

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09773

研究課題名（和文）筋肉内静脈奇形モデルを用いた新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel treatment using an intramuscular venous malformation model

研究代表者

和田 仁孝 (wada, yoshitaka)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10460883

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：近年、静脈奇形組織の血管内皮細胞に関する研究により変異報告や関連する静脈奇形の異種移植モデルも報告されている。本研究では、このモデルを改良し発展的なモデルである *in vitro* マウス微細血管系モデルを作成し、このモデルを用いて、さまざまな異常な形態を有する微細血管からの収縮、弛緩に作用する内在因子群、その作用を修飾するプロスタグランジンなどの複合的薬剤添付の効果を見出し報告した。また、臨床研究では静脈奇形に対するNd-YAGレーザーの病変内照射法による治療において病変の局在、性状により治療効果が異なることが分かり、本法の適応と限界について報告を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後、開発したマウス微細血管モデルを用いて、血管内皮細胞の周囲組織への影響を明らかにし、内皮と周辺平滑筋、ペリサイトによる効果、血管奇形の増悪への効果について種々の条件を *in vitro* で解析することにより血管の形態異常に伴う血管奇形における疼痛や生理作用の理解につながることが期待される。このことは難治性とされる血管奇形の新たな治療法の開発に貢献できると考えられる。また、臨床研究の成果により静脈奇形に対する病変内レーザー照射法は、症例によっては、最善の治療法になりうると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In recent years, research on vascular endothelial cells in venous malformation tissue has led to reports of mutations and xenograft models of related venous malformations. In the present study, we have developed an *in vitro* mouse model of microvasculature, which is a modified version of this model, and using this model, we have found and reported the effects of a group of intrinsic factors acting on contraction and relaxation of microvessels with various abnormal morphologies, and the effects of complex drug attachments such as prostaglandins that modify these effects. In a clinical study, we have treated venous malformations with laser irradiation within the lesion and found that the therapeutic effect varied depending on the localization and type of lesion and reported on the indications and limitations of this method.

研究分野：病変内レーザー照射

キーワード：病変内レーザー照射 静脈奇形 微細血管系モデル

1. 研究開始当初の背景

血管奇形は血管の異常な形態の形成と拡張を特徴とする先天性疾患であり、長年にわたって拡大し、外観の醜形、血栓症、出血、疼痛を引き起こす。比較的小さく体表に局在する症例から巨大で周囲組織に浸潤し長期にわたり患者の生活の質(QOL)を損なう難治症例までみられる。外科的手術では完全切除することが推奨されているが、一方、病変の境界が不明瞭な症例では術後の出血、再発さらには疼痛の増強や手術創の醜形瘢痕が問題点として挙げられる。これらのことより静脈奇形に対する治療は硬化療法が第一選択となっている。しかし、手術や硬化療法に対して治療抵抗性の病変が存在し、重篤で深刻な経過をたどる場合がある。本研究では難治性とされる筋肉内静脈奇形に注目した。筋肉内静脈奇形は四肢で最も頻繁に発生し、最も多い症状は疼痛(自発痛、圧痛、運動時や起床時などの疼痛)で、その他に神経症状(しびれ、知覚低下など)、腫脹(運動で増大する)などがみられる。ときに疼痛による関節可動域制限から関節拘縮や廃用性障害をきたすことがありQOLを著しく阻害するため、治療介入が必要となる。

治療はまず、病変内の血液貯留腔を虚脱させ、微小血栓形成を予防する目的で、弾性ストッキングによる圧迫療法と抗血小板薬療法を行う。無効な症例に対しては、次の手段として手術療法や硬化療法が選択される。病変部を完全に除去できれば、手術が好ましいが、深部病変であることやびまん性の浸潤のために手術不可能なことが多い。さらに手術は侵襲性の高い手技であり、重大な合併症を引き起こす可能性がある。一方、硬化療法は低侵襲であるが皮下に発生する静脈奇形と比較して治療効果が不良とされており、また、踏み込んで硬化療法を行えば周囲筋肉への硬化剤による障害(神経障害、永久的な筋肉組織の線維化、瘢痕)を来し、関節拘縮を助長する可能性が高い。筋肉内静脈奇形に対する硬化療法は、疼痛などの自覚症状の改善を示すという文献が散在されるが、硬化治療後の筋肉内静脈奇形の体積に有意な変化が見られたという報告はない。そのことより、周囲の筋肉の収縮が治療効果を減弱させるように働いている可能性が考えられるが証明されていない。

また、静脈奇形に対してNd-YAG(ネオジウム・イットリウム・アルミニウム・ガーネット)レーザーを用いた病変内照射法(ILP: Intralesional Laser Therapy)による治療があるが、その有効性は証明されているものの、適応と限界について報告がなく、まだ一般的には静脈奇形治療の選択肢の一つになっていない。

2. 研究の目的

(1)静脈奇形解析の前段階として重要と考えられる微細な血管系血管洞を含む explant 培養系を開発することとした。続いてNd-YAGレーザーを用いたILPを行い、血管内皮細胞、周囲筋肉組織への影響を明らかにする。

(2)静脈奇形に対するNd-YAGレーザーを用いたILPの適応と限界について検討をする。

3. 研究の方法

(1)静脈奇形解析を効率良く行うための動物モデル調整は、世界的に見ても希少であるので継続して取り組む。本研究ではユニークかつ遥かに効率よく培養実験が可能である微細な血管系である血管洞を含む explant 培養系をまず開発することとした。血管洞は、脾臓や肝臓、生殖器に存在し微細血管が集積した組織構造である。脾臓においては生理的な状況では増血機能に病態では、機能不全に加えて過剰な血液供給に伴う血管系過形成も示すので、そのユニットである血管系血管洞の培養は、効率よく血管系奇形を解析できる培養試料と考えた。

続いてNd-YAGレーザーを用いたILPを行い、血管内皮細胞、周囲筋肉組織への影響を明らかにする。

(2)当施設でNd-YAGレーザーを用いたILP(図1)を行った25名を対象(表1)に術後評価を合併症の有無 病変縮小率(最終治療6カ月目のMRI) 1, Excellent 90-100% 2, good 50-89% 3, moderate 20-49% 4, poor 0-19% 患者満足度アンケート(1, Extremely satisfied 2, Satisfied 3, Dissatisfied 4, Extremely Dissatisfied)の項目で行った。

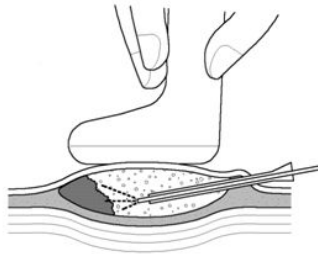


図1 レーザーを用いた病変内照射

(Miyazaki et al. Int J Oral Maxillofac

Surg(2013)より引用)

Variable	EVM		Total
	Limited	Infiltrating	
Mean diameter,cm			
Number of sessions	1(6)	1(9)	1(15)
	2(2)	2(6)	2(8)
		4(2)	4(2)
Number of passes			
Follow-up, months			18
Symptoms and signs			33
Pain			11
Resolved	3	8	11
Markedly improved	3	7	10
Heavy sensation			4
Resolved			4
Markedly improved			3
Limited range of motion			2
Resolved			2
Markedly improved			2
Hemorrhage			3
Resolved			2
Markedly improved			2
Swelling			8
Resolved	8	17	25
Markedly improved	8	8	16
Deformity			14
Resolved	8	15	23
Markedly improved	8	11	19
Markedly improved			4
MRI or US Assessment			
Excellent	8	3	11
Good			10
Moderate			2
Poor			2

表1 対象

4. 研究成果

(1) マウス血管洞を成体マウスより採取し、無血清培地で実際に培養可能であることを示した。将来の drug screening を念頭にホルモン系やプロスタグランジン添付効果を明らかにした。(申請者含む共同研究 RMB 2023)

(2) 25名の患者に対して、のべ39回のILPをおこなった。いずれの症例もレーザー治療は、安全に施行できた。合併症 潰瘍形成を肩、指の症例で認めた。(5%、2/39)いずれの症例も軟膏処置で治癒した。また知覚障害を足底、前額部の症例で認めた。(5%、2/39)足底の症例では足趾の知覚障害が残存したが、前額部の症例では知覚障害は消失した。病変縮小率ほとんどの症例で、照射部位の病変は著しく縮小し整容面での改善が得られたが、2例で病変縮小率がpoorであった。それらは背部の筋肉内の症例であった。そのうち1例は術前の画像検査で病変内に間質成分を多く認めた。(表2) 患者満足度アンケート2例を除き Extremely satisfied、Satisfiedであった。(表2) Extremely Dissatisfiedの2例は縮小率がPoorであった背部の症例と潰瘍形成の認めた指の症例であった。背部の症例では、照射した部分は縮小しているが、周囲に病変が広がっていた。指の症例では、病変が皮膚の浅いところまであり、治療後も出血を認めたため、最終的に切除手術と皮弁による再建を行った。

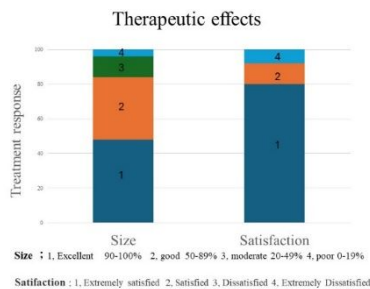


表2

体表に近い病変では、整容面の改善が治療の目的であることが多く、患者の気になる部分を確実に縮小させることができる ILP は患者満足度が高く安全な方法である。一方、深部病変で皮膚、皮下脂肪が厚い部位では、ファイバーの先端を病変内に誘導することができて繊細に移動させて照射することが困難であり、効率的にレーザー照射するためには、皮膚切開をするなどの工夫が必要となる。また、間質成分が多い症例では、レーザーの効果が不良であり縮小は期待できない。そのため体表に近い病変では用手的に圧縮させることができるが、深部の病変では MRI や超音波検査にて間質成分が多くないことを事前に確認することが適応を決める上で重要である。

疼痛症状が主な四肢・体幹の病変では病変を縮小させることで疼痛が軽減することで満足度は高くなっているが、症例が少なく評価できない。今後症例を重ねて検討する必要がある。以上のことより適応をきちんと考慮することで ILP は、静脈奇形に対する治療の選択肢として手術、硬化療法に続く治療法の一つになりうると考えられた。また、手術や硬化療法に抵抗をせず病変に対しても治療効果が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kumegawa Shinji, Miyazaki Hidetaka, Sakata Yasuhiro, Uemura Kazuhisa, Ueno Kazuki, Wada Yoshitaka, Hyuga Taiju, Asamura Shinichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Lateral Thoracic Artery Can Stabilize Circulation in the Pectoralis Major Myocutaneous Pedicle Flap: Single-center, Prospective, Uncontrolled Case Series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open	6. 最初と最後の頁 e3860 ~ e3860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/GOX.0000000000003860	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ueno K, Tachibana S, Wada Y, Iwahashi Y, Murata S, Asamura S	4. 巻 2
2. 論文標題 Use of Intralesional Sodium Thiosulfate for Treating Recurrent Calciphylaxis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of surgical Wound Care.	6. 最初と最後の頁 104-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Uemura Kazuhisa, Kanno Seiji, Shimoe Takashi, Kojima Fumiyoshi, Murata Shinichi, Kusuvara Hirohisa, Wada Yoshitaka, Asamura Shinichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Function-preserving Surgery for Femoral Sarcoma by "In Situ Preparation" Technique with a Free Flap	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open	6. 最初と最後の頁 e3398 ~ e3398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/GOX.0000000000003398	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Uemura Kazuhisa, Shirakawa Yuji, Nishioka Toshihiko, Wada Yoshitaka, Yamada Gen, Asamura Shinichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Loss of Lower Eyelid Bulge after the Reconstruction of Zygomatic Complex Fractures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open	6. 最初と最後の頁 e4398 ~ e4398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/GOX.0000000000004398	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asamura S, Wada Y, Tanaka S, Saika S	4. 巻 49
2. 論文標題 Study to the Effect of Involutional Blepharoptosis Surgery Using Objective and Subjective Parameters.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arch Plast Surg	6. 最初と最後の頁 473-478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Kazuhisa, Okuda Katsuya, Ueno Kazuki, Kumegawa Shinji, Wada Yoshitaka, Asamura Shinichi	4. 巻 34
2. 論文標題 The 'Invisible Lazy-T' Procedure for Correction of Medial Ectropion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Craniofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 1540 ~ 1542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SCS.00000000000009270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 OKADA KEN-ICHI, KAWAI MANABU, HIRONO SEIKO, HAYAMI SHINYA, MIYAZAWA MOTOKI, KITAHATA YUJI, UENO MASAKI, KOBAYASHI RYOHEI, MIYAMOTO ATSUSHI, WADA YOSHITAKA, ASAMURA SHINICHI, YAMAUE HIROKI	4. 巻 42
2. 論文標題 Pancreatectomy With Artery <i>En-bloc</i> Resection for Pancreatic Neck/Body Cancer: A Single-arm Pilot Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 217 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15476	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Daiki, Fujimoto Kota, Kim Sang Woon, Lee Yong Seung, Nakata Masanori, Suzuki Kentaro, Wada Yoshitaka, Asamura Shinichi, Yamada Gen	4. 巻 22
2. 論文標題 Emerging structural and pathological analyses on the erectile organ, corpus cavernous containing sinusoids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12539	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nariyama Akihiro, Kumegawa Shinji, Shimoe Takashi, Sakata Yasuhiro, Ueno Kazuki, Wada Yoshitaka, Asamura Shinichi	4. 巻 2023
2. 論文標題 Bilateral Ischial Defect after Treatment of Pressure Ulcers in a Patient with Spinal CORD Injury: Case Report	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Plastic and Reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.53045/jprs.2023-0028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Hidetaka, Kumegawa Shinji, Kudo Toshifumi, Wada Yoshitaka, Ueno Kazuki, Takahashi Yasuhiro, Tanaka Kae, Asamura Shinichi	4. 巻 92
2. 論文標題 Practicality and Hemodynamic Advantage of Microvascularly Augmented Pectoralis Major Musculocutaneous Flap	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Annals of Plastic Surgery	6. 最初と最後の頁 533 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SAP.0000000000003830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 和田 仁孝
2. 発表標題 レーザー照射による静脈奇形の治療 - 治療抵抗性症例の検討 -
3. 学会等名 第131回関西形成外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坂田 康裕 (Sakata Yasuhiro) (90869489)	和歌山県立医科大学・医学部 形成外科・準客員研究員 (24701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山田 源 (Yamada Gen) (80174712)	和歌山県立医科大学・医学部 形成外科・特別研究員 (24701)	
研究分担者	朝村 真一 (Asamura Shinnichi) (20340804)	和歌山県立医科大学・医学部 形成外科・教授 (24701)	
研究分担者	楠原 廣久 (Kusuhara Hirohisa) (50388550)	近畿大学・医学部 形成外科・准教授 (34419)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関