

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

分担課題 巨大静脈奇形の小児慢性疾病「診断の手引き」、「疾患概要」、「医療意見書」作成  
「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の  
英訳“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”出版  
研究班ホームページの管理・アップデート

研究分担者氏名 三村秀文  
所属研究機関名 聖マリアンナ医科大学  
職名 放射線医学 教授

研究要旨

平成 27 年度に巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）は指定難病に認定されたが、巨大静脈奇形について小児期から成人にいたる移行期医療を検討した。平成 29 年度は診療ガイドライン、診断基準、重症度分類を小児慢性特定疾病と照合整理し、巨大静脈奇形の小児慢性特定疾病申請関連資料（診断の手引き、疾患概要、医療意見書）を作成した。同疾患は他の脈管奇形疾患と併せて小児慢性特定疾病に認定された。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英訳“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”原稿を作成し、英文雑誌 3 誌（日本皮膚科学会誌「The Journal of Dermatology」、日本小児科学会誌「Pediatrics International」、日本医学放射線学会誌「Japanese Journal of Radiology」）に投稿し、電子出版された。

研究班ホームページでは「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」を掲載した。市民公開講座、血管腫血管奇形学会学術集会の開催案内を掲示した。

A．研究目的

巨大静脈奇形について、小児期から成人にいたる移行期医療について検討し、小児慢性特定疾病に申請することとした。申請のため、小児慢性特定疾病資料（診断の手引き、医療意見書、疾患概要）を作成することとした。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英文雑誌投稿を行った。研究班ホームページの管理アップデートを行った。

B．研究方法

小児慢性疾病の診断の手引きには、書式に従い、「対象となる状態の程度」を記載し、「状態の程度に合致する具体的な対象範囲」として、「どのような症状がある者を対象とすべきか」、「診断基準（A 症状、B 検査所見、C 遺伝学的検査等、D 鑑別診断、E-1 確実例、E-2 疑い例等）」を記載した。

平成 29 年度“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”草稿を作成した。平成 30 年度は日本皮膚科学会、日本小児科学会、日本医学放射線学会のガイドライン担当委員会と相談し、それぞれの英文誌「The Journal of Dermatology」、「Pediatrics International」、「Japanese Journal of

Radiology」に同時掲載を依頼し、翻訳を著者校正し、文献整理を行い、Introduction、Materials and Methodsなどを追加して完成した。令和元年度に再度校正し、11月に投稿し、アクセプトされた。その後各出版社と調整を行い、令和2年3月に出版された。

研究班ホームページは毎月管理し、最新の内容に更新した。ホームページでは「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」を掲載した。市民公開講座、血管腫血管奇形学会学術集会の開催案内を掲示した。

C．研究結果

巨大静脈奇形の小児慢性疾病対象となる状態の程度としては「疾病による症状がある場合又は治療が必要な場合」とした。巨大静脈奇形診断基準は指定難病との整合性をふまえ、以下の通り記載した。

診断基準

（A）症状

巨大静脈奇形は、身体所見では腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。病変部の下垂にて膨満し、拳上により虚脱する。血栓形成の強い症例

などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。  
静脈石形成の場合は固い腫瘤を触れることがある。

#### (B) 検査所見

##### 1. 画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、血管造影検査（直接穿刺造影あるいは静脈造影）、造影 CT 検査のいずれかで、頭頸部、四肢、体幹などにびまん性かつ連続性に、拡張又は集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられるが、血栓や石灰化を伴うことがある。

##### 2. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

#### (C) 遺伝学的検査等

なし。

#### (D) 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

3. 脈管奇形の他の疾患

例) リンパ管奇形、動静脈奇形、毛細血管奇形

#### (E-1) 確実例

A かつ B-1 の画像検査所見のみで診断される。B-1 のみで質的診断が困難な場合、A あるいは B-2 を加えて診断される。D を除外する。

#### (E-2) 疑い例

確実例であることが必要。

ガイドライン英文投稿原稿を完成させ、英文 3 学会誌に同時掲載された。論文を資料として添付する(資料)。

研究班ホームページでは「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」を掲載している。市民公開講座「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～血管腫・血管奇形・脈管奇形の取り組みと今後の課題～」、「第 16 回血管腫血管奇形学会学術集会」の広報を行った。

#### D. 考察

巨大静脈奇形は先天性疾患であり、多くは小児期に発症する。そのうち「頸部口腔咽頭びまん性病変」は指定難病となっているが、多くは対象となっていない。しかしながら多くの患者は慢性に経過する疾病のため、長期にわたって生活の質を低下させられ、通院治療を必要としており、公的助成の受け皿として小児慢性疾病に組み込まれることが望まれていた。

この度同制度に認定されることを念頭に同疾患の診断の手引き、疾患概要、医療意見書を作成した。指定難病に認定された診断基準、疾患概要との整合性をとり、齟齬がないものとした。

他の脈管奇形疾患と併せて、本疾患は平成 29 年度中に小児慢性疾病に認定された。

血管腫・脈管奇形の疾患全体の診療ガイドラインは日本発のガイドライン「血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013」およびその改訂版「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」があるのみで、他に国際的なガイドラインはみられない。今回「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英訳“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”を作成し、3 つの英文誌に同時掲載され、国際的に広報することを意図した。日本発の画期的なガイドラインとなると期待される。さらに 3 誌はそれぞれ日本の学会誌であり、国内においても多様な読者に広報することにより、さらに周知が図られるものと期待される。

研究班ホームページでは最新の情報をアップデートし、医療従事者、患者、市民への広報に努めた。

#### E. 結論

巨大静脈奇形の小児慢性疾病認定を見据えて診断の手引き、疾患概要、医療意見書を作成した。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英文“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”を作成し、2020 年 3 月に 3 学会英文誌に同時掲載された。

研究班ホームページでは最新の情報をアップデートした。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)  
(欧文)

1) Hashimoto K, Uchida B, Horikawa M, Mimura H, Farsad K. Effects of Different Mixing Agents on the Stability of Sodium Tetracycl Sulfate (STS) Foam: An Experimental Study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018;41(12):1952-1957.

2) Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro

Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. Japanese Journal of Radiology. 2020;38(4):287-342. doi:10.1007/s11604-019-00885-5. Epub 2020 Mar 23.

3) Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. Pediatrics International. doi: 10.1111/ped.14077. Epub 2020 Mar 22.

4) Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki

Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. The Journal of Dermatology. doi:10.1111/1346-8138.15189. Epub 2020 Mar 22.

5) Rikihisa Naoaki, Akita Sadanori, Osuga Keigo, Mimura Hidefumi, Yuzuriha Shunsuke, Sasaki Satoru. Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 Mar;8(2):244-250. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.03.008. Epub 2019 Aug 27.

(和文)

1) 三村秀文. 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017. 小児外科 2017;49:829-832.

2) 小徳暁生, 三村秀文, 中島康雄. 肺動静脈瘻(奇形)の診断. 日本臨床 2017;75:774-778.

3) 三村秀文. 硬化療法・塞栓術の実際. 大原國章, 神人正寿, 血管腫・血管奇形臨床アトラス, 南江堂, 東京, 2018:40-47.

4) 三村秀文. vascular anomalies(脈管異常). 画像診断増刊号 2018;38:76-81.

5) 三村 秀文. 難治性疾患に対する取り組み 血管腫・脈管奇形に対する interventional radiology と厚労科研難病研究班の活動. 聖マリアンナ医科大学雑誌(0387-2289) 2019; 47(1) :1-6.

6) 竹内 義人, 坂本 憲昭, 佐藤 洋造, 祖父江 慶太郎, 徳江 浩之, 濱口 真吾, 藤原 寛康, 村上 健司, 森下 博之, 米満 尚史, 池田 裕隆, 生駒 顕, 井戸口 孝二, 井上 大作, 井原 弘貴, 宇賀 麻由, 岡田 卓也, 小川 普久, 奥野 晃章, 加藤 洋, 加藤 弥菜, 栗延 孝至, 粉川 怜子, 米虫 敦, 佐藤 健司, 柴田 尚明, 芝 奈津子, 芝本 健太郎, 菅原 俊祐, 田村 全, 田村 泰治, 富田 晃司, 正岡 佳久, 八木 理恵, 吉松 美佐子, 滝澤 謙治, 佐口 徹, 竹内 義人, 宮山 士朗, 安陪 等思, 東原 秀行, 佐藤 守男, 中島 康雄, 大須賀 慶悟, 金澤 右, 加山 英夫, 興 梶 征典, 後藤 靖雄, 塩山 靖和, 曾根 美雪, 鶴崎 正勝, 成松 芳明, 西巻 博, 三村 秀文, 日本 IVR 学会, 血管塞栓術に用いる NBCA のガイドライン 2012 ガイドライン作成委員会, 血管塞栓術に用いる NBCA のガイドライン作成委員会, 血管内使用禁忌とされる塞栓物質の使用ガイドライン作成小

委員会, 血管塞栓術に用いる NBCA のガイドライン 2012 ガイドライン評価委員会, 日本 IVR 学会ガイドライン委員会. 血管塞栓術に用いる NBCA のガイドライン 2012. 日本インターベンショナルラジオロジー学会雑誌(1340-4520). 2019 Apr. 33(4):427-444.

## 2. 学会発表

1) Hidefumi Mimura. Vasc malformation general, Seminar for Interventional Radiology in Asia-Pacific 2018, Oct 2018.

2) Kazuki Hashimoto, Masahiro Horikawa, Barry Uchida, Khashayar Farsad, Hidefumi Mimura. The Durability of Sodium Tetradecyl Sulfate (STS) Foam in vitro Model, 第 47 回日本 IVR 学会, May 2018.

3) 三村秀文. 血管奇形の IVR, 第 77 回日本医学放射線学会総会, 2018 年 4 月.

## G. 知的所有権の出願・取得状況 (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

**Evaluation of pain incidence due to venous malformation  
based on data from 85 institutions in Japan**  
(J Vasc Surg: Venous and Lym Dis 2020;8:244-50.)

研究分担者 力久直昭 おゆみの中央病院形成外科部長

**研究要旨**

**Background:** Depending on the size and site of the venous malformation (VM), patients with VM often experience pain and swelling. VMs in the head and neck typically have lower pain rates due to complications than VMs in the limbs and trunk. We evaluated the heuristics on VM pain by statistically analyzing data of patients with VM from a multicenter database in Japan.

**Methods:** We collected data on age, sex, pain, lesion site, lesion depth, and lesion size for 2199 clinical cases with common VMs. We created categories for lesion depth and size and excluded multiple lesion cases that overlapped in these categories. Next, we constructed cross-tabulation tables to analyze the factors that contributed to pain. Finally, we evaluated the risk of pain in patients with VM by performing binomial logistic regression analysis based on age, sex, lesion site, lesion depth, and lesion size.

**Results:** For patients with limb and trunk VMs, the most frequent site of pain was the muscle, tendon, and bone, with an incidence of 79%, followed by the skin and subcutis, with an incidence of 43%. For patients with head and neck VMs, the most frequent site of pain was the muscle, tendon, and bone, with an incidence of 28%, followed by the skin and subcutis, with an incidence of 11% ( $P < .01$ ). For pain incidence by lesion size, pain most frequently occurred in lesions  $>10$  cm (67%), followed by lesions between 5 cm and 10 cm (56%) and lesions  $<5$  cm (29%).

**Conclusions:** Our study indicated a clear order of factors that contributed to pain: lesion site  $>$  lesion depth  $>$  lesion size. Age was also an important factor. Infants and children had low pain complication frequencies with limb and trunk VMs. As the patients aged, the pain frequency became higher, reaching 50% at almost 7 years of age.

**A . 研究目的**

Venous malformations (VMs) are the most common vascular anomalies seen in clinical practice. VMs can be superficial, affecting the dermis and subcutis, or deeper, involving the muscle or bone. They can occur throughout

the body, including visceral locations.

Common VMs that bring pain, stiffness, swelling, infection, and bleeding are deeply troubling for patients. Depending on the lesion size and site, patients often experience pain and swelling. Stiffness and pain on walking are common in patients with VMs in the extremities.

VMs in the head and neck are likely to have lower pain complication rates than those in the limbs and trunk. Among the various complications of VM, we chose to focus on pain in this study and evaluated VM pain heuristic by statistically analyzing data of patients with VM from a multicenter database in Japan.

**B . 研究方法**

**Epidemiologic study of vascular malformations in Japan.** A large epidemiologic survey on vascular malformation was conducted in Japan between July 2013 and February 2014. Eighty-five institutions that were certified facilities of the Japan Society of Plastic and Reconstructive Surgery and the Japanese Society of Interventional Radiology restarted a web system for the survey. Clinical data

were collected from 3695 cases that included venous, lymphatic, arteriovenous, or mixed malformations treated at these 85 institutions between January 2009 and December 2011.

This study was performed after ethical approval was received from the university ethical review committees of Kawasaki Medical School, Nagasaki University, Chiba University, and Osaka University. This ethical approval included discussions about the acquisition of informed consent and personal information management.

**Common VM data.** Common VM data were extracted from the database. Data included lesion size, lesion depth, lesion site, sex, birth year and month, year and month of the first visit, and major complaints at the first

visit. We calculated the sex ratio, average age at first visit, median age at first visit, and pain incidence from the common VM data. Patients with VM were divided into two groups by affected site: head and neck or limbs and trunk. To simplify the epidemiologic survey, we did not include the pain site as a survey item. For example,

in a case with VMs in the neck and upper arm with pain, it is not clear which part is causing the pain. Thus, we excluded patients with multiple VM lesions that belonged to both groups. We also calculated the sex ratio, average age at first visit, median age at first visit, and pain

incidence for both groups.

#### **Analysis of factors that contributed to pain.**

We summarized the ages of patients with or without pain at their first visit by a cross-sectional approach in the head and neck group and the limbs and trunk group. We evaluated differences in pain incidence by the patient's sex and age at first visit using the same approach.

The two groups were further categorized by lesion depth (ie, in the skin and subcutis vs in the muscle, tendon, or bone). We excluded multiple lesion cases that belonged to both subgroups and compared the pain incidence between the four subgroups.

We also calculated the pain incidence during treatment (excluding pain at the first visit) by lesion size (lesion diameter <5 cm, lesion diameter >5 cm and <10 cm, or lesion diameter >10 cm). We excluded multiple lesion cases that overlapped in these categories and summarized patient age and lesion size during treatment using a cross-sectional approach.

Finally, we constructed a cross-tabulation table for lesion size, lesion depth, and pain for the head and neck group and the limbs and trunk group.

#### **C. 結果**

We obtained 3681 cases that included venous, lymphatic, arteriovenous, and mixed malformations from patient data collected from 85 hospitals in an epidemiologic survey conducted in Japan. Of these patients, there were 2199 with common VMs. The sex distribution (male/female) was 839/1360. The average age at first visit was 27 years, and the median age at first visit was 22 years.

Of these cases, 878 were head and neck VMs; 1265 were limb and trunk VMs (Table I). In the head and neck group, the male to female ratio was 334/544. Fig 1 shows the age distribution at first visit in the head and neck group; the average age at first visit was 31 years, and the median age at first visit was 27 years (Table I). In the limbs and trunk group, the male to female ratio was 481/784. Fig 2 shows the age distribution at first visit in the limbs and trunk group; the average age at first visit was 24 years, and the median age at first visit was 20 years (Table I). The  $\chi^2$  test showed no significant differences in sex distribution between the head and neck group and the limbs and trunk group; however, both the lesion depth and age distribution at first visit significantly differed between the head and neck group and the limbs and trunk group ( $P$

< .01). In the skin and subcutis subgroup of the head and neck group, 11% of patients reported pain at their first visit.

In the muscle, tendon, and bone subgroup of the head and neck group, 28% of patients reported pain at their first visit. In the skin and subcutis subgroup of the limbs and trunk group, 43% of patients reported pain at their first visit. In the muscle, tendon, and bone subgroup of the limbs and trunk group, 79% of patients reported pain at their first visit. The  $\chi^2$  test showed that the pain incidence significantly differed between the four subgroups for lesion site and depth ( $P < .01$ ; Table II).

In the head and neck group, 20% of patients reported pain at their first visit. In the limbs and trunk group, 63% of patients reported pain at their first visit (Table I). Figs 1 and 2 show the ages of patients who reported pain at their first visit. Interestingly, the numbers of patients with or without pain reversed at around 7 years of age in the limbs and trunk group (Fig 2). The presence of pain and the age at first visit did not significantly differ between men and women (Table III).

Pain at the first visit was reported by 29% of patients with lesions <5 cm in diameter, 56% of patients with lesions >5 cm but <10 cm in diameter, and 67% of patients with lesions >10 cm in diameter. Pain incidence significantly differed between the three lesion sizes ( $P < .01$ ; Table IV). Fig 3 shows a cross-sectional analysis of the maximum lesion size during treatment in the limbs and trunk group.

Finally, we analyzed the pain incidence for VMs in the head and neck and in the limbs and trunk. For each group, we listed the lesion size, lesion depth, pain, and pain incidence and constructed cross-tabulation tables (Tables V and VI).

Binomial logistic regression analysis regarding pain associated with VM was performed using the forward selection method and likelihood ratio. The regression equation and its variables are shown in Table VII. The sample size was large enough to appropriately perform binomial logistic regression analysis with five variables. Assessment of the linearity of the objective variable and the logit of the explanatory variable showed that

there were no linearly coupled variables. A

significant regression equation was found (the model had a likelihood ratio of 676.1006, five degrees of freedom, and  $P < .0000$  with an  $R^2$  of 0.2354 and Nagelkerke's  $R^2$  of 0.03703). The percentage of correct classifications was 74.93%.

#### D. 考察

We showed that patients with limb and trunk VMs experienced higher rates of pain than patients with head and neck VMs. For patients with limb and trunk VMs, the most frequent site of pain was the muscle, tendon, and bone, with an incidence of 79%, followed by the skin and subcutis, with an incidence of 43%. For patients with head and neck VMs, the most frequent site of pain was the muscle, tendon, and bone, with an incidence of 28%, followed by the skin and subcutis, with an incidence of 11%.

VMs are traditionally thought to be most prevalent in the head and neck. However, this was not reflected in our sample population. Although VM in the head and neck is treated by plastic surgeons and otolaryngologists in Japan, the epidemiologic survey was completed only by plastic surgeons and interventional radiology physicians. Thus, the data from patients who were undergoing otolaryngology treatment are missing. Even considering this departmental bias, the number of cases of VM in the head and neck is smaller than expected.

Another contradiction is that although there is traditionally thought to be no sex predilection for VM, there seems to be a higher prevalence of VM in women than in men in this sample population. Although there was no sex difference in the entire data set of the epidemiologic survey that included VMs, arteriovenous malformations, and lymphatic malformations, the sex difference appeared when patients with VM were extracted from the original data. Compared with arteriovenous and lymphatic malformations, VMs are more likely to cause aesthetic problems that decrease quality of life, which may cause a relatively greater psychological burden on women compared with men. Moreover, plastic surgeons who treat aesthetic problems provided a large amount of clinical data to the survey. These factors may explain the unexpectedly higher proportion of women in the sample population.

VMs that affect the skeletal muscle are more common in the head and neck, followed by the

lower and upper extremities and the thorax. However, in this survey, VMs affecting the skeletal muscle were more common in the limbs and trunk; this lesion type had the highest pain incidence (80%) among all subgroups. Based on clinical data from 115 subjects, Vogel et al reported that the incidence of pain in those with VMs limited to the skin or subcutis (60%) was significantly less than in those with VMs restricted to the intramuscular compartment (79%).

Of the patients with limb and trunk VMs, infants and children had a low pain complication frequency. As the patients aged, the frequency increased until it reached 50% at almost 7 years of age. After the age of 7 years, the pain frequency reached 60% to 80%. Similarly, of the patients with head and neck VMs, infants and children had a low pain complication frequency. As the patients aged, the pain incidence increased until around 13 years of age. However, the upper limit of this pain incidence was approximately 50%. We examined the differences in pain complications between male and female patients and in age at first visit for patients with limb and trunk VMs and found no differences between the sexes.

Both the VM pain incidence and the lesion size increased as the patients' ages increased. Thus, we analyzed the relationship between lesion size, pain incidence, and age in patients with limb and trunk VMs. The lesion size in infants was small, usually  $<5$  cm, and increased with age. At approximately 12 years of age, the lesion size ratio was 1:1:1 ( $<5$  cm:5-10 cm: $>10$  cm). As the lesion size increased, the pain incidence increased.

Patients with VM experience severe pain that often leads to walking dysfunction and may cause them to temporarily miss school. Although the mechanism of VM pain is unclear, compression of the affected limbs with elastic stockings often relieves pain in the clinical setting. Elastic stockings prevent dilation of the affected veins and congestion of blood flow. The main state of VM probably involves stagnation of blood that may induce intralesional thrombosis or localized intravascular coagulation. Avoidance of blood stasis is expected to indirectly or directly reduce pain. These positive effects have already been established in treatment of varicose veins.

Although many patients younger than 5 years dislike wearing the elastic stockings because of their tight fit, most patients older than 5 years understand the effects of the stockings and will wear them. These stockings can be custom-made to fit babies' and children's affected limbs, thus reaping the benefits of industry advancement. However, there are some controversies about compression therapy. Although compression therapy is commonly used to treat low-flow vascular malformations, the available literature provides no high-quality evidence to validate its use. The appropriate time to

begin using elastic stockings, the appropriate limb compression pressure, the time of day, and the effectiveness of elastic stockings in preventing or postponing the first severe pain attack in the limbs of patients with VM are also unclear. The results of our binomial logistic regression analysis based on age, sex, lesion site, lesion depth, and lesion size and our cross-tabulation table analysis of lesion site, depth, and size indicated a clear order of factors that contribute to pain: site > depth > size. Age was also an important factor, whereas sex was not. These results may be fundamental for further surveys on preventing and treating VM pain. For example, elastic stockings are expected to be more effective on the basis of lesion site and depth rather than lesion size and patient age. As pain often impairs the patient's quality of life, the findings of our epidemiologic survey may be used for individual clinical practice and basic medical research studies based on the principle "think globally, act locally." It is important for physicians and patients to share short-term expectations when setting up treatment strategies. Furthermore, these findings

#### **E . 結論**

The results of our binomial logistic regression analysis based on age, sex, lesion site, lesion depth, and lesion size and our cross-tabulation table analysis of lesion site, depth, and size indicated a clear order of factors that contribute to pain: site > depth > size. Age was also an important factor, whereas sex was not. These results may be fundamental for further surveys on preventing and treating VM pain. For example, elastic stockings are expected to be more effective on the basis of lesion site and

depth rather than lesion size and patient age. As pain often impairs the patient's quality of life, the findings of our epidemiologic survey may be used for individual clinical practice and basic medical research studies based on the principle "think globally, act locally." It is important for physicians and patients to share short-term expectations when setting up treatment strategies. Furthermore, these findings reconfirmed the need to investigate the cause of VM pain and to explore its solutions, including oral treatment, sclerotherapy, surgery, and compression therapy with elastic stockings.

#### **F . 健康危険情報**

Of the patients with limb and trunk VMs, infants and children had a low pain complication frequency. As the patients aged, the frequency increased until it reached 50% at almost 7 years of age. After the age of 7 years, the pain frequency reached 60% to 80%.

#### **G . 研究発表**

2020 Mar;8(2):244-250. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.03.008. Epub 2019 Aug 27.

Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S213333X19302318>

学会発表

2018年 第15回血管腫血管奇形学会 7月 大阪

#### **H . 知的財産権の出願・登録状況**

出願予定なし



Before grouping, we excluded multiple lesion cases that belonged to both groups from 2199 cases.

**Table I.** Summary of patients with common venous malformations (VMs) in the head and neck and the limbs and trunk

	Head and neck	Limbs and trunk
No. of cases	878	1265
Male/female	334/544	481/784
Age at first visit, years		
Average	31	24
Median	27	20
Pain incidence at first visit	20%	63%
Before grouping, we excluded multiple lesion cases that belonged to both groups from 2199 cases.		

**Table II.** Pain incidence and lesion site and depth at first visit

Site	Depth	Cases without pain	Cases with pain	Pain incidence, %	Significant difference <sup>a</sup>
Head and neck	Skin, subcutis	388	50	11	}
	Muscle, tendon, bone	298	116	28	
Limbs and trunk	Skin, subcutis	308	230	43	
	Muscle, tendon, bone	144	541	79	
Before subgrouping, we excluded multiple lesion cases that belonged to both the head and neck and the limbs and trunk groups. <sup>a</sup> The $\chi^2$ test, $P < .01$ .					

**Table III.** Comparison of pain incidence at first visit between men and women

	Cases without pain	Cases with pain	Pain incidence, %
VMs in skin and subcutis			
Men	283	51	15
Women	421	123	23
VMs in muscle, bone, and tendon			
Men	188	294	61
Women	282	503	64
Summation of data			
Men	471	345	42
Women	703	626	47
VMs, Venous malformations.			

**Table VI.** Summary of pain incidence with limb and trunk venous malformations (VMs) by site and depth during treatment

Maximum size (diameter)	Skin and subcutis			Muscle, tendon, and bone			Total, %
	Cases without pain	Cases with pain	Pain incidence, %	Cases without pain	Cases with pain	Pain incidence, %	
<5 cm	198	125	39	46	106	70	49
>5 cm and <10 cm	69	61	46	29	152	84	68
>10 cm	41	44	51	69	283	80	75
Total	308	230	43	144	541	79	63
Before subgrouping by lesion size and site, we excluded multiple lesion cases that overlapped in these categories.							

**Table V.** Summary of pain incidence with head and neck venous malformations (VMs) by lesion site and depth during treatment

Maximum size (diameter)	Skin and subcutis			Muscle, tendon, and bone			Total, %
	Cases without pain	Cases with pain	Pain incidence, %	Cases without pain	Cases with pain	Pain incidence, %	
<5 cm	338	30	8	134	29	18	11
>5 cm and <10 cm	38	13	25	101	48	32	30
>10 cm	12	7	37	63	39	38	38
Total	388	50	11	298	116	28	19

Before subgrouping by lesion size and site, we excluded multiple lesion cases that overlapped in these categories.

**Table IV.** Pain incidence and lesion size during treatment

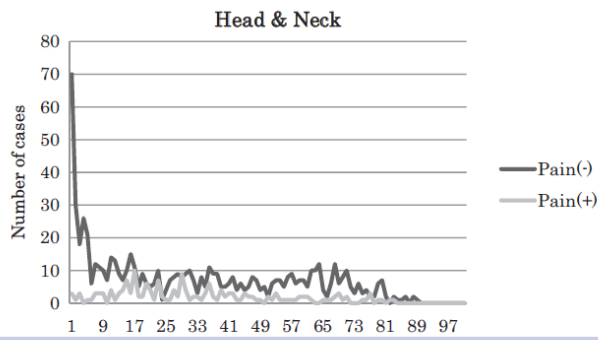
Maximum size (diameter)	Cases without pain	Cases with pain	Pain incidence, %	Significant difference <sup>a</sup>
<5 cm	716	290	29	}
>5 cm and <10 cm	237	274	56	
>10 cm	185	373	67	

Before subgrouping by lesion size, we excluded multiple lesion cases that overlapped in these categories.  
<sup>a</sup>The  $\chi^2$  test,  $P < .01$ .

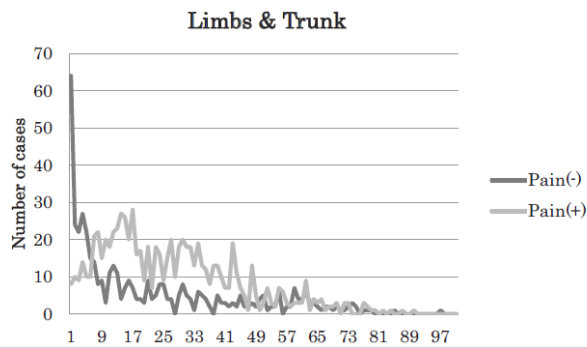
**Table VII.** Result of binomial logistic regression analysis

Explanatory variable	Partial regression coefficient	Standard error	Standard partial regression coefficient	Wald test for the partial regression coefficient	Degrees of freedom for the partial regression coefficient	P value for the partial regression coefficient	95% Confidence intervals of the partial regression coefficient	Odds ratio	95% Confidence intervals of the odds ratio
Age	0.0124	0.0025	0.2732	25.1463	1	.0000 <sup>a</sup>	0.0075-0.0172	1.0124	1.0076-1.0173
Sex	0.2027	0.1077	0.0985	3.5444	1	.0597	-0.0083 to 0.4138	1.2247	0.9117-1.5125
Lesion site	2.0553	0.1179	1.0108	303.7818	1	.0000 <sup>a</sup>	1.8242-2.2864	7.8092	6.1977-9.8397
Lesion depth	1.2303	0.1151	0.6140	114.2484	1	.0000 <sup>a</sup>	1.0047-1.4559	3.4224	2.7312-4.2885
Lesion size	0.4014	0.0677	0.3374	35.1336	1	.0000 <sup>a</sup>	0.2687-0.5341	1.4939	1.3082-1.7059
Constant term	-2.9424	0.1664		312.4961	1	.0000 <sup>a</sup>	-3.2686 to -2.6162	0.0527	0.0381-0.0731

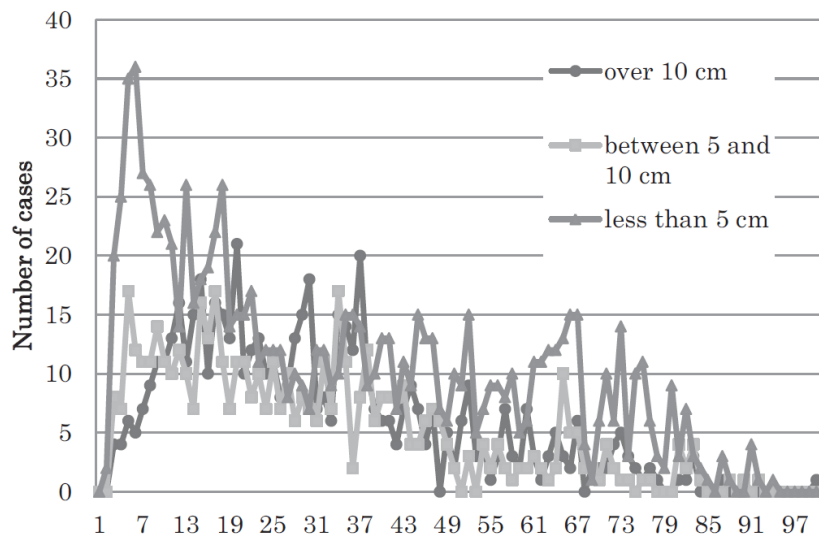
<sup>a</sup> $P < .001$ .



**Fig 1.** Cross-sectional analysis of patients' age and pain at first visit for patients with head and neck venous malformations (VMs).



**Fig 2.** Cross-sectional analysis of patients' age and pain at first visit for patients with limb and trunk venous malformations (VMs).



**Fig 3.** Cross-sectional analysis of maximum lesion size (diameter) during treatment in patients with limb and trunk venous malformations (VMs).

分担研究報告書

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

分担研究者 大須賀慶悟 大阪医科大学放射線診断学教室 教授

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、画像診断及び画像下治療(IVR)を専門とする放射線科医の立場から班全体の研究活動に関する審議に参加した。指定難病と小児期から成人期への移行期医療整備を目指し、小児慢性特定疾病における巨大動静脈奇形について疾病概要、診断手引き、医療意見書の作成を行った。診療ガイドラインの国際的な啓発の一環で動静脈奇形に関するCQの英文化を担当した。難病プラットフォームと連携した疾患レジストリ研究や重症混合型脈管奇形を対象としたオーダーメイド弾性ストッキングによる圧迫療法の臨床研究に参加した。さらに市民公開講座にて講演し、IVRや放射線科医の役割医について啓発を図った。

### A．研究目的

研究班の分担研究者として班会議に出席し、画像診断及び画像下治療(IVR)を専門とする放射線科医の立場から、移行期医療整備、診療ガイドラインの英文化による国際的な啓発、難病プラットフォームと連携した希少難治性脈管異常の疾患レジストリ(RADDAR-J[1])や、オーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法に関する臨床研究など班会議における審議や研究活動に参加した。また、市民公開講座にて講演し、IVRや放射線科医の役割医について啓発を図った。

### B．研究方法

#### 移行期医療整備

巨大動静脈奇形を小児慢性特定疾病に組み込むため、疾病概要、診断の手引き、及び医療意見書の作成を担当した。

#### 診療ガイドライン 2017 の英文化

動静脈奇形に関するCQについて英文化を担当した。

#### 疾患レジストリ(RADDAR-J[1])

希少難治性脈管異常と診断された外来患者に対して、研究の目的・概要や流れについて説明するなどのリクルートを行った。

#### 圧迫療法に関する臨床研究

下腿に浮腫・肥大や血液・リンパ液鬱滞を呈するクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群(KTWS)の患者を対象に、個別

の採寸によりオーダーメイド弾性ストッキングを作成した。

#### 市民公開講座

2018年3月と2018年8月の2回にわたり講演の機会を得た。

#### (倫理面への配慮)

疾患レジストリ及び圧迫療法の臨床研究においては、「ヘルシンキ宣言」の倫理的精神に基づき、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や「個人情報に関する法律」に則り、研究実施計画書を遵守して実施する。

### C．研究結果

#### 移行期医療整備

小児慢性特定疾病に新たな疾患群として「脈管系疾患群」、大分類として「脈管奇形」、細分類として7つの疾患項目が設けられ、「巨大動静脈奇形」もその一つに組み込まれた。

#### 診療ガイドライン 2017 の英文化

CQ1「動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？」における推奨分・解説について英文化を行った。

#### 疾患レジストリ(RADDAR-J[1])

中央倫理審査委員会(京都大学)による承認を経て施設の研究許可が得られた。対象候補の複数名の外来患者に対してアンケート

ート調査研究に関する説明を行った。

#### 圧迫療法の臨床研究

中央倫理審査委員会（信州大学）による承認を経て施設の研究許可が得られた。目標の2例の症例登録を行い、個別に採寸を行いオーダーメイド弾性ストッキングを作成し評価中である。

#### 市民公開講座

超音波やMRIなどの画像診断による脈管系腫瘍や脈管奇形の鑑別診断や、脈管奇形に対する血管塞栓術や硬化療法など画像下治療（IVR）の解説を行い、放射線科医の役割について啓発を図った。

## D．考察

### 移行期医療整備

小児慢性特定疾病に新たな疾患群として「脈管系疾患群」、大分類として「脈管奇形」、細分類として7つの疾患項目が設けられ、「巨大動静脈奇形」もその一つに組み込まれた

### 診療ガイドライン2017の英文化

CQ1「動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？」における推奨分・解説について英文化を行った。

### 疾患レジストリ（RADDAR-J[1]）

本レジストリによる長期的な患者の臨床情報の集積により、希少難治性脈管異常の自然歴や予後因子を解明できれば、新たな画像診断評価法やIVRなどの治療法の開発にも寄与することが期待される。

### 圧迫療法に関する臨床研究

オーダーメイド弾性ストッキングの有効性と安全性が確認できれば、将来、保険診療への組み込みに有用な情報となり得る。さらに、KTWS以外の疾患や下肢以外の部位への適用拡大も期待される。

### 市民公開講座

画像診断による適切な鑑別診断やIVRという患者負担が少ない治療選択肢について理解が得られれば、放射線科医の存在意義も高まることが期待される。

## E．結論

画像診断とIVRを担う放射線科医の立場から、移行期医療整備、診療ガイドラインの英文化、疾患レジストリ研究や、圧迫療法に関する臨床研究などの研究活動に参加した。市民公開講座の講演を通して、放射線科医が行う画像診断やIVRの役割についても一定の理解が得られた。

## F．研究発表

### 論文発表

1. Müller-Hülsbeck S, Marques L, Maleux G, Osuga K, Pelage JP, Wohlgemuth WA, Andersen PE. CIRSE Standards of Practice on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 43:353-361, 2020
2. Lukies MW, Nakamura M, Osuga K. Arteriovenous malformation of the gallbladder. *Diagn Interv Imaging.* 101:121-2, 2020
3. 大須賀慶悟, 清家志円. 手・指・爪の腫瘍の診断と治療戦略. 脈管奇形のIVR治療. *PEPARS.* 149:71-6, 2019
4. 大須賀慶悟, 清家志円, 東原大樹, 小野祐介, 田中会秀, 富山憲幸. 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療. 脈管奇形診療におけるIVR. *PEPARS.* 145:47-51, 2019
5. Ogawa-Ochiai K, Yamamoto Y, Tazuke Y, Osuga K, Hidaka Nakahata K, Uehara S, Okuyama H. A case of extensive pharyngeal vascular malformation successfully treated with Kampo medicine. *Auris Nasus Larynx.* 45:190-3, 2018
6. Kimura Y, Osuga K, Ono Y, Nakazawa T, Higashihara H, Tomiyama N. Long-term outcomes of selective renal artery embolization for renal arteriovenous fistulae with dilated venous sac. *J Vasc Interv Radiol.* 29:952-7, 2018
7. 大須賀慶悟, 東原大樹, 富山憲幸: ISSVA分類と静脈奇形. 新臨床静脈学. 日本静脈学会編. メジカルビュー社, 東京 2018, pp440-444.
8. 大須賀慶悟, 東原大樹, 富山憲幸: 動静脈奇形・動静脈瘻. 新臨床静脈学. 日本静脈学会編. メジカルビュー社, 東京 2018, pp445-448.
9. 大須賀慶悟: Arteriovenous malformations (AVM:動静脈奇形). 血管腫・血管奇形臨床アトラス. 大原國章, 神人正寿編. 南江堂, 東京 2018, pp123-5.

10. 本行秀成, 大須賀慶悟, 中村純寿, 合田清一, 木村廉, 大平亮介, 小野祐介, 中澤哲郎, 東原大樹, 富山憲幸. 直接穿刺及び経静脈的血管塞栓術が奏効した大腿及び骨盤 type-II AVM の 2 例. 日本 IVR 学会雑誌 . 32:197-203,2017

本血管腫血管奇形学会学術総会 (2017年7月郡山)

**G . 知的所有権の出願・取得状況 (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    |    |

学会発表

1. Osuga K. Endovascular treatments for venous malformations (VMs) and arteriovenous malformations (AVMs). Seminar for Interventional Radiology in Asia-Pacific (SIRAP 2019) Oct. 2019, Tokyo
2. 大須賀慶悟 . 特別講演 : 脈管奇形の IVR 緩和治療としての役割 . 第 9 回緩和 IVR 研究会 (2019 年 12 月東京)
3. 大須賀慶悟 . シンポジウム : 脈管奇形に対する硬化療法の標準化に向けて . 動静脈奇形に対する塞栓術・硬化療法 . 第 16 回日本血管腫血管奇形学会学術集会 (2019 年 7 月津)
4. 大須賀慶悟 . 教育講演 : HHT に関連する胸腹部疾患の画像診断 . 第 6 回日本 HHT 研究会 (2019 年 7 月東京)
5. 大須賀慶悟 . 教育講演 : 脈管奇形の血管内治療 . 第 48 回日本 IVR 学会総会 (2019 年 5 月福岡)
6. 大須賀慶悟 . 技術教育セミナー : AVM の血管構築と塞栓物質の選択 . 第 48 回日本 IVR 学会総会 (2019 年 5 月福岡)
7. 大須賀慶悟 . 学術フォーラム : 血管腫・脈管奇形の新規治療の開発と保険適応への活動 . ビーズ塞栓子と硬化剤による血管内治療 . 第 62 回日本形成外科学会総会・学術集会 (2019 年 5 月札幌)
8. 大須賀慶悟 . 第 9 回脈管専門医教育セッション : 脈管形成異常 (脈管奇形) の国際分類と治療方針について . 第 59 回日本脈管学会総会 (2018 年 10 月広島)
9. 大須賀慶悟 . イブニングセミナー : 肺動静脈奇形 概論と塞栓術 . 第 54 回日本小児循環器学会総会・学術集会 (2018 年 7 月横浜)
10. 大須賀慶悟 . 教育講演 : HHT の肝病変の診断と治療 . 第 5 回日本 HHT 研究会 (2018 年 6 月名古屋)
11. 大須賀慶悟 . 教育講演 : 脈管奇形の ISVA 分類と診断 . 第 77 回日本医学放射線学会総会 (2018 年 4 月横浜)
12. 大須賀慶悟 . 教育講演 : 四肢・体幹部の脈管奇形に対する血管内治療 . 第 58 回日本脈管学会総会 (2017 年 10 月名古屋)
13. 大須賀慶悟 . シンポジウム : 塞栓術 Up to date . 末梢 AVM に対する血管内治療 . 第 23 回日本血管内治療学会総会 (2017 年 7 月奈良)
14. 大須賀慶悟 . ランチョンセミナー : 血管奇形に対する IVR の現況 . 第 14 回日

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)）

（総合）分担研究報告書

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

分担課題

Lymphatic malformations の診断基準作成、および  
希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリに関する研究

研究分担者氏名 小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 講師

#### 研究要旨

脈管異常の国際分類である International Society for the Study of Vascular Anomalies(ISSVA)分類において、いわゆるリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症は Lymphatic malformations (LMs) に分類されているが、これらの臨床症状はオーバーラップしており、鑑別が困難な場合が多い。これらの疾患を理解し、正確に鑑別することは的確な治療方針の決定に結び付く。我々はこれらの疾患の特徴をまとめ、診断基準および重症度分類を作成することが目的である。また研究班で取り扱う「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」について、難病プラットフォーム事業の元で、疾患レジストリを作成する。

脈管異常は多数の疾患が該当するため、ISSVA 分類を参考に登録疾患の分類を行い、対象疾患を決定した。その後、永続的に調査を行い、役立てるために調査項目を検討し、調査項目を作成した。EDC 構築し、2019 年度に開始となった。さらに、LM の鑑別診断法については、これまでの全国調査の症例より各疾患を様々な検査法で鑑別し、来年度に診断基準案を作成するため、その特徴を抽出し、報告した。また疾患レジストリについては、本研究班が取り扱う疾患は、未だ疾患の疫学等が不明であるものも多いため、永続的なデータベースとして重要だと考え、疾患レジストリと紐づいた「難治性リンパ管疾患レジストリ」を構築した。Generalized lymphatic anomaly、Kaposiform lymphangiomatosis の違いについて、症例の特徴およびバイオマーカーについても解析し、その病態の違いとの関連性について報告した。これらの結果は診断基準作成の際に、重要な参考所見となるだろう。

#### A．研究目的

International Society for the Study of Vascular Anomalies(ISSVA)分類において、リンパ管腫症は Lymphatic malformations (LMs) に分類されている。最近、リンパ管腫症と診断されていた症例の中でも、血胸、凝固異常を起こし、組織に紡錘型細胞の集簇を伴う予後不良な疾患群があることが判明し、Kaposiform lymphangiomatosis(KLA)として分類されている。Generalized lymphatic anomaly (GLA) との鑑別が問題となり、この点について注目した。症例の画像検査、病理学的特徴を参考に、各疾患群に分類した後に、バイオマーカーについても検討する。こうして、疾患の特徴と病態を理解し、正確に鑑別することは的確な治療に結び付けることが出来る。我々はこれらの疾患の特徴をまとめ、診断基準作成することが目的である。

さらに本研究班で取り扱う「希少難治

性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」については、患者数などの疫学情報や臨床的特徴、予後など長期的な疾患登録システムが無いのが現状である。我々は、こうした疾患の対し、永続的なデータベースが今後必要であると考え、「難病プラットフォーム」事業の中で、新たな疾患レジストリを作成することとした。

#### B．研究方法

##### 1．LMs の調査研究

###### (a) 全国調査の解析

平成 24、25 年度に行った全国調査以後に情報収集したもののうち、特に鑑別が困難である GLA、KLA について、以下の情報を解析する。

1) 基礎情報：生年月、性別、発症時年齢、既往歴、家族歴、2) 発症時の症状：骨、胸部（肺、縦隔）、腹部（肝臓、脾臓など）、皮膚、神経、血液、その他、3) 経過中に出現した症状、4) 診断に使用した画像検査、病理検査、5) 予後についてピックアップし

て解析する。

#### (b) 各疾患の鑑別点の検討

GLA、KLA の臨床症状や特徴的所見を比較し、どの疾患により頻度が高いかを Fisher's exact test を用いて解析する。また骨病変の数などは the unpaired t test で解析する。

#### (c) バイオマーカー検索

各疾患の治療前の血漿を凍結保存する。血管新生、リンパ管新生に関わるサイトカイン(ANG1, ANG2, Granulocyte-colony stimulating factor, HB-EGF, HGF, Interleukin-8, Leptin, VEGFA, VEGFC, VEGFD, Angiostatin, sAXL, sc-KIT/sSCFR, eE-Selectin, sHER2, sHER3, sHGFR/sc-MET, Tenascin C, Thrombospondin-2, sTIE2, sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3, Platelet-derived growth factor-AB/BB, mTOR)を網羅的に測定し、正常コントロール群、GLA 群、KLA の群での違いを Wilcoxon's rank sum test を用いて解析した。またバイオマーカー候補となったサイトカインの Receiver operating characteristic (ROC)、area under the curve (AUC)を用いて高い感度、特異度となるカットオフ値を算出した。

#### 2. 「希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患」レジストリ作成

本研究班が取り扱っている、希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患について、前向き、永続的なレジストリシステムを構築する。ISSVA 分類のうち、対象疾患となるものを選定した。また難病プラットフォームに必要な標準項目以外に、臨床像などを調査する項目を検討した。

#### (倫理面への配慮)

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治療指針を作成し、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、厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」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」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものであると考えられる。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」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する。現計画では倫理問題に抵触する研究は含まれないと考えられるが、研究計画は研究に協力する各施設における倫理審査委員会へ必ず提出し、厳正な審理の後に承認を受けた上で実行に移す。また施行後も岐阜大学倫理審査委員会により、定期的な監査・モニタリングが

おこなわれる。

本疫学研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会にて「難治性血管・リンパ管疾患患者のレジストリシステム構築に関する研究」、「難治性血管・リンパ管疾患患者の臨床学的特徴に関する後方視的研究」として承認済みである。バイオマーカー研究については、「難治性血管・リンパ管疾患患者の疾患特異的マーカー検索およびシロリムス薬理作用に関する研究」として承認済みである。

### C. 研究結果

#### 1. LMs の調査研究

##### (a) GLA、KLA の臨床像の解析

GLA42 例、KLA12 例に対して基礎情報、臨床症状、予後を解析し、統計学的に両者に違いがあるかどうか検証した。GLA は男 13 例、女 29 例に対し、KLA は男 9 例、女 3 例と有意に男性が多かった( $p=0.0089$ )。その他、発症時年齢(GLA の平均は 11.6 歳、KLA6.2 歳)、1 歳未満の症例の割合(GLA34.3%、KLA22.2%)、発症から診断までの期間(GLA  $9.7 \pm 23.4$  か月、 $0.4 \pm 1.0$  か月)と有意差はなかった。また家族歴、既往歴は特記すべきことは無かった。

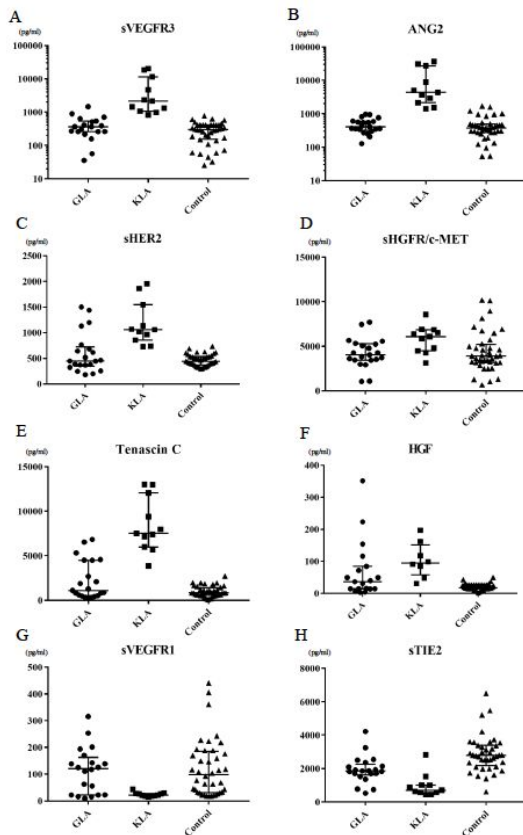
骨病変は GLA の 40.5%、KLA の 50% に認められたが、その特徴に差はなく、骨髄にびまん性に多発する骨溶解病変を認め、骨折は稀であった(GLA 2.4%、KLA 0%)。胸部(肺、縦隔)病変については、GLA の 85.7%、KLA の 100% に認められた。KLA は縦郭病変が GLA よりも有意に多かった(GLA 28.6%、KLA 75%、 $p=0.0063$ )。さらに血性の心嚢水、胸水は KLA に有意に多かった(GLA 14.3%、KLA 66.7%、 $p < 0.001$ )。腹部(肝臓、脾臓など)については、GLA の 76.2%、KLA の 50% に認められた。多くは脾臓病変であったが、KLA で腹水を認めた症例は無かった。

臨床検査については、特に凝固異常を認めることや多かったが、KLA は 100% に認められたのに対して、GLA は 59.5% と有意に KLA に多かった( $p=0.004$ )。FDP、D-dimer の上昇以外に、重篤な血小板減少(5 万/ul 以下)の症例は KLA に有意に多かった(GLA 11.9%、KLA 66.7%、 $p < 0.001$ )。予後は KLA が有意に悪かった( $p=0.0268$ )。

##### (b) バイオマーカー検索

GLA21 例、KLA の 11 例 の治療前の血漿中サイトカインを測定したところ、KLA の VEGFR3、ANG2、HGF、soluble HER2、tenascin C、soluble HGFR が GLA により有意に高かった。VEGFR3、ANG2 は特に 10 倍以上の差を認めた。反対に、soluble VEGFR1 と soluble TIE2 は KLA が有意に低かった。(図 1) それぞれのバイオマーカーについて、カットオフ値を算出した。





2. 「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」レジストリ作成

本研究班で取り扱っている、多数の脈管異常疾患の中で、調査を行う対象疾患をISSVA分類から選定した。また永続的に基礎情報、臨床症状など調査する項目を作成した。

対象疾患は、以下の通りである。

脈管系腫瘍 (Vascular tumor)

・良性脈管性腫瘍 (Benign vascular tumor)

乳児血管腫 (Infantile hemangioma: IH) PHACE association/syndrome、LUMBAR (SACRAL, PELVIS) association / syndrome、先天性血管腫 (Congenital hemangioma) Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH)、Non-involuting congenital hemangioma (NICH) Partially involuting congenital hemangioma (PICH)、房状血管腫 (Tufted angioma: TA) with Kasabach-Merritt phenomenon (TA with KMP) without Kasabach-Merritt phenomenon (TA without KMP)

・局所侵襲性・境界型脈管性腫瘍 (Locally aggressive or borderline vascular tumors)、カポジ型血管内皮細胞腫 (Kaposiform hemangioendothelioma: KHE) with Kasabach-Merritt phenomenon (KHE with KMP) without Kasabach-Merritt phenomenon (KHE without KMP)、網状血管内皮細胞腫

(Retiform hemangioendothelioma)、Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA)、Pseudomyogenic hemangioendothelioma

・肝血管腫

乳児血管腫 (Infantile hemangioma)

先天性血管腫 (Congenital hemangioma)

脈管奇形 (Vascular malformation)

1) 毛細血管奇形 (Capillary malformations (CM)) スタージ・ウェバー症候群 (CM with CNS and/or ocular anomalies, Sturge-Weber syndrome)

Diffuse CM with overgrowth (DCMO)

CM of MIC-CAP (microcephaly-capillary malformation)、CM of MCAP

(megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria)、CM of

CM-AVM、先天性血管拡張性大理石様皮斑 (Cutis marmorata telangiectatica congenita) (CMTC)、CMのみ

2) リンパ管奇形 (Lymphatic malformations (LM)) 難治性嚢胞性リンパ管奇形、リンパ管腫症、Generalized lymphatic anomaly (GLA)、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)、ゴーハム病

(Gorham-Stout disease: GSD)、リンパ管拡張症 (Channel type LM、Central conducting lymphatic anomaly)、腸管リンパ管拡張症 (Primary intestinal lymphangiectasia: PIL)、肺リンパ管拡張症 (Pulmonary lymphangiectasia)

“Acquired” progressive lymphatic anomaly (so called acquired progressive “lymphangioma”)、原発性リンパ浮腫 (Primary lymphedema)

3) 静脈奇形 (Venous malformations (VM))

難治性静脈奇形 (Venous malformations (VM)) Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM)、青色ゴムまり様母斑症候群 (Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM) Familial intraosseous vascular malformation (VMOS)

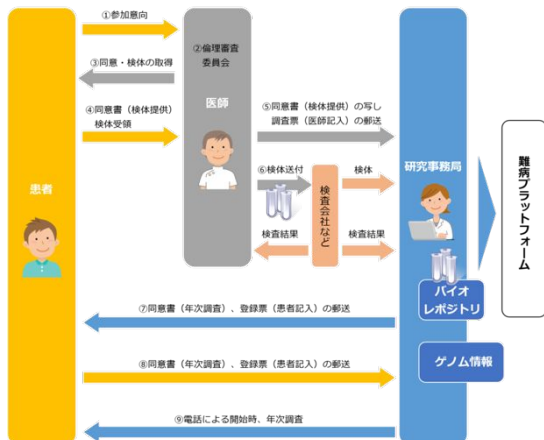
4) 難治性動静脈奇形 Arteriovenous malformations (AVM)

5) 難治性混合型脈管奇形 (Combined vascular malformations)

6) その他

他の異常に伴う脈管奇形 (Vascular malformations associated with other anomalies)

クリッペル・トレノナー・ウェバー症候群、Klippel-Trenaunay syndrome、Parkes Weber syndrome、Servelle-Martorell syndrome、Limb CM + congenital non-progressive limb overgrowth、マフッチ症候群 (Maffucci syndrome)、Macrocephaly -CM (M-CM / MCAP)、Microcephaly -CM (MICCAP)、クロブス症候群 (CLOVES syndrome)、プロテウス症候群 (Proteus syndrome)、Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome、CLAPO syndrome、分類不能型脈管異常 (Provisionally unclassified vascular anomalies)、筋肉内血管腫 (Intramuscular hemangioma)、Multifocal lymphoendotheliomatosis with thrombocytopenia / cutaneous angiomatosis with thrombocytopenia (MLT/CAT)、PTEN (type) hamartoma of soft tissue / "angiomatosis" of soft tissue (PHOST)、Fibro adipose vascular anomaly (FAVA)



EDC については、EP テクノ株式会社に依頼し作成し、2019 年に完成した。また京都大学中央倫理審査を終え、2019 年に研究開始となった。

#### D. 考察

LMs はオーバーラップした多彩な症状を示すため、これまでは診断が困難であった。しかし、近年、臨床症状の特徴や、遺伝学的背景などが解明され、様々な特徴が明らかとなってきた。特に、KLA は予後不良であることがわかっており、早期に診断し、適切な治療を行う必要がある。しかし、GLA との区別が困難なことが多い。我々は臨床的特徴以外に、バイオマーカーを調べることによって両者の違いをより明確にする研究を行った。また今後はさらに症例数を増やして検証したい。

また本研究班で取り扱う、疾患は非常に多く、多彩である。こうした背景のもと、ISSVA 分類を参考に、疾患を明確に分類化

し、永続的な症例情報をまとめられる、新たな疾患レジストリを作成した。これらは開始したばかりであるが、このような取り組みは国内でも類がなく、世界的にもこのような幅広い疾患レジストリは未だ構築されていない。非常に価値があるものであり、今後このレジストリを利用し、さらに疾患毎の詳細な情報を集めるレジストリも作成する。また、こうした情報を診断基準、重症度分類作成だけでなく、臨床研究、遺伝学的解析にも応用できるような幅広い利用を考えている。

#### E. 結論

LMs の調査によって、新しい臨床学的差異、およびバイオマーカーが見いだせた。今後、診断基準作成に活かせるだろう。また新たなレジストリシステムの構築することができた。来年度以降にさらに情報収集することが出来るため、より質の高いエビデンスを得られることが予想される。これらは今後の一般診療に還元できるものと思われる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 小関 道夫: 乳児血管腫 (いちご状血管腫) に対する新しい治療法 プロプラノロール療法 . 小児科診療 UP-to-DATE. 24, 23-28 (2017).
2. 小関道夫, 深尾敏幸: 頸部腫瘍の診かた 先天性形成異常 血管性病変 . 小児内科 . 50(9), 226-230 (2017)
3. 小関 道夫, Generalized lymphatic anomaly, LM in Gorham-Stout disease (リンパ管腫症, ゴーハム病). 大原 國章, 神人 正寿, 血管腫・血管奇形臨床アトラス 南江堂, 東京, 134-138 (2018).
4. Matsuzawa-Kinomura Y., Ozeki M., Otsuka H., Orii K., Fukao T.: Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. *Pediatr Int.* 59(8), 935-936 (2017).
5. 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. 39(6), e328-e331 (2017).
6. Kato H., Ozeki M., Fukao T., Matsuo M.: MR imaging findings of vertebral involvement in Gorham-Stout disease, generalized lymphatic anomaly, and kaposiform lymphangiomatosis. *Jpn J Radiol.* 35(10), 606-612 (2017).
  7. Nozawa A., Ozeki M., Hori T., Kawamoto N., Hirayama M., Azuma E., Fukao T.: A Heterozygous CFHR3-CFHR1 Gene Deletion in a Pediatric Patient With Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy Who was Treated With Eculizumab. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2017).
  8. Kato H., Ozeki M., Fukao T., Matsuo M.: Chest imaging in generalized lymphatic anomaly and kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Int.* (2018).
  9. Ueno S., Fujino A., Morikawa Y., Iwanaka T., Kinoshita Y., Ozeki M., Nosaka S., Matsuoka K., Usui N.: Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today.* 48(7), 716-725 (2018).
  10. Kumagai C., Ozeki M., Nozawa A., Kakuda H., Fukao T.: Efficacy of sirolimus in an infant with Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Int.* 60(9), 887-889 (2018).
  11. Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kato H, Ohe N, Fukao T: Fatal progression of Gorham– Stout disease with skull base osteomyelitis and lateral medullary syndrome. *Internal Med.* Feb 25. (2019)
  12. Ozeki M, Hashimoto H, Asada R, Saito A, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: a study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther.* 10; 84-91. (2019)
  13. Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.: Indication of tracheostomy for head and neck lymphatic malformation in children – analysis of nationwide survey in Japan. *Surg Today.* Feb 18.(2019)
  14. Ozeki M, Fukao T: Generalized lymphatic anomaly and Gorham– Stout disease: overview and recent insights. *Advance Wound Care.* 7 Jan (2019)
  15. Ozeki M., Nozawa A., Yasue S., Endo S., Asada R., Hashimoto H., Fukao T.: The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis.* 14(1), 141 (2019).
  16. Nozawa A., Ozeki M., Matsuoka M., Nakama M., Yasue S., Endo S., Kawamoto N., Ohnishi H., Fukao T.: Peramppanel Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation Through Down-regulation of AKT and ERK Pathways. *Anticancer Res.* 39(7), 3595-3599 (2019).

17. Nozawa A., Ozeki M., Hori T., Kato H., Ohe N., Fukao T.: Fatal Progression of Gorham-Stout Disease with Skull Base Osteomyelitis and Lateral Medullary Syndrome. *Intern Med.* 58(13), 1929-1933 (2019).
18. Ozeki M., Nozawa A., Kawamoto N., Fujino A., Hirakawa S., Fukao T.: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* 66(9), e27878 (2019).
19. Ozeki M., Aoki Y., Nozawa A., Yasue S., Endo S., Hori Y., Matsuoka K., Niihori T., Funayama R., Shiota M., Nakayama K., Fukao T.: Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 14(1), 215 (2019).
20. Nozawa A., Ozeki M., Yasue S., Endo S., Ohe N., Miyazaki T., Fukao T.: Proinflammatory Cytokine Secretion in a Patient With Recurrent Neuroblastoma Related to the Onset of Malignancy-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2019).
21. Nozawa A., Ozeki M., Yasue S., Endo S., Kawamoto N., Ohnishi H., Fumino S., Furukawa T., Tajiri T., Maekawa T., Fujino A., Souzaki R., Fukao T.: Immunologic Effects of Sirolimus in Patients With Vascular Anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2019).
22. Yokoyama M., Ozeki M., Nozawa A., Usui N., Fukao T.: Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Int. Jan;*62(1):112-113. (2020).
23. Tanahashi Y, Ozeki M, Kawada H, Goshima S, Fukao T, Matsuo M. Direct-Puncture Lymphatic Embolization in the Prone Position for Chylothorax Caused by Lymphatic Anomaly. *J Vasc Interv Radiol.* Mar 26. (2020).
24. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* Apr;38(4):287-342. (2020).
25. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S,

- Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int.* Mar;62(3):257-304. (2020).
26. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol.* Mar 22. (2020).
27. Hori Y, Ozeki M, Hirose K, Matsuoka K, Matsui T, Kohara M, Tahara S, Toyosawa S, Fukao T, Morii E. Analysis of mTOR pathway expression in lymphatic malformation and related diseases. *Pathol Int.* Feb 18. (2020).
28. Ozeki M, Fukao T. Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* Apr;67(4):e28156. (2020).
29. Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A retrospective study of 2 and 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. *Pediatr Int.* in press. (2020).
2. 学会発表
1. Kasabach-Merritt 現象を伴った血管性腫瘍の乳児例, 口頭,熊谷千紗, 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 角田治美, 深尾 敏幸, 岐阜 Haemophilia seminar, 2017 年 4 月 7 日, 岐阜.
  2. 乳児血管腫患者家族のプロプラノロール療法前後の QOL 調査,ポスター, 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 深尾敏幸:日本小児科学会学術集会(第 120 回) 2017 年 4 月 14 日-16 日, 東京.
  3. 当院におけるリンパ管腫症・ゴーハム病の頭蓋骨病変の比較検討, ポスター, 野澤明史, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 深尾敏幸, 加藤博基, 宮崎龍彦, 日本小児科学会学術集会(第 120 回) 2017 年 4 月 14 日-16 日, 東京.
  4. 乳児血管腫の病態と治療, 口頭,小関道夫, 桑名木曜サロン(第 348 回) 2017 年 5 月 11 日, 桑名市.
  5. 急性腭炎と大量胸水を認めたリンパ管腫症について, 口頭,安江志保, 小関道夫, 松澤依子, 野澤明史, 堀友博, 棚橋裕吉, 川田紘資, 木村豪, 深尾敏幸, 岐阜小児血液免疫アレルギー難治疾患研究会(第 14 回) (2017 年 6 月 27 日 岐阜市)
  6. 発症時に急性腭炎を認めたリンパ管腫症の 1 例, 口頭,安江志保, 小関道夫, 松澤依子, 野澤明史, 堀友博, 棚橋裕吉, 川田紘資, 深尾敏幸, 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第 14 回) (2017 年 7 月 15 日 郡山市)
  7. 当院におけるリンパ管腫症・ゴーハム病の頭蓋骨病変の比較検討, 口頭,野澤明史, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 深尾敏幸, 加藤博基, 宮崎龍彦, 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第 14 回) (2017 年 7 月 15 日 郡山市)
  8. Kasabach-Merritt phenomenon を伴ったカポジ型血管内皮腫に対する mTOR 阻害剤の有効性, ポスター, 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 深尾敏幸, 日本臨床腫瘍学会(第 15 回)(2017 年 7 月 27 日 神戸市)
  9. 急性腭炎と大量胸水で発症し、シロリムスが有効であったリンパ管腫症の 1 例, ポスター, 安江志保, 小関道夫, 松澤依子, 野澤明史, 友博, 棚橋 裕吉, 川田紘資, 深尾敏幸,日本小児血液・がん学会(第 59 回) (2017 年 11 月 9-11 日 松山市)
  10. 小児科医が知っておきたい乳児血管腫の診断と治療 ~プロプラノロール療法の押さえておくべきポイント~, 口頭, 小関道夫, 日本小児科学会学術集会(第 120 回) (2017 年 4 月 14 日-16 日 東京)
  11. 難治性血管腫・リンパ管疾患に対するシロリムス療法について, 口頭,小関道

- 夫, 日本 IVR 学会(第 15 回)(2017 年 5 月 19 日 岡山)
12. 血管腫・血管奇形の薬物療法, 口頭, 小関 道夫, 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第 14 回) (2017 年 7 月 15 日 郡山市)
  13. 脈管異常に合併する凝固異常について, 口頭, 小関道夫, 東海小児血液懇話会(第 74 回) (2017 年 9 月 19 日 名古屋市)
  14. 乳児血管腫の病態と治療, 小関道夫, 口頭, 北勢地区小児臨床懇話会(第 406 回)(2017 年 9 月 13 日 四日市市)
  15. 乳児血管腫の病態と治療, 小関道夫, 口頭, 伊勢地区小児科医会(第 233 回) (2017 年 9 月 20 日 伊勢市)
  16. 難治性脈管異常に対する薬物療法, 小関道夫, 口頭, 東京小児がんグループ (TCCSG) セミナー (2017 年 10 月 29 日 東京)
  17. 乳児血管腫の病態と治療, 小関道夫, 口頭, 西濃小児科医会学術講演会(第 46 回)(2017 年 11 月 11 日 大垣市)
  18. 小児難治性脈管異常の診断と薬物療法, 小関道夫, 口頭, 九州大学母子総合研究リサーチコアカンファレンス (2017 年 12 月 4 日 福岡市 演者)
  19. リンパ管腫・リンパ管腫症の管理と治療, 小関道夫, 口頭, 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」市民公開講座 (2018 年 3 月 3 日 福岡市 演者)
  20. 小関道夫, 野澤明史, 安江志保, 堀友博, 浅田隆太, 橋本大哉, 藤野明浩, 深尾敏幸: 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の有用性. 日本小児科学会学術集会(第 121 回) (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)
  21. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada H, Hashimoto H, Fukao T. Sirolimus treatment improves the clinical symptoms and quality of life of the patients with intractable lymphatic malformations. The 22nd International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies. (2018 年 5 月 28 日-6 月 1 日 アムステルダム)
  22. Ozeki M, Nozawa A, Kawamoto N, Fujino A, Hirakawa S, Fukao T. Differences in clinical findings and plasma cytokine profiles between generalized lymphatic anomaly and kaposiform lymphangiomatosis. The 22nd International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies. (2018 年 5 月 28 日-6 月 1 日 アムステルダム)
  23. 小関道夫. 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の医師主導治験を通じて. 日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回) (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  24. 横山真以, 後藤滉平, 野澤明史, 安江志保, 遠渡沙緒理, 小関道夫, 深尾敏幸. シロリムス療法後に貧血の改善がみられた青色ゴムまり様母斑症候群の一例. 日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回) (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  25. 小関道夫, 横山真以, 後藤滉平, 野澤明史, 安江志保, 遠渡沙緒理, 深尾敏幸. 乳児血管腫患者家族の QOL 調査の妥当性検討および前方視的解析. 日本血管腫血管奇形学会(第 15 回)(2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  26. 遠渡沙緒理, 野澤明史, 安志保, 木村豪, 小関道夫, 深尾敏幸. Kasabach-Merritt phenomenon に対する mTOR 阻害剤の有効性と安全性について. 日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回) (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  27. 小関道夫, 野澤 明史, 安江志保, 遠渡沙緒理, 川本典生, 藤野明浩, 平川聡史, 深尾敏幸. Generalized lymphatic anomaly と Kaposiform lymphangiomatosis の鑑別法の開発. 日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回) (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  28. 後藤滉平, 横山真以, 野澤明史, 安江志保, 遠渡沙緒理, 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 ~2mg/kg と 3mg/kg に違いがあるか~. 日本血管腫血管奇形学会 (第 15 回)(2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  29. 小関道夫, リンパ管腫症の診断と治療 血管腫血管奇形講習会(第 10 回) (2018 年 7 月 20-21 日 大阪)
  30. 小関道夫. 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の医師主導治験を通じて. 日本小児臨床薬理学会(第 45 回)(2018 年 10 月 7 日)
  31. 小関道夫, 難治性血管腫・血管奇形 ~小児科医としての関わり方を通じて~ 血管腫・血管奇形の患者会 医療講演会 2018(2018 年 10 月 8 日 東京都)
  32. 小関道夫, 小児がん、小児脳腫瘍の克服に向けた取り組み 岐阜脳腫瘍研究会(第 13 回)(2018 年 11 月 10 日 岐阜市)
  33. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Aoki Y, Fukao T. Kaposiform Lymphangiomatosis Caused by a Somatic Mutation in the Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog Gene (NRAS) 日本小児血液がん学会学術集会(第 60 回)(2018 年 11 月 14-16 日 京都市)
  34. 小関道夫, 専門医に知って頂きたい乳児血管腫とその関連疾患. 日本小児血液がん学会学術集会(第 60 回)(2018 年 11 月 14-16 日 京都市)



35. 小関 道夫: 小児 リンパ管腫症およびゴーハム病の臨床、病理、画像診断 リンパ管腫症・ゴーハム病の疾患概念・治療法. 日本画像医学会学術集会(第38回) (2019年3月8-9日 東京)
36. 小関 道夫: リンパ管疾患に対する薬物療法について. 日本リンパ浮腫学会教育セミナー(第2回) (2019年4月14日 東京)
37. 小関 道夫: mTOR阻害薬による難治性リンパ管奇形の治療. 日本形成外科学会総会(第62回) (2019年5月17日 札幌市)
38. 小関 道夫: 乳児血管腫に対する最新治療へマンジオールの治療適応と注意点について. 愛知県皮膚科医学会総会(第61回) (2019年5月18日 名古屋市)
39. 馬場 直子, 坂下 祐子, 可児 毅, 小関 道夫, 佐々木 了: 乳児血管腫に対するヘマンジオールシロップ小児用0.375%特定使用成績調査(中間報告)から見てきたこと. 日本皮膚科学会総会(第118回) (2019年6月6-9日 名古屋市)
40. 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 日本皮膚科学会総会(第118回) (2019年6月7日 名古屋市)
41. 小関 道夫: 四肢に発生する血管腫・脈管奇形について. 骨軟部腫瘍治療法検討会(第41回) (2019年6月8日 名古屋市)
42. 小関 道夫: 難治性胸水を伴ったリンパ管腫症に対する治療の経験. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
43. 小関 道夫: 難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する最新の薬物療法. 日本周産期・新生児医学会学術集会(第55回) (2019年7月14日 長野市)
44. 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法 医師主導治験を通じて. 日本臨床薬理学会学術総会(第40回) (2019年12月5日 東京)
45. 小関 道夫, 野澤 明史, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 深尾 敏幸: 乳児血管腫患者家族のQOL調査の妥当性検討および前方視的解析. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
46. 小関 道夫, 野澤 明史, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 青木 洋子, 深尾 敏幸: Kaposiform lymphangiomatosisにおけるNRAS遺伝子変異解析. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
47. 篠田 優, 野澤 明史, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 小関 道夫, 深尾 敏幸: カサバツハメリット現象を伴わないカポジ型血管内皮腫に対するシロリムス療法. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
48. 遠渡 沙緒理, 野澤 明史, 安江 志保, 浅田 隆太, 橋本 大哉, 小関 道夫, 深尾 敏幸: Common lymphatic malformationに対するシロリムス療法. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
49. 野澤 明史, 小関 道夫, 井川 博敬, 篠田 優, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 川本 典生, 大西 秀典, 前川 貴伸, 文野 誠久, 古川 泰三, 宗崎 良太, 深尾 敏幸: 脈管異常におけるシロリムス療法後の免疫能の検討. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
50. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fumino S, Furukawa T, Souzaki R, Tajiri T, Fukao T: Sirolimus treatment for intractable vascular anomalies: an interim analysis of an open-label, single-arm, multicenter, prospective study. 日本小児血液がん学会学術集会(第61回) (2019年11月14-16日 広島市)
51. 小関 道夫: 血管腫・リンパ管腫に対する最新治療. 岐阜県小児科医学会(第1回) (2019年6月2日 岐阜市 演者)
52. 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法について. 日本薬学会東海支部特別講演会 (2019年7月3日 岐阜市 演者)
53. 小関 道夫: リンパ管奇形・リンパ管腫症の診断と治療. 血管腫血管奇形講習会(第11回) (2019年7月13日 津市)
54. 小関 道夫: 乳児血管腫に対する最新治療～ヘマンジオールの治療適応と注意点について～. 愛媛小児科皮膚科フォーラム (2019年9月25日 愛媛市)

55. 小関 道夫: 希少難治性脈管異常 ( 脈管系腫瘍・脈管奇形 ) 疾患レジストリについて. 市民公開講座(厚生労働省血管腫・血管奇形研究班) (2019年10月6日 東京)
56. Ozeki M: Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. IH Sharing Days (9/28/2019 Toulouse, France)
57. Ozeki M: How can we prevent the risk of hypoglycemia? The Japanese experience. IH Sharing Days (9/28/2019Toulouse, France Toulouse, France)

**G . 知的所有権の出願・取得状況 ( 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



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

研究分担者 森本 哲 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 教授

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。乳児血管腫の乳児血管腫に対するプロプラノロール療法においては、重篤な低血糖が生じる可能性の認識と啓発が必要である。

#### A．研究目的

長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう難治性の病態が含まれる、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、関連各学会、患者団体の意見を統合して提言し、広く医学会・社会の認知を得ることを目的とする。その中で特に、乳児血管腫の治療法について、および、小児から成人への移行期医療について検討する。

#### B．研究方法

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の有効性と安全性、使用上の注意点について啓発した。プロプラノロールの有害事象である、重篤な低血糖について検討した。

#### （倫理面への配慮）

集計されたデータは、「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」ものであった。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、「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

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法における重篤な低血糖の発現頻度は、本邦では約0.5%と推定され、欧米からの報告と同程度であった。61%に痙攣や意識障害を伴っていた。導入期に発現したのは17%のみで、62%が投与開始後6か月以降に、76%が月齢10か月以上の児に発現していた。76%に空腹時内服、食事摂取少量、食事間隔延長などの食事要因を認めた。低血糖性痙攣のほとんどは10時間以上絶食を経た早朝(朝食前)に生じていた。活気がない、眠そうにしているなどの低血糖の初期症状に気づかず、痙攣に至った例もあった。

#### D．考察

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法は、同剤は高い有効性を示すが、プロプラノロールは劇薬指定されている。循環器系(徐脈、低血圧)や呼吸器系(気管支攣縮)の有害事象は公知であるが、低血糖の認識は低い。重篤な低血糖は、神経学的後遺症につながる可能性があり、最も注意が必要な有害事象である。重篤な低血糖が発現する要因

として、空腹時や栄養摂取不良時・体調不良時の内服、乳児期後期からの夕食から朝食までの絶食時間の延長、低血糖に対する認識の不足があることを明らかにした。低血糖をきたす薬剤であることを啓発し、空腹時の内服や過量内服を避けるのはもちろんのこと、少しでも体調不良であるときは内服させないこと、離乳食が進んでいる児においては夕食を早めに摂って薬を内服させたのち朝までにもう一度補食するなどの対策をとること、活気がない・眠そうにしているなどは重篤な低血糖にお初期症状であること、などを注意喚起する必要がある。

#### E．結論

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法においては、低血糖の副作用に特に注意が必要である。

#### F．健康危険情報

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法において従来の欧米からの報告と同程度の頻度(約0.5%)でけいれんをきたすような重篤な低血糖が発生していると推定された。

#### G．研究発表

1. 論文発表
  - 1) Kaneko T, Sasaki S, Baba N, Koh K, Matsui K, Ohjimi H, Hayashi N, Nakano A, Ohki K, Kuwano Y, Morimoto A, Tamaki Z, Kakazu M, Kishi K, Oyama T, Sato A, Kato R, Higuchi T. Efficacy and safety of oral propranolol for infantile hemangioma in Japan. *Pediatr Int.* 2017; 59(8): 869-877.
  - 2) Kawahara Y, Nijima H, Suzuki Y, Furukawa R, Morimoto A. Successful use of propranolol for congenital hepatic hemangioma with Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Int.* 2017; 59(5): 634-636.
2. 学会発表
  - 1) 翁 由紀子, 川原勇太, 早瀬朋美, 新島 瞳, 森本 哲, 形崇倫. 乳児血管腫に対するプロプラノロールの使用経験. 日本小児科学会栃木地方会. 2017年11月26日. 下野市.
  - 2) 森本 哲:プロプラノロールの特徴とリスク管理. 第15回日本血管腫血管奇形学会(大阪)学会シンポジウム「乳児血管腫の ブロッカー療法」. 2018年7月20日. 大阪市
  - 3) 森本 哲:乳児血管腫～乳児検診で見逃さないで!～. 千葉県小児科医会学術講演会. 2019年12月5日. 千葉市

3. その他  
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

平成 29 年度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  
(H29-難治等(難)-一般-014)

研究分担：普及・啓発、患者療養生活環境整備  
希少難治性脈管異常疾患レジストリ  
分担研究報告書

分担者 康勝好 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 科長兼部長  
令和 2 (2020) 年 5 月

**研究要旨**：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、療養環境の整備を図るべく小児慢性特定疾病事業において、新たに脈管系疾患という疾患群を創設した。小児科学会や小児血液・がん学会において、積極的にこれらの疾患について発言、発表を行い、小児科医の啓発に努めた。また希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）における患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行う希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリ RADDAR-J [1]研究計画書を完成し、倫理委員会の承認を得た。今後症例登録を進め、患者情報・検体の収集を行う。

#### A. 研究目的

- (1) 疾患概念の形成と啓発、普及、患者に貢献する
- (2) 希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）における患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、本疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に本疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献する

#### B. 研究方法

・小児慢性特定疾病ならびに小児期発症の指定難病との選定、疾病妥当性整理、小児期・成人期移行医療の充実化方策検討を引き続きおこなう。

さらにガイドラインや特定疾病制度について小児科学会や小児血液がん学会において積極的に発表・発言し、普及・啓発に努める。

・希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリ RADDAR-J [1]研究計画書を完成し、症例登録を行う。

（倫理面への配慮）

研究はすべてヘルシンキ宣言に則って行われる。患者の個人情報は一切、病院外に漏れることはない。

#### C. 研究結果

・小児慢性特定疾病事業において、昨年度新たに脈管系疾患という疾患群を創設することができた。

具体的には、1. 青色ゴムまり様母斑症候群、2. 巨大静脈奇形、3. 巨大動静脈奇形、4. クリッペル・トレノネー・ウェーバー（Klippel-Trenanay-Weber）症候群、5. 原発性リンパ浮腫の 5 疾病である。

・希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリ RADDAR-J [1]研究計画書を完成し、京都大学倫理委員会の承認を得た。当センター病院長の研究承認も得て、症例登録が可能となった。

#### D. 考察

脈管系疾患については、患者、一般国民のみならず医療者もその疾患概念や自然歴。治療について十分難知識を有していない。このような状況下では小児慢性特定疾病などの制度の拡充を図るとともに、医療者、特に小児科医への啓発・普及が重要である。このような状況下で小児慢性特定疾病における疾患群の創設、疾患レジストリ研究を開始できたことは今後の政策医療を遂行するための貴重な資源となり得る。

#### E. 結論

本研究によって、小児慢性特定疾病へにおける

疾患群の創設、希少難治性脈管異常疾患レジストリ研究を開始することができた、今後の政策医療につながる成果が期待される。

## **F. 研究発表**

### **1. 論文発表**

なし

### **2. 著書**

なし

### **3. 学会発表**

#### **1. ヘマンジオルの安全性と患者指導のポイント**

第 39 回日本レーザー医学会総会、東京

2018年11月1日

## **G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

### **1. 特許出願**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

### **3. その他なし**

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

研究分担者： 木下 義晶 新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児外科学分野 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する。分担研究者として本研究班の活動を通して小児慢性特定疾患の見直し、リンパ管疾患を中心にガイドラインの普及、英文化、レジストリーシステムの構築、医療関係者や市民への啓発活動を様々な形で行った。

## 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。これらは長期にわたり患者のQOLを損なう多くの難治性の病態が含まれる。これまでに平成23年度難治性血管腫・血管奇形研究班（佐々木班）、平成24-25年度同研究班（三村班）、平成21-23年リンパ管腫研究班（藤野班）、平成24-25年度リンパ管腫症研究班（小関班）、平成24-25年度小児期からの消化器系希少難治性疾患研究班の分担研究である腹部リンパ管腫研究、肝血管腫・血管奇形研究を進展させ、相互に協力して疾患概念の形成と啓発、普及、患者に貢献することを目的とする。

## B．研究方法

初年度には小児慢性特定疾患について未指定の疾患をリストアップし、これらの疾患群を既存の疾患グループから独立させるための検討を行った。また本研究班の前身である三村班においてリンパ管奇形を加えた形で改訂ガイドラインが2017年に完成したが、これらを国際的に発信していくために、各領域に分かれて英文論文化することとした。本班研究で扱う疾患群に関してはこれまでレジストリーシステムがなかったために疫学的な実情を把握することが困難であった。AMED研究のレジストリー構築運営支援として立ち上がった難病プラットフォーム事業に参画することにより、本疾患群のレジストリーシステムを構築し、実装することとした。さらに関係医療者、市民への啓発を進めるために学会におけるシンポジウムや市民公開講座の定期的開催を遂行することとした。

## C．研究結果

1. 小児慢性特定疾患の見直し本研究班で取り扱う難治性の疾患で指定されていなかった疾患をリストアップし、指定に必要な情報を整理した。脈管系疾患という新たなカテゴリーを設定する働きかけを行い、同カテゴリーが新設された。また青色ゴムまり様母斑症候群、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、原発性リンパ浮腫は新たに対象に入り、リンパ管腫、リンパ管腫症はこのカテゴリーで継続的に対象となることになった。

### 2. ガイドラインの英文化と次期改訂への準備

本研究班の前身である三村班において多領域にわたり質量ともに充実した成果物が完成しているが、これらを国際的に発信していくために、各領域に分かれて英文論文化した。“The Journal of Dermatology” “Pediatrics International”

“Japanese Journal of Radiology”の三誌に open access で掲載された。また2017年度版のガイドラインが現在普及し、英文論文化も達成されたため今後2021年以降の次期ガイドライン改訂作業のための統括委員会の組閣を行い、準備を始めている。

### 3. レジストリーシステムの構築

難病プラットフォームと連携したレジストリーシステムの構築について、登録内容の基本骨格の検討を行い、EDCとして構築した。その後、京都大学の倫理審査を経て、業務委託契約を締結した。全体班会議で検討を重ね、計画書をver1を提出後、各施設における倫理審査へと移行した。現在実装段階となり、秋田班内の共同研究機関において各施設において登録作業を進めている。

### 4. 啓発活動

医療関係者や市民への啓発活動として2018年～2019年にかけて関連領域の医学系の学会においては患者・行政・立法府の各領域の専門家を交えたシンポジウムや市民公開講座を複数回行った。特に弾性ストッキングの保険収載の問題に関する議論は繰り返し行われ、これは現在行われている臨床試験に反映されている。多くの参加者があり、市民の情報ニーズが感じられた。

## D．考察

小児慢性特定疾患の見直しに関して新たな疾病の指定、新たなカテゴリーの設置が実現した。ガイドラインに関しては2017年版の英文化が実現し、次期改訂作業の準備を開始した。レジストリーに関しては難病プラットフォームと連携し新たなシステム構築を行い実装した。また保険収載をめざした弾性ストッキングの臨床試験を開始している。啓発活動としては学会におけるシンポジウムや市民公開講座を定期的に行うことができ、着実に啓発活動が進捗している。

## E．結論

研究により得られた成果の今後の活用・提供政策研究班としての活動がほぼ順調に行えたと考える。小児慢性特定疾患における新規カテゴリーの設置と新たな疾患の指定が実現し、今後さらに疾病指定拡大に向けての素地ができた。新規のレジストリーシステムも実装し、preliminaryな登録が開始された。弾性ストッキングによる臨床試験、次期ガイドライン改訂に向けての準備作業なども開始しており、患者との接点を意識した班研究活動をさらに促進する基盤が構築されたと考えられる。

F. 研究発表  
1. 論文発表

Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.

Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan.

Surg Today. 48(7):716-725, 2018.

Souzaki R, Kawakubo N, Miyoshi K, Obata S, Kinoshita Y, Takemoto J, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T.

The Utility of Muscle-Sparing Axillar Skin Crease Incision with Thoracoscopic Surgery in Children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 28(11):1378-1382, 2018.

Kawakubo N, Harada Y, Ishii M, Souzaki R, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yonemitsu Y.

Natural antibody against neuroblastoma of TH-MYCN transgenic mice does not correlate with spontaneous regression. Biochem Biophys Res Commun. 503(3):1666-1673, 2018.

Noda Y, Koga Y, Ohta M, Miyazono M, Wakasugi Y, Funakoshi Y, Urabe Y, Kifune M, Ueda T, Oba U, Nakashima K, Souzaki R, Kinoshita Y, Taguchi T, Ohga S.

[Survey of Anticancer Drug Exposure to Attendant Families in Pediatric Medical Centers]. Gan To Kagaku Ryoho. 2018 Jun;45(6):945-948. Japanese.

Kawakubo N, Tanaka S, Kinoshita Y, Tajiri T, Yonemitsu Y, Taguchi T.

Sequential actions of immune effector cells induced by viral activation of dendritic cells to eliminate murine neuroblastoma.

J Pediatr Surg.

2018Aug;53(8):1615-1620.

doi: 10.1016/j.jpedsurg.

2017.08.019. Epub 2017 Aug 26.

Kubota M, Osuga Y, Kato K, Ishikura K,

Kaneko K, Akazawa K, Yonekura T,

Tazuke Y, Ieiri S, Fujino A, Ueno S,

Hayashi Y, Yoshino K, Yanai T, Iwai J,

Yamaguchi T, Amae S, Yamazaki Y,

Sugita Y, Kohno M, Kanamori Y,

Bitoh Y, Shinkai M, Ohno Y,

Kinoshita Y.

Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy, and

Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser

syndrome for the appropriate transitional

care of patients.

Surg Today. Epub ahead of print,2019.

Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto

H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S,

Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M,

Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T,

Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S,

Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y,

Souzaki R, Fukao T.

Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies:

A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). Regen Ther.

14(10): 84-91, 2019.

Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, Oda Y.

Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors. Oncol Lett. 17(3): 3523-3528, 2019.

Kawakubo N, Kinoshita Y, Souzaki R, Koga Y, Oba U, Ohga S, Taguchi T.

The Influence of Sarcopenia on High-Risk Neuroblastoma. J Surg Res. 236(4): 101-105, 2019.

宗崎良太, 河野雄紀, 木下義晶, 田口智章, 神園淳司, 渋井勇一, 孝橋賢一, 小田義直, 鈴木 信, 平戸純子

悪性腫瘍との鑑別を要した小児尿道カルンクルの2例

日本小児泌尿器科学会雑誌 (1341-0784)27 巻 1号 Page76-79(2018.06)

岩中 剛, 永田公二, 近藤琢也, 三好きな, 江角元史郎, 孝橋賢一, 木下義晶, 田口智章

胎児期に胸腔羊水腔シャント術を行った先天性嚢胞性肺疾患の2例

日本小児外科学会雑誌 (0288-609X)54 巻 2号 Page295-301(2018.04)

木下義晶, 田口智章

胎児頸部腫瘍の治療における EXIT の役割  
小児外科 . 50 巻 2号 Page267-270, 2018

田尻達郎, 木下義晶, 鈴木 信, 中田光政, 北河徳彦, 新開統子, 金田英秀, 東 真弓, 本多昌平, 福澤太一, 鈴木 完, 小松秀吾, 荒井勇樹, 脇坂宗親, 近藤知史, 高間勇一, 栗原 將, 宗崎良太

小児固形悪性腫瘍の予後追跡調査結果の報告  
2006 ~ 2010 年登録症例について

日小外会誌 . 54 巻 6号 Page1260-1293

腹壁破裂 sutureless abdominal closure の実際  
メジカルビュー社 pp87-90 2018

木下義晶  
特集 次世代小児外科医に贈る診療の  
ポイント:小児がん編  
横紋筋肉腫手術手技 生検を含めて  
小児外科 . 51(5): 502-505, 2019

木下義晶  
特集 外科必携フォローのポイント いつまで何をみる  
か  
仙尾部奇形腫  
小児外科 . 51(7): 721-724, 2019

2. 学会発表  
当科におけるリンパ管種(リンパ管奇形)に対する治療戦  
略  
木下義晶, 川久保尚徳, 石井 生, 宗崎良太, 田口智章  
第54回日本小児外科学会学術集会, 2017/5/13, 仙台

当科における気管切開を行ったリンパ管種(リンパ管奇  
形)の検討  
宗崎良太, 木下義晶, 伊崎智子, 松浦俊治, 江角元史  
郎, 宮田潤子, 三好きな, 小幡 聡, 川久保尚徳, 吉丸  
耕一朗, 田口智章  
第31回日本小児救急医学会学術集会, 2018/6/25, 東  
京

The treatment of lymphangioma (lymphatic malformati  
ons);16 years experiences in Kyushu University.  
Kamouchi A, Kinoshita Y, Izaki T, Matsuura T, Sou  
zaki R, Esumi G, Miyata J, Miyoshi K, Obata S, Kaw  
akubo N, Yoshimaru K, Taguchi T.  
第11回カンボジア小児外科学会, 2018/11/24, 国外

Meet the Expert 6 Tumor Board  
Sarcoma.  
Kinoshita Y, Hosoi H, Miyachi M, Nozawa K, Ohkit  
a H, Soejima T.  
SIOP 2018/11/16-19, 京都

総排泄腔外反症における性差医療  
木下義晶, 伊崎智子, 三好きな, 加藤聖子, 窪田正幸,  
田口智章  
第11回日本性差医学・医療学会学術集会, 2018/1/20-  
21, 福岡

性分化の基礎から臨床まで; 総排泄腔外反症における  
性差医療  
木下義晶, 伊崎智子, 三好きな, 加藤聖子, 窪田正幸,  
田口智章  
第 11 回日本性差医学・医療学会学術集会  
平成 30 年 1 月 20 日(会期 1/20-1/21) 福岡市

横紋筋肉腫におけるQOLを重視した外科治療戦略  
木下義晶

第55回日本小児外科学会,  
2018/5/30-6/1, 新潟

日本小児外科学会における小児の外科的悪性腫瘍の  
登録について(これまでとこれから)  
木下義晶, 鈴木信, 中田光政, 北河徳彦, 新開統子,  
金田英秀, 東真弓, 本多昌平, 風間理郎, 鈴木完, 小  
松秀吾, 荒井勇樹, 脇坂宗親, 近藤知史, 高間勇一,  
栗原将, 宗崎良太, 田尻達郎  
第55回日本小児外科学会,  
2018/5/30-6/1, 新潟

小児外科医が取得すべき専門医資格について(九州地  
区をモデルとして)  
木下義晶, 田口智章  
第55回日本小児外科学会,  
2018/5/30-6/1, 新潟

小児先天性水腎症診療手引き追補 尿道疾患  
木下義晶  
第27回日本小児泌尿器科学会,  
2018/6/26-28, 金沢

小児泌尿器腫瘍  
木下義晶  
第27回日本小児泌尿器科学会,  
2018/6/26-28, 金沢

Treatment strategy for rhabdomyosarcoma (from the  
point of view of pediatric surgeon).  
Kinoshita Y.  
第56回日本癌治療学会,  
2018/10/18-20, 横浜

総排泄腔遺残に対する腔形成術としてskin-flap法を行  
った2例  
木下義晶, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇樹, 大山俊之,  
横田直樹, 齋藤浩一  
第38回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会, 2018/1  
0/25-26, 東京

総排泄腔異常症の思春期以降の機能的予後について  
の検討  
木下義晶, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇樹, 大山俊之,  
横田直樹, 齋藤浩一  
第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム, 2018/10/  
27, 東京

The role of surgery for the treatment strategy of rh  
abdomyosarcoma.  
Kinoshita Y.  
第60回日本小児血液・がん学会学術集会, 2018/11/14  
-16, 京都

日本小児血液・がん学会疾患登録における 固形腫瘍  
新登録システムについて  
木下義晶  
第60回日本小児血液・がん学会学術集会, 2018/11/14  
-16, 京都

漢方薬による脈管奇形治療  
木下義晶  
第62回日本形成外科学会総会・学術集会, 2019/5/16-

17, 札幌

当科におけるOncologic Emergency症例に対する治療戦略

木下義晶, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇樹, 横田直樹, 斎藤浩一  
第56回日本小児外科学会, 2019/5/23-25, 久留米

思い出に残るリンパ管奇形症例～自験例25年より～

木下義晶  
第16回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 2019/7/12, 津

新生児の固形腫瘍に対する治療戦略

木下義晶  
第55回日本周産期・新生児医学会, 2019/7/13-15, 松本

当院における総排泄腔異常症における多診療科・多職種連携

木下義晶, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇樹, 大山俊之, 横田直樹, 斎藤浩一  
第55回日本周産期・新生児医学会, 2019/7/13-15, 松本

難治性小児固形悪性腫瘍に対する新規治療

木下義晶  
新潟医学会, 2019/7/20, 新潟

脈管奇形治療における漢方薬の役割

木下義晶  
第2回新潟漢方医学研究会, 2019/9/12, 新潟

リンパ管奇形に対する漢方治療に関する検討

木下義晶  
第24回日本小児外科漢方研究会, 2019/10/17, 大阪

総排泄腔遺残症診療における小児外科医の取り組み

木下義晶, 加藤聖子, 江頭活子, 田口智章  
第34回日本女性医学会学術集会, 2019/11/2-3, 福岡

新潟地区過去30年における横紋筋肉腫の治療成績

木下義晶, 小林隆, 荒井勇樹, 横田直樹, 斎藤浩一, 久保暢大, 申将守, 笠原靖史, 岩淵晴子, 今村勝, 今井千速, 齋藤昭彦, 川島寛之, 大橋瑠子, 阿部咲子, 細貝亮介, 渡邊輝浩, 小川淳  
第61回日本小児血液・がん学会学術集会, 2019/11/14-16, 広島

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
無し

2. 実用新案登録  
無し

3. その他



分担研究報告書

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

診療ガイドラインの英文化

神人正寿 和歌山県立医科大学 教授

研究要旨

2013年から始まった血管腫・血管奇形診療ガイドラインの改訂が終了し、2017年度より我々はガイドラインの英文化に取り組んだ。これは多くの血管病変における世界初のガイドラインであり、世界に大きなインパクトを与えることができた。英語版のガイドラインを出版できたことで、今後エビデンスのさらなる蓄積が期待され、本邦の診療水準の向上も見込まれる。

**A．研究目的**

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は難治性の疾患の一つであるが、近年の治療薬の進歩により、ある程度の有効性を示す治療戦略が確立されてきた。しかし、病状によってはそれらの有効性が低くなるのみならず、副作用のため risk-benefit の面で推奨されない可能性もある。

本研究班では2013年2月に班研究として「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」を作成・公表した。そして、厚生労働省研究班の分担研究者と分担協力者などにより最新のEBMに基づいたガイドラインの改訂が計画された。この改訂版ガイドラインには、血管腫血管奇形の全体像について解説する総説部分と、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ) に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

本研究事業において我々は診療ガイドラ

イン改定を通じて標準的治療の周知に努めた。さらに本研究班において、本研究分担者はガイドラインの英文化を担当した。

**B．研究方法**

改訂版ガイドライン策定の流れ

最初に、ガイドライン作成チームが治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式で CQ として列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取捨選択したあと、それぞれの CQ に解答するため、システムティックレビューチームが国内外の文献や資料を網羅的に収集し、システムティックレビューを行った。

続いて、ガイドライン作成チームが再び本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQ に対する推奨文を作成した。さらに、Minds 診療グレードに基づいて各推奨文の推奨度を分類した。推奨文の後には「解説」を付記し、根拠となる文献の要約や解説を記載した。例えば文献的な推奨度と委員会

が考える推奨度が異なる場合は、エキスパートオピニオンとして「当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を2Dとした」などといった注釈を付けている。

最終的に各病変の診療ガイドラインをアルゴリズムで提示し、上述の CQ をこのアルゴリズム上に位置づけた。

#### 英文化

システマティックレビューチームを中心として英文化を行い、ガイドライン作成チームにより確認作業が行われた。

#### (倫理面への配慮)

企業から奨学寄付金は受けているが、文献の解析や推奨度・推奨文の決定に影響を及ぼしていない。

### C . 研究結果

英語版ガイドラインの CQ は以下の通りである。研究代表者は主に CQ13, 14, 15, 18, 20 に関わった。

CQ 1 . What are the guidelines for the time to begin treatment for AVM?

CQ 2 . Is recurrence (regrowth) after resection of AVM more frequent by wound closure with a skin graft than by reconstruction using a flap?

CQ 3 . Is proximal ligation/coil embolization of the feeding artery of AVM effective?

CQ 4 . What is the appropriate timing for embolization before resection of AVM?

CQ 5 . What treatments are appropriate for maxillo-mandibular AVM?

CQ 6 . What treatments are appropriate for AVM of the fingers?

CQ 7 . What treatments are effective for painful VM?

CQ 8 . Is laser therapy effective for VM?

CQ 9 . Is sclerotherapy effective for VM?

CQ 10 . Are clotting abnormalities due to VM an indication for radiotherapy?

CQ 1 1 . Is there difference in the effectiveness of dye laser treatment for CM according to the site of the body?

CQ 1 2 . Do CM recur after dye laser treatment?

CQ 1 3 . Is dye laser irradiation for CM more effective as it is initiated at a younger age?

CQ 1 4 . Is propranolol safe and effective for infantile hemangiomas?

CQ 1 5 . What treatments are effective for ulcer formation in infantile hemangioma?

CQ 1 6 . Is intralesional corticosteroid injection more effective than systemic administration for infantile hemangioma?

CQ 1 7 . Is topical therapy effective for infantile hemangioma?

CQ 1 8 . Is compression therapy effective for infantile hemangioma?

CQ 1 9 . Is glucose transporter 1 (GLUT-1) immunostaining useful for the diagnosis of infantile hemangioma?

CQ 2 0 . What gastrointestinal examinations are useful for children suspected to have blue rubber bleb nevus syndrome? When should the examinations be started?

CQ 2 1 . How are limb overgrowths to be managed in vascular malformations and syndromes?

CQ 2 2 . Is surgical resection effective for soft tissue/superficial LM?

CQ 2 3 . What is the optimal timing of surgery for soft tissue/superficial LM?

CQ 2 4 . Is sclerotherapy effective for facial microcystic LM?

CQ 2 5 . Is sclerotherapy effective for intra-abdominal LM?

CQ 2 6 . Are patients with scarcely symptomatic intra- abdominal LM candidates for treatment?

CQ 2 7 . What treatments are effective for refractory chylous ascites?

CQ 2 8 . What kinds of complications are associated with treatments for intra-abdominal LM?

CQ 2 9 . What treatments are effective for LM causing airway obstruction in the mediastinum?

CQ 3 0 . Should sclerotherapy be performed in infancy for a patient with head and neck LM affecting the airway?

CQ 3 1 . Is surgical resection effective for LM of the tongue?

CQ 3 2 . Is aggressive surgical intervention effective for chylous pleural effusion in the neonatal period?

CQ 3 3 . What treatments are effective for refractory chylous pleural, and pericardial effusion and respiratory disturbances of the patients with generalized lymphatic anomaly (GLA) and Gorham- Stout disease (GSD)?

#### **D . 考察**

本ガイドラインでは、現在の血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症の診療現場の状況を十分に熟知した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針が提示されている。医師は常にエビデンスを背景とした最適な医療である evidence based medicine (EBM)を施す事を要求される。しかし、各医

師が日常診療の合間に個人的に EBM の手法で情報を収集し評価することは容易でない。最新の文献や情報に基づいた信頼できるガイドラインの存在は臨床的に極めて価値が高いものと考ええる。

本ガイドラインは多くの血管病変における世界初のものであり、斯界に大きなインパクトを与えることができた。英語版のガイドラインを出版できたことで、今後エビデンスのさらなる蓄積が期待され、本邦の診療水準の向上も見込まれる。

## E . 結論

血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症の新しい文献的なエビデンスに基づき診療ガイドラインを策定し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 QOL や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

Mimura H et al, Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. J Dermatol 2020 in press

### 2 . 学会発表

なし

## G . 知的所有権の出願・取得状況 ( 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

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）

（総合）分担研究報告書

**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**

**（肝血管腫）**

研究分担者

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 診療部長  
木下 義晶 新潟大学医学部医歯学系 准教授

研究協力者

黒田 達夫 慶應義塾大学医学部外科学（小児）教授

研究要旨

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、乳幼児巨大肝血管腫は難病指定されている。ただし、臨床像や治療実態については未解明の部分が多く、現在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。厚労科研田口班の黒田チーム（乳幼児肝血管腫診療ガイドライン作成）と連携し、このガイドライン策定、必要な調査研究、シンポジウム等を通じた情報公開を行っている。

## A . 研究目的

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、乳幼児巨大肝血管腫は難病指定されている。

ただし、臨床像や治療実態については未解明の部分が多く、現在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。

当研究班の前身の三村班（平成 26-28 年度）において、血管腫血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017 を作成し、黒田らはその中にこれまでの研究のまとめとして乳幼児肝巨大血管腫に関する総説を提示した。

次のステップとして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ている。昨年度からは厚労科研田口班において黒田らは「乳幼児巨大肝血管腫ガイドライン作成に関する研究」を進めており、秋田班における当分担任では藤野が小児外科学会中心の黒田チームと密接に連携しつつ、成人領域へ調査を拡大し、形成外科、放射線科、小児科、皮膚科等の情報を収集する。また以前におこなわれた症例調査（黒田代表）から 5 年経過しており、複数診療科に対して症例調査を計画する。

また研究結果についてはシンポジウムなどを通じて公開し、情報流布に努める。

## B . 研究方法

1 , 田口班黒田チームにおいてガイドライン策定に向けた文献調査を行っており、そちらに、人的協力、情報交換を行う。

- 2 , 症例調査研究を行う（黒田チームと共同）
- 3 , 関連シンポジウムにて情報公開を行う。

## C . 研究結果

1 , ガイドライン策定に向けた文献調査をつづけている。昨年度田口班黒田チームにおいて本年度は 7 つの CQ の策定がされた。今後の推奨文形成において協力することとなっている。

2 , これまでの調査で稀少疾患として十分な統計的検討の結果を用いたエビデンスレベルの高い論文は存在しないことが明らかになっている。そのためガイドライン作成における不明瞭点を中心とした症例調査を行うべく項目を検討しているが確定していない。分担任研究者のいる国立成育医療研究センターにおいて症例調査を行い、本年度の第 55 回日本周産

期・新生児医学会学術集会（松本）にて報告した「当院における新生児肝血管腫の検討」。

3 , 平成 30 年 9 月 23 日に国立成育医療研究センター講堂にて第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウムが開催された。その中で研究分担者の木下が「乳幼児肝血管腫ガイドライン」としてこれまでの研究成果の報告をおこなった。

## D . 考察

肝血管腫は診療の中では病理学的診断が困難であり、現時点でも詳細な分類を行うに至っていない。臨床的に致死的な場合と、治療に良好に反応する場合があり、これらを鑑別する方法を確立し、ガイドラインとして提供することが重要である。

当研究班においては主にガイドライン作成を中心目標としている黒田チームと綿密に連携し、双方からの情報を統合して研究を進めることが望ましい。シンポジウムでの発表などを含めて、現時点では予定通りに進んでいると考える。

## E . 結論

肝血管腫の診療ガイドライン作成に向けて厚労科研の 2 班の分担任研究チームで連携して研究を進めている。

## F . 研究発表

1 . 論文発表  
2017 年度

- 1) 高橋正貴, 藤野明浩, 石濱秀雄, 出家亨一, 竹添豊志子, 渡邊稔彦, 小川雄大, 黒田達夫, 淵本康史, 金森豊. 【こんなときどうする?(腹部編)】 広範囲な腸間膜リンパ管奇形. 小児外科 49(3):299-301, 2017
- 2) 小川雄大, 田原和典, 金森豊, 竹添豊志子, 大野通暢, 渡邊稔彦, 菱木知郎, 藤野明浩, 義岡孝子. 【呼吸器症状により発症した巨大胸壁原発脂肪芽腫の 1 例.】 日本小児外科学会雑誌 53: 1064-1067, 2017
- 3) 藤野明浩. 【小児外科領域の先端的医療の展開(II):先端治療開発の方向性】 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形に対す

る新規薬物療法. 小児外科 4: 630-634, 2017

- 4) 藤野明浩【頸部腫瘍の診かた 先天性形成異常 リンパ管腫(リンパ管奇形)】  
小児内科 50(2):222-224,2018-2

2018 年度

- 1) 藤野 明浩:【新薬が変える子ども医療-薬物の使い分けと作用機序】新しく開発された薬 血液疾患・腫瘍性疾患 リンパ管腫症、Gorham 病、難治性血管奇形 シロリムス. 小児内科 2018 ; 50(10):1500-1503
- 2) 藤野 明浩:【小児救急最新の知識-小児外科と小児救急】急速に進行する上気道閉塞. 小児外科 2018;50(7):749-753
- 3) 小川 雄大, 藤野 明浩, 沓掛 真衣, 後藤 倫子, 朝長 高太郎, 大野 通暢, 田原 和典, 渡邊 稔彦, 菱木 知郎, 宮寄治, 野坂 俊介, 金森 豊: 難治性リンパ管腫等に対するプレオマイシン/OK-432 併用局注硬化療法の検討. 日本小児外科学会雑誌 2018; 54(3):700-700
- 4) 佐々木 優花, 上原 陽治, 岩崎 由佳, 長澤 純子, 生田 泰久, 甘利 昭一郎, 和田 友香, 丸山 秀彦, 塚本 桂子, 諫山 哲哉, 伊藤 裕司, 小川 雄大, 藤野 明浩: 多発奇形、リンパ管腫症を合併した 9 番染色体長腕遠位部部分モノソミーの 1 例. 日本小児科学会雑誌 2018 ; 122(2) : 455-455
- 5) 藤野 明浩:【頸部腫瘍の診かた】先天性形成異常 リンパ管腫(リンパ管奇形). 小児内科 2018;50(2):222-225
- 6) 後藤 倫子, 藤野 明浩, 沓掛 真衣, 小川 雄大, 朝長 高太郎, 大野 通暢, 渡邊 稔彦, 田原 和典, 菱木 知郎, 金森 豊: リンパ管疾患における越婢加朮湯の使用状況と効果の検討. 日本小児外科学会雑誌 2018;54(1):195-195
- 7) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. SurgToday.2018;48(7):716-725. doi:10.1007/s00595-018-1640-0

2019 年度

- 1) 藤野 明浩:別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.7 循環器症候群(第 3 版) -その他の循環器疾患を含めて- XI 心臓腫瘍 心嚢リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形).日本臨牀社 2019; 30: 552-554
- 2) 江口 麻優子,野坂 俊介,植松 悟子,藤野 明浩,金森 豊,岡本 礼子,窪田 満,石黒 精: Cornelia de Lange 症候群に併発した盲腸捻転:臨床および画像の検討. 日本小児放射線学会雑誌 2019; 35(2): 107-115
- 3) 藤野 明浩:リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形).周産期医学 2020;50(2): 209-213
- 4) Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S,Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y,Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T.: Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). Regen Ther. 2019.Jun; 84-91.doi: 10.1016/j.reth.2018.12.001.eCollection
- 5) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.: Indication for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation - analysis of nationwide survey in Japan. Surg Today. 2019.Feb; 410-419.doi: 10.1007/s00595-018-
- 6) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T, Maekawa T, Fujino A, Souzaki R, Fukao T. Immunological effects of sirolimus in patients with vascular anomalies. J Pediatr Hematol Oncol, 2019.Nov 14.
- 7) Ozeki M, Nozawa A, Kawamoto N, Fujino A, Hirakawa S, Fukao T.: Potential



biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood & Cancer*, 2019.May;1-9.doi:10.1002/pbc.27878

## 2.学会発表

### 2017年度

- 1) 藤野明浩、上野滋、岩中督、森川康英、木下義晶、小関道夫、松岡健太郎、野坂俊介、黒田達夫、三村秀文、臼井規朗、田口智章. :リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の自然退縮に関する検討ー厚労科研難治性疾患等政策研究事業による全国症例調査よりー. 第117回日本外科学会学術集会, 横浜.2017.4
- 2) 小川雄大、藤野明浩、野坂俊介、他: 難治性リンパ管腫等に対するプレオマイシン/OK-432 併用局注硬化療法の検討(中間報告). 第54回日本小児外科学会学術集会. 仙台, 2017.5
- 3) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中 督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗: 頭頸部リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する気管切開の適応について. - 全国調査 2015 の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会. 仙台. 2017.5
- 4) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中 督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗: 縦隔病変を有するリンパ管腫(リンパ管奇形)に対する適切な治療について. - 全国調査 2015 の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会. 仙台. 2017.5
- 5) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、野村美緒子、竹添豊志子、大野通暢、渡邊稔彦、田原和典、菱木知郎、金森豊、杉林里佳、左合治彦: 出生前診断されたリンパ管腫(リンパ管奇形)症例における発見時在胎週数と予後の検討. 第53回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 横浜, 2017.7.16
- 6) 小川 雄大、藤野明浩、他: Klippel-Trenaunay Syndromeの臨床経験. 第14回日本血管腫・血管奇形学会学術集会, 福島, 2017.7
- 7) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、田原

和典、後藤倫子、沓掛真衣、大野通暢、渡邊稔彦、金森豊、菱木知郎. : 当院におけるリンパ管腫(リンパ管奇形)、Klippel-Trenaunay 症候群の四肢皮下病変に対する減量手術の検討. 第28回日本小児外科 QOL 研究会, 静岡, 2017.11.4

- 8) 藤野明浩、他: リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する外科的治療戦略. 第79回日本臨床外科学会総会, 2017.11

### 2018年度

- 1) 小関 道夫、野澤 明史、安江 志保、堀友博、浅田 隆太、橋本 大哉、藤野 明浩. 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の有用性. 第121回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018.4.21
- 2) 上野 滋、藤野 明浩、木下 義晶、岩中 督、森川 康英、小関 道夫、野坂 俊介、松岡 健太郎、臼井 規朗, 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班(臼井班). 気道に接するリンパ管腫(リンパ管奇形)に対する気管切開の適応について 全国調査 2015 の結果から(第2報). 第55回日本小児外科学会学術集会, 新潟, 2018.5.30
- 3) 小川 雄大、藤野 明浩、沓掛 真衣、後藤 倫子、朝長 高太郎、大野 通暢、田原 和典、渡邊 稔彦、菱木 知郎、宮寄治、野坂 俊介、金森 豊. 難治性リンパ管腫等に対するプレオマイシン/OK-432 併用局注硬化療法の検討. 第55回日本小児外科学会学術集会新潟, 2018.5.30
- 4) 藤野 明浩、小関 道夫. リンパ管腫症・ゴースト病について. 第117回日本皮膚科学会, 広島, 2018.6.2
- 5) 藤野明浩. 「画像検査で正診に至らなかった急性発症の小児腹腔鏡内リンパ管腫 3例の検討. 第32回日本小児救急医学会学術集会, 筑波, 2018.6.3
- 6) 藤野明浩. 「リンパ管腫(リンパ管奇形)克服を目指した当院での取り組み. 第42回日本リンパ学会総会, 弘前, 2018.6.22
- 7) 藤野明浩. 「嚢胞性リンパ管奇形の診断と治療」第10回血管腫血管奇形講習会, 大阪, 2018.7.20
- 8) 藤野明浩. リンパ管腫・リンパ管拡張症・原

発性リンパ浮腫.第3回小児リンパ管疾患シンポジウム,東京,2018.9.23

- 9) 木下義晶.乳幼児血管腫ガイドラインについて.第3回小児リンパ管疾患シンポジウム,東京,2018.9.23
- 10) 後藤 倫子, 藤野 明浩, 沓掛 真衣, 小川 雄大, 朝長 高太郎, 大野 通暢, 渡邊 稔彦, 田原 和典, 菱木 知郎, 金森 豊.リンパ管疾患における越婢加朮湯の使用状況と効果の検討.第22回日本小児外科漢方研究会,川崎,2018.10.26
- 11) 藤野 明浩,小関 道夫,松岡 健太郎,野坂 俊介:リンパ管腫症およびゴーハム病の臨床,病理,画像診断.第38回日本画像医学会,東京,2019.3.8
- 12) 藤野 明浩,小関 道夫,松岡 健太郎,野坂 俊介:リンパ管腫症およびゴーハム病の臨床,病理,画像診断.第38回日本画像医学会,東京,2019.3.8

#### 2019年度

- 1) 藤野 明浩:小児期に発生する脈管異常症の臨床.第108回日本病理学会学術集会コンパニオンミーティング,東京,2019.5.9
- 2) 出家 亨一,藤野 明浩,小関 道夫,木下 義晶,黒田 達夫,上野 滋:ホームページが患者家族と医療者をつなぐリンパ管疾患情報ステーションの取り組み.第56回日本小児外科学会学術集会,久留米,2019.5.26
- 3) 藤野 明浩,田原 和典,山田 洋平,森禎三郎,沓掛 真衣,藤田 拓郎,三宅 和恵,工藤 裕実,金森 豊,菱木 知郎,金子 剛,吉田 和恵,守本 倫子,関 敦仁,伊藤 裕司,佐合 治彦,野坂 俊介,義岡 孝子:リンパ管・血管疾患に対する当院の診療チ

ームと治療戦略.第117回東京小児外科研究会,東京,2019.6.4

- 4) 藤野 明浩:嚢胞性リンパ管奇形に対する硬化療法.第11回日本血管腫血管奇形講習会,津,2019.7.12
- 5) 藤野 明浩,沓掛 真衣,朝長 高太郎,山田 洋平,田原 和典,金森 豊,菱木 知郎:当院における新生児肝血管腫の検討.第55回日本周産期・新生児医学会学術集会,松本,2019.7.13
- 6) 藤野 明浩.:新生児の腫瘍・脈管奇形の治療戦略 リンパ管腫・リンパ管奇形の(診断と)治療 総論.第55回日本周産期・新生児医学会学術集会,松本,2019.7.14
- 7) 藤野 明浩:リンパ管疾患:診察と研究の現状.2019年度第7回玉川医師会学術集会講演会,東京,2019.7.17
- 8) 藤野 明浩,工藤 裕実,三宅 和恵,藤田 拓郎,沓掛 真衣,森 禎三郎,山田 洋平,田原 和典,金森 豊,菱木 知郎:当院におけるリンパ管腫(リンパ管奇形)、Klippel-Trenaunay 症候群の四肢・体幹皮下病変に対する減量手術の検討ー続報2-.第30回日本小児外科 QOL 研究会,伊勢市,2019.11.9

#### 3.その他

HP:リンパ管疾患情報ステーション  
<http://lymphangioma.net>

#### G.知的財産の出願・登録状況

なし

労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
（分担）研究報告書

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

研究分担者 杠 俊介 信州大学医学部形成再建外科学教室 教授

研究要旨分担研究者、また日本血管腫血管奇形学会理事長として、班会議、関連各学会、市民講座、患者会勉強会、さらに国際学会において講演や司会を行い、当該難病についての現状や問題点を社会的に啓発した。当該疾患の保存的緩和療法の臨床研究を行った。

A．研究目的

長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう難治性血管腫・脈管奇形に関して、国内外の団体の意見を統合し、広く社会に啓発する。より有効で安全な保存的緩和的治療法を適切な形で患者に提供する。

B．研究方法

班会議、関連各学会、市民公開講座、患者会および海外の当該学会において講演や司会、交流し合意形成した。後遺症を残す乳児血管腫の頻度と対処法について後ろ向き研究を行った。難治脈管奇形への採寸オーダーメイド弾性ストッキングの効果と安全を検証する介入臨床研究を企画実行した。弾性ストッキング採寸の保険収載に向けた改正要望書を外保連に提出した。（倫理面への配慮）  
「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

当該疾患について国内外で広く情報共有できた。乳児血管腫内服薬プロプラノロール導入前の後遺症実態について公表した。患者が抱え感じている苦悩を直に認識し、それを弾性ストッキング臨床研究実施という形に具現化できた。同研究で15症例についてデータを取得できた。弾性ストッキング圧迫治療を保険診療原発性リンパ浮腫に使用可能になった。

D．考察

難治性血管腫・脈管奇形には様々な病

態を呈する疾患があり、個々に適したオーダーメイドの治療的社会的扶助が求められる。弾性ストッキングの使用をわずかながら広げることができたが、同治療を必要とする他の重症難病患者は未だ多い。様々な場での講演や討論会により情報を共有し解決策を模索する必要性が多く残っている。

E．結論

難治で重症な混合型脈管奇形の症状緩和に弾性装具は重要で、それを負担なく患者に届ける制度の整備は急務である。そのために適切な形での臨床研究の実行が必須である。さらに幅広い人材と本難治疾患群について情報共有し社会啓発を継続する必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

Yuzuriha S: How to manage disfiguring scars in involuted infantile hemangioma. Adv Wound Care 8: 221-229, 2019.

2. 学会発表

杠俊介：「難治な血管腫・脈管奇形に対する症状緩和療法」, 平成30年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 市民公開講座, 福岡, 2018年3月3日)

G．知的所有権の取得状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

（分担）研究報告書

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  
研究分担者 野村 正 神戸大学医学部附属病院形成外科 特命講師

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。重症乳児血管腫、リンパ管奇形や毛細血管奇形を伴う混合型血管奇形（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など）患者への局所治療（手術ならびに硬化療法）、物理療法、薬物療法の効果を検証した。

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。これらの難治性血管腫・脈管奇形に関して、関連各学会、患者団体の意見を統合して提言し、広く医学会・社会の認知を得ることを目的とする。さらに治療法が確立していない難治な病態を呈している患者たちの生活の質を向上するための局所療法（手術ならびに硬化療法）や物理療法を代表とする病状コントロールの手法を開発し、それらを患者たちに経済的地理的不利無く提供できるような制度を模索する。

B．研究方法

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。自身が診療している混合型脈管奇形（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など）、重症乳児血管腫に対する手術療法や硬化療法の効果について検討した。また日本血管腫血管奇形の評議員を中心としたアンケート調査を基礎とした脈管奇形に対する硬化療法の治療標準化についての検討を行った。CLOVES症候群症例に対して遺伝子検索を行い、確定診断を試みた。

（倫理面への配慮）

集計されたデータは、「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」ものであった。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、「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

Overgrowth症候群のうち、CLOVES症候群が疑われた症例について遺伝子検査を行い、*PIK3CA*遺伝子変異を同定し、画像上臓にも異常所見がみられた。また、静脈奇形に対する硬化療法について硬化剤についてはオレイン酸モノエタノールアミン（E0）と泡状ポリドカノール（FPo）を比較したところ、治療効果はE0とFPoで有意差はないもの、合併症発生頻度がFPoで有意に低下した。顔面軟骨欠損を有する重症の乳児血管腫に対しては真皮脂肪移植や肋軟骨移植が有効な治療であった。

D．考察

本邦でこれまでに報告のないCLOVES症候群症例を報告した。脈管奇形に対する硬化療法については、超音波診断装置やDSAを用いたモニタリング下に行うことが望ましいことについて意見の総意が得られた。難治で重症な混合型脈管奇形ならびに乳児血管腫に対して集学的治療が必須であり、さらなる治療方法の開発が急務であるが、本結果は今後の治療開発に寄与できる。

E．結論

難治で重症な混合型脈管奇形ならびに乳児血管腫に対して集学的治療が必須であり、さらなる治療方法の開発が急務である。

F．健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1. 論文発表

倉本康世，野村正，ほか．静脈奇形に対する硬化療法におけるオレイン酸エタノールアミンとポリドカノールの比較検討．形成外科，61：450-456，2018．

Hanafusa H, Morisada N, Nomura T, et al. A girl with CLOVES syndrome with a recurrent *PIK3CA* somatic mutation and pancreatic steatosis. *Hum Genome Var.*24: 31-7, 2019.

Nomura T, et al. Use of dermal fat grafts for treating anetoderma with lipoatrophy following infantile hemangioma. in press

2. 学会発表

野村正．血管奇形硬化療法の技術認定制度 その背景とアンケート調査結果．第62回日本形成外科学会総会・学術集会（札幌，2019年5月16日）

野村正．破壊型耳介乳児血管腫の治療経験．第21回Kansai Interuniversity Symposium on State-of-the-art in PRS（廿日市市，2019年6月22日）

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

希少難治性血管奇形の実態調査および調査研究

研究分担者 野崎 太希 聖路加国際病院 放射線科 医幹

研究要旨：希少難治性血管奇形・症候群について、症例のコンサルテーションや種々の学会発表、文献調査を通して個々の症例を検討した。青色ゴムまり母斑症候群を中心に、小児慢性特定疾患および指定難病へ向けての診断基準、重症度分類を作成し申請を行なった。今後、正確な実態を調査するために難病プラットフォームを用いた症例のレジストリシステムが必要であり、班会議を通して審議を行い確立したのち、院内のみならず、学会・研究会等で周知・啓蒙を行った。また、ガイドラインの英文化発刊に向けて日本小児科学会英文誌編集委員会に参加し、3学会（日本小児科学会・日本皮膚科学会・日本医学放射線学会）での同時出版に向けての調整を行い出版に至った。

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が、これらの疾患のうち希少難治性血管奇形は混合型を含め、原因のまだ同定されていない症候群としても多数知られている。しかし当疾患群は、報告数が少なく、かつ広く周知されていないため、診断に至っていないケースが多くあることが確認された。したがって、正確な患者数は不明である。これら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、それらの実態調査が必要である。

また、これらの疾患群は小児期から成人期へ移行していくが、小児慢性特定疾患のみならず、指定難病になっていないものが多数含まれる。症候群を含むこれらの難治性血管腫・脈管奇形に関してはいまだ不明な点が多く、診断基準や重症度についてもさらなる調査が必要である。そこで指定難病や小児慢性特定疾患申請も念頭に、情報を収集し調査する。そして、当該患者の方々に経済的にも小児期から成人期まで不利なく提供できるような制度構築を模索する。

B．研究方法

研究協力者である聖路加国際病院小児科長谷川大輔医師とともに、Pubmedや医学中央雑誌等の文献調査、学会発表等での報告を検証し、過去のデータのみならず、院内症例も含め情報を収集した。

当該疾患は複数の診療科にまたがる。しかし、認知度が低く確定診断に至っていないものが多く見受けられた。それらに対してコンサルテーションを受ける場合は適宜検討を行えるが、診断されないままフォローされている症例が多々あることもわかり、これらを広く周知すべく、学会・研究会や院内での講演等を通じて啓蒙を行った。さらにその打開策として疾患レジストリのシステム構築が重要であり、研究班での議論を重ねて確立し、これについても院内のみならず、学会や研究会を通じて周知をはかった。

それと同時に、日本発の診療ガイドラインの英文を世界へ発信していくことも重要と思われ、日本小児科学会英文誌編集委員会に編集委員として参加し日本の関連学会3つの同時英文誌出版の調整を行なった。

（倫理面への配慮）

集計されたデータは、「連結不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」「被験者の心理的苦痛を伴わない」後方視的研究であった。また、疾患レジストリについては前方視的観察研究であるが、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」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して中央および院内IRBの承諾を得て、患者のレジストリを行える体制を整えた。

C．研究結果

“青色ゴムまり母斑症候群”を含め希少難治性血管奇形・症候群は、全身の多臓器に及ぶものが多く、生涯にわたり種々の症状・合併症から生じ、長期間にわたる診療が必要になることが確認された。しかし現時点では各症例の検討は限局的には可能であるものの、正確な実数を含め実態の検討には、現時点では限界があった。

D．考察

希少難治性血管奇形および関連する症候群について、学会発表や症例報告を通して個々の症例を検討することは一部では可能ではあるが、本邦での正確な実態を調査するためには難病プラットフォームを用いた疾患レジストリシステムを構築することが必須である。本研究班において、その体制が構築できたことはとても意義深く、今後そのレジストリシステムを通して症例蓄積を行い、希少疾患である難治性血管奇形および症候群の発症頻度や臨床所見、治療法について解析を行うことが可能となる。また、小児期から成人期へのシームレスな情報提供および経済支援を含めた政策提言へとつながることも期待される。

E．結論

症候群を含む希少難治性血管奇形の患者の実態に関して、小児期のみならず、小児期から成人期への移行を含めて、正確な病態や発症頻度の把握、情報提供・経済支援を含めた制度の整備のために、難

病プラットフォーム、疾患レジストリを本研究班において構築できた。今後、本邦における症例蓄積およびその病態解析・治療へとつながると考えられる。

F . 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Yabuta M, **Nozaki T**, Fukuda T, Suzuki K, Kurihara Y, Niimi Y. Generalized lymphatic anomaly associated with multiple paraspinal arteriovenous malformations and renal artery aneurysms. J Vasc Interv Radiol. 2018; 29:1633-1635
2. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, **Nozaki T**, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujiwara A, Horii Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. J Dermatol. 2020 (Epub ahead of print) &

Pediatr Int. 2020; 62(3): 257-304 & Jpn J Radiol. 2020 (Epub ahead of print)

2. 学会発表

1. **野崎太希**: 混合型脈管奇形・症候群 第10回血管腫血管奇形講習会 大阪 2018年7月20日
2. 平林真介、**野崎太希**、藪田 実、嶋田 明、末延聡一、長谷川大輔、新見康成、真部 淳:mTOR阻害剤が有効だった青色ゴムまり様母斑症候群の一例 第15回日本血管腫血管奇形学会 大阪 2018年7月20-21日
3. **野崎太希**: 血管腫・脈管奇形の画像診断update 東京都立小児総合医療センター 診療放射線科レクチャー 東京 2018年7月4日
4. **野崎太希**: 混合型脈管奇形・症候群 第11回血管腫血管奇形講習会 津・三重 2019年7月12日
5. 佐藤崇翔、**野崎太希**、藪田 実、松迫正樹、栗原泰之、長谷川大輔、松井瑞子、鈴木高祐、新見康成: Congenital infiltrating lipomatosis of the faceの2例 第16回日本血管腫血管奇形学会 三重 2019年7月12-13日
6. **野崎太希**: 脈管異常の画像診断update 東京都立小児総合医療センター 診療放射線科レクチャー 東京 2020年3月25日

3. その他

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし