

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）
難治性血管腫・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

平成28年度 総括研究報告書

三村秀文 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授

研究要旨

本研究は血管腫・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、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とした。脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）および肝巨大血管腫の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定し、疾患に応じて日本形成外科学会、日本医学放射線学会、日本IVR学会、日本小児外科学会、日本皮膚科学会日本病理学会等の複数の学会の認定を受けることを目指した。

研究分担者氏名 研究所属機関名 職名

青木 洋子 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野 教授
秋田 定伯 福岡大学寄付研究連携形成外科学・創傷治癒学講座 教授
岩中 督 埼玉県立小児医療センター 病院長
上野 滋 東海大学大学院医学研究科小児外科学 教授
梅澤 明弘 国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター生殖・細胞医療研究部 センター長
大須賀慶悟 大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座放射線医学 講師
尾崎 峰 杏林大学医学部形成外科 准教授
小関 道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 併任講師
神人 正寿 熊本大学皮膚病態治療再建学 准教授
木下 義晶 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 准教授
倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科学教室 教授
黒田 達夫 慶應義塾大学医学部小児外科学 教授
佐々木 了 国家公務員共済組合連合会斗南病院形成外科 血管腫・血管奇形センター センター長
高倉 伸幸 大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野 教授
田倉 智之 一般社団法人受療者医療保険学術連合会 理事
田中 純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 教授
中岡 啓喜 愛媛大学医学部附属病院形成外科 准教授
新見 康成 聖路加国際病院 神経血管内治療科 部長・脳神経センター長
野坂 俊介 国立成育医療研究センター放射線診療部 部長
平川 聡史 浜松医科大学皮膚科学講座 准教授
藤野 明浩 国立成育医療研究センター・臓器運動器病態外科部外科 医長
松岡健太郎 北里研究所病院・病理診断科 医長
森井 英一 大阪大学大学院医学系研究科病態病理学講座 教授
力久 直昭 千葉労災病院形成外科 部長

A．研究目的

本研究は血管腫・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する。これらの疾患には長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう多くの難治性の病態が含まれる。旧佐々木班・三村班はISSVA分類をふまえて血管奇形・リンパ管奇形・混合型奇形についての研究を進め、血管腫・血管奇形診療ガイドライン・重症度分類・診断基準作成、疫学調査を行ってきた。同ガイドラインは日本形成外科学会・日本IVR学会と共同作成であり、公表されている。本研究では改訂を行い、皮膚科学会・小児外科学会等の他学会の承認を得ることを目指した。脈管奇形診断基準については前研究班が作成し平成25年までに日本形成外科学会・日本IVR学会に承認された。リンパ管疾患研究グループとの調整を行うことを目標とした。

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、臨床像や治療実態の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が整備されつつある。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た。

当研究班の対象疾患のうちリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病については以下の4点を研究期間内の目的とした。1、リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成。2、リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究。3、小児慢性特定疾患指定後の対応と難病指定への対応。4、情報の乏しいリンパ管疾患の情報を集約して発信する。

平成26年度は血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017の新規クリ

ニカルクエスチョン（CQ）案・推奨案を作成した。平成27-28年度は本格的な現ガイドラインCQの全体の改訂作業を行い、平成28年度に完成することとした。診断基準・重症度分類については平成26年度に「静脈奇形」、「動静脈奇形」、「混合型脈管奇形（混合型血管奇形）」、「リンパ管奇形（リンパ管腫）」、「リンパ管腫症・ゴーハム病」に対して作成され、疾患に応じて日本形成外科学会、日本IVR学会、日本小児外科学会、日本血液・がん学会、日本小児呼吸器学会に承認された。しかし指定難病検討委員会から対象疾患、重症度分類、診断基準の修正を求められ、修正を行い、指定難病に指定された。肝血管腫に関しては診療ガイドラインの作成を重点的に行う。

B．研究方法

研究班全体としての取り組み

1．診療ガイドラインの改訂（全員）

現在の「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」は2013年版であり、「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」として2017年春の改訂を目指した。2013年版のガイドラインは形成外科学会・IVR学会の承認を得たが、改訂にあたっては日本皮膚科学会・日本小児外科学会と連携し、多診療科の意見を十分反映させてコンセンサスを得ることとした。

ガイドライン作成は2014年に発表されたMindsのガイドライン作成方法「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」に従って作成した。資料1の通り、CQおよび推奨作成のためのガイドライン作成グループ・システムティックレビューチームは動静脈奇形・静脈奇形、混合型・症候群担当、毛細血管奇形、乳児血管腫担当、リンパ管奇形担当、基礎分野担当の4つのグループから成る構成とした。動静脈奇形・静脈奇形、混合型・症候群グループは主に形成外科医、放射線科医が担当、毛細血管奇形、乳児血

管腫グループは主に形成外科医、皮膚科医が担当、リンパ管奇形グループは主に小児外科医、形成外科医、小児科医が担当した。ガイドライン総説も作成し、上記疾患が対象疾患として含まれる。基礎分野は病理医、分子生物学研究者が担当している。こうして多領域専門医が作成し、多領域専門医のコンセンサスを得たガイドラインを作成することを目指した。

タイムテーブルは資料2の通りであった。平成26年度は診療ガイドラインの新規のCQ案・推奨案を作成した。平成27-28年度は最重要課題として本格的な全体の改訂作業を行った。ガイドライン案は平成28年12月に完成し、12月から1月にかけて7学会（日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本医学放射線学会、日本IVR学会、日本小児外科学会、日本病理学会、日本血管腫血管奇形学会）に査読を依頼し、患者会（血管腫・血管奇形患者会、混合型脈管奇形の会）の意見を伺い、またホームページ上でパブリックコメントを収集した。

2. ホームページによる情報提供および情報収集（三村）

血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013を掲載し、病理コンサルトについての情報提供を行った。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」草案のパブリックコメント収集を2016/12/26～2017/1/22に行った。

3. 肝血管腫・血管奇形研究（黒田、藤野）

肝血管腫のなかで低年齢に発症して呼吸循環障害や血液凝固障害などの重篤な臨床徴候を呈し、時に致死的な経過をとる一群の症例が知られ、「乳児巨大肝血管腫」としてこれまでの厚生労働科学研究班における調査結果などに基づき疾患概念の確立ならびに診断基準、診断の手引き、重症度分

類の策定を行い、学会承認を得てきた。加えてMINDSの診療ガイドライン作成の手引き2014年版に沿って、今年度は診断、治療、長期予後にわけてCQをあげ、PICO事象を併記し、ガイドライン策定に向けた文献のシステマティックレビューを行ったが、肝血管腫に絞ると疾患の希少性から大きな症例数での前向きな研究報告は検索できず、症例報告や後ろ向き研究などエビデンスレベルの低い文献を散見するにとどまることが今年度の研究で明らかになった。これよりガイドラインはCQ 推奨文方式の記述ではなく、今年度は総説として肝血管腫に関する章を仕上げ、日本小児外科学会ほか関連学会へ外部コメントを求めた。

4. リンパ管疾患研究

1. リンパ管腫症例調査2015（藤野、小関）

Web登録研究サイトの構築・維持・研究遂行、難治性度分類のvalidation&改善のための登録を行った。登録は田口班「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」、臼井班「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」の事業として行われ、当研究班は「協力」として関与した。

2. ホームページ拡充、一般への全国調査の情報公開を行った。（藤野、小関）

（倫理面への配慮）

全国調査に関しては先行して終了しており、本研究では登録されたデータを用いた。全国調査は複数の医療機関に依頼し、診療情報を調査・集計し、解析して患者数、実際の治療、予後、社会生活レベル等を明らかにし、現在の考え得る最善の診療指針を作成し、また医療全体における当疾患の位置づけを行うことを目的としており、従来の厚生労働省の「疫学研究における倫理指

針」「臨床研究に関する倫理指針」の適応範囲に合致する。集計されるデータは、「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等を用いない」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものである。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に準拠しており、プライバシーの保護、不利益・危険性の排除については特に厳守した研究計画を作成した。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

1. 「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（仮称）」作成（全員）

本件が平成27年度の最重点課題である。平成24年度に発刊された「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」の改訂作業を平成26年度より行っており、平成26年度は新規10個のCQを設定し、文献検索、システマティックレビューを行い、推奨案・解説案の試作を行った。平成27-28年度は現行の診療ガイドラインのCQに対して本格的な改訂を行った。対象となったCQは当初14個であった。ガイドラインは田口班「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究（田口智章代表）」、臼井班「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究（臼井規朗代表）」との共同作成となり、田口班CQ4個、臼井班CQ5個を併せ、計33個のCQとなった。

ガイドライン案は平成28年12月に完成し、12月から1月にかけて7学会（日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本医学放射線学会、日本IVR学会、日本小児外科学会、日本病理学会、日本血管腫血管奇形学会）に査読を依頼し、患者会（血管腫・血管奇形患者会、混合型脈管奇形の会）の意見を伺い、またホームページ上でパブリックコメ

ントを収集して修正を行い、平成29年3月に完成した。平成29年3月上旬時点で学会承認申請中である。

本研究報告書にガイドライン作成組織（資料1）、タイムテーブル（資料2）、スコープ（資料3）、ガイドライン目次（資料4）、ガイドラインサマリー（資料5）を掲載した。診療ガイドラインは300ページに及ぶため、総合研究報告書に記載した。

2. 指定難病調査票の修正（佐々木、秋田、尾崎、力久、大須賀、藤野、小関、三村）

当研究班から指定難病選定のための資料を提出した5疾患が指定難病に選定された。

- 277 リンパ管腫症/ゴーム病
- 278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
- 279 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)
- 280 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)
- 281 クリッペル・トレノネ-・ウェーバー症候群

（なお乳幼児肝巨大血管腫は指定難病に選定されたが、田口班「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」、黒田班「乳幼児難治性肝血管腫研究班」から情報提供が行われた。）

厚生労働省健康局難病対策課、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所創薬資源部の依頼で指定難病臨床個人調査票の修正を依頼され、修正を行った（資料5）。

3. 乳児巨大肝血管腫に関する研究

1) 文献検索、システマティック・レビュー

文献検索を行なった結果、肝血管腫を対象を限定した場合、Boston小児病院のグループから新たに従来の概念を後押しする論旨の報告が出されている事が分かった。その他はわれわれの研究班における本邦の調

査報告や、それを解説した総説のほか、数件の別のシリーズにおける後方視的観察研究の報告が見られたが、治療の有効性の比較研究などは見つけられなかった。新たな治療として、プロプラノロールに関する報告は多く見られたがいずれも対象が乳児血管腫など体表の病変であり、肝血管腫における前向きと比較研究は見つけられなかった。特に肝血管腫に対象を限定すると、後ろ向き研究でも大きなシリーズの報告はみられず、メタアナリシスを行なう事もできなかった。

2) ガイドライン(総説スタイル)

文献検索の結果をみて、システムティック・レビュー・チーム総括と議論の上、今年度作成するガイドラインは、CQ-推奨文型のものを作っても推奨度、エビデンスの強さとも極めて弱く、「推奨なし」と得ざるを得ないため、このようなスタイルでのガイドライン作成を断念した。これに伴い、システムティック・レビューに基づいた総説の形でガイドラインを作成した。

3) ガイドラインの承認

ガイドラインは、血管腫・リンパ管腫全体のガイドラインとして本疾患ともっとも関係の深い日本小児外科学会はじめ複数の学会に審議・承認を求めた。肝血管腫に関する部分では特に指摘された事項はなく、承認された。

4. リンパ管疾患の研究

リンパ管疾患分担者の多くが分担研究者となっている前述の他の2つの研究班(臼井班、田口班)を基盤とする頸部・胸部・腹部の9つ、当研究班において3つのCQに対して推奨文が作成され、全体で協議を行いつつガイドラインが編集された。最終的には、当研究班により年度末に発行される予定である。2, 「リンパ管腫症例調査2015」の一部としてWeb登録が開始され、約1700例の症例登録がなされた。現在データクリーニング作業が終了し解析が行われ

ている。いくつかの論文にまとめるが、来年度の公表となる見込みである。3, 小児慢性特定疾患の慢性呼吸器疾患として呼吸障害を生ずるリンパ管腫・リンパ管腫症が新たに認定された(2015年1月)。また頸部・顔面巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症/ゴーハム病が難病として認定された。(2015年7月)。その他、研究期間中に第1回および第2回の小児リンパ管疾患シンポジウムを開催し、患者・医療者間の情報共有と公開を行った。また引き続きリンパ管疾患情報ステーションの管理・更新を行った。

D. 考察

当研究班から指定難病選定のための資料を提出した5疾患が指定難病に選定された。これらはリンパ管腫症/ゴーハム病、巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)、巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)、クリッペル・トレノネ-・ウェーバー症候群である。当初申請したリンパ管腫症・ゴーハム病、リンパ管奇形(リンパ管腫)、静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)の診断基準・重症度分類は昨年度学会承認を得ていた。しかしリンパ管奇形(リンパ管腫)、静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)に関しては厚生労働省疾病対策課・指定難病検討委員会からより重症度の高い疾患群に絞り込むことを要請され、病変の大きさ・部位等が限定された。今後診断基準・重症度分類の学会の承認を求めた場合、学会の要請によるこれらの変更を求められる可能性があり、実際の登録されたデータによる検証が必要と考えられる。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」は本年度末に完成した。学会承認も今年度中に達成見込みである。

「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」は、比較的エビデンスレベルの高い

論文がある領域の診療ガイドライン作成を主に考えられている。対象疾患の稀少疾患で研究が十分進んでいない領域では関連論文の多くがケースシリーズや症例報告であり、マニュアルに沿った診療ガイドライン作成は容易でなかった。総説にも重きを置いて充実させた。

乳児巨大肝血管腫に関する研究では総説スタイルのガイドラインを作成し、日本小児外科学会の承認を得た。

E . 結論

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」の改訂作業を行い、「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」を完成させた。本年度は旧ガイドラインCQ改訂作業を行い、CQ、推奨を完成させ、総説と合わせてガイドラインを完成した。

当研究班から指定難病選定のための資料を提出した以下の5疾患が指定難病に選定された。これらの疾患に対して指定難病調査票修正を行った。

- 277 リンパ管腫症/ゴーハム病
- 278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
- 279 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)
- 280 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)
- 281 クリッペル・トレノネ-・ウェーバー症候群

F . 研究発表

1 . 論文発表

欧文

- 1) Ono Y, Osuga K, Takura T, Nakamura M, Shibamoto K, Yamamoto A, Fujiwara H, Mimura H, Tomiyama N. Cost-Effectiveness Analysis of Percutaneous Sclerotherapy for Venous Malformations. *J Vasc Interv Radiol* 27:831-837, 2016
- 2) Nakahata K, Uehara S, Zenitani M,

Nakamura M, Osuga K, Okuyama H. Patient satisfaction after sclerotherapy of venous Malformations in Children. *Pediatr Int* 58(8):721-725,2016

3) Zhan M, Hori Y, Wada N, Ikeda J, Hata Y, Osuga K, Morii E. Angiogenic Factor with G-patch and FHA Domain 1 (AGGF1) Expression in Human Vascular Lesions. *Acta Histochem Cytochem* 49(2):75-81,2016

4) Nishida-Fukuda H, Araki R, 以下11名, Hirakawa S. Ectodomain shedding of lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (LYVE-1) is induced by vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). *J Biol Chem*. 291;10490-10500, 2016.

5) Naito H, Wakabayashi T, Kidoya H, Muramatsu F, Takara K, Eino D, Yamane K, Iba T, Takakura N. Endothelial Side Population Cells Contribute to Tumor Angiogenesis and Antiangiogenic Drug Resistance. *Cancer Res* 76 :3200-3210, 2016

6) Hiramatsu M, Hishikawa T, Tokunaga K, Kidoya H, Nishihiro S, Haruma J, Shimizu T, Takasugi Y, Shinji Y, Sugiu K, Takakura N, Date I. Combined gene therapy with vascular endothelial growth factor plus apelin in a chronic cerebral hypoperfusion model in rats. *J Neurosurg* 23: 1-8, 2016

7) Ozeki M, Nozawa A, Kanda K, Hori T, Nagano A, Shimada A, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Treatment of Pseudomyogenic Hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Jan 24.

8) Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform

Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Nov;38(8):e322-e325.

9) Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly. *Neuroradiology*. 2016 Aug;58(8):801-6.

10) Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int*. 2016 Nov;58(11):1130-1135.

11) Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20152562.

12) Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):832-8.

13) Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):931-4.

14) Rikihisa N, Watanabe S, Satoh K, Saito Y, Sakai H. Photosensitizer Effects of Artificial Red Cells on Dye Laser Irradiation in an Animal Model Assuming Port-Wine Stain Treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139:707e-716e.

和文

1) 野坂俊介, 藤川あつ子, 宮坂実木子, 岡本礼子, 宮崎 治, 堤 義之, 武藤絢子, 青木英和: 特集 リンパ管奇形のすべて リンパ管疾患の画像診断. *小児外科*

48:1257-1363, 2016

2) 黒田達夫 (2016) 乳幼児巨大肝血管腫 肝・胆・膵 72 (4) ; 707-711

3) 高橋正貴, 藤野明浩, 小関道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 黒田達夫, 淵本康史, 金森豊. 難治性胸水の外科治療. *小児外科*

2016;48(9):933-937

4) 松岡健太郎. リンパ管疾患の病理診断. *小児外科*. 2016; 48(12):1252-1256.

5) 青木洋子, 高橋正貴, 梅澤明弘: 分子生物学的側面からみたリンパ管疾患 *小児外科* 48: 1247-1251, 2016

6) 森吉美穂, 倉持 朗, 久谷恵子, 加藤香, 斎藤妙子, 池淵研二. 超音波診断所見が診断上有用な良性皮下腫瘍. *臨床病理*, 2016. 64(11), 1229-1235

7) 倉持 朗. いま乳児血管腫をどのように捉えるべきかープロプラノロール内服療法が導入されるにあたって *皮膚病診療*. 2016. 38(5), 444-453

8) 倉持 朗. 画像診断道場 実はこうだった(35) Melanoma? *週刊日本医事新報*. 2016, 4831, 5-6

9) 倉持 朗. 乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法. そこが知りたい 達人が伝授する日常皮膚診療の極意と裏ワザ. 宮地良樹編. 全日本病院出版会. 2016, 344-350

10) 倉持 朗. 毛細血管奇形を伴う症候群 - MCAP/PROSなど .. *J Visual Dermatol*. , 2017, 16(3), 244-247

11) 大須賀慶悟, 東原大樹, 中澤哲郎, 小野祐介, 木村廉, 富山憲幸: Multi-organ disease臓器からアプローチする全身疾患. *骨軟部・脈管奇形. 臨床放射線*

61(11):1501-1505, 2016
12) 大須賀慶悟、東原大樹、中澤哲郎：脈管異常におけるISSVA分類と静脈奇形の位置づけ．静脈学27(3):385-392, 2016
13) 小関道夫, 藤野明浩, 深尾敏幸 リンパ管腫症・ゴーハム病について 小児外科 2016; 48; 12: 1320-1328.
14) 小関道夫, 深尾敏幸 リンパ管腫症/ゴーハム病の診断と治療 指定難病最前線 新薬と臨床 2016; 65; 6: 857-862.
15) 小関道夫, 深尾敏幸 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法中のリスクマネジメント Pharma Medica 2016; 34; 12: 86-90.
16) 新見康成、佐藤慎祐、井上龍也、茂木陽介、榑本健太郎、島彰吾、岡田芳和、松井瑞子：頭頸部動静脈奇形に対する血管内治療 形成外科 2017 in press
17) 藤野明浩, 黒田達夫．頸部広範囲リンパ管腫(リンパ管奇形)．小児外科 2016; 48(9):894-900
18) 藤野明浩．リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の治療．小児科臨床

2016;69(11):1773-1779
19) 藤野明浩．リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)周産期の諸問題．日本周産期・新生児医学会雑誌 2016; 51(5):1423-1426
20) 加藤源俊, 藤野明浩．リンパ管疾患に対する基礎研究．小児外科．2016; 48(12):1241-1246.
21) 小川雄大, 藤野明浩．リンパ管腫に対するOK-432療法．小児外科．2016; 48(12):1275-1280.
22) 藤野明浩．リンパ管疾患に対する小児慢性特定疾病・難病指定．小児外科．2016; 48(12):1335-1340.

G．知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1．特許取得
なし
- 2．実用新案登録
なし
- 3．その他
なし