

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和2年度—令和4年度 総合研究報告書

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”診療ガイドラインが完成し、研究班ホームページに公開している。<https://issvaa.jp/>
症例登録（レジストリ=RADDAR-J）を初回、1年目、2年目、3年目までの経過を追跡し、総数およそ1,000名登録行っており、順調に推移している。診療報酬記録からの疫学推定では、血管腫関連患者数は2018~2020において単年では18~20万人（人口の約0.14~0.18%）であり、指定難病の要件（人口の0.1%程度以下）の患者数と同程度にあたること示された。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。肝血管腫など厚労科研他班、実用化研究であるAMED研究、日本血管腫血管奇形学会、横断的各専門学会と連携強化し、普及啓発報告を行っており、リンパ管腫症を含む指定難病について新規診断基準作成及びレジストリ活用を具体化している。本研究領域での用語・略語の改訂を行い一般にも広く告知している。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鋭意行っておりガイドラインと共に普及・啓発している。

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。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、末梢性動静脈奇形、クリッペル・トレノネー症候群、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群・リンパ管腫・リンパ管腫症関連疾患の患者数について、診療報酬記録（以下レセプト）データ解析によって、2018-2020年における患者数推計を行うことを目的とする。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とした。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、リンパ管拡張症等はオーバーラップしており、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。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。こうした疾患に対し、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する。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。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。

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。しかし、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の整備が試みられている。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、乳幼児肝巨大血管腫に関する総説を提示している。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。厚労科研田口班において「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、当班においては総合的な血管腫・血管奇形ガイドラインの主要な一領域としての統合を目的に、小児外科学会中心の他厚生労働研究班

と密接に連携しつつ、成人領域へ調査の拡大と、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。

得られた研究結果についてはシンポジウムなどを通じて広く一般に公開し、情報流布に努める。

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。

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・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン2022（第3版）を策定することを目的とした。分担研究者（石川）は、クリニカルクエスションの用語校正および引用文献をAMA（American Medical Association）第11版スタイルに統一して作成する作業を担当し、用語・略語一覧の拡充・校正を担当した。

B. 研究方法

ガイドライン改訂作業は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た。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開催し、作業の進捗に関して討議を行い、作業を進めた。クリニカルクエスションにおける用語は、日本医学会医学用語辞典Web版、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017重要用語集に準じた。それらにない医学用語については、ガイドライン用語集検討会議にて投票および審議により決定し、用語・略語一覧に追加した。

クリニカルクエスションにおける引用文献は、文献管理ソフトで一元的に管理し、AMA第11版スタイルとして出力することで表記スタイルを統一した。

診療報酬記録の解析対象は、2018-2020年における全国の健康保険組合1,388保険者、対象数2,880万人のうち、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事業所に所属する本人及び家族（0歳-79歳）10,264,001人が有する診療報酬記録を解析対象とした。

リンパ管腫症の診断基準作成については、

(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。

バイオマーカー検索は、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。

GLA、KLAの鑑別点より診断基準を作成について、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。

「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」レジストリ作成について、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。

移行期医療の進め方について検討しており、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発症要因について検討した。

肝血管腫について、1、厚労省の研究班である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、そちらに、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（小児リンパ管疾患シンポジウム）にて情報公開を行う。

班会議、学会、市民公開講座討論会、患者団体主催企画において講演や司会をし、意見交換を行い合意形成に務めた。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を実施した

（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。

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承認済みである。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

改訂ガイドラインについて

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。38個のCQを設定した。
3. 38個の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マティックレビューを行った。
5. システマティックレビューの結果をもとに推奨文の作成を行った。
6. 総説の草案作成を行った。
7. 最終化の作業としてガイドライン草案をまとめパブリックコメントを募集した。
8. パブリックコメントの意見を反映させ、関係諸団体等の承認を受け、ガイドライン完成に至り、公開した。結果は、研究班ホームページに公開し、download1可能としている。<https://issvaa.jp/>

診療報酬記録解析は、集計パターンごとの患者数を年度別にまとめた患者数を表1（詳細は田中分担報告書）に示している。詳細データとして集計パターン別・年度別・性・年齢階級別患者数を別表2（詳細は田中分担報告書）に示した。本研究によって算出された血管腫関連患者数は2018~2020において単年では18~20万人（人口の約0.14~0.18%）であり、指定難病の要件（人口の0.1%程度以下）の患者数と同程度にあたること示された。

リンパ管腫症について

1. リンパ管腫症の診断基準作成について

(a) GLA, KLAの臨床像の解析

1) 基礎情報

2) バイオマーカー検索

b) GLA, KLAの鑑別点より診断基準を作成する

以上の結果より、「新 リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準（案）」を検討し、令和4年の指定難病の診断基準の見直し提案を行った。

<リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準>

Definite、Probableいずれも対象とする。

Definite: (1) a)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、鑑別すべき疾患を除外し、(2)の病理所見を認めたもの

Probable: (1) a)~c)のうち一つ以上の主要所見を満

たし、鑑別すべき疾患を除外したもの

(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、またはリンパ液貯留
- 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、また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場合が多い。

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がある。

・KLAは血胸水、血小板減少、凝固異常(D-simer上昇, FIB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、紡錘型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データシェアリングとして閲覧可能となる。

乳児血管腫内服薬としての本邦では2016年9月に乳児血管腫に特化したPPL製剤(ヘマンジオール®)がマルホ株式会社(以下マルホ)より発売された。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。マルホがPMDAに報告するために収集した、ヘマンジオール®発売後3年間

における、ヘマンジオール®療法に伴う有害事象報告を、個人データを削除したのちにマルホから提供を受けた。国内での重篤な低血糖および低血糖性痙攣をそれぞれ28例、18例に認めた。ヘマンジオール®の処方数から類推し、発現頻度はそれぞれ0.54%、0.35%と推計された。重篤な低血糖を発現した児の背景として、年齢は80%近くが1歳以上、内服量は全例が規定内の3mg/kg/日以下、発現時間帯は80%以上が午前5時~9時、90%以上に10時間以上の絶食時間を伴い、70%近くに「食事摂取量が不十分」または「体調不良」を伴っていた。また、40%近くが増殖期を過ぎていると考えられる生後6か月以降に治療が開始され、70%近くが6か月間以上内服後に発現していた。重篤な低血糖を発現した28例のうち1例は早産児であった。

肝血管腫について

1, 黒田チームの乳幼児肝巨大血管腫ガイドラインにおける調査を踏まえて、チーム代表の黒田が2022年度に完成したガイドライン改訂版における乳幼児肝巨大血管腫の総説をまとめた(詳細は藤野明浩分担 資料1参照)。改訂された総説では、プロmTOR阻害剤といった新規治療に関する記述を追記した。しかしながら現時点でこれら新規治療は乳幼児肝巨大血管腫に対する有効性の十分なエビデンスがないことを明記した(田口班報告書参照)。

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の検討を開始した。

国立成育医療研究センターにおいて症例調査を行い、昨年度の第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」。またいくつかの総説において重症例のIVR治療につき報告している(「新生児の脈管奇形・腫瘍」日本周産期・新生児医学会雑誌56(3))。

3, 2022年度の第4回に引き続き第5回小児リンパ管疾患シンポジウムを2023年1月22日(日)PMにZoomウェビナー形式(+会場開催)で主に患者・患者家族向けの内容で開催した(詳細は、藤野研究分担資料2参照)。但し、時間が限定されたため肝血管腫に関する特別な時間を設けることは出来なかった。

HPリンパ管疾患情報ステーション

(<http://lymphangioma.net>)は医療者以外の意見を取り入れてデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て現在ホームページアクセス数は76万件を超え、「リンパ管腫」「リンパ管奇形」「リンパ管」等のkeywordによる検索で常に上位に上がるwebページとして広く一般に利用されている(資料3)。昨年度に患者の体験の共有・対話の場として増設した「患者さん体験ページ」の質疑項目を大幅に拡充した5月頃からはアクセス数が急増した。

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、京都大学(RADDAR-J研究代

表施設)中央倫理審査承認後、令和元年から開始しており、令和5年3月31日現在で研究代表者施設及び9つの研究分担者の施設から、初回登録474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、1年目(“初回”から経過) 280名、2年目 177名、3年目 61名のべ992名登録しており、2次加工(データクレンジング)、3次加工(データ結合)が可能化し、データ解析を容易化しようとしている令和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。

「2022版 血管腫血管奇形診療施設全国一覧 ver 03」を作成し学会HPに公開した。臨床研究を4施設において合計20名の患者で実施し、データ収集が終了している。採寸オーダーメイド弾性ストッキングの長期着用による患肢過成長の抑制と着用の安全性、並びに弾性力が6か月で半減することが明らかになった。リンパ浮腫に対する治療法の発展について英文誌発表する。

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。希少疾患であること、診断基準が各国で曖昧であり、既報の研究内容の吟味に時間を要したこと、治療方法も極めて多岐多様であるため、これまで同様に難航したため、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。最終的にシステムティックレビューの結果をもとに各CQに対して推奨文の作成を行った。また総説に関しても改訂原稿の草案作成を行った。それらを元にガイドライン全体の草案をとりまとめ、パブリックコメントを募集した。頂いた意見を検討し、反映させたものを最終として、また関係諸団体等の承認を受け、2023年3月に公開した。クリニカルクエスションにおける用語、引用文献を全体として統一した形で推奨文・推奨作成の経過を作成した。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わかりやすい情報提供になりうるものと考えられる。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を完遂することができ、大きな成果となった。

診療報酬記録からの患者数推定では、本研究によって算出された0-64歳における血管腫関連患者数

16~18万人(人口の約0.18~0.20%)は、指定難病の要件(人口の0.1%程度以下)とされた患者数と同程度にあたること示された。

リンパ管種(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。

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法は、高い有効性を示すが、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。

治療開始が遅く、その結果、治療効果が十分得られず、長期間内服が必要となり、離乳が完了して夜間の絶食時間が長くなる1歳以降も内服を続け、朝方に低血糖をきたすという要因が推定された。低血糖のリスクを回避するために、早期に治療を開始し、早期に治療を終了することが肝要である。

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をする、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。

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は

あり、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。しかしながらガイドライン作成を通して国外の文献を見ても十分なコンセンサスを得るに足る証拠がない状態が続いている。

本研究班では主にガイドライン作成を中心目標として、レビュー及び症例レジストレーション構築を進めている厚労科研田口班の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ている。肝巨大血管腫・血管奇形の症例レジストリの構築が黒田チームで進められているが実施に至ってはいない。成人症例に関する報告があり、小児期より肝病変の存在が診断されていて乳幼児期を過ぎて成人期に従来指摘されていた慢性の肝不全徴候の進行のみならず、高拍出性心不全や消費性凝固障害のような急性期症状が顕著になる症例や、それまで診断されずに成人期に至って初めて、従来は乳児期の本疾患の症状と考えられていた急性期症状、徴候を呈して致命的になる症例の報告があり、本疾患の長期経過のフォローも必要であることが明らかになってきている。本疾患の長期経過を知る上で必要であり、成人期の情報を収集するためには秋田班チームの中心をなす、形成外科・放射線科他の成人医療チームとの連携が不可欠であり今後も協力を続ける。

一般への情報発信の一環として、ホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」を拡充し、リンパ管の発生に関する分かりやすい講義やシロリムス市販後の最新情報の共有、改訂ガイドラインの説明と一般の方に非常に有意義であったと評価が高かった。後日配信を2月に期間限定で行った。患者・家族からの要求の声は高く、情報提供と交流ということにおいて非常に有意義であることが医療者・患者双方において確かめられているので、今後も継続して行われることとなっている。

E. 結論

本領域の診療ガイドライン作成（改訂）、疾患データベース（レジストリ）の充実化、市民公開講座開催、他厚労科研研究班・AMED研究班との連携、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

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 Inoue, 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 Inoue, 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 Inoue, 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, KerihuelJC, 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.
7. 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.
8. 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
9. Sadanori Akita. *Skin necrosis.* springer. in press
10. 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.
11. 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
12. Hamed S, Ullmann Y, Belokopytov M, Shoufani A, Kabha H, Masri S, Safadi M, Feldbrin Z, Kogan L, Kruchevsky D, Najjar R, Liu P, KerihuelJC, 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.
13. 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.
14. 野口美帆、鈴木はるか、福井季代子、藤岡正樹、秋田定伯 地域医療連携を活用した無水エタノールによる硬化療法の有効性と安全性の検討 *日本形成外科学会誌* 41 239-245 2021
15. ○秋田定伯 クリッペル・トレノネー・ウエーバー症候群 *新薬と臨床* 71 (9) :947-950, 2022
16. 大山拓人、高木誠司、秋田定伯 エピフィックスの使用経験 *形成外科* 65 (10) 1177-1186, 2022

2. 学会発表

- 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
- 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
- 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.
- 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.
- 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,
- 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
- Akita S. Fragile Wounds in Facial Combined Capillary Malformation and Arterio-Venous Malformation (CM-AVM) Treatment which Leads to Ulcers Post-Embolol-Sclerotherapy. International Surgical Wound Complications Advisory Panel & ASEAN Hybrid Wound Conference, online, June, 2021

9. 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
10. 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
11. Akita S. Simultaneous use of epidermal cultured autografts and very expanded mesh skin grafting for extended burns and their scar management Malaysian 3rd global wound meeting, Plenary lecture, November, 2021
12. Akita S. 3rd Asian Wound Care Association Conference & 23rd Annual Conference of Indian Society of Wound Management (Virtual) november 26-28, 2021
13. Akita S. Pathogenesis and therapeutic choice to skin atrophy due to irradiation and HIV-associated metabolic disorder by the mesenchymal stem cells 第2回世界癒痕学会共同開催第16回癒痕・ケロイド治療研究会 横浜 12月、2021
14. 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
15. 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
16. 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
17. Akita S. Mechanisms of Action of PH-controlled Sodium Hypochlorite in Cleaning and Disinfecting in Acute and Chronic Wounds. Malaysia Wound Care Professional, Annual meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, keynote lecture, 2022年10月28日
18. 秋田定伯 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が目指すところ 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会 第13回血管腫・血管奇形講習会 東京、2022年9月16日-17日
19. 秋田定伯、木下義晶 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン改訂について第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会 第13回血管腫・血管奇形講習会 東京、2022年9月16日-17日
20. Akita S. Severe Neuro-ischemic diabetic foot ulcers in hemodialysis patients in Japan. Philippine Wound Care Association annual meeting, Manila, invited lecture, 2022年9月11日
21. 秋田定伯 クリッペル・トレノネー・ウエーバー症候群の全身麻酔下手術例の検討 第65回日本形成外科学会総会・学術集会 大阪、2022年4月20日-22日
22. Akita S. Global Wound Care Global Wound Care 35th Symposium on Advanced Wound Care Spring, invited lecture, Phenix, Arizona, ,USA, 2022年4月7日
23. 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, invited lecture, Abu Dhabi, 2022年3月2日-6日
24. 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, invited lecture, Abu Dhabi, 2022年3月2日-6日
25. Akita S. Minimal scar management with cultured epithelial autografts, CEAs, and cytokines Symposium-SCAR MANAGEMENT. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) 2022, invited lecture, Abu Dhabi, 2022年3月2日-6日

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