

第31回 医療講演会 報告

2024年9月18日

特定非営利活動法人 日本血管腫・血管奇形患者支援の会

報告者：横山江里子

2024年8月4日(日)、第31回医療講演会がオンライン（Zoom）形式で開催されました。参加者はリアルタイムでの参加が21名、アーカイブ申込みが10名の計31名で、会員・非会員の内訳は会員22名（約70%）、非会員9名（約30%）でした。

今回、講師をお引き受けくださったのは、岐阜大学 大学院医学系研究科 小児科学教室の小関道夫先生です。ご講演は「ISSVA2024 報告～最新トピックスの紹介とこれから」と題し、小関先生が参加された血管腫・血管奇形の国際学会において最も注目された研究や話題を中心に、私たち患者や患者家族にも分かりやすくお話をさせていただきました。

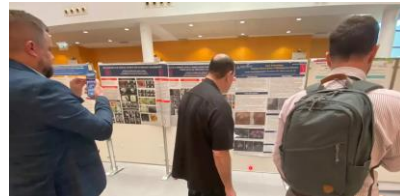
以下に主な内容をご報告いたします。

<ISSVA World Congress 2024について>

- ・ISSVA世界会議2024は、血管腫・血管奇形（Vascular Anomalies）に関心のある医師、科学者、医療提供者などが集まる国際学会。今回はスペインの首都マドリッドで2024年5月7日から10日まで開催された。
- ・日本からは、10人ほどの医師が参加。日本血管腫血管奇形学会の理事長である信州大学の杠俊介先生や、和歌山県立医科大学の神人正寿先生、若手形成外科医の岡山大学の加藤基先生なども参加されていた。
- ・世界会議は4日間あり、1日はPrimer Day（講習会）といって全体像やトピックスが取り上げられる。残り3日は様々な疾患について発表などを行う。小関先生ご自身は今回、ポスター発表を行われた。
- ・参加者は700名ほどで、口演が90件、ポスターが250件だった。
- ・企業や患者支援団体も出展していて、例えばリンパ管奇形の団体などが来ていた。

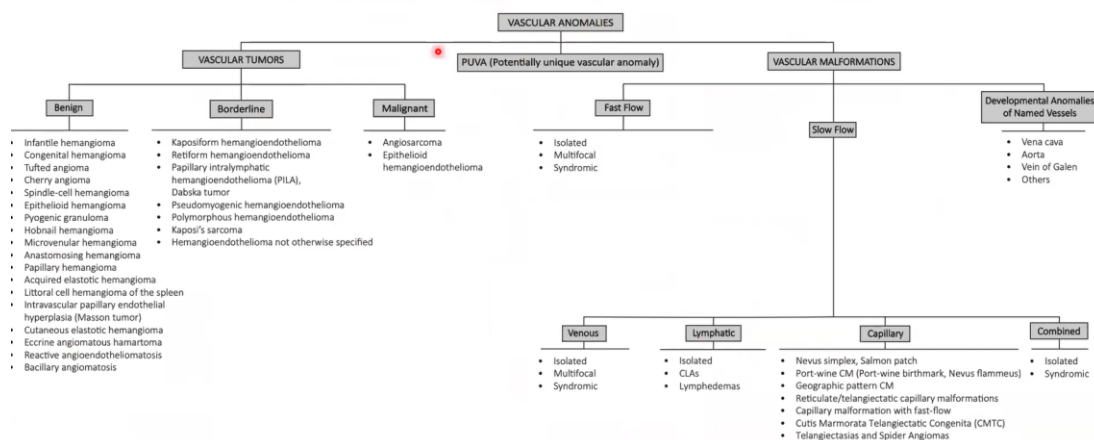
<ISSVA 分類の改定について>

- ・血管腫・血管奇形の国際分類であるISSVA分類を、今、遺伝学に基づいた分類に変えようという流れがある。



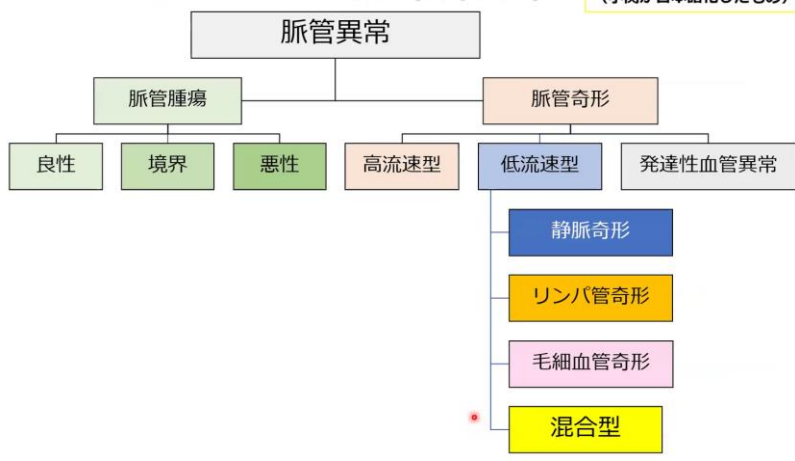
- ・ 2023 年に提案された分類は、血管奇形を「流速」で分けていた。これは RAS、MEK などの原因遺伝子による速い流速の血管奇形、PI3K などの原因遺伝子による遅い流速の血管奇形、というふうに原因遺伝子の経路にできるだけ合わせた形になっていたが、リンパ管腫症など原因遺伝子が同じでも分類が別になっている疾患もあり、少しわかりにくかった。
- ・ 2024 年に新しく提案された分類は、腫瘍の部分はそのまま、血管奇形の部分がやはり流速で分かれているが、特に低流速のところ原因遺伝子に従ってより整理され、これまでよりもシンプルになった。(以下に資料転載)
- ・ これが最終形と言えるかどうかはまだわからない。ISSVA のホームページでは、分類表はまだ 2018 のままで更新はされていない。

2024年に新しく提案された “ISSVA分類”



“新ISSVA分類（日本語版）”

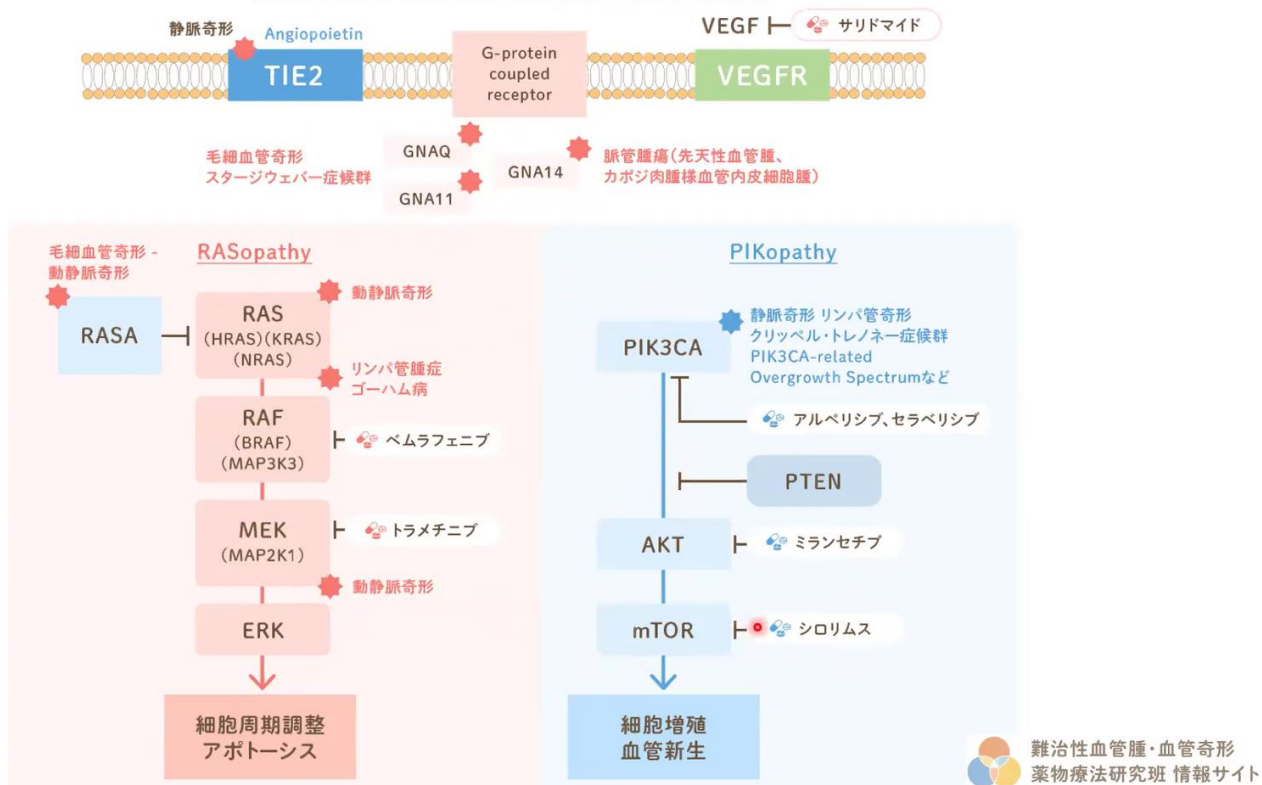
(小関が日本語化したもの)



<今回のトピックスについて>

- ・ 今回、タイトルに「遺伝子・分子標的薬」の記載があった演題が非常に多く、流れとしては遺伝子分析を中心に研究をしているところが多くなっている。
- ・ 遺伝子・分子標的薬のトピックスの話の前に、疾患と原因遺伝子、薬の関係を知っておくと話がわかりやすい。(以下に資料転載) 分子標的薬とは、原因遺伝子の働きを抑える薬で、小関先生が研究されている mTOR (エムトール) を抑えるシロリムスもその一つ。

遺伝子からタンパク質合成と病気



- ・海外トピックス①：イェール大学で新しく開発された mTOR 阻害剤を用いた低流速型脈管奇形（上の図の水色部分）の塞栓術。これは mTOR 阻害剤を局所に留まらせるような液状のものにして打ち込むという新しい方法。2 年前に初めて報告があったが、今回は 25 例に 33 回やった結果の報告で、臨床的に全例で効果があったとのこと。重大合併症はなく、副作用はシロリムスと同じ口腔アフタ性潰瘍、頻度は 20%と低い。
- ・海外トピックス②：ブレオマイシンという日本では保険が通っていない抗がん剤を用いた低流速型脈管奇形への電気硬化療法。これは硬化療法を普通にするだけでなく、電気を通すということをやっており、安全かつ非常によく効いたという報告だった。小児の方がよく効き、合併症としては皮膚の腫脹や壊死が 10%ほどだったが、時間が経てば回復したとのこと。
- ・海外トピックス③：ボストン小児病院が行っている金ナノシェルを使ったマウスでの光温熱療法による静脈奇形の焼灼の研究。光温熱療法は光を打ち込んで患部を壊死させる治療で、そこに金ナノシェルを一緒に打ち込むことによって効果を高めている。
- ・海外トピックス④：動静脈奇形に対する MEK 阻害剤のセルメチニブとトラメチニブの投与。2 施設報告があり、1 施設はボストン小児病院。2 年前の報告では 10 例中 9 例に有効性を認めたがかなり副作用が強いという印象であったが、今回は 13 例の研究で、完治が 4 人、改善が 8 人。小児の患者、顔の患者が多かった。トラメチニブの方が高い効果が出ており、セルメチニブの方が副作用の少ない印象。副作用は皮膚症状が多い。もう 1

施設はベルギーの先生で、標準的な治療が効かない動静脈奇形の10人に、1年間投与して中止し、2年ほど観察をした報告。ほとんどが頭頸部の患者で、8人が有効だった。ただし中止後1年半ほどで再燃。治癒はしないが、画期的な治療薬だと期待できる。

- ・海外トピックス⑤：動静脈奇形の患者へのサリドマイドの投与。2022年には、ベルギーで18例投与の全例改善という報告があった。今回は10例に対し、術前に塞栓術を行った上で部分切除・完全切除の手術を行い、手術前から術後にかけてサリドマイドを継続投与したところ、再燃もなく非常によいという結果が報告された。サリドマイドは催奇形性があることで日本では使われなくなっていたが、特に血管新生を阻害するので多発性骨髄腫に効くと見直されている。現在、藤本製薬さんがオスラー病でサリドマイドの治験をやっている。

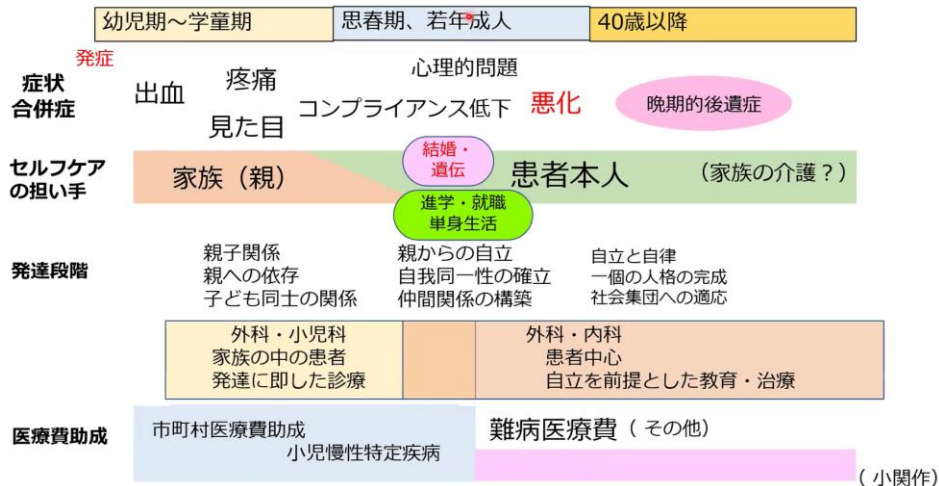
<患者さんに直結する研究を…遺伝子解析、新薬の開発について>

- ・遺伝子が異常だとタンパク質合成で異常が起こり、それが疾患を引き起こす。遺伝子治療は体の異常な細胞を根本的に治療することで、分子標的治療は正常な細胞は攻撃せず、異常な細胞だけを攻撃して治療すること。また、子どもに遺伝する遺伝病は生殖細胞変異で、病気の部分だけが異常な体細胞変異は遺伝しない。
- ・この体細胞遺伝子の変異を同定することが診断には大事で、あわせて治療薬選択や治療効果の参考になる可能性があるが、日本国内ではまだなかなかできていない状況。
- ・遺伝子解析は、手術で切除したところや皮膚生検で採った疾患部分をPCR検査で調べる。これを遺伝子パネル検査という。(今、がんはこの遺伝子パネル検査が一部保険適用になっていて、保険診療内で56万円。3割負担の場合は16万8千円の自己負担)
- ・脈管異常の遺伝子パネル検査は、がんのパネル検査と同じように行う。脈管異常の研究費としてやろうとすると、16検体で約80万円(1検体5万円くらい)の費用が必要。
- ・こういった研究を進めていくことは研究費の問題などもあり、なかなか難しい。主要国の研究開発費を見ると、日本はTOP3のアメリカ、中国、EUの半額以下。またTOP3は研究費が毎年大きく伸びていっているのに対し、日本は伸び率が低い。研究が進まなければ論文の数も伸びず、こちらもアメリカ、中国に大きく差をつけられている。
- ・一方、治験を行うことは研究以上に難しい。お金と時間がかかり、売れる見込みの薬でないとできない。製薬会社さんとの繋がりも非常に重要になる。
- ・治験には、製薬会社などが行う「企業治験」と、企業がなかなか手を出せないような場合に医師が厚労省からお金を取ってきて行う「医師主導治験」がある。その他には、「先進医療」と「患者申出療養」という仕組みなどがある。
- ・小関先生は、患者さんが使える薬の可能性を広げられるよう、情報を日本中の医師で共有しながら新薬の開発に向かっていきたいとのこと。患者側から要望をあげていくことも大切だとのことだった。

<小児科医、専門医としての診療支援について>

- ・小関先生は、脈管異常のほかにも小児がんを専門で取り組んでいる。
- ・ご自身について、お父様を食道がんで亡くした経験から悪性腫瘍に進むことも考えたが、ちょっと怖いなと悩んで、子どもが好きなことから小児科医の道を選ばれたとのこと。また、X-JAPANのhideが好きで、hideは「Make a Wish」(20歳まで生きられない子どもの夢を叶えるという団体)に協力して活動していることから、同じことはできないけれどがんの患者本人やご家族に寄り添える仕事をしたいと、小児がんを専門にされたとのこと。
- ・小関先生は、特に小児・AYA世代(思春期~若年成人世代)の支援に取り組んでおられ、「がん教育」の外部講師として子どもたちに教えている。がん検診やワクチン接種の大切さ、治療や病気になった方への配慮などの話から、最終的には命や健康の大切さ、難病患者を含む多様な人への理解ある社会を目指した方がいいよねというような話をされているとのこと。子宮頸がんワクチンの推奨についても力を入れているそう。
- ・また小関先生は、小児科から成人医療に移行するプロセスをサポートする「移行期医療支援」についても積極的に取り組んでおられる。これは、子どもたちが治療の主体は自分であると学び、自分の病気のことや必要な治療を理解し、自分で健康管理や治療の意思決定をできるようにすることを目指すもので、支援ツール(「フォローアップ手帳」やアプリ)も開発されているとのこと。
- ・この移行期医療支援について、小関先生は脈管異常の患者さんの場合をイメージしたのも作ってくださった。(以下に資料転載)

“難治性脈管異常”患者の成長とトランジション



- ・移行期医療支援は海外ではかなり進んでおり、お手本となるガイドブックなどもある。
- ・日本でも「小児期発症慢性疾患をもつ患者のための移行支援・自立支援情報共有サイト」(<https://transition-support.jp/>)というサイトがある。この中に、日本小児遺伝学会が作成した「先天性異常疾患の年齢別診療の手引き(45疾患)」(<https://raredis.nibiohn.go.jp/malformation/>)が



掲載されており、そこに「クリッペル・トレノーネイ・ウェーバー症候群の生育手帳」というツールも掲載されている。小関先生が内容を確認されたところ、日本血管腫血管奇形学会とは関わらずに作った？と思われる部分もあったが、うまく活用していけるのではとのこと。

- ・またアメリカにリンパ管腫症とゴーハム病の患者団体 LGDA (<https://lgdalliance.org/>) がある。ここは寄附もたくさん集めて、研究者への研究費賦与など世界中で活動を展開している団体で、医療者向けの相談、患者相談、疾患の説明書、質問集など多様な活動をしている。先日この団体から小関先生に疾患の説明書の日本語訳の依頼があった。PAVAにも同様の依頼が来ていたので、PAVAを介して小関先生が日本語訳を行った。



- ・また、小関先生のシロリムスの研究班では、患者市民参画 (PPI) で 16 名の人々が参加してホームページを作成された。このように、今後も様々な人に協力してもらって、患者目線でわかりやすく実用的な情報を発信していきたいと考えているそう。
- ・最後に、30 年脈管奇形に携わってこられたフリーデン先生の記念講演についてお話があった。フリーデン先生は、“I wish I had Cancer” 「私はがんだったらよかった」と患者さんに言われた。これはどういう意味かということ、「がんなら先生はどう治療すればいいかわかっている。(けれど脈管異常だからそれは難しい)」ということ。多くのがんはエビデンスに基づいた治療が受けられるが、ほとんどの脈管異常は治療法がない。リソースも研究費もがんの方がはるかに多く、難病に対する研究とその支援が必要だと小関先生は感じられたとのことだった。

<質疑応答>

Q：海外で先行しているトラメチニブと、サリドマイド、日本で使えるようになるとするならばどちらの方が近い距離にあるのか？サリドマイドは我々の世代だと「典子は今」の映画の怖い印象のある薬だが…。

A：希望的観測で言うと、トラメチニブが海外で使われてデータが集まり論文としてきちんと発表されていけば、日本でももう少し進むと思う。サリドマイドはオスラー病の治療が進んでいるので、もしかしたら早く使えるかもしれないが、やはり非常に慎重になるのではないと思う。オスラー病以外にはさらに難しいかもしれない。藤本製薬さんには、なんとか次は AVM だとお願いはしているものの、安全性がある程度世界で確認されないと、日本はなかなか厳しいのではないかと。

Q：遺伝子解析はどうやったら進むのか、単純にお金だけの問題なのか。例えば患者支援団体として何かでいる動きがあるのか、教えていただきたい。

A：脈管異常で遺伝子解析をやるならば研究でやるしかない。そうすると診断と治療には結びつかないが、研究であればうちでやりますという先生とお金があればできる。とは

いえ、その研究費がなかなか取れない。例えば、寄附のような形で研究費を設置するとか、クラウドファンディングを募るとか、そういうのも一つの方法。

Q: ISSVA での症例の治療法の中で、日本でも実施されそうな方法はあるでしょうか？

A: 日本でも実施されそうなものは今のところはないと思われる。トラメチニブやサリドマイドは薬としてはあるので、もし海外でも保険が通ったとなれば日本でも動きやすい。ブレオマイシンを使った電気硬化療法やmTOR 阻害剤の液体による塞栓術などは、かなり大変だと思う。技術的にはシロリムスの液剤はおそらくないので、もしノーベルファーマさんが開発してくれたらすごくいいと思う。

Q: 子どもがリンパ管奇形と診断されている。遺伝子解析は早めに受けておいた方がよいのか？

A: 既にリンパ管奇形と診断されているのであれば、遺伝子解析を受けるメリットはそれほどないと思われる。シロリムスを使うという選択となり、治療方針は大きく変わらない。

Q: 私は子どもの頃に最初の治療を受け、その後、長い期間を経て最近やっとまた病院にかかりだしたので、移行も何もなかった状態だった。

A: 子どもから成人への移行支援の話をしたが、実は年齢はあまり関係ないと思っている。この疾患は最近わかってきたことも多いため、50代、60代でも「私の病気って本当はこれだったんだ」と知ることが多くあり、それは患者としての自立という意味で移行と同じだと感じている。そういうサポートができればと思っている。

今回は、ISSVA2024 の報告という最新情報から、患者の自立や移行支援といった疾患と向き合うための根幹的な話まで、幅広い内容を学び共有する機会となりました。

参加者からは、「mTOR 阻害剤を直接使った硬化療法や、光温熱療法による焼灼など、なかなか普通には得られないような情報を聞くことができ、本当にありがたいなと思った」「自分もがんを経験して現在は寛解状態にあるが、“I wish I had Cancer” の言葉はよくわかった」「子どもが患者なので、移行支援の話はとても勉強になった」などといった感想が聞かれました。

専門的な話も多かったのですが、小関先生が医療のプロではない患者や患者家族でもわかるようにスライドをまとめてくださったおかげで、ずいぶん理解しやすかったと思います。準備には相当な時間がかかったのではないのでしょうか。心より感謝いたします。

ISSVA は、来年はパリ、再来年はフィラデルフィアで行われる予定とのことです。今後の治療法や薬剤のさらなる発展に期待し、私たち患者支援団体も自分たちのできることを見つけていきたいと前向きな気持ちになれた医療講演会でした。

以上