

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患難治性疾患政策研究事業）  
令和3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（医療法人城内会 理事長・病院長）

**研究要旨：**「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」“第二次改訂”診療ガイドライン着手し、2020年（令和2年）統括委員会発足以来、作成グループを整備・構成し、2022年（令和4年）度8月パブリックコメント終了後公表完成を目標に推奨度草案作成と総説草案作成中である。本研究における症例登録（レジストリ=RADDAR-J）を行っており、順調に推移している。クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群について、弾性着衣臨床研究を患者の採寸した弾性ストッキング長期間（6ヶ月）観察研究している。日本血管腫血管奇形学会と連携強化し、活動報告を行っており、用語の改訂をおこなっている。全国からのコンサルテーション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や難病情報センターのホームページの更新作業を行っている。

### A. 研究目的

本研究では、おもに形成外科疾患であるリンパ管腫症/ゴーハム病(277)、巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）(278)、巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）(279)、巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）(280)を研究対象とするが、循環器疾患であるクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群(281)を対象として、小児科、放射線科、皮膚科、小児外科及び疫学・統計解析、生命・研究倫理の専門家で構成したオールジャパン体制で、水準向上、QOL向上を目指す。

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、平成26-28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・血管奇形について相互協力のもと疾患概念の形成を含む現状把握と啓発、普及、患者に貢献することを目的とする。

MINDSガイドラインセンターの手引きにより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。尚、2017年度版は、英文誌3誌に同時にオンライン掲載し、活動を広く世界発信した。今回第2改訂診療ガイドライン作成終了し、令和4年8月メドに発行する。

本研究における症例登録（レジストリ）はAMED支援 難病プラットフォーム(RADDAR-J)の連携のもとに開始しており、継続してレジストリ登録している。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など混合脈管奇形について循環器疾患で、小児期発症でかつトランジション医療対応も必要であるため、特に関連研究班、学会とも連携し、一部エビデンス研究に着手する。

また、治療エビデンス確立についてはAMED「静脈奇形に対するモノエタノールアミンオレイン酸を用いた硬化療法の有効性を評価する医師主導治験」（尾崎班）、「シロリムス（顆粒剤・錠剤）による難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対する分子標的治療法を開発する研究」（小関班）、「脈管異常の皮膚病変に対するシロリムスゲルの多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、平行群間比較医師主導第Ⅱ相治験」（神人班）、「リンパ管奇形に対する越婢加朮湯の効果を評価する臨床研究（小川班）」とのレジストリ連携、治験リクルート共同する。以上により、指定難病、小児慢性特定疾病の永続的把握、診断治療標準化努力、“オミクス”医療への展開を進め政策に寄与し、ISSVA（国際脈管・血管奇形学会）など国際学会及び論文での研究発表を行う予定である。

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。

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今回改訂の診療ガイドラインにも患者・市民参画(Patient Public Involvement, PPI)一環として、「一般向けサマリー」執筆・助言参画していただき。

広く医学会・社会の認知を得ること、また、乳児血管腫の治療法、および、小児から成人への移行期医療について検討する。さらに適切な診療と社会的扶助を適切な形で患者に供給できるような根拠を形成することを目的とする。

## B. 研究方法

診療ガイドラインについて2022年度(令和4年度)中の改訂を目指して、令和2年から本研究の分担研究者でもある木下義晶をガイドライン委員長とし、形成外科、小児科、小児外科、放射線科、皮膚科の5専門領域から成る統括委員会を設置し、更に下部に各専門領域の作成グループリーダーを中心として作成グループの設定、システムティックレビューチームを校正しMINDS手法に準拠して推奨草案、総説草案完成させた。尚、患者・市民参画の一環としてガイドライン中の「一般向けサマリー」には患者団体(4団体)からの推薦人に記載助言いただく事とした。

レジストリは研究代表の施設異動に伴い、京都大学医の倫理委員会での審査更新を行った後、新規登録例の追加、1年目、2年目例の追加入力し、データクレンジング、データ統合準備した。また本研究関連AMED研究への患者リクルートについて手順に従って協力開始することとした。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の弾性着衣臨床研究について、この研究の研究代表者である杠俊介(分担研究者)のもと、中央一括倫理審査の後、目標20症例で研究開始した。

難病情報センター ホームページ改正について、公益財団法人難病医学研究財団と共に内容改訂を行う。

本研究領域で疾患数の多い乳児血管腫治療について適正治療の学術的・専門的助言を班会議を通じて行う。

日本血管腫血管奇形学会(理事長 杠俊介 分担研究者)とともにホームページ上での全国の本研究領域の疾患担当施設の掲載・普及啓発を行う。

第17回日本血管腫血管奇形学会(2021年10月 岐阜)での市民公開講座で本研究及び関連AMED研究について現状と方向性について報告検討する。

「血管奇形」、「脈管奇形」などに使用される「奇形」の用語取り扱いについて日本血管腫血管奇形学会とともに検討し、本研究が主体の診療ガイドライン(第2改訂版)に反映させる。

### (倫理面への配慮)

代表研究者の所属変更に伴い、RADDAR-J(レジストリ)研究の変更承認をうけている(京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員中央一括審査(G1203-4)修正更新している。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の弾性着衣臨床研究について「静脈奇形を有するクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に対するオーダーメイド弾性ストッキング着用6ヶ月継続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5249として倫理審査承認を信州大学医学部倫理委員会から受けている。

## 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作業として、システムティックレビュー(SR)を行った後、総説、CQ・回答・解説の作成を行った。本ガイドライン改訂は、2020年4月27日の第1回秋田班全体会議においてガイドライン改訂についての概要を周知し、作業を開始した。全体会議、統括委員会、作成委員会、システムティックレビューリーダーとの会議を2020年度に計9回、2021年度に計5回行い、改訂作業を進めた。進捗に関して、計6回の秋田班全体会議において報告している。またPatient Public Involvement, PPI 患者市民参画を意識し、ガイドライン中「一般向けサマリー」については執筆reviewを依頼する。

症例登録(レジストリ=RADDAR-J)は、令和元年までに代表施設で176名分の標準項目、準標準項目(RADDAR-J共通項目)及び当班独自の追加項目と入力しており、令和元年研究分担班施設(13施設中10施設)において中央一括倫理審査の下実施可能とした。令和2年度からは、RADDAR-J完全準拠の当班独自のレジストリ構築開始し、令和3年末までに代表研究者施設及びその他実施中8つの分担研究施設から、初回登録455名の標準項目、準標準項目(RADDAR-J共通項目)及び当班独自の追加項目と入力、なお、初回455名、1年目248名、2年目62名のべ765名登録している。本年度末または令和4年度には福岡市立こども病院(代表が非常勤勤務)を施設追加予定である。今後2次加工(データクレンジング)、3次加工(データ結合)にて可能化し、データ解析を容易化する。更に他の既存レジストリとの照合を図る。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群について、(全症例20例、4施設)を多施設共同前向き試験で開始しており、20例中で試験中(13例)、または終了(7例)している。

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全体班のWeb会議開催し、研究の進展状況の確認と方向付け、各分担研究者の役割確認などを行った。新たに遺伝子診断を含めて、難病情報センターのホームページの改訂作業を行った。「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形ガイドライン2017」の改訂作業をすすめた。本邦でヘマンジオール®発売3年間における、乳児血管腫に対するプロプラノロール療法における重篤な低血糖の発現頻度と要因を検討し、学会発表するとともに論文のドラフトを作成した。

日本血管腫血管奇形学会と連携し、第17回年次学術集会(2021年10月、岐阜)での講演や同時開催

の市民公開講座にて本研究の現在の状況と今後の方向性を本領域関連 AMED 研究とともに報告した。当該疾患についての治験および臨床研究の状況を調査し、その一覧を文書化して同学会 HP に掲示した。

日本血管腫血管奇形学会ホームページに 2021 年 3 月 10 日に「2022 版 血管腫血管奇形診療施設全国一覧 ver 02」を作成・掲示し、患者が当該疾患に対する専門診療をうける上で有効となる最新の情報提供を行った。

「血管奇形」の用語について患者団体の協力の下で調査を行い、その用語に関する意識を確認し、調査結果を日本血管腫血管奇形学会の用語ワーキングチームを通して日本医学会の遺伝学用語に関するワーキンググループに提言を行ってもらい、本研究班診療ガイドラインにも反映する

#### D. 考察

診療ガイドライン改訂は順調に推移しており、令和 4 年度完成に向けて最終段階となっている。外部評価、public comment 収集を経て、出版（オンライン）予定である。また英文化について本年度または次年度にむけて検討開始する。

レジストリ (RADDAR-J) について、登録症例数は新規及び継続例共に順調に増加しており、福岡市立こども病院の参加により更に充実が期待される。AMED 研究班とともに疾患概念の正しい理解、実態把握、治療方法開発を進めており、患者リクルートへ繋げる。

普及啓発について日本血管腫血管奇形学会、関連学会として形成外科、小児科、小児外科、放射線科、皮膚科などの母体学会と共に連携する。

用語使用方法について新規検討を要しており社会実情に合わせた適切表現を模索する。

ISSVA 学会など専門学会などと国際連携強化し、世界基準へ貢献する。診療ガイドラインの英文化は端緒となる。

#### E. 結論

本領域の診療ガイドライン作成（改訂）、シッパンデータベース（レジストリ）の充実、市民公開講座開催、患者・市民参画などの stakeholder 参加型の問題解決手法により、有効で効果的な難病対策を行政と共にアカデミアが協調していくことの重要性が示されている。

今後とも永続的な研究継続が必要と考えられた。

#### 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. Sadanori Akita. Skin necrosis. springer. in press
2. Sadanori Akita, Keiji Suzuki, Hiroshi Yoshimoto, Akira Ohtsuru, Akiyoshi, Hirano, Shunichi Yamashita. Cellular Mechanism Underlying Highly-Active or Antiretroviral Therapy-Induced Lipodystrophy: Atazanavir, a Protease Inhibitor, Compromises Adipogenic Conversion of Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells through Accelerating ER Stress-Mediated Cell Death in Differentiating Adipocytes. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 20. 22(4) 2114. doi : 10.3390/ijms22042114.
3. 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 (New Rochelle).* 2021 Mar 30. doi : 10.1089/wound.2020.1352 Online ahead of print
4. 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.
5. 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. doi:10.1111/iwj.13547 Online ahead of print.

#### 2. 学会発表

(国内学会)

1. 秋田定伯 体幹の血管奇形の治療について 第 64 回日本形成外科学会 東京 4 月 2021 年
2. Akita S. Fragile Wounds in Facial Combined Capillary Malformation and Arterio-Venous Malformation (CM-AVM) Treatment which Leads to Ulcers Post-Embolio-Sclerotherapy. International Surgical Wound Complications Advisory Panel & ASEAN Hybrid Wound Conference, online, June, 2021
3. 秋田定伯 令和 3 年度 厚生労働科学研究費

補助金(難治性疾患政策研究事業) 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班の“これまで”と今後の方向性 市民公開講座「知って欲しい 国内で行われている血管腫血管奇形研究の最新の情報」第17回日本血管腫・血管奇形学会学術集会 10月3日 2021年

4. Akita S. Asina perspective- Scar management and epithelialization with artificial dermis, growth factor, and cultured epithelial autografts in extended burns-European Wound Management Association (EWMA)-CICA joint meeting, plenary lecture, Paris, online, November, 2021
5. Akita S. Simultaneous use of epidermal cultured autografts and very expanded mesh skin grafting for extended burns and their scar management Malaysian 3<sup>rd</sup> global wound meeting, Plenary lecture, November, 2021
6. Akita S. 3rd Asian Wound Care Association Conference & 23rd Annual Conference of Indian Society of Wound Management (Virtual) november 26-28, 2021
7. Akita S. Pathogenesis and therapeutic choice to skin atrophy due to irradiation and HIV-associated metabolic disorder by the mesenchymal stem cells 第2回世界瘢痕学会共同開催第16回瘢痕・ケロイド治療研究会 横浜 12月、2021年

8. Akita S. Minimal scar management with cultured epithelial autografts, CEAs, and cytokines Symposium-SCAR MANAGEMENT, World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) 2022, Abu Dhabi, March, 2022
9. Akita S. Severe neuro-ischemic diabetic foot ulcers in hemodialysis patients in Japan, East Asia, Global chapter, World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) 2022, Abu Dhabi, March, 2022
10. Akita S. How to manage and treat wounds caused by hemangioma and vascular malformation with imaging Symposium-WOUND IMAGING, World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) 2022, Abu Dhabi, March, 2022

#### 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