することが目的である。

さらに本研究班で取り扱う「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」については、患者数などの疫学情報や臨床的特徴、予後など長期的な疾患登録システムが無いのが現状である。我々は、こうした疾患の対し、永続的なデータベースが今後必要であると考え、「難病プラットフォーム」事業の中で、新たな疾患レジストリを作成することとした。

B. 研究方法

1. リンパ管腫症の診断基準作成

(a) 全国調査の解析結果を基にした鑑別のまとめ

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

1) 基礎情報：生年月、性別、発症時年齢、既往歴、家族歴、2) 発症時の症状：骨、胸部（肺、縦隔）、腹部（肝臓、脾臓など）、皮膚、神経、血液、その他、3) 経過中に出現した症状、4) 診断に使用した画像検査、病理検査、5) 予後についてピックアップして解析する。また、GLA、KLA の臨床症状や特徴的所見を比較し、どの疾患により頻度が高いかを Fisher's exact test を用いて解析する。また骨病変の数などは the unpaired t test で解析する。

## 2) バイオマーカー検索

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

## b) GLA、KLA の鑑別点より診断基準を作成する

これらの鑑別点をまとめ、統計学的に有意に異なる点を中心に鑑別のポイントをまとめ、診断基準案を作成する。

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

本研究班が取り扱っている、希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患について、前向き、永続的なレジストリシステムを構築する。症例登録を開始し、データ収集体制を構築する。

### （倫理面への配慮）

全国調査は複数の医療機関に依頼し、診療情報を調査・集計し、解析して患者数、実際の治療、予後、社会生活レベル等を明らかにし、現在の考え得る最善の治療指針を作成し、また医療全体における当疾患の位置づけを行うことを目的としており、厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」の適応範囲に合致する。集計されるデータは、「連結可能匿名化された情報」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」も

のであると考えられる。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」に準拠しており、プライバシーの保護、不利益・危険性の排除については特に厳守した研究計画を作成する。現計画では倫理問題に抵触する研究は含まれないと考えられるが、研究計画は研究に協力する各施設における倫理審査委員会へ必ず提出し、厳正な審理の後に承認を受けた上で実行に移す。また施行後も岐阜大学倫理審査委員会により、定期的な監査・モニタリングがおこなわれる。

本疫学研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会にて「難治性血管・リンパ管疾患患者のレジストリシステム構築に関する研究」、「難治性血管・リンパ管疾患患者の臨床学的特徴に関する後方視的研究」として承認済みである。バイオマーカー研究については、「難治性血管・リンパ管疾患患者の疾患特異的マーカー検索およびシロリムス薬理作用に関する研究」として承認済みである。

## C. 研究結果

### 1. リンパ管腫症の診断基準作成

#### (a) GLA、KLA の臨床像の解析

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

骨病変は GLA の 40.5%、KLA の 50% に認めたが、その特徴に差はなく、骨髄にびまん性に多発する骨溶解病変を認め、骨折は稀であった (GLA 2.4%、KLA 0%)。胸部（肺、縦隔）病変については、GLA の 85.7%、KLA の 100% に認めた。KLA は縦郭病変が GLA よりも有意に多かった (GLA 28.6%、KLA 75%、 $p=0.0063$ )。さらに血性の心嚢水、胸水は KLA に有意に多かった (GLA 14.3%、KLA 66.7%、 $p<0.001$ )。腹部（肝臓、脾臓など）については、GLA の 76.2%、KLA の 50% に認めた。多くは脾臓病変であったが、KLA で腹水を認めた症例は無かった。

臨床検査については、特に凝固異常を認めることや多かったが、KLA は 100% に認めただのに対して、GLA は 59.5% と有意に KLA に多かった ( $p=0.004$ )。FDP、D-dimer の上昇以外に、重篤な血小板減少 (5 万/ul 以下) の症例は KLA に有意に多かった (GLA 11.9%、KLA 66.7%、 $p<0.001$ )。予後は KLA が有意に悪かった ( $p=0.0268$ )。

### 2) バイオマーカー検索

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

b)GLA、KLAの鑑別点より診断基準を作成する

これまでの検討、および過去の文献などから、各疾患の特徴、鑑別点を以下のようにまとめた。

・GLA/KLA

Other terms	Lymphangiomatosis, pulmonary lymphangiomatosis, diffuse pulmonary lymphangiomatosis
Definition	The lymphatic anomaly of diffuse or multicentric proliferative lesions as an aggressive disease of the lymphatic system
Clinical features	Multiple organ involvement (mediastinum, lungs, bone, spleen, and soft tissues) involving pleural and pericardial effusion, ascites, mediastinal mass, multiple cystic splenic lesions, gastrointestinal hemorrhage, multiple bone osteolysis, lymphedema, skin involvement, lymphorrhea

・GSD(Gorham-Stout disease)

Other terms	Gorham–Stout syndrome, Gorham’s disease, vanishing bone disease, massive osteolysis
Definition	Progressive destruction and resorption slowly or rapidly. The presence of lymphatics or blood vessels in areas adjacent to the osteolytic bone
Clinical features	Osteolysis of any bone (skull, maxillofacial skeleton, ribs, pelvis, spine, arms and legs) progressively and destructively. Cortical bone

	resorption. Pathological fracture, pain, chronic lymphedema, lymphorrhea, asymmetric girth, joint abnormalities, leg length discrepancy, and scoliosis. Pleural effusion caused by osteolysis of rib bones, thoracic vertebrae, and clavicle
--	--

・Channel type (リンパ管拡張症)

Other terms	CCLA, PIL, and pulmonary lymphangiectasia
Definition	Dilated lymphatic channels, distal obstruction affecting lymphatic drainage, and lymphatic channel dysmotility
Clinical features	Chylothorax, pulmonary lymphangiectasia, or protein-losing enteropathy. It depends on the affected sites of the anomaly. The etiology is poorly understood. These diseases have an structural abnormality of lymphatic pathological processes

・GLA vs. KLA (鑑別点)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• KLA patients have more serious symptoms (thrombocytopenia and hemorrhagic pleural effusion) and a more unfavorable prognosis than those with GLA.</li> <li>• Both diseases show dilated, malformed lymphatic channels, but KLA partially shows foci of pattern-less clusters of spindle cells.</li> <li>• Ang-2, Ang-2/Ang-1: KLA &gt; controls, GLA</li> </ul>
--

・GLA/KLA vs. GSD (鑑別点)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• GLA/KLA: multiple, lytic, and non-progressive</li> <li>GSD: progressive, infiltrative and the loss of cortical bone.</li> <li>• GSD: appendicular skeleton, ribs, cranium, clavicle, and cervical spine; GLA: spine, skull</li> <li>• Bone fracture and soft-tissue infiltration surrounding osteolytic lesion: GSD &gt; GLA/KLA</li> <li>• GSD: increasing serum BAP, CTX-1, IL-6, RANKL, OPG/free RANKL</li> </ul>
---

以上の結果より、「新 リンパ管腫症・ゴーハム病 診断基準 (案)」を以下に示す。  
<リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準>

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断は、(I) 脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II) 細分類診断基準を追加して行う。鑑別疾患は除外する。

#### (I) 脈管奇形 (血管奇形及びリンパ管奇形) 診断基準

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。本疾患には静脈奇形 (海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形 (リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形 (単純性血管腫・ポートワイン母斑) 及び混合型脈管奇形 (混合型血管奇形) が含まれる。

#### 鑑別診断

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

例) 乳児血管腫 (イチゴ状血管腫)、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例) 静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

#### (II) 細分類 リンパ管腫症/ゴーハム病 診断基準

下記 (1) の a)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2) の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を全て否定できる場合に限り、診断可能とする。

#### (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)。

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、又はリンパ液貯留。

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、又は腹腔内にリンパ液貯留。

#### (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。

#### 特記事項

・除外疾患：リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患 (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。

・リンパ管腫症とゴーハム病は臨床症状がオーバーラップしており、区別が付かない場合があるが、以下の所見を参考にすることで両者の鑑別が可能である。

・リンパ管腫症の骨病変：髄質を中心に多発性に骨溶解を起こす。非進行性が多い。脊椎、頭蓋骨に多発していることが多い。

ゴーハム病の骨病変：骨皮質を中心に進行性、連続性に骨溶解を来すことが多い。骨皮質の欠損や病理組織学的に破骨細胞の浸潤や骨梁の虫食い様欠損が特徴である。付属肢骨や鎖骨、肋骨、頸椎などが多い。骨溶解部分の周辺の軟部組織にリンパ液などの浸潤を来す。

・ゴーハム病は、血清 BAP, CTX-1, IL-6, RANKL, OPG/free RANKL の上昇を認めることがある。

・リンパ管腫症の中で、ISSVA 分類において は、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)、Generalized lymphatic anomaly (GLA) の 2 型に分けられている。以下の所見を参考にすることで両者の鑑別が可能な場合がある。

・KLA は血胸水、血小板減少、凝固異常 (D-dimer 上昇, F1b 低下) など、より重篤な症状を示し、時に進行性で予後不良な場合が多い。

・KLA の病変部位の病理組織からはリンパ管内皮細胞以外に、紡錘形細胞の集簇を認めることが特徴である。

・KLA では、Ang-2, Ang-2/Ang-1 が異常高値であることがある。

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

レジストリに研究分担者の機関より症例が登録され、既に 511 例の症例データが蓄積されている (2020 年 12 月 8 日現在)。本レジストリでは希少難治例を中心に臨床個人情報、疾患に関わるデータが収集されている。EDC に入力された。収集された情報は、患者からの情報が主であり、疾患名などの見直しを開始となった。

またアウトプットされた CSV データのみではオールラウンドにデータの解析、共有ができないという課題に対して、2020 年 8 月より、独自レジストリ解析システムとして Tableau system を用いた研究に着手しており、入力されたデータのクレンジング、データビジュアライズを可能とするようにしている。2020 年中に検証及び運用テスト、運用・保守開始予定である。登録さ

れた情報自体は政策研究班が管理、保持するが、アウトプットした登録データを使用した希少難治性疾患の症例調査は、付随するAMED研究班などで研究が実施されるだろう。

臨床情報については、Tableau system を利用し、匿名化および情報が整理された上で、Google クラウド上に保存されており、研究者は本研究班の許可を得てデータを使用することが可能となる。希少疾患の場合は、レジストリのみでのデータでは不十分なため、質問項目を追加し、二次調査を行う。二次調査についての中央倫理審査承認後、レジストリ事務局を通じ、患者に直接依頼可能である。画像情報は、DICOM ファイル等に変換されたデータ、病理診断の情報はガラス標本を高精度にデジタルスキャンしたバーチャルスライドをクラウド上に保存する。これらは Tableau system によって特定の疾患や検査項目毎に分類が可能であるため、例えば、遺伝子群毎の臨床像、画像の解析や、横断的な疾患研究も行うことが可能である。

難病プラットフォームのレジストリ本体のデータについては本研究班が一括管理し、Tableau system によって匿名化された情報をアウトプットするまで責任を持つ。本研究班は Tableau system 上の臨床データから各疾患の背景データを検索、収集し、二次調査に進む。二次調査は、別途作成された疾患毎のレジストリ (Tableau system もしくは REDCap) の中に、さらに詳細な調査データと、画像診断、病理診断などの大容量データを主治医が入力する。付随するAMEDなどの実用化研究班はクラウド上に保存された、これらのデータの管理、および臨床サンプルの保存などを管理し、データ、サンプルより得た情報 (画像診断、病理結果、遺伝子情報) は追加データとして、レジストリに戻すことで他の研究者が閲覧可能となるだろう (データシェアリング)。

#### D. 考察

LM はオーバーラップした多彩な症状を示すため、これまでは診断が困難であった。リンパ管腫症、ゴーハム病については、指定難病の診断基準策定の際に、診断基準を定めたが、この両者の違いなどが明確にされていなかったために、2つを融合した形で診断基準を作成した。これによって、指定難病に認定される症例が、もれなく診断されるというメリットはある。しかし、2者が明確に区別されないままに診療が進むことによって、より病態に適した治療法に結び付かないというデメリットがある。またリンパ管腫症については、最近、ISSVA でGLA、KLAとで区別されるようになり、予後の違いも明らかとなっているため、正確にKLAを診断する意義がある。

今回、GLA と KLA の違い、GSD と

GLA/KLA との違いを明確にすることから進めることとした。我々の調査研究でも、画像所見および病理所見の違いははっきりとしており、これらの鑑別は可能となった。それを反映した新しい診断基準を作成することができた。

GSD の病態については、破骨細胞の活性化が考えられており、RANKL 阻害剤による破骨細胞の抑制による治療が注目されている。正確な診断によって、ゴーハム病の浸潤、進行を止められる可能性がある。

また本研究班で取り扱う、疾患は非常に多く、多彩である。こうした背景のもと、ISSVA 分類を参考に、疾患を明確に分類化し、永続的な症例情報をまとめられる、新たな疾患レジストリを作成した。これらは開始したばかりであるが、このような取り組みは国内でも類がなく、世界的にもこのような幅広い疾患レジストリは未だ構築されていない。非常に価値があるものであり、今後このレジストリを利用し、さらに疾患毎の詳細な情報を集めるレジストリも作成する。また、こうした情報を診断基準、重症度分類作成だけでなく、臨床研究、遺伝学的解析にも応用できるような幅広い利用を考えている。

#### E. 結論

LMs のこれまでの調査、研究によって明確となったGLAとKLAの違い、GSDとGLA/KLAとの違いを新しい診断基準に盛り込んだ。またレジストリシステムによって、全国の症例の集計、調査研究に活かしていきたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kato H, Ohe N, Fukao T: Fatal progression of Gorham– Stout disease with skull base osteomyelitis and lateral medullary syndrome. Internal Med. Feb 25. (2019)
2. Ozeki M, Hashimoto H, Asada R, Saito A, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: a study protocol for an open-label, single-arm,

- multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther.* 10; 84-91. (2019)
- Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.: Indication of tracheostomy for head and neck lymphatic malformation in children – analysis of nationwide survey in Japan. *Surg Today.* Feb 18.(2019)
  - Ozeki M, Fukao T: Generalized lymphatic anomaly and Gorham– Stout disease: overview and recent insights. *Advance Wound Care.* 7 Jan (2019)
  - Ozeki M., Nozawa A., Yasue S., Endo S., Asada R., Hashimoto H., Fukao T.: The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis.* 14(1), 141 (2019).
  - Nozawa A., Ozeki M., Matsuoka M., Nakama M., Yasue S., Endo S., Kawamoto N., Ohnishi H., Fukao T.: Perampanel Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation Through Down-regulation of AKT and ERK Pathways. *Anticancer Res.* 39(7), 3595-3599 (2019).
  - Nozawa A., Ozeki M., Hori T., Kato H., Ohe N., Fukao T.: Fatal Progression of Gorham-Stout Disease with Skull Base Osteomyelitis and Lateral Medullary Syndrome. *Intern Med.* 58(13), 1929-1933 (2019).
  - Ozeki M., Nozawa A., Kawamoto N., Fujino A., Hirakawa S., Fukao T.: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* 66(9), e27878 (2019).
  - Ozeki M., Aoki Y., Nozawa A., Yasue S., Endo S., Hori Y., Matsuoka K., Niihori T., Funayama R., Shirota M., Nakayama K., Fukao T.: Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 14(1), 215 (2019).
  - Nozawa A., Ozeki M., Yasue S., Endo S., Ohe N., Miyazaki T., Fukao T.: Proinflammatory Cytokine Secretion in a Patient With Recurrent Neuroblastoma Related to the Onset of Malignancy-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2019).
  - Nozawa A., Ozeki M., Yasue S., Endo S., Kawamoto N., Ohnishi H., Fumino S., Furukawa T., Tajiri T., Maekawa T., Fujino A., Souzaki R., Fukao T.: Immunologic Effects of Sirolimus in Patients With Vascular Anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2019).
  - Yokoyama M., Ozeki M., Nozawa A., Usui N., Fukao T.: Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Int.* Jan;62(1):112-113. (2020).
  - Tanahashi Y, Ozeki M, Kawada H, Goshima S, Fukao T, Matsuo M. Direct-Puncture Lymphatic Embolization in the Prone Position for Chylothorax Caused by Lymphatic Anomaly. *J Vasc Interv Radiol.* Mar 26. (2020).
  - Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S,



- Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* Apr;38(4):287-342. (2020).
15. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int.* Mar;62(3):257-304. (2020).
  16. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol.* Mar 22. (2020).
  17. Hori Y, Ozeki M, Hirose K, Matsuoka K, Matsui T, Kohara M, Tahara S, Toyosawa S, Fukao T, Morii E. Analysis of mTOR pathway expression in lymphatic malformation and related diseases. *Pathol Int.* Feb 18. (2020).
  18. Ozeki M, Fukao T. Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* Apr;67(4):e28156. (2020).
  19. Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A retrospective study of 2 or 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. *Pediatr Int.* 2020 Jun;62(6):751-753.
  20. Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kadowaki T, Ohnishi H, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kojima S, Fukao T. Myelodysplastic syndromes in a pediatric patient with Cri du Chat syndrome with a ring chromosome 5. *Int J Hematol.* 2020 Nov;112(5):728-733.
  21. Nozawa A, Ozeki M, Niihori T, Suzui N, Miyazaki T, Aoki Y. A somatic activating KRAS variant identified in an affected lesion of a patient with Gorham-Stout disease. *J Hum Genet.* 2020 Nov;65(11):995-1001.
  22. Ninomiya H, Ozeki M, Matsuzawa Y, Nozawa A, Yasue S, Kubota K, Endo S, Asano T, Taguchi K, Ohe N, Matsuo M, Iwama T, Ohnishi H. A pediatric case of anaplastic astrocytoma with a gliomatosis cerebri; the growth pattern and changes in serum VEGF-121 levels after bevacizumab treatment. *J Clin*

- Neurosci. 2020 Nov;81:431-433.
23. Yasue S, Ozeki M, Endo S, Ishihara T, Nishiguchi-Kurimoto M, Jinnin M, Kawamura M, Seishima M, Ohnishi H. Validation of measurement scores for evaluating vascular anomaly skin lesions. *J Dermatol.* 2021 Mar 30.
  24. Miyazaki T, Ozeki M, Sasai H, Ohnishi H. Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatric Int*, in press.
  25. Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Noguchi K, Kanayama T, Tomita H, Aoki Y, Ohnishi H. Characterization of kaposiform lymphangiomatosis tissue-derived cells. *Pediatr Blood Cancer.* In press.
2. 学会発表
1. 小関 道夫: 小児 リンパ管腫症およびゴーハム病の臨床、病理、画像診断 リンパ管腫症・ゴーハム病の疾患概念・治療法. 日本画像医学会学術集会(第38回)(2019年3月8-9日 東京)
  2. 小関 道夫: リンパ管疾患に対する薬物療法について. 日本リンパ浮腫学会教育セミナー(第2回)(2019年4月14日 東京)
  3. 小関 道夫: mTOR阻害薬による難治性リンパ管奇形の治療. 日本形成外科学会総会(第62回)(2019年5月17日 札幌市)
  4. 小関 道夫: 乳児血管腫に対する最新治療 ヘマンジオルの治療適応と注意点について. 愛知県皮膚科医会総会(第61回)(2019年5月18日 名古屋市)
  5. 馬場 直子, 坂下 祐子, 可児 毅, 小関 道夫, 佐々木 了: 乳児血管腫に対するヘマンジオルシロップ小児用0.375%特定使用成績調査(中間報告)から見えてきたこと. 日本皮膚科学会総会(第118回)(2019年6月6-9日 名古屋市)
  6. 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 日本皮膚科学会総会(第118回)(2019年6月7日 名古屋市)
  7. 小関 道夫: 四肢に発生する血管腫・脈管奇形について. 骨軟部腫瘍治療法検討会(第41回)(2019年6月8日 名古屋市)
  8. 小関 道夫: 難治性胸水を伴ったリンパ管腫症に対する治療の経験. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回)(2019年7月13日 津市)
  9. 小関 道夫: 難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する最新の薬物療法. 日本周産期・新生児医学会学術集会(第55回)(2019年7月14日 長野市)
  10. 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法 医師主導治験を通じて. 日本臨床薬理学会学術総会(第40回)(2019年12月5日 東京)
  11. 小関 道夫, 野澤 明史, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 深尾 敏幸: 乳児血管腫患者家族のQOL調査の妥当性検討および前方視的解析. 日本小児科学会学術集会(第122回)(2019年4月19-21日 金沢市)
  12. 小関 道夫, 野澤 明史, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 青木 洋子, 深尾 敏幸: Kaposiform lymphangiomatosisにおけるNRAS遺伝子変異解析. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回)(2019年7月13日 津市)
  13. 篠田 優, 野澤 明史, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 小関 道夫, 深尾 敏幸: カサバツハメリット現象を伴わないカポジ型血管内皮腫に対するシロリムス療法. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回)(2019年7月13日 津市)
  14. 遠渡 沙緒理, 野澤 明史, 安江 志保, 浅田 隆太, 橋本 大哉, 小関 道夫, 深尾 敏幸: Common lymphatic malformationに対するシロリムス療法. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回)(2019年7月13日 津市)
  15. 野澤 明史, 小関 道夫, 井川 博敬, 篠田 優, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 川本 典生, 大西 秀典, 前川 貴伸, 文野 誠久, 古川 泰三, 宗崎 良太, 深尾 敏幸: 脈管異常におけるシロリムス療法後の免疫能の検討. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回)(2019年7月13日 津市)
  16. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S,

- Asada R, Hashimoto H, Fumino S, Furukawa T, Souzaki R, Tajiri T, Fukao T: Sirolimus treatment for intractable vascular anomalies: an interim analysis of an open-label, single-arm, multicenter, prospective study. 日本小児血液がん学会学術集会(第61回) (2019年11月14-16日 広島市)
17. 小関 道夫: 血管腫・リンパ管腫に対する最新治療. 岐阜県小児科医会(第1回) (2019年6月2日 岐阜市 演者)
  18. 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法について. 日本薬学会東海支部特別講演会 (2019年7月3日 岐阜市 演者)
  19. 小関 道夫: リンパ管奇形・リンパ管腫症の診断と治療. 血管腫血管奇形講習会(第11回) (2019年7月13日 津市)
  20. 小関 道夫: 乳児血管腫に対する最新治療～ヘマンジオルの治療適応と注意点について～. 愛媛小児科皮膚科フォーラム (2019年9月25日 愛媛市)
  21. 小関 道夫: 希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形) 疾患レジストリについて. 市民公開講座(厚生労働省血管腫・血管奇形研究班) (2019年10月6日 東京)
  22. Ozeki M: Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. IH Sharing Days (9/28/2019 Toulouse, France)
  23. Ozeki M: How can we prevent the risk of hypoglycemia? The Japanese experience. IH Sharing Days (9/28/2019Toulouse, France Toulouse, France)
  24. 小関道夫, 野澤明史, 安江志保, 遠渡沙緒理. 嚢胞性リンパ管奇形に対するシロリムス療法. 第123回日本小児科学会学術集会 (2020年4月25日 WEB)
  25. 小関道夫, 安江志保, 遠渡沙緒理, 深尾敏幸. Kasabach-Merritt phenomenonに対するシロリムス療法の有効性と安全性について. 第42回日本血栓止血学会学術集会 (2020年7月31日 WEB)
  26. 小関道夫. 血管腫・脈管奇形の診療の進化と今後の課題. 第63回日本形成外科学会総会 (2020年8月27日 愛知)
  27. Ozeki M. Diagnosis and therapy of rare lymphatic malformations. 2nd Swiss Lymphology Symposium (2020年9月19日 WEB)
  28. 小関道夫, 篠田優, 安江志保, 遠渡沙緒理. カサバハメリット現象を伴わない血管性腫瘍に対するシロリムス療法. 第57回日本小児外科学会学術集会 (2020年9月20日 WEB)
  29. 小関道夫. 小児AYA診療の現状と移行期医療. 小児慢性特定疾病児童等支援勉強会 (2020年9月29日 岐阜市)
  30. 小関道夫. 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 第1回シロリムス新作用研究会 (2020年10月10日 WEB)
  31. 小関道夫. 難治性脈管異常に対する新規治療臨床試験などの周辺事情について. 混合型脈管奇形の会勉強会 (2020年10月25日 WEB)
  32. 小関道夫. 「岐阜県小児・AYA世代のがん等成育医療相談支援センター」の役割. 難病ふれあい教室 (2020年11月3日 WEB)
  33. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Fumino S, Furukawa T, Takemoto J, Souzaki R, Tajiri T. Plasma cytokine profiles of patients with vascular anomalies after sirolimus treatment. The 62th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology/ Oncology (2020年11月21日 WEB)
  34. 小関道夫. 小児・AYA世代のがんへの取り組み. 岐阜がんネット (2020年12月15日 岐阜)
  35. 小関道夫. 乳児血管腫治療の現状 現時点での治療の実際. 乳児血管腫 公開討論会(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 秋田班企画) (2021年1月24日 WEB)
  36. 小関道夫. 血管腫・脈管奇形に対する薬物療法の最新情報. 第23回岐阜臨床皮膚科懇話会 (2021年1月30日 WEB)

37. 安江志保、小関道夫、遠渡沙緒理、大西秀典. カサバツハ・メリット現象に対するシロリムス療法. 第7回 小児血液・がんセミナー in中部 (2021年2月2日 WEB)

**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）  
（分担）研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

研究分担者 森本 哲 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 教授

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。乳児血管腫の乳児血管腫に対するプロプラノロール療法においては、重篤な低血糖が生じる可能性の認識と啓発が必要である。

#### A. 研究目的

長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう難治性の病態が含まれる、血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、関連各学会、患者団体の意見を統合して提言し、広く医学会・社会の認知を得ることを目的とする。その中で特に、乳児血管腫の治療法について、および、小児から成人への移行期医療について検討する。

#### B. 研究方法

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形ガイドライン2017」および「小児慢性疾患概要と診断手引き」の改訂作業を行った。「乳児血管腫治療の現状」（市民公開討論会）に参加しパネリストとして討論をおこなった。乳児血管腫に対するプロプラノロール療法による重篤な低血糖についての総説論文の草稿を作成した。

#### （倫理面への配慮）

本分担研究者の担当する項目には倫理面の問題に該当する研究は含まれていない。

#### C. 研究結果

乳児血管腫（Infantile hemangioma：IH）は毛細血管内皮細胞が増殖する良性腫瘍であり、従来いちご状血管腫と呼ばれてきた。出生時には気づかれませんが、生後2～3か月頃に急速に増殖し、1歳を過ぎると退縮するという、特徴的な臨床経過をたどるが、無治療の場合、約半数に後遺症を残す。2008年に非選択的βアドレナリン受容体遮断薬であるプロプラノロール（PPL）の有効性が報告され、国内外においてPPLは現在、増殖期のIHに対する第一選択治療である。しかしPPLには循環器系、呼吸器系に加え、低血糖という重大な副作用がある。マルホ株式会社が収集したIHに対するPPL療法に伴う有害事象報告によると、国内での低血糖および低血糖性痙攣の発現頻度は、それぞれ0.71%、0.29%と推計された。低血糖の発現は、1歳以上に多い、朝5時～9時に多い、「食事摂取量が不十分」や「体調不良」に伴うことが多い等が明かとなった。

#### D. 考察

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法は、同製剤は高い有効性を示すが、プロプラノロールは劇薬指定されている。循環器系（徐脈、低血圧）や呼吸器系（気管支攣縮）の有害事象は公知であるが、低血糖の認識は低い。重篤な低血糖は、神経学的後遺症につながる可能性があり、最も注意が必要な有害事象である。

低血糖のリスクを回避するために、空腹時や経口摂取が不十分なときに内服させない、絶食時間を長くしない、発熱や感染症などの体調不良時に内服させない、起床時すぐに、普段通りに活気があるか児の状態を確認する、等を指導すべきである。早産・低出生体重児で修正35週未満から治療開始が必要な場合は通常の半量以下の用量での開始する、1歳過ぎても治療継続が必要な場合は体重が増加しても用量を増やさず減量する、などの治療の工夫が必要である。

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

国内での乳児血管腫に対するプロプラノロール療法による低血糖および低血糖性痙攣の発現頻度は、それぞれ0.71%、0.29%と推計された（マルホ株式会社が収集した乳児血管腫に対するヘマンジオル®投与に伴う有害事象報告）。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし
3. その他  
該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

研究分担：小児慢性特定疾病と指定難病の整合性 トランジション

研究分担者 康勝好  
埼玉県立小児医療センター 血液腫瘍科科長

### 研究要旨

小児慢性特定疾病と指定難病の整合性整備、トランジション体制の整備に向けて、診療ガイドライン改訂作業を実施した。現行のガイドラインを基に、残すべきCQ、新たに設けるべきCQを、小児科領域、皮膚科領域、形成外科領域、小児外科領域、放射線科領域で分担して原案を作成し、頻回のオンライン会議を行って議論したうえで確定した。分野ごとの文献のシステマティックレビューを開始した。小児慢性特定疾病と指定難病の整合性整備、トランジション体制の整備のためには、診療の質を担保するガイドラインの整備が必須であり、今年度はガイドライン改訂に向けて、CQを確定させることができ、大きな成果となった。

### A. 研究目的

指定難病、小児慢性特定疾患の永続的把握、診断標準化努力、オミクス医療への展開を進め、政策に寄与する研究を行う。

### B. 研究方法

小児慢性特定疾病と指定難病の整合性整備、トランジション体制の整備に向けて、診療ガイドライン改訂作業を進める

（倫理面への配慮）

ガイドライン作成は、MINDSに従って実施する。疾患レジストリ登録においては患者・家族から文書による同意を取得し、

十分な個人情報保護対策をとる。

### C. 研究結果

現行のガイドラインを基に、残すべきCQ、新たに設けるべきCQを、小児科領域、皮膚科領域、形成外科領域、小児外科領域、放射線科領域で分担して原案を作成し、頻回のオンライン会議を行って議論したうえで確定した。分野ごとの文献のシステマティックレビューを開始した。

### D. 考察

小児慢性特定疾病と指定難病の整合性

整備、トランジション体制の整備のため



には、診療の質を担保するガイドラインの整備が必須である。今年度はガイドライン改訂に向けて、CQを確定させることができ、大きな成果となった。

#### E. 結論

ガイドライン改訂に向けてCQを確定させ、文献システマティックレビューを開始することができた。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. de Groot AP, Saito Y, Kawakami E, Hashimoto M, Aoki Y, Ono R, Ogahara I, Fujiki S, Kaneko A, Sato K, Kajita H, Watanabe T, Takagi M, Tomizawa D, Koh K, Eguchi M, Ishii E, Ohara O, Shultz LD, Mizutani S, Ishikawa F. Targeting critical kinases and anti-apoptotic molecules overcomes steroid resistance in MLL-rearranged leukaemia. *EBioMedicine*. 2021 Feb;64:103235. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103235. Epub 2021 Feb 10.

2. Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, Terui K, Toki T, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Ito E, Hama A, Ito M, Koh K, Hasegawa D, Saito AM, Adachi S,

Tomizawa D. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. *Leukemia*. 2021 Feb 15. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w. Online ahead of print

3. Tanaka Y, Yeoh AEJ, Moriyama T, Li CK, Kudo K, Arakawa Y, Buaboonnam J, Zhang H, Liu HC, Ariffin H, Chen Z, Kham SKY, Nishii R, Hasegawa D, Fujimura J, Keino D, Kondoh K, Sato A, Ueda T, Yamamoto M, Taneyama Y, Hino M, Takagi M, Ohara A, Ito E, Koh K, Hori H, Manabe A, Yang JJ, Kato M. An international retrospective study for tolerability of 6-mercaptopurine on NUDT15 bi-allelic variants in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2021 Jan 28. doi: 10.3324/haematol.2020.266320. Online ahead of print.

4. Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito A, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(1) e28736.

5. Mitani Y, Fukuoka K, Mori M, Arakawa Y, Matsushita Y, Hibiya Y, Honda S, Kobayashi M, Tanami Y, Kanemura Y, Ichimura K, Nakazawa A, Kurihara J, Koh K. Clinical Aggressiveness of TP53-Wild Type Sonic Hedgehog Medulloblastoma With MYCN Amplification, Chromosome 17p Loss, and Chromothripsis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021. Jan;80(2):205-207
6. Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Attempts to optimize postinduction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core-binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12)::e28692.
7. Soejima T, Sato I, Takita J, Koh K, Kaneko T, Inada H, Ozono S, Kamibeppu K. Impacts of Physical Late Effects on Presenteeism in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Int.* 2020;62(11):1241-1249.
8. Kato S, Kubota Y, Watanabe K, Hogetsu K, Arakawa Y, Koh K, Takita J, Hiwatari M. Tandem high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for stage M high-risk neuroblastoma: Experience using melphalan/etoposide/carboplatin and busulfan/melphalan regimens. *Pediatr Transplant.* 2020;24(7):e13772. .
9. Ohki K, Takahashi H, Fukushima T, Nanmoku T, Kusano S, Mori M, Nakazawa Y, Yuza Y, Migita M, Okuno H, Morimoto A, Yoshino H, Kato M, Hayashi Y, Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Inukai T, Tomizawa D, Koh K, Kiyokawa N; Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). Impact of immunophenotypic characteristics on genetic subgrouping in childhood acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) study L04-16. *Genes Chromosomes Cancer.* 2020;59(10):551-561.
10. Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T, Watanabe T, Saito A, Ogawa A, Takahashi Y, Hirayama M, Taki T, Deguchi T, Hori T, Sanada M, Ohmori S, Haba M, Iguchi A, Arakawa Y, Koga Y, Manabe A, Horibe K, Ishii E, Koh K. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood.* 2020;136(16):1813-1823.

11. 森 麻希子, 柳 将人, 磯部 清孝, 荒川 ゆうき, 花田 良二, 涌井 剛, 三原 和弘, 康 勝好, 日本小児科学会雑誌 高校生のがん治療における学習支援の重要性 (0001-6543)124 巻 10 号 Page1548-1552(2020. 10)

12. 横松 知咲子, 荒川 ゆうき, 福岡 講平, 高木 虎太郎, 野口 隼, 須川 正啓, 柳 将人, 磯部 清孝, 森 麻希子, 川嶋 寛, 小熊 栄二, 岸本 宏志, 康 勝好, 生下時からの対麻痺が化学療法によって改善した神経芽腫 8 ヶ月男児の一例 埼玉小児医療センター医学誌 (0911-4866)36 巻 Page11-14(2020. 07)

13. 福岡 講平, 津村 悠介, 野口 隼, 須川 正啓, 高木 虎太郎, 平木 崇正, 井上 恭兵, 三谷 友一, 富田 理, 大嶋 宏一, 柳 将人, 磯部 清孝, 森 麻希子, 荒川 ゆうき, 康 勝好, Gilteritinib による治療を行った小児再発 FLT3-internal tandem duplication 陽性急性骨髄性白血病. 臨床血液

(0485-1439)61 巻 4 号

Page322-326(2020. 04)

14. 小俣 佳菜子, 川嶋 寛, 石丸 哲也, 青山 統寛, 康 勝好, 柳 将人, 平良 勝章, 飯田 拓也, 中澤 温子, 小児左胸壁原発 Ewing 肉腫に対し化学療法後に胸壁及び左肺合併切除で根治し得た 1 例, 日本小児外科学会雑誌

(0288-609X)56 巻 2 号

Page214-218(2020. 04)

## 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・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（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管種・リンパ管種症および  
関連疾患についての調査研究

研究分担者 木下 義晶 新潟大学医学部教授

研究要旨

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管奇形及びその関連疾患を対象とする。2017 版ガイドラインが発刊されているが、二次改訂を関連学会の承認のもとに広く国民に普及・啓発すると共に、疾病及び疾病概念の再検証を行うことが本研究の目的の一つである。ガイドライン改訂の統括責任者として「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2021」の発行を目指して作業を進めている。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び  
所属研究機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的

Minds ガイドラインセンターの手引き、マニュアルに従い 2013 年、改訂版を 2017 年作成発行し関連学会からの承認を経て、研究班のホームページ上に公開している。今回 2021 年を目標に“第二次改訂”診療ガイドライン発行に向けて、統括委員会、作成グループ、システムティックレビューチームを整備・構成し、改訂作業を行う。

B. 研究方法

改訂作業は Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に沿って開始した。改訂作業チームの組閣として統括委員会、作成グループ、システムティックレビューの担当者を決定した。作業グループは形成外科グループ、放射線科・神経血管内治療科グループ、皮膚科グループ、小児科グループ、小児外科グループの 5 つの領域に分かれて作業を進めている。随時グループ間の連携も行っている。統括委員会会議、統括委員会と作成グループ長による合同会議、さらにシステム

ティックレビューリーダーを加えた会議を定期的に行い、作業の進捗に関して討議を行い、作業を進めた。

C. 研究結果

1. 領域ごとに 2017 年版のガイドラインスコープの検証を行い、新たな重要臨床課題を提起し、スコープを作成した。
2. Clinical Question (CQ) に関して継続すべきもの、改訂するもの、削除するもの、新たに設けるものを決定した。現時点で 38 個の CQ が設定されている。
3. それぞれの CQ に対してキーワードを設定し文献検索を図書館協会に依頼した。
4. 文献検索の結果をもとにシステムティックレビューの作業を開始した。

D. 考察

2020 年 4 月よりガイドライン改訂作業を開始した。まず、改訂作業を行うための組閣を行い、統括委員会のもと、領域別の作業グループ、システムティックレビューチームを構成した。定期的な会議を開催し、作業手順などを確認して、実際の作業を進めた。2017 年度版のガイドラインを検証し、スコープの設定、CQ

の設定を行った。さらにキーワードを設定し、文献検索を図書館協会に依頼した。現在システムティックレビューの段階へ移行している。2021年度中の改訂完了を目指して今後も作業を進めていく予定である。

#### E. 結論

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2021 の発行へ向けて現在進捗中の作業を今後も進める予定である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, Koikawa Y, Sakai K, Satoh H, Tokunaga M, Naitoh Y, Niimura F, Matsuoka H, Mizuno K, Kaneko K, Kubota M. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *Int J Urol* 27(6):480-490. doi: 10.1111/iju.14223. Epub 2020
2. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* 38(4):287-342. doi: 10.1007/s11604-019-00885-5

3. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int.* 62(3):257-304. doi: 10.1111/ped.14077. Epub 2020
4. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol.* 47(5):e138-e183. doi: 10.1111/1346-8138.15189. Epub 2020
5. Kobayashi T, Miura K, Kubota M, Kinoshita Y, Sakata J, Takizawa K, Katada T, Hirose Y, Yuza K, Ando T, Miura Y, Nagahashi M, Kameyama H, Wakai T

Living donor liver transplantation for more than 30-year survived patients with native liver Kasai operation for biliary atresia. Transplant Rep 5, 2020

6. 木下 義晶  
総排泄腔遺残症管理への産婦人科の役割 総排泄腔遺残症診療における小児外科医の取り組み  
日本女性医学学会  
27(4):562-567, 2020
  7. 木下 義晶  
先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患の診療指針  
泌尿器科 12(2):212-220, 2020
  8. 黒田 達夫, 瀧本 康史, 道川 武紘, 木下 義晶  
【小児外科臨床研究の基本と展望】直腸・肛門疾患  
小児外科 52(7):735-737, 2020
  9. 木下 義晶  
【小児泌尿器科オープンサージャリー-見て学ぶプロフェッショナルの技】小児泌尿器科プロフェッショナルレベルの手術 腎芽腫 小児腎腫瘍のアップデート  
臨床泌尿器科 74(7):484-489, 2020
  10. 木下 義晶, 黒田 達夫  
【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】胚細胞腫瘍  
小児外科 52(6):631-634, 2020
  11. 木下 義晶  
本邦における新生児外科医療の現状と展望  
新潟県医師会報 841:2-7, 2020
2. 学会発表
  1. 新生児の固形腫瘍に対する治療戦略  
木下 義晶  
新潟小児悪性腫瘍研究会  
2020/2/7, 新潟

2. Monti-Malone 法にて順行性流腸路の再造設を行った1例  
木下義晶, 小林 隆, 荒井勇樹, 大山俊之, 横田直樹, 斎藤浩一  
第34回日本小児ストーマ・排泄創傷管理研究会, 2020/6/13, 誌上開催
  3. リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床と研究動向  
木下 義晶  
新潟大学皮膚科特別セミナー  
2020/8/12, Web 開催
  4. 腹部リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床像について —全国調査の結果から—  
木下義晶, 藤野明浩, 小関道夫, 野坂俊介, 松岡健太郎, 上野滋, 岩中督, 森川康英, 田口智章  
第57回日本小児外科学会学術集会  
2020/9/19-21, 東京
  5. 新型コロナウイルスと小児がん  
木下 義晶  
2020 Japan Cancer Forum  
2020/10/24-25, Web 開催
  6. 横紋筋肉腫の切除度評価について 「いつ・誰が・どのように行うべきか？」  
木下 義晶  
第62回日本小児血液・がん学会学術集会, 2020/11/20-22, Web 開催
  7. 日本海側初の小児がん拠点病院を 目指したグランドデザイン  
木下 義晶  
新潟外科集談会, 2020/12/5, 新潟
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
無し
  2. 実用新案登録  
無し
  3. その他  
無し



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

## 分担研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

### 診療ガイドラインの改定

研究分担者 神人正寿 和歌山県立医科大学 教授

#### 研究要旨

2013年に作成した血管腫・血管奇形診療ガイドラインの改訂のため、R3年度はclinical question (CQ)を設定した。分担研究者は6つのCQの作成に関わり、今後システマティックレビューやガイドライン作成を統括する。

#### 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、関連症候群を担当する。

#### B. 研究方法

##### ①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。

##### (倫理面への配慮)

企業から奨学寄付金や研究費は受けているが、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うち、皮膚科担当 CQ は以下の通りである。

- ・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か？
- ・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？
- ・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？

- ・乳児血管腫に対して圧迫療法は有効か？
- ・乳児血管腫に対する冷凍凝固法は有効か？
- ・青色ゴムまり様母斑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？

#### D. 考察

本ガイドラインでは、現在の血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症の診療現場の状況を十分に熟知した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針が提示されている。医師は常にエビデンスを背景とした最適な医療である **evidence based medicine (EBM)** を施す事を要求される。しかし、各医師が日常診療の合間に個人的に **EBM** の手法で情報を収集し評価することは容易でない。最新の文献や情報に基づいた信頼できるガイドラインの存在は臨床的に極めて価値が高いものとする。本研究班の班員は、業績の豊富な専門家であり国際的に活躍しているため、血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症診療ガイドラインの改訂とさらなる普及による、標準的治療のさらなる周知徹底が期待される。

#### E. 結論

血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症の新しい文献的なエビデンスに基づき

診療ガイドラインを改訂し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 **QOL** や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症  
および関連疾患についての調査研究

（肝血管腫・血管奇形）

研究分担者

藤野 明浩 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科 診療部長

木下 義晶 新潟大学医学部医歯学系 准教授

研究協力者

黒田 達夫 慶應義塾大学医学部外科学（小児）教授

研究要旨

深部臓器血管性病変である肝血管腫はこれまでの先行研究で乳児期早期に致死的な経過を取る症例がある事が明らかにされ、乳幼児巨大肝血管腫は難病指定されている。

ただし、臨床像や治療実態については未解明の部分が多く、現在全国調査によるリスク因子の把握から、診断基準や重症度分類が整備されつつある。

厚労科研田口班の黒田チーム（乳幼児肝血管腫診療ガイドライン作成）と連携し、このガイドライン策定、必要な調査研究、シンポジウム等を通じた情報公開を行っている。

A. 研究目的

深部臓器血管性病変である肝血管腫はこれまでの先行研究で乳児期早期に致死的な経過を取る症例がある事が明らかにされ、乳幼児巨大肝血管腫は難病指定されている。

ただし、臨床像や治療実態については未解明の部分が多く、現在全国調査によるリスク因子の把握から、診断基準や重症度分類が整備されつつある。

当研究班の前身の三村班（平成 26-28 年度）において、血管腫血管奇形・リンパ管

奇形診療ガイドライン 2017 を作成し、黒田らはその中にこれまでの研究のまとめとして乳幼児肝巨大血管腫に関する総説を提示した。

次のステップとして病理学的な疾患背景の解明と、海外でもまだ見ない診療ガイドラインの策定を目指している。昨年度からは厚労科研田口班において黒田らは「乳幼児巨大肝血管腫ガイドライン作成に関する研究」を進めており、秋田班における当分担班では藤野が小児外科学会中心の黒田チームと密接に連携しつつ、成人領域へ調査を拡大し、形成外科、放射線科、小児

科、皮膚科等の情報を収集する。また以前におこなわれた症例調査（黒田代表）から5年経過しており、複数診療科に対して症例調査を計画する。

また研究結果についてはシンポジウムなどを通じて公開し、情報流布に努める。

## B. 研究方法

- 1, 田口班黒田チームにおいてガイドライン策定に向けた文献調査を行っており、さらに、人的協力、情報交換を行う。
- 2, 症例調査研究を行う（黒田チームと共同）
- 3, 関連シンポジウムにて情報公開を行う。

## C. 研究結果

1, ガイドライン策定に向けた文献調査をつづけている。昨年度田口班黒田チームにおいて本年度は7つのCQの策定がされた。ガイドライン作成作業は進行しており、推奨文形成段階である。秋田班肝血管腫チームは黒田チームと情報交換を行っている。また秋田班主体で改訂作業が行われている脈管疾患のガイドラインにおいて解説文作成において協力していく。

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

3, 令和2年9月国立成育医療研究センター講堂にて第4回小児リンパ管疾患シンポジウムが開催される計画であったが、新型コロナウイルス蔓延にともない中止となった。新に令和3年度10月に開催されることが決定したが、その中で肝血管腫の情報発信も行っていく。

## D. 考察

肝血管腫は診療の中では病理学的診断が困難であり、現時点でも詳細な分類を行う

に至っていない。臨床的に致死的な場合と、治療に良好に反応する場合があります、これらを鑑別する方法を確立し、ガイドラインとして提供することが重要である。

当研究班においては主にガイドライン作成を中心目標としている黒田チームと綿密に連携し、双方からの情報を統合して研究を進めることが望ましい。シンポジウムでの発表は昨年中止となったが、令和3年10月に開催予定であり、今後も情報発信を行っていく。

## E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* 2020 Apr;38(4):287-342. doi:10.1007/s11604-019-00885-5.
2. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A,

- Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int.* 2020 Mar;62(3):257-304. doi:10.1111/ped.14077.
3. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol.* 2020 May;47(5):e138-e183. doi:10.1111/1346-8138.15189.
  4. 藤野明浩:【日常診療に役立つ新生児外科系疾患の知識】小児外科 リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形). *周産期医学* 2020;50(2): 209-213
  5. 藤野明浩, 田原和典, 山田洋平, 森禎三郎, 沓掛真衣, 藤田拓郎, 三宅和恵, 工藤 裕実, 金森豊, 菱木知郎, 金子剛, 吉田和恵, 守本倫子, 関敦仁, 伊藤裕司, 左合 治彦, 野坂俊介, 義岡孝子: 【小児外科における多診療科連携】脈管(リンパ管・血管)疾患に対する診療チーム構築と治療戦略. *小児外科* 2020;52(3): 249-253
  6. 藤野明浩:「もう迷わない 血管腫・血管奇形」(編著 尾崎峰) 嚢胞状(microcystic)リンパ管奇形, 克誠堂出版, 2020.5, 155-163
  7. 藤野明浩:【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】血管腫・血管奇形・リンパ管奇形. *小児外科* 2020;52(6): 646-649
  8. 藤野明浩:【小児がん手術の問題点-わたしはここを重視している】リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形). *小児外科* 2020;52(12):1321-1325
- ## 2. 学会発表
1. 木下義晶: リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床と研究動向 新潟大学皮膚科特別セミナー, WEB 開催, 2020.8.12
  2. 木下義晶, 藤野明浩, 小関道夫, 野坂俊介, 松岡健太郎, 上野滋, 岩中督, 森川康英, 田口智章, 小児期から移行期・成人期を包括する希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究(田口班): 腹部リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床像について —全国調査の結果から— 第57回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2020.9.19
  3. 藤野明浩: 出生前診断された児の治療の実際「出生前診断症例の外科治療」. 第56回日本周産期・新生児医学会学術集会, WEB 開催, 2020.11.29
- ## 3. その他
- HP: リンパ管疾患情報ステーション  
<http://lymphangioma.net>
- ## G. 知的財産の出願・登録状況
- なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
（分担）研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

研究分担者 杠 俊介 信州大学医学部形成再建外科学教室 教授

研究要旨：分担研究者、また日本血管腫血管奇形学会理事長として、班会議、関連各学会、市民講座、患者会勉強会、さらに国際学会において講演や司会を行い、当該難病についての現状や問題点を社会的に啓発した。当該疾患の臨床研究と医師主導治験を準備した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A. 研究目的

長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう難治性血管腫・脈管奇形に関して、国内外の団体の意見を統合し、広く社会に啓発する。より有効で安全な治療法を適切な形で患者に提供する

B. 研究方法

班会議、関連各学会、市民公開討論会において講演や司会、交流し合意形成した。難治脈管奇形への採寸オーダーメイド弾性ストッキングの長期効果と安全性を検証する臨床研究とオルダミンによる静脈奇形に対する硬化療法の実施施設として準備した。

（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

新型コロナウイルス感染拡大に伴いオンラインでの活動が主なものになった。「新型コロナウイルス感染症への対応について血管腫血管奇形患者の皆様へ」の提言や「2020版 血管腫血管奇形診療施設全国一覧 ver 01」を作成し学会HPに公開した。臨床研究は令和3年度中旬に、と医師主導治験は令和3年度初めに実施する準備ができた。

D. 考察

難治性血管腫・脈管奇形には様々な病態を呈する疾患があり、それぞれに対して個々に適した治療的社会的扶助が求められる。学会活動や公開企画を通して、その初回啓発持続していく必要がある。

また、具体的な治療を安全効果的に適切な形で患者に届けられるように研究活動が必要である。

E. 結論

難治性血管腫・脈管奇形についての社会啓発および具体的治療法の開発と適切使用に向けての研究活動が実施できた。今後の活動持続は必須である。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S: Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 8: 244-250, 2020

ほか

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

該当なし



難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究  
研究分担者 野村 正 神戸大学医学部附属病院形成外科 准教授

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

#### A. 研究目的

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とする。これらの疾患には長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう多くの難治性の病態が含まれる。これらの難治性血管腫・脈管奇形に関して、関連各学会、患者団体の意見を統合して提言し、広く医学会・社会の認知を得ることを目的とする。さらに治療法が確立していない難治な病態を呈している患者たちの生活の質を向上するための局所療法（手術ならびに硬化療法）や物理療法を代表とする病状コントロールの手法を開発し、それらを患者たちに経済的地理的不利無く提供できるような制度を模索する

#### B. 研究方法

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。その中で、疾患レジストリ登録を積極的に行い、本邦における脈管奇形の疫学調査を行った。さらに自身が診療している混合型脈管奇形（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など）、重症の乳突腫瘍に対する薬物療法、手術療法ならびに硬化療法の効果について検討した。

#### （倫理面への配慮）

集計されたデータは、「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等を用いない」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものであった。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に準拠しており、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

#### C. 研究結果

顔面軟骨欠損を有する重症の乳児血管腫に対しては真皮脂肪移植や肋軟骨移植が有効な治療であった。乳児血管腫に対するpropranolol内服療法は、後遺症の観点からも有効な治療であることが得られた。口唇周囲の脈管奇形では硬化療法後に病変縮小が得られるものの、複数回治療で病変の縮小が停滞する傾向があり、その要因として線維化が疑われた。

#### D. 考察

本邦で脈管奇形に対する硬化療法については、病変の縮小効果が期待できるものの複数回治療によっ

て線維化が進行するため、外科的切除による減量術についても検討することが示唆された。乳児血管腫に対するpropranolol内服療法は、後遺症の観点からも有効であるが、一部の症例において後遺症が問題となるため依然手術療法の果たす役割は大きい。本結果は今後の治療開発に寄与できると考えられた。

#### E. 結論

難治で重症な混合型脈管奇形ならびに乳児血管腫に対して集学的治療が必須であり、さらなる治療方法の開発が急務である。

#### F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Maruguchi H, Nomura T, Osawa S. A Rare Case of Infantile Hemangioma Requiring Ear Reconstruction. Journal of Vascular Anomalies.2:e3, 2021.

Nomura T, Nakasone M, Okamoto T, Ejiri H, Osawa S, Hashikawa K, Terashi H. Use of dermal fat grafts for treating anetoderma with lipatrophy following involution of hemangiomas. *Pediatric Dermatology*,37:776-779, 2020.

##### 2. 学会発表

野村正 【パネルディスカッション6血管奇形に対する薬物療法の現在と未来】乳児血管腫に対するpropranolol内服療法～後遺症に関する検討～第63回日本形成外科学会総会・学術集会（名古屋，2020年8月28日）

野村正. 【パネルディスカッションⅢ-1 頭頸部の難治する良性疾患Ⅰ】頭頸部難治性血管性病変に対する治療戦略. 第38回日本頭蓋顎顔面外科学会（東京，2020年11月12日）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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）  
（分担）研究報告書

希少難治性血管奇形の調査研究および画像解析・コンサルテーション

研究分担者 野崎 太希 聖路加国際病院 放射線科 医幹

研究要旨：希少難治性血管奇形について、症例のコンサルテーションおよび画像評価を行った。今後、正確な実態を調査するために難病プラットフォームを活用して症例収集・解析を行うことが必要である。Webによる班会議を通して、班研究の審議内容について議論を行った。また、小児慢性特定疾病に係る疾患概要および診断の手引きについて、研究協力者の当院小児科の長谷川医師とともに更新作業を行った。血管腫・脈管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2021(第3版)の改訂においては、主に担当する総説内容について議論を深めた。

#### A. 研究目的

本研究班で取り扱う疾患のうち、希少難治性血管奇形・血管腫については症例数が多くはなく、病態や診断法を含めて未知の事項が多い。より正確な診断の方法論・さらに治療法を開発していくためには、昨年同研究班で構築した難病プラットフォームのレジストリシステムの活用および、よりfeasibilityの高い秋田班独自レジストリシステムを新たに構築することが必要である。また、同領域のよりよい診療を行っていく体制を整えることを目的として、血管腫血管奇形学会とともに、血管腫血管奇形診療施設全国一覧表の作成や小児慢性特定疾病に係る疾患概要および診断の手引きの更新作業、血管腫・脈管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2021(第3版)の改訂が必要であり、それらを進めていく。

#### B. 研究方法

コンサルテーション症例や学術論文を通して、個々の希少難治性血管奇形・症候群の症例について理解を深めた。全国からのコンサルテーション業務ではよりよい診療につながるように、情報提供およびフィードバックを行った。また班会議ではさまざまな活動に関して審議を行った。難病プラットフォームの情報更新や小児慢性特定疾病に係る疾患概要および診断の手引きの更新を行った。

（倫理面への配慮）

「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」、「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

本年はコロナ禍のため、Webを通じた会議が中心になった一方、学会・研究会が中止になることが多く、症例検討や様々な医療関係者からの情報収集を行う機会が少なかったことは残念である。しかし、血管腫血管奇形学会とともに行った血管腫血管奇形診療施設全国一覧表の作成を行ったことにより、画像診断を含め、それらに関連する全国の様々な施設からのコンサルテーションは増えた。小児慢性特定疾病に係る疾患概要および診断の手引きの更新作業については、研究協力者の当院小児科の長谷川医師とともに、情報収集を行い、

それらの更新作業を行った。また、難病プラットフォームのレジストリについても情報を更新した。また適切な診断を行うことを全国に推進するために、「脈管異常の画像診断update」というタイトルで特に放射線科医を対象に、研究会において最新の知見を含めて講演し、啓蒙を行った。血管腫・脈管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2021(第3版)作成に向けては、主に担当する総説内容について、他のメンバーとともに議論を行い、鋭意準備を進めた。

#### D. 考察

希少難治性血管奇形および関連する症候群については、個々の症例のコンサルテーションに対するフィードバックは重要であるものの、未知の事項も多く、レジストリシステムを用いたまとまった解析も必要と考えられた。また、その解析結果をもって、指定難病申請をはじめとする小児期から成人期へのシームレスな情報提供および経済支援を含めた政策提言へとつなげていくことも重要と考えられた。

#### E. 結論

症候群を含む希少難治性血管奇形の正確な病態や発症頻度の把握、情報提供・経済支援を含めた制度の整備のために、難病プラットフォーム、疾患レジストリを活用することが必要である。またよりよい診療のために、次年度の目標の一つである診療ガイドラインの改訂や全国の医療関係者への周知も重要と考えられる。

#### F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

#### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
3. その他

#### 1. 該当なし

2. 池島健吾、松迫正樹、太田晶子、山田大輔、野崎太希、小島史嗣、板東 徹、鈴木高祐、鹿股直樹、栗原泰之：大量胸水貯留で発

見された縦隔血管腫の1例 第34回胸部放射線研究会/第56回日本医学放射線学会秋季臨床大会 Web 2020年10月25-27日

3. 野崎太希：脈管異常の画像診断update  
大阪(Web) 第23回関西Radiology Update

講演会 2021年3月27日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

難治性血管腫・脈管奇形・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

石川 耕資 国立大学法人北海道大学 北海道大学病院 形成外科 助教

研究要旨

本研究は血管腫・脈管奇形・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、最新のエビデンスに基づいて診療ガイドラインの策定することで、患者、患者家族、医療従事者ならびに一般市民への情報提供に貢献することを目指している。本年度は、血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン第3版を策定するため、形成外科の診療ガイドライン作成グループおよびシステマティックレビューチームを組織し、スコープ、クリニカルクエスチョンを作成した。次年度にシステマティックレビューを終え、推奨作成から最終化を行う予定である。

A. 研究目的

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、指定難病、小児慢性特定疾病と照合しつつ、対象を広く医学会、社会・国民に普及・啓発につとめるものである。

本研究班の前身である難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班（平成21-23年度佐々木班）において、「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」が策定・公表された。続いて、平成26-28年度の本研究班（三村班）において、「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」（第2版）が策定・公表された。

本研究班で策定した診療ガイドラインのアップデートのため、血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン第3版を策定することを目的とした。分担研究者（石川）は、診療ガイドライン作成グループにおける形成外科の責任者として、作業を担当した。

B. 研究方法

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017の指針に沿った手順で診療ガイドライン策定作業を行った。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」（第2版）での診療ガイドライン作成グループメンバーおよび日本血管腫血管奇形学会理事・評議員の中から、今回の診療ガイドライン作成グループを募集、推薦を依頼した。

診療ガイドライン統括委員会と診療ガ

イドライン作成グループにおいて、スコープの作成を行った。スコープに基づき、形成外科の診療ガイドライン作成グループにおいて、形成外科で担当するクリニカルクエスチョン（Clinical Question: CQ）およびそのキーワード設定を行い、診療ガイドライン統括委員会と診療ガイドライン作成グループで承認を得た。

形成外科の診療ガイドライン作成グループの中から、今回のシステマティックレビューチームの推薦を依頼した。キーワードおよび継続・改訂CQに関しては前回の検索式をもとに、日本医学図書館協会に文献検索を依頼した。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

形成外科の診療ガイドライン作成グループは、19名となった。「動静脈奇形・静脈奇形・混合型脈管奇形・症候群」「毛細血管奇形・血管腫」「リンパ管奇形（リンパ管腫）」のサブグループを組織した。

形成外科で担当するCQは、継続4CQ・改訂4CQ・新規5CQの計13CQとなった。内訳は「動静脈奇形・静脈奇形・混合型脈管奇形・症候群」6CQ、「毛細血管奇形・血管腫」5CQ、「リンパ管奇形（リンパ管腫）」2CQである。

形成外科のシステマティックレビューチームは、18名となった。システマティックレビュー統括1名、「動静脈奇形・静

脈奇形・混合型脈管奇形・症候群」「毛細血管奇形・血管腫」それぞれのリーダー1名を組織した。

日本医学図書館協会に依頼した文献検索結果をもとに、次年度にシステムティックレビューを終え、推奨作成から最終化を行う予定である。

#### D. 考察

形成外科では、混合型脈管奇形やクリッペル・トレノネー症候群についての新規CQや比較的新しい治療法についての新規CQを設定した。本疾患に罹患する患者や家族、医療従事者に対してのより新しい情報提供になりうるものと考えられる。

#### E. 結論

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン第3版の策定作業を遂行中である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ishikawa K, et al: Ulcerated infantile hemangioma of the hard palate: diagnostic treatment with oral propranolol. J Craniofac Surg 31, 6, e600-e

602, 2020

##### 2. 学会発表

石川耕資, 他: パネルディスカッション III-1 頭頸部の難渋する良性疾患 I. 口唇部の動静脈奇形に対する硬化療法・手術・レーザーによる複合的治療の検討. 第38回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会, 東京, 2020. 11. 12-13

石川耕資, 他: 哺乳障害をきたした口蓋潰瘍に対して診断的治療としてプロプラノロール内服を行った乳児血管腫の治療経験. 第12回日本創傷外科学会総会・学術集会, 徳島, 2020. 12. 10-11

#### G. 知的財産権の出願・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  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（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  
診療ガイドライン改訂

研究分担者 長濱 通子 神戸大学大学院医学研究科 医学研究員

研究要旨

血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017の改訂作業にあたり、令和3年度はガイドラインの骨子となるクリニカルクエスチョン（CQ）の策定において、分担研究者として皮膚科担当の6つのCQを作成した。

A. 研究目的

血管腫血管奇形、脈管奇形などの疾患は、病態が複雑な疾患で、疾患概念が整理されておらず、病態の全貌を把握することが難しく、多科にわたる複合的な治療が必要であるにも関わらず、共通の認識で治療戦略などをたてるのが難しい状態であったが、本研究班により「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」が2013年に公表され、疾患概念が統一されてきた。原因遺伝子の解析や治療薬の開発など最新の知見がガイドラインに反映される必要があるため、今回ガイドラインの改訂で、本年度はクリニカルクエスチョン（CQ）を作成した。

B. 研究方法

ガイドライン作成チームにおいて、CQとして必要とされる重要課題や問題提起されるべき事項を質問形式で列挙し、その後さらに重要と考えられる問題にフォーカスしてCQとして策定した。

（倫理面への配慮）

とくに問題とされる項目なし。

C. 研究結果

ガイドライン作成において、ガイドライン委員内での議論の結果、皮膚科担当は6つのCQとなった。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早いほど有効か？ CQ15：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？ CQ16：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：乳児血管腫に対する冷凍凝固法は有効か？ CQ22：青色ゴムまり様母斑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？

D. 考察

今回血管腫血管奇形リンパ管奇形診療ガイドラ

イン2017の改訂として、必要と考えられるCQを策定した。皮膚科担当は6つのCQとなったがいずれも診療現場では非常に重要な課題を含む内容である。診療ガイドラインは、これまで疾患概念が統一されておらず、病名においても様々な疾患名がつけられていたものを、病態を考慮し、疾患名を統一することで、各科の相互理解を深め、有効な治療法、解決策を導くために非常に重要な役割を果たしている。希少疾患も多いため、専門性の高い分野であるが、さらなる病態の解明や治療薬の開発のために、疾患に関する情報を集積および分析していくために、この診療ガイドラインを広く周知していく必要があると考えられる。

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改訂のためのCQを策定した。新しい疾患概念や新しい治療法などエビデンスに基づく診療を行うため、本ガイドラインは診療の指針となる重要なガイドラインと考えられる。

F. 研究発表

- 論文発表
  - 長濱通子, 神人正寿, 大原國章: Diffuse capillary malformation with overgrowth の1例. 皮膚の科学 9: 163-167, 2020.
- 学会発表
  - 長濱通子, 福本隆也, 大原國章: Angioma serpinosum の1例と Unilateral nevoid telangiectasia の2例. 第484回日本皮膚科学会大阪地方会 14. 03. 2021.
  - 長濱通子: 小児のあざ、どう治す 第44回日本小児皮膚科学会総会教育講演 08. 01. 2021.
  - 長濱通子: 皮膚科形成外科のベーシックレーザー治療 基礎からの赤アザ治療 第41回日本レーザー医学会総会シンポジウム 09. 10. 2020.

H. 知的財産権の出願・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