

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）  
分担研究報告書

先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療  
体制の構築・普及に関する研究；頸部・胸部リンパ管疾患

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
小関 道夫	岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
平林 健	弘前大学医学部附属病院小児外科 准教授

研究協力者

森川 康英	国際医療福祉大学病院小児外科 教授
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診療部統括部長
松岡 健太郎	東京都立小児総合医療センター検査科 部長
木下 義晶	新潟大学医歯学系 准教授
出家 亨一	東京大学医学部小児外科 大学院生

研究要旨

【研究目的】

頸部・胸部リンパ管疾患分担班の目的は以下の点である。

1, 難病助成対象の拡大（リンパ管腫（リンパ管奇形）の対象部位を、縦隔病変を含む様に拡大修正） 2, 小児慢性特定疾病における対象拡大、 3, 症例調査研究のまとめ、 4, データベース利用（登録されたデータのオープン利用を目指した整備） 5, 難治性度基準の validation、 6, 医療・社会への情報還元（HP 充実化） 7, 第3回小児リンパ管疾患シンポジウム開催、 8, シロリムス治験への協力（治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療に DB を利用して協力している） 9, AMED 藤野班（小児リンパ管疾患研究）および他の厚労科研研究班との協力

## 【研究結果】

- 1, 2018年11月に腹部を含むリンパ管腫難病認定対象の部位拡大の提言をおこなったが認定されなかった。元々指定されている巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)は独立した疾患とされている疾患定義が問題であるという矛盾が生じている。今後は独立した疾患として縦隔(もしくは胸部)リンパ管腫難治例の難病指定を目指すこととなった。
- 2, 本年度は特に進捗なし。
- 3, 課題であった縦隔病変に関する全国調査の結果の総括として、課題であった気管切開の適応基準に関する、「Indication of tracheostomy for head and neck lymphatic malformation in children –analysis of nationwide survey in Japan-」が Surgery Today に掲載された。他にリンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の自然退縮の検討につき投稿準備中である。
- 4, 登録されたデータ、画像検査・病理ライブラリーのオープン利用を目指した整備が進行中だが、各データベース間の連携は年度内の完成は困難と思われる。
- 5, 全国調査から得られた難治性度スコアの validation は、あらたに上海第九人民病院の脈管奇形診療チームにおいて協力を得ることになった。未完成。
- 6, 殺風景であったデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て、2018年3月に renewal open した。現在は患者主体のサイトの作成を継続している。現在リンパ管腫・リンパ管等の検索で常に上位に上がる HP として利用されている。
- 7, 2020年度の第4回開催に向けて準備を開始した。
- 8, 2017年10月に治験が開始となり、現在観察期間終了しデータ固定中本年度中に解析が進められる。難治性リンパ管異常に対する治療に DB 利用において協力している。
- 9, 臼井班で担当した5つのCQも掲載されている「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の英文化が厚労科研秋田班との協力で完成し、J Dermatology, Pediatrics International の2誌に accept された(2019年11月)。現在掲載準備中である。

## 【結論】

小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リンパ管疾患(リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーム病、リンパ管拡張症等)についての多角的な研究が進められている。当初目的は順調に達成され、3年間の研究期間内に多くが達成された。

しかしながら、難病相当とされても難病指定はされておらず、臨床的には難治性疾患として鑑別診断、重症症例の治療などには大きな課題は残されており、今後もさらなる研究の発展が期待される。

## A . 研究目的

- 1 , 難病助成対象の拡大(リンパ管腫(リンパ管奇形)の対象部位を、縦隔病変を含む様に拡大修正)
- 2 , 小児慢性特定疾病における対象拡大
- 3 , 症例調査研究のまとめ
- 4 , データベース利用(登録されたデータのオープン利用を目指した整備)
- 5 , 難治性度基準の validation
- 6 , 医療・社会への情報還元(HP 充実化)  
第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウム開催
- 7 , シロリムス治験への協力(治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療に DB を利用して協力している)
- 8 , AMED 藤野班(小児リンパ管疾患研究)及び他の厚労科研研究班との協力

当分担研究は、主に小児において呼吸障害を生じることがある疾患である、頸部・胸部に病変をもつリンパ管疾患のリンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び胸水を研究対象としている。これらはいずれも稀少疾患であり難治性である。

前研究班(臼井班・田口班・秋田班)にてこれらの疾患について現時点で得られる情報を集積し、診療ガイドラインを作成したが、ガイドラインを作成できなかった臨床課題が多数浮上した。それに対する回答を求める目的にて全国症例調査が行われており、その解析結果が待たれた。

また指定難病・小児慢性特定疾病制度においては、当研究班における対象疾患への対象範囲の拡大が望ましいと考えられ、その提言のためのデータを作成することが重要な課題であった。

本研究の対象疾患は難病として世界各国で研究者が取り組んでいる結果として、最近急速に様々なことが明らかになりつつある。一方、一般に得られる情報源が少ないことが患者団体より訴えられており、対応として我々は疾患のウェブサイトを運営したり、シンポジウムを開催したりしてきた。これらは研究の進捗に従い、さらに押し進めることが望ましいと考えられ、恒常的に続けている。

また治療においては、新たな有効性が期待される薬の治験が始まり、当研究班で構築し維持しているデータベースをこれに生かすことを模索している。

先にも示したが、本研究の対象疾患であるリンパ管腫(リンパ管奇形)は先に顔面・頸部の巨大病変のみが独立した疾患として難病指定されているが、腹部やその他体表・軟部病変など全身に難治性病変として発生し、治療にまた日常生活に難渋している患者さんがいる。厚労科研田口班では腹部、秋田班では体表・軟部を対象としてそれぞれ研究を進めているが、疾患の根本は共通であり、お互い情報交換をしてガイドラインの作成においては大いに協力している。また基礎研究を進めている AMED 藤野班とも情報共有し、基礎研究との連携により対象疾患に対する治療戦略の向上を目指している。

## B . 研究方法

### 1 .

#### 研究対象の拡大

これまで頸部・胸部リンパ管疾患の中で主に「リンパ管腫(リンパ管奇形)、Common or Cystic LM」と「リンパ管腫症・ゴーハム病、GLA, GSD」を研究対象としてきたが、現時点でこれらとの鑑別が非常に困難である「リンパ管拡張症、Lymphangiectasia」(図1)を同時に対象とし、これらの鑑別診断が明確にできるようにしていくことを視野に入れる。また原発性リンパ浮腫は、主に四肢末梢の浮腫が中心となるが、様々な症候群の一つの症状として発現し、リンパ液の貯留により呼吸への影響を生じることもある。リンパ管疾患の括りで今後は情報を収集する。



図1 肺リンパ管拡張症(リンパ管腫症?)

### 2 .

#### 難病助成対象の拡大・小慢整理

当研究班を含めた研究班の提言を元に、2015年7月にリンパ管腫は条件付きで難病に指定された。しかしながら、巨大であること、頸部・顔面に限定されるといった認定基準は同じ疾患名の多くの重症患者との間に矛盾

を生じることとなった。当研究班では、上記の認定基準を頸部から胸部へ拡大すべく、情報をまとめて提言していく。

また小児慢性特定疾病においては、現在リンパ管腫はリンパ管腫症と合わせて「リンパ管腫/リンパ管腫症」として2015年1月に慢性呼吸器疾患の一つとして指定された。疾患の本態はリンパ管疾患であり、現在の分類はやや不自然である。またリンパ管腫とリンパ管腫症は近年違いが徐々に明確になりつつあり、別疾患として認定されることが望ましい。他の研究班と協力し、これを是正していきたい。

### 3 .

#### 症例調査研究のまとめ

前研究班にてガイドライン作成過程におけるCQ選定作業と平行して、調査研究にて回答を採すべき課題が明らかになり、2014年度内に決定された。

- 1 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討
- 2 乳び胸水に対する外科的治療の現状
- 3 リンパ管腫症・ゴーハム病の実際(範囲は胸部を越えて構わない)
- 4 縦隔内リンパ管腫における治療の必要性

課題は以上の4点とし、それぞれの課題に対する回答を得るべく調査項目が選定されていたが、特にリンパ管腫に関する課題1、4につき調査が先行して準備され、2015年に「リンパ管腫全国調査2015」と称して日本小児外科学会関係施設に症例登録を依頼した。調査方法はWeb調査で、「リンパ管疾患情報

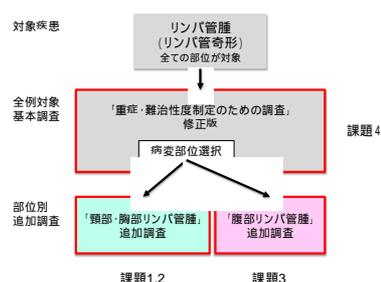
ステーション内のセキュリティ管理の施された登録サイトより、2015年10月28日から2016年1月20の登録期間に1730症例が登録された。

これらについては前研究班より引き続いて検討し、

- 1, 上記各課題に対する回答をまとめて論文文化すること
- 2, 難治性症例の実際を把握すること
- 3, それを踏まえて追加の難病指定への資料を作成すること
- 4, また治療の標準化の根拠を導くことを行っていく。

当研究については中心となる国立成育医療研究センター（承認番号：596）、慶應義塾大学医学部（承認番号：20120437）にて倫理審査を経て実施されている。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



#### 4.

### 難治性度基準のValidation (リンパ管腫)

前研究班にて全国症例調査の結果より「リンパ管腫の難治性度スコア」を導出した。これに対しては別の症例グループにおいてvalidationを行った上で論文文化することが目標とされているが、前研究班においては到達できなかった。本研究班の期間内に新規グ

ループもしくは旧三村班の症例データベースを用いてvalidationを行い論文化する。

#### 5.

### データベース利用 (オープン化、治験への利用整備)

リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病の登録された症例データのオープン利用を目指して整備を行う。

#### 6.

### 医療・社会への情報還元 (HP充実、シンポジウム開催)

リンパ管疾患の情報を集約した患者および医療者向けの「リンパ管疾患情報ステーション」は2009年に厚労科研研究班により作成されて既に9年目を迎えているが、殺風景であったデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を行う予定である。

また前研究班時に行われた第2回小児リンパ管疾患シンポジウムに引き続き、2018年度内に第3回シンポジウムを開き、研究者、医療者、患者間での情報交換、患者間の交流の機会を設ける。隔年で開催することを予定している。過去2回のアンケートより、出席者の希望する内容が集められており、十分検討の上企画・実施する。

#### 7.

### シロリムス治験への協力

難病で現時に致命的ともなるリンパ管疾患であるが、これに対して国内外でmTOR阻害剤であるシロリムス内服の内科的治療の有効例が多数報告されている。これを受けて

当研究班メンバーの多くが関わって治験の準備が進められ、2016年より日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業「複雑型脈管異常に対するシロリムス療法確立のための研究」として、研究代表者小関道夫(岐阜大学医学部附属病院小児科)先生の主導で開始となり、2017年内に治験が開始する見込みであった。この難治性リンパ管異常に対する治療治験においては対照および候補者の選択に、既に構築しているリンパ管疾患患者のDBを利用するという形で協力する。

## 8 .

### AMEDエビデンス創出研究及び他の厚労科研究班との連携

AMEDの難治性疾患実用化研究事業 「難治性リンパ管疾患レジストリを活用したリンパ管疾患鑑別診断法の確立及び最適治療戦略の導出」研究班と連携を行う。リンパ管疾患の基礎的研究(バイオマーカー探索)を主に行う研究班であり、DBの補強と国際協力・標準化を目指している。厚労科研究班で行う研究の先の道を造ることとなる。情報共有を行っていく。

また、当研究班はリンパ管腫(リンパ管奇形)の頸部/胸部の気道への影響を与える部を研究対象としていたが、他の部を担当する田口班、秋田班と密接な連携を行っている。2017年にはガイドラインを出版し、その後もガイドライン更新や調査研究において協力していく。

## C . 研究結果

### 1 .

本年度は新たな調査をしていない。

### 2 .

#### 難病助成対象の拡大・小慢整理

昨年度は7月に難病見直しの機会があり、リンパ管腫(リンパ管奇形)については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げよう提言したが(資料5-A)、採用されなかった。そこで本年は11月に特に胸部・縦隔病変の難病として矛盾ないと思われる症例の提示、および全国調査の結果を提示し、再度、部位を削除した診断基準での指定を提言した。しかしながら、今回の承認は見送られたことが報告された。理由としては先に難病指定された巨大リンパ管奇形(顔面・頸部)は独立した疾患ということであったため、このことで疾患定義に関わることが問題であった。すなわち対象範囲をただ拡大することはできないということであった。従って、今後は独立した疾患として巨大リンパ管奇形(縦隔・腋窩病変)などの形として提言するよう方向転換することになった。

小児慢性特定疾病については、昨年度、他のリンパ管疾患の厚労科研究班である田口班、秋田班とともに修正作業をおこなった。その結果、2018年4月より、リンパ管腫とリンパ管腫症/ゴーハム病はいずれも新しい疾患群「脈管奇形」に、別疾患として再分類された。リンパ管腫は特に疾患部位を問わず、治療を要することが認定する疾病の状態の程度とされた。また申請時の調査票が一部修正された(資料5-B,資料5-C)。

	旧分類	新分類
大分類	慢性呼吸器疾患	脈管奇形
細分類	リンパ管腫/リンパ管腫症	・リンパ管腫 ・リンパ管腫症
疾病の状態の程度	治療が必要な場合	治療が必要な場合

### 3 .

#### 症例調査研究のまとめ

本年度は胸部・縦隔リンパ管疾患における4つの臨床課題のうち1つ(気切条件の検討)について、論文が公開された(資料 5-D)。既に発行された縦隔論文(資料 5-E)に加えて二つの課題についてまとめたこととなる。

この課題は気管切開の適応を後方視的に客観的に検討したもので、その適応条件の現状を示した。病変が気道に半周以上接していることが非常に大きなリスクとなることが示され、臨床的に重要な指標として今後役立つことが見込まれる。いずれガイドラインにも収載される論文となるであろう。

Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today*. 2019 May;49(5):410-419. doi: 10.1007/s00595-018-1755-3. Epub 2019 Feb 18. PubMed PMID: 30778735.

Surgery Today  
<https://doi.org/10.1007/s00595-018-1755-3>

ORIGINAL ARTICLE



Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan

Shigeru Ueno<sup>1</sup> · Akihiro Fujino<sup>2</sup> · Yasuhide Morikawa<sup>3</sup> · Tadashi Iwanaka<sup>4</sup> · Yoshiaki Kinoshita<sup>5</sup> · Michio Ozeki<sup>6</sup> · Shunsuke Nosaka<sup>7</sup> · Kentaro Matsuoka<sup>8</sup> · Noriaki Usui<sup>9</sup>

Received: 1 May 2018 / Accepted: 30 November 2018  
© Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018

またこの論文は日本外科学会の優秀論文として2020年4月に第120回日本外科学会学術集会において表彰されることが決定している。

### 4 .

#### 難治性度基準の Validation (リンパ管腫)

前研究班にて作成した難治性度・重症度基準についての validation の段階である。旧三村班データベースを用いての validation 作業に加えて、新たに上海第九人民医院における validation を進めることが決定した。本年度中の論文は達成されない見込みである。

### 5 .

#### データベース利用(オープン化、治験への利用整備)

データベースの整理、画像、病理写真の収集等が進められている。別の研究でリンパ管疾患病理ライブラリーと画像ライブラリーを作成中であり、総合的な症例データベースとして、認証の上アクセス許可を与えてリンパ管疾患情報ステーション内でオープン化するシステム構築中である。

研究期間内には達成されず、次の研究班の課題として残された。

### 6 .

#### 医療・社会への情報還元(HP充実、シンポジウム開催)

リンパ管疾患情報ステーションは医療者以外の意見を取り入れてデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て、2018年2月28日にリニューアル公開された。<http://lymphangioma.net>。その後、本年度も改訂を行っているが、現在ホームページアクセス数は40万件を超え、



「リンパ管腫」「リンパ管」等の keyword による google 検索で常に上位に上がる web ページとして広く一般に利用されている（資料 5-F）。

また第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウムが 2018 年 9 月 23 日（日）に国立成育医療研究センター講堂にて開催された。今回は、新たな試みとして、以前の 2 回のシンポジウム参加者へのアンケート結果で希望の多かった症例検討会を前日（9/22）夕方に開催し、専門医師による難治症例の検討が行われた。また、現在作成が進められている乳幼児肝血管腫診療ガイドラインにつき解説がおこなわれた（黒田・木下）。また遠方にて来場できなかった参加希望者や講演内容をもう一度確認したいという参加者のために、講演の Web 配信を後日に行った（資料 5-G）。

## 7 .

### シロリムス治験への協力

前述のシロリムス治験（AMED 小関班）は 2017 年 10 月に開始となり、2018 年 7 月に予定数の患者エントリーが終了し、2019 年秋に観察期間が終了し、データ固定がなされ、解析開始となった。本年度内に解析結果が出

る予定である。

引き続き国内で新開発のシロリムス顆粒剤の治験が開始された（2019 年 12 月）。両方の治験が終了してから、保険収載への動きが始まるため、まだ 3 年程度かかると予想される。

## 8 .

### AMED エビデンス創出研究（藤野班）との連携

本年度は AMED 研究において国際協力データベースの構築が検討されたが、欧州の最大研究グループとの協議では共通データベースの構築は困難であることが明らかになった。本年度は上海にある中国の最大脈管奇形診療チームである上海第九人民医院と情報交換を行ったが、やはりデータベースの構築などは困難と判明した。その他の診療領域などでは協力していくことが話し合われた。

2017 年に旧臼井班も協力して作成された「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」については英文化が厚労科研秋田班の元で完成し、J Dermatology, Pediatrics International の 2 誌に accept された（2019 年 11 月）（資料 5-H）。現在掲載準備中である。臼井班では 5 つの CQ を担当した。

## 9 .

### その他

その他に「リンパ管腫の自然退縮に関する検討」「外科的切除に関する検討」につき投稿準備中である。

## D . 考察

当分担研究班は平成 25 年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承して結成された。8 つの大きな研究を柱として、小児で呼吸障害を生じうるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業が継続されており、いくつかの成果を挙げている。

前研究班から引き続いての大きな臨床的課題であった「無症状の縦隔病変に対する治療の是非」「気管切開の適応」に関して調査結果をまとめる論文が作成され、大きな前進となった。無症状の縦隔病変に対しては合併症のリスクなどを鑑みて積極的治療は控えられる傾向があること、気管切開の適応としては病変が上気道に接し、半周以上に渡る場合には特に気管切開が必要となる率が高くなることなどが症例調査によるデータにより明らかになった。

一方、一般への情報発信の一環として、HP「リンパ管疾患情報ステーション」を拡充し、また「第3回小児リンパ管疾患シンポジウム」を開催し情報発信をおこなった。いずれも患者・家族への情報提供と交流ということにおいて非常に有意義であることが医療者・患者双方において確かめられている。

今後当初からの予定課題を達成していくことに加えて、さらに症例登録データの詳細な解析から診療指針の細かい提案ができると考えられるため進めて行きたい。また国に難病としての提言を進めて行きたい。引き続きこの研究は学問的・社会的に大きく貢献できると見込まれる。

## E . 結論

小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴー

ハム病、リンパ管拡張症等）についての多角的な研究が進められている。先行する研究を引き継いで進められ、3 年間の研究期間の 2 年目に頸部・胸部のリンパ管腫の治療・管理について臨床上重要な指標となると考えられるデータを公表することが出来た。

小児慢性特定疾病の疾患整理作業に貢献したが、指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

臨床的には難治性疾患として鑑別診断などには課題は残されており、今後もさらなる研究の発展が期待される。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 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: 頸部リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形). 小児外科 2019; 51(1): 80-85
- 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-Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A retrospective study of 2 and 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. *Pediatric Int.* in press
  - 6) Hori Y, Ozeki M, Matsuoka K, Hirose K, Matsui K, Kohara M, Toyosawa S, Fukao T, Morii E. Immunohistochemical Analysis of mTOR Pathway Expression in Lymphatic malformation and Related diseases. *Pathol Int.* in press
  - 7) 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 Vascul Inter Radiol*, in press.
  - 8) Ozeki M, Fukao T. Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* (2020) Jan 13:e28156.
  - 9) Yokoyama M, Ozeki M, Nozawa A, Usui N, Fukao T. Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Int.* 2019.Dec 27.
  - 10) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Ohe N, Miyazaki T, Fukao T. Pro-inflammatory cytokine secretion in a patient with recurrent neuroblastoma related to the onset of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019.Oct 22.
  - 11) 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.
  - 12) Ozeki M, Aoki Y, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Hori Y, Matsuoka K, Niihori T, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Fukao T. Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* (2019) 11, 215.

- 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*. (2019) 49; 410-419.
- 14) Nozawa A, Ozeki M, Matsuoka M, Nakama M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T. Perampanel Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation Through Downregulating Akt and ERK Pathways. *Anticancer Res*. (2019) 39, 3595-3599.
- 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*. (2019) 14, 41.
- 16) Ozeki M, Fukao T: Generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease: overview and recent insights. *Advance Wound Care*. (2019) 8, 230-245.
- 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. *Internal Med*. (2019) 58,1929-1933.
- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 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,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

## 2.学会発表

- 8) 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
- 9) 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—続報 2—. 第 30 回日本小児外科 QOL 研究会, 伊勢市, 2019.11.9
- 10) 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. 第 38 回日本画像医学会学術集会, 東京, 2019.3.8
- 11) 小関 道夫: mTOR 阻害薬による難治性リンパ管奇形の治療. 第 62 回日本形成外科学会総会, 札幌, 2019.5.17
- 12) 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 第 118 回日本皮膚科学会総会, 名古屋, 2019.6.7
- 13) 小関 道夫: リンパ管奇形・リンパ管腫症の診断と治療. 第 11 回血管腫血管奇形講習会, 津, 2019.7.13
- 14) 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. 第 16 回日本血管腫血管奇形学術集会, 津, 2019.7.13
- 15) 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. 第 55 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 松本, 2019.7.14
- 16) 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. 第 40 回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2019.12.5
- 17) 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. 第 16 回日本血管腫血管奇形学術集会, 津, 2019.7.13
- 18) 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) . 東京, 2019.10.6

### 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