目次

略語・略号一覧 3
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類の特定 8
2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面及び診断 8
2.5.1.2.1 脈管腫瘍・脈管奇形の分類 8
2.5.1.2.2 難治性脈管腫瘍・脈管奇形の疫学 17
2.5.1.2.3 脈管腫瘍・脈管奇形の臨床的／病態生理学的側面及び診断 17
2.5.1.3 効果が期待される疾患及び現行の主な治療法 27
2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景..... 30
2.5.1.5 臨床開発計画 31
2.5.1.5.1 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点.. 32
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 36
2.5.2.1 顆粒剤と錠剤の生物学的同等性 36
2.5.2.2 食事の影響 37
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 37
2.5.3.1 健康成人対象試験（生物学的同等性試験） 37
2.5.3.2 患者対象試験 38
2.5.3.3 母集団薬物動態 39
2.5.3.4 薬物動態/薬力学（Exposure-Response モデルによる検討） 42
2.5.4 有効性の概括評価 43
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 43
2.5.4.2 試験方法 44
2.5.4.2.1 試験デザイン 44
2.5.4.2.2 対象患者の選択 44
2.5.4.2.3 有効性の評価項目 45
2.5.4.2.4 用法用量 45
2.5.4.2.5 用量の設定根拠 47
2.5.4.2.6 解析手法 48
2.5.4.2.7 対象集団の特性 49
2.5.4.3 標的病変の奏効率の結果 52
2.5.4.3.1 投与開始 12、24、52 週後の標的病変の奏効率 52
2.5.4.3.2 対象疾患群別の奏効率 53
2.5.4.3.3 部分集団における奏効率 54
2.5.4.4 標的病変以外の病変（皮膚病変）に対する効果 54
2.5.4.5 胸水に対する効果 55
2.5.4.6 腹水に対する効果 55
2.5.4.7 血液凝固パラメータに対する効果 55
2.5.4.8 出血に対する効果 56
2.5.4.9 痛みに対する効果 56
2.5.4.10 QOL 改善度..... 56

2.5.4.11 ADL 改善度 57
2.5.4.12 有効性の持続、耐薬性 57
2.5.4.12.1 効果の持続、耐薬性 57
2.5.4.12.2 反跳現象 58
2.5.5 安全性の概括評価 58
2.5.5.1 本剤の曝露状況 58
2.5.5.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 60
2.5.5.3 全体の有害事象 63
2.5.5.4 死亡及び重篤な有害事象 66
2.5.5.5 最高重症度別の有害事象 68
2.5.5.6 発現時期別の有害事象 69
2.5.5.7 年齢別の有害事象 69
2.5.5.8 性別の有害事象 69
2.5.5.9 体表面積別の有害事象 70
2.5.5.10 その他の重要な有害事象 71
2.5.5.10.1 重要な特定されたリスク 71
2.5.5.10.2 重要な潜在的なリスク 72
2.5.5.11 臨床検査値及びバイタルサインの評価 73
2.5.5.11.1 臨床検査値の評価 74
2.5.5.11.2 バイタルサインの評価 74
2.5.5.12 市販後データ 74
2.5.5.12.1 世界における使用経験の程度 74
2.5.5.12.2 CIOMS などにより申請者が報告を受けた重篤な有害事象 75
2.5.5.12.3 国内における製造販売後調査などにおける副作用の発現状況 75
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 76
2.5.6.1 治療の背景 76
2.5.6.1.1 疾患又は症状 76
2.5.6.1.2 現行の治療 77
2.5.6.2 ベネフィット 77
2.5.6.3 リスク 79
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 80
2.5.7 参考文献 81

略語・略号一覧

略号	用語又は定義	
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
AKT	Protein kinase B	－
Alb	Albumin	アルブミン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMY	Amylase	アミラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUCt	Area Under the Curve	最終測定可能時点までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	Area Under the Curve	無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AVF	Arteriovenous malformations	動静脈瘻
AVM	Arteriovenous malformation	動静脈奇形
BS	Blood sugar	血糖
BSA	Body surface area	対表面積
BUN	Urea nitrogen	尿素窒素
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	－	最高血中濃度
$C_{min,ss}$	－	定常状態時のトラフ濃度
CR	Complete response	完全奏効
CRE	Creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CM	Capillary malformation	毛細血管奇形
CVM	Capillary Venous Malformation	毛細血管静脈奇形
CYP	Cytochrome P450	シトクロムP450
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
EOMA	－	マウス血管内皮腫
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDP	Fibrin degration product	フィブリ分解産物
FKBP	FK binding protein	－
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDMECs	Human Dermal Microvascular Endothelial Cells	ヒト皮膚微小血管内皮細胞
ISSVA	The International Society for the Study of Vascular Anomalies	国際血管腫・血管奇形学会
IP	Inorganic phosphorus	無機リン
Karnofsky PS	Karnofsky Performance Status	－
KMP	Kasabach-Merritt Phenomenon	カサバッハ・メリット現象
LAM	Lymphangioleiomyomatosis	リンパ脈管筋腫症
Lansky play-PS	Lansky play-Performance Scale	－
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LECs	Lymphatic Endothelial Cells	リンパ管内皮細胞
LM	Lymphatic malformation	リンパ管奇形
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
mTOR	Mechanistic target of rapamycin	ラパマイシン標的タンパク質
NPC-12K顆粒	－	1g中にシロリムス2 mg含有する顆粒剤

略号	用語又は定義	
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
NPC-12T 錠	－	１錠中にシロリムス 1 mg 含有する錠剤
PD	Progressive disease	進行
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase	－
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred Term	基本語
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間 国際標準比
QD	Quaque die	1 日 1 回投与
QOL	Quality of life	生活の質
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD	Stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO_2	Arterial oxygen saturation of pulse oxymetry	経皮的動脈血酸素飽和度
TG	Triglyceride	中性脂肪
TP	Total protein	総蛋白
UA	Uric acid	尿酸
VAS	Visual Analogue Scale	－
Vd/F	－	見かけの分布容積
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞成長因子
VM	Venous Malformation	静脈奇形

2.5 臨床に関する概括評価

脈管腫瘍・脈管奇形とは、主に小児期における血管やリンパ管の形成異常が起こる疾患群のことであり、四肢の片側肥大及び疼痛、潰瘍、機能障害、臓器障害など様々な症状や整容上の問題を起こす[1)]。その中でも、難治かつ時に致死的な疾患は難治性脈管腫瘍・脈管奇形と呼ばれ、著しいQOLの低下をもたらす。難治性脈管腫瘍・脈管奇形は、難治性リンパ管疾患［リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症など］と難治性血管疾患[血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群など]に大別され、さらに、血管疾患とリンパ管疾患の混合型（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）も存在する（図 2.5-1）。これらの疾患は、難病の患者に対する医療等に関する法律第5条第1項に規定する指定難病（平成27年7月1日施行）[2)]及び小児慢性特定疾病（令和元年7月5日版）[3)]に指定されている（表 2.5-1）。

難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対して、外科的切除、硬化療法、レーザー治療、放射線治療などが施されることもあるが、部位や大きさによっては手術の困難なことも多い。手術、放射線治療等の施行が困難、又は無効である症例に対して、ステロイド、インターフェロン、プロプラノロール等の薬物療法が行われることがある[1)]。ステロイドは、成長障害や大腿骨頭壊死等の問題があり、ステロイドを含めたこれらの薬剤は、有効性及び安全性が確立されておらず、薬事承認を取得していないものの、やむを得ず適応外使用を行っているのが現状である。国内外の報告で、ステロイド、プロプラノロール、インターフェロンなど種々の薬剤が試されるものの、20～45.8%の有効率にとどまっている[4)]。

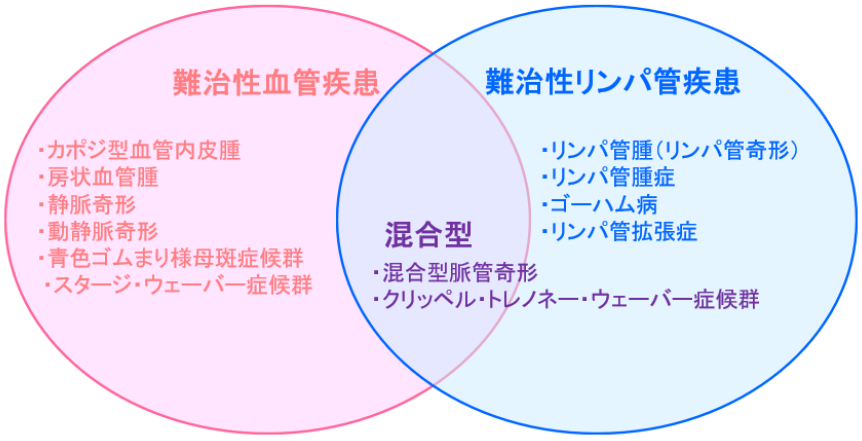


図 2.5-1 難治性脈管腫瘍・脈管奇形

表 2.5-1 指定難病（平成27年7月1日施行）及び小児慢性特定疾病（令和元年7月5日版）

指定難病（告示番号）	・スタージ・ウェーバー症候群（157） ・リンパ管腫症/ゴーハム病(277) ・巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）(278) ・巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）(279) ・巨大動静脈奇形（頚部顔面又は四肢病変）(280) ・クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群(281)
小児慢性特定疾病	・カサバッハ・メリット現象（症候群）（脈管系2）

（告示番号）	・青色ゴムまり様母斑症候群（脈管系 3） ・巨大静脈奇形（脈管系 4） ・巨大動静脈奇形（脈管系 5） ・クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群（脈管系 6） ・スタージ・ウェーバー症候群（神経・筋 27）

近年、血管やリンパ管組織の発達などに Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase-B/mammalian target of rapamycin（以下、PI3K/AKT/mTOR）経路が重要であることが解明され、この経路をターゲットとして薬剤の研究が進められている。シロリムス（別名：ラパマイシン）は、細胞内シグナル伝達に関わる分子のセリンスレオニンキナーゼであるラパマイシン標的タンパク質 mTOR（mechanistic target of rapamycin[注1]）の活性化による細胞増殖や血管新生を抑制するため、様々な血管性腫瘍、リンパ管疾患などの難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する新しい治療として注目され、多数の研究報告がなされている[5,6,7,8]。シロリムスを用いた臨床試験の一つである Adams らの報告[5]では 80%(Overall Response)を超える極めて高い奏効率を示し、かつ良好な忍容性を示した。本邦においては、岐阜大学小関医師らが実施した臨床試験[7,8]でも同様の結果を報告している。

本剤の「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」を対象とした開発については、小関医師らによって、2017 年より難治性リンパ管疾患に対する本剤錠剤の医師主導治験（NPC-12T-LM 試験）、が実施され、医師主導治験と並行し、治験に参加できない難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者又は治験終了後の患者が参加できる特定臨床研究（SRL-CVA-01 試験）が実施された。NPC-12T-LM 試験の結果及び SRL-CVA-01 試験の中間カットオフデータを参考資料として、2021 年 1 月 25 日に本剤錠剤（ラパリムス錠）について難治性リンパ管疾患［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］に対する一変承認申請(新効能、新用量)を行い、同年 9 月 27 日付で承認を取得した。

しかしながら、現在、難治性脈管腫瘍・脈管奇形又は難治性血管疾患の適応を有する薬剤は国内に存在しない。また、主に小児期に発症する疾患であるため小児用製剤が求められており、申請者は 2018 年 11 月～2018 年 12 月に錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験を実施した。本結果に基づき、小関医師らによって、2020 年 6 月より難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした本剤錠剤・本剤顆粒剤の医師主導治験（NPC-12T-CVA 試験）が実施され、SRL-CVA-01 試験に顆粒剤の使用も追加され現在も進行中である。

今般、NPC-12T-CVA 試験の結果が得られたため、錠剤（ラパリムス錠）の一変承認申請（新効能、新用量）及び顆粒剤（ラパリムス顆粒）の新規承認申請（新効能、新用量、剤形追加）に至った。今回の製造販売承認申請の内容は次のとおりである。

なお、本剤は「難治性脈管腫瘍・脈管奇形」を予定する効能効果として、希少疾病用医薬品（(R2 薬）第 491 号）に指定されている。

注1 TOR は酵母から発見された。その後哺乳類でも同定されたため、一般には mammalian TOR と呼称されてきたが公式名は mechanistic TOR とされている。

<table>
<tr><td>申請品目</td><td>① ラパリムス錠 1 mg
② ラパリムス顆粒 0.2%</td></tr>
<tr><td>一般名</td><td>シロリムス</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>① 1 錠中にシロリムスを 1 mg 含有する錠剤
② 1 g 中にシロリムスを 2 mg含有する顆粒剤</td></tr>
<tr><td>申請区分</td><td>① 医療用医薬品（4）新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
② 医療用医薬品（4）新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加（再審査期間中）</td></tr>
<tr><td>特記事項</td><td>希少疾病用医薬品（指定番号：(R2 薬) 第 491 号）</td></tr>
<tr><td>予定する効能又は効果
（下線部は本承認申請による改訂案）</td><td>〈ラパリムス錠 1 mg〉
○リンパ脈管筋腫症
○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形
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
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
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
〈ラパリムス顆粒 0.2%〉
○下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形
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
血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形
青色ゴムまり様母斑症候群
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</td></tr>
<tr><td>予定する用法及び用量
（下線部は本承認申請による改訂案）</td><td>〈リンパ脈管筋腫症〉
ラパリムス錠 1 mg
通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。
〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉
ラパリムス錠 1 mg
通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m^2 以上の場合は 2 mg、1.0 m^2 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。
ラパリムス顆粒 0.2%
通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m^2 以上の場合は 2 mg、0.6 m^2 以上 1.0 m^2 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。
体表面積が 0.6 m^2 未満の場合は、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、下記の最大用量を超えないこと。

<table>
<tr><td>月齢</td><td>1 日あたり開始用量（最大 1mg まで）</td><td>1 日あたり最大用量（最大 4mg まで）</td></tr>
<tr><td>3 ヵ月未満</td><td>0.02mg/kg</td><td>0.08mg/kg</td></tr>
<tr><td>3 ヵ月以上 6 ヵ月未満</td><td>0.04mg/kg</td><td>0.16mg/kg</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月以上 12 ヵ月未満</td><td>0.06mg/kg</td><td>0.24mg/kg</td></tr>
<tr><td>12 ヵ月以上</td><td>0.08mg/kg</td><td>0.32mg/kg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

本邦において、シロリムス経口投与製剤は、申請者がファイザー社から製造販売のライセンスを受け、ラパリムス錠 1 mg として 2014 年 7 月に「リンパ脈管筋腫症」、2021 年 9 月に「難治性リンパ管疾患」の効能・効果で承認を取得した。また、本剤の外用剤であるラパリムスゲル 0.2%は、2015 年 10 月に医薬品に係る先駆け審査指定制度対象品目の第 1 号に指定され、2018 年 3 月、「結節性硬化症に伴う皮膚病変」を効能・効果として承認を取得した。なお、海外にお

いては、ファイザー社（元ワイス社）が本剤液剤（承認名 Rapamune）について 1999 年 9 月に腎移植後の臓器拒絶反応の予防を適応とする免疫抑制剤として米国で初めて承認を受け、それ以来本剤錠剤を加えて、現在世界 110 の国及び地域において、腎移植後の拒絶反応の予防又はリンパ脈管筋腫症の効能・効果で承認を受けているが、難治性リンパ管疾患については本邦のみの効能である（5.3.6-15）。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

本剤錠剤は、1 錠中にシロリムス 1 mg を含む白色の糖衣錠である。本剤顆粒剤は、1 g 中にシロリムス 2 mg（0.2 w/w%）を含む白色の顆粒剤である。シロリムスは、FKBP12 に選択的に結合し、mTOR と複合体を形成してその機能を抑制する[9]ことから、本剤は mTOR 阻害剤に分類される。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面及び診断

本申請では、本剤錠剤及び本剤顆粒剤に対する難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形［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、血管内皮腫、房状血管腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群］に対する新効能・新用量・剤形追加の申請を目的としている。

なお、ラパリムス錠は、リンパ脈管筋腫症及び難治性リンパ管疾患［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］の適応を取得している。

本項では、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の分類及び疫学並びに臨床的／病態生理学的側面及び診断について詳述する。

2.5.1.2.1 脈管腫瘍・脈管奇形の分類

The International Society for the Study of Vascular Anomalies（ISSVA）が提唱している ISSVA 分類[10]では、Vascular anomalies（脈管異常）を Vascular tumors（脈管性腫瘍）と Vascular malformations（脈管奇形）に大別し説明されている。この分類は国際的に標準化されつつある。

本邦のガイドラインである「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）」も、ISSVA 分類に従い、血管腫と脈管奇形に分け記載されている。なお、当該ガイドラインがカバーする範囲は、軟部・体表を主とした血管腫・脈管奇形（脈管腫瘍・脈管奇形）であり、血管腫では乳児血管腫、先天性血管腫、房状血管腫、カポジ肉腫様血管内皮細胞腫（カポジ型血管内皮腫）（その他の血管性腫瘍については適宜記載）、脈管奇形では静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形（リンパ管腫）、毛細血管奇形、混合型脈管奇形、脈管奇形症候群、リンパ管腫症・ゴーハム病等とされている。胸腹部臓器など内臓血管奇形単独例は除外しているが、肝血管性病変は含まれる。

表 2.5-2 2018 年に改訂された ISSVA 分類の全体像

脈管異常				
脈管腫瘍	脈管奇形			
	単純型	混合型*	主幹型	脈管奇形関連症候群
良性 局所浸潤性、境界型 悪性	毛細血管奇形（CM） リンパ管奇形（LM） 静脈奇形（VM） 動静脈奇形（AVM） 動静脈瘻（AVF）	CVM CLM CAVM LVM CLVM CLAVM CVAVM CLVAVM	異常脈管 リンパ管 静脈 動脈 異常の種類 起始 走行 本数 長さ 径（無形成、低形成、狭窄、拡張、動脈瘤） 弁 交通（AVF） 胎生期血管の遺残	Klippel-Trenaunay 症候群※、Parkes Weber 症候群、Servelle-Martorell 症候群、Sturge-Weber 症候群、四肢 CM+congenital non-progressive limb hypertrophy、Maffucci 症候群、Macrocephaly -CM(M-CM/MCAP)、Microcephaly - CM (MICCAP)、CLOVES 症候群、Proteus 症候群、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群、CLAPO 症候群等

＜出典＞ISSVA Classification for Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed [15 November 2022]より改変
*：CVM＝毛細血管奇形+静脈奇形、CLM＝毛細血管奇形+リンパ管奇形、LVM＝リンパ管奇形+静脈奇形、CAVM=毛細血管奇形＋動静脈奇形、CLVM＝毛細血管奇形+リンパ管奇形+静脈奇形、CLAVM＝毛細血管奇形+リンパ管奇形+動静脈奇形、CVAVM＝毛細血管奇形+静脈奇形+動静脈奇形、CLVAVM＝毛細血管奇形+リンパ管奇形+静脈奇形+動静脈奇形
※Klippel-Trenaunay 症候群は「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」として指定難病 281 に指定されており、本資料では「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」と記載している。

2.5.1.2.1.1 脈管腫瘍

脈管腫瘍は、腫瘍性あるいは反応性の細胞増殖性病変が多数含まれており、乳児血管腫、先天性血管腫、房状血管腫などの「良性」、カポジ肉腫様血管内皮細胞腫（カポジ型血管内皮腫）を始めとする血管内皮腫の亜型やカポジ肉腫などの「局所浸潤・境界型」、そして血管肉腫や類上皮型血管内皮腫などの「悪性」の 3 つのタイプに分類されている（表 2.5-3）。脈管腫瘍の中で最も多い乳児血管腫は、自然退縮する症例が多く良性群に分類され、この疾患に対しては、プロプラノロール製剤であるヘマンジオル®シロップ（マルホ社）が承認されている。良性群に分類される房状血管腫及び局所浸潤・境界型であるカポジ型血管内皮腫は、重篤な播種性血管内凝固症候群であるカサバッハ・メリット現象[11)]を起こすため、致死的である。多くの専門家から、房状血管腫とカポジ型血管内皮腫は異なる疾患ではなく一連の疾患であると考えられている。また、血管肉腫、類上皮血管内皮腫は、悪性腫瘍であり、抗がん剤、放射線治療などの治療法がある。

表 2.5-3 ISSVA 分類における脈管性腫瘍の分類

Benign vascular tumors / 良性	原因遺伝子
Infantile hemangioma, hemangioma of infancy / 乳児血管腫 （表 3 参照） Congenital hemangioma / 先天性血管腫 Rapidly involuting (RICH) / 急速退縮性 Non-involuting (NICH) / 非退縮性 Partially involuting (PICH) / 部分退縮性	*GNAQ / GNA11*
Tufted angioma / 房状血管腫 Spindle-cell hemangioma / 紡錘型細胞血管腫 Epithelioid hemangioma / 類上皮血管腫 Pyogenic granuloma / 化膿性肉芽腫, 毛細血管拡張性肉芽腫 その他	*GNA14* *IDH1 / IDH2* *FOS* *BRAF / RAS / GNA14*
Locally aggressive or borderline vascular tumors / 局所浸潤・境界型	
Kaposiform hemangioendothelioma / カポジ肉腫様血管内皮細胞腫 Retiform hemangioendothelioma / 網状血管内皮腫 Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA), Dabska 腫瘍 /乳頭状リンパ管内血管内皮腫 Composite hemangioendothelioma / 複合型血管内皮腫 Pseudomyogenic hemangioendothelioma / 偽性筋原性血管内皮腫 Kaposi sarcoma / カポジ肉腫 その他	*GNA14* *FOSB*
Malignant vascular tumors / 悪性	
Angiosarcoma / 血管肉腫 Epithelioid hemangioendothelioma / 類上皮血管内皮腫 その他	*MYC*（放射線照射後） *CAMTA1 / TFE3*

出典：「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）p.69（表 2）

2.5.1.2.1.2 脈管奇形

脈管奇形は、「単純型」「混合型」「主幹型」「脈管奇形関連症候群」の 4 つのタイプに分類されている。

「単純型」には、主たる脈管成分によって、毛細血管奇形(capillary malformation, CM)、リンパ管奇形(lymphatic malformation, LM)、静脈奇形(venous malformation, VM)、動静脈奇形(arteriovenous malformation, AVM)及び動静脈瘻（arteriovenous malformations, AVF）に分けられており、各グループに多数の疾患が含まれる。毛細血管奇形（ポートワイン母斑、スタージ・ウェーバー症候群などを含む）は、表面に局在した疾患であり、レーザー治療が第一選択となる。リンパ管奇形のうち、頚胸部への浸潤による呼吸障害の発現などの重篤な合併症を起こす難治かつ時に致死的な疾患が難治性リンパ管疾患であり、リンパ管腫症、ゴーハム病、頭頚部又は腹腔・後膜内などに嚢胞を有するリンパ管腫などが含まれる。ISSVA 分類ではリンパ管奇形は嚢胞径 1 cm を境界として macrocystic（マクロシスティック）と microcystic（ミクロシスティック)、そしてその混合型の 3 種に分けられている。これらの疾患は、診断基準が明確になっており、難治性リンパ管疾患の代表的な疾患である。また、Lymphangiomatosis（リンパ管腫症）は-matosis という接尾語が腫瘍性増殖を示すため、使用されなくなりつつあり、代わりに

generalized lymphatic anomaly, GLA（全身性リンパ管異常）とするなど、呼称や概念の変化がみられる。さらにリンパ管腫症とされてきた症例の中に、病理組織で異常な紡錘形のリンパ管内皮細胞の集簇を認める症例が存在し、それらは胸水や肺浸潤、凝固異常が多く、予後不良であったことがわかった。これらを kaposiform lymphangiomatosis, KLA（カポジ型リンパ管腫症）という新しい概念とし、2014 年の ISSVA 分類では分類不能群に属していたが、2018 年に LM に分類された。臨床現場では GLA と KLA は区別されず、総じて「リンパ管腫症」と呼ばれ、診断治療されることがほとんどである。またこれまでに「リンパ管拡張症　(Lymphangiectasia)」とされてきた病態も、ISSVA 分類の LM の中で central conducting lymphatic anomaly（CCLA）, channel-type とされるようになっている（表 2.5-4)。

表 2.5-4 ISSVA 分類におけるリンパ管奇形(リンパ管腫)に含まれる疾患

Lymphatic malformations (LM) / リンパ管奇形（リンパ管腫）	原因遺伝子
Common (cystic) LM / 一般型（嚢胞状）リンパ管奇形	*PIK3CA*
Macrocystic / マクロシスティック	
Microcystic / ミクロシスティック	
Mixed cystic / 混合型	
Generalized lymphatic anomaly (GLA) / 全身性リンパ管異常	
Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) / カポジ型リンパ管腫症	
LM in Gorham-Stout disease / Gorham-Stout 病に伴う LM	
Channel type LM / リンパ管拡張症	
Acquired progressive lymphatic anomaly いわゆる acquired progressive lymphangioma	
Primary lymphedema / 原発性リンパ浮腫（表 6 参照）	
その他	

出典：「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）p. 71 （表 5）

静脈奇形は、頚部口腔咽頭のびまん性病変や巨大病変、多発病変の場合は難治性である。また、静脈奇形が全身に多発する疾患として、青色ゴムまり様母斑症候群がある（表 2.5-5)。動静脈奇形は、動脈と静脈とが直接短絡（シャント）から派生した先天性の血管性病変である。びまん性巨大病変を有する場合、難治で多種の障害を引き起こす。動静脈瘻は、動脈と静脈とが直接短絡（シャント）を形成した先天性あるいは後天性（外傷や医原性など）の血管性病変である。先天性の場合、動静脈奇形と動静脈瘻を区別する明確な定義はない。

表 2.5-5 ISSVA 分類における静脈奇形に含まれる疾患

Venous malformations (VM) / 静脈奇形	原因遺伝子
Common VM / 一般型静脈奇形	*TEK (TIE2) / PIK3CA*
Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM) / 家族性皮膚粘膜静脈奇形	*TEK (TIE2)*
Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM / 青色ゴムまり様母斑症候群	*TEK (TIE2)*
Glomuvenous malformation (GVM) / グロムス静脈奇形	*Glomulin*
Cerebral cavernous malformation / 脳海綿状奇形	*KRIT1 / Malcavernin*
Familial intraosseous vascular malformation (VMOS) / 家族性骨内脈管奇形	*PDCD10*
Verrucous VM (verrucous hemangioma) / 疣状静脈奇形（疣状血管腫）	*ELMO2*
その他	*MAP3K3*

出典：「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）p. 72 （表 7）

「混合型」は、同一部位に複数の脈管成分が混在したもので、種々の組合せがある（表 2.5-6）。

表 2.5-6 ISSVA 分類における混合型脈管奇形の種類

Combined vascular malformations / 混合型脈管奇形		略称
CM + VM	capillary-venous malformation	CVM
CM + LM	capillary-lymphatic malformation	CLM
CM + AVM	capillary-arteriovenous malformation	CAVM
LM + VM	lymphatic-venous malformation	LVM
CM + LM + VM	capillary-lymphatic-venous malformation	CLVM
CM + LM + AVM	capillary-lymphatic-arteriovenous malformation	CLAVM
CM + VM + AVM	capillary-venous-arteriovenous malformation	CVAVM
CM + LM + VM + AVM	capillary-lymphatic-venous-arteriovenous malformation	CLVAVM

出典：「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）p. 73 （表 9）

「主幹型」には、解剖学的名称を有する動静脈やリンパ管の起始・走行・形態・数などの異常や胎生期血管遺残が含まれる。

「脈管奇形関連症候群」には、脈管奇形に加えて、脚長差や片側肥大など軟部組織や骨格異常を合併するものが含まれる。さらに、PTEN 過誤腫症候群や線維脂肪性脈管異常（fibro adipose vascular anomaly, FAVA）など現時点では脈管腫瘍か脈管奇形か分類が困難な稀な病変が、「暫定的に分類困難な病変」として分けられている。

また、ISSVA 分類では、いずれのカテゴリーの疾患にも、これまでに解明された原因遺伝子が付記されている。特に、脈管奇形の原因遺伝子は、RAS/MEK/ERK 経路や PI3K/Akt/mTOR 経路など、細胞分化・増殖など重要な細胞機能に関わる情報伝達経路に集中しており、同じ原因遺伝子が異なるグループの複数の疾患に関与している場合もある。特に低流速型の疾患に関わる PIK3CA の変異に過成長を合併する症候群は PIK3CA 関連過成長スペクトラム（PROS）としてまとめられている。

静脈奇形及び混合型は、リンパ管奇形や動静脈奇形と並ぶ脈管の種類に基づく疾患名であり、青色ゴムまり様母斑症候群を含む静脈奇形の疾患群及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を含む混合型の疾患群と広義に解釈され得る。以下に静脈奇形及び青色ゴムまり様母斑症候群との関係、混合型脈管奇形及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群との関係について記載する。

1）静脈奇形に区分される疾患

ISSVA 分類において静脈奇形（Venous malformation）に区分される疾患を表 2.5-7 及び表 2.5-8 に示す。青色ゴムまり様母斑症候群は、Venous malformations（静脈奇形）に包含され、Common VM（静脈奇形）とは区別されている。

表 2.5-7 ISSVA 分類における静脈奇形

Back to overview

ISSVA classification for vascular anomalies

Type Alt ← for previous view

Simple vascular malformations III	
Venous malformations (VM)	
Common VM	TEK (TIE2) / PIK3CA
Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM)	TEK (TIE2)
Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM	TEK (TIE2)
Glomuvenous malformation (GVM)	Glomulin
Cerebral cavernous malformation (CCM) (*CCM1* KRIT1, *CCM2* Malcavernin, *CCM3* PDCD10)	
Familial intraosseous vascular malformation (VMOS)	ELMO2
Verrucous venous malformation *(formerly verrucous hemangioma)*	MAP3K3
Others	

some lesions may be associated with thrombocytopenia and/or consumptive coagulopathy see details

Causal genes in blue

表 2.5-8 ISSVA 分類における静脈奇形に含まれる疾患（表 2.5-5 再掲）

Venous malformations (VM) / 静脈奇形	原因遺伝子
Common VM / 一般型静脈奇形	*TEK (TIE2) / PIK3CA*
Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM) / 家族性皮膚粘膜静脈奇形	*TEK (TIE2)*
Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM / 青色ゴムまり様母斑症候群	*TEK (TIE2)*
Glomuvenous malformation (GVM) / グロムス静脈奇形	*Glomulin*
Cerebral cavernous malformation / 脳海綿状奇形	*KRIT1 / Malcavernin*
Familial intraosseous vascular malformation (VMOS) / 家族性骨内脈管奇形	*PDCD10*
Verrucous VM (verrucous hemangioma) / 疣状静脈奇形（疣状血管腫）	*ELMO2*
その他	*MAP3K3*

出典：「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）p. 72 （表 7）

一方、本邦の診療ガイドラインでは、静脈奇形について、ISSVA 分類が示されているほか、静脈奇形（海綿状血管腫）として以下の説明がなされている。

「胎生期における脈管形成（vasculogenesis）の過程で、血管内皮細胞の低形成や血管壁の平滑筋の欠損などで静脈系の脈管が拡張し、海綿状又は嚢胞状に拡張した静脈腔を有する低流速の血液貯留性腫瘤病変である。一般的に血管腫と呼称されることが最も多く、従来の「海綿状血管腫」、「筋肉内血管腫」、「滑膜血管腫」と言われていた病変も含む。本疾患は、孤発性静脈奇形（venous malformation, VM）、グロムス静脈奇形（glomuvenous malformation, GVM）、家族性皮膚粘膜静脈奇形（cutaneo-mucosal venous malformation, VMCM）に分類される。本疾患を含む混合型脈管奇形には、患肢の肥大を伴うクリッペル・トレノネー症候群などが挙げられる。」

青色ゴムまり様母斑症候群（blue rubber bleb nevus syndrome）については、皮膚に多発する静脈奇形と消化管の静脈奇形を特徴とする疾患であると説明されている。ISSVA 分類と異なる点として、脈管奇形症候群に挙げられている（表 2.5-9）。なお、「青色ゴムまり様母斑症候群」は小児慢性特定疾病に登録されており、ここでは「血管奇形のうち低流速である静脈奇形に分類される」[12]と説明されている。

表 2.5-9 診療ガイドラインにおける脈管奇形症候群

7. 脈管奇形関連症候群など

脈管性腫瘍と脈管奇形においてそれぞれ関連する多数の症候群が知られている[1,2]。ISSVA 分類と同様に、腫瘍と奇形を区別して考える必要がある。特に脈管奇形においては治療方針に関わってくるため、高流速病変と、低流速病変を分けて考える必要がある[3]。代表的なものを一覧に示す(表 1)。これらは家族性に発症するものと、弧発性に発症するものとがある。

表 1　脈管腫瘍と脈管奇形の症候群

脈管性腫瘍	脈管奇形	
乳児血管腫	低流速	高流速
PHACE syndrome	スタージ・ウェーバー症候群	パークス ウェーバー症候群
PELVIS/SACRAL/LUM	クリッペル・トレノネー症候群	オスラー病
Syndromes	プロテウス症候群	(遺伝性出血性末梢血管拡張症)
	CLOVE(S) syndrome	Capillary malformation
	先天性血管拡張性大理石様皮斑	-Arteriovenous malformation
	Adams-Oliver syndrome	Syndrome
	青色ゴムまり様母斑症候群	カウデン病
	(Bean syndrome)	Wyburn-Mason syndrome
	ゴーハム病	またはCobb syndrome
	巨脳症－毛細血管奇形症候群	エーラス・ダンロス症候群(血管型)
	Fibro-adipose vascular anomaly	

以上より、青色ゴムまり様母斑症候群は、静脈奇形（venous malformation）に分類されるが一般的な静脈奇形（common venous malformation）とは区別されている。また、一般診療でも、一般的な静脈奇形（common venous malformation）と青色ゴムまり様母斑症候群を区別して診断されている。

2）混合型脈管奇形に区分される疾患

ISSVA 分類における混合型脈管奇形は、表 2.5-10 のとおりである。混合型脈管奇形の定義は、1 つの病変に 2 つ以上の脈管奇形が存在することとされ、複数の組み合わせが記載されている。

表 2.5-10 ISSVA 分類における混合型脈管奇形

Back to overview

ISSVA classification for vascular anomalies

Type AIt ← for previous view

Combined vascular malformations*		
CM + VM	capillary-venous malformation	CVM
CM + LM	capillary-lymphatic malformation	CLM
CM + AVM	capillary-arteriovenous malformation	CAVM
LM + VM	lymphatic-venous malformation	LVM
CM + LM + VM	capillary-lymphatic-venous malformation	CLVM
CM + LM + AVM	capillary-lymphatic-arteriovenous malformation	CLAVM
CM + VM + AVM	capillary-venous-arteriovenous malformation	CVAVM
CM + LM + VM + AVM	capillary-lymphatic-venous-arteriovenous m.	CLVAVM

* defined as two or more vascular malformations found in one lesion

Abbreviations used

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は、ISSVA 分類ではクリッペル・トレノネー症候群とパークス・ウェーバー症候群に分けられる。いずれも「associated with other anomalies」（脈管奇形関連症候群）に分類され、複数の脈管成分の異常を伴う混合型脈管異常＋片足肥大症であることが示されている（表 2.5-11）。

表 2.5-11 ISSVA 分類における関連症候群

Back to overview

ISSVA classification for vascular anomalies

Type Alt ← for previous view

Vascular malformations associated with other anomalies		
Klippel-Trenaunay syndrome: *	CM + VM +/- LM + limb overgrowth	PIK3CA
Parkes Weber syndrome:	CM + AVF + limb overgrowth	RASA1
Servelle-Martorell syndrome:	limb VM + bone undergrowth	
Sturge-Weber syndrome:	facial + leptomeningeal CM + eye anomalies +/- bone and/or soft tissue overgrowth	GNAQ
Limb CM + congenital non-progressive limb overgrowth		GNA11
Maffucci syndrome:	VM +/- spindle-cell hemangioma + enchondroma	IDH1 / IDH2
Macrocephaly - CM (M-CM / MCAP) *		PIK3CA
Microcephaly - CM (MICCAP)		STAMBP
CLOVES syndrome: *	LM + VM + CM +/- AVM + lipomatous overgrowth	PICK3CA
Proteus syndrome:	CM, VM and/or LM + asymmetrical somatic overgrowth	AKT1
Bannayan-Riley-Ruvalcaba sd:	AVM + VM +macrocephaly, lipomatous overgrowth	PTEN
CLAPO syndrome: *	lower lip CM + face and neck LM + asymmetry and partial/generalized overgrowth	PIK3CA

Abbreviations used

* these lesions belong to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) see details

Causal genes in blue

本邦の診療ガイドラインでも、ISSVA 分類と同様に「混合型脈管奇形は、2 つ以上の脈管奇形病変が混在したものであり、以下のように様々な種類が存在する。脈管奇形症候群の一症状としての合併も知られている。」と説明されている。

- Capillary-venous malformation
- Capillary-lymphatic malformation
- Lymphatic-venous malformation
- Capillary-arteriovenous malformation
- Capillary-lymphatic-arteriovenous malformation

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は、ISSVA 分類と同様に、脈管奇形症候群に分類される（表 2.5-9）。なお、指定難病[13]においても「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。」と説明されている。

以上より、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は、四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患であることから、混合型脈管奇形の病変と脈管以外の異常病変を持つ疾患として混合型脈管奇形と区別されている。

なお、一般診療において、混合型脈管奇形とクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は区別して診断されている。

2.5.1.2.2 難治性脈管腫瘍・脈管奇形の疫学

難治性脈管腫瘍・脈管奇形の疫学については、これまでに厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患政策研究事業）として実態調査が行われているが、病態の多彩性や疾患分類の変遷もあり、様々な統計が報告されている[4、14、15、16]。

難治性脈管腫瘍・脈管奇形について、2013年度に実施された全国738施設を対象とした疫学調査において、2009～2011年の患者数は85施設で1,181例と報告されている[15]。また、国の指定難病[2]とされているスタージ・ウェーバー症候群、巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）、リンパ管腫症／ゴーハム病、巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）、巨大動静脈奇形（頚部顔面又は四肢病変）及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群について、推定国内患者数はそれぞれ約1,000例、約600例、約100例、約200例、約700例及び約3,000例とされている。さらに、小児慢性特定疾病の対象疾患[3]である巨大静脈奇形、巨大動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群及びスタージ・ウェーバー症候群について、成人も含めた推定国内患者数はそれぞれ約3,000例、約700例、約3,000例及び約1,000例とされている。

以上より、本邦における対象患者数は6,000～8,000例程度であり、今回申請の効能・効果である「難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形」の対象患者数は、動静脈奇形、スタージ・ウェーバー症候群などを除く4,000～6,000例前後と考えられる。

2.5.1.2.3 脈管腫瘍・脈管奇形の臨床的／病態生理学的側面及び診断

脈管腫瘍・脈管奇形の臨床的／病態生理学的側面及び診断について、リンパ管疾患と血管疾患とに分け記載する。

2.5.1.2.3.1 リンパ管疾患の臨床的／病態生理学的側面及び診断

リンパ管疾患の代表的な疾患は、リンパ管腫、リンパ管腫症及びゴーハム病である。疾患名は区別されているが、いずれもリンパ管の形成異常が原因で起こる疾患である。臨床症状は、病変部位によって異なるが、基本的には「リンパ管組織が浸潤し、リンパ液の漏れやリンパ浮腫、嚢胞性病変が起こる」ことによって起こる。具体的には、皮膚の浮腫、リンパ漏、頚胸部の浮腫、リンパ嚢胞、胸部へのリンパ液の漏出（胸水、心嚢水）、腹部へのリンパ液の漏出（腹水）などが主要な症状であり、3疾患ともに認められる。病理学的にはTumor（腫瘍）ではなく、Malformation（奇形）とされており、増殖傾向は無い。「1層のリンパ管内皮細胞が拡張ないし、複雑に増加」している所見が特徴であり、それ以上の疾患特異的な所見はないとされている。一般的な認識として、局所的な病変が「リンパ管腫」、びまん性、広範囲、全身性である病変が「リンパ管腫症」と捉えられている。しかし、実際はボーダーラインの症状を示す症例もあり、病理学的所見のみでは、3疾患を厳密に区別することは困難である。このことは、これらの疾患が病理学的には類似した疾患であるということを示している。

以下に、疾患ごとの臨床的／病態生理学的側面及び診断を示す。

1）リンパ管腫[17、18)]

リンパ管腫（リンパ管奇形とも呼ばれる）とは、乳幼児を含む小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘤性病変を有する原因不明の疾患である。病変は、良性であり、範囲を拡大せず、病変を完全に消失させずとも、特に症状を認めない場合もある。全身のどこにでも発生しうるが、頭頚部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発する。また、血管病変を同時に有することもある。病変が大きく広範囲に及ぶ場合は難治性となり、機能面のみならず整容面からも患者の QOL は著しく制限される。特に、頚部顔面巨大病変は、神経や他の主要な脈管と絡み合って治療が困難であり、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命維持に直接的な影響を及ぼす。

リンパ管腫は、胎生期のリンパ管形成異常により生じた病変と考えられている。発生原因は明らかでない。ほとんどの場合症状は出生時から出現する。主症状は腫瘤であり、体表にあれば出生時から認められることも多い。腫瘤は柔らかく波動を触知する場合もあるが、緊満して硬い場合もあり、内部のリンパ液の量や内出血に応じて硬さが変化する。腫瘤の存在部位により様々な症状を呈する。頚部・舌･口腔病変で中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変で気管の狭窄による呼吸困難の症状を呈し、多くにおいて気管切開を要する。舌･口腔・鼻腔・顔面病変では摂食・嚥下困難、上下顎骨肥大、骨格性閉口不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音障害をきたす。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至ることもある。耳部病変では外耳道閉塞、中耳炎、内耳形成不全などにより聴力障害・平衡感覚障害などをきたす。皮膚や粘膜にリンパ管病変が及ぶ場合は集簇性丘疹がカエルの卵状を呈し（いわゆる限局性リンパ管腫）、リンパ瘻・出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘤形成・変色・変形により高度の醜状を呈し、社会生活への適応を生涯にわたり制限される。どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。

また、病変の病型については、従来の「リンパ管腫」では、病変内のリンパ嚢胞が比較的大きい「嚢胞状」、嚢胞は小さく間質組織の多い「海綿状」、その混合型、及びびまん性に拡張したリンパ管の広がる「単純性」などに分類されてきたが、ISSVA 分類ではリンパ管奇形は嚢胞径 1 cm を境界として macrocystic（マクロシスティック）と microcystic（ミクロシスティック）、そしてその混合型の 3 種に分けられている。治療法の選択においてはいずれの病型であるかが重要であるが、境界型の判定は難しい。

なお、「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」[1)]に詳細な診断基準が示されているほか、巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）（指定難病 278）[18)]として指定を受け、巨大リンパ管奇形（リンパ管腫）の診断基準は、下記のとおり当ガイドラインに加えて、細分類診断基準として臨床所見、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にて診断されることが記載されている。

＜診断基準＞
巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）の診断は、（I）脈管奇形診断基準に加えて、後述する（II）細分類診断基準にて巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）と診断されたものを対象とする。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）一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

（II）細分類
①巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）　診断基準
生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認める。ただし、5の(ａ)又は(ｂ)又は(c)の補助所見を認めることがある。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。
.
1．理学的所見
頚部顔面に圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。
2．画像所見
超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、頚部顔面の病変が患者の手掌大以上である。
3．嚢胞内容液所見
リンパ（液）として矛盾がない。
4．除外事項
奇形腫、静脈奇形（海綿状血管腫）、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患（ガマ腫、正中頚嚢胞）等が否定されること。
単房性巨大嚢胞のみからなるものは対象から除外。

5，補助所見
(a)理学的所見
・深部にあり外観上明らかでないことがある。
・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。
・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。
(b)病理学的所見
肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状割面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。
(c)嚢胞内容液所見
嚢胞内に血液を混じることがある。

特記事項
上記のリンパ管病変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・ゴーハム病と診断する。

2）リンパ管腫症、ゴーハム病[17、19)]

リンパ管腫症は、中枢神経系を除く骨や胸部（肺、縦隔、心臓）、腹部（腹腔内、脾臓）、皮膚、皮下組織など、全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が浸潤する原因不明の先天性疾患であり、多くが難治性である。胸壁や縦隔の病変では、乳び胸水、血胸、心嚢水、息切れ、咳、喘鳴、呼吸困難などを認める。骨病変は頭蓋骨から脊椎、骨盤、四肢骨と全身に骨溶解や骨欠損を生じ、初期は無症状であるが、進行すると骨痛、病的骨折や骨溶解による脚長差、さらには腹水や脾臓病変、血小板減少や凝固能の異常（フィブリノゲン低下、FDP、D-dimer 上

昇)、リンパ漏、リンパ浮腫等など多彩な症状を呈する。特に胸部病変、乳び胸水を呈する場合には予後不良であり、15 年生存率が 50%程度である[4]。リンパ管腫症とリンパ管腫の区別が難しく、明確に分類できない場合があるとされている。診断基準上は、病変が単発で局所的である場合はリンパ管腫、リンパ管組織病変が離れた位置に複数ある場合や、病変が拡大、浸潤傾向を認める場合はリンパ管腫症としている。

ゴーハム病は、骨にリンパ管組織が浸潤することによって、全身の骨が進行性、破壊性に溶解する疾患である。肋骨、脊椎などの骨溶解によって胸水や腹水を起こすため、リンパ管腫症と同様の症状を呈する。内臓への浸潤はないとされているが、乳び胸を起こすなどリンパ管腫症と共通する点が多く、これらは厳密に区別ができないため、病名を並列で記載しているが、本来は別個の疾患である。

ISSVA 分類において、これらの疾患は Lymphatic malformation, LM に分類された。

リンパ管腫症及びゴーハム病は、「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」に詳細な診断基準が示されている他、リンパ管腫症／ゴーハム病（指定難病 277）[19]として指定を受け、指定難病として当ガイドラインに加えて細分類診断基準が記載されている。

指定難病に示されたリンパ管腫症／ゴーハム病の診断基準は、以下のとおりである。臨床所見、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にて診断される。

＜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。

3）リンパ管拡張症

リンパ管拡張症はリンパ管の狭窄・閉塞に基づくリンパ管内圧の上昇や先天性の弁不全の結果、リンパ管の著明な拡張とリンパ液の漏出をきたす疾患と考えられており、リンパ管拡張症をリンパ管腫症、リンパ管腫と明確に分ける診断基準はない。また、リンパ管拡張症のうち、腸管壁内のリンパ管で起こる「腸リンパ管拡張症」は小児慢性特定疾病に指定され、診断の手引き[20]が示されている。

なお、ISSVA 分類の LM の中で central conducting lymphatic anomaly (CCLA), channel-type とされている。

4）その他のリンパ管疾患

リンパ管疾患には、前述のリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症の他に原発性リンパ浮腫、がん治療後などに続発する二次性リンパ浮腫も含まれるが、PI3K/AKT/mTOR 経路との関連については不明である。

2.5.1.2.3.2 血管疾患等の臨床的／病態生理学的側面及び診断

1）血管内皮腫、房状血管腫

カポジ型血管内皮腫及び房状血管腫は異なる疾患ではなく連続する一つの疾患と考えられている[10]ことから、本項では区別せず記載した。また、血管内皮腫については、カポジ型血管内皮腫と偽性筋原性血管内皮腫について記載した。

・カポジ型血管内皮腫及び房状血管腫[1,11,21]

カポジ型血管内皮腫は、約半数は生下時に存在し、多くは 1 歳までに発症する。発生頻度は 100 万人あたり 9 人と稀な疾患である。臨床所見として、皮膚の色調変化、筋肉痛、関節の可動域制限などが認められる。70%にカサバッハ・メリット現象を合併する。四肢、体幹部の皮膚から皮下組織に好発するが、後腹膜や縦隔などの深部にも発生することがある。腫瘍は浸潤傾向が強く、複数の組織間を超えて広がっているケースが多い。とくに筋肉へ進展する場合や後腹膜発生例でカサバッハ・メリット現象を合併しやすい。

房状血管腫は、5 歳未満の発症が 60～70%を占め、25%が 1 歳以前の発症とされるが、50 歳以上での発症も経験される。頻度や性差はこれまで報告されていない。四肢や体幹に生じることが多く、小さな赤色斑、丘疹、結節から始まり、次第に増大し典型的には集簇性の浸潤局面を形成する。時に局所の圧痛とともに多汗、熱感、多毛などを認める。約 10%には自然消退がみられ、特に乳幼児期までに発症した小型の病変にその傾向が強い。一方で合併するカサバッハ・メリット現象は致死的となりうる。

ISSVA 分類ではカポジ型血管内皮腫と房状血管腫の関連性が示唆されており、WHO 分類でも同じスペクトラムの腫瘍として扱われている。いずれもカサバッハ・メリット現象を惹起しうる脈管腫瘍であり、カサバッハ・メリット現象を伴う症例では、致死的な凝固異常が起こることから、予後不良である。カサバッハ・メリット現象は、小児期、特に新生児期から乳児期のカポジ型血管内皮腫又は房状血管腫に合併して起こる重篤な血小板減少（血小板数 1 万/μL 以下）と

播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation；DIC)を呈する疾患で、出血や多臓器不全などによって致命的になることがある[11)]。カポジ型血管内皮腫及び房状血管腫は悪性腫瘍ではないため、抗癌剤や放射線治療が有効ではない。また、皮下などの正常組織内に浸潤する場合が多く、さらにカサバッハ・メリット現象による出血傾向のため、ほとんどの症例で切除術は施行困難である。

血小板減少やDICに対し、頻回の血小板輸血や凝固因子の補充を必要とするだけでなく、腫瘍に対する様々な積極的治療を行うにもかかわらず、有効性が乏しく、長期にわたる大量ステロイドや放射線による晩期合併症（成長障害や二次癌など）のリスクがあり、乳幼児期は非常に問題となる。また、出血や感染、多臓器不全などによる死亡率も20～30%に及ぶ。カサバッハ・メリット現象が治まった後、腫瘤は時間をかけ退縮するが、瘢痕化した組織や皮膚の変色によって著しい醜状が遺ることが多い。

・偽性筋原性血管内皮腫[22)]

偽性筋原性血管内皮腫は、極めてまれで、カポジ型血管内皮腫とは病理的に異なる脈管腫瘍であり、通常20～50歳の若年男性に認められる。この腫瘍は、中等度に侵攻性の局所的な拡がりとまれに遠隔転移病変を伴う中悪性度腫瘍を特徴とする。また、豊富な好酸球、細胞質、及びケラチンと内皮マーカーの共発現を伴う丸々とした紡錘細胞及び類上皮細胞のゆったりとした束により特徴付けられる。この腫瘍の病因は不明であ。患者の70%で多病巣性病変が発生する。真皮、皮下組織、及び骨が病変部位となる。患者は通常、疼痛又は軟部組織の腫瘤を呈する。

2）静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群[1,12,23)]

静脈奇形は全身にびまん性連続性に発症する腫瘤性の静脈形成異常である。脈管奇形の44～64%に相当し、最も頻度が高い。形態的には嚢胞状、静脈瘤状、拡張静脈様の管腔様構造、海綿状と様々な形態を呈することが知られている。静脈奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。単一組織内で辺縁明瞭に限局するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害を引き起こす。

先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。発症は出生時から認めることが多いが、乳児期では奇形血管の拡張度が少なく、小児期での症状初発も稀ではない。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。進行に伴い、奇形血管内結石、血液凝固障害、疼痛、感染などが増悪し、高度の感染、出血、心不全は致死的となる。

頚部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い血液凝固異常や心不全、致死的出血などをきたす。前頚部に病変がある場合には気管切開すら困難であり、摂食・嚥下困難、顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変を伴う場合には、腫瘤形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈する。