

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 総括研究報告書

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

研究代表者： 秋田定伯（福岡大学医学部形成外科学・創傷再生学講座 教授）

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その関連疾患を対象とする。これらの疾患には長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう多くの難治性の病態が含まれる。これまでに平成21-23年度難治性血管腫・血管奇形研究班（佐々木班）、平成24-25年度 同研究班（三村班）、平成21-23年リンパ管腫研究班（藤野班）、平成24-25年度リンパ管腫症研究班（小関班）、平成24-25年度小児期からの消化器系希少難治性疾患研究班（田口班）の分担研究である腹部リンパ管腫研究、肝血管腫・血管奇形研究を進展させ、相互に協力して疾患概念の形成と疾患に対する啓発、普及及び患者診療に貢献することを目的とする。脈管奇形（血管性及びリンパ管性）のうち、対象疾患が①静脈奇形、②動静脈奇形、③混合型脈管奇形（混合型血管奇形）、④リンパ管奇形（リンパ管腫）、⑤リンパ管腫症・ゴーム病から、それぞれ①巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）、②巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）、③クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、④巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）、⑤リンパ管腫症／ゴーム病に変更となった。これらは指定難病に認定された。

日本形成外科学会、日本小児科学会、日本小児外科学会、日本医学放射線学会、日本IVR学会、日本皮膚科学会などの専門家から構成され、各学会との意見の合意形成を図り、日本血管腫血管奇形学会を中心とする専門家とも連携する。研究班主催の市民公開討論で、班研究と関連研究の紹介の一端として、今回「乳児血管腫治療の現状」をオンラインで企画した。

難病プラットフォーム（RADDAR-J 完全）連携の“レジストリ登録”において、代表施設、分担施設で444名（令和3年5月21日段階）の臨床データの登録を終了し、更に班”独自“レジストリ解析で詳細な解析を行った。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群への弾性ストッキングの有効性、安全性多施設研究を信州大学（主幹）、福岡大学、神戸大学、大阪医科大学、斗南病院で終了し、次年度の“長期間経過観察”試験へ展開した。

A. 研究目的

血管腫、脈管奇形、血管奇形、リンパ管奇形、リンパ管腫症の、普及啓発、診断基準の普及、重症度分類を周知し、診療ガイドラインの周知・改正や、関連学術団体との交流、普及・啓発を行い、更に当該患者会や社会一般市民向けに本分野の疾病概念の周知と医療補助、診療体制に繋がるレジストリ構築へ協力を拡大することを目的とする。

B. 研究方法

1. 診療ガイドライン改正への着手、
2. 指定難病及び関連疾患の保険収載への提言
3. 普及啓発のための患者会との連携、市民公開討論開催
4. 難病プラットフォーム（RADDAR-J）
5. クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に対する採寸によりオーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法の有効性と安全性を検証する多施設共同研究

（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）

レジストリ登録について、「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 RADDAR-J [1] G1203号」として、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院の医の倫理委員会（中央倫理委員会）で2019年11月1日承認された。

臨床研究については「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に対する採寸によりオーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法の有効性と安全性を検証する多施設共同研究、承認番号4517」として、信州大学医学部倫理委員会（中央倫理委員会）で承認された。

C. 研究結果

1. 診療ガイドライン改正

令和3年度の完成を目標とし、ガイドライン統括委員会、作成委員会リーダー決定、システミックレビュー（SR）チームの構成開始した。下記に検討日程を記す。

1. 2020年4月27日 第1回 秋田班全体会議
2. 2020年5月26日 ガイドライン統括委員会 会議
3. 2020年6月22日 第1回 ガイドライン統括委員会 作成委員会 合同会議
4. 2020年8月13日 第2回 ガイドライン統括委員会 作成委員会 合同会議
5. 2020年9月7日 第3回 ガイドライン統括委員会 作成委員会 合同会議
6. 2020年9月28日 第2回 秋田班全体会議

7. 2020年10月21日 第4回 ガイドライン統括委員会 作成委員会 合同会議
8. 2020年11月18日 第5回 ガイドライン統括委員会 作成委員会 合同会議
9. 2020年11月23日 第6回 ガイドライン統括委員会 作成委員会 合同会議
10. 2020年12月6日 第7回 ガイドライン統括委員会 作成委員会 合同会議
11. 2021年1月18日 第3回 秋田班全体会議
12. 2021年1月28日 第8回 ガイドライン統括委員会 作成委員会 SRリーダー 合同会議

2. 指定難病の拡大

リンパ管奇形のうち、原発性ものは臨床診断として、原発性リンパ浮腫と保健病名を付けられることが多く、発生件数の把握レセプトから調査し、実数を推定した（本邦の総患者数が約9,410人（厚生労働科学研究費補助金 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 H29-難治等（難）一般-014 総合研究報告書 田中純子分担研究者報告）に基づいて、重症度分類、診断基準などで提言した。また弾性着衣など有効で安全な保健収載可能な治療方法の提言をおこなう。既に小児慢性特定疾病であるが、指定難病に向けて提言を行う。

また、小児慢性特定疾病であるが、指定難病でない青色ゴムまり様母班症候群は、総数も全国で100人程度と推定されており、概要、診断基準、重症度分類等を提言した。

3. 市民公開討論会（オンライン）

令和2年1月24日 オンラインで、「乳児血管腫治療の現状」として、研究班ではガイドライン統括委員長の木下義晶を司会として、研究班から小関道夫、佐々木 了、外部エキスパートとして、王丸陽光を講演者として各々の立場での治療・管理方法を講演し、オンラインでの討論会を実施した。190名を超える登録参加があった。

令和2年度厚生労働科学研究費補助金
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

公開討論

乳児血管腫治療の現状
 現時点での治療の実際

司会：木下義晶（新潟大学医学部 小児外科）

<p>内服治療について <small>岐阜大学 小児科 小関道夫</small></p>	<p>LASER治療について <small>王丸クリニック 王丸陽光</small></p>	<p>内服とLASER治療について <small>斗南病院 形成外科 佐々木 了</small></p>
---	---	---

参加申込みQRコード

日時 2021年1月24日(日) 17時～19時

会場 オンライン zoomウェビナー

主催 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 班

<p>第1部 3名の講師による発表 17時～18時 <small>講師 小関、王丸、佐々木</small></p>	<p>第2部 全体討論（研究班） 18時～19時</p>
---	----------------------------------

参加者からのご意見、ご質問は“チャット”からどうぞ

参加をご希望の方はQRコードよりお申込みください。

TEL 092-866-8250 担当 林 久美子

※お電話での質問は平日の9:00～16:00になります。

福岡大学 医学部 形成外科学・創傷再生学講座
 研究班 代表 秋田定伯

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

京都大学における中央倫理審査と参加施設（研究班代表研究施設）及び分担研究者施設の参加し、444名の登録（令和3年5月21日）となった。また、班“独自”レジストリ構築を試みており、個別の項目について機動性のある解析を実施している。

5. クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に対する採寸によりオーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法の有効性と安全性を検証する多施設共同研究
 信州大学における中央倫理審査承認（承認番号4517）の元、信州大学（主幹）、福岡大学、神戸大学、大阪医科大学で15名の患者目標に臨床研究開始クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に対する採寸によりオーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法の有効性と安全性を検証する多施設共同研究の臨床研究について短期間（4週）観察は終了し、安全性と有効性は認められたが、長期間（26週）観察を令和3年度に継続する。

D. 考察

診療ガイドラインの改正作成着手により、この領域の診断、管理、治療方法のupdateを関係者（医療者、患者、行政）に普及啓発する。指定難病の拡大は元々小児慢性特定疾病に含まれる疾患であり、取りこぼしのない安心した医療体制担保となる。難病プラットフォーム、RADDAR-J完全連携で、倫理審査承認のもと、代表機関・分担機関でデータ収集しており、今後更なる拡大と例えば治験のリクルートのための基盤データとなるように整備勧める。

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

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に対する弾性着衣は短期間で安全性と有効性は一部示されたが、更に実臨床に即した結果を確認する目的で長期間（26週）装着試験を予定している。

E. 結論

脈管奇形（血管奇形、リンパ管奇形、混合型 など）の診療ガイドライン作成、普及啓発と、診療体制の整備への提言、臨床研究開始、レジストリ登録開始を通じて、患者会、社会での問題点を研究班での共通検討提案事項としていく事が重要と思われた。

研究班ホームページは研究代表の元に管理されており、情報発信とともに、双方向の媒体プラットフォームとして進化させていく。

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

1. 論文発表 （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 Aramakil, Masanori Inouel, 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 Aramakil, Masanori Inouel, 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 Aramakil, Masanori Inouel, 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 塞栓一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 (IWHTA 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