

第 28 回 医療講演会 報告

2023 年 3 月 8 日

特定非営利活動法人 血管腫・血管奇形の患者会

報告者：池内美智子

2023 年 2 月 19 日(日)、東京都新宿区の関東 IT ソフトウェア健保会館で第 28 回医療講演会が開催されました。オンライン配信も同時に実施する初のハイブリッド形式で、参加者は現地 37 名、オンライン 22 名の計 59 名でした。新型コロナ感染症発生後、初の対面での開催となりました。

今回の講演会は以下の 3 部構成で行われました。

第 1 部『血管腫・血管奇形の医療：最近の話題』

信州大学医学部 形成再建外科教室 教授

杠 (ゆずりは) 俊介 先生

第 2 部『オーダーメイド弾性ストッキング展示

紹介』株式会社松本義肢製作所 営業部 部長

森田政友 様

第 3 部『希少疾病を対象としたドラッグリポジシ

ョニングによる新薬開発 ART-001 の経験から』

ARTham Therapeutics (アーサムセラピューティクス) 株式会社 代表取締役 CEO

大分大学医学部臨床薬理学講座 トランスレーショナル&クリニカルサイエンス研究室 特任教授 長袋洋 様



また、会場内では株式会社松本義肢製作所によるオーダーメイド弾性ストッキングの展示が行われ、様々な形のオーダーメイド弾性ストッキングと素材見本を手にとることができ、作成に関しての相談も受けることができました。松本義肢製作所からは取締役の鈴木昭宏様もお越しください、参加者からの質問などにご対応いただきました。



以下に詳細を記します。

【第 1 部】

『血管腫・血管奇形の医療：最近の話題』

信州大学医学部 形成再建外科教室 教授 杠 (ゆずりは) 俊介 先生

まず、日本血管腫血管奇形学会の理事長でもある杠先生から、血管腫・血管奇形の分類方法から最新の治療の動向まで、多数のスライドと共に非常に分かりやすくご講演いただきました。血管腫・脈管奇形疾患群の特徴として、多数の希少疾患と難病が含まれる疾患群であること、疾患



ごとの疫学的実態は把握しきれていないが、遺伝子異常が一部で見つかっており、年々発見が相次いでいること、などをご説明いただきました。講演の詳細は以下の通りです。

- ・ “血管腫” とは “海の生き物” といったレベルの幅広い呼び名であり、症状によってエンジェルキスや Stork bite など様々な呼び名があるが、脈管異常の集まりである
- ・ これまでは形成外科、放射線科、皮膚科、小児科、小児外科、血液科、病理科などの先生方が学会に参加されていたが、全身に渡る疾患であるため、近年は整形外科や血管外科の先生方も参加されつつある
- ・ 国際分類の ISSVA に従って整理すると、まず「腫瘍」である血管腫と「奇形」である血管奇形の大きく 2 つに分けられる
 - ▶ 腫瘍としての血管腫の代表的なものは、いちご状血管腫と呼ばれる乳児血管腫で、生後間もなく発症し、幼小児期に起こる。増殖期、退縮期、消失期の 3 期があり、血管内皮細胞の代謝回転が活発になり腫瘍のように増殖していく
 - ▶ 奇形としての血管奇形は、生下時から発症し、生涯続くものであり、血管内皮細胞の代謝回転は正常であるが、正常な血管の形を作ることができずだんだん膨らんでいく
 - ▶ 奇形はさらに血流によって単純なものと同様に分類される。単純なものには低流速の毛細血管、リンパ管、静脈、高流速の動脈があり、混合型には、動静脈瘻、動静脈奇形、毛細血管静脈奇形などがある
 - ▶ ISSVA の最新分類については、ISSVA のホームページで確認することができる
 - ▶ 最近では各疾患の原因遺伝子が解明されてきており、ISSVA 分類で青字で記載されている
- ・ 乳児血管腫について
 - ▶ 生後間もなく発症し、幼児期に消失するが、痕が残ることがある。以前はステロイド服用で縮小化を試みていたが、2008 年にボストンの学会でフランスの Labreze 先生が心臓病治療のために降圧剤のプロプラノロールを投与すると乳児血管腫が綺麗に退縮した例を発表されたのを契機に、プロプラノロールが治療薬として用いられることになった。日本ではマルホのヘマンジオールシロップが用いられている
 - ▶ 乳児血管腫の早期治療をおこなうべき病変としては、重要臓器や感覚器官に影響を及ぼす恐れのある病変や、整容面で醜状を残す恐れがある病変
 - ▶ 投与は入院管理下で行い、心臓の様子や血糖値などに注意を払いながら実施する
 - ▶ 乳児血管腫に対するプロプラノロール投与の有効性は非常に強く第一選択となるが、開始・中止時期、副作用と予防策についてはまだ議論の余地がある状態
 - ▶ 全身に 5 つ以上の乳児血管腫がポツポツある場合は肝臓に腫瘍があることが多いが、この場合

にも降圧剤内服により消失した例がある

▶乳児血管腫に対しての治療は、現在静観するか、プロプラノロール内服のほぼ二択

・先天性血管腫について

▶特殊なものに先天性血管腫があり、消失する RICH と残る NICH がある。NICH は非常に珍しい

・危険な血管腫について

▶カポジ様血管内皮腫は、血小板が減っていき出血傾向にあるため危険。早期治療が必要

・毛細血管奇形について

▶場所によって、サーモンパッチ（顔中心部分）、stork bite（首の後ろ）、エンジェルキス（唇）などと呼ばれる

▶レーザー治療が適応となる。顔面、頸部には効きやすいが、完全になくなるものではない

▶場合によっては切除手術や骨格矯正手術が必要になる

・リンパ管奇形について

▶PIK3CA (PI3K α) という遺伝子に問題があることによって発生することが分かってきている

▶嚢胞状のリンパ管奇形には溶連菌であるピシバニールが効く。保険適応。首回りの場合は腫れるので注意が必要

▶嚢胞状でもピシバニールが効かない場合はエタノールによる硬化療法を実施する。保険適応外。液が漏れないよう注意が必要

▶海綿状のリンパ管奇形には部分切除減量手術や口腔内炭酸ガスレーザー照射などを実施することがある

▶他に漢方薬（越婢加朮湯 28、黄耆建中湯 98）内服もあるが、最近シロリムスが保険適応となった。シロリムスゲルは治験進行中

・静脈奇形について

▶PIK3CA、TEK (TIE2) などの原因遺伝子分かってきている

▶内腔をとらえることができれば硬化療法が非常に効く。硬化療法後は一度固くなり若干腫れが出た後、ゆっくり消失する

▶広範囲に渡るものや神経に近い部分は切除術も適応となる

▶場所によるが圧迫ができれば効果あり。弾性着衣は保険による療養費補助なし

▶痛みが出やすいのでアスピリン内服や、低分子ヘパリン投与も行う。シロリムスはこれから

・動静脈奇形について

▶MAP2K1 などの原因遺伝子分かってきている

▶ステージが 4 つあり、紅斑、拍動・拡大、痛み・破綻・出血、心不全と重篤になっていく



- ▶切除や血流を落とした上での硬化療法などを行うが、痛みと出血のコントロールをどうやるかが重要。根治的な治療法はいまだにない
- ▶圧迫療法もあるが、痛みが増すこともある
- ▶メラノーマに使うような薬が動静脈奇形の分子標的薬として使えるのではないかとということが分かってきているが、ヒトへの応用はこれからの段階
- ▶以前は病変を完全切除して根治を目指すやり方もあったが、顔の半分が失われるなどの生活の質にかかわる問題が発生することもあるため、現在は病変コントロールによる QOL 維持が目標。どうコントロールするかは、数は少ないが複数の専門医の意見を聞いて判断してもらいたい

・症候群について

- ▶青色ゴムまり様母斑症候群は静脈奇形の多発。分子標的薬が効くのではないかと
- ▶パークス・ウェーバー症候群は動静脈奇形の多発
- ▶クリッペル・トレノネー症候群は静脈奇形の多発。四肢が肥大する
- ▶福祉の場面で患者が恩恵を受けられるように、二つの病名を合わせてクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群として登録されている

・物理的治療、組織・細胞治療から遺伝子治療へ

- ▶分子標的薬を使ったオーダーメイド治療が始まってきている
- ▶多施設広域での疫学調査やガイドラインの頻繁な見直しなどは必要

・日本血管腫血管奇形学会の活動について

- ▶硬化療法が保険収載となるよう、医師主導治験を実施。最終結果をまとめている段階であるが、安全に実施できるような手順の確立にも時間がかかり、国からの承認がすぐ下りるというわけではない
- ▶ホームページにて血管腫血管奇形の日本全国専門家マップを公開している
<http://plaza.umin.ac.jp/~jssva/pdf/facility3.pdf>
- ▶「奇形」という用語の見直しを実施。患者会アンケートでも抵抗感があるとの結果が出たが、医学的な用語として広まってきたところであるため、今変更することには混乱が予想されると判断
- ▶診療ガイドライン 2022（第3版）を近々公表予定
- ▶小児慢性特定疾病医療費助成制度として脈管奇形から7つが登録されている。指定難病では6つ登録されているが、小児慢性では部位の指定がなかった巨大リンパ管奇形、巨大静脈奇形、巨大動静脈奇形が部位を特定されており、青色ゴムまり様母斑症候群や原発性リンパ浮腫といった小児慢性では登録されていたものが登録されていないため、登録されるよう運動を続けている
- ▶静脈奇形に対する圧迫療法は療養費補助対象となるようクリッペル・トレノネー症候群に絞っ

て臨床研究を実施。結果申請前であるが圧迫効果があることは明白で、ストッキングは半年ぐらいでへたってくるのが分かっている

- ▶痛みと QOL の評価方法の基準作りを実施している
- ▶国際化取り組みを実施。海外での講演や日本で国際講演を実施。現在、ISSVA 会員の先生は日本に 10 名
- ▶患者アンケート結果により、新型コロナウイルスワクチンの危険な副反応はないことが判明

【第 2 部】

『オーダーメイド弾性ストッキング展示紹介』

株式会社松本義肢製作所 営業部 部長 森田政友 様

松本義肢製作所は愛知県小牧市に本社を、名古屋、静岡、長野（松本）に営業所を置いておられます。森田様は義肢装具士の資格を取得し、松本義肢製作所に入社されました。義肢装具士とは、医師の処方に従い患者さんの採型や採寸を行い、これを元に義肢装具を製作して病院などで適合を行う方のことです。2011 年に長野営業所勤務となられ、信州大学の杠先生とも一緒に血管奇形の患者用の装具を作ってられました。



今回展示を行っているオーダーメイド弾性ストッキングについてご説明いただきました。フランスの THUASNE 社の CICATREX（シカトレックス）という製品です。

・特徴

- ▶30～40mmHg 前後の圧がかかる
- ▶絹のような仕上り
- ▶平編みのため糸が平らで面であたり、均等に圧がかかる
- ▶装着が容易で速乾性に優れる
- ▶適応：熱傷・形成再建手術後、リンパ浮腫、エーラス・ダンロス症候群→脈管奇形の臨床実験で使用



・平編みのメリット

- ▶多様な形状のニーズに応じることができる
- ▶周囲径に対する伸長率の許容範囲が狭く、個人に合った理想的な圧力が生み出せる
- ▶運動時の圧力効果が大きい
- ▶生地が厚く安定感があり、丸まりにくい
- ▶通気性が高く蒸れにくく、吸水率が高い

・平編みのデメリット

- ▶各パーツを縫い合わせるため、縫い目がありファッション性にやや欠ける

ストッキング採寸用紙もスライド投影いただきましたが、首から下の体の各部分にとっても細かい間隔で線が引かれていました。採寸には義肢装具士の長年の経験が必要とのこと。どこにどれぐらいの圧をかけるかを医師の指示を元に決めていきます。

松本義肢製作所では、これまで長野で約 50、福岡で約 100、神戸で約 20 のオーダーメイド弾性ストッキングを作成されてこられたとのことです。

スライドでは多数のオーダーメイド弾性ストッキングの作成例を紹介いただきました。子どもでもオムツをしていたり、外しかけているタイミングであったりで月齢も様々ですが、その子にあった脱ぎやすさにも配慮がされていました。圧をかける場所も下半身のみならず上半身にも渡る場合がありますが、どこの場所においても、圧をかけたい場所には的確に圧がかかるようになっており、またストッキング自体がズレないように細かく長さを設定されていました。一人ひとりのニーズを的確に満たす、まさにオーダーメイドの製品でした。

【第3部】

『希少疾病を対象としたドラッグリポジショニングによる新薬開発 ART-001 の経験から』

ARTham Therapeutics (アーサムセラピューティクス) 株式会社 代表取締役 CEO

大分大学医学部臨床薬理学講座 トランスレーショナル&クリニカルサイエンス研究室

特任教授 長袋洋 様



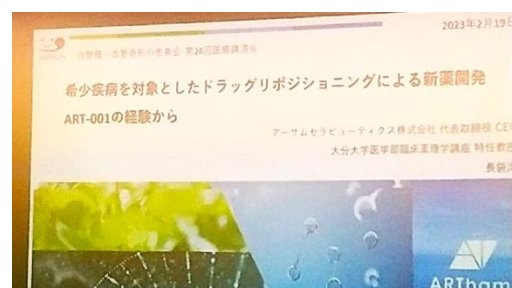
長袋様は 1996 年に武田薬品工業に入社され、2018 年に ARTham Therapeutics 株式会社を創業されました。2019 年からは大分大学医学部で臨床薬理学講座として創業の講義もされています。

1996 年から 2006 年まで大阪の武田薬品工業で研究員として新薬の研究開発に携わられた後、2006 年から 2007 年まではフロリダ州立大学で客員研究員として痛みの薬の研究を、2007 年から 2012 年までは製薬会社のメルク (ニュージャージー、ボストン) で研究員として新薬の研究開発に従事されました。2012 年から 2018 年までは再び神奈川県藤沢市にある武田薬品工業の研究所でシニアディレクターとしてドラッグリポジショニング部門の立ち上げから関わられ、この期間に ART-001 の基となる研究をされたそうです。それは、武田薬品工業では TAK-117 という呼び名でがんを対象に開発されていた化合物で、静脈奇形などの脈管奇形に効く可能性があるということで臨床試験が始まったものの、武田薬品工業の事業方針転換によりドラッグリポジショニング部門が閉鎖となったため、TAK-117 の脈管奇形の治療薬としての創業事業を続けるために退職して起業を決意。ARTham Therapeutics 株式会社を創業され、TAK-117 は ARTham の一番目の薬として ART-001 とその名を変え、開発が続けられたそうです。

ドラッグリポジショニングと ART-001 (TAK-117) の特徴・試験結果についての講演内容は以下の通りです。

・新薬の研究開発について

- ▶基礎研究に 2~3 年、非臨床 (動物) 試験に 3~5 年、臨床 (ヒト) 試験 (治験) に 3~7 年、承認申請と審査に 2~3 年、総期間で 10 年~17 年 (平均 15 年) かかる



- ▶臨床試験は第 I 相の健康な成人を対象とした薬の安全性や吸収、排泄などの確認、第 II 相の少数数の患者を対象とした効き目や副作用の調査、第 III 相の多数の患者を対象とした効果と安全性の確認に分かれる
- ▶総費用は 1000 億～2000 億円と膨大な時間と費用がかかる割に成功確率は 5%未満と大変な作業
- ・医薬品開発におけるドラッグリポジショニングやリパーパシングと呼ばれる手法は、既存の医薬品や開発段階で中止した化合物を当初の想定とは異なる疾患の治療薬として開発する創薬手法のことで、開発にかかる時間とコストを大幅に軽減できる
- ・ドラッグリポジショニングの実例として、レムデシビル（ギリアドサイエンシス社）はエボラ出血熱用の医薬品であるが、新型コロナウイルス感染症にも有効であるとなり使用されたというものがある。ヘマンジオール（マルホ社）も降圧薬であるが、乳児血管腫に使用されているためドラッグリポジショニングの例
- ・ドラッグリポジショニングは基礎研究から第 I 相の臨床試験までを省略できることから創薬の開発期間を大幅に短縮できる
- ・ART-001（TAK-117）の作用メカニズムは、低流速の静脈奇形やリンパ管奇形の遺伝子ルートの上流にある PIK3CA 酵素を阻害するため、その先の AKT、mTOR から血管・脈管が新生されなくなるというもの
- ・ART-001 の臨床試験の対象は難治性静脈奇形、リンパ管奇形、クリッペル・トレノネー症候群
- ・血管壁細胞などから生成されるタンパク質 ANGPT-1 の受容体の TEK に変異がある静脈奇形患者は 35%、その下の PIK3CA（PI3K α ）では 26%あり、クリッペル・トレノネー症候群では PIK3CA に変異がある患者の割合は 9 割以上になるという研究報告がある
- ・PI3K には α 、 β 、 γ 、 δ があるが、ART-001 は特に α の活性を阻害し、血管新生を抑制する
- ・ART-001 とシロリムスとの違いについては、シロリムスは PI3K の先の mTOR を抑制することで血管新生を抑制し、ART-001 は PI3K の中でも選択的に PI3K α を抑制することで血管新生を抑制する。シロリムスは B セル受容体の先の PI3K δ の先の mTOR も阻害するため、免疫機能の抑制が起こる
- ・ART-001 開発における課題と対策
 - ▶ドライシロップの開発により小児も対象に含めることができるようになった。薬物動態のばらつきも抑えられる
 - ▶がんでない病気の治験のために必要な追加の安全性試験を実施
 - ▶臨床研究により遺伝子変異の起こる割合は欧米人と比較して日本人患者も同じことを確認
 - ▶6 ヶ月の観察研究（薬物の服用なし）を実施し、MRI による病変体積の測定や、重症度、QOLなどを測定し、統計学的には観察前後で差がないことを確認
 - ▶第 I 相臨床試験で、ドライシロップにより血中濃度のばらつきが大きく軽減されることを確認
 - ▶第 II 相臨床試験では、観察研究を実施していることよりプラセボはおかず、35 名の被験者で



50mg（17名）と100mg（18名）を一日一回24週間服用。病変体積が投与開始前から20%以上縮小した患者の割合が50mg群で29.4%、100mg群で33.3%。観察研究では6.7%。痛み、QOLのスコアも50mg、100mg投与群のいずれでも有意な改善がみられた

▶安全性については、50mg、100mg投与群いずれかの10%以上の患者で悪心や口内炎などの副作用が認められたが、死亡例および治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった

※『「ART-001」第Ⅱ相試験結果の発表について』

2023年2月2日に科研製薬株式会社から発表

<https://ssl4.eir-parts.net/doc/4521/tdnet/2229248/00.pdf>

・ART-001の開発は科研製薬株式会社へ引き継がれ、第Ⅲ相臨床試験以降を引き続き開発、販売へと実施される

会場にはARTham Therapeutics 株式会社の方々の皆さまにも、ご家族と共に足をお運びいただきました。質疑応答の中で創薬に向かうモチベーションについての問いがありましたが、長袋様は、『待っている患者さんに薬を届けること、それは自分達にしかできないこと』であることをあげられ、医師との協力関係の下、新薬開発に向けて進めているとのことでした。非常に頭の下がる思いであり、感謝の念を抱かざるを得ません。

本日も講演いただいた皆様が、病気の治療、病状の改善といった共通の目標に向かってそれぞれとても重要な役割を担っていただいていると改めて実感しました。血管腫・血管奇形において治療法が徐々に変わっていることや、QOLの改善を目的とした治療も行われてきていること、分子標的薬の開発が進んできていることは、一重に皆様のたゆみない努力の結果であると感じます。その姿勢に感謝を申し上げるとともに、患者会としても貢献できることを考えていきたいと思っております。

以上