

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

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患 についての調査研究  
(H29-難治等(難)-一般-014)

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 秋田定伯

令和2(2020)年 5月

## 目 次

### I . 総合研究報告

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)）

研究代表者 秋田 定伯

(資料)1 リンパ管腫症・ゴーム病(指定難病告示番号277)、2 巨大リンパ管奇形 頸部顔面病変(指定難病告示番号278)、3 巨大静脈奇形 頸部口腔咽頭びまん性病変(指定難病告示番号279)、4 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)(指定難病告示番号280)、5 クッペル・トレノネー・ウェーバー症候群(指定難病告示番号281)、6 乳幼児肝巨大血管腫(指定難病告示番号295)、7 青色ゴムまり様母班症候群、8 原発性リンパ浮腫、9 小児慢性特定疾病医療費助成制度告知ポスター

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 三村 秀文

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

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 大須賀 慶悟

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 小関 道夫

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

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

研究分担者 康 勝好

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

診療ガイドラインの英文化

研究分担者 神人 正寿

肝血管腫

研究分担者 藤野 明浩、木下 義晶：研究協力者 黒田達夫

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

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

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

### II . 研究成果の刊行に関する一覧表

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

研究代表者： 秋田定伯（福岡大学医学部形成外科学・創傷再生学講座 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。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。これまでに平成21-23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（田口班）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疾患に対する啓発、普及及び患者診療に貢献することを目的とする。脈管奇形（血管性及びリンパ管性）のうち、対象疾患が 静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病から、それぞれ 巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）、巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）、リンパ管腫症/ゴーハム病に変更となった。これらは指定難病に認定され、診断基準、重症度分類は、乳幼児管巨大血管腫及び指定難病として関連学会の承認を受ける。小児完成特定疾病に「脈管系疾患」を設置し、移行期医療を見据えた対応を行った。リンパ管奇形の一つである原発性リンパ腫に対して保険収載に向けての保存的療法の安全性・有効性を提言している。

診療ガイドラインでは、佐々木班・三村班ではISSVA分類を進展し血管腫、血管奇形・リンパ管奇形合型奇形の調査研究内で、MINDS手法を用いて血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン策定・重症度分類・診断基準作成、疫学調査を行ってきた。三村班成果として、平成28年12月に改訂版完成し、日本形成外科学会・日本医学放射線学会・日本IVR学会、日本皮膚科学会・日本小児外科学会、日本小児科学会から血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017の承認をうけ、オンライン上で公開した。完全英文ガイドラインJapanese Clinical Practice Guidelines for Vascular anomalies 2017はJapanese Journal of Radiology, Pediatrics International, Journal of Dermatologyのimpact factor journals3誌に、掲載された。

平成28年度までの藤野分担班ではリンパ管腫の全国調査が行われ、診断基準（案）、重症・難治性度診断基準（案）が作成された。小関分担班ではリンパ管腫症の全国調査が行われた。リンパ管腫及びリンパ管腫症は異なる病態を示すものの病理学的には鑑別出来ず、確定診断が困難な状態であったが、原発性リンパ浮腫（リンパ管奇形）について、レセプトからの疫学解析で、リンパ浮腫総数及び原発性リンパ浮腫（リンパ管奇形）算出した。

日本形成外科学会に小児外科、放射線科、小児科専門医を招聘し、患者会とともにフォーラム検討し、日本血管腫・血管奇形学会では、より横断的幅広い専門領域及び患者会（3団体）とともに、シンポジウムで「脈管奇形患者が求めているもの」として、深化した議論を行い、研究班主催の市民公開講座で、班研究と関連研究の紹介とレジストリへの積極的協力を依頼した。

難病プラットフォーム(RADDAR-J 完全)連携の“レジストリ登録”における疾患、項目作成。EPCを完成し、6月から代表施設での承認のもと、データ入力開始し、分担研究班施設での拡大を行った。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群への弾性ストッキングの有効性、安全性多施設研究を信州大学（主幹）、福岡大学、神戸大学、大阪医科大学、斗南病院で開始した。

## A．研究目的

血管腫、血管奇形、リンパ管奇形、リンパ管腫症の、普及啓発、診断基準の普及、重症度分類を周知し、診療ガイドラインの周知や、関連学術団体との交流、普及・啓発を行い、更に当該患者会や社会一般市民向けに本分野の疾病概念の周知と医療補助、診療体制に繋がるレジストリ構築へ協力することを目的とする。

## B．研究方法

1．診療ガイドラインの学会など専門科間・国民へ

### の周知

平成 29 年 3 月完成の血管腫・血管奇形。リンパ管奇形診療ガイドラインのパブリックコメント収集と学会での承認依頼と令和元年度未完成の英文化ガイドラインを用いた国際連携について検討する。

2．小児慢性特定疾病における「脈管系疾患」の創設と指定難病及び関連疾患の保険収載への提言

小児慢性特定疾病における本研究対象疾患に相当する臨床領域として「脈管系疾患」の創設と小児気から成人までの移行期医療の充実について検討した。リンパ管奇形のうち、原発性のもは臨床診断とし

て、原発性リンパ浮腫と保健病名を付けられることが多く、発症件数の把握レセプトから調査し、保健収載可能な治療方法の提言をおこなう。

### 3. 普及啓発のための患者会との連携、市民公開講座開催

毎年度1回の「市民公開講座」を企画し、関連学会との連携を患者会、立法参加のもと企画する。

### 4. 難病プラットフォーム (RADDAR-J) 基盤・連携下における本研究班担当疾患 (血管奇形、指定難病5疾患及び小児慢性特定疾病7疾患) の“レジストリ”作成とバイオマーカー及び遺伝子探索プラットフォームの構築開始

京都大学における中央倫理審査と参加施設 (研究班代表研究施設) 及び分担研究者施設の参加

### 5. クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に対する採寸によりオーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法の有効性と安全性を検証する多施設共同研究の臨床研究立案、実施

#### (倫理面への配慮)

福岡大学【医に関する倫理委員会】で審査後、平成29年11月1日承認されている (整理番号2016M096)

レジストリ登録について、「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] G1203号」として、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院の井の倫理委員会 (中央倫理委員会) で2019年11月1日承認された。

臨床研究については「クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に対する採寸によりオーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法の有効性と安全性を検証する多施設共同研究、承認番号4517」として、信州大学医学部倫理委員会 (中央倫理委員会) で承認された。

## C. 研究結果

1. 診療ガイドライン 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017の周知 学会承認を日本形成外科学会、日本皮膚科学会、日本医放射線学会、日本小児科学会、日本IVR学会、日本病理学会、日本小児外科学会から得ており、ガイドラインに対するパブリックコメントも収集終了しMINDS 機構評価を受けた。「完全」英文化ガイドラインである Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular anomalies 2017 は Japanese Journal of Radiology, Pediatrics International, Journal of Dermatology の impact factor journals3 誌に、掲載された。

#### GUIDELINE

### Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017

Hidefumi MIMURA,<sup>1</sup> Sadanori AKITA,<sup>2</sup> Akihiro FUJINO,<sup>3</sup> Masatoshi JINNIN,<sup>4</sup> Mine OZAKI,<sup>5</sup> Keigo OSUGA,<sup>6</sup> Hiroki NAKAOKA,<sup>7</sup> Eiichi MORII,<sup>8</sup> Akira KURAMOCHI,<sup>9</sup> Yoko AOKI,<sup>10</sup> Yasunori ARAI,<sup>11</sup> Noriko ARAMAKI,<sup>12</sup> Masanori INOUE,<sup>13</sup> Yuki IWASHINA,<sup>14</sup> Tadashi IWANAKA,<sup>15</sup> Shigeru UENO,<sup>16</sup> Akihiro UMEZAWA,<sup>17</sup> Michio OZEKI,<sup>18</sup> Junko OCHI,<sup>19</sup> Yoshiaki KINOSHITA,<sup>20</sup> Masakazu KURITA,<sup>21</sup> Shien SEIKE,<sup>22</sup> Nobuyuki TAKAKURA,<sup>23</sup> Masataka TAKAHASHI,<sup>24</sup> Takao TACHIBANA,<sup>25</sup> Kumiko CHUMAN,<sup>26</sup> Shuji NAGATA,<sup>27</sup> Mitsuana NARUSHIMA,<sup>28</sup> Yasunari NIMI,<sup>29</sup> Shunsuke NOSAKA,<sup>30</sup> Taiki NOZAKI,<sup>31</sup> Kazuki HASHIMOTO,<sup>32</sup> Ayato HAYASHI,<sup>33</sup> Satoshi HIRAKAWA,<sup>34</sup> Atsuko FUJIKAWA,<sup>35</sup> Yumiko HORI,<sup>36</sup> Kentaro MATSUOKA,<sup>37</sup> Hideki MORI,<sup>38</sup> Yuki YAMAMOTO,<sup>39</sup> Shunsuke YUZURIBA,<sup>40</sup> Naoki RIKIHISA,<sup>41</sup> Shoji WATANABE,<sup>42</sup> Shinichi WATANABE,<sup>43</sup> Tatsuo KURODA,<sup>44</sup> Shunsuke SUGAWARA,<sup>45</sup> Kosuke ISHIKAWA,<sup>46</sup> Satoru SASAKI<sup>47</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, <sup>2</sup>Department of Plastic Surgery, Wound Repair and Regeneration, Fukuoka University, School of Medicine, Fukuoka, <sup>3</sup>Division of Surgery, National Center for Child Health and Development, Tokyo, <sup>4</sup>Department of Dermatology, Wakayama Medical University, Wakayama, <sup>5</sup>Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, <sup>6</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, <sup>7</sup>Department of Plastic Surgery, Ehime University Hospital, Toon, <sup>8</sup>Department of Pathology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, <sup>9</sup>Department of Dermatology, Saitama Medical University, Honjo, <sup>10</sup>Department of Medical Genetics, Tohoku University School of Medicine, Sendai, <sup>11</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, <sup>12</sup>Department of Radiology, Keio University School of Medicine, <sup>13</sup>Department of Pediatric Surgery, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, <sup>14</sup>Department of Pediatric Surgery, Tohoku University School of Medicine, Isehara, <sup>15</sup>Department of Reproductive Medicine, Center for Regenerative Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, <sup>16</sup>Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, <sup>17</sup>Department of Diagnostic Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, <sup>18</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, <sup>19</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, <sup>20</sup>Department of Plastic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>21</sup>Department of Signal Transduction, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, <sup>22</sup>Department of Dermatology, Osaka Red Cross Hospital, Osaka, <sup>23</sup>Department of Dermatology, Kanto Central Hospital, Tokyo, <sup>24</sup>Department of Radiology, Kaname University School of Medicine, Kaname, <sup>25</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Graduate School of Medicine, Mie University, Tsu, <sup>26</sup>Department of Neuroendovascular Therapy, St. Luke's International Hospital, Tokyo, <sup>27</sup>Department of Pediatric Surgery, National Center for Child Health and Development, <sup>28</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Juntendo University Urayasu Hospital, Urayasu, <sup>29</sup>Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, <sup>30</sup>Department of Pathology, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center, Koshigaya, <sup>31</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, <sup>32</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Oyamano Central Hospital, Chiba, <sup>33</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Saitama Children's Medical Center, Saitama, <sup>34</sup>Department of Dermatology, Teikyo University School of Medicine, <sup>35</sup>Department of Plastic Surgery, Keio University School of Medicine, <sup>36</sup>Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, <sup>37</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, <sup>38</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Center for Vascular Anomalies, Tonan Hospital, Sapporo, Japan

Correspondence: Hidefumi Mimura, M.D., Department of Radiology, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sagao, Miyamae, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan. Email: mimura@stmaria.ac.jp  
The Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017 were published in Japanese in 2017. We provide these guidelines in English to inform health-care professionals and the general public worldwide to improve medical practice and patient outcomes. This article has been co-published in *The Journal of Dermatology*, *Japanese Journal of Radiology* and *Pediatrics International* based on the agreement of the Editor-in-Chief of the three journals.  
Received 19 November 2019; accepted 20 November 2019.

This article has been co-published with the permission of *The Journal of Dermatology*, *Pediatrics International* and *Japanese Journal of Radiology*. All rights reserved. © 2020 The Authors. The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal's style. Either citation can be used when citing this article. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

#### Guidelines

### Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017

Hidefumi Mimura,<sup>1</sup> Sadanori Akita,<sup>2</sup> Akihiro Fujino,<sup>3</sup> Masatoshi Jinnin,<sup>4</sup> Mine Ozaki,<sup>5</sup> Keigo Osuga,<sup>6</sup> Hiroki Nakaoka,<sup>7</sup> Eiichi Morii,<sup>8</sup> Akira Kuramochi,<sup>9</sup> Yoko Aoki,<sup>10</sup> Yasunori Arai,<sup>11</sup> Noriko Aramaki,<sup>12</sup> Masanori Inoue,<sup>13</sup> Yuki Iwashina,<sup>14</sup> Tadashi Iwanaka,<sup>15</sup> Shigeru Ueno,<sup>16</sup> Akihiro Umezawa,<sup>17</sup> Michio Ozeki,<sup>18</sup> Junko Ochi,<sup>19</sup> Yoshiaki Kinoshita,<sup>20</sup> Masakazu Kurita,<sup>21</sup> Shien Seike,<sup>22</sup> Nobuyuki Takakura,<sup>23</sup> Masataka Takahashi,<sup>24</sup> Takao Tachibana,<sup>25</sup> Kumiko Chuman,<sup>26</sup> Shuji Nagata,<sup>27</sup> Mitsuana Narushima,<sup>28</sup> Yasunari Nimi,<sup>29</sup> Shunsuke Nosaka,<sup>30</sup> Taiki Nozaki,<sup>31</sup> Kazuki Hashimoto,<sup>32</sup> Ayato Hayashi,<sup>33</sup> Satoshi Hirakawa,<sup>34</sup> Atsuko Fujikawa,<sup>35</sup> Yumiko Hori,<sup>36</sup> Kentaro Matsuoka,<sup>37</sup> Hideki Mori,<sup>38</sup> Yuki Yamamoto,<sup>39</sup> Shunsuke Yuzuriba,<sup>40</sup> Naoki Rikihisa,<sup>41</sup> Shoji Watanabe,<sup>42</sup> Shinichi Watanabe,<sup>43</sup> Tatsuo Kuroda,<sup>44</sup> Shunsuke Sugawara,<sup>45</sup> Kosuke Ishikawa,<sup>46</sup> and Satoru Sasaki<sup>47</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, <sup>2</sup>Department of Plastic Surgery, Wound Repair and Regeneration, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, <sup>3</sup>Division of Surgery, National Center for Child Health and Development, Tokyo, <sup>4</sup>Department of Dermatology, Wakayama Medical University, Wakayama, <sup>5</sup>Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, <sup>6</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Pathology, Plastic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, <sup>7</sup>Department of Plastic Surgery, Ehime University Hospital, Toon, <sup>8</sup>Department of Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, <sup>9</sup>Department of Dermatology, Saitama Medical University, Honjo, <sup>10</sup>Department of Medical Genetics, Tohoku University School of Medicine, Sendai, <sup>11</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, <sup>12</sup>Department of Radiology, Keio University School of Medicine, <sup>13</sup>Department of Pediatric Surgery, The University of Tokyo Hospital, <sup>14</sup>Department of Dermatology, Kanto Central Hospital, <sup>15</sup>Department of Radiology, Kaname University School of Medicine, Kaname, <sup>16</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Graduate School of Medicine, Mie University, Tsu, <sup>17</sup>Department of Neuroendovascular Therapy, <sup>18</sup>Department of Radiology, St. Luke's International Hospital, <sup>19</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, <sup>20</sup>Department of Dermatology, Osaka Red Cross Hospital, Osaka, <sup>21</sup>Department of Radiology, Kaname University School of Medicine, Kaname, <sup>22</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Juntendo University Urayasu Hospital, Urayasu, <sup>23</sup>Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, <sup>24</sup>Department of Pathology, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center, Koshigaya, <sup>25</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, <sup>26</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Oyamano Central Hospital, Chiba, <sup>27</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Saitama Children's Medical Center, Saitama, <sup>28</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University and <sup>29</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Center for Vascular Anomalies, Tonan Hospital, Sapporo, Japan

Correspondence: Hidefumi Mimura, M.D., Department of Radiology, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1, Sagao, Miyamae, Kawasaki, Kanagawa, 216-8511, Japan. Email: mimura@stmaria.ac.jp  
Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017 were published in Japanese in 2017. We provide these guidelines in English to inform healthcare professionals and the general public in the world to improve medical practice and patient outcome. This article has been co-published in *The Journal of Dermatology*, *Japanese Journal of Radiology*, and *Pediatrics International* based on the agreement of Editor-in-Chief of the three journals.  
Received 19 November 2019; accepted 20 November 2019.

This article has been co-published with the permission of *The Journal of Dermatology*, *Pediatrics International* and *Japanese Journal of Radiology*. All rights reserved. © 2020 The Authors. The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal's style. Either citation can be used when citing this article.



## Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017

Hidefumi Mimura<sup>1</sup>, Sadanori Akita<sup>2</sup>, Akihiro Fujino<sup>3</sup>, Masatoshi Jinnin<sup>4</sup>, Mine Ozaki<sup>5</sup>, Keigo Osuga<sup>6</sup>, Hiroki Nakaoka<sup>7</sup>, Eichi Moriji<sup>8</sup>, Akira Kuramochi<sup>9</sup>, Yoko Aoki<sup>10</sup>, Yasunori Arai<sup>11</sup>, Noriko Aramaki<sup>11</sup>, Masanori Inoue<sup>12</sup>, Yuki Iwashina<sup>13</sup>, Tadashi Iwanaka<sup>13</sup>, Shigeru Ueno<sup>14</sup>, Akihiro Umezawa<sup>15</sup>, Michio Ozeki<sup>16</sup>, Junko Ochi<sup>17</sup>, Yoshiaki Kinoshita<sup>18</sup>, Masakazu Kurita<sup>19</sup>, Shien Seike<sup>20</sup>, Nobuyuki Takakura<sup>21</sup>, Masataka Takahashi<sup>15</sup>, Takao Tachibana<sup>22</sup>, Kumiko Chuman<sup>23</sup>, Shuji Nagata<sup>24</sup>, Mitsunaga Narushima<sup>25</sup>, Yasunari Niimi<sup>26</sup>, Shunsuke Nosaka<sup>27</sup>, Taiki Nozaki<sup>28</sup>, Kazuki Hashimoto<sup>1</sup>, Ayato Hayashi<sup>29</sup>, Satoshi Hirakawa<sup>30</sup>, Atsuko Fujikawa<sup>1</sup>, Yumiko Hori<sup>8</sup>, Kentaro Matsuoka<sup>31</sup>, Hideki Mori<sup>7</sup>, Yuki Yamamoto<sup>4</sup>, Shunsuke Yuzuriha<sup>32</sup>, Naoki Rikihisa<sup>33</sup>, Shoji Watanabe<sup>34</sup>, Shinichi Watanabe<sup>35</sup>, Tatsuo Kuroda<sup>36</sup>, Shunsuke Sugawara<sup>37</sup>, Kosuke Ishikawa<sup>38</sup>, Satoru Sasaki<sup>39</sup>

Published online: 23 March 2020  
© The Author(s) 2020

### Abstract

The objective was to prepare guidelines to perform the current optimum treatment by organizing effective and efficient treatments of hemangiomas and vascular malformations, confirming the safety, and systematizing treatment, employing evidence-based medicine (EBM) techniques and aimed at improvement of the outcomes. Clinical questions (CQs) were decided based on the important clinical issues. For document retrieval, key words for literature searches were set for each CQ and literature published from 1980 to the end of September 2014 was searched in PubMed, Cochrane Library, and Japan Centra Revuo Medicina (JCRM). The strengths of evidence and recommendations acquired by systematic reviews were determined following the Medical Information Network Distribution System (MINDS) technique. A total of 33 CQs were used to compile recommendations and the subjects included efficacy of resection, sclerotherapy/embolization, drug therapy, laser therapy, radiotherapy, and other conservative treatment, differences in appropriate treatment due to the location of lesions and among symptoms, appropriate timing of treatment and tests, and pathological diagnosis deciding the diagnosis. Thus, the Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017 have been prepared as the evidence-based guidelines for the management of vascular anomalies.

**Keywords** Clinical practice · Guidelines · Hemangioma · Vascular anomalies · Vascular malformation

### Introduction

The etiology of vascular anomalies on the body surface and in soft tissue are mostly unclear and no fundamental treatment methods have been established. Many patients visit many medical institutions seeking an expert, being a disadvantage in treatment. Hemangiomas and vascular malformations are frequently termed 'hemangioma', but these are different diseases in the ISSVA classification proposed by the International Society for Study of Vascular Anomalies (ISSVA) [1, 2], and this classification has been internationally standardized.

“Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017” (1st edition) [3] target general practitioners and the general public, and were prepared aiming at organizing effective and

Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017 were published in Japanese in 2017. We provide these guidelines in English to inform healthcare professionals and the general public in the world to improve medical practice and patient outcome. This article has been co-published in the Journal of Dermatology, Japanese Journal of Radiology, and Pediatrics International based on the agreement of Editor-in-Chief of the three journals.

Hidefumi Mimura  
mimura@miatana-u.ac.jp

Extended author information available on the last page of the article



## 2. 小児慢性特定疾病における「脈管系疾患」の創設と指定難病及び関連疾患の保険収載への提言

脈管奇形（青色ゴムまり様母班症候群、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、リンパ管腫、リンパ管腫症）の創設となり、また指定難病（リンパ管腫症・ゴーハム病（指定難病告示番号 277）、巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変（指定難病告示番号 278）、巨大静脈奇形（頸部航空咽頭びまん性病変）（指定難病告示番号 279）、巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）（指定難病告示番号 280）、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群（指定難病告示番号 281）は、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン、レジストリ登録等疾患、項目毎に再検討した。小児慢性特定疾病は指定難病に比較して、部位限定が少なく、より救済的な観点からの医療補助となった。尚 本ポスターは日本形成外科学会認定施設、日本 IVR 学会認定施設、日本血管腫・血管奇形学会会員に承認のもと配布された。

御担当の先生・保護者の皆さまへ

小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象となる疾病は平成30年4月1日から**756疾病**に拡大しています

脈管系疾患が新たに小児慢性特定疾病の対象となりました

### 脈管系疾患群

- 青色ゴムまり様母班症候群
- 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
- リンパ管腫<sup>※1</sup>
- リンパ管腫症<sup>※2</sup>

○医療費助成の認定を受けると、医療費助成の他に、日常生活用具給付事業や小児慢性特定疾病児童等自立支援事業の対象となります。

### 申請の流れと必要書類

<小児慢性特定疾病医療費申請の流れ>



詳しくは「小児慢性特定疾病情報センター」のホームページをご覧ください。  
小児慢性  
https://www.shouman.jp/

作成：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（難治性疾患政策研究事業））  
「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班

全国の健康保険組合 1,500 組合、対象数 3,000 万人のうち日本医療データセンター（JMDC）が保有する全国に出張所がある 52 の事業所に所属する本人、及び家族（0 歳-74 歳）の 3,461,391 人からなる診療報酬記録 77,773,042 件を対象とした。

上記対象レセプトから、標準病名にリンパ管拡張症、リンパ浮腫、下肢シンパ浮腫、上下肢リンパ浮腫、上肢リンパ浮腫、腸管リンパ管拡張症、遺伝性下腿浮腫を含むレセプトを抽出した。リンパ浮腫関連レセプトを持つ患者を、原発性リンパ浮腫と続発性リンパ浮腫に分類するため、標準病名に特定のがんを含む患者を続発性リンパ浮腫として分類して集計を行なった。リンパ浮腫患者のうち原発性リンパ浮腫患者の割合は全体で 31%(305/904 人)であり、高い年代の原発性リンパ浮腫の割合は低い年代の割合より低かった。また、男性の原発性リンパ浮腫の割合は 71%(96/135 人)であり、女性の原発性リンパ浮腫の割合 25%(209/849 人)より高かった。2014-2016 年における 0-64 歳のリンパ浮腫全体の推計患者数は男女全体で 32,490 人（95%CI:30,208-34,772 人）であった。うち、原発性リンパ浮腫推計患者数は男女全体で 9,410 人（95%CI:8,078-10,743）であった。原発性リンパ浮腫（リンパ管奇形）に対して、圧迫療法の保険収載の提言を行った。

## 3. 患者会との連携、市民公開講座

平成 29 年度、平成 30 年度、令和元年度にわたり、研究班主体で「市民公開講座」を開催し、平成 29 年 7 月 第 14 回日本血管腫血管奇形学会「患者 first に向けての取り組み」、平成 30 年 7 月 第 15 回日本血管腫・血管奇形学会「患者救済の道のり 難病対

策と合意形成」 シンポジウム、令和元年 5 月 第 62 回日本形成外科学会 総会（札幌市）期間中「難治性脈管奇形の治療開発と患者・行政・立法府との関わりー脈管奇形患者の求めているものー患者、専門家、立法府の関わり」、令和元年 7 月 第 16 回日本血管腫血管奇形学会（三重）での「脈管奇形の患者の求めているもの」で 患者会、立法、各年度の研究班活動報告とパネルディスカッションを患者会（3 団体）と行い、研究班 患者会（三団体）立法府との連携に取り組んだ。

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 (難治性疾患政策研究事業)

**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・脈管奇形を正しく知って頂くために～

**日時**  
3月3日(土)  
18:00～20:00

**第1部**  
18:00～19:30  
厚生労働科学研究班 報告・討論

**第2部**  
19:30～19:50  
難病二法の改正と今後の施策に繋ぐ難病研究について  
講師: 秋野公造 (参議院議員)

**講師**  
JR博多シティ会議室9階

厚生労働科学研究班 報告・討議 参加者  
秋田定白(代表 福岡大学)  
佐々木 了(斗南病院)  
三村秀文(聖マリアンナ医科大学)  
大須賀慶希(大阪大学)  
杠 俊介(信州大学)  
小堀道夫(岐阜大学)  
横江寛子(国立成育医療センター)  
水下山島(九州大学)  
鹿 壽好(埼玉協立医療センター)

お申し込みお問い合わせ  
福岡大学医学部 形成外科・創傷再生学講座  
TEL.092-866-8250  
〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1 pswrrakita@gmail.com

先着80名様 受講料無料

第 2 回

平成30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 (難治性疾患政策研究事業)

**市民公開講座 in 信州松本**

血管腫・血管奇形・脈管奇形を正しく知って頂くために

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

**第1部 18:00-19:05**  
講演会  
『血管腫と脈管奇形の医療と制度』  
講師: 厚生労働科学研究班員ほか

**第2部 19:10-20:00**  
総合討論  
『難病対策の取り組み』  
参加者: 講師、患者会ほか

会場内弾性装具を展示!

血管腫・脈管奇形って何? どうやって治す? 困っていることは?

日時  
2018年9月29日(土)  
18:00-20:00

定員 先着100名様

参加費 無料

会場 松本市大手公民館 (〒390-0804 長野県松本市大手3丁目8番1号)

お問い合わせ先  
信州大学医学部形成再建外科教室 (担当) 杠(ゆずり)は俊介  
TEL: 0263-37-2833  
URL: http://www.hiroshima-u.ac.jp/koji/hiroshima/chi/1.html/ Email: koji@hiro-u.ac.jp

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症 および関連疾患についての調査研究

**市民公開講座**

血管腫・脈管奇形の取り組みと今後の課題

2019年(令和元年)

**10月6日 13:00-16:00**

ビジョンセンター東京八重洲南口  
東京都中央区八重洲2-7-12 ヒューリック京橋ビル6,7階

総合進行 三村秀文 (聖マリアンナ医科大学)

**第1部 進行 佐々木 了 (斗南病院)**

13:00～13:45  
「厚生労働科学研究班・報告」  
講師: 厚生労働科学研究班員

**第2部 進行 杠 俊介 (信州大学)**

14:00～16:00  
「基調講演」  
講師: 秋野公造(参議院議員)  
「パネルディスカッション」  
参加者: 患者会、研究班員、議員

福岡大学医学部 形成外科学・創傷再生学講座  
〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1  
pswrrakita@gmail.com  
TEL: 092-866-8250

4. 難病プラットフォーム (RADDAR-J) 基盤・連携下における本研究班担当疾患 (血管奇形、指定難病 5 疾患及び小児慢性特定疾病 7 疾患) の“レジストリ”作成とバイオマーカー及び遺伝子探索プラットフォームの構築開始

京都大学における中央倫理審査承認 (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] G1203 号) と代表研究施設 (福岡大学) での患者データ登録開始し、300 名の登録を行った。

5. クリップル・トレノネー・ウェーバー症候群に対する採寸によりオーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法の有効性と安全性を検証する多施設共同研究

信州大学における中央倫理審査承認 (承認番号 4517) の元、信州大学 (主幹)、福岡大学、神戸大学、大阪医科大学、斗南病院で 20 名の患者目標に臨床研究開始した。

## D. 考察

診療ガイドラインの作成と英文化により国内外の学術団体、関連機関との連携強化に発展させつつあり。今後本領域の国際協調ガイドライン、診断基準への展開も期待される。小児期から成人に書けての移行期医療を見据えた、公的補助制度への提言と病態及び実態 (実数) が未確定であったリンパ浮腫の内、リンパ管奇形と密接に関係する原発性リンパ浮腫の疫学的算出と原発性リンパ浮腫における保険収載へに提言を行った。本研究班関連領域として継続検討課題としたい。更に、クリップル・トレノネー・ウェーバー症候群に関して、多施設臨床研究を開始しており、混合脈管奇形の治療法へ発展させていく。レジストリは、難病プラットフォーム、RADDAR-J 完全

連携で、倫理審査承認のもと、代表機関からデータ入力開始しており、更に分担研究機関、協力研究機関への展開していく。関連領域との連携を含めて“オミクス”医療へ向け発展させていく。

市民公開講座は継続的に行うとともに、患者さんおよび社会で問題となっている事項が明確化するため、来年度以降も継続予定である。

## E . 結論

脈管奇形（血管奇形、リンパ管奇形、混合型 など）の診療ガイドライン作成、普及啓発と、診療体制の整備への提言、臨床研究開始、レジストリ登録開始を通じて、患者会、社会での問題点を研究班での共通検討提案事項としていく事が重要と思われた。研究班ホームページは情報発信とともに、双方向の媒体プラットフォームとして進化させていく。

## F . 健康危険情報

該当なし（分担研究者の一部の臨床研究において合併症を認めたものの、重篤な因果関係を認めるものはない）

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. 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. *Jpn J Radiol.* 2020 Apr;38(4):287-342. doi: 10.1007/s11604-019-00885-5.
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. *Pediatr Int.* 2020 Mar;62(3):257-304. doi: 10.1111/ped.14077. Epub 2020 Mar 22.
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. *J Dermatol.* 2020 May;47(5):e138-e183. doi: 10.1111/1346-8138.15189. Epub 2020 Mar 22.
4. Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S. Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 8(2):244-250, 2020 Mar
5. Akita S. Wound Repair and Regeneration. *Int J Mol Sci.* Int J Mol Sci. 20(24), 2019 Dec 15 doi: 10.3390/ijms20246328.
6. Suzuki K, Akita S, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S. Biological Features Implies Potential Use of Autologous Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells in Wound Repair and Regenerations for the Patients with Lipodystrophy. *Int J Mol Sci.* 20(21), 2019 Nov 5 doi: 10.3390/ijms20215505.
7. Ishimaru H, Yoshimi S, Akita S. Treatment of Periorbital and Palpebral Arteriovenous Malformations. *Adv Wound Care,* 1 June, 2019,8(6):256-262, <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0846>
8. Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, Kishi K, Kono T,

- Matsumura H, Muneuchi G, Murao N, Nagao M, Okabe K, Shimizu F, Tosa M, Tosa Y, Yamawaki S, Ansai S, Inazu N, Kamo T, Kazki R, Kuribayashi S. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma*. 7:39, 2019 Dec 27, doi: 10.1186/s41038-019-0175-y. eCollection 2019.
9. Obata T, Tsuchiya T, Akita S, Kawahara T, Matsumoto K, Miyazaki T, Masumoto H, Kobayashi E, Niklason LE, Nagayasu T. Utilization of Natural Detergent Potassium Laurate for Decellularization in Lung Bioengineering. *Tissue Eng Part C Methods*. 25(8):459-471, 2019 Aug
10. Kawahara T, Takita M, Masunaga A, Morita H, Tsukatani T, Nakazawa K, Go D, Akita S. Fatty Acid Potassium Had Beneficial Bactericidal Effects and Removed Staphylococcus aureus Biofilms while Exhibiting Reduced Cytotoxicity towards Mouse Fibroblasts and Human Keratinocytes. *Int J Mol Sci*. 20(2), 2019 Jan 14 doi: 10.3390/ijms20020312.
11. Saher Hamed, Mark Belokopytov, Yehuda Ullmann, Muhammad Safadi, Yafit Stark, Aziz Shoufani, Sadanori Akita, Paul Y. Liu and Luc Teot Interim Results of the Remede d'Or Study: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of an Innovative Topical Formulation of Erythropoietin for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Advances in Wound Care* 2019, 21 August, 8(10) 514-521, doi: 10.1089/wound.2018.0808
12. 秋田定伯 難病対策の歴史的経緯と血管腫・脈管(血管)奇形の医療扶助-改正難病二法に関して-特集 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療 PEPARS 145:80-93, 2019年1月
13. Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corrales I, Alavi A. Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2018 Sep/Oct;22(5):495-504. doi: 10.1177/1203475418770570. Epub 2018 Apr 19.
14. Watanabe H, Tsuchiya T, Shimoyama K, Shimizu A, Akita S, Yukawa H, Baba Y, Nagayasu T. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate rejection in a rat lung transplantation model. *J Surg Res*. 2018 Jul;227:17-27. doi: 10.1016/j.jss.2018.01.016. Epub 2018 Mar 2.
15. Akita S, Hayashida K, Yoshimoto H, Fujioka M, Senju C, Morooka S, Nishimura G, Mukae N, Kobayashi K, Anraku K, Murakami R, Hirano A, Oishi M, Ikenoya S, Amano N, Nakagawa H;Nagasaki University plastic surgeons group. Novel Application of Cultured Epithelial Autografts (CEA) with Expanded Mesh Skin Grafting Over an Artificial Dermis or Dermal Wound Bed Preparation. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 25;19(1). pii: E57. doi: 10.3390/ijms19010057.
16. Saijo H, Kilpadi DV, Akita S. Evaluation of the use of recombinant human basic fibroblast growth factor in combination with negative pressure wound therapy with instillation and dwell time in porcine full-thickness wound model. *Wound Repair Regen*. 2017 Nov;25(6):972-975. doi: 10.1111/wrr.12609. Epub 2018 Feb 8.
17. Akita S. Adipose-Derived Stem Cells and Vascularized Lymph Node Transfers Successfully Treat Mouse Hindlimb Secondary Lymphedema by Early Reconnection of the Lymphatic System and Lymphangiogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Jul 15. doi: 10.1097/PRS.0000000000003795.
18. Akita S, Hayashida K, Takaki S, Kawakami Y, Oyama T, Ohjimi H. The neck burn scar contracture: a concept of effective treatment. *Burns Trauma*. 2017 Jul 1 3;5:22. doi: 10.1186/s41038-017-0086-8. eCollection 2017
19. Doi R, Tsuchiya T, Mitsutake N, Nishimura S, Matsuu-Matsuyama M, Nakazawa Y, Ogi T, Akita S, Yukawa H, Baba Y, Yamasaki N, Matsumoto K, Miyazaki T, Kamohara R, Hatachi G, Sengyoku H, Watanabe H, Obata T, Niklason LE, Nagayasu T. Transplantation of bioengineered rat lungs recellularized with endothelial and adipose-derived stromal cells. *Sci Rep*. 16;7(1):8447, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-09115-2.
20. Jimi S, Miyazaki M, Takata T, Ohjimi H, Akita S, Hara S. Increased drug resistance of meticillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms formed on a mouse dermal chip model. *J Med Microbiol*. 2017 Apr;66(4):542-550. doi: 10.1099/jmm.0.000461
21. Hayashida K, Akita S. Surgical treatment algorithms for post-burn contractures. *Burns Trauma*. 2017 Mar 14;5:9.
22. Hayashida K, Yoshida S, Yoshimoto H, Fujioka M, Saijo H, Migita K, Kumaya M, Akita S. Adipose-derived stem cells and vascularized lymph node transfers successfully treat mouse hindlimb secondary lymphedema by early reconnection of the lymphatic system and lymphangiogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 2017. 139:639-651



## 2 . 学会発表

1. Akita S. Fragile wounds in combined capillary malformation and arterio-venous malformation, CM-AVM, in face, treatment leading to ulcers post-embolo-sclerotherapy. 7<sup>th</sup> annual meeting of international society of pediatric wounds, invited lecture, ISPeW, Houston, Texas, USA, November 14-15, 2019.
2. Akita S. Negative pressure with instillation with an angiogenic growth factor for wound healing. 16th Asia Pacific Conference on Diabetic Limb Problems & 2nd Global Wound Conference 2019, Kuala Lumpur, OCTOBER18-20, 2019
3. Akita S. Adipose derived stem cells therapy in ischemic and lymphedema wounds. 16th Asia Pacific Conference on Diabetic Limb Problems & 2nd Global Wound Conference 2019 Kuala Lumpur OCTOBER18-20, 2019
4. Akita S. Adipose-derived Stem Cells Successfully Treat Rat Hindlimb Ischemia. Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society-AP Chapter and 7th Asian Biomaterials Congress Brisbane, OCTOBER14-17, 2019
5. 秋田定伯. 全体総括、進行. 厚労科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 令和元年秋田班第2回班会議、東京、10/6 , 2019
6. 秋田定伯. 研究班の取組. 厚労科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 令和元年秋田班市民公開講座、東京、10/6 , 2019
7. Akita S. Wound Healing and Angiogenesis Through Combined Use Of A Vascularized Tissue Flap. Combined International Symposium for Applied Cardiovascular Biology and Vascular Tissue Engineering, Zurich, Switzerland, 6/19-6/21, 2019
8. 秋田定伯. 政策研究、共同研究、受託研究を通じて考える学会・医科学研究のあり方 「形成外科学分野の次世代型研究イノベーション ~ 各種競争的外部資金の獲得 / 企業共同研究 ~」 第62回日本形成外科学会 総会、札幌、5/14-5/16、2019
9. 秋田定伯. 小児眼瞼・眼窩 静脈奇形の効果的治療方法. 第62回日本形成外科学会 総会、札幌、5/14-5/16、2019
10. 秋田定伯. 厚生労働省研究班(難治性血管奇形)の業績と今後の方向 「関連領域学会~沿革&コアシンポジウム 日本血管腫血管奇形学会 日本血管腫血管奇形学会と厚生労働省研究班、第62回日本形成外科学会 総会、札幌、5/14-5/16、2019
11. Akita S. Treatment Of Periorbital And Palpebral Arteriovenous Malformations. 2019 Wound Healing Society annual meeting, San Antonio, 5/7-5/10, 2019
12. Akita S. Vascular Malformation, Arteriovenous Malformation, AVM, is another cause of ischemic condition in wound healing. 10th Abu Dhabi Wound Care Conference, Keynote Lecture, Abu Dhabi, UAE, March, 2019
13. Akita S. Hemodialysis national survey in Japan: The relationship amputation and other comorbidities 10th Abu Dhabi Wound Care Conference, Symposium Abu Dhabi, UAE, March, 2019
14. 秋田定伯. 難病対策について: 沖縄型家族性神経原性筋萎縮症 患者・家族階の歩み平成 29年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 厚生労働科学特別研究事業 神経難病に対するロボット神経工学治療の社会実装ニーズの把握報告(H29 - 特別指定 024) 報告会 沖縄、2018年12月
15. Akita S. Vascular malformation-related pediatric wounds. 6TH ANNUAL MEETING of International Society of Pediatric Wounds, ISPeW, Keynote speaker Rome, Italy, November, 2018
16. 秋田定伯. 創傷を科学する. 第48回日本創傷治療学会、keynote lecture、東京、2018年11月
17. Akita S. Vascular malformations and hands and extremities. 4th Annual National Hand Surgeon Conference of the Chinese Medical Doctor Association, Invited Speaker, Wuhan, China, October, 2018
18. Akita S. Novel Strategy, concept, updates and future in diabetic foot ulcer and wound healing. 15th Asia pacific conference on diabetic limb problems, Keynote speaker Kaohsiung, Taiwan, October, 2018
19. Akita S. Critical limb ischemia, CLI, stats in Japan and a scheme towards an improvement. 15th Asia pacific conference on diabetic limb problems, Symposium Kaohsiung, Taiwan, October, 2018
20. Akita S. How to manage the eyelid and orbital AVM with securing internal carotid artery branches, 中华医学会济南整形外科大会 CSSVA2018, Invited Lecture, Jinan, China, September, 2018
21. Akita S. Soap of fatty acid potassium in cleansing foot and foot ulcer & psychosomatic impact on peripheral arterial disease. Malaysian Wound Care Association, Keynote Speaker, Kuala Lumpur, Malaysia, September, 2018
22. Akita S. Scar management- economic way of epithelialization with cultured epithelial autografts in extended burns. Malaysian Wound

- Care Association, Symposium, Kuala Lumpur, Malaysia, September, 2018
23. Akita S. Lymphedema and vascular involvement in wound healing and how to treat and manage by adipose-derived stem cells. Chinese Tissue Repair Society meeting, Keynote Speaker, Hangzhou, China, September, 2018
  24. Akita S. Innovations for pressure injury and lower extremity wounds. 3rd Singapore Wound Healing Society, invited speaker, Singapore, August, 2018
  25. 秋田定伯. 足病(足潰瘍など)外来診療の新規材料、臨床効果 第10回日本下肢救済・足病学会、理事長招待講演、札幌、2018年7月
  26. 秋田定伯. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究がめざすところ 第15回日本血管腫血管奇形学会 患者会参加企画シンポジウム、大阪、2018年7月
  27. Akita S. Successful Treatment by Adipose-Derived Stem Cells in Secondary Lymphedema by lymphangiogenesis and lymphatic re-connection. Wound HSI, Peter Sheehan's memorial lecture, New York, New York, June, 2018
  28. Akita S. Shoes and foot wares for treatment and prevention of non-ischemic diabetic foot ulcer (DFU). 2nd congress of diabetic limb salvage in Asia, Invited speaker, Seoul, Korea, June, 2018
  29. 林田健志、藤岡正樹、諸岡 真、安楽邦明、西村剛三、迎 伸彦、池野屋慎太郎、小林一夫、村上隆一、平野明喜、吉本 浩、大石正雄、千住千佳子、秋田定伯. 培養表皮移植部位の瘢痕に関する多施設共同前向き研究. 第44回日本熱傷学会、シンポジウム 東京、2018年5月
  30. Akita S, Hayashida K, Yoshimoto H, Fujioka M, Senju C, Morooka S, Nishimura G, Mukae N, Kobayashi K, Anraku K, Murakami R, Hirano A, Oishi M, Ikenoya S, Amano N and Nakagawa H. Novel Application Of Cultured Epithelial Autografts (CEA) With Expanded Mesh Skin Grafting Over Artificial Dermis. Wound Healing Society annual meeting, Charlotte, USA, April, 2018
  31. 秋田定伯. “刺激”による効率的な創傷の治療. 第61回日本形成外科学会総会、ランチオンセミナー、福岡、2018年4月
  32. Akita S. The epidemiology of chronic skin wound-related diseases in Japan, keynote lecture, 1st Asian Wound Care Association (AWCA) meeting, Bangkok, Thailand, 3/28-3/29, 2018
  33. Akita S. Amniotic-chorionic membranes for diabetic foot ulcers, lecture. 1st Asian Wound Care Association (AWCA) meeting, Bangkok, Thailand, 3/28-3/29, 2018
  34. 秋田定伯、森田隼人. 壊死組織を伴う組織の血行再建術後、または感染を伴う創における創傷管理、洗浄を含む治癒促進法の検討. 厚生労働科学研究費 糖尿病性足病変 大浦班第2回班会議、札幌、3/25, 2018
  35. 秋田定伯. 事業内容のご紹介 厚生労働科学研究費 神経難病に対するロボット神経工学治療の社会実装ニーズの把握. 秋田班 事業説明会、聖マリア病院、久留米市、3/5, 2018
  36. 秋田定伯. 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・脈管奇形を正しく知って頂くために～ 新しい政策(小児慢性特定疾病、指定難病)について、厚生労働科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 秋田班 市民公開講座、福岡、3/3, 2018
  37. 秋田定伯、熊川みどり. 輸血液の需要と献血教育に関する研究. 厚生労働科学研究費 献血推進白阪班第1回班会議 東京、2/2, 2018
  38. 秋田定伯. 全体総括、進行. 厚生労働科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 秋田班第3回班会議 東京、1/30, 2018
  39. 秋田定伯. 全体総括、進行. PADM (Patients Association of Distal Myopathy)総会 厚生労働科学研究費 神経難病に対するロボット神経工学治療の社会実装ニーズの把握 秋田班 合同会議 品川インターシティホール、東京、11/18, 2017
  40. Akita S. Limb Ischemia and Novel Therapy, Shanghai wound and scar meeting, Plenary Lecture, Shanghai, China, 11/2-11/5, 2017
  41. Saijo H, Akita S. Combined treatment with NPWTi-d and rh-bFGF accelerates granulation tissue formation and vascularization in porcine full-thickness wound model Shanghai wound and scar meeting, Oral Presentation, Shanghai, China, 11/2-11/5, 2017
  42. Akita S. How to make friends with radiation. Chinese Trauma meeting Invited Lecture Hangzhou, China, 10/12-10/14, 2017
  43. Akita S. How to make deal with radiation Medical Rounds, lecture, Daegu Catholic University, Daegu, Korea, 10/15-10/17, 2017
  44. 秋田定伯. 全体総括、進行. 厚生労働科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 秋田班第2回班会議、東京、10/17, 2017
  45. Akita S. Logical treatment to lymphedema-related wounds. Malaysian Wound Care meeting, Keynote Lecture, Kuala Lumpur, Malaysia, 9/28-10/1, 2017
  46. Akita S. Holistic approach to the diabetic

- ischemia-neuropathic wounds. Malaysian Wound Care meeting, Invited Lecture, Kuala Lumpur, Malaysia, 9/28-10/1, 2017
47. 秋田定伯. 難治”乳児血管腫・血管奇形の診断と治療. 大分 乳児血管腫 血管奇形研究会、講演、大分市、9/5, 2017
  48. Akita S. How to deal with radiation in wound healing. Beijing Diabetic Foot Wound Meeting, Invited Lecture, Beijing, China, 9/8-9/10, 2017
  49. 秋田定伯. 全体総括、進行. 沖縄型神経原性筋萎縮症 希の会 臨時大会. 厚労科学研究費 神経難病に対するロボット神経工学治療の社会実装二一ズの把握 秋田班合同会議、沖縄市、8/13, 2017
  50. 秋田定伯. 乳児血管腫の ブロッカー内服治療の適応と難治性血管奇形の診断と治療最前線 乳児血管腫カンファランス、基調講演、福岡、8/31, 2017
  51. Akita S. How to manage and effectively treat pediatric burn wounds. ISPeW, International Society of Pediatric Wounds, 5th meeting, Lecture, London, UK7/16-7/20, 2017
  52. 秋田定伯、森田隼人. 壊死組織を伴う組織の血行再建術後、または感染を伴う創における創傷管理、洗浄を含む治療促進法の検討. 厚労科学研究費 糖尿病性足病変 大浦班第1回班会議 東京、7/30, 2017
  53. Akita S. Successful Treatment by Adipose-Derived Stem Cells in Secondary Lymphedema by Lymphangiogenesis and Lymphatic re-connection. The third international symposium on vascular tissue engineering, Oral Presentation, Columbus, Ohio, USA, 6/4-6/7, 2017
  54. Akita S. How to get along with Radiation, Who brings about benefit and disaster in wound healing. Rutgers University, Medical Rounds, Newark, New Jersey, USA6/8-6/10, 2017
  55. 秋田定伯、熊川みどり. 輸血液の需要と献血教育に関する研究. 厚生労働科学研究費 献血推進白阪班第1回班会議、発表、東京、6/14, 2017
  56. 秋田定伯. 全体総括、進行 厚労科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 秋田班第1回班会議、東京、6/20, 2017
  57. Akita S. Successful Treatment by Adipose-Derived Stem Cells in Secondary Lymphedema and Radiation Wounds Vietnam Wound Meeting, Invited Lecture, Ho Chi Minh City, Vietnam, 5/19-5/21, 2017
  58. 秋田定伯. 「下肢末梢動脈疾患重症化予防から1年 - 地域連携の重要性 - 」 遠隔医療への行政の取り組み. 第9回日本下肢救済足病学会、パネルディスカッション、福岡国際会議場、5/25-5/27, 2017
  59. Akita S. Novel application of Cultured Epithelia Autografts (CEA) with expanded mesh skin grafting over artificial dermis wound bed preparation. Asian Pacific Burn Conference, Invited Lecture, Taipei, 4/1-4/3, 2017
  60. Kenji Hayashida, Shuhei Yoshida, Hiroshi Yoshimoto, Kiyoshi Migita, Masaki Fujioka, Hiroto Saijo, Misato Kumaya, Sadanori Akita. Adipose-derived Stem Cells and Vascularized Lymph Node Transfer Successfully Treat Mouse Hindlimb Secondary Lymphedema by Early Reconnections of Lymphatic Systems and Lymphangiogenesis. Wound Healing Society meeting, Oral Presentation, San Diego, California, USA San Diego, USA, 4/5-4/9, 2017
  61. 秋田定伯. 乳児血管腫と血管奇形について. 福大小児科 Clinical Conference 福大病院、4/17, 2017
  62. 秋田定伯. 【キズを早く、きれいに、手頃になおす】【慢性創傷における無添加石けんの有用性】シャボン玉石けん 第15回感染症センター講演、小倉、4/28, 2017
  63. Akita S. How to get along with Radiation, Who brings about benefit and disaster in wound healing. Thailand burn and wound meeting, Invited lecture Bangkok, Thailand, 4/30-5/2, 2017
  64. Sadanori Akita. Successful treatment by adipose-derived stem cells in secondary lymphedema and radiation wounds. 10th annual meeting of Translational to Clinical (T2C) Regenerative Medicine Wound Care Conference, Columbus, Ohio 3/9-3/11 2017
  65. Sadanori Akita. How to avoid and maintain the severely peripheral arterial disease foot. Holistic treatment for diabetic foot care Kaohsiung 3/4-3/5 2017
- H. 知的財産権の出願・取得状況 (予定を含む)**  
該当なし

## 資料集

### 資料1 リンパ管腫症・ゴーム病 (指定難病告知番号 277)

- A 診断基準
- B 重症度分類
- C 診療ガイドライン
- D その他(レジストリ、患者会との交流記録)

### 資料2 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)(指定難病告知番号 278)

- A 診断基準
- B 重症度分類
- C 診療ガイドライン
- D その他

### 資料3 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)(指定難病告知番号 279)

- A 診断基準
- B 重症度分類
- C 診療ガイドライン
- D その他

### 資料4 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)(指定難病告知番号 280)

- A 診断基準
- B 重症度分類
- C 診療ガイドライン
- D その他

### 資料5 クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群(指定難病告知番号 281)

- A 診断基準
- B 重症度分類
- C 診療ガイドライン
- D その他

### 資料6 乳幼児肝巨大血管腫(指定難病告知番号 295)

- A 診断基準

- B 重症度分類
- C 診療ガイドライン
- D その他

#### **資料7 青色ゴムまり様母斑症候群**

- A 診断基準
- B 重症度分類
- C 診療ガイドライン
- D その他

#### **資料8 原発性リンパ浮腫**

- A 診断基準
- B 重症度分類
- C 診療ガイドライン
- D その他

#### **資料 9 小児慢性特定疾病医療費助成制度案内ポスター**

## 資料1 - A リンパ管腫症・ゴーハム病 診断基準

<リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準>

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行う。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

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) 静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘤、動脈瘤など

(II)細分類リンパ管腫症/ゴーハム病診断基準

下記(1)のa)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2)の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を全て否定できる場合に限り、診断可能とする。

(1)主要所見

a)骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)。

b)肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、又はリンパ液貯留。

c)肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、又は腹腔内にリンパ液貯留。

(2)病理所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。腫瘍性の増殖は認めない。

特記事項

・除外疾患:リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患(皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。 )。

・リンパ管奇形(リンパ管腫)が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。

## 資料1 - B リンパ管腫症・ゴーハム病 重症度分類

<重症度分類>

## リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にすべき点

0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

## 日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

### 呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

## 資料1 - C リンパ管腫症・ゴーハム病 診療ガイドライン

関連 C Q のみを下記に記す。総説、作成方法、チーム構成は website 参照  
<http://www.marianna-u.ac.jp/va/files/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%20201>

CQ 2 7 . ( 田口班 T3 ) 難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

CQ 3 2 . ( 臼井班 U4 ) 新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？

CQ 3 3 . ( 臼井班 U5 ) 難治性の乳び胸水や心嚢液貯留，呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーラム病に対して有効な治療法は何か？

## CQ 2 7 : 難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

### 推奨文：

絶食、高カロリー輸液、MCT ( Medium Chain Triglyceride ) などの保存的治療を行い、効果がない場合には内科的治療、硬化療法、外科的治療なども考慮される。

**推奨の強さ**                      2 ( 弱い ): 行うことを弱く推奨する。

**エビデンス**                      D ( 非常に弱い )

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

難治性の乳び腹水は、腹水からの大量のタンパク質やリンパ球喪失、血中脂肪濃度の低下、腹部膨満による腹痛、不快感、呼吸困難を来し、患者の QOL を著しく低下させる。腹水の原因は多岐にわたり、明らかになることもあるが、不明の場合も多い。治療にあたっては、腹部膨満を避けるために持続ドレナージもしくは定期的な穿刺排液を必要とする場合があり、しばしば難渋する。治療法とその効果、デメリットを把握してよりよい判断をすることは臨床医にとって非常に大きな課題であり、乳び腹水の長期にわたる問題についても情報を集め、これをまとめたガイドラインが存在することは有益であると考えられる。そのため「難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？」という CQ を挙げ、現時点での知見をまとめた。

#### < 文献検索とスクリーニング >

検索の結果、邦文 161 篇、欧文 728 篇 ( Pubmed 564 篇、Cochrane 164 篇 ) の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち邦文 15 篇、欧文 12 篇が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中に Systematic review、Randomized controlled study などのエビデンスレベルの高いものはなく、症例集積が多施設 1 篇、単施設 2 篇、あとは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、エビデンスには乏しいが、推奨案作成に有用と判断された文献 27 篇の結果、考察を統合した。

#### < 観察研究 ( 症例集積 ) の評価 >



乳び腹水の原因としては、先天性<sup>1-16</sup>、特発性<sup>2</sup>、開腹術後<sup>17-20</sup>、蛋白漏出性腸症<sup>19</sup>、リンパ管奇形<sup>21, 22</sup>、リンパ管拡張症<sup>23, 24</sup>、リンパ管腫症<sup>25, 26</sup>、Lymphatic dysplasia<sup>27</sup>、が報告されていた。原因別に治療法を検討している論文は認めなかった。

治療法をカテゴリーに分けると保存的治療（絶食、高カロリー輸液、Medium Chain Triglyceride [以下 MCT]）、内科的治療、硬化療法、外科的治療が行われていた。

## 検討結果

以下では、治療法別に述べる。

### 保存的治療

絶食で腹水量が変化するかどうかまず第一に確認すべきである。

高カロリー輸液は絶食と共に用いられていることが多く、高カロリー輸液の影響で腹水が増量したとの報告は今回の文献検索の範囲では認めなかったため、絶食時の栄養サポートとして併用することが望まれる。Bellini C による多施設の症例集積では、高カロリー輸液・完全静脈栄養を 15 例に施行しており副作用は認めなかったと報告している<sup>1)</sup>。

MCT に関しては、治療前・治療中・治療後いずれの時期でも使用されている<sup>1, 2, 4-9, 11, 13-15, 17, 19, 20, 22-26</sup>。Bellini C による多施設の症例集積では MCT を 14 例に施行しており副作用は認めなかったと報告している<sup>1)</sup>。

### 内科的治療

乳び腹水に対する薬物療法としてはオクトレオチド（持続性ソマトスタチンアナログ製剤）が主に用いられており、他の薬物療法の有効性を述べた論文は今回の文献検索の範囲では認めなかった。

Bellini C による多施設の症例集積では、オクトレオチドを 8 日～38 日の間、乳び腹水症例 16 例のうち 6 例に使用し、全例に乳び腹水の減少を認めたと報告している<sup>1)</sup>。Huang Q による単施設の症例集積では、高カロリー輸液とオクトレオチドで治療した乳び腹水 4 例中 2 例が 10 日以内に腹水の減少を認めたと報告している<sup>18)</sup>。一方、3 週間投与するが効果を認めなかった報告もある<sup>4)</sup>。オクトレオチドの投与用量については、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ <sup>1)</sup>、 $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ <sup>6)</sup>、 $0.5/\text{kg}/\text{h}/\text{h}$  で開始し  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ずつ  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  まで増量<sup>3)</sup>、 $0.5\sim 2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  持続静脈注射<sup>7)</sup>、 $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  皮下注を 2 回/日で開始し、2 日毎に  $8 \mu\text{g}/\text{kg}$  を 2 回/日まで増量<sup>4)</sup> という方法が報告されていた。開始時期については、保存的治療 2 週間で乳び腹水が改善しないため投与開始<sup>4, 8)</sup>、保存的治療で乳び腹水が軽快後に再増悪したため投与開始<sup>7)</sup>との報告を認めた。オクトレオチド投与による副作用は、今回の文献検索の範囲では認めなかった。これらより、オクトレオチドによる乳び腹水の奏効を診た control study は、今回の文献検索の範囲では認めず、効果に関するエビデンスレベルは低い。乳び腹水が減少したという症例集積や多く

の症例報告が存在する事から、保存的治療が奏功しない乳び腹水はオクトレオチドによる内科的治療を検討しても良いと考える。

### 硬化療法

硬化療法は5篇の症例報告で6例に行われていた<sup>13, 21, 23, 25, 26</sup>)。硬化剤は、6例中5例はOK-432で、1例<sup>23)</sup>のみBeta-Isadona-solutionであった。OK-432を病変に局注したものが4例<sup>21, 25, 26</sup>)、腹腔内投与が1例<sup>26)</sup>、ドレーン経由での投与が2例<sup>21, 26)</sup>あった。硬化療法に関しては、今回の文献検索の範囲では症例報告数も少ないため、その有用性を示すには今後の症例集積が必要と考える。

### 腹腔ドレナージ、腹腔穿刺、外科的治療

腹腔ドレナージや腹腔穿刺は、腹部膨満での臓器圧迫症状(コンパートメント症候群や呼吸不全)を来しているときや来す可能性があるとき、あるいは術後でドレーンが挿入されている時に行われているが、それ自体で乳び腹水が改善することはなく、ドレナージで喪失した腹水を補充するための輸液・血液製剤・輸血等が必要である<sup>1, 4-7, 11-14, 17, 19-21, 23, 25, 26</sup>)。

外科的治療は、保存的治療や内科的治療の後に施行されている報告が多い。Zeidan Sによる単施設の症例集積では、平均25.3日の保存的加療で改善を認めず外科的治療を施行したと報告している<sup>17)</sup>。他には1~3ヶ月の保存的加療後<sup>2, 3)</sup>、先天性乳び腹水症例で生後1ヶ月から4ヶ月後<sup>4, 8, 24)</sup>に外科的治療が施行されていた。乳び腹水の漏出部位を同定できない事もあるため<sup>4)</sup>、乳び腹水漏出部位の同定のために親油性染料(Sudan black, Sudan III)を術前経口投与し漏出部位を同定する試みが行われている<sup>2, 3, 10, 17)</sup>。漏出部位を同定できたものは結紮、縫合、クリップ、焼灼を行っている<sup>2, 8, 10, 17, 24)</sup>。乳び腹水漏出部位や周囲の後腹膜に、フィブリン糊を塗布・散布<sup>3, 5, 17, 24)</sup>する、あるいは酸化セルロース・可吸収性局所止血剤を貼付<sup>5, 17)</sup>する事で漏出を止める手技の有用性が報告されている他、腹腔 静脈シャント<sup>23, 27)</sup>や胎児症例での腹腔 羊水腔シャント<sup>12)</sup>の報告もある。

これらよりcontrol studyは今回の文献検索の範囲では認めなかったため、エビデンスレベルは低い。症例集積や症例報告から外科的治療は約1ヶ月程度以上の保存的治療・内科的治療に非奏効の乳び腹水に施行されているため、保存的治療・内科的治療に非奏効の乳び腹水には外科的治療を考慮してよいと考える。親油性染料を用いた漏出部位の同定、フィブリン糊や酸化セルロース・可吸収性局所止血剤の使用といった手技により外科的治療の奏効率を高めるための工夫が行われているが、症例集積と症例報告のみで、その有用性を検討した報告は今回の文献検索の範囲では認めなかった。

### 制限事項

難治性の乳び腹水に関する定義に関して病悩期間や治療反応性などを基に定めている文献はなかった。そのため乳び腹水の治療に関する文献それぞれにおいて病悩期間や治療反応性など臨床的に難治と考えられる事項を抽出しまとめることとした。また乳び腹水の原因が多岐にわたるため、治療効果は原因によっても異なるものと予測されるが、検索範囲においては原因により治療法を検討している論文はなかった。したがって、今回の検討においては原因には関係なく治療法やその効果について述べるにとどまった。

#### <まとめ>

「難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？」というCQを考察するにあたり、原因が多岐にわたり、それぞれの原因に対する治療もおこなわれているために、一括して治療法を述べることは困難であった。そのため、治療法を保存的治療(絶食、高カロリー輸液、MCT)、内科的治療(オクトレオチド)、硬化療法、腹腔ドレナージ、腹腔穿刺、外科治療などの項目にわけ、それぞれの効果について検討した。

難治性乳び腹水に対して有効な治療は、原因に依存する可能性がある点、また報告された治療法における効果に関するエビデンスは低いという点をふまえた上で以下の様にまとめられる。副作用が少ないという点から保存的治療としての絶食、高カロリー輸液、MCTはまず行うべき治療である。保存的治療により効果が不十分な症例については症例集積や多くの症例報告が存在する事からオクトレオチドを用いた内科的治療を考慮してよい。硬化療法については報告数が少ないため、その有用性を示すには今後の症例集積が必要である。腹腔ドレナージ、腹腔穿刺、外科治療などについては約1ヶ月程度以上の保存的治療・内科的治療に非奏効の乳び腹水に対しては考慮してよい。

そのため、「絶食、高カロリー輸液、MCTなどの保存的治療を行い、効果がない場合には内科的治療、硬化療法、外科的治療なども考慮される。」を推奨案とした。しかし、本CQの検討には今後RCTなどエビデンスレベルの高いデザインでの検証が必要と思われる。

#### 文献検索式

検索DB：医中誌Web

検索日：2015年2月24日

検索式1：

(乳び腹水/TH or 乳び腹/TA or 乳糜腹/TA) and (治療/TH or SH=治療の利用,治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,放射線療法) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索式2：

(骨溶解-本態性/TH or ゴーハム/TA or Gorham/TA or リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or リンパ管症/AL or "lymphatic malformation"/TA) and (乳び腹/AL or 乳糜腹/TA or 腹水/AL) and (治療/TH or SH=治療の利用,治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,放射線療法) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索DB：PubMed

検索日：2015年2月24日

検索式1：

("chylous ascites"[TW] OR chyloperitoneum[TIAB] OR "chylous peritonitis"[TIAB] OR "chyliform ascites"[TIAB]) AND ("therapy"[SH] OR "therapeutic use"[SH] OR "Treatment Outcome"[MH]) AND

"Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索式 2 :

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH] OR "Osteolysis, Essential"[MH] OR gorham[TIAB]) AND ("chylous ascites"[TW] OR chyloperitoneum[TIAB] OR "chylous peritonitis"[TIAB] OR "chyliform ascites"[TIAB] OR "ascitic fluid"[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

#1 "ascitic fluid":ti,ab,kw or "chylous ascites":ti,ab,kw or "chyloperitoneum":ti,ab,kw or "chylous peritonitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "osteolysis":ti,ab,kw or "gorham":ti,ab,kw or "lymphatic vessel" (Word variations have been searched)

#3 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

#4 #1 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

#### 文献

- 1) Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, Forner-Cordero I, Witte M, Perotti G, et al. Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Lymphology*. 2012;45:91-102.
- 2) 松尾 吉庸, 岡田 正. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 乳糜胸・腹水における Sudan Black の有用性. *小児外科*. 2001;33:186-90.
- 3) Spagnol L, Conforti A, Valfre L, Morini F, Bagolan P. Preoperative administration of Sudan III and successful treatment of persistent chylous ascites in a neonate. *J Pediatr Surg*. 2011;46(5):994-997.
- 4) 城 一也, 監物 久夫, 毛利 健, 五藤 周, 大川 治夫. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 特発性乳糜腹水. *小児外科*. 2001;33(2):134-140.
- 5) Moreira Dde A, Santos MM, Tannuri AC, Tannuri U. Congenital chylous ascites: a report of a case treated with hemostatic cellulose and fibrin glue. *J Pediatr Surg*. 2013;48(2):e17-19.
- 6) Olivieri C, Nanni L, Masini L, Pintus C. Successful management of congenital chylous ascites with early octreotide and total parenteral nutrition in a newborn. *BMJ Case Rep*. 2012.
- 7) Huang Y, Zhuang S, Li Y, Liu M, Chen H, Du M. Successful management of congenital chylous ascites in a premature infant using somatostatin analogue. *Indian journal of pediatrics*. 2011;78(3):345-347.
- 8) Melo-Filho A A, Souza I J, Leite C A, Leite R D, Colares J H, Correia J M. Refractory congenital chylous ascites. *Indian J pediatr*. 2010;77(11):1335-1337.
- 9) Karagol B S, Zenciroglu A, Gokce S, Kundak A A, Ipek M S. Therapeutic management of neonatal chylous ascites: report of a case and review of the literature. *Acta Paediatr*. 2010;99(9):1307-1310.
- 10) Kuroiwa M, Toki F, Suzuki M, Suzuki N. Successful laparoscopic ligation of the lymphatic trunk for refractory chylous ascites. *J Pediatr Surg*. 2007;42(5):e15-18.
- 11) Antao B, Croaker D, Squire R. Successful management of congenital chyloperitoneum with fibrin glue. *J Pediatr Surg*. 2003;38(11):e7-8.
- 12) 中川 潤子, 中林 稔, 菊地 真紀子, 佐藤 千歳, 木戸 道子, 笠井 靖代, et al. 胎内治療により改善をみた胎児乳び腹水症の 1 例. *日本産科婦人科学会東京地方部会誌*. 2002;51(4):399-403.
- 13) 脇坂 宗親, 北川 博昭, 佐藤 百合子, 中田 幸之介. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 開腹術・OK-432 注入で治癒した先天性乳糜腹水. *小児外科*. 2001;33(2):196-200.
- 14) 佐藤 英章, 岡松 孝男, 八塚 正四, 五味 明, 鈴木 淳一, 鈴木 孝明, et al. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 単開腹により治癒した乳糜腹水. *小児外科*. 2001;33(2):191-195.
- 15) 高橋 篤, 鈴木 則夫, 桑野 博行. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 新生児乳糜腹水. *小児外科*. 2001;33(2):144-147.

- 16) 小室 広昭. あなたならどうする、こんな時プロに訊く術中の機転 乳糜胸・乳糜腹水に対する内視鏡手術 漏出部位がわからなかったらどうする. 小児外科. 2010;42(8):805-808.
- 17) Zeidan S, Delarue A, Rome A, Roquelaure B. Fibrin glue application in the management of refractory chylous ascites in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;46(4):478-481.
- 18) Huang Q, Jiang Z W, Jiang J, Li N, Li J S. Chylous ascites: treated with total parenteral nutrition and somatostatin. World J Gastroenterol. 2004;10(17):2588-2591.
- 19) 根本 貴史, 土屋 博之, 長島 金二. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 乳糜胸・腹水の臨床的ならびに実験的検討. 小児外科. 2001;33(2):119-122.
- 20) 大津 一弘, 上田 祐華, 栗原 将, 河島 茉澄. こんなときどうすればよいの(その2) 難治性乳び腹水. 小児外科. 2011;43(7):747-750.
- 21) Ono S, Iwai N, Chiba F, Furukawa T, Fumino S. OK-432 therapy for chylous pleural effusion or ascites associated with lymphatic malformations. J Pediatr Surg. 2010;45(9):e7-10.
- 22) 田中 水緒, 横森 欣司, 上井 義之. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 後腹膜リンパ管腫にみられた乳糜腹水. 小児外科. 2001;33(2):163-167.
- 23) Siebert S, Helbling C, Wolff M, Franz A, Muller A, Kau N, et al. Peritoneovenous shunting as palliative treatment in an infant with chylous ascites due to generalised congenital lymphangiectasia. Klin Padiatr. 2010;222(5):317-318.
- 24) Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Aanpreung P, Laohapensang M, Parichatikanond P. Congenital chylous ascites: the roles of fibrin glue and CD31. Acta Paediatr. 2009;98(11):1847-1849.
- 25) Guvenc B H, Ekingen G, Tuzlaci A, Senel U. Diffuse neonatal abdominal lymphangiomatosis: management by limited surgical excision and sclerotherapy. Pediatr Surg Int. 2005;21(7):595-598.
- 26) 小寺 厚志, 鎌形 正一郎, 広部 誠一, 下野 隆一, 淵本 康史, 佐久間 恒, et al. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 乳糜胸・腹水を伴った Diffuse lymphangiomatosis の1例. 小児外科. 2001;33(2):128-133.
- 27) 堀澤 稔, 西本 和生, 小倉 行雄, 田井中 貴久, 松永 和哉, 新実 紀二. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 乳糜胸・腹水及び陰嚢乳糜漏を呈した Generalized lymphatic dysplasia の1例. 小児外科. 2001;33:180-185.

## CQ 3 2 : 新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科介入は有効か？

### 推奨文：

保存的療法が無効な乳び胸水に対して胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的介入は有効なことがある。

**推奨の強さ**

**2 (弱い):** 行うことを弱く推奨する。

**エビデンス**

**D (非常に弱い)**

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

新生児期に認められる原発性の乳び胸水は難治性であることが多く、救命できないことも少なくない。胸水貯留による呼吸不全に対しては胸腔ドレナージが行われるが、その後乳び

胸水の軽快まで新生児科医を中心として栄養療法、ステロイド、オクトレオチド療法などの保存的療法が行われる。

しかしこれらの治療で軽快しない難治例に対しては胸管結紮、胸膜癒着術等の物理的な外科的介入が行われることもあるが、その効果については十分なコンセンサスが得られてはいない。どのタイミングで外科的介入を行うべきか、またこの病態に対して積極的な外科的介入は有効なのかどうかなどについて検討するため、「新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科介入は有効か？」という CQ を挙げ、現時点での知見をまとめた。

#### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 98 篇、欧文 264 篇 (PubMed\_262 篇、Cochrane\_2 篇) の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち 8 篇の邦文、9 篇の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中に外科的治療を検討項目としたシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、エビデンスには乏しいが、推奨案を作成するのに有用と判断されたそれぞれの症例集積における結果、考察を統合した。

#### <観察研究(症例集積)の評価>

新生児期の乳び胸水に対する外科治療の有効性に対する文献の評価は、治療効果 response、合併症 complication を視点として行った。

#### 検討結果

##### 治療効果 response

新生児期の乳び胸に対する外科治療は、MCT (Middle Chain Triglyceride) ミルクでの栄養療法や完全静脈栄養、オクトレオチド投与などの内科的治療に加え、胸腔ドレナージを施行しても治療効果が不十分である症例において施行されている。

今回の文献検索において挙げられた外科的介入方法は、OK-432 投与、フィブリン胸腔内注入、ポピドンヨード投与による胸膜癒着療法などのほかに胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどがあり、胎児期から指摘されているものでは胸腔羊水腔シャントを施行された症例も認められた。また、開胸による胸管結紮に加え、胸腔鏡下での胸管結紮、フィブリン胸腔内塗布などの低侵襲治療を施行された症例が報告されている。

外科治療にすすむ前段階に行われた治療、期間は一定ではない。また、外科手術後に発生した乳び胸水と先天的な乳び胸症例があり、有効性を判定する上で、多様な背景を持つことを考慮する必要がある。

外科治療を受けた症例で、乳び胸水の消失、呼吸器症状の改善、人工呼吸器からの離脱が可能となった症例が報告されている<sup>1,2)</sup>。また、再発、再燃を認めていないこともポイントと考えられた<sup>1-4)</sup>。胸部外科手術後の乳び胸水はドレナージのみで改善したとの報告を認めた。Cleveland K ら<sup>5)</sup>は Total Parenteral Nutrition (完全静脈栄養：以下 TPN)、オクトレオチド、利尿剤投与などの保存的療法を最大とし、反応不良例の内、保存加療を続けた群 5 例では死亡率 80%、手術加療を追加した 4 例は死亡率 0%と、死亡率の減少に手術加療が寄与していると述べている。Buttiker ら<sup>6)</sup>が示した小児乳び胸治療のガイドラインでは TPN などの保存療法は 3 週間程度続ける価値はあるが、それ以上は栄養障害や易感染、肝障害などのリスクもあり続けるべきでないとしているが、加地ら<sup>7)</sup>は外科的治療の有効性や成功率が不明であるだけに、保存療法の治療期間を明確に設けることは困難と述べている。

#### 合併症 complication

硬化剤による合併症として、OK-432 投与による発熱、炎症反応上昇のほか、肺膿瘍、肋間神経損傷によると思われる一過性的上腹部弛緩、突出を認めた症例の報告があった。また、胸腔腹腔シャント術を行った症例において腹腔側からの乳びの漏出を認めているが、致命的合併症などの報告はなかった。

#### 制限事項

報告されているほとんどの症例で保存的加療での治療効果が得られない場合に外科治療が行われていた。したがって、本 CQ における検討結果は保存的加療が行われた状態での外科的治療の有効性を検討したデータであることが前提である。

#### <まとめ>

新生児期の乳び胸水に対する積極的な外科介入の有効性に関して、治療効果、合併症という視点から文献の検討を行ったが、エビデンスレベルの高い客観的な研究はみられなかった。報告されているほとんどの症例で保存的加療での治療効果が得られない場合に外科治療が行われていた。したがって、外科治療と他の治療法との比較は困難であり、外科治療前の保存的加療の期間についても十分検討されたとはいえない。しかしながら 3 週間を保存的治療の 1 つの区切りとしてそれ以降の外科的介入を提案している文献があった。

以上より、新生児期における乳び胸水に対する外科的介入は、有効である場合もあるが、現時点では他の治療法で改善しない際に検討されるべき治療法という位置づけとし、「保存

的療法が無効な乳び胸水に対して胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的介入は有効なことがある。」を推奨案とした。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

(乳び胸/TH or 乳糜胸/TA) and (CK=新生児 or 新生児/AL) and (DT=1980:2014) and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

("chylous pleural effusion"[TIAB] OR "chylothorax"[TW]) AND surgery[TW] AND (Infant[MH] OR infant[TIAB] OR infantile[TIAB] OR neonatal[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

#1 "chylous pleural effusion":ti,ab,kw or "chylothorax":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "infant":ti,ab,kw or "infants":ti,ab,kw or "infantile":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

#### 文献

- 1) 鋸持 孝博, 武田 義隆, 中村 久里子, 立石 格. OK-432 による早期の胸膜癒着療法が奏効した先天性乳び胸の 1 例. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2013;48(4):945-950.
- 2) 谷 岳人, 奥山 宏臣, 窪田 昭男, 川原 央好. 低出生体重児の先天性乳糜胸に対して胸腔鏡下胸管結紮術を施行した 1 例. 日本小児外科学会雑誌. 2011;47(5):844-847.
- 3) Miura K, Yoshizawa K, Tamaki M, Okumura K, Okada M. [Congenital chylothorax treated with video-assisted thoracic surgery.] Kyobu Geka. 2008;61(13):1149-1151.
- 4) 雨海 照祥, 中村 博史, 金子 道夫, 杉浦 正俊, 濱田 洋実. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 新生児乳糜胸に対する胸腔-腹腔シャントの意義と問題点. 小児外科. 2001;33(2): 201-207.
- 5) Cleveland K, Zook D, Harvey K, Woods RK. Massive chylothorax in small babies. J Pediatr Surg. 2009;44(3):546-550.
- 6) Buttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in Children: Guidelines for Diagnosis and Management. Chest. 1999;116(3):682-687.
- 7) 加地真理子, 坂内優子, 吉井啓介, 関亜希子, 谷諭美, 岸崇之, 世川修, 大澤眞木子. 内科的治療が奏功せず外科的治療を必要とした生後 2 ヶ月の乳糜胸の 1 例. 東京女子医科大学雑誌 2013, 83(臨増):366-370

### CQ 3 3 : 難治性の乳び胸水や心嚢液貯留, 呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か?

#### 推奨文 :

外科的治療の他、硬化療法、放射線治療、栄養療法、薬物療法などの治療がなされているが、現時点で単独でエビデンスレベルの高い有効な治療法は存在しない。個々の症状に応じて合併症、副作用を考慮して選択するべきである。



**推奨の強さ**                    2 (弱い): 行うことを弱く推奨する。

**エビデンス**                    D (非常に弱い)

#### 解説

##### 【推奨作成の経過】

全身に多彩な症状を起こす難治性疾患であり診断も難しいリンパ管腫症・ゴーハム病は、胸部に病変が存在する場合に特に致死率が高いことが平成 25 年度までに行われた厚労科研研究班調査（小関班）にて明らかとなった。

多彩な胸部病変のうち治療を要する病態である乳び胸水・心嚢液はしばしば難治性であり、時に致死的となる。稀少疾患であるため極めて情報が少ない中で、慢性症例の外来での管理、重症例に対する集中治療が行われているが、世界的に症例報告が蓄積されつつある。

現時点では、この難治性疾患に対する根治的治療法は知られていないが、臨床的重要な課題である有効な治療法は何であるのかについて知見をまとめるため、「難治性の乳び胸水や心嚢液貯留，呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か？」という CQ を挙げた。

##### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 208 篇、欧文 617 篇（PubMed 598 篇、Cochrane 19 篇）の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち 2 編の邦文、25 編の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中にシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が 1～2 例の症例報告であった。したがって本 CQ の検討は、エビデンスは乏しいが、推奨案を作成するのに有用と判断された症例集積の結果や考察を統合して行った。

##### <観察研究（症例集積）の評価>

難治性のリンパ管腫症・ゴーハム病に対する各治療法について、生命予後、画像所見の改善の有無、症状の改善の有無、気道狭窄の改善の有無、病変の増大、縮小、治療による合併症の有無、再発、再燃、を有効性の指標として評価した。

##### 対象症例について

乳び胸水、心嚢液貯留の原因は、主に縦隔や胸膜などに浸潤したリンパ管組織病変からのリンパ漏であり、肋骨や脊椎骨の骨溶解病変からのリンパ漏も見られた。呼吸障害の原因は、胸水、乳び胸水、心嚢液貯留や縦隔、肺への直接浸潤であった。

## 検討結果

乳び胸水に対する外科的治療としては、胸腔穿刺、胸腔ドレナージ、胸管結紮術、胸膜剥皮術などが行われており、局所病変に対しては外科的切除が行われていた。ほとんどの症例で胸腔穿刺、胸腔ドレナージが行われていたが、乳び漏出の改善はなかった。合併症として、循環血液量減少性ショックになり、輸血、カテコラミンの投与を要したり、喪失したアルブミン、免疫グロブリン、凝固因子の補充を必要とした症例があった<sup>1-3)</sup>。胸管結紮術症例<sup>3-14)</sup>で乳び胸水改善例はあったが、いずれも他の外科的治療や放射線治療と組み合わせて行われていた<sup>6, 8, 14)</sup>。また呼吸障害が改善したものが1例あった<sup>12)</sup>。胸管結紮術の合併症として、脾腫とリンパ漏出症<sup>11)</sup>、左胸水貯留<sup>3, 11)</sup>があった。胸膜剥皮術<sup>1, 2, 7, 9-11, 14, 15)</sup>により乳び胸水が著明に改善した症例<sup>1, 11, 14)</sup>も他の外科的治療や硬化療法と組み合わせて行われ、合併症の記載はなかった。脾摘を含めた局所病変の外科的切除症例<sup>2, 3, 6, 11, 14, 16-18)</sup>中、乳び胸水が著明に改善したものは認めたが<sup>2, 6, 11, 14)</sup>、ほとんどは他の外科的治療と組み合わせて行われていた。合併症として出血があった<sup>16)</sup>。その他、胸腔腹腔シャント術<sup>9)</sup>や肺移植<sup>19)</sup>が行われており、肺移植の症例は呼吸障害の改善を認めた。

心嚢液貯留に対する外科的治療は、心嚢穿刺が行われており<sup>2, 20-22)</sup>、心嚢穿刺で心嚢液貯留のコントロールがつかない場合は、心膜開窓術<sup>2, 22)</sup>が行われていた。合併症の記載はなかった。

硬化療法としてOK-432、タルク、ミノサイクリンを用いた胸膜癒着術が行われていた<sup>1, 3-5, 10, 14, 17, 22-24)</sup>。単独著効例、胸膜剥皮術などの外科的治療や局所放射線治療を併用による改善例いずれも報告があった。硬化療法の合併症の記載はなかった。

乳び胸水や局所病変に対し、局所（腫瘍部位、胸管領域など）および胸部への放射線治療も報告があり<sup>5, 6, 8-10, 16-18, 21, 22, 24-26)</sup>、乳び胸水の著効例、呼吸症状の改善例を認めたが、その他の治療併用症例もあった。合併症として、放射線肺臓炎の報告があった<sup>22)</sup>。

栄養療法としては、絶食、高カロリー輸液や中鎖脂肪酸食（Medium Chain Triglyceride :MCT）が単独もしくは併用されていたが、乳び胸水の改善例はほとんどなかった<sup>1, 2, 4-6, 9, 11, 14, 27)</sup>。

乳び胸水に対する薬物療法としてはインターフェロン、プロプラノロール、抗癌剤（ビンクリスチンなど）、ビスフォスフォネート、オクトレオチド、ステロイド、シロリムス、低分子ヘパリンなどが用いられていた。インターフェロンαを使用した文献が最も多く<sup>1-4, 6, 7, 9, 21, 27)</sup>、乳び胸水が著明に改善した報告は5例あった。そのなかでプロプラノロールと組み合わせて使用したものが1例<sup>1)</sup>、低分子ヘパリンや局所放射線治療（15Gy）と組み合わせて使

用したものが1例<sup>6)</sup>あった。インターフェロンαによる薬物療法の合併症として、発熱や嘔気と頭痛<sup>27)</sup>、血小板減少と肝障害<sup>3)</sup>があった。ステロイド<sup>1, 5, 9, 21)</sup>やオクトレオチド<sup>1, 3, 4, 6, 9, 11)</sup>の単独使用で乳び胸水が改善したという報告はなかった。他の薬物療法はそれぞれ数例ずつの報告で、乳び胸水が改善していなかった。シロリムスによりリンパ管腫症の縦隔浸潤が縮小し呼吸障害が改善した報告が1例あり<sup>20)</sup>、合併症として高血圧が認められた。心嚢液貯留に対する薬物療法としては保存的治療として利尿剤が用いられていた<sup>6)</sup>。

#### 制限事項

各治療の有効性を認めた症例も報告されているが、各治療法は併用されることも多く、現時点では各治療法の単独での有効性の評価は困難であった。

#### <まとめ>

難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対し、症例報告を中心とした文献より有効な治療法を検討した。外科的治療を始め、硬化療法、放射線治療、栄養療法、薬物療法などの治療がなされているが、対象が稀少疾患であり症状の多様性もあるため、症例数の十分な、エビデンスレベルの高い研究が存在しなかった。各治療の有効性を認めた症例も報告されているが、各治療法は併用されることも多く、現時点では各治療法の有効性の評価は困難であった。シロリムス(mTOR阻害剤のひとつ)はこの疾患に対する治療薬として期待されており、近年国内外で臨床試験が行われている。

実際の臨床現場では、本疾患は種々の薬物療法の適応症として保険収載されておらず、他の治療法の治療効果も不確定であるため、上述の治療法の推奨はできないが、「個々の症状に応じて合併症、副作用を考慮して選択すべきである。」と提案した。症例に応じて侵襲度、合併症、副作用等を考慮し、適切と判断された治療法を選択し対処していかねばならない。

#### 文献検索式

検索DB：医中誌 Web

検索日：2015年2月24日

検索式：

(リンパ管腫症/TA or リンパ管症/TA or 骨溶解-本態性/TH or ゴーハム/TA or 骨溶解/TA) and (乳び胸/AL or 乳糜胸/TA or 心膜液貯留/TH or 心のう液貯留/TA or 心嚢液貯留/TA or 液体貯留/TA or 心嚢浸出液/TA or 心嚢水腫/TA or 心膜水腫/TA or 乳び心膜/TA or 乳糜心膜/TA or 気道疾患/TH or 呼吸/TA or 換気/TA) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索DB：PubMed

検索日：2015年2月24日

検索式：

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH] OR "Osteolysis, Essential"[MH] OR gorham[TIAB]) AND ("Respiratory Tract Diseases"[MH] OR hydropericardium[TIAB] OR chylopericardium[TIAB] OR chylothorax[TW] OR "Respiration Disorders"[MH] OR respiratory[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

#1 "chylous pleural effusion":ti,ab,kw or "chylothorax":ti,ab,kw or "hydropericardium":ti,ab,kw or "chylopericardium":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "respiration":ti,ab,kw or "respiratory":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 #1 or #2

#4 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "osteolysis":ti,ab,kw or "gorham":ti,ab,kw or "lymphatic vessel":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5 #1 and #3 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

## 文献

- 1) 芳賀 大樹, 問田 千晶, 六車 崇, 藤野 明浩. 集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の 2 例. 日本小児科学会雑誌. 2013;117(9):1483-1488.
- 2) Chen YL, Lee CC, Yeh ML, Lee JS, Sung TC. Generalized lymphangiomatosis presenting as cardiomegaly. J Formos Med Assoc. 2007;106(3 Suppl):S10-4.
- 3) Pflieger A, Schwinger W, Maier A, Tauss J, Popper HH, Zach MS. Gorham-Stout syndrome in a male adolescent-case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28(4):231-233.
- 4) Noda M, Endo C, Hoshikawa Y, Ishibashi N, Suzuki T, Okada Y, et al. Successful management of intractable chylothorax in Gorham-Stout disease by awake thoracoscopic surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2013;61(6):356-358.
- 5) Fukahori S, Tsuru T, Asagiri K, Nakamizo H, Asakawa T, Tanaka H, et al. Thoracic Lymphangiomatosis with Massive Chylothorax After a Tumor Biopsy and with Disseminated Intravenous Coagulation: Lymphoscintigraphy, an Alternative Minimally Invasive Imaging Technique: Report of a Case. Surgery Today. 2011;41(7):978-982.
- 6) Brodzki N, Lansberg JK, Dictor M, Gyllstedt E, Ewers SB, Larsson MK, et al. A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. Acta Paediatr. 2011;100(11):1448-1453.
- 7) Deveci M, Inan N, Corapcioglu F, Ekingen G. Gorham-Stout syndrome with chylothorax in a six-year-old boy. Indian J Pediatr. 2011;78(6):737-739.
- 8) Seok YK, Cho S, Lee E. Early surgical management of chylothorax complicated by Gorham's disease. Thorac Cardiovasc Surg. 2010;58(8):492-493.
- 9) Kose M, Pekcan S, Dogru D, Akyuz C, Ozcelik U, Ozsurekci Y, et al. Gorham-Stout Syndrome with chylothorax: successful remission by interferon alpha-2b. Pediatr Pulmonol. 2009;44(6):613-615.
- 10) Boyle MJ, Alison P, Taylor G, Lightbourne BA. A case of Gorham's disease complicated by bilateral chylothorax. Heart Lung Circ. 2008;17(1):64-66.
- 11) Burgess S, Harris M, Dakin C, Borzi P, Ryan C, Cooper S. Successful management of lymphangiomatosis and chylothorax in a 7-month-old infant. J Paediatr Child Health. 2006;42(9):560-562.
- 12) Underwood J, Buckley J. Manning Gorham disease: an intraoperative case study. AANA J. 2006;74(1):45-48.
- 13) Fujii K, Kanno R, Suzuki H, Nakamura N, Gotoh M. Chylothorax associated with massive osteolysis (Gorham's syndrome). Ann Thorac Surg. 2002;73(6):1956-1957.
- 14) Chavanis N, Chaffanjon P, Frey G, Vottero G, Brichon PY. Chylothorax complicating Gorham's disease. Ann Thorac Surg. 2001;72(3):937-939.
- 15) Konez O, Vyas PK, Goyal M. Disseminated lymphangiomatosis presenting with massive chylothorax. Pediatr Radiol. 2000;30(1):35-37.
- 16) 森田 圭一, 福本 弘二, 光永 真貴, 矢本 真也, 納所 洋, 三宅 啓, et al. 呼吸困難および出血症状を来たし治療に難渋した胸部リンパ管腫症の 1 例. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2013;50(4):644-649.
- 17) Kitami A, Suzuki T, Suzuki S, Usuda R, Kamio Y, Kadokura M. Gorham's Disease Complicated by Chyloma of the Chest Wall. Jan J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;54(7):311-313.

- 18) Lee S, Finn L, Sze RW, Perkins JA, Sie KC. Gorham Stout syndrome (disappearing bone disease): two additional case reports and a review of the literature. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(12):1340-1343.
- 19) Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. Laryngoscope. 2011;121(9):1851-1854.
- 20) Tamay Z, Saribeyoglu E, Ones U, Anak S, Guler N, Bilgic B, et al. Diffuse thoracic lymphangiomatosis with disseminated intravascular coagulation in a child. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(12):685-687.
- 21) Duffy BM, Manon R, Patel RR, Welsh JS. A case of Gorham's disease with chylothorax treated curatively with radiation therapy. Clin Med Res. 2005;3(2):83-86.
- 22) Kinnier CV, Eu JP, Davis RD, Howell DN, Sheets J, Palmer SM. Successful bilateral lung transplantation for lymphangiomatosis. Am J Transplant. 2008;8(9):1946-1950.
- 23) Huang SY, Lee YM, Tzeng ST, Su CP, Huang SF, Wu YK, et al. Gorham syndrome with postoperative respiratory failure and requiring prolonged mechanical ventilation. Respir Care. 2013;58(11):e144-8.
- 24) Lee WS, Kim SH, Kim I, Kim HK, Lee KS, Lee SY, et al. Chylothorax in Gorham's disease. J Korean Med Sci. 2002;17(6):826-829.
- 25) Fontanesi J. Radiation therapy in the treatment of Gorham disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2003;25(10):816-817.
- 26) Yoo SY, Goo JM, Im JG. Mediastinal lymphangioma and chylothorax: thoracic involvement of Gorham's disease. Korean J Radiol. 2002;3(2):130-132.
- 27) Timke C, Krause MF, Oppermann HC, Leuschner I, Claviez A. Interferon alpha 2b treatment in an eleven-year-old boy with disseminated lymphangiomatosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(1):108-111.

## 資料 1 - D リンパ管腫症・ゴーハム病 その他(レジストリ、患者会との交流記録)

### 難病プラットフォーム

<http://www.raddarj.org>

HOME ・ レジストリ前 難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症  
 研究一覧 ・ および関連疾患についての調査研究

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

### 厚生労働省の「難治性疾患政策研究事業」

難治性疾患政策研究事業は、難病の診療体制の構築、疫学研究、普及啓発、診断基準、診断ガイドラインの作成、小児成人期移行医療などを推進し、関連研究やデータベースなどとの連携を図っています。

項目	内容
事業名	難治性疾患政策研究事業
課題名	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
研究代表者名	秋田定白
研究代表者機関名	福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座
対象疾患	血管腫,血管奇形
レジストリ名	全国疫学調査
レジストリの目的	患者数や患者分布の把握
レジストリの概要	当時、2008年1月～2011年12月までの間に85施設で診療を行った血管腫・血管奇形患者3681例中の難病候補者で医療受給を新たに受ける患者
調査項目	性別、生年月日、住所、現在通院している医療機関の情報、出身地、既往歴、合併症、現病歴、治療歴、重症度、経過、機能予後、生命予後

研究課題名	研究代表者名	レジストリ名	対象疾患
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	秋田定白	全国疫学調査	血管腫,血管奇形

第14回 日本血管腫血管奇形学会 2017年7月14日-15日 ホテル華の湯(磐梯熱海温泉、郡山市)

日程表		
時間	17日(7月14日)	18日(7月15日)
8:30	受付開始	受付開始
9:00	開会式 開会挨拶 会長挨拶 副会長挨拶 幹事挨拶	開会式 開会挨拶 会長挨拶 副会長挨拶 幹事挨拶
9:30	第1セッション 講演1 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演2 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演3 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第1セッション 講演1 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演2 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演3 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
10:00	第2セッション 講演4 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演5 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演6 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第2セッション 講演4 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演5 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演6 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
10:30	第3セッション 講演7 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演8 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演9 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第3セッション 講演7 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演8 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演9 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
11:00	第4セッション 講演10 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演11 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演12 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第4セッション 講演10 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演11 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演12 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
11:30	第5セッション 講演13 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演14 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演15 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第5セッション 講演13 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演14 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演15 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
12:00	昼食	昼食
13:00	第6セッション 講演16 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演17 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演18 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第6セッション 講演16 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演17 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演18 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
13:30	第7セッション 講演19 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演20 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演21 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第7セッション 講演19 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演20 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演21 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
14:00	第8セッション 講演22 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演23 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演24 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第8セッション 講演22 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演23 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演24 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
14:30	第9セッション 講演25 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演26 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演27 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第9セッション 講演25 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演26 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演27 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
15:00	第10セッション 講演28 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演29 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演30 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第10セッション 講演28 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演29 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演30 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
15:30	第11セッション 講演31 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演32 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演33 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第11セッション 講演31 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演32 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演33 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
16:00	第12セッション 講演34 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演35 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演36 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第12セッション 講演34 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演35 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演36 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
16:30	第13セッション 講演37 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演38 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演39 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)	第13セッション 講演37 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演38 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 講演39 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
17:05-18:50	シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」 題目：高木 信介 (今治総合病院・皮膚科) 山崎 浩一 (山形県立中央病院・形成外科)	
19:00	懇親会	懇親会

- SY-1 患者会の活動について  
河津 香織 (血管腫・血管奇形の患者会)
- SY-2 患者・家族のより良い未来を目指して  
島田 朋子 (混合型血管奇形の会)
- SY-3 患者 first ~交流会から見えてきたもの~  
岡田 由美 (血管奇形ネットワーク)
- SY-4 皮膚科における血管腫血管奇形の診断について  
長塚 道子 (和正百年記念病院皮膚科・美容皮膚科)
- SY-5 慶応義塾大学における血管腫血管奇形外来  
井上 政明 (慶応義塾大学 放射線診断科)

資料2 - A 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)診断基準

< 診断基準 >

巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I) 脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーラム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

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

(II) 細分類

巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)診断基準

生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認める。ただし、5の(a)又は(b)又は(c)の補助所見を認めることがある。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

1. 理学的所見

頸部顔面に圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める。

2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、頸部顔面の病変が患者の手掌大以上である。

3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

#### 4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患(ガマ腫、正中頸嚢胞)等が否定されること。

単房性巨大嚢胞のみからなるものは対象から除外。

#### 5. 補助所見

##### (a) 理学的所見

・深部にあり外観上明らかでないことがある。

・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。

・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。

・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。

・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b)病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c)嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

特記事項

上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症・ゴーハム病と診断する。

## **資料2 B 巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）重症度分類**



<重症度分類>

～ のいずれかを満たすものを対象とする。

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にするべき点

0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

025dBHL 未満(正常)

125dBHL以上40dBHL未満(軽度難聴)

240dBHL以上70dBHL未満(中等度難聴)

370dBHL以上90dBHL未満(高度難聴)

490dBHL以上(重度難聴)

500、1000、2000Hzの平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満。

下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

## 出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、又は、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

## 感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

## 資料2 C 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)診療ガイドライン

関連 C Q のみを下記に記す。総説、作成方法、チーム構成は website 参照  
<http://www.marianna-u.ac.jp/va/files/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%202017.pdf#view=FitV>

- CQ 2 2 .(新規 CQN 3) 軟部・体表リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する切除術は有効か?
- CQ 2 3 .(新規 CQN 4) 軟部・体表リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する適切な手術時期はいつか?
- CQ 2 4 .(旧 CQ 1 9改訂) 顔面ミクロシスティックリンパ管奇形(海綿状リンパ管腫)に対する硬化療法は有効か?

- CQ 2 5 .( 田口班 T1) 腹部リンパ管腫に硬化療法は有用か？  
 CQ 2 6 .( 田口班 T2) 臨床症状の乏しい腹部リンパ管腫は治療すべきか？  
 CQ 2 7 .( 田口班 T3) 難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？  
 CQ 2 8 .( 田口班 T4) 腹部リンパ管腫治療における合併症はどのようなものか？  
 CQ 2 9 .( 臼井班 U1) 縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か？どのような治療を行うか？  
 CQ 3 0 .( 臼井班 U2) 頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？  
 CQ 3 1 .( 臼井班 U3) 舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して外科的切除は有効か？

<b>CQ 2 2 : 軟部・体表のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する切除術は有効か？</b>	
<b>推奨文：</b> 有効な治療法のひとつであるが、整容性、生命予後、機能的予後、切除可能性、再発・合併症発生の可能性を総合的に検討して選択すべきである。	
<b>推奨の強さ</b>	<b>2 (弱い):</b> 行うことを弱く推奨する
<b>エビデンス</b>	<b>D (非常に弱い)</b>

#### 解説

##### 【推奨作成の経過】

外科的切除はリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して行われる主要な治療法のひとつである。全摘除により根治しうるが、悪性病変ではないため必ずしも全摘除は目的とされず、多くの場合その目的は、整容、機能、症状の改善である。特に体表・軟部など浅層の病変に対しては整容性の問題が大きいと考えられる。しかし、切除術に伴う合併症として、出血、感染、醜形、神経麻痺などが生じることが知られてきた。

切除術が有効であるといえるのか否かは、切除術によるプラス面と合併症などマイナス面とのバランスが重視される。整容性が重視される軟部・体表のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対し、いかなる場合に切除術が選択され得るのか、選択すべき基準は存在するのか、また状況に応じて合併症発生や治癒率、再発率などに差があり、異なる条件で適応を考えるべきであるのか、などについては不明である。そのため、「軟部・体表のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する切除術は有効か？」というCQを挙げ、現時点での知見をまとめた。

##### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 105 編、欧文 348 編の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち 5 編の邦文、42 編の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中にシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものは

なく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、それぞれの症例集積における結果、考察を統合した。

#### < 観察研究（症例集積）の評価 >

リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する切除術の有効性に関する評価は、生命予後への有効性（死亡率）mortality、病変の切除率 resectability、切除による機能的予後 function、再発率 recurrence、合併症 complication の 5 つの視点に基づいて行った。

#### ☆検討結果

一般的に切除率は高く、病変の 90%以上の切除が概ね 60%以上の場合に可能であるとされる<sup>1-3)</sup>。病変の頻度の高い頭頸部においても同様である<sup>1)</sup>。しかし組織型が、嚢胞状、混合型、海綿型と移行するにつれ切除される病変の割合は下がる<sup>1)</sup>。多くのリンパ管奇形（リンパ管腫）は皮膚、皮下脂肪織に浸潤性に分布し、また筋・血管・神経等を取り巻くように分布を示すため、病変の切除は様々な程度に正常組織の切除を伴う。頭頸部の領域で複雑な分布をする病変では切除後の合併症は比較的多くなる。神経麻痺、血腫、局所の壊死、敗血症、醜形、唾液瘻、嚔声、気道閉塞、不正咬合など重大な合併症が報告されており<sup>1, 2, 4-12)</sup>、特に耳下腺領域で浸潤性のものは切除により顔面神経麻痺を来しやすい<sup>4)</sup>。部位における合併症発生率は片側より両側、舌骨の下側より上側、また両側、舌骨上下と広がるほど高くなる<sup>8, 11)</sup>。頸部病変の重症例について術後死亡の可能性もあるが、外科的切除の影響の程度は明らかでない<sup>2, 3, 13)</sup>。また術後の再発は、病変の分布による切除の可否と関連が強く、範囲が広く、また浸潤性が強く切除しにくい場合に、再発につながるとされていた<sup>11)</sup>。

#### ☆制限事項

文献により切除の適応基準が一定でなく、切除の有効性の評価においては対象の背景に違いがあることは考慮しなければならない。硬化療法とのコンビネーションによる治療をされている報告が非常に多かったが、切除術を選択されているのは切除術の方が硬化療法に優先されて良い結果を得られると予想される場合であると考えられるが、その基準は明らかでない。従って症例ごとの事情という大きなバイアスが必ず存在し、一律に切除術が有効であるということとはできないことは明らかであった。

#### < まとめ >

軟部・体表のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する切除術の有効性を検討したが、エビデンスの高い論文は皆無であった。大きな理由の 1 つとして、性状（嚢胞状か海綿状か）、病変範囲、他の治療歴などの多様性が挙げられる。これらにより極めて多岐に渡る条件の症例が存在し一概に論ずることが困難であるためと考えられる。一方、性状（嚢胞状か海綿状か）、

原発部位、他の治療との関係などの条件がしぼられると、機能的予後や再発率、合併症の内容や発生率に一定の傾向が認められた。

外科的切除による病変の切除率は概ね高いことが示唆されたが、切除の選択基準が明確ではなかった。すなわち、臨床的判断により切除が有効である見込みの高い症例に切除術が適応される傾向があったことが推察される。また切除による合併症は後遺症として残る重大なものもあり、切除術の選択においては十分考慮されねばならない。病変の条件により切除術のリスクは異なることが示唆されており、広範囲に病変が占拠するもの、気道閉塞などの症状があるものは機能的予後が悪く、切除後の再発率、合併症の発現率も高い。

以上より、現時点では、科学的根拠は乏しいが、「有効であることが多いが、整容性、生命予後、機能的予後、切除可能性、再発や合併症発生の可能性を考慮して手術適応を決定する必要がある。」を提案することとした。病変の完全切除が可能である場合は切除術が優先して行われることもあるが、個々の症例の様々な条件に応じ硬化療法を中心とした他の治療法も吟味した上で、他の治療法が無効の場合や、明らかに外科的切除に優位性を認める場合に切除が選択されるべきである。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2014 年 9 月 1 日

検索式 :

((リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (切除/AL or 摘出/AL or SH=外科的療法) and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and PT=症例報告除く and CK=ヒト and DT=1980:2014)

検索 DB : PubMed

検索日 : 2014 年 9 月 1 日

検索式 :

("lymphangioma"[MH] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND (resection[TIAB] OR excision[TIAB] OR "surgery"[SH]) AND ("Treatment Outcome"[MH] OR "Cohort Studies"[MH] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (1980[PDAT] : 2014[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 1 月 29 日

検索式 :

#1 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformation":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 MeSH descriptor: [Lymphatic Vessels] explode all trees

#3 embolization\* or \*ectomy or "resection" or "excision" or "surgery" (Word variations have been searched)

#4 (#1 or #2) and #3 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

#### 文献

- 1) Bajaj Y, Hewitt R, Ifeacho S, Hartley BE. Surgical excision as primary treatment modality for extensive cervicofacial lymphatic malformations in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:673-677.
- 2) Orvidas LJ, Kasperbauer JL. Pediatric lymphangiomas of the head and neck. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology.* 2000;109:411-421.
- 3) Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge JM. 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1164-1168.
- 4) Wiegand S, Zimmermann AP, Eivazi B, Sesterhenn AM, Werner JA. Lymphatic malformations involving the parotid gland. *Eur J Pediatr Surg.* 2011;21:242-245.

- 5 ) Chen WL, Zhang B, Wang JG, Ye HS, Zhang DM, Huang ZQ. Surgical excision of cervicofacial giant macrocystic lymphatic malformations in infants and children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:833-837.
- 6 ) Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao YF. Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.* 2007;104:338-344.
- 7 ) Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg.* 2007;42:386-389.
- 8 ) Hamoir M, Plouin-Gaudon I, Rombaux P, Francois G, Cornu AS, Desuter G, et al. Lymphatic malformations of the head and neck: a retrospective review and a support for staging. *Head & neck.* 2001;23:326-337.
- 9 ) Fageeh N, Manoukian J, Tewfik T, Schloss M, Williams HB, Gaskin D. Management of head and neck lymphatic malformations in children. *The Journal of otolaryngology.* 1997;26:253-258.
- 10 ) Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken JB. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. *Plast Reconstr Surg.* 1995;95:951-960.
- 11 ) de Serres LM, Sie KC, Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:577-582.
- 12 ) Riechelmann H, Muehlhays G, Keck T, Mattfeldt T, Rettinger G. Total, subtotal, and partial surgical removal of cervicofacial lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:643-648.
- 13 ) Greinwald J Jr, Cohen AP, Hemanackah S, Azizkhan RG. Massive lymphatic malformations of the head, neck, and chest. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery.* 2008;37:169-173.

<b>CQ 2 3 : 軟部・体表のリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対する適切な手術時期はいつか?</b>	
<b>推奨文:</b> 適切な手術時期は推奨できず、個々の症例の状況に応じた判断が必要である。	
<b>推奨の強さ</b>	2 (弱い): 行うことを弱く推奨する
<b>エビデンス</b>	D (非常に弱い)

#### 解説

##### 【推奨作成の経過】

軟部・体表のリンパ管奇形 (リンパ管腫) は悪性病変ではない。気道狭窄などの生命の危険を伴う症状にて緊急性を要する場合もあるが、一般的には診断後すぐに治療を開始する必要はないと考えられている。自然経過、特に乳児期の経過は個人差が大きく、自然縮小傾向を示す場合もあるが急速な腫脹により種々の機能的問題を生ずる場合もある。一方、この疾患には機能的な問題の他に整容性という特有の重大な問題があり、社会的生活のためにはできれば早期に治療効果を得る事が望まれる。このような状況から、治療、特に外科的切除を行う適切な時期を選択することは大きな課題となっている。

外科的切除時期の選択には、切除の適応となる条件の他に、最良の結果を得るための条件が考慮されねばならず、切除時期によるメリットとデメリットのバランスを十分考える必要がある。そのため、本 CQ では特に、「軟部・体表の病変に対して適切な手術時期はいつか？」について現時点での知見をまとめることを試みた。

##### < 文献検索とスクリーニング >

検索の結果、邦文 67 編、欧文 231 編の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち 5 編の邦文、42 編の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中にシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、それぞれの症例集積における結果、考察を統合した。

##### < 観察研究 (症例集積) の評価 >

CQ における「適切な手術時期」= 「良い結果を得られる手術時期」とし、切除が有効で、合併症等の問題が少なく、全体として「最も良い結果」を得られる手術時期を検討すること

想定した。手術の有効性に加えて手術時期を加えた条件を選ぶこととなるが、客観的な判断が難しい検討であると考えられた。しかしながら、有効性を検討した前 CQ での検討文献より、手術時年齢や時期を検討した情報を得られる可能性があると考えられたため、手術時年齢を検討している論文が検索された。

#### 検討結果

二次スクリーニングにおいて文献は詳細に検討されたが適切な手術時期という観点で分析を行っている論文は皆無であった。手術時年齢の情報はあるが、その適切性の検討はなされていない。手術時期について述べている論文について以下に示す。

手術のタイミング（年齢）に関してはサイズが小さい、呼吸障害などの急を要す症例でなければ、自然退縮を期待、あるいは手術時の周囲構造物の認識が容易、出血のコントロールが容易、術後管理が簡便などの理由で手術は3歳まで待った方がよいとしている<sup>1)</sup>。また、手術の至適時期について言及していないが、頭頸部の病変や巨大な病変に対して新生児期の管理の優先順位は気道確保と適切な栄養管理、幼児期には出血や感染のコントロール、構音障害や歯科的問題に対する対策、学童期における骨格、整容性の問題など、年齢に応じて変化していく問題を考慮したうえでの手術時期の決定が必要であるとする文献もあった<sup>2)</sup>。

一方、診断後、時期を考慮せずに積極的に切除を薦める意見や根拠を示す文献は見られなかった。

#### <まとめ>

「軟部・体表のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する適切な手術時期はいつか？」という CQ を考察するにあたり、文献検索を行った結果、切除時期に関する記載はあるものの、その妥当性に関して客観的に検討している論文は認められなかった。従って文献からは現時点で適切な手術時期の示唆はえられなかったが、切除の決定は慎重に行われるべきであるという見解が散見された。

前 CQ と同様に、軟部・体表のリンパ管奇形（リンパ管腫）といっても個々の症例で背景が異なり、切除術の有効性の一律な評価が困難である。また、臨床の現場では医学的な理由以外に就学など社会的な理由も切除時期の決定に大きく寄与していると考えられる。客観的なデータを得るためには RCT などの結果を踏まえる必要があるが、上記の条件の RCT を組むことも現実的には非常に困難である。

当 CQ は臨床医にとってまた患者及び家族にとって非常に重要な問題点であるが、過去に最適な手術時期が客観的に検討されたことはなく、現時点では、拙速に手術に踏み込むことを避けるべきであり、「適切な手術時期は一概には決められず、個々の症例の状況に応じた判断が必要である」と提案することとした。



## 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2014 年 9 月 23 日

検索式 :

(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (切除/AL or 摘出/AL or SH=治療,外科的療法,薬物療法,放射線療法) and (開始/TA or 時期/TA or 治療成績/TH or 年齢因子/TH or 縦断研究/TH or 成績/TA or 評価/TA) and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1980:2014

検索 DB : PubMed

検索日 : 2014 年 9 月 1 日

検索式 :

"lymphangioma"[MH] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MAJR] AND (resection[TIAB] OR excision[TIAB] OR "surgery"[SH]) AND ("Outcome Assessment (Health Care)"[MH] OR "Time factors"[MH] OR "Age Factors"[MH]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (1980[PDAT] : 2014[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 1 月 29 日

検索式 :

#1 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 resection or excision or surgery (Word variations have been searched)

#3 "age" or "time" (Word variations have been searched)

#4 #1 and #2 and #3 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

## 文献

- 1) Fageeh N, Manoukian J, Tewfik T, Schloss M, Williams HB, Gaskin. Management of head and neck lymphatic malformations in children. J Otolaryngol. 1997;26:253-8.
- 2) Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. Plast Reconstr Surg. 1995;95: 951-60.

<b>CQ 2 4: 顔面ミクロシスティックリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する硬化療法は有効か？</b>	
<b>推奨文：</b> 硬化療法に使用されている薬剤は多岐に渡り、異なる薬剤の比較、投与方法や投与回数についてコンセンサスは形成されていないが、種々の症状や機能的な面、整容性について改善を認める。その一方で機能損傷などの合併症も報告されている。	
<b>推奨の強さ</b>	<b>2（弱い）：</b> 行うことを弱く推奨する。
<b>エビデンス</b>	<b>D（非常に弱い）</b>

解説

【推奨作成の経過】

【文献検索とスクリーニング】

本 CQ に対して邦文 35 篇、欧文 92 篇（PubMed 60 篇、Cochrane 32 篇）の文献が検索され、これらに対して一次スクリーニングを行い、6 篇の邦文、18 篇の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その内訳はランダム化比較試験を 3 篇認めたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。したがって、本 CQ に対する推奨案の検討においてはこれらランダム化比較試験およびそれぞれの症例集積における結果、考察を統合した。エビデンスには乏しいが、推奨案を作成するのに有用と判断された文献をレビューデータとして記載した。

【症例集積の評価】

文献スクリーニングにより、顔面ミクロシスティックリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する硬化療法の有効性に対する評価は、以下のような視点で行われていることが判明した。

治療効果 response

- A. 病変の縮小率 size
- B. 症状 symptom
- C. 機能的 function
- D. 整容性 cosmetics

合併症 complication

これらの視点で硬化療法の有効性に関する記述内容をまとめた。

ただし、顔面かつ（ミクロシスティック）のリンパ管奇形（リンパ管腫）のみに限って分析している

論文は少なく、多くは顔面だけでなく頸部や他の領域を含んで検討されているが、嚢胞型や混合型といった性状の異なるリンパ管奇形（リンパ管腫）を含めて報告していた。また、この点に加えて、海綿状の定義や硬化療法の治療基準（使用方法や投与回数など）などは文献によって一定であるとは言い難く、硬化療法の有効性を評価する上でこれら対象の背景に違いがあることは考慮しなければならない。

今回の文献検索で用いられた硬化剤は、OK-432、プレオマイシン、エタノール、ドキシサイクリン、STS (Sodium Tetradecyl Sulfate) など多岐に渡るが、顔面のマイクロシスティックタイプの病変に対して薬剤の種類による有効性の違いや各薬剤の投与方法や投与回数などを検証した論文は今回検索した限りでは認めなかったため、本 CQ を考察するに辺りこれら検討事項については除外した。

## 治療効果 response

### A. 病変の縮小率 size

病変の縮小率に言及した文献では、Excellent もしくは Complete (90%以上の縮小)、good もしくは substantial (50%以上、90%未満の縮小)、fair もしくは intermediate (20%以上、50%未満の縮小)、poor もしくは none (20%未満の縮小) の4段階に分類評価しているものが多く見られた。

顔面の症例のみを集めた報告はなかったものの、Yang Y ら<sup>1)</sup>は頭頸部 30 例中 19 例(63%)で 90%以上、10 例で(33%)50%以上の縮小が硬化療法により得られたとしている。また、Alomari AI ら<sup>2)</sup>は頭頸部 21 例中 18 例(85.7%)、Chaudry G ら<sup>3)</sup>は混合型も含んではいるが 31 例中 30 例で 50%以上の縮小が可能であったとしている。

一方で、Smith MC ら<sup>4)</sup>は一部縦隔病変を含むものの硬化療法を行った 17 例中、奏功(Complete or substantial)したのは 0 例であったとしている。Giguere CM ら<sup>5)</sup>も頭頸部 5 例全例で治療効果がなかった(poor)としている。これらの文献は硬化療法の治療時期を検討したランダム化比較試験であったが、治療時期によらずマイクロシスティックでは効果がない、という結果であった。

顔面マイクロシスティックリンパ管奇形（リンパ管腫）における硬化療法と切除術とを比較した論文はなかった。

### B. 症状 symptom

本項目に関して客観的なデータによって評価された文献はなく、症状そのものに言及したのもほとんどなかった。Chaudry G ら<sup>3)</sup>は、疼痛を訴えていた患者の 75%がプレオマイシンによる硬化療法後に症状が消失したという報告や、出血や呼吸障害などの症状がある症例に対して、硬化療法により改善したとする症例報告が散見されている程度である<sup>6, 7)</sup>。

### C. 機能的 function

Ravindranathan H ら<sup>8)</sup>は顔面から舌、咽頭にわたる広範囲なマイクロシスティック病変 3 例に対して硬化療法を行い、治療前に認めていた気道狭窄による呼吸障害や嚥下障害の改善が得られたとした。

Poonyathalang A ら<sup>9)</sup>は、球後出血による視野欠損、視力低下を主訴とした眼窩病変に対して STS (Sodium Tetradecyl Sulfate) を投与したところ、その症状の改善が得られたと報告しているが、症状の項目と同様適切な文献はわずかであった。

#### D. 整容性 cosmetic

整容性に対する評価においても客観的評価をすることは困難である。Poonyathalang A ら<sup>9)</sup>は、眼球突出を主訴とした眼窩病変に STS (Sodium Tetradecyl Sulfate) を投与した 3 例に対して、治療前後で突出の程度を測定したところ改善が得られたと報告している。他に患者家族の満足度という主観的評価によって報告したものがある。Chaudry G ら<sup>3)</sup>は頭頸部症例全例(ミクロシスティック 9 例、混合型 22 例)で、病変のサイズや外形の改善が得られたという患者や家族からの反応があったとしている。また、Alomari AI ら<sup>2)</sup>は嚢胞型を一部含むが頭頸部のミクロシスティックリンパ管奇形(リンパ管腫) 32 例に対して硬化療法を行ったところ、26 例(81.3%)で治療前より改善したという患者家族からの評価があったと報告している。

#### 合併症 complication

病変の性状が不明である文献もあるが顔面領域の合併症として、多くの文献で発熱、局所の腫脹や疼痛、嚢胞内出血、感染といった硬化療法にみられる一過性の合併症が報告されている<sup>1, 3, 9-14)</sup>ほか、口腔粘膜や舌の潰瘍、顔面神経麻痺、唾液漏、気道閉塞による呼吸不全といった治療の影響によると思われる合併症も散見されている<sup>5, 8, 9)</sup>。また、眼窩部のリンパ管奇形(リンパ管腫)の硬化療法後に、腫瘤増大による眼窩内圧の上昇、眼球突出、眼窩内出血、角膜障害、外眼筋麻痺を起こしたという報告がある<sup>9, 15, 16)</sup>。また、顔面ミクロシスティックリンパ管奇形(リンパ管腫)における合併症の発生率を示す文献は認められなかった。

硬化剤による合併症として、エタノール漏出による皮膚潰瘍や壊死、神経損傷、無水エタノール注入中の低血圧、ドキシサイクリンによる表皮剥離といった合併症が報告されている<sup>2, 17)</sup>。一方で、OK-432 による重篤な合併症の報告は認めなかった。ブレオマイシンの合併症として一般に肺線維症が知られているが、Chaudry G ら<sup>3)</sup>や Yang Y ら<sup>1)</sup>は硬化療法に使用する程度の容量であれば呼吸機能障害が生じないとしている。

#### 【まとめ】

「顔面ミクロシスティックリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する硬化療法は有効か？」という CQ を考察するにあたり、硬化療法を行うことによる、治療効果 response、症状、機能的予後、整容性の改善 symptom, function, cosmetics、合併症 complication という視点から分析を行ったが、エビデンスの高い論文はほとんど見つからなかった。硬化療法による病変の縮小の程度は文献によって大きな幅があったが、一貫して嚢胞性病変と異なり縮小効果は小さいとされていた。症状や機能的予後、整容性などにおいて、いくつか言及した論文があったものの、顔面ミクロシスティックリンパ管奇形(リンパ管腫)

に対する硬化療法的一般論を述べるのには不十分であった。硬化療法特有の合併症として、硬化剤（特にエタノール）の漏出により重篤な障害をきたす可能性があり、この点には留意する必要がある。以上を踏まえると顔面におけるミクロシスティックリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する硬化療法の適応について、現段階では基準を設けて治療適応を決定することは困難である。そのため、本 CQ の硬化療法の有用性の検討には今後ランダム化比較試験などのデザインでの検証が必要と思われた。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 8 月 12 日

検索式 :

(リンパ管腫/TH or 海綿状リンパ管腫/AL or (リンパ管/AL and (ミクロシスティック/TA or マイクロシスティック/TA or 小嚢胞/TA or microcystic/TA))) and (顔面/TH or 顔/TA or 頬/TA or 口唇/TA or 鼻/TA or 額/TA or 耳/TA or 眼瞼/TA or 眼窩/TA or 顎/TA) and (硬化療法/TH or 硬化剤/TH or Picibanil/TH or OK-432/TA or Ethanol/TH or エタノール/TA or Polidocanol/TH or ポリドカノール/TA or "Sodium Tetradecyl Sulfate"/TH or STS/TA or Bleomycin/TH or ブレオマイシン/TA) and PT=会議録除く and DT=1980:2014

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 8 月 12 日

検索式 :

("Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND (microcystic[TIAB] OR "face"[MH] OR facial[TIAB] OR cheek[TIAB] OR chin[TIAB] OR eye[TIAB] OR mouth[TIAB] OR lip[TIAB] OR nose[TIAB] OR nasal[TIAB] OR Jaw[MH]) AND ("Sclerotherapy"[MH OR "Sclerosing Solutions"[PA] OR "Picibanil"[MH] OR "OK-432"[TIAB] OR "Ethanol"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2014/09/30"[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 8 月 13 日

検索式 :

#1 "Lymphatic Abnormalities":ti,ab,kw or "Lymphatic Abnormality":ti,ab,kw or lymphangioma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "microcystic" or "face" or "facial" or "cheek" or "jaw" (Word variations have been searched)

#3 "chin" or "eye" or "mouth" or "lip" or "nose" (Word variations have been searched)

#4 #1 and (#2 or #3) Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

#### 文献

- 1) Yang Y, Sun M, Ma Q, Cheng X, Ao J, Tian L, et al. Bleomycin A5 sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *J Vasc Surg.* 2011;26(4):262-5.
- 2) Alomari AI, Karian VE, Lord DJ, Padua HM, Burrows. Percutaneous Sclerotherapy for Lymphatic Malformations: A Retrospective Analysis of Patient-evaluated Improvement. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:1639-1648.
- 3) Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, Kerr C, Mulliken JB, Greene AK, et al. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(6):1476-81.
- 4) Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. *Laryngoscope.* 2009;119(1):107-15.
- 5) Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2002;128(10):1137-44
- 6) Udagawa A, Yoshimoto S, Matumoto F, Ishii K, Nakajima Y, Hasegawa M, Suzuki H, Ichinose M. A Case of Facial Cavernous Lymphangioma: Observation from Infancy to Adulthood(顔面海綿状リンパ管腫の1例 幼年期から成人期までの観察). *日本頭蓋顎顔面外科学会誌.* 2005;21(4):302-9.
- 7) 長尾 宗朝, 佐々木 了, 古川 洋志, 内山 英祐, 山本 有平. 頬・口腔・顎部巨大リンパ管奇形の治療経験. *日本形成外科学会誌.* 2007;27(11):779-82.
- 8) Ravindranathan H, Gillis J, Lord. Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):304-9.
- 9) Poonyathalang A, Preechawat P, Jiarakongmun P, Pongpech S. Sclerosing therapy for Orbital Lymphangioma Using Sodium Tetradecyl Sulfate(テトラデシル硫酸ナトリウムを用いた眼窩リンパ管腫の硬化療法). *Japanese Journal of Ophthalmology.* 2008;52(4): 298-304.
- 10) Emran MA, Dubois J, Laberge L, Al-Jazaeri A, Butter A, Yazbeck. Alcoholic solution of zein (Ethibloc) sclerotherapy for treatment of lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 2006;41(5):975-9.

- 11) Yi Bai, Jun Jia, Xing-Xing Huang, Mohd Jamal Alsharif, Ji-Hong Zhao, Yi-Fang Zhao. Sclerotherapy of Microcystic Lymphatic Malformations in Oral and Facial Regions. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:251-6.
- 12) Shiels WE 2nd, Kang DR, Murakami JW, Hogan MJ, Wiet. Percutaneous treatment of lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(2):219-24.
- 13) Nehra D, Jacobson L, Barnes P, Mallory B, Albanese CT, Sylvester. Doxycycline sclerotherapy as primary treatment of head and neck lymphatic malformations in children. *J Pediatr Surg.* 2008;43(3):451-60.
- 14) 阿曾沼 克弘, 猪股 裕紀洋. 小児リンパ管腫に対する最近の治療戦略 第34回九州小児外科研究会アンケート調査による217例の検討. *日本小児外科学会雑誌.* 2006;42(2):215-21.
- 15) Schwarcz RM, Ben Simon GJ, Cook T, Goldberg. Sclerosing therapy as first line treatment for low flow vascular lesions of the orbit. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(2):333-9.
- 16) 尾山 徳秀, 江口 功一, 張 大行, 阿部 春樹. ささまざまな眼窩リンパ管腫の治療 眼窩減圧術を施行した症例とOK-432硬化療法を施行した症例. *日本眼科学会雑誌.* 2009;113(7):732-40.
- 17) Cahill AM, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N, et al. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg.* 2011;46(11):2083-95.

## CQ 25 : 腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) に硬化療法は有効か？

### 推奨文：

有用であるという報告も多数あるが、治療による合併症のリスクがあり、外科的切除の可否や硬化剤の選択を含め、慎重な判断が求められる。

**推奨の強さ** 2 (弱い): 行うことを弱く推奨する

**エビデンス** D (非常に弱い)

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

腹部のリンパ管疾患で最も多いのが腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) である。リンパ管奇形 (リンパ管腫) 全体の中で腹部病変の占める割合は 10% ~ 20% であると推定されているが、病変の部位により治療法の選択には難渋する。外科的切除は治療効果を期待できる治療であるが、患者への負担、リンパ瘻、腸閉塞など重大な合併症の発生する可能性などを鑑みるとより低侵襲の治療が望まれる。リンパ管奇形 (リンパ管腫) に対する主要な治療法の一つである硬化療法は手術に比較して侵襲度が低いと考えられ、プラスの面である治療効果に期待できるものの、強い炎症を惹起することも知られており、マイナスの面である合併症を起こさずに安全に行えるかどうか、長期的な効果がどうか等は臨床的には大きな問題である。また、腹部という部位に対してはどのような治療効果が期待できるのか、どのような合併症を考慮すべきかについても不明である。そのため「腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) に硬化療法は有効か？」という CQ を挙げ、現時点での知見をまとめた。

#### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 19 編、欧文 38 編 (PubMed 32 篇、Cochrane 6 篇) の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち 2 編の邦文、9 編の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中にシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、それぞれの症例集積における結果、考察を統合した。

#### <観察研究 (症例集積) の評価>

腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) に対する硬化療法の有効性に対する文献の評価は、治療効果 (病変の縮小率、症状)、合併症の視点にて行った。

硬化療法で用いられた薬剤は、OK-432、ブレオマイシン、エタノール、ドキシサイクリン、STS (Sodium Tetradecyl Sulfate)、酢酸、ステロイド/テトラサイクリン、50%ブドウ糖液と多岐に渡っていた。腹

部の硬化療法において薬剤の種類による有効性の違いや各薬剤の投与方法や投与回数などを検証した論文は今回検索した限りでは認めなかった。

## 検討結果

### 治療効果

#### A. 病変の縮小率

腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）の硬化療法による病変の縮小に言及した文献は 5 篇<sup>1-5)</sup>であった。Chaudry らの報告<sup>1)</sup>ではドキシサイクリンで治療した腸間膜および後腹膜症例 10 例中 7 例で 90%以上、1 例で 20%以上の縮小が得られた。2 例は画像による評価がなされなかった。縮小率が小さかった 1 例は嚢胞状と海綿状の混合型でそれ以外は嚢胞状リンパ管腫であった。Oliveira ら<sup>2)</sup>は OK-432 で治療した嚢胞状 2 例中 1 例が 70%縮小したと報告している。Won ら<sup>3)</sup>は酢酸で治療した後腹膜の嚢胞状 1 例が完全消失したと報告した。Shiels ら<sup>4)</sup>は STS とエタノールで治療した嚢胞状 2 例に奏効したと報告しているが、縮小率の記載はなかった。一方 Alqahtani ら<sup>5)</sup>によるとステロイド・テトラサイクリンまたは 50%ブドウ糖液で治療した 10 例はいずれも効果が認められなかったと報告している。

#### B. 症状

腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）で硬化療法を受けた症例の症状に言及した文献は 2 篇<sup>1,2)</sup>であった。

Chaudry ら<sup>1)</sup>は硬化療法を受けた 10 例中 3 例が慢性腹痛、3 例が急性腹痛、1 例が発熱・悪寒、1 例が貧血、2 例が腫瘍触知を認めていたが、治療の結果いずれの症例も症状は軽快、再燃はなかったとしている。

Oliveira ら<sup>2)</sup>は腫瘍触知の 1 例、腫瘍触知と腹部コンパートメント症候群・全身状態不良を認める 1 例に硬化療法を施行したと報告した。腫瘍触知のみの 1 例は 2 回の OK432 による硬化療法で軽快したが、腹部コンパートメント症候群をきたしていた 1 例は嚢胞内出血による腫瘍増大のため手術治療に移行した。

#### 合併症

腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する硬化療法の合併症として、具体的な言及があった文献は 3 篇であった。治療による合併症で死亡した報告はなかった。Oliveira ら<sup>2)</sup>は OK-432 による硬化療法 3 件のうち、治療後サブイレウスを来した症例が 1 例、嚢胞内出血から腹部コンパートメント症候群の悪化を来し緊急手術を要した症例が 1 例あったと報告されている。Chaudry ら<sup>1)</sup>はドキシサイクリンによる硬化療法 10 例中 1 例で薬剤が後腹膜腔へ漏出したが、特に問題はおこらず病変も軽快したと報告している。Won ら<sup>3)</sup>は後腹膜嚢胞状リンパ管腫 1 例に対し酢酸による硬化療法を行い疼痛と血尿をきたしたが、血尿は月経と同一期のため関係性不明と結論づけている。

#### 制限事項

硬化療法が切除術の前後や術中に行われていることが多く、単独での治療成績を報告した文献は少なかった他、無治療経過観察、硬化療法、切除術を直接比較した文献はなかった。



腹部のみに限って分析している論文は少なく、多くは他の領域を含んでいたり、腸間膜や後腹膜、臓器など腹部の異なる部位が合わせて検討されていたりした。

また嚢胞状や海綿状、混合型といったリンパ管奇形の性状の違いやその定義、治療基準(手術の併用、硬化療法の薬剤の種類や使用方法、投与回数など)なども文献によってばらつきがあり、それぞれを区別して検討した文献は少なかった。

硬化療法の有効性を評価する上ではこのような患者背景や治療の内容に違いがあることは考慮しなければならない。本 CQ を考察するにあたり、特にリンパ管奇形の形状の違い、硬化療法の薬剤の違いについては除外した。

#### <まとめ>

「腹部リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する硬化療法は有効か?」という CQ を考察するにあたり、硬化療法を行うことによる、治療効果、症状・機能性、合併症という視点から分析を行ったが、エビデンスレベルの高い論文は見つからなかった。硬化療法によって病変の縮小や症状の改善は十分に得られる症例もあるが、報告によって奏効率は一定せず、硬化療法の一般論を述べるのには不十分であった。治療の合併症は硬化療法においても腸閉塞の報告があり、嚢胞内出血とあわせて注意が必要と考えられる。一方手術では報告のあった乳び漏は硬化療法では報告がなかった。

以上を踏まえると腹部リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する硬化療法の適応について、現段階では基準を設けて治療適応を決定することは困難であるが、治療適応を強く否定するものはなかったことから、「有用であるという報告も多数あるが、治療による合併症のリスクがあり、外科的切除の可否や硬化剤の選択を含め、慎重な判断が求められる」と提案することとした。本 CQ の検討には今後 RCT などエビデンスレベルの高いデザインでの検証が必要と思われた。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (腹部/TH or 腹部/TA or 腹部腫瘍/TH or 腹腔/TA or 腹膜/TA) and (硬化療法/TH or 硬化療法/TA or 硬化剤/TH or 硬化剤/AL or Picibanil/TH or Picibanil/TH or ピシバニール/TA or ピシバニル/TA or OK-432/TA or OK432/TA or Bleomycin/TH or プレオマイシン/TA or Doxycycline/TH or 注入/TA) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND ("Abdomen"[MH] OR abdomen[TIAB] OR intraperitoneal[TIAB] OR abdominal[TW] OR peritoneum[TW] OR peritoneal[TIAB] OR retroperitoneal[TW] OR retroperitoneum[TIAB] OR "Abdominal Neoplasms"[MH]) AND (sclerotherapy[TW] OR "Sclerosing Solutions"[PA] OR sclerosing[TIAB] OR picibanil[TW] OR "OK-432"[TIAB] OR bleomycin[TW] OR injection[TIAB]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1980[PDAT] : 2014[PDAT]

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

#1 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "lymphatic abnormalities":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "sclerotherapy":ti,ab,kw or "sclerosing":ti,ab,kw or "picibanil":ti,ab,kw or "OK-432":ti,ab,kw or "bleomycin":ti,ab,kw  
(Word variations have been searched)

#3 "abdomen":ti,ab,kw or "intraperitoneal":ti,ab,kw or "abdominal":ti,ab,kw or "retroperitoneal":ti,ab,kw or  
"retroperitoneum":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 #1 and #2 and #3

#5 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word  
variations have been searched)

#### 文献

- 1) Chaudry G, Burrows PE, Padua HM, Dillon BJ, Fishman SJ, Alomari. Sclerotherapy of abdominal lymphatic malformations with doxycycline. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:1431-1435.
- 2) Oliveira C, Sacher P, Meuli. Management of prenatally diagnosed abdominal lymphatic malformations. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20: 302-306.
- 3) Won JH, Kim BM, Kim CH, Park SW, Kim. Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomas with acetic acid. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:595-600.
- 4) Shiels WE 2nd, Kenney BD, Caniano DA, Besner. Definitive percutaneous treatment of lymphatic malformations of the trunk and extremities. *J Pediatr Surg.* 2008;43:136-140.
- 5) Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge. 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1164-1168.

## CQ 26：臨床症状の乏しい腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）は治療すべきか？

### 推奨文：

治療による合併症のリスクがあるため、増大傾向がある場合や症状が出現した場合に治療介入を考慮することを提案する。

**推奨の強さ**                      2（弱い）：行うことを弱く推奨する。

**エビデンス**                      D（非常に弱い）

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）は腹痛・巨大腫瘍・イレウス症状などの強い症状にて発症する場合もあるが、無症状で偶然発見される場合もある。病変は徐々に増大することもあり、感染や内出血などにより重篤な症状を起こすこともある。

このような中で、症状の乏しい腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）に対して積極的に治療を行うべきかどうか、長期間のフォローアップの中ではどの時期が治療に最適なのか、などは臨床上迷うことのある大きな問題である。そのため、「臨床症状の乏しい腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）は治療すべきか？」というCQを挙げ、現時点での知見をまとめた。

#### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 206 篇、欧文 237 篇（PubMed 230 篇、Cochrane 7 篇）の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち邦文 6 篇、欧文 9 篇が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中に Systematic review、Randomized controlled study などのエビデンスレベルの高いものはなく、多くの論文が症例集積あるいは症例報告であった。そのうち本 CQ の対象である無症状のリンパ管奇形（リンパ管腫）について記述のある 7 篇につき結果、考察を統合した。

#### <観察研究（症例集積）の評価>

対象となった文献のうち無症状のリンパ管奇形（リンパ管腫）について述べられている文献は 7 篇<sup>1-7)</sup>であった。このうち、実際に症状が乏しかったと考えられる症例数は 15 例（無症状。画像検査で偶発的に発見され、大網、腸間膜、後腹膜などに存在し腹部腫瘍のみを主訴である症例を含む）であった。

文献スクリーニングにより、症状の乏しい腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する治療介入の選択は、放置した場合にどのような症状を呈する可能性があるのか？どの手段で、どのくらいの頻度で検査をすべきか？逆に治療した場合、その治療法の選択や各治療法に伴う合併症やリスクはどの程度なのか？等が検討項目であり、これらにつき文献を評価した。

## 検討結果

対象となった文献より、腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）の症状（腹痛、腸閉塞、捻転、感染、出血、嘔吐・哺乳障害、頻尿、腹部腫瘤<sup>3-12)</sup>）は発生部位、大きさ、年齢などの因子に依存すると考えられ、将来的には、これらを層別化してリスク因子を決定することが望まれる<sup>3, 5, 11)</sup>。

一方で、治療が施行されているケースにおける合併症 complication に関しては再発・再治療を容姿た症例<sup>4)</sup>、腸閉塞<sup>2, 6, 7)</sup>、乳び腹水<sup>7, 12)</sup>、塞栓症<sup>2)</sup>、出血<sup>2)</sup>、創感染等が報告されている。重篤な合併症としては外科的手術後の下大静脈塞栓<sup>2)</sup>と癒着療法後の腹部コンパートメント症状<sup>2)</sup>の報告があった。特記事項として、腸間膜リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する外科的切除を選択した場合、腸管合併切除を余儀なくされることもある<sup>12)</sup>。

臨床症状の乏しい腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）は、経過観察で退縮したとされる報告<sup>3, 5)</sup>もある一方で、後に症状をきたす腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）も少なからず存在する（他の多くの症例報告より）ことから経過観察中に増大あるいは症状を新たに引き起こした場合には治療介入すべきであるという意見が多くみられた。

## 制限事項

無症状の症例の多くが報告されていない可能性が有るという事実に留意すべきであり、また発見の時点で、無症状でも治療を施されているケースもあり、無症状の腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）を年齢別に、どの部位で、どのような状況になったら治療介入すべきかどうかの明確な基準に対してエビデンスの高いスタディは存在しないのが現状である。

## <まとめ>

臨床症状の乏しい腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する治療の必要性は、部位、サイズ、年齢に応じて治療しなかった場合のリスクと治療をした場合のリスクや合併症とのバランスから決定すべきであると考えられるが、現段階では治療の適応基準を決定する十分な研究はなされておらず、治療後の重大な合併症が報告されていることから、個々の症例で慎重な検討が必要である。しかし、経過観察を選択した場合には、定期的に画像診断を行い、経過観察中に増大傾向あるいは何らかの症状が出現した際には治療介入を考慮すべきであろう。そのため、「治療による合併症のリスクがあるため、増大傾向がある場合や症状が出現した場合に治療介入を考慮することを提案する」とした。

## 文献検索式

検索 DB：医中誌 Web

検索日：2015年2月24日

検索式 1：

(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (腹部/TH or 腹部/TA or 腹部腫瘍/TH or 腹腔/TA or 腹膜/TA) and (診断/MTH or 無症候性疾患/TH or 無症候/TA or 無症状/TA) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索式 2：

(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (腹部/TH or 腹部/TA or 腹部腫瘍/TH or 腹腔/TA or 腹膜/TA) and (硬化療法/TH or 硬化療法/TA or

硬化剤/TH or 硬化剤/AL or 注入/TA or SH=治療の利用,治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,放射線療法) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 1 :

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND ("Abdomen"[MH] OR abdomen[TIAB] OR intraperitoneal[TIAB] OR abdominal[TW] OR peritoneum[TW] OR peritoneal[TIAB] OR retroperitoneal[TW] OR retroperitoneum[TIAB] OR "Abdominal Neoplasms"[MH]) AND ("Diagnosis"[MAJR] OR "Asymptomatic Diseases"[MH] OR asymptomatic[TIAB] OR silent[TIAB] OR subclinical[TIAB] OR symptomless[TIAB] OR "Treatment Outcome"[MH]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1980[PDAT] : 2014[PDAT]

検索式 2 :

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND ("Abdomen"[MH] OR abdomen[TIAB] OR intraperitoneal[TIAB] OR abdominal[TW] OR peritoneum[TW] OR peritoneal[TIAB] OR retroperitoneal[TW] OR retroperitoneum[TIAB] OR "Abdominal Neoplasms"[MH]) AND ("therapy"[SH] OR sclerotherapy[TW] OR "Sclerosing Solutions"[PA] OR sclerosing[TIAB] OR injection[TIAB] OR "therapeutic use"[SH] OR "Treatment Outcome"[MH]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1980[PDAT] : 2014[PDAT]

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

#1 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "lymphatic abnormalities":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "diagnosis":ti,ab,kw or "asymptomatic":ti,ab,kw or "silent":ti,ab,kw or "subclinical":ti,ab,kw or "symptomless":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 "abdomen":ti,ab,kw or "intraperitoneal":ti,ab,kw or "abdominal":ti,ab,kw or "retroperitoneal":ti,ab,kw or "retroperitoneum":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 #1 and #2 and #3

#5 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

## 文献

- 1) Chaudry G, Burrows PE, Padua HM, Dillon BJ, Fishman SJ, Alomari AI. Sclerotherapy of abdominal lymphatic malformations with doxycycline. J Vasc Interv Radiol. 2011;22(10):1431-1435.
- 2) Oliveira C, Sacher P, Meuli M. Management of prenatally diagnosed abdominal lymphatic malformations. Eur J Pediatr Surg. 2010;20(5):302-306.
- 3) 阿曾沼 克弘, 猪股 裕紀洋. 小児リンパ管腫に対する最近の治療戦略 第 34 回九州小児外科研究会アンケート調査による 217 例の検討. 日本小児外科学会雑誌. 2006;42(2):215-221.
- 4) 比企 さおり, 山高 篤行, 小林 弘幸, 岡田 安弘, 宮野 武. 小児リンパ管腫 105 例の臨床的検討 発生部位・病型別治療評価. 順天堂医学. 2003;48(4):476-483.
- 5) Chiappinelli A, Forgues D, Galifer RB. Congenital abdominal cystic lymphangiomas: what is the correct management? J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(7):915-919.
- 6) 村岡 暁憲, 鈴木 夏生, 丹羽 由紀子, 小松 義直, 田上 鑛一郎. 検診にて指摘された無症状巨大後腹膜リンパ管腫の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2009;70(3):899-905.
- 7) 川口 清, 浦山 雅弘, 藤本 博人. 腹腔鏡下に完全切除し得た成人後腹膜リンパ管腫の 1 例. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2008;13(4):435-440.
- 8) 大矢知 昇, 岩下 公江, 久保 雅子. 腸間膜リンパ管腫の診断と治療 胎児診断例と年長児診断例の検討. 日本小児外科学会雑誌. 2008;44(1):33-37.
- 9) 田島 正晃, 上村 哲郎, 當寺ヶ盛 学, 猪股 雅史, 白石 憲男, 北野 正剛. 大網原発巨大リンパ管腫の 1 成人例. 日本臨床外科学会雑誌. 2005;66(11):2828-2831.

- 10) 鈴木 英之, 古川 清憲, 高崎 秀明, 野村 務, 進士 誠一, 田尻 孝. 腹腔鏡下に切除した腸間膜嚢胞性リンパ管腫の1例. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2005;10(2):225-228.
- 11) Losanoff JE, Kjossev KT. Mesenteric cystic lymphangioma: unusual cause of intra-abdominal catastrophe in an adult. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):986-987.
- 12) 内山 昌則, 村田 大樹, 大滝 雅博. 急性腹症で発症し十二指腸壁に炎症性浸潤をきたしていた後腹膜リンパ管腫の1例 小児腹部リンパ管奇形(リンパ管腫)報告例の検討. 日本小児外科学会雑誌. 2007;43(7):938-944.
- 13) Mendez-Gallart R, Bautista A, Estevez E, Rodriguez-Barca P. Abdominal cystic lymphangiomas in pediatrics: surgical approach and outcomes. *Acta Chir Belg.* 2011;111(6):374-377.
- 14) 池田 太郎, 浅井 陽, 南郷 容子, 星野 真由美, 大橋 研介, 井上 幹也, et al. 小児腹部リンパ管奇形(リンパ管腫)の検討. 日本小児外科学会雑誌. 2008;44(7):959-964.
- 15) Heether J, Whalen T, Doolin E. Follow-up of complex unresectable lymphangiomas. *Am Surg.* 1994;60(11):840-841.

## CQ 27： 難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

### 推奨文：

絶食、高カロリー輸液、MCT (Medium Chain Triglyceride) などの保存的治療を行い、効果がない場合には内科的治療、硬化療法、外科的治療なども考慮される。

**推奨の強さ**                      2 (弱い): 行うことを弱く推奨する。

**エビデンス**                      D (非常に弱い)

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

難治性の乳び腹水は、腹水からの大量のタンパク質やリンパ球喪失、血中脂肪濃度の低下、腹部膨満による腹痛、不快感、呼吸困難を来し、患者の QOL を著しく低下させる。腹水の原因は多岐にわたり、明らかになることもあるが、不明の場合も多い。治療にあたっては、腹部膨満を避けるために持続ドレナージもしくは定期的な穿刺排液を必要とする場合があり、しばしば難渋する。治療法とその効果、デメリットを把握してよりよい判断をすることは臨床医にとって非常に大きな課題であり、乳び腹水の長期にわたる問題についても情報を集め、これをまとめたガイドラインが存在することは有益であると考えられる。そのため「難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？」という CQ を挙げ、現時点での知見をまとめた。

#### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 161 篇、欧文 728 篇 (Pubmed 564 篇、Cochrane 164 篇) の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち邦文 15 篇、欧文 12 篇が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中に Systematic review、Randomized controlled study などのエビデンスレベルの高いものはなく、症例集積が多施設 1 篇、単施設 2 篇、あとは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、エビデンスには乏しいが、推奨案作成に有用と判断された文献 27 篇の結果、考察を統合した。

#### <観察研究 (症例集積) の評価>

乳び腹水の原因としては、先天性<sup>1-16)</sup>、特発性<sup>2)</sup>、開腹術後<sup>17-20)</sup>、蛋白漏出性腸症<sup>19)</sup>、リンパ管奇形<sup>21, 22)</sup>、リンパ管拡張症<sup>23, 24)</sup>、リンパ管腫症<sup>25, 26)</sup>、Lymphatic dysplasia<sup>27)</sup>、が報告されていた。原因別に治療法を検討している論文は認めなかった。

治療法をカテゴリーに分けると保存的治療 (絶食、高カロリー輸液、Medium Chain Triglyceride [以下 MCT])、内科的治療、硬化療法、外科的治療が行われていた。

## 検討結果

以下では、治療法別に述べる。

### 保存的治療

絶食で腹水量が変化するかどうかもまず第一に確認すべきである。

高カロリー輸液は絶食と共に用いられていることが多く、高カロリー輸液の影響で腹水が増量したとの報告は今回の文献検索の範囲では認めなかったため、絶食時の栄養サポートとして併用することが望まれる。Bellini C による多施設の症例集積では、高カロリー輸液・完全静脈栄養を 15 例に施行しており副作用は認めなかったと報告している<sup>1)</sup>。

MCT に関しては、治療前・治療中・治療後いずれの時期でも使用されている<sup>1, 2, 4-9, 11, 13-15, 17, 19, 20, 22-26)</sup>。Bellini C による多施設の症例集積では MCT を 14 例に施行しており副作用は認めなかったと報告している<sup>1)</sup>。

### 内科的治療

乳び腹水に対する薬物療法としてはオクトレオチド（持続性ソマトスタチンアナログ製剤）が主に用いられており、他の薬物療法の有効性を述べた論文は今回の文献検索の範囲では認めなかった。

Bellini C による多施設の症例集積では、オクトレオチドを 8 日～38 日の間、乳び腹水症例 16 例のうち 6 例に使用し、全例に乳び腹水の減少を認めたと報告している<sup>1)</sup>。Huang Q による単施設の症例集積では、高カロリー輸液とオクトレオチドで治療した乳び腹水 4 例中 2 例が 10 日以内に腹水の減少を認めたと報告している<sup>18)</sup>。一方、3 週間投与するが効果を認めなかった報告もある<sup>4)</sup>。オクトレオチドの投与用量については、 $1\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ <sup>1)</sup>、 $3\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ <sup>6)</sup>、 $0.5/\text{kg}/\text{h}/\text{h}$  で開始し  $1\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ずつ  $10\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  まで増量<sup>3)</sup>、 $0.5\sim 2.0\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  持続静脈注射<sup>7)</sup>、 $2.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$  皮下注を 2 回/日で開始し、2 日毎に  $8\ \mu\text{g}/\text{kg}$  を 2 回/日まで増量<sup>4)</sup> という方法が報告されていた。開始時期については、保存的治療 2 週間で乳び腹水が改善しないため投与開始<sup>4, 8)</sup>、保存的治療で乳び腹水が軽快後に再増悪したため投与開始<sup>7)</sup>との報告を認めた。オクトレオチド投与による副作用は、今回の文献検索の範囲では認めなかった。これらより、オクトレオチドによる乳び腹水の奏効を診た control study は、今回の文献検索の範囲では認めず、効果に関するエビデンスレベルは低い、乳び腹水が減少したという症例集積や多くの症例報告が存在する事から、保存的治療が奏功しない乳び腹水はオクトレオチドによる内科的治療を検討しても良いと考える。

### 硬化療法

硬化療法は 5 篇の症例報告で 6 例に行われていた<sup>13, 21, 23, 25, 26)</sup>。硬化剤は、6 例中 5 例は OK-432 で、1 例<sup>23)</sup>のみ Beta-Isadona-solution であった。OK-432 を病変に局注したものが 4 例<sup>21, 25, 26)</sup>、腹腔内投与が 1 例<sup>26)</sup>、ドレーン経由での投与が 2 例<sup>21, 26)</sup>あった。硬化療法に関しては、今回の文献検索の範囲では症例報告数も少ないため、その有用性を示すには今後の症例集積が必要と考える。

### 腹腔ドレナージ、腹腔穿刺、外科的治療



腹腔ドレナージや腹腔穿刺は、腹部膨満での臓器圧迫症状（コンパートメント症候群や呼吸不全）を来しているときや来す可能性があるとき、あるいは術後でドレーンが挿入されている時に行われているが、それ自体で乳び腹水が改善することはなく、ドレナージで喪失した腹水を補充するための輸液・血液製剤・輸血等が必要である<sup>1, 4-7, 11-14, 17, 19-21, 23, 25, 26</sup>。

外科的治療は、保存的治療や内科的治療の後に施行されている報告が多い。Zeidan Sによる単施設の症例集積では、平均 25.3 日の保存的加療で改善を認めず外科的治療を施行したと報告している<sup>17</sup>。他には 1~3 ヶ月の保存的加療後<sup>2, 3</sup>、先天性乳び腹水症例で生後 1 ヶ月から 4 ヶ月後<sup>4, 8, 24</sup>に外科的治療が施行されていた。乳び腹水の漏出部位を同定できない事もあるため<sup>4</sup>、乳び腹水漏出部位の同定のために親油性染料（Sudan black, Sudan III）を術前経口投与し漏出部位を同定する試みが行われている<sup>2, 3, 10, 17</sup>。漏出部位を同定できたものは結紮、縫合、クリップ、焼灼を行っている<sup>2, 8, 10, 17, 24</sup>。乳び腹水漏出部位や周囲の後腹膜に、フィブリン糊を塗布・散布<sup>3, 5, 17, 24</sup>する、あるいは酸化セルロース・可吸収性局所止血剤を貼付<sup>5, 17</sup>する事で漏出を止める手技の有用性が報告されている他、腹腔 静脈シャント<sup>23, 27</sup>や胎児症例での腹腔 羊水腔シャント<sup>12</sup>の報告もある。

これらより control study は今回の文献検索の範囲では認めなかったため、エビデンスレベルは低い、症例集積や症例報告から外科的治療は約 1 ヶ月程度以上の保存的治療・内科的治療に非奏効の乳び腹水に施行されているため、保存的治療・内科的治療に非奏効の乳び腹水には外科的治療を考慮してよいと考える。親油性染料を用いた漏出部位の同定、フィブリン糊や酸化セルロース・可吸収性局所止血剤の使用といった手技により外科的治療の奏効率を高めるための工夫が行われているが、症例集積と症例報告のみで、その有用性を検討した報告は今回の文献検索の範囲では認めなかった。

#### 制限事項

難治性の乳び腹水に関する定義に関して病悩期間や治療反応性などを基に定めている文献はなかった。そのため乳び腹水の治療に関する文献それぞれにおいて病悩期間や治療反応性など臨床的に難治と考えられる事項を抽出しまとめることとした。また乳び腹水の原因が多岐にわたるため、治療効果は原因によっても異なるものと予測されるが、検索範囲においては原因により治療法を検討している論文はなかった。したがって、今回の検討においては原因には関係なく治療法やその効果について述べるにとどまった。

#### <まとめ>

「難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？」という CQ を考察するにあたり、原因が多岐にわたり、それぞれの原因に対する治療もおこなわれているために、一括して治療法を述べることは困難であった。そのため、治療法を保存的治療（絶食、高カロリー輸液、MCT）、内科的治療（オクトレオチド）、硬化療法、腹腔ドレナージ、腹腔穿刺、外科治療などの項目にわけ、それぞれの効果について検討した。

難治性乳び腹水に対して有効な治療は、原因に依存する可能性がある点、また報告された治療法における効果に関するエビデンスは低いという点をふまえた上で以下の様にまとめられる。副作用が少ない

という点から保存的治療としての絶食、高カロリー輸液、MCT はまず行うべき治療である。保存的治療により効果が不十分な症例については症例集積や多くの症例報告が存在する事からオクトレオチドを用いた内科的治療を考慮してよい。硬化療法については報告数が少ないため、その有用性を示すには今後の症例集積が必要である。腹腔ドレナージ、腹腔穿刺、外科治療などについては約 1 ヶ月程度以上の保存的治療・内科的治療に非奏効の乳び腹水に対しては考慮してよい。

そのため、「絶食、高カロリー輸液、MCT などの保存的治療を行い、効果がない場合には内科的治療、硬化療法、外科的治療なども考慮される。」を推奨案とした。しかし、本 CQ の検討には今後 RCT などエビデンスレベルの高いデザインでの検証が必要と思われる。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 1 :

(乳び腹水/TH or 乳び腹/TA or 乳糜腹/TA) and (治療/TH or SH=治療の利用,治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,放射線療法) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索式 2 :

(骨溶解-本態性/TH or ゴーハム/TA or Gorham/TA or リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or リンパ管症/AL or "lymphatic malformation"/TA) and (乳び腹/AL or 乳糜腹/TA or 腹水/AL) and (治療/TH or SH=治療の利用,治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,放射線療法) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 1 :

("chylous ascites"[TW] OR chyloperitoneum[TIAB] OR "chylous peritonitis"[TIAB] OR "chyliform ascites"[TIAB]) AND ("therapy"[SH] OR "therapeutic use"[SH] OR "Treatment Outcome"[MH]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索式 2 :

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH] OR "Osteolysis, Essential"[MH] OR gorham[TIAB]) AND ("chylous ascites"[TW] OR chyloperitoneum[TIAB] OR "chylous peritonitis"[TIAB] OR "chyliform ascites"[TIAB] OR "ascitic fluid"[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

#1 "ascitic fluid":ti,ab,kw or "chylous ascites":ti,ab,kw or "chyloperitoneum":ti,ab,kw or "chylous peritonitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "osteolysis":ti,ab,kw or "gorham":ti,ab,kw or "lymphatic vessel" (Word variations have been searched)

#3 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

#4 #1 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

#### 文献

- 1) Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, Forner-Cordero I, Witte M, Perotti G, et al. Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Lymphology*. 2012;45:91-102.
- 2) 松尾 吉庸, 岡田 正. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 乳糜胸・腹水における Sudan Black の有用性. *小児外科*. 2001;33:186-90.
- 3) Spagnol L, Conforti A, Valfre L, Morini F, Bagolan P. Preoperative administration of Sudan III and successful treatment of persistent chylous ascites in a neonate. *J Pediatr Surg*. 2011;46(5):994-997.
- 4) 城 一也, 監物 久夫, 毛利 健, 五藤 周, 大川 治夫. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 特発性乳糜腹水. *小児外科*. 2001;33(2):134-140.
- 5) Moreira Dde A, Santos MM, Tannuri AC, Tannuri U. Congenital chylous ascites: a report of a case treated with hemostatic cellulose and fibrin glue. *J Pediatr Surg*. 2013;48(2):e17-19.

- 6) Olivieri C, Nanni L, Masini L, Pintus C. Successful management of congenital chylous ascites with early octreotide and total parenteral nutrition in a newborn. *BMJ Case Rep.* 2012.
- 7) Huang Y, Zhuang S, Li Y, Liu M, Chen H, Du M. Successful management of congenital chylous ascites in a premature infant using somatostatin analogue. *Indian journal of pediatrics.* 2011;78(3):345-347.
- 8) Melo-Filho A A, Souza I J, Leite C A, Leite R D, Colares J H, Correia J M. Refractory congenital chylous ascites. *Indian J pediatr.* 2010;77(11):1335-1337.
- 9) Karagol B S, Zenciroglu A, Gokce S, Kundak A A, Ipek M S. Therapeutic management of neonatal chylous ascites: report of a case and review of the literature. *Acta Paediatr.* 2010;99(9):1307-1310.
- 10) Kuroiwa M, Toki F, Suzuki M, Suzuki N. Successful laparoscopic ligation of the lymphatic trunk for refractory chylous ascites. *J Pediatr Surg.* 2007;42(5):e15-18.
- 11) Antao B, Croaker D, Squire R. Successful management of congenital chyloperitoneum with fibrin glue. *J Pediatr Surg.* 2003;38(11):e7-8.
- 12) 中川 潤子, 中林 稔, 菊地 真紀子, 佐藤 千歳, 木戸 道子, 笠井 靖代, et al. 胎内治療により改善をみた胎児乳び腹水症の1例. *日本産科婦人科学会東京地方部会誌.* 2002;51(4):399-403.
- 13) 脇坂 宗親, 北川 博昭, 佐藤 百合子, 中田 幸之介. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 開腹術・OK-432注入で治癒した先天性乳糜腹水. *小児外科.* 2001;33(2):196-200.
- 14) 佐藤 英章, 岡松 孝男, 八塚 正四, 五味 明, 鈴木 淳一, 鈴木 孝明, et al. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 単開腹により治癒した乳糜腹水. *小児外科.* 2001;33(2):191-195.
- 15) 高橋 篤, 鈴木 則夫, 桑野 博行. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 新生児乳糜腹水. *小児外科.* 2001;33(2):144-147.
- 16) 小室 広昭. あなたならどうする, こんな時プロに訊く術中の機転 乳糜胸・乳糜腹水に対する内視鏡手術 漏出部位がわからなかったらどうする. *小児外科.* 2010;42(8):805-808.
- 17) Zeidan S, Delarue A, Rome A, Roquelaure B. Fibrin glue application in the management of refractory chylous ascites in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(4):478-481.
- 18) Huang Q, Jiang Z W, Jiang J, Li N, Li J S. Chylous ascites: treated with total parenteral nutrition and somatostatin. *World J Gastroenterol.* 2004;10(17):2588-2591.
- 19) 根本 貴史, 土屋 博之, 長島 金二. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 乳糜胸・腹水の臨床的ならびに実験的検討. *小児外科.* 2001;33(2):119-122.
- 20) 大津 一弘, 上田 祐華, 栗原 将, 河島 菜澄. こんなときどうすればよいの(その2) 難治性乳び腹水. *小児外科.* 2011;43(7):747-750.
- 21) Ono S, Iwai N, Chiba F, Furukawa T, Fumino S. OK-432 therapy for chylous pleural effusion or ascites associated with lymphatic malformations. *J Pediatr Surg.* 2010;45(9):e7-10.
- 22) 田中 水緒, 横森 欣司, 上井 義之. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 後腹膜リンパ管腫にみられた乳糜腹水. *小児外科.* 2001;33(2):163-167.
- 23) Siebert S, Helbling C, Wolff M, Franz A, Muller A, Kau N, et al. Peritoneovenous shunting as palliative treatment in an infant with chylous ascites due to generalised congenital lymphangiectasia. *Klin Padiatr.* 2010;222(5):317-318.
- 24) Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Aanpreung P, Laohapensang M, Parichatikanond P. Congenital chylous ascites: the roles of fibrin glue and CD31. *Acta Paediatr.* 2009;98(11):1847-1849.
- 25) Guvenc B H, Ekingen G, Tuzlaci A, Senel U. Diffuse neonatal abdominal lymphangiomatosis: management by limited surgical excision and sclerotherapy. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(7):595-598.
- 26) 小寺 厚志, 鎌形 正一郎, 広部 誠一, 下野 隆一, 瀧本 康史, 佐久間 恒, et al. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 乳糜胸・腹水を伴った Diffuse lymphangiomatosis の1例. *小児外科.* 2001;33(2):128-133.
- 27) 堀澤 稔, 西本 和生, 小倉 行雄, 田井中 貴久, 松永 和哉, 新実 紀二. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 乳糜胸・腹水及び陰囊乳糜漏を呈した Generalized lymphatic dysplasia の1例. *小児外科.* 2001;33:180-185.

## CQ 28 : 腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) における治療の合併症はどのようなものか?

### 推奨文:

腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) の治療により発生する合併症には、硬化療法では腸閉塞、出血、疼痛、血尿、乳び漏出、外科療法では創部感染、腸閉塞、出血、乳び漏出などの他、下大静脈閉塞、大量腸切除など重篤な合併症がある。

推奨の強さ      推奨なし。

エビデンス      D (非常に弱い)

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) の治療法には内科的治療から外科的治療まで様々なものがある。治療法の選択は症例の状況によって異なる。従って治療によって生じうる合併症について臨床医、患者、家族が情報を共有していることは治療を円滑に進めるうえで必要である。しかしながらこれに明確に答える良質の資料は存在せず、臨床医も患者も判断に迷うことが多いと考えられる。このため、「腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) の治療における合併症はどのようなものか?」という CQ を挙げ、現時点で得られる情報を統合して提示することとした。

#### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 203 篇、欧文 602 篇 (PubMed 593 篇、Cochrane 9 篇) の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち 23 篇の邦文、27 篇の欧文の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中に Systematic review、Randomized controlled study などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。本 CQ の検討においては、それぞれの症例集積における結果、考察を統合した。

#### <観察研究 (症例集積) の評価>

本 CQ における合併症とは、腹部リンパ管奇形 (リンパ管腫) の治療により発生した合併症を指すものとして検討し、硬化療法、外科療法での報告を評価した。

### 検討結果

硬化療法における合併症

硬化療法の報告は OK-432 を用いた硬化療法では、腸間膜リンパ管奇形（リンパ管腫）において、腸閉塞や出血が認められ<sup>1)</sup>、後腹膜リンパ管奇形（リンパ管腫）では乳び漏出の報告が認められた<sup>2)</sup>。酢酸を用いた硬化療法では、後腹膜リンパ管奇形（リンパ管腫）の例で治療後の疼痛や血尿が認められた<sup>3)</sup>。

#### 手術療法における合併症

手術療法での報告は、開腹手術による完全切除術の場合、腸間膜、後腹膜ともに術創部感染<sup>4,5)</sup>、腸閉塞<sup>5-7)</sup>といった一般的な合併症と報告されていた。重篤な合併症では下大静脈閉塞<sup>1)</sup>や、腸管壁へのリンパ管奇形（リンパ管腫）腫組織の迷入から大量腸管切除を余儀なくされた重症例も報告されていた<sup>8)</sup>。腹腔鏡を用いた完全切除術合併症の報告では Tran らは腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）における腹腔鏡下切除術を 47 例に施行した報告を行っていたが、開腹移行例は 3 例(6.4%)であり、2 例は強固な癒着のためであったが、残る 1 例は術中出血による開腹移行であった<sup>9)</sup>。

開腹手術による部分切除の場合には乳び漏出が長期におよびその治療に苦慮した報告が認められた<sup>7)</sup>。

#### 制限事項

腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）の治療法としては硬化療法、外科療法などが挙げられるが、いろいろな治療法の組み合わせで行われている場合も多く、合併症についても治療全般における合併症として報告されている場合が多く、単独の治療における合併症としての詳細な情報は少ない。

#### <まとめ>

「腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）における治療の合併症はどのようなものか？」という CQ を考察するにあたり、エビデンスレベルの高い論文は見つからなかったが、多くの症例報告より、予見できる合併症のリストアップはなされていた。硬化療法の合併症として腸閉塞、出血、疼痛、血尿、乳び漏出が認められた。また外科療法の合併症として創部感染、腸閉塞、出血、乳び漏出など一般的な合併症の他、下大静脈閉塞、大量腸切除など重篤な合併症も認められた。

文献的には合併症の発生率や部位、組織型による違いなどは示されていないが、個々の腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）症例において、部位や大きさ、そのときの症状などを十分検討した上で治療に当たるべきである。その上で、治療においては治療による合併症の可能性を十分理解して進めていかねばならない。

以上より「腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）の治療により発生する合併症には、硬化療法では腸閉塞、出血、疼痛、血尿、乳び漏出、外科療法では創部感染、腸閉塞、出血、乳び漏出などの他、下大静脈閉塞、大量腸切除など重篤な合併症がある。」を推奨案として提案する。

#### 文献検索式

検索 DB：医中誌 Web

検索日：2015 年 2 月 24 日

検索式 1：

(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (腹部/TH or 腹部/TA or 腹部腫瘍/TH or 腹腔/TA or 腹膜/TA) and (合併症/TH or 合併/TH or 併発/TA or SH=合併症 or 徴候と症状/TH or 術後合併症/TH) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索式 2 :

(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (腹部/TH or 腹部/TA or 腹部腫瘍/TH or 腹腔/TA or 腹膜/TA) and (硬化療法/TH or 硬化療法/TA or 硬化剤/TH or 硬化剤/AL or 注入/TA or SH=治療の利用,治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,放射線療法) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 1 :

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND ("Abdomen"[MH] OR abdomen[TIAB] OR intraperitoneal[TIAB] OR abdominal[TW] OR peritoneum[TW] OR peritoneal[TIAB] OR retroperitoneal[TW] OR retroperitoneum[TIAB] OR "Abdominal Neoplasms"[MH]) AND ("complications"[SH] OR complications[TW] OR complicated[TIAB] OR "Treatment Outcome"[MH]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1980[PDAT] : 2014[PDAT]

検索式 2 :

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND ("Abdomen"[MH] OR abdomen[TIAB] OR intraperitoneal[TIAB] OR abdominal[TW] OR peritoneum[TW] OR peritoneal[TIAB] OR retroperitoneal[TW] OR retroperitoneum[TIAB] OR "Abdominal Neoplasms"[MH]) AND ("therapy"[SH] OR sclerotherapy[TW] OR "Sclerosing Solutions"[PA] OR sclerosing[TIAB] OR injection[TIAB] OR "therapeutic use"[SH] OR "Treatment Outcome"[MH]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1980[PDAT] : 2014[PDAT]

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

#1 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "lymphatic abnormalities":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "complications":ti,ab,kw or "complication":ti,ab,kw or "complicated":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 "abdomen":ti,ab,kw or "intraperitoneal":ti,ab,kw or "abdominal":ti,ab,kw or "retroperitoneal":ti,ab,kw or "retroperitoneum":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

## 文献

- 1) Oliveira C, Sacher P, Meuli Management of prenatally diagnosed abdominal lymphatic malformations. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20(5):302-306.
- 2) 内山 昌則, 村田 大樹, 大滝 雅博. 急性腹痛症で発症し十二指腸壁に炎症性浸潤をきたしていた後腹膜リンパ管腫の1例 小児腹部リンパ管腫報告例の検討. *日本小児外科学会雑誌.* 2007;43(7):938-944.
- 3) Won JH, Kim BM, Kim CH, Park SW, Kim. Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomas with acetic acid. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(6):595-600.
- 4) 池田 太郎, 浅井 陽, 南郷 容子, 星野 真由美, 大橋 研介, 井上 幹也, et al. 小児腹部リンパ管腫の検討. *日本小児外科学会雑誌.* 2008;44(7):959-964.
- 5) Katz MS, Finck CM, Schwartz MZ, Moront ML, Prasad R, Timmapuri SJ, et al. Vacuum-assisted closure in the treatment of extensive lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 2012;47(2):367-370.
- 6) Mendez-Gallart R, Bautista A, Estevez E, Rodriguez-Barca P. Abdominal cystic lymphangiomas in pediatrics: surgical approach and outcomes. *Acta Chir Belg.* 2011;111(6):374-377.
- 7) 杉藤 公信, 池田 太郎, 萩原 紀嗣, 後藤 博志, 遠藤 和伸, 田中 正純, et al. 炎症を伴った巨大腸間膜囊腫の1例. *小児外科.* 2001;33(9):1017-1020.
- 8) Chang TS, Ricketts R, Abramowsky CR, Cotter BD, Steelman CK, Husain A, et al. Mesenteric cystic masses: a series of 21 pediatric cases and review of the literature. *Fetal Pediatr Pathol.* 2011;30(1):44-47.
- 9) Tran NS, Nguyen TL. Laparoscopic management of abdominal lymphatic cyst in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(5):505-507.

## CQ 29：縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か？

### 推奨文：

マクロシスティックタイプでは硬化療法、ミクロシスティックタイプでは外科的切除が有効であるが合併症率が比較的高いため、個々の状況により治療法を選択すべきである。

**推奨の強さ**                      2 (弱い): 行うことを弱く推奨する。

**エビデンス**                      D (非常に弱い)

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

リンパ管奇形(リンパ管腫)の中でも気道狭窄を生じる部位にあるものは、生命に危険を及ぼすものである。縦隔内にて物理的に気管や気管支を圧迫し気道狭窄をきたしたり、縦隔病変が大きく張り出して胸郭内を占めるため胸腔が狭くなるなどして、呼吸障害を生ずる。

このような場合には積極的かつ有効な治療が必要であるが、病変と周囲の心大血管や横隔神経、胸管などの重要臓器との関係から慎重に治療法が選択されねばならない。しかしながら、臨床の場においては判断に難渋することが多い。

そのため、「縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か？」というCQを挙げ、外科的切除、硬化療法等の治療につき、合併症のリスクや予後等について現時点での知見をまとめた。

#### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 134 篇、欧文 227 篇 (PubMed 226 篇、Cochrane 1 篇) の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち 5 篇の邦文、16 篇の欧文の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その中にシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であり、それぞれの症例集積における結果、考察を統合した。

#### <観察研究(症例集積)の評価>

文献スクリーニングにより、縦隔内のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する治療は以下の手段が認められた。

外科的切除、穿刺ドレナージ、硬化療法(OK432、ブレオマイシン、エチブロック、無水エタノール)、内科的治療(漢方薬の越婢加朮湯、黄耆建中湯)、無治療。これらのうちで比較的多数の症例について

検討されているのは外科的切除と OK-432 による硬化療法であり、他のものは 1 例報告など非常に症例数が限られていた。

### 検討結果

Simone ら<sup>1)</sup>は頭頸部のリンパ管奇形（リンパ管腫）症例 97 例のうち、縦隔病変を含む 12 例症例のうちで 6 例に外科処置が必要であったが、6 例のうち 4 例に手術による合併症を生じ、うち 3 例に長期的な神経障害を認めたとしている。また、全体のうちで 15%に気管切開管理が必要であったとしている。92%の症例で完全寛解またはほぼ完全な寛解を認めたと、縦隔病変の外科治療は高頻度に合併症を引き起こすことを理由として、気道狭窄を生じている、または生じるリスクがある場合のみに適応とすべきであると論じている。

Park ら<sup>2)</sup>は 12 例の縦隔のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対し外科的切除をしたと報告している。うちの 7 例は呼吸困難を認めていて 3 例は無症状であったが、症状および病変の増大傾向から手術適応と判断した。4 名の患者（33%）で初回手術後平均 3.6 年で計 5 回の再発を認めたと、全例再切除で寛解を得たとしている。周術期死亡例は認めず、過去の症例を合わせた計 25 例の検討では手術による Over-all survival は検討期間 11.5 年で健常者の生存率と差は見られないとしている。

Smith ら<sup>3)</sup>は縦隔の 16 例に対して OK-432 による局所注入を行い、13 例（81%）で 60%以上の縮小効果を得られたと報告している。一方で組織型による治療反応性についても述べており、マクロシスティックタイプでは有効例（完全またはほぼ完全寛解）が 94%、混合型では 63%、ミクロシスティックタイプでは 0%であったと報告しており、マクロシスティックな病変に対しては OK-432 による治療が良い適応となるとしている。気道狭窄という観点ではないが、過去の文献の検討と合わせて OK-432 による治療は外科的切除よりも有効性が高く、また重大な合併症も少ないと論じている。

### 制限事項

気道狭窄を期待している縦隔病変に対して有効な治療効果を直接的に分析している論文はなく、縦隔病変に対して有効な治療効果を示した症例を報告しているものが多くを占めていたため、報告の中で本 CQ に相当する事項を抽出するにとどまった。

### <まとめ>

縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する効果的な治療について、エビデンスレベルの高い文献は存在しなかった。手術や硬化療法について少数ながら症例報告でその効果について言及しているものが散見されたが、その有効性や安全性について客観的、具体的な数値を提示することは困難であった。しかし、その中では、マクロシスティックな病変に対しては OK-432 局注への治療反応性が良いこと、外科的切除による合併症が比較的起こりやすいことは注目すべきである。

以上より、「マクロシスティックな病変に対しては OK-432 局注などの硬化療法を考慮し、硬化療法が技術的に困難な病変やミクロシスティックな病変に対しては合併症に留意しながら外科的切除術を検討する、また、その治療の前後では呼吸障害の出現に留意して気道確保（気管内挿管や気管切開）の適



応を常に検討することが必要である。」というのが提示できる治療法と考えられる。このため、現時点では、「マクロシスティックタイプでは硬化療法、ミクロシスティックタイプでは外科的切除が有効であるが合併症率が比較的高いため、個々の状況により治療法を選択すべきである。」と提案することとした。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and 縦隔/AL and (気道疾患/TH or 呼吸/TA or 気管/TA or 気道/TA) and DT=1980:2014 and LA=日本語, 英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND (mediastinum[TW] OR mediastinal[TW]) AND ("Respiratory Tract Diseases"[MH] OR airway[TW] OR respiratory[TW] OR Respiration[TW] OR breath[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

#1 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "lymphatic abnormalities":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "mediastinum":ti,ab,kw or "mediastinal":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 "respiration":ti,ab,kw or "airway" or "respiration" or "breath" (Word variations have been searched)

#4 #1 and #2

#5 #1 and #3 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

#### 文献

- 1) Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ. Hartley Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;136(3):270-276.
- 2) Park JG, Aubry MC, Godfrey JA, Midthun DE. Mediastinal lymphangioma: Mayo Clinic experience of 25 cases. Mayo Clin Proc. 2006;81(9):1197-1203.
- 3) Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. Laryngoscope. 2009;119(1):107-115.

## CQ30：頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

### 推奨文：

気道周囲のリンパ管奇形（リンパ管腫）では、乳児期から呼吸障害をきたすリスクがあるが硬化療法による気道狭窄が増悪しやすい。特に気道狭窄リスクが高いと判断されるときや症状が出現したときは、気道確保を含めた十分な準備のうえで硬化療法を行うことを提案する。

**推奨の強さ**                      2（弱い）：行うことを弱く推奨する。

**エビデンス**                      D（非常に弱い）

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)は露出部にあることより整容性の問題が大きいが、重症例では特に気道狭窄の問題が重要となる。

主要な治療法の一つである硬化療法は嚢胞状の症例に対しては概ね有効であるが、治療後には患部の腫脹が見込まれるため、新生児期には気道狭窄症状出現や増悪が懸念される。上気道は新生児期から成長するに従い、脆弱性は改善し物理的に広がるため気道狭窄症状を起こしにくくなる傾向を認めるため、乳児期に気道狭窄症状を呈さない症例に対してどのように治療を進めるかについては、判断に苦慮することがある。

そのため「頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？」というCQを挙げ検討することとした。

#### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 86 篇、欧文 135 篇（PubMed 130 篇、Cochrane 5 篇）の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち 6 篇の邦文、20 篇の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は Systematic Review（SR）を 1 篇、Randomized controlled study（RCT）を 1 篇、Prospective Study（PS）を 2 篇、後ろ向きコホート研究を 1 篇認めたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。したがって、本 CQ に対する推奨案の検討においてはこれら SR、RCT、PS、後ろ向きコホート研究の文献を中心に、その他の症例集積における結果、考察を統合した。

#### <観察研究（症例集積）の評価>

新生児期の乳び胸水に対する外科治療の有効性に対する文献の評価は、治療効果 response (生命予後 <生存率 survival rate もしくは死亡率 mortality>、病変の縮小率 size、症状 symptom、整容性 cosmetics)、合併症 complication を視点として行った。

今回の文献検索で用いられた硬化剤は、OK-432、プレオマイシン、エタノール、ドキシサイクリン、STS (Sodium Tetradecyl Sulfate)、フィブリン糊など多岐に渡るが、頸部気道周囲の病変に対して薬剤の種類による有効性の違いや各薬剤の投与方法や投与回数などを検証した論文は今回検索した限りでは認めなかったため、本 CQ を考察するにあたりこれら検討事項については除外した。

## 検討結果

### 治療効果 response

#### A. 生命予後 (生存率 survival rate もしくは死亡率 mortality)

Adams らの SR では 277 例の検討で死亡率は 4.7%であった<sup>1)</sup>。本 SR の検討対象は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)であり、気道周囲病変のみが検討されたものではなく、また、治療方法が硬化療法に限局していないため、本 CQ の回答としての適合性は不完全である。しかし全例が 1 歳未満で死亡しており、気道閉塞、声帯麻痺による誤嚥等、気道の機能障害による死亡と判断されるものが 8 例、侵襲的治療合併症による死亡と判断されるものが少なくとも 1 例含まれていることから、この疾患の乳児期のリスクを示すデータといえる。

#### B. 病変の縮小率 size

病変の縮小率に言及した文献では、Excellent もしくは Complete (90%以上の縮小)、good もしくは substantial (50%以上、90%未満の縮小)、fair もしくは intermediate (20%以上、50%未満の縮小)、poor もしくは none (20%未満の縮小)の 4 段階に分類評価しているものが多く見られた。

Ravindranathan H ら<sup>2)</sup>によると頸部～顔面のリンパ管奇形(リンパ管腫)5 例(生後 4 ヶ月～19 ヶ月)全例に対して OK-432(2 例では fibro vein 添加)による硬化療法を施行し、good:1 例(20%)(嚢胞状)、partial :1 例(20%)(海綿状)、poor:3 例(60%)(海綿状 2 例(気管切開へ)、嚢胞状 1 例(外科的切除で good へ))と報告している。ただし、Good、partial、poor の評価基準についての記載はない。

Leung M ら<sup>3)</sup>の頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)8 例に関する報告では、いずれにも硬化療法(ドキシサイクリン)を施行し、全例で 50%以上の縮小を認め、2 例では完全消褪している。ただし、年齢は生後 2 ヶ月～11 歳と幅があり、リンパ管奇形(リンパ管腫)の病型は不明である。

小河ら<sup>4)</sup>は、頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)に対して OK-432 硬化療法を施行した 9 例を報告しているが、うち 8 例(88.9%)は病変がほぼ消失し著効、1 例も 50%以上縮小の有効と評価されている。著効の 8 例中 1 例は混合型、7 例は嚢胞状、有効の 1 例は混合型であった(年齢は幼児 5 例、学童 2 例、成人 2 例)。

Cahill AM ら<sup>5)</sup>は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)17 例(嚢胞状 10 例、混合型 7 例(うち 3 例で気管切開))でドキシサイクリン硬化療法を施行し、縮小率>90%が 7 例(41.2%)(嚢胞状 6 例、混合型

1例)、縮小率75~89%が4例(23.5%)(嚢胞状2例、混合型2例)、縮小率51~74%が4例(23.5%)(嚢胞状1例、混合型3例)、縮小率25~50%が2例(11.8%)(混合型2例)であった。

Nahra Dら<sup>6)</sup>は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)11例(嚢胞状7例、混合型4例、2生日~生後21ヶ月)に対して、ドキシサイクリンによる硬化療法(うち3例は後に外科的切除併用)を施行し、嚢胞状7例全例でexcellent:5例(全体の45.5%)、satisfactory:2例(全体の18.2%)。混合型4例はpoor:4例(全体の36.4%)(混合型全例)と報告している。特に混合型4例中3例は出生後早期に気管内挿管を要し、挿管下に硬化療法を施行されているが、いずれも効果はpoorであり、1例は外科的切除の追加、別の1例は外科的切除を検討中である。

### C. 症状 symptom

Ravindranathan H<sup>2)</sup>らによると頸部~顔面のリンパ管奇形(リンパ管腫)5例(生後4ヶ月~19ヶ月)全例に対してOK-432(2例ではfibro vein添加)による硬化療法を施行しているが、治療前に気道狭窄症状を来した症例は4例(80%)である。その症状は嚥下障害2例(20%)、呼吸障害(クループ様呼吸障害含む)4例(80%)で(重複あり)ある。4例中2例(40%)(嚢胞状1例、海綿状1例)は硬化療法で症状が改善したが、残る2例(40%)(いずれも海綿状)は改善がなく、気管切開を要した。

Leung Mら<sup>3)</sup>の頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)8例、静脈奇形5例(生後2ヶ月~11歳)に関する報告では、治療前の症状として、腫瘤や腫脹(10例(77%))、出血後疼痛(2例(15%))、皮膚の変色(青)(1例(8%))、上気道閉塞症状(6例(46%))、摂食障害(1例(8%))を認めたが、いずれにも硬化療法(リンパ管奇形(リンパ管腫)にはドキシサイクリン、静脈奇形にはSTS foam)を施行して改善している。

有本ら<sup>7)</sup>は、生後3ヶ月時初診の嚢胞状の頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)症例で、生後10ヶ月時に上気道炎を契機に頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)が増大して呼吸障害を来し、内容液吸引・ステロイド投与後、治療前はエコーにより、腫瘤による左声帯固定が確認されていたが、治療後に声門部の間隙と腫瘤の縮小が確認され、喘鳴と呼吸状態が改善したと報告している。症状消失2ヶ月後に硬化療法を施行されているため、症状改善に直接有効であったのは硬化療法ではなく、内容液吸引・ステロイド投与である。

Kitagawa Hら<sup>8)</sup>は出生前診断の頸部巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)の症例に対して、EXIT(ex utero intrapartum treatment: 子宮外胎盤循環下胎児治療)下で嚢胞内容液を吸引後に気管内挿管を行い、後に硬化療法を施行するも効果がなく、気管切開に至った症例を報告している。

Nahra Dら<sup>6)</sup>は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)11例(嚢胞状7例、嚢胞+海綿状の混合型4例、2生日~生後21ヶ月)のうち混合型4例中3例で出生後早期に呼吸障害を来し、気管挿管管理を行ったが、ドキシサイクリンによる硬化療法を(1~3回(中央値1.6回))施行して、全例抜管したと報告している。

### D. 整容性 cosmetic

整容性に対する評価を詳細に報告している文献はなかった。硬化療法による嚢胞状病変縮小後の余剰皮膚に対して外科的治療を行ったという記載が散見される程度であった。

### 合併症 complication

気道周辺領域の治療に伴う合併症として、多くの文献で発熱<sup>4, 9-18)</sup>、局所の腫脹<sup>9-11, 14, 15, 17, 18)</sup>や疼痛<sup>4, 9, 14, 17-20)</sup>、嚢胞内出血<sup>9, 11, 15, 19)</sup>、感染<sup>1, 9-11, 13, 19-21)</sup>、といった硬化療法にみられる一過性の合併症が報告されているほか、気道狭窄・閉塞による呼吸障害<sup>2, 4, 9-13)</sup>、神経麻痺<sup>1, 9, 10, 13, 19)</sup>といった、頭頸部病変に対する治療の影響によると思われる合併症も散見されている。

Adams MT<sup>1)</sup>の頭頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)に関するシステマティックレビューによると、頭頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する硬化療法による神経損傷合併率は1例/123例中(0.8%)、術後感染合併率も1例/123例中(0.8%)であった。手術による神経損傷合併率は12例/118例中(10.2%)、術後感染合併率は7例/118例中(5.9%)であったことから、硬化療法が手術治療に比較して合併症発症率が低いと判断できる。

小河ら<sup>4)</sup>は1歳5ヶ月の頸部嚢胞状リンパ管奇形(リンパ管腫)に対するOK-432硬化療法にて気道浮腫を来し、治療後3日間の気管挿管を要した症例を報告しており、低年齢(特に2歳未満)での気道周辺への硬化療法は注意を要すると述べている。

工藤ら<sup>16)</sup>も生後11ヶ月と1歳11ヶ月の2症例でOK-432硬化療法後の腫脹による気道狭窄が懸念されたため、あらかじめ挿管管理下にて処置を施行している。留守ら<sup>22)</sup>も小河ら<sup>4)</sup>の報告同様に2歳未満では治療後の気道狭窄・閉塞に注意を要するとしている。

一方、無治療で経過観察された頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)が麻疹や上気道感染を契機に急速増大した症例2例を工藤ら<sup>16)</sup>が報告している。また、有本ら<sup>7)</sup>も、生後3ヶ月時初診の嚢胞状の頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)症例で、生後10ヶ月時に上気道炎を契機に頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)が増大して呼吸障害を来して挿管管理の必要性が懸念された症例を報告している。

硬化剤による合併症として、Cahill AMら<sup>5)</sup>はドキシサイクリン、STS、無水エタノールによる治療を行い、ドキシサイクリン投与後の溶血性貧血2例、低血糖+代謝性アシドーシスの新生児3例、無水エタノール注入中の低血圧、ドキシサイクリン漏出による表皮剥離等の早期合併症に加え、ホルネル徴候、一過性左口唇減弱、右顔面神経麻痺、一過性左横隔膜神経麻痺の晩期合併症を経験したと報告している。エタノール局注による治療で永続的な声帯麻痺<sup>23)</sup>、OK-432による重篤な合併症の報告として肺塞栓による死亡例<sup>24)</sup>、ブレオマイシン治療後に肺合併症による死亡例<sup>25, 26)</sup>、ブレオマイシンによる白血球減少<sup>15)</sup>の報告がある。

### 制限事項

頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)のみに限って分析している論文はわずかであり、多くは頸部だけでなく頭部から顔面や全身の他の領域を含んで検討されているか、嚢胞状や混合型といった性状の異なるリンパ管奇形(リンパ管腫)を含めて報告していた。また、この点に加えて、海

綿状の定義や硬化療法の治療基準（使用方法や投与回数など）などは文献によって一定であるとは言い難く、硬化療法の有効性を評価する上でこれら対象の背景に違いがあることは考慮しなければならない。

#### <まとめ>

「頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？」というCQを考察するにあたり、硬化療法を行うことによる治療効果 response（生命予後（生存率 survival rate もしくは死亡率 mortality）、病変の縮小率 size、症状 symptom、整容性 cosmetics）、合併症 complication という視点から分析を行った。乳児期の気道周囲のリンパ管奇形（リンパ管腫）による呼吸障害等のリスクを述べた文献も散見され、リスクが高い場合や症状が出現した場合には乳児期においても治療介入は必要である。その手段として硬化療法と外科的切除による治療があるが、外科的切除は硬化療法より大きな合併症を起こすリスクが高いことから低侵襲な硬化療法からの介入が推奨される。硬化療法の治療効果として、病変の縮小率、症状・機能改善効果は高く非常に有効であると判断される。ただし、病型により、その有効性に多少の差があり、海綿状や混合型の場合には嚢胞状と比較して、有効性が劣る。また、気道周囲の病変に対する硬化療法では病変の反応性腫大による気道狭窄症状増悪のリスクがある。以上より推奨を「気道周囲のリンパ管奇形(リンパ管腫)では、乳児期から呼吸障害をきたすリスクがあるが硬化療法による気道狭窄が増悪しやすい。特に気道狭窄リスクが高いと判断されるときや症状が出現したときは、気道確保を含めた十分な準備のうえで硬化療法を行うことを提案する。」とする。

#### 文献検索式

検索 DB：医中誌 Web

検索日：2015年2月24日

検索式：

(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (頭頸部腫瘍/TH or 頸部/AL) and (硬化療法/TH or 硬化療法/TA or 硬化剤/TH or 硬化剤/AL or Picibanil/TH or Picibanil/TH or ピシパニール/TA or ピシパニール/TA or OK-432/TA or OK432/TA or Bleomycin/TH or プレオマイシン/TA or Doxycycline/TH or 注入/TA) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト

検索 DB：PubMed

検索日：2015年2月24日

検索式：

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND (neck[TW] OR "Neck Injuries"[MH]) AND (sclerotherapy[TW] OR "Sclerosing Solutions"[PA] OR sclerosing[TIAB] OR picibanil[TW] OR "OK-432"[TIAB] OR bleomycin[TW] OR injection[TIAB]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1980[PDAT] : 2014[PDAT]

検索 DB：Cochrane Library

検索日：2015年2月24日

検索式：

#1 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "lymphatic abnormalities":ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
#2 "neck":ti,ab,kw or "cervical":ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
#3 "infant":ti,ab,kw or "infants":ti,ab,kw or "infantile":ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
#4 #1 and #2 and #3 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)  
#5 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

## 文献

- 1) Adams MT, Saltzman B, Perkins JA. Head and neck lymphatic malformation treatment: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(4):627-639.
- 2) Ravindranathan H, Gillis J, Lord DJ. Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):304-309.
- 3) Leung M, Leung L, Fung D, Poon WL, Liu C, Chung K, et al. Management of the low-flow head and neck vascular malformations in children: the sclerotherapy protocol. *Eur J Pediatr Surg.* 2014;24(1):97-101.
- 4) 小河 孝夫, 柴山 将之, 清水 猛史. 頸部リンパ管腫症例の臨床的検討 OK-432 局注療法を中心として. *耳鼻咽喉科臨床.* 2010;103(3):249-255.
- 5) Cahill AM, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N, et al. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg.* 2011;46(11):2083-2095.
- 6) Nehra D, Jacobson L, Barnes P, Mallory B, Albanese CT, Sylvester KG. Doxycycline sclerotherapy as primary treatment of head and neck lymphatic malformations in children. *J Pediatr Surg.* 2008;43(3):451-460.
- 7) 有本 友季子, 工藤 典代, 鈴木 晴彦. 呼吸困難を呈し声帯麻痺が疑われる乳児に対する超音波検査の有用性. *小児耳鼻咽喉科.* 2005;6(2):37-42.
- 8) Kitagawa H, Kawase H, Wakisaka M, Satou Y, Satou H, Furuta S, et al. Six cases of children with a benign cervical tumor who required tracheostomy. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(1):51-54.
- 9) 阿曾沼 克弘, 猪股 裕紀洋. 小児リンパ管腫に対する最近の治療戦略 第34回九州小児外科研究会アンケート調査による217例の検討. *日本小児外科学会雑誌.* 2006;42(2):215-221.
- 10) 比企 さおり, 山高 篤行, 小林 弘幸, 岡田 安弘, 宮野 武. 小児リンパ管腫 105 例の臨床的検討 発生部位・病型別治療評価. *順天堂医学.* 2003;48(4):476-483.
- 11) Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(10):1137-1144.
- 12) Desir A, Ghaye B, Duysinx B, Dondelinger FE. Percutaneous sclerotherapy of a giant mediastinal lymphangioma. *Eur Respir J.* 2008;32(3):804-806.
- 13) Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg.* 2007;42(2):386-389.
- 14) Kim DW. OK-432 sclerotherapy of lymphatic malformation in the head and neck: factors related to outcome. *Pediatr Radiol.* 2014;44(7):857-862.
- 15) Niramis R, Watanatittan S, Rattanasuwan T. Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20(3):178-182.
- 16) 工藤 典代, 有本 友季子, 仲野 敦子. 乳幼児の嚢胞状リンパ管腫の治療戦略 OK-432 による硬化療法. *頭頸部外科.* 2008;18(1):71-75.
- 17) Kim MG, Kim SG, Lee JH, Eun YG, Yeo SG. The therapeutic effect of OK-432 (picibanil) sclerotherapy for benign neck cysts. *Laryngoscope.* 2008;118(12):2177-2181.
- 18) Baskota DK, Singh BB, Sinha BK. OK-432: an effective sclerosing agent for the treatment of lymphangiomas of head and neck. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2007;5(3):312-317.
- 19) Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge JM. 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1999;34(7):1164-1168.
- 20) Jamal N, Ahmed S, Miller T, Bent J, Brook A, Parikh S, et al. Doxycycline sclerotherapy for pediatric head and neck macrocystic lymphatic malformations: a case series and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(8):1127-1131.
- 21) Shiels WE 2nd, Kang DR, Murakami JW, Hogan MJ, Wiet GJ. Percutaneous treatment of lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(2):219-224.
- 22) 畠守 卓也, 工藤 典代, 笹村 佳美, 沼田 勉. 乳幼児の嚢胞状リンパ管腫に対する OK-432 局所注入療法. *頭頸部腫瘍.* 2003;29(1):58-63.
- 23) Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS, Azizkhan RG. Noninterventional treatment of selected head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg.* 2008;43(5):869-873.

- 24) Hogeling M, Adams S, Law J, Wargon O. Lymphatic malformations: clinical course and management in 64 cases. *Australas J Dermatol.* 2011;52(3):186-190.
- 25) Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(4):418-424.
- 26) Kim KH, Sung MW, Roh JL, Han MH. Sclerotherapy for congenital lesions in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(3):307-316.



## CQ3 1：舌のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して外科的切除は有効か？

### 推奨文：

病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。ただし、全摘は困難であることが多く、合併症や再発の可能性も考慮して、慎重に判断することが求められる。

### 推奨の強さ

2（弱い）：行うことを弱く推奨する。

### エビデンス

D（非常に弱い）

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

舌はリンパ管奇形（リンパ管腫）の好発部位のひとつであるが、舌だけにとどまらず頸部に広汎に分布することも多い。舌は腫脹により口腔から突出や、出血などの整容性の問題を生じるが、容易に口咽頭腔を占拠し、閉口障害、発語困難、呼吸障害や経口摂取障害などの機能障害を生じうる。形成外科、口腔外科、耳鼻咽喉科、小児外科など診療科が治療を担当している。治療としては切除術や硬化療法が行われるが、舌内の病変の分布、他の部位への広がりや嚢胞成分の程度、血管分布などの個々の症例の状態や、各治療法の合併症や再発のリスクなどの一般情報を加えて総合的に考える必要がある。

そのため、「舌のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して外科的切除は有効か？」という CQ を挙げ、現時点での特に舌部分切除による病変の切除術の有効性につき知見をまとめた。

#### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 29 篇、欧文 76 篇（PubMed 75 篇、Cochrane 1 篇）の文献が一次スクリーニングの対象となった。このうち 2 篇の邦文、10 篇の欧文が本 CQ に対する二次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は後ろ向き cohort 研究を 1 篇認めたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、このコホート研究およびそれぞれの症例集積の結果、考察を統合した。

#### <観察研究（症例集積）の評価>

舌リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する切除術の有効性に関する評価は、治療効果 response として病変の切除率 resectability、症状 symptom、機能性 function、整容性 cosmetics、また合併症 complication、再発率 recurrence の視点に基づいて行った。

### 検討結果

#### 治療効果 response

##### A. 病変の切除率 resectability

舌病変に外科的切除のみを用いた報告として、4 編 24 症例あった。Catalfamo<sup>1)</sup>らは限局性の腫瘤を対象に腫瘤から水平方向に 1cm の正常構造を含めて外科的切除を施行し、舌病変の 9 例中 8 例( 88.9% )で縮小が可能であったとしている。

全切除が不可能なほど大きい病変に関して Simone ら<sup>2)</sup>は 13 症例の外科的部分切除例を報告しているが、縮小は見られるものの複数回の手術を要することが多い。また症例報告<sup>3, 4)</sup>が合計 2 例あり、いずれも縮小を認めた。術後の再増大に関して違いがあったが、「合併症」で後述する。

このほか硬化療法を 15 回施行したが縮小を得られず切除を行った 1 症例報告では再発なく経過良好としている<sup>5)</sup>。

舌の症例のみを集めた報告ではなかったものの、Lei ら<sup>6)</sup>は頭頸部 89 例中 73 例( 82% )で Excellent、16 例( 18% )で Good であったとしている。そのうち舌症例は 43 例であった。

一方で切除と硬化療法やレーザー治療を併用して有効性を示唆している文献<sup>7-10)</sup>が散見された。Wiegand ら<sup>8)</sup>は病変範囲によって病期を 4 つの Stage に分類し、予後因子となり得ることを報告している。表層から筋層一部までに限局した症例に対しての外科治療は有効であり、合併症も少ない。筋層全体や舌底・頸部まで進展する症例に対しては切除が有効となり得るものの完全切除は困難である。そのため部分切除を繰り返し、レーザー加療や硬化療法を併用することが多いが再発が非常に多いとしており、再発率の項で後述した報告<sup>2, 6)</sup>に矛盾しない結果であった。

## B. 症状 symptom

腫瘤の部位により多彩な症状が見られ、舌の違和感、出血、疼痛、経口摂食困難<sup>11)</sup>などが報告されている。Roy ら<sup>12)</sup>は焼灼療法により舌表面からの出血、疼痛、摂食困難が改善されたと報告している。

## C 機能性 function

機能障害をきたす症例では病変が単回外科的切除の適応とならないほど進展していることがほとんどであった。舌基部などの大きな腫瘤では呼吸障害、嚥下障害、会話困難をきたす。Azizkhan ら<sup>10)</sup>の報告によると舌基部の症例で 21 例中 14 例が常食の経口摂食が可能となり、21 例中 8 例で通常構音が可能となった。さらに気管切開症例であった 17 例中 5 例が離脱可能であった。

## D 整容性 cosmetic

整容性に対する評価においても客観的評価をすることは困難である。

Azizkhan ら<sup>10)</sup>は重度の変形が見られた死亡 1 例を除く 20 例に関して下顎・上顎など舌周辺の変形として 6 例は軽度、5 例は中等度、9 例は重度であったと報告している。症例報告で舌の縮小が見られた外科切除例では整容性も改善している報告が散見されるが、客観的な評価は乏しい。

## 合併症 complication

病変の性状が不明である文献もあるが顔面領域の合併症として、顔面神経麻痺、迷走神経麻痺、感染、血腫、漿液種、唾液漏、縫合不全、皮弁壊死などが報告されている。その他、疼痛、出血等一過性の合併症の報告もある。

#### 再発率 recurrence

臨床上治療を要する再燃はみられないという術後評価が散見された。Lei ZM ら<sup>6)</sup>はより詳しく報告しており、89 例中 21 例 (23.6%) で再発を来し、1 歳以下、口腔・顔面、病変部位が 3 カ所以上、ミクロシスティックタイプで多いとされる。Simone ら<sup>2)</sup>によると舌リンパ管奇形(リンパ管腫)は他の頭頸部に比べて再発が多く 28 例中 12 例 (48%) であった。この一因として舌では口腔底など他部位に進展している症例が多いことやミクロシスティックタイプが多かった (70%) ことが要因として示唆されている。外科的切除のみを行っている 2 例のうち舌中央部切除を行った 1 例では 1 年以上の経過で術後再増大なしとしている<sup>3)</sup>が、辺縁切除を行った 1 例は合計 3 回繰り返して切除術を行っていた<sup>4)</sup>。繰り返し切除した症例でも最終切除後は期間不明ながら再増大していない。

#### 制限事項

文献により、他の治療が併用されているもの<sup>5, 7-10, 12)</sup>、病変部位が頸部など他部位を含んでいるもの<sup>6)</sup>や病変のタイプ(マクロシスティックタイプ、ミクロシスティックタイプ)が不明のものもあり対象の基準は一定でないこと、また再発の定義や時期なども一定でないことは、切除の有効性の評価において考慮しなければならない。

#### <まとめ>

舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)の外科的切除は病変の縮小に有効であるとする文献は多い。一方で、大きな病変、舌以外への進展、病型がミクロシスティックタイプであることなどは、複数回の切除、硬化療法やレーザー治療併用などを要し、再発率が上昇する傾向が見られた。症状や機能的予後、整容性などにおいて、いくつか言及した論文があったものの、エビデンスレベルの高いものはなく、外科切除の有効性の一般論を述べるのには不十分であった。

このため、舌におけるリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する外科的切除の有効性については、「病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。ただし病変の分布により全摘除は困難であることが多く、合併症や再発の可能性も考慮して、慎重に適応を判断することが求められる。病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。」との推奨案とした。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (舌/TH or 舌/TA) and (SH=外科的療法 or 外科手術/TH or 外科/TA or 手術/TA or 切除/TA) and DT=1980:2014 and PT=会議録除く and CK=ヒト and LA=日本語,英語

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND (Tongue[MH] OR tongue[TIAB]) AND (resection[TIAB] OR excision[TIAB] OR "surgery"[SH] OR "Surgical Procedures, Operative"[MH]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1980[PDAT] : 2014[PDAT]

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 2 月 24 日

検索式 :

#1 "lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "lymphatic abnormalities":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 tongue:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

## 文献

- 1) Catalfamo L, Nava C, Lombardo G, Iudicello V, Siniscalchi EN, Saverio de PF. Tongue lymphangioma in adult. J Craniofac Surg. 2012;23(6):1920-1922.
- 2) 馬越 誠之, 岡田 宗久, 重松 久夫, 鈴木 正二, 草間 薫, 坂下 英明. 舌に発生した血管リンパ管腫の 1 例. 日本口腔診断学会雑誌. 2003; 16(2):250-252
- 3) 扇内 博子, 山崎 卓, 山村 崇之, 桑澤 隆補, 扇内 秀樹. 長期経過をたどった舌口底リンパ管腫の 1 例. 小児口腔外科. 2003;13(1):17-20.
- 4) Chakravarti A, Bhargava R. Lymphangioma circumscriptum of the tongue in children: successful treatment using intralesional bleomycin. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(8):1367-1369.
- 5) Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, et al. Microcystic lymphatic malformations of the tongue diagnosis classification and treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(10):976-983.
- 6) Hong JP, Lee MY, Kim EK, Seo DH. Giant lymphangioma of the tongue. J Craniofac Surg. 2009;20(1):252-254.
- 7) Azizkhan RG, Rutter MJ, Cotton RT, Lim LH, Cohen AP, Mason JL. Lymphatic malformations of the tongue base. J Pediatr Surg. 2006;41(7):1279-1284.
- 8) Rowley H, Perez-Atayde A, Burrows PE, Rahbar R. Management of a giant lymphatic malformation of the tongue. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(2):190-194.
- 9) Roy S, Reyes S, Smith LP. Bipolar radiofrequency plasma ablation (Coblation) of lymphatic malformations of the tongue. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(2):289-293.
- 10) Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao YF. Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;104(3):338-344.
- 11) Simone JB LA, Derek R, Martin J, Benjamin E. Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;136(3):270-276.
- 12) Ogawa-Ochiai K, Sekiya N, Kasahara Y, Chino A, Ueda K, Kimata Y, et al. A case of mediastinal lymphangioma successfully treated with Kampo medicine. J Altern Complement Med. 2011;17(6):563-565.

## 資料 2 - D 巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変） その他(レジストリ、患者会との交流記録)

# 難病プラットフォーム

<http://www.raddarj.org>

HOME > レジストリ研 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

## 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

項目	内容
事業名	難治性疾患政策研究事業
課題名	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
研究代表者名	秋田定伯
研究代表者機関名	福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座
対象疾患	血管腫、血管奇形
レジストリ名	全医疫学調査
レジストリの目的	患者数や患者分布の把握
レジストリの概要	当時、2009年1月～2011年12月までの間に85施設で診療を行った血管腫・血管奇形患者3681例中の難病候補者で医療受給を新たに受ける患者
調査項目	性別、生年月日、住所、現在通院している医療機関の種別、出身地、既往歴、合併症、現病歴、治療歴、重症度、経過、機能予後、生命予後

### 厚生労働省の「難治性疾患政策研究事業」

難治性疾患政策研究事業は、難病の診療体制の構築、疫学研究、普及啓発、診断基準、診断ガイドラインの作成、小児成人期移行医療などを推進し、関連研究やデータベースなどとの連携を図っています。

研究課題名	研究代表者名	レジストリ名	対象疾患
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	秋田定伯	全国疫学調査	血管腫、血管奇形

### 第14回 日本血管腫血管奇形学会 2017年7月14日～15日 ホテル華の湯(磐梯熱海温泉、郡山市)

日程表		
時間	14日 (7月14日) (祝)	15日 (7月15日) (祝)
7:00	受付開始	受付開始
8:00	開会式 開会挨拶(秋田定伯) 会歌斉唱 開会宣言(秋田定伯)	開会式 開会挨拶(秋田定伯) 会歌斉唱 開会宣言(秋田定伯)
9:00	第1セッション 第1セッション(1) 血管腫・血管奇形 第1セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第1セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形	第1セッション 第1セッション(1) 血管腫・血管奇形 第1セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第1セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形
10:00	第2セッション 第2セッション(1) 血管腫・血管奇形 第2セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第2セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形	第2セッション 第2セッション(1) 血管腫・血管奇形 第2セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第2セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形
11:00	第3セッション 第3セッション(1) 血管腫・血管奇形 第3セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第3セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形	第3セッション 第3セッション(1) 血管腫・血管奇形 第3セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第3セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形
12:00	昼食	昼食
13:00	第4セッション 第4セッション(1) 血管腫・血管奇形 第4セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第4セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形	第4セッション 第4セッション(1) 血管腫・血管奇形 第4セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第4セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形
14:00	第5セッション 第5セッション(1) 血管腫・血管奇形 第5セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第5セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形	第5セッション 第5セッション(1) 血管腫・血管奇形 第5セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第5セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形
15:00	第6セッション 第6セッション(1) 血管腫・血管奇形 第6セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第6セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形	第6セッション 第6セッション(1) 血管腫・血管奇形 第6セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第6セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形
16:00	第7セッション 第7セッション(1) 血管腫・血管奇形 第7セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第7セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形	第7セッション 第7セッション(1) 血管腫・血管奇形 第7セッション(2) リンパ管腫・リンパ管腫症 第7セッション(3) 混合性血管腫・血管奇形
17:00	シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」 座長：高木信介(今給黎総合病院・産科クリニック(形成外科)) 副座長：森八(仙台医務センター 形成外科)	シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」 座長：高木信介(今給黎総合病院・産科クリニック(形成外科)) 副座長：森八(仙台医務センター 形成外科)
17:05 - 18:50	シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」 座長：高木信介(今給黎総合病院・産科クリニック(形成外科)) 副座長：森八(仙台医務センター 形成外科)	シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」 座長：高木信介(今給黎総合病院・産科クリニック(形成外科)) 副座長：森八(仙台医務センター 形成外科)
18:00	懇親会	懇親会
19:00	閉会式	閉会式

### 資料3 - A 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)診断基準

#### <診断基準>

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

#### (I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

#### 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

(II) 細分類

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)診断基準

画像検査上、頸部・口腔・咽頭の全ての領域にびまん性連続性に病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

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、頸部・口腔・咽頭の全ての領域にわたって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. 理学的所見

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。

3. 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。

### 資料3 - B 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)重症度分類

<重症度分類>

~ のいずれかを満たすものを対象とする。

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にするべき点

0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がとにもない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

- 025dBHL 未満(正常)
- 125dBHL以上40dBHL未満(軽度難聴)
- 240dBHL以上70dBHL未満(中等度難聴)
- 370dBHL以上90dBHL未満(高度難聴)
- 490dBHL以上(重度難聴)

500、1000、2000Hzの平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満。

下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

## 出血

0. 症候なし
1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、又は、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

## 感染

0. 症候なし
1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

## 資料3 - C 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)診療ガイドライン

関連 C Q のみを下記に記す。総説、作成方法、チーム構成は website 参照 <http://www.marianna-u.ac.jp/va/files/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%202017.pdf#view=FitV>

- CQ 7 .(新規 CQ) 痛みを訴える静脈奇形にはどのような治療が有効か?
- CQ 8 .(旧 CQ 17 改訂) 静脈奇形に対するレーザー照射療法は有効か?
- CQ 9 .(旧 CQ 20) 静脈奇形に対する硬化療法は有効か?



CQ 7: 痛みを訴える静脈奇形にはどのような治療が有効か？	
<p><b>推奨文：</b>                      病変の部位、大きさまたは症状に応じて、圧迫、経口アスピリン、低分子量ヘパリンなどの保存的治療をはじめ、硬化療法、外科的切除などがそれぞれ奏効するとされる。血管内レーザー治療、経皮的凍結療法および光線力学的療法の有効性も示唆されている。</p>	
<p><b>推奨の強さ</b></p>	<p>2 (弱い) : 行うことを弱く推奨する。</p>
<p><b>エビデンス</b></p>	<p>D (非常に弱い)</p>

解説

検索の結果、一次スクリーニングで欧文 54 文献、邦文 4 文献が検索された。

このうち欧文 39 文献、邦文 4 文献が二次スクリーニングにより抽出された。静脈奇形に伴う痛みに対する治療方法としては多くの選択肢が列挙されたが、いずれの治療も比較検討したものではなく症例集積、あるいは症例報告にとどまるためエビデンスレベルは“非常に弱い”とし、推奨度は“弱い”とした。

痛みは静脈奇形の呈する主要な症状のひとつである。病変の部位、大きさや症状に応じて圧迫、経口アスピリンなど比較的行いやすい保存的治療が奏効することがある。特に疼痛の訴えが局所に限局している場合には、外科的治療の適応も考慮されるべきである。血管内レーザー治療、経皮的凍結療法および光線力学的療法など比較的新しい治療が局所の静脈奇形の制御に有効であると報告されており、これらも疼痛の制御に有効であったとする報告がある。また、Localized intravascular coagulopathy (LIC) を伴う四肢病変においては、低分子ヘパリンが治療選択肢になりえる。以下に治療ごとに諸家の報告について記載を加える。

圧迫

比較検討を行った報告はないが、専門的な治療施設からの総説ではその有効性が報告されている<sup>1-3)</sup>。

経口アスピリン

やはり文献に限られるが、総説に報告がある<sup>1-3)</sup>。Nguyen らは痛みに対してアスピリン内服を開始した 22 例のうち 17 例(77%)に痛みの改善を認めたと報告している<sup>4)</sup>。

硬化療法

硬化剤についてはエタノールおよびポリドカノールを使用したものが多い。その他の硬化剤は文献が少なく有効性について明らかにされていない部分も多い。

以下、各硬化剤について解説する。

(i) エタノール

Shireman らは 12 例のうち 6 例(50%)において寛解した<sup>5)</sup>とし、Rimon らは痛みを伴う静脈奇患者 14 例(下肢病変 8 例を含む)のうち下肢病変 4 例を除いて改善または寛解したと報告している<sup>6)</sup>。

Marrocco-Trischitta らは女性 2 例の外陰部病変のうち全例(100%)で痛みが消失したと報告している<sup>7)</sup>。

エタノールとの併用に関しては、Suh らはリピオドール併用を用いて 17 例のうち 12 例(71%)において VAS 値の半減以上の改善を認めたと報告しており<sup>8)</sup>、Domp martin らはエチルセルロースを用いた 37 例を報告している<sup>9)</sup>。また Schumacher らは多施設研究においてエチルセルロース併用を用いた 77 例を報告している<sup>10)</sup>がいずれも治療前と比較して有意差を以て改善を認めたと報告している。

#### (ii) ポリドカノール(foam 硬化療法を含む)

Mimura らは痛みを伴う静脈奇形患者 11 例のうち寛解 6 例、改善 4 例、不変 1 例と報告しており<sup>11)</sup>、また別の報告では 29 例のうち寛解 12 例(41%)、改善 14 例(48%)、不変 2 例(7%)、悪化 1 例(3%)であった<sup>12)</sup>。

Cabrera らは foam 化した硬化剤を用いて 50 例(クリッペル・トレノネー症候群 15 例を含む)を治療し、寛解 25 例(50%)、改善 14 例(28%)と報告している<sup>13)</sup>。Marrocco-Trischitta らは女性 3 例の外陰部病変のうち全例(100%)で痛みが消失したと報告している<sup>7)</sup>。

#### (iii) オレイン酸エタノラミン

Ozaki らは 10 例のうち寛解 2 例(20%)、改善 8 例(80%)と報告している<sup>14)</sup>。

#### (iv) テトラデシル硫酸ナトリウム

Krokidis らは女性 5 例の外陰部病変のうち 4 例(80%)で痛みが改善したと報告している<sup>15)</sup>。

#### 外科的切除

Enjolras らは膝関節を含む広範な静脈奇形患者 13 例のうち 7 例に外科的切除を施行し、5 例(71%)において痛みが改善したと報告している<sup>16)</sup>。Steiner らは background pain または acute episodic pain を持つ患者それぞれ 27 例のうち 24 例(89%)および 13 例のうち 12 例(92%)に VAS 値の半減以上の改善を認めたと報告している<sup>17)</sup>。また Noel らはクリッペル・トレノネー症候群患者 20 例の下肢に存在する静脈奇形に対し外科的切除および圧迫療法を行い 18 例(90%)で痛みが消失した(平均観察期間 63 ヶ月)と報告している<sup>18)</sup>。

#### 血管内レーザー治療

Sidhu らおよび Lu らの報告ではそれぞれ 6 例 8 病変および 33 例 51 病変のうち全病変において痛みが改善したと報告している<sup>19,20)</sup>。また Liu らは 133 例のうち著効 46 例(35%)、改善 84 例(63%)、不変 3 例(2%)であったと報告している<sup>21)</sup>。

#### 低分子ヘパリン

Localized Intravascular Coagulation (LIC)を併発している場合は低分子ヘパリンが唯一有効であり痛みが消失したと Mazoyer らは報告している<sup>22)</sup>。

#### 経皮的凍結療法

Cornelis らは 1 例報告(観察期間 2 ヶ月)と 4 例報告(観察期間 6 ヶ月)において痛みが寛解したと報告している<sup>23,24)</sup>。

#### 光線力学的療法

Betz らは 3 例のうち 2 例(67%)が寛解し 1 例(33%)が改善したと報告している<sup>25)</sup>。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2014 年 8 月 24 日

検索式 :

(静脈奇形/ TI or (脳動静脈奇形/TH and 静脈奇形/TA)) and (@疼痛/TH or 疼痛/TA or 疼痛管理/TH or 疼痛知覚/TH or 鎮痛/TA or 有痛/TA or (主訴/TA and 痛/TA)) and (治療/AL or 手術/AL or SH=治療,薬物療法,外科的療法) and LA=日本語,英語

and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1980:2014

検索 DB : PubMed

検索日 : 2014 年 8 月 24 日

検索式 :

("Venous malformation"[TIAB] OR "Veins/abnormalities"[MH]) AND ("Pain Management"[MH] OR "pain"[MH] OR pain[TIAB] OR analgesia[TW] OR "analgesics"[MH]) AND ("therapy"[SH] OR "therapeutic use"[SH] OR "etiology"[SH] OR "diagnosis"[SH]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR japanese[LA]) AND (1980[PDAT] : 2014[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 1 月 29 日

検索式 :

#1 "venous malformation":ti,ab,kw or "hemangioma":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 MeSH descriptor: [Veins] explode all trees and with qualifier(s): [Abnormalities - AB]

#3 "pain" or "analgesia" or analgesic\* (Word variations have been searched)

#4 (#1 or #2) and #3 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

### 文献

- 1) Arneja JS, Gosain AK. Vascular malformations. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:195e-206e.
- 2) Hein KD, Mulliken JB, Kozakewich HP, Upton J, Burrows PE. Venous malformations of skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110:1625-35.
- 3) Marler JJ, and Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg*. 2005;32:99.
- 4) Nguyen JT, Koerper MA, Hess CP, Dowd CF, Hoffman WY, Dickman M, et al. Aspirin therapy in venous malformation: A retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:556-560.
- 5) Shireman PK, McCarthy WJ, Yao JS, Vogelzang RL. Treatment of venous malformation by direct injection with ethanol. *J Vasc Surg*. 1997;26:838-44.
- 6) Rimon U, Garniek A, Galili Y, Bensaid P, Morag B. Ethanol sclerotherapy of peripheral venous malformations. *Eur J Radiol*. 2004;52:283-287.
- 7) Marrocco-Trischitta MM, Nicodemi EM, Nater C, Stillo F. Management of congenital venous malformations of the vulva. *Obstet Gynecol*. 2001;98:789-793.
- 8) Suh J, Shin K, Na J, Won J, Hahn S. Venous malformations: sclerotherapy with a mixture of ethanol and lipiodol. *Cardiovasc Interv Radiol*. 1997;20:268-273.
- 9) Dompmartin A, Blaizot X, Theron J, Hammer F, Chene Y, Labbe D, et al. Radio-opaque ethylcellulose-ethanol is a safe and efficient sclerosing agent for venous malformations. *Eur Radiol*. 2011;21:2647-2656.
- 10) Schumacher M, Dupuy P, Bartoli J, Ernemann U, Herbreteau D, Ghienne C, et al. Treatment of venous malformations: first experience with a new sclerosing agent – A multicenter study. *Eur J Radiol*. 2011;80:e366-e372.
- 11) Mimura H, Kanazawa S, Yasui K, Fujiwara H, Hyodo T, Mukai T, et al. Percutaneous sclerotherapy for venous malformations using polidocanol under fluoroscopy. *Acta Med Okayama*. 2003;57:227-234.
- 12) Mimura H, Fujiwara H, Hiraki T, Gobara H, Mukai T, Hyodo T, et al. Polidocanol sclerotherapy for painful malformations: evaluation of safety and efficacy in pain relief. *Eur Radiol*. 2009;19:2474-2480.
- 13) Cabrera J, Cabrera J Jr, Garcia-Olmedo A, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol*. 2003;139:1409-1416.
- 14) Ozaki M, Kurita M, Kaji N, Fujino T, Narushima M, Takushima A, et al. Efficacy and evaluation of safety of sclerosants for intramuscular venous malformations: clinical and experimental studies. *J Plast Surg Hand Surg*. 2010;44:75-87.
- 15) Krokidis M, Venetucci P, Hatzidakis A, Iaccarino V. Sodium tetradecyl direct intralesional sclerotherapy of venous malformations of the vulva and vagina: report of five cases. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2011;34:S228-S231.
- 16) Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E, Laurian C, Herbreteau D. Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:219-225.
- 17) Steiner F, FitzJohn T, Tan ST. Surgical treatment for venous malformation. *J Plast Reconstr Aesth Surg*. 2013;66:1741-1749.
- 18) Noel AA, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, Rooke TW, Stanson AW, Driscoll DJ. Surgical treatment of venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg*. 2000;32:840-847.

- 19) Sidhu MK, Perkins JA, Shaw DWW, Bittles MA, Andrews RT. Ultrasound-guided endovenous diode laser in the treatment of congenital venous malformations. Preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:879-884.
- 20) Lu X, Ye K, Shi H, Li W, Huang Y, Huang X, et al. Percutaneous endovenous treatment of congenital extratruncular venous malformations with an ultrasound-guided and 810-nm diode laser. *J Vasc Surg.* 2011;54:139-145.
- 21) Liu G, Liu X, Li W, Ye K, Yin M, Huang Y, et al. Ultrasound-guided intralesional diode laser treatment of congenital extratruncular venous malformations. Mid-term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47:558-564.
- 22) Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, Houdart E, Drouet L. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haem.* 2002;24:243-251.
- 23) Cornelis F, Neuville A, Labreze C, Kind M, Bui B, Midy D, et al. Percutaneous cryotherapy of vascular malformation: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:853-856.
- 24) Cornelis F, Havez M, Labreze C, Taieb A, Bui BN, Midy D, et al. Percutaneous cryoablation of symptomatic localized venous malformations: preliminary short-term results. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24:823-827.
- 25) Betz CS, Jaeger HR, Brookes JAS, Richards R, Leunig A, Hopper C. Interstitial photodynamic therapy for a symptom-targeted treatment of complex vascular malformations in the head and neck region. *Laser Surg Med.* 2007;39:571-582.

## CQ8：静脈奇形に対するレーザー治療は有効か？

### 推奨文：

病変の部位・大きさ・症状にあわせてレーザーの種類を選択すれば、静脈奇形に対するレーザー治療は有効な治療選択肢となり得る。症例ごとにレーザー治療による正味の利益がコストや資源に見合ったものなのか、硬化療法や切除術など他の治療法と比較検討することを勧める。

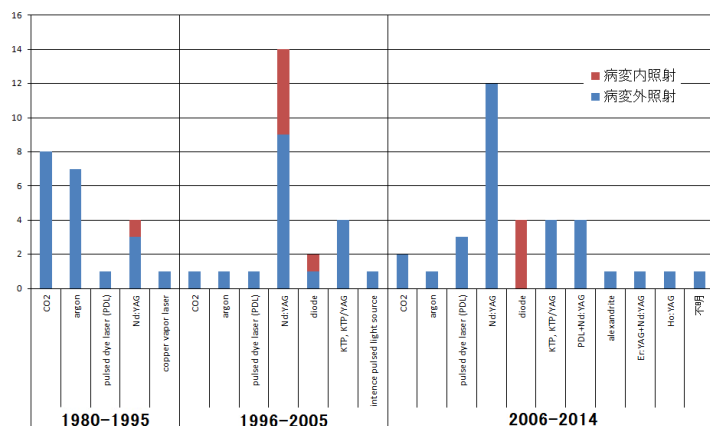
推奨の強さ	2（弱い）：行うことを弱く推奨する。
エビデンス	C（弱い）

### 解説

静脈奇形は、これまで海綿状血管腫などと呼ばれてきた病変で、部位によって疼痛、機能障害、整容障害をひきおこす疾患である。従来より行われてきた病変切除術に加え、近年では硬化療法が広く行われている。静脈奇形に対するレーザー治療の報告が増えてきているが、手術や硬化療法などとレーザー治療成績を比較した前向き研究、波長が異なるレーザーの機種で治療成績を比較した前向き研究、または同機種で照射方法やパラメーターの設定を変えて治療成績を比較した前向き研究はなかった。一次スクリーニングで134の文献を、二次スクリーニングでは98の文献を分析の対象とした。30例以上の症例について、治療方法・治療部位・治療による益と害（病変の縮小程度・症状改善度・合併症）をまとめた7の文献をCQ回答の主たる根拠とした。

顔面皮膚では非露出面に比べて照射後の色素沈着や瘢痕形成が治療上の重篤な合併症になりえる。気道や消化管では、病変のマスエフェクトや病変からの慢性的な出血が重篤な症状の原因となる。このように病変の解剖学的部位ごとに達成すべき課題が異なるため、解剖学的部位ごとに文献分析を行うこととした（脳神経外科領域を除外した）。このため30症例に満たない文献についても文献の本文から治療の益と害を抽出する作業も併せて行った。当該診療科は耳鼻科・歯科口腔外科・消化器外科・眼科・形成外科・皮膚科など複数にまたがり、静脈奇形・血管拡張性病変のレーザー治療について俯瞰する二次スクリーニングとなった。

新しいレーザー機器が開発投入されると、その治療成績を報告する論文が新たに発表される。治療に用いられるレーザーの種類は様々であった。年代ごとに報告されているレーザーの種類についてグラフ（図1）にまとめた。報告数が多いレーザーが必ずしも治療に有効であるとはいえないが、治療成績が確立し一定の評価を得たレーザー、淘汰されるレーザー、といった傾向がグラフから読み取れるのではなからうか。



参考  
 CO2; 外科切除に使用すると良いとする報告が11報中10報。  
 argon; 毛細血管奇形と静脈奇形の治療をまじえた報告が4報。  
 Nd:YAG; 手術・硬化療法・他のレーザーと組み合わせた治療が12報。  
 alexandrite; 他のレーザーと与わせた治療のまとめのみ、1報。

図1 年代別にみた血管腫・血管奇形（主に静脈奇形）のレーザー治療文献数とその文献で使用されたレーザーの種類

ポートワインステインの治療に用いられる色素レーザー（波長 595nm）はヘモグロビンを observer/heater としているため、光熱変換が効率的に血管内で行われて熱エネルギーが内皮細胞に及び<sup>1)</sup>。しかしその optical penetration depth は浅く、皮膚と粘膜でそれぞれ約 1 mm である<sup>1)</sup>。一方、Nd:YAG レーザー（波長 1064nm）は波長が長いので皮膚の optical penetration depth は約 3mm、粘膜では約 6mm である<sup>1)</sup>。深部の病変に対しては色素レーザーに比べ有利であるが、皮膚粘膜に含まれる水分に光が吸収され熱変換が起きるため、血管周囲の組織でも熱が発生する。

静脈奇形レーザー治療の target は病的に拡張した血管の血管内皮である。内皮細胞に特異的に吸収され熱を発生する光線はない。このような光治療の原理と限界を理解したうえでレーザー機種の選定と照射方法を工夫して治療にあたらなければ良い治療結果に結びつかない。

治療後の瘢痕形成があまり問題にならない、粘膜・舌・口唇・亀頭の小さな静脈奇形については Nd:YAG レーザーによる治療によって、病変を消退させることも可能であるとする報告が多く見られる<sup>2-4)</sup>。消化管からの出血による貧血治療<sup>5)</sup>、病変のマスエフェクトからの気道閉塞などの症状改善に良い成績を修めた症例もある<sup>6)</sup>。治療後の一時的な紫斑形成・腫脹などは回避できないが、早期に治癒することが多い<sup>7)</sup>。腓骨神経障害<sup>8)</sup>や、顔面皮膚の色素沈着や瘢痕形成<sup>2,4)</sup>などの重大な合併症を回避しながら良い結果を得るためには照射設定や方法に工夫が必要で、エキスパートの経験から学ぶ必要がある。

エコーガイド下に、病変内にファイバーを挿入して Nd:YAG レーザーを照射する方法が、重要臓器や神経の損傷を回避しながら行う治療法として既にはじめられており<sup>7-9)</sup>、治療実績が蓄積されその詳細な記録と報告が行われている。今のところ安全性・有効性について良い成績が修められており、治療の標準化が期待される。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 8 月 12 日

検索式 :

(静脈奇形/TA not 動静脈/TA) or 血管腫-海綿状/TH or 血管腫-静脈性/TH or (静脈/TH and SH=奇形・位置形態異常) and (レーザー/TH or 光線療法/TH) and PT=会議録除く and DT=1980:2014

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 8 月 12 日

検索式 :

("venous malformation"[TIAB] OR "venous malformations"[TIAB] OR "Venous vascular malformation"[TIAB] OR "Venous vascular malformations"[TIAB] OR "Hemangioma, Cavernous"[MH] OR "venous angioma"[TIAB] OR "Veins/abnormalities"[MH]) AND ("Lasers/therapeutic use"[MH] OR "Laser Therapy"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2014/09/30"[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 8 月 13 日

検索式 :

#1 venous near/2 malformation:ti,ab,kw or “venous malformations”:ti,ab,kw or “hemangioma, cavernous”:ti,ab,kw or “cavernous hemangioma”:ti,ab,kw or “venous angioma”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 MeSH descriptor: [Veins] explode all trees and with qualifier(s): [Abnormalities - AB]

#3 #1 or #2

#4 laser or lasers (Word variations have been searched)

#5 #3 and #4

### 文献

- 1) Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI and Tuchin VV. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000nm. J. Phys. D: Appl. Phys. 2005;38:2543-2555.
- 2) Sarig O, Kimel S, Orenstein A. Laser treatment of venous malformations. Ann Plast Surg. 2006; 57(1): 20-4.
- 3) Vesnaver A, Dovsak DA. Treatment of vascular lesions in the head and neck using Nd:YAG laser. J Craniomaxillofac Surg. 2006; 34(1): 17-24.
- 4) 浅井知子, 鈴木泰, 榎本由依. Nd:YAG レーザーによる光凝固療法を行った口腔領域血管奇形 74 症例の臨床評価. 日本レーザー歯学会誌. 2013;24(1):3-9.
- 5) Ng EK, Cheung FK, Chiu PW. Blue rubber bleb nevus syndrome: treatment of multiple gastrointestinal hemangiomas with argon plasma coagulator. Dig Endosc. 2009;21(1):40-2.
- 6) Cholewa D, Waldschmidt J. Laser treatment of hemangiomas the larynx and trachea. Laser Surg Med. 1998;23(4):221-32.
- 7) Lu X, Ye K, Shi H. Percutaneous endovenous treatment of congenital extratruncular venous malformations with an ultrasound0guided and 810-nm diode laser. J Vasc Surg. 2011;54(1):139-45.
- 8) Liu G, Liu X, Li W. Ultrasound-guided intralesional diode laser treatment of congenital extratruncular venous malformations: mid-term results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;47(5):558-64.
- 9) Sidhu MK, Perkins JA, Shaw DW. Ultrasound-guided endovenous diode laser in the treatment of congenital venous malformations: preliminary experience. J Vasc Interv Radiol. 2005;16(6):879-84.

## CQ9：静脈奇形に対する硬化療法は有効か？

### 推奨文：

静脈奇形に対する硬化療法は、症状の改善、病変の縮小のために有効であり、推奨される。

推奨の強さ	2（弱い）：行うことを弱く推奨する。
エビデンス	D（非常に弱い）

### 解説

静脈奇形は従来海綿状血管腫・筋肉内血管腫などと呼ばれてきた病変で、乳児血管腫とは異なる。静脈奇形は疼痛・腫脹・機能障害などが問題となり、治療法としては従来切除術が行われてきた。欧米では経皮的硬化療法の歴史は古く、1989年に Yakes らが静脈奇形に対するエタノール硬化療法を発表し、世界中で広く行われている。近年ではより低侵襲で機能・形態の温存が可能で繰り返して施行可能な硬化療法が広く行われるようになってきた。しかし2016年現在、日本において硬化療法は保険適応ではない。また、静脈奇形に対する硬化療法の有用性を切除術やプラセボと比較検討した RCT (Randomized Controlled Trial) はない。

二次スクリーニングの結果、pubmed より 76 件、コクランより 3 件、医中誌より 3 件の文献が抽出された。この中には 3 件の準 RCT が含まれるが、ランダム化・盲検化が不十分であり、RCT の質は低かった。また、RCT で評価された事項は、いずれも「硬化療法における硬化剤の比較」であり、他治療との比較を行った試験はなかった。このため、本 CQ に関連した対照群の設定はなされておらず、全体のエビデンスへの寄与は弱い。この他の文献は、すべて症例報告ないしは症例集積であり、エビデンスの強さとしては D（非常に弱）となる。上述のごとくエビデンスのレベルは低いものの、ほとんどの報告において、大部分(70～90%程度)の症例で症状の改善、病変の縮小が得られており、硬化療法の有用性が示唆された。

使用される硬化剤としては無水エタノール・ポリドカノール・エタノラミンオレイト・sodium tetradecyl sulfate(STS)・プレオマイシンなどがあり、ポリドカノールは下肢静脈瘤・食道静脈瘤の硬化剤、エタノラミンオレイトは食道静脈瘤の硬化剤として認可されている。STS は日本では発売されていない。それぞれの硬化剤で合併症に特徴がある。近年ではポリドカノール、STS などを CO<sub>2</sub>あるいは空気と混ぜてフォームにして注入する方法が普及しつつある。硬化療法はエタノールを使用した場合、全身麻酔下に施行されることが多いが、ポリドカノール・エタノラミンオレイトを使用した場合は局所麻酔下に施行可能である。

硬化剤の違いによる治療効果の差を評価したものとして RCT が 3 編報告されている。しかし、ラン



ダム化・盲検化が不十分であり、RCT としての質は低い。また、RCT で評価された事項は、いずれも「硬化療法における硬化剤の比較」であり、他治療との比較を行った試験ではなかった。

エビデンスのレベルは低いものの、硬化療法の有用性を報告する症例集積は散見されており、使用する硬化剤は、エタノール、ポリドカノール、エタノラミンオレイト、STS、プレオマイシン等多岐にわたっていた。症例数が比較的多いものを列挙すると、エタノールを用いた 87 例の頭蓋顔面の静脈奇形に対する硬化療法では、75%以上の縮小が 23 例(32%)、25-75%の縮小が 37 例(52%)で得られたと報告されている<sup>1)</sup>。ポリドカノールを用いた 50 例の静脈奇形に対する硬化療法では Excellent 19 例、Good 16 例、Moderate improvement 13 例、Unchanged or worse 2 例であった<sup>2)</sup>。エタノラミンオレイトでは 83 例の主に小児例に対して行った硬化療法において、症状の完全寛解が 79 病変、有意な改善が 6 病変で見られた<sup>3)</sup>。STS を用いた硬化療法では、204 例の患者において主観的な改善が 174(85.3%)で得られた<sup>4)</sup>。プレオマイシンを用いた硬化療法において 260 例中 185 例で完治、44 例で著明な改善、31 例で若干の改善あるいは不変という結果であった<sup>5)</sup>。また、病変の縮小に関しても、120 例中 104 例で非常に良好な縮小が、10 例で良好な縮小が得られた<sup>6)</sup>。

硬化療法の硬化が得られやすい静脈奇形のタイプについて検討した論文としては、Goyal M<sup>7)</sup>、Yun WS<sup>8)</sup>、Mimura H<sup>9)</sup>、Rautio R<sup>10)</sup>、Lee IH<sup>11)</sup>、Yamaki T<sup>11)</sup>、長尾ら<sup>12)</sup>の報告がある。硬化が得られやすい病変のタイプとして、Goyal らは、境界明瞭でサイズが小さい(5cm 以下)病変、Yun らは女性、流出静脈の描出が無いか遅れて描出される病変、MRI で境界明瞭な病変、Mimura らはサイズが小さい病変、境界明瞭な病変、薬剤の停滞が長い病変、Lee IH らおよび Yamaki T らは限局的病変、長尾らは slow flow type の病変を挙げている。野村ら<sup>13)</sup>は、治療効果を機能的改善度と肉眼的改善度を元に評価し、頭頸部、体幹部病変の方が上肢、下肢病変よりも良好な治療効果が得られたと報告している。また、Rautio R らは、筋肉を含まない病変とサイズが 5cm 以下の病変において、治療に伴う QOL が高かったと報告している。

合併症に関しては、一過性の神経障害や局所の炎症など軽いものから、筋障害や皮膚壊死、深部静脈血栓/肺塞栓症に至る重篤なものまで幅広く報告されていた。エタノールもしくはポリドカノールを用いた硬化療法において、生命に関わる特に重大な合併症が報告されている。Qiu Y<sup>14)</sup>は静脈奇形に対する硬化療法についての文献をレビューし、エタノールを用いた硬化療法を施行した 522 例のうち、ショック、肺塞栓症がそれぞれ 0.19%で発生し、ショックに陥った症例では 1ml/kg のエタノールが使用されていたと報告している。ポリドカノールを用いた硬化療法を施行した 163 例においても、0.61%で血圧低下・徐脈が認められたが、迷走神経反射との鑑別が臨床的に困難であったとしている。Wong GA<sup>15)</sup>は、0.86g/kg のエタノールを用いた硬化療法で、ショック状態に陥ったものの救命に成功した症例を報告している。Tachibana K<sup>16)</sup>は、2 例(1.1%)で肺塞栓症を生じたと報告しており、エタノールの使用量はそれぞれ 0.71ml/kg、0.16ml/kg であったと報告している。ポリドカノールを用いた硬化療法においても、Marrocco-Trischitta MM<sup>17)</sup>、Shimo T<sup>18)</sup>らにより、小児で心停止を来した症例が報告されており、この際の薬剤使用量はそれぞれ 1%ポリドカノール 4m(体重 20kg)、3%ポリドカノール 10m(体重 15.6kg)であった。

結論としては、静脈奇形に対する硬化療法は概ね有効と考えられるが、エビデンスレベルが低く、手技の標準化が行われていない点が問題と考えられた。また、頻度は低いながらも生命を脅かす重大な合併症の報告があり、薬剤の使用量については注意が必要と考えられる。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 8 月 12 日

検索式：

(静脈奇形/TA not 動静脈/TA) or 血管腫-海綿状/TH or 血管腫-静脈性/TH or (静脈/TH and SH=奇形・位置形態異常) and (硬化療法/TH or 硬化剤/TH or Picibanil/TH or OK-432/TA or Ethanol/TH or エタノール/TA or Polidocanol/TH or ポリドカノール/TA or "Sodium Tetradecyl Sulfate"/TH or STS/TA or Bleomycin/TH or プレオマイシン/TA) and PT=会議録除く and DT=1980:2014

検索 DB：PubMed

検索日：2015年8月12日

検索式：

("venous malformation"[TIAB] OR "venous malformations"[TIAB] OR "Venous vascular malformation"[TIAB] OR "Venous vascular malformations"[TIAB] OR "Hemangioma, Cavernous"[MH] OR "venous angioma"[TIAB] OR "Veins/abnormalities"[MH]) AND ("Sclerotherapy"[MH] OR "Sclerosing Solutions"[PA] OR "Picibanil"[MH] OR "OK-432"[TIAB] OR "Ethanol"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2014/09/30"[PDAT])

検索 DB：Cochrane Library

検索日：2015年8月13日

検索式：

#1 venous near/2 malformation:ti,ab,kw or "venous malformations":ti,ab,kw or "hemangioma, cavernous":ti,ab,kw or "cavernous hemangioma":ti,ab,kw or "venous angioma":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 MeSH descriptor: [Veins] explode all trees and with qualifier(s): [Abnormalities - AB]

#3 "sclerotherapy" or "sclerosing" or "picibanil" or "OK-432" or "ethanol" (Word variations have been searched)

#4 "polidocanol" or "sodium tetradecyl sulfate" or "STS" or "bleomycin" (Word variations have been searched)

#5 (#1 or #2) and (#3 or #4) Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

## 文献

- 1) Lee IH, Kim KH, Jeon P, Byun HS, Kim HJ, Kim ST, et al. Ethanol sclerotherapy for the management of craniofacial venous malformations:the interim results. Korean J Radiol. 2009 May-Jun;10(3):269-76.
- 2) Cabrera J, Cabrera J Jr, Garcia-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. Arch Dermatol. 2003 Nov;139(11):1409-16.
- 3) Hoque S, Das BK. Treatment of venous malformations with ethanolamine oleate: a descriptive study of 83 cases. Pediatr Surg Int. 2011 May;27(5):527-31.
- 4) Stuart S, Barnacle AM, Smith G, Pitt M, Roebuck DJ. Neuropathy after sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy of venous malformations in children. Radiology. 2015 Mar;274(3):897-905.
- 5) Zhao JH, Zhang WF, Zhao YF. Sclerotherapy of oral and facial venous malformations with use of pingyangmycin and/or sodium morrhuate. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33:463-468.
- 6) Bai N, Chen YZ, Fu YJ, Wu P, Zhang WN. A clinical study of pingyangmycin sclerotherapy for venous malformation: an evaluation of 281 consecutive patients. J Clin Pharm Ther. 2014;39:521-6.
- 7) Goyal M, Causer PA, Armstrong D. Venous vascular malformations in pediatric patients: comparison of results of alcohol sclerotherapy with proposed MR imaging classification. Radiology. 2002 Jun;223(3):639-44.
- 8) Yun WS, Kim YW, Lee KB, Kim DI, Park KB, Kim KH, et al. Predictors of response to percutaneous ethanol sclerotherapy (PES) in patients with venous malformations: analysis of patient self-assessment and imaging. J Vasc Surg. 2009 Sep;50(3):581-9, 589.e1.
- 9) Mimura H, Fujiwara H, Hiraki T, Gobara H, Mukai T, Hyodo T, et al. Polidocanol sclerotherapy for painful venous malformations: evaluation of safety and efficacy in pain relief. Eur Radiol. 2009 Oct;19(10):2474-80.
- 10) Rautio R, Saarinen J, Laranne J, Salenius JP, Keski-Nisula L. Endovascular treatment of venous malformations in extremities: results of sclerotherapy and the quality of life after treatment. Acta Radiol. 2004 Jul;45(4):397-403.
- 11) Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. Journal of vascular surgery. 2008;47(3):578-84.
- 12) 長尾 宗朝, 佐々木 了, 古川 洋志, 齋藤 典子, 山本 有平. 上肢の静脈奇形に対する硬化療法 治療効果を阻害する要因の検討. 日本形成外科学会誌. 2012;32(7):463-468.
- 13) 野村 正, 櫻井 敦, 永田 育子, 寺師 浩人, 田原 真也. 血行動態を考慮した静脈奇形に対するわれわれの治療戦略 硬化療法の適応と限界について. 静脈学. 2008;19(3):161-168.

- 14) Qiu Y, Chen H, Lin X, Hu X, Jin Y, Ma G. Outcomes and complications of sclerotherapy for venous malformations. *Vasc Endovascular Surg.* 2013 Aug;47(6):454-61.
- 15) Wong GA, Armstrong DC, Robertson JM. Cardiovascular collapse during ethanol sclerotherapy in a pediatric patient. *Paediatr Anaesth.* 2006;16:343-6.
- 16) Tachibana K, Kobayashi S, Kojima T, Kaseno S, Kemmotsu O. Pulmonary emboli in sclerotherapy for peripheral vascular malformations under general anesthesia; a report of two cases. *Masui.* 2004 Jun;53(6):645-9. Japanese.
- 17) Marrocco-Trischitta MM, Guerrini P, Abeni D, Stillo F. Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation. *Dermatol Surg.* 2002 Feb;28(2):153-5.
- 18) Shimo T, Hidaka K, Yanagawa S, et al. Two episodes of cardiac arrest in a boy receiving sclerotherapy with polydocanol -- a case report. *Masui.* 2005;54:57-9.

## CQ10：静脈奇形による血液凝固異常に対して放射線療法の適応はあるか？

### 推奨文：

多くの報告で静脈奇形と血管性腫瘍の混在が疑われ、治療効果の判断ができない。

また、晩期合併症として、悪性腫瘍の発症や成長障害、機能障害が報告されていることから、安易に施行するべきではない。

### 推奨の強さ

2（弱い）：行わないことを弱く推奨する。

### エビデンス

D（非常に弱い）

### 解説

一次スクリーニングの結果、pubmedで6文献、医中誌で2文献が検索されたが、二次スクリーニングで確認した結果、肝血管腫は除外し、改定前の当CQでの採用文献と合わせて10文献を検証した。対象とした文献は症例集積報告もしくは症例報告であり、文献集合のエビデンスはD「非常に弱い」となる。

血管性腫瘍および血管奇形の治療として放射線治療が施行された報告があるが、両者を識別して治療されているか否かを判定するのは困難である。

多くの報告でカサバツハ・メリット現象の治療のために施行されたと記載されている<sup>1-5)</sup>。カサバツハ・メリット現象との記載はないが、凝固障害、血小板減少、心不全、出血を来した巨大血管腫に放射線治療を含む集学的治療で制御できたとする5例の報告<sup>6)</sup>もある。

しかしながら、乳児でカサバツハ・メリット現象をきたす血管性腫瘍は乳児血管腫ではなくKaposiform hemangioendotheliomaあるいはtufted angiomaと考えられている<sup>7)</sup>(CQ6、30参照)。そのためこれらの報告では、静脈奇形や乳児血管腫に血管性腫瘍が混在しているものと考えられ、静脈奇形や乳児血管腫に放射線治療を行うことを支持する報告とは考えにくい。

Schildらの報告<sup>1)</sup>は、対象は症候性の血管腫13例（このうち11例は病理学的にcavernous hemangiomaと診断されているが、古い文献であり、血管性腫瘍と血管奇形が区別されておらず、おそらく混在している）。13症例に対して、6.25-40Gyの放射線治療が施行された。病変は、四肢5例、顔面2例、の他に椎体3例、脳下垂体窩1例、仙骨1例、膀胱1例であり、今回除外すべき臓器病変も含まれている。

これらのうち、2例（下肢1例と顔面1例）がカサバツハ・メリット現象を呈し、治療後に凝固障害（血小板数やフィブリノーゲンで評価されている）が正常化した。ただし、これらの2例は3歳児と5ヶ月児であり、そもそも静脈奇形の症例ではない可能性がある。

四肢、顔面の症例に限定すると、病変縮小は CR2 例、PR4 例、no response1 例であり、症状改善は CR4 例、PR1 例、no response2 例であった。

治療による重大な合併症は、1 例 (14Gy/8fr) で、片側の視力障害を発症した<sup>1)</sup>。

血管性腫瘍あるいは血管奇形の放射線治療後の晩発性合併症として乳癌<sup>8)</sup>、甲状腺癌<sup>9)</sup>、血管肉腫<sup>10)</sup> など悪性腫瘍の発生や、前述した視力障害<sup>1)</sup>や下肢長短縮や関節可動域制限<sup>4)</sup>が問題となっている。

Caldwell らの報告では、血管腫に対する乳児期の放射線治療の晩期合併症として、成人してからのあざや Stewart-Treves 症候群を生じる、そして血管肉腫の発生が認められ、血管肉腫は生存中央値 24 か月、5 年生存率 10%程度であると報告している<sup>10)</sup>。

以上のように、これまでの有効性を示す報告は、対象の診断が定かでなく、適応を明確に示せていない。その一方、放射線治療による晩期合併症の報告も少なくなく、安易に放射線治療を施行するべきではない。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 8 月 14 日

検索式 :

(静脈奇形/TA not 動静脈/TA) or 血管腫-海綿状/TH or 血管腫-静脈性/TH or (静脈/TH and SH=奇形・位置形態異常) and (血液凝固異常/TH or 血液凝固因子/TH or 凝固/TA or 凝血/TA) and (放射線療法/TH or 放射線療法/AL) and PT=会議録除く and DT=1980:2014

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 8 月 14 日

検索式 :

("venous malformation"[TIAB] OR "venous malformations"[TIAB] OR "Venous vascular malformation"[TIAB] OR "Venous vascular malformations"[TIAB] OR "Hemangioma, Cavernous"[MH] OR "venous angioma"[TIAB] OR "Veins/abnormalities"[MH]) AND ("Blood Coagulation Disorders"[MH] OR "Blood Coagulation Factors"[MH] OR coagulopathy[TIAB] OR coagulation[TW]) AND ("Radiotherapy"[MH] OR "radiotherapy"[SH] OR "radiation effects"[SH] OR radiotherapy[TIAB] OR radiotherapies[TIAB] OR radiation[TIAB]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2014/09/30"[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 8 月 14 日

検索式 :

#1 venous near/1 malformation:ti,ab,kw or venous near/1 malformations:ti,ab,kw or "hemangioma, cavernous":ti,ab,kw or "cavernous hemangioma":ti,ab,kw or "venous angioma":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 MeSH descriptor: [Veins] explode all trees and with qualifier(s): [Abnormalities - AB]

#3 #1 or #2

#4 "coagulation" or coagulopathy (Word variations have been searched)

#5 #3 and #4 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

#### 文献

- 1) Schild, S.E., et al. Radiotherapy for large symptomatic hemangiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(3):729-35.
- 2) Mitsuhashi, N., et al. Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39(2):467-73.
- 3) Ogino, I., et al. Radiation therapy for life- or function-threatening infant hemangioma. Radiology 2001;218(3):834-9.
- 4) Miller J.G, C.I. Orton. Long term follow-up of a case of Kasabach-Merritt syndrome successfully treated with radiotherapy and corticosteroids. Br J Plast Surg. 1992;45(7):559-61.
- 5) Frevel T, Rabe H, Uckert F, Harms E. Giant cavernous haemangioma with Kasabach-Merritt syndrome: a case report and review. Eur J Pediatr. 2002;161(5):243-6.
- 6) Stringel G, S. Mercer. Giant hemangioma in the newborn and infant. Complications and management. Clin Pediatr (Phila). 1984;23(9):498-502.
- 7) Enjolras O, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. J Pediatr. 1997;130(4):631-40.

- 8) Lundell M, et al. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. Radiat Res. 1996;145(2):225-30.
- 9) Haddy N, et al. Thyroid adenomas and carcinomas following radiotherapy for a hemangioma during infancy. Radiother Oncol. 2009;93(2):377-82.
- 10) Caldwell J.B., et al. Cutaneous angiosarcoma arising in the radiation site of a congenital hemangioma. J Am Acad Dermatol. 1995;33(5 Pt 2):865-70.

### 資料3 - D 巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変） その他(レジストリ、患者会との交流記録)

#### 難病プラットフォーム

<http://www.raddarj.org>

HOME > レジストリ組 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

**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**

厚生労働省の「難治性疾患政策研究事業」

難治性疾患政策研究事業は、難病の診療体制の構築、疫学研究、普及啓発、診断基準、診断ガイドラインの作成、小児成人期移行医療などを推進し、関連研究やデータベースなどとの連携を図っています。

項目	内容
事業名	難治性疾患政策研究事業
課題名	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
研究代表者名	秋田定伯
研究代表者機関名	福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座
対象疾患	血管腫、血管奇形
レジストリ名	全医疫学調査
レジストリの目的	患者数や患者分布の把握
レジストリの概要	当時、2009年1月～2011年12月までの間に85施設で診療を行った血管腫・血管奇形患者3681例中の難病候補者で医療受給を新たに受ける患者
調査項目	性別、生年月日、住所、現在通院している医療機関の種別、出身地、既往歴、合併症、病歴、治療歴、重症度、経過、機能予後、生命予後

研究課題名	研究代表者名	レジストリ名	対象疾患
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	秋田定伯	全国疫学調査	血管腫、血管奇形

#### 第14回 日本血管腫血管奇形学会 2017年7月14日～15日 ホテル華の湯(磐梯熱海温泉、郡山市)

日程表

時間	13日(7月14日)	14日(7月15日)
08:00	受付開始	受付開始
08:30	開会式	開会式
09:00	第1セッション 講演1: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演2: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演3: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第2セッション 講演4: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演5: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演6: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
10:30	第3セッション 講演7: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演8: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演9: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第4セッション 講演10: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演11: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演12: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
12:00	昼食	昼食
13:00	第5セッション 講演13: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演14: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演15: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第6セッション 講演16: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演17: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演18: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
14:30	第7セッション 講演19: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演20: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演21: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第8セッション 講演22: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演23: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演24: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
16:00	第9セッション 講演25: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演26: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演27: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第10セッション 講演28: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演29: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演30: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
17:00	第11セッション 講演31: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演32: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演33: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第12セッション 講演34: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演35: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演36: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
18:00	第13セッション 講演37: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演38: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演39: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第14セッション 講演40: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演41: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演42: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
19:00	第15セッション 講演43: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演44: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演45: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第16セッション 講演46: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演47: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演48: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
20:00	第17セッション 講演49: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演50: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演51: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第18セッション 講演52: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演53: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演54: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
21:00	第19セッション 講演55: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演56: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演57: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第20セッション 講演58: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演59: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演60: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
22:00	第21セッション 講演61: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演62: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演63: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第22セッション 講演64: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演65: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演66: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
23:00	第23セッション 講演67: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演68: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演69: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第24セッション 講演70: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演71: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演72: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
24:00	第25セッション 講演73: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演74: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演75: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第26セッション 講演76: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演77: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演78: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
25:00	第27セッション 講演79: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演80: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演81: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第28セッション 講演82: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演83: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演84: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
26:00	第29セッション 講演85: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演86: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演87: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第30セッション 講演88: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演89: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演90: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
27:00	第31セッション 講演91: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演92: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演93: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第32セッション 講演94: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演95: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演96: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
28:00	第33セッション 講演97: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演98: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演99: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第34セッション 講演100: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演101: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演102: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
29:00	第35セッション 講演103: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演104: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演105: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第36セッション 講演106: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演107: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演108: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
30:00	第37セッション 講演109: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演110: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演111: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第38セッション 講演112: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演113: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演114: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
31:00	第39セッション 講演115: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演116: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演117: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第40セッション 講演118: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演119: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演120: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
32:00	第41セッション 講演121: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演122: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演123: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第42セッション 講演124: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演125: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演126: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
33:00	第43セッション 講演127: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演128: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演129: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第44セッション 講演130: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演131: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演132: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
34:00	第45セッション 講演133: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演134: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演135: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第46セッション 講演136: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演137: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演138: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
35:00	第47セッション 講演139: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演140: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演141: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第48セッション 講演142: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演143: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演144: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療
36:00	第49セッション 講演145: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演146: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演147: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療	第50セッション 講演148: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演149: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療 講演150: 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断と治療

17:05 - 18:50 シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」  
 座長: 高木信介(今給黎総合病院・皮膚科・泌尿器科)  
 長谷部雅八(山台医療センター・形成外科)

- SY-1 患者会の活動について  
河部香織(血管腫・血管奇形の患者会)
- SY-2 患者・家族のより良い未来を目指して  
岡田朋子(混合型血管奇形の会)
- SY-3 患者 first ～交際会から見えてきたもの～  
岡田由美(血管奇形ネットワーク)
- SY-4 皮膚科における血管腫血管奇形の診断について  
長谷部雅八(山台医療センター・形成外科)
- SY-5 鹿児島大学における血管腫血管奇形外来  
井上政司(鹿児島大学放射線診断科)

#### 資料4 - A 巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）診断基準

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

#### (I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

#### 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

#### (II)細分類

##### 巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)診断基準

頸部顔面又は四肢に画像検査上病変を確認することは必須である。2の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、1あるいは3を加えて診断される。

巨大の定義は、頸部顔面においては患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものとする。

#### 1. 理学的所見

血管の拡張や蛇行がみられ、拍動やスリル(シャントによる振動)を触知し、血管雑音を聴取する。

#### 2. 画像検査所見

超音波検査、MRI検査、CT検査、動脈造影検査のいずれかにて動静脈の異常な拡張や吻合を認め、病変内に動脈血流を有する。頸部顔面では少なくとも1つの病変は患者の手掌大以上である。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものである。

#### 3. 病理所見

明らかな動脈、静脈のほかに、動脈と静脈の中間的な構造を示す種々の径の血管が不規則に集簇している。中間的な構造を示す血管の壁では弾性板や平滑筋層の乱れがみられ、同一の血管のなかでも壁の厚さはしばしば不均一である。また、毛細血管の介在を伴うこともある。

## 資料4 B 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)重症度分類

### <重症度分類>

~ のいずれかを満たすものを対象とする。

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にすべき点

0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がとみにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である

4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助 が必要である	通常歩行、食事、身だしなみ の維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護 は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護 と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする 状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。



## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

- 025dBHL 未満(正常)
- 125dBHL以上40dBHL未満(軽度難聴)
- 240dBHL以上70dBHL未満(中等度難聴)
- 370dBHL以上90dBHL未満(高度難聴)
- 490dBHL以上(重度難聴)

500、1000、2000Hzの平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満。

下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

## 出血

0. 症候なし
1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、又は、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

## 感染

0. 症候なし
1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

## 資料4 - C 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)診療ガイドライン

関連 C Q のみを下記に記す。総説、作成方法、チーム構成は website 参照 <http://www.marianna-u.ac.jp/va/files/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%202017.pdf#view=FitV>

- CQ 1 .(新規 CQ) 動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？
- CQ 2 .(旧 CQ 10 改訂) 動静脈奇形の切除に際して植皮による創閉鎖は皮弁による再建よりも再発(再増大)が多いか？

- CQ 3 .(旧 CQ 25 改訂) 動静脈奇形の流入血管に対する近位(中枢側)での結紮術・コイル塞栓術は有効か？  
 CQ 4 .(旧 CQ 26 改訂) 動静脈奇形に対する切除術前塞栓療法の実施時期として、適当なのはいつか？  
 CQ 5 .(新規 CQ) 顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？  
 CQ 6 .(新規 CQ) 手指の動静脈奇形の適切な治療は何か？

<b>CQ 1: 動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？</b>		解説 一次スクリーニングの結果、pubmed で 92 文献、医中誌で 3 文献、コク
<b>推奨文：</b> 動静脈奇形に対する血管内治療あるいは手術の治療開始時期は、症状の進行期や進展範囲に応じて合併症リスクとも照らし合わせて個別に判断が必要である。		
<b>推奨の強さ</b>	2 (弱い)	
<b>エビデンス</b>	D (非常に弱い)	

ラン・ライブラリーで 27 文献が抽出され、二次スクリーニングの結果、pubmed から 37 文献、医中誌から 3 文献が抽出された。しかし、すべての文献が観察研究あるいは症例集積研究であるため、エビデンスの強さとしては「D (非常に弱い)」となる。

実際に AVM の治療開始時期自体を評価項目とした報告はなく、一部の文献で、考察中に治療開始時期に関する見解が記述される程度であった。従って、治療開始時期の妥当性について客観的に検討することは困難なため、各文献における対象患者の年齢、部位、症状、病期、治療の奏効度や合併症頻度などから一定の目安が得られないか推察した。

AVM の治療に関する報告では、基本的に有症状の AVM が対象となっており、無症状の時期は治療を保留(経過観察)できる。しかし、AVM は、しばしば放置すると進行するため、症状の病期に応じて適切な時期に治療を開始することが重要と思われる。また、症状が進行するほど、治療の奏効率は低下し、合併症率が高い傾向があるため、症例が集中する特定の小児専門施設からの報告では、比較的「早期」あるいは「軽症」の段階で進行を待たずに早期治療介入すべきとする意見もある<sup>1, 2)</sup>。

限局性病変であれば、早期に治療を行うことで根治が得られる可能性がある<sup>3)</sup>。血管内治療の中では、エタノール塞栓術の奏効(治癒)率が高い傾向があるが、同時に合併症率も高いため、益と害が拮抗する<sup>4, 5)</sup>。手術では、限局性病変では完全切除ができれば再発が少ないが、術後の瘢痕・変形や機能障害など害の部分についての議論は少ない<sup>2)</sup>。一方、びまん性病変に治療を行った場合は血管内治療・手術いずれも再発・残存など奏効の限界や機能障害など治療リスクがより高くなり、益よりも害が上回る可能性がある<sup>5)</sup>。特に小児においては、このような侵襲的治療を受け入れる精神的な準備が整っていないことも考慮すべきである<sup>6)</sup>。

以上の考察から、現時点で AVM の治療開始時期について明確な目安の推奨を与えることはできず、症状の進行期や進展範囲に応じて合併症リスクとも照らし合わせて個別に判断が必要であると考えられた。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2014 年 8 月 26 日

検索式 :

(@動静脈奇形/TH or 動静脈奇形/TA or "arteriovenous malformation"/TA) and (切除/TA or 塞栓/TA or SH=治療,外科的療法 or 摘出/TA or 遮断/TA or 手術/TA) and (治療開始/TA or 治療時期/TA or 治療成績/TH or 年齢因子/TH or 縦断研究/TH or 成績/TA) and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12) or 小児/TH or 小児/TA) and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1980:2014

検索 DB : PubMed

検索日 : 2014 年 8 月 26 日

検索式 :

("Arteriovenous Malformations"[MH:noexp] OR "arteriovenous malformations"[TI]) AND ("Embolization, Therapeutic"[MH] OR mbolization[TIAB] OR resection[TIAB] OR excision[TIAB] OR "Arteriovenous Malformations/surgery"[MAJR:noexp]) AND ("Infant"[MH] OR "Child"[MH] OR infantile[TIAB] OR pediatric[TIAB] OR children[TIAB] OR "Age Factors"[MH:noexp]) AND ("Treatment Outcome"[MH] OR "Cohort Studies"[MH] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (1980[PDAT] : 2014[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 1 月 29 日

検索式 :

#1 "arteriovenous malformation":ti,ab,kw or "arteriovenous malformation":ti,ab,kw or "AVMs":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 embolization\* or \*ectomy or "resection" or "excision" or "surgery" (Word variations have been searched)

#3 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

#### 文献

- 1) Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, et al. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(4):1185-94.
- 2) Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, et al. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(3):643-54.
- 3) Richter GT, Suen J, North PE, et al. Arteriovenous malformations of the tongue: a spectrum of disease. *Laryngoscope.* 2007;117(2):328-35.
- 4) Hyun D, Do YS, Park KB, et al. Ethanol embolotherapy of foot arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 2013;58(6):1619-26.
- 5) Park KB, Do YS, Kim DI, et al. Predictive factors for response of peripheral arteriovenous malformations to embolization therapy: analysis of clinical data and imaging findings. *J Vasc Interv Radiol.*2012;23(11):1478-86.
- 6) Wu JK, Bisdorff A, Gelbert F, et al. Auricular arteriovenous malformation: evaluation, management, and outcome. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(4):985-95.

**CQ 2 : 動静脈奇形の切除に際して植皮による創閉鎖は皮弁による再建よりも再発(再増大)が多いか?**

<b>推奨文：</b> 植皮による創閉鎖では皮弁による再建と比較して動静脈奇形の再発（再増大）が多いかは明らかでない。	
<b>推奨の強さ</b>	<b>2（弱い）</b>
<b>エビデンス</b>	<b>D（非常に弱い）</b>

#### 解説

キーワードから検索された文献数は医中誌が 40 篇、PubMed が 75 篇、Cochrane が 0 篇であった。そのうち二次スクリーニングで抽出された文献は 39 編であった。ある程度の大きさを持つ動静脈奇形は、切除後の再建が必要であり、一般的な組織欠損の再建方法に準じて、植皮による創閉鎖または皮弁による再建が選択される。動静脈奇形の切除後再建について論じた報告は渉猟し得た限りにおいて全て記述研究（症例報告または症例集積研究）であった。従って、全ての文献のエビデンスレベルは D「非常に弱い」となる。

動静脈奇形切除後に、遊離皮弁による再建が再発または再増大を抑制するという、いわゆる regulating flap<sup>1, 2)</sup>の概念が提唱されている。しかし、遊離皮弁<sup>2-23)</sup>およびその他各種皮弁<sup>3, 5, 11, 14, 24-35)</sup>が、植皮<sup>7, 9, 36-38)</sup>に比して明らかに再発または再増大を抑制するか比較検討した報告はない。

動静脈奇形切除後の再発または再増大に関する今日の知見<sup>1, 2, 25, 39)</sup>では、動静脈奇形を完全切除できるか否かが重要であり、完全切除が困難な症例においては、残存病変内の血行動態が再発および再増大に寄与しており、血流の豊富な皮弁によってそれを抑制できるという報告もある。

#### 文献検索式

検索 DB：医中誌 Web

検索日：2015 年 8 月 11 日

検索式：

(@動静脈奇形/TH or 動静脈瘻/TH) and (皮膚移植/TH or 植皮/AL or 創閉鎖/TA or 創閉鎖法/TH or 外科的皮膚弁/TH or 皮弁/AL) and PT=会議録除く and DT=1980:2014

検索 DB：Pubmed

検索日：2015 年 8 月 11 日

検索式：

("Arteriovenous Malformations/surgery"[MH:noexp] OR "Arteriovenous Fistula/surgery"[MH]) AND ("surgical flaps"[TW] OR "skin transplantation"[TW] OR "Surgically-Created Structures"[MH] OR "skin grafting"[TIAB]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2014/09/30"[PDAT])

検索 DB：Cochrane Library

検索日：2015 年 8 月 11 日

検索式：

#1 “arteriovenous malformation”:ti,ab,kw or “arteriovenous malformations”:ti,ab,kw or “arteriovenous fistula”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 “surgical flap” or “surgical flaps” or “skin transplantation” or “Surgically-Created Structures” or “skin grafting”

(Word variations have been searched)

#3 #1 and #2

## 文献

- 1) DesPrez JD, Keihn CL, Vlastou C, Bonstelle C. Congenital arteriovenous malformation of the head and neck. *Am J Surg.* 1978;136:424-9.
- 2) Domp Martin A, Labbé D, Barrellier MT, Théron J. Use of a regulating flap in the treatment of a large arteriovenous malformation of the scalp. *Br J Plast Surg.* 1998;51:561-3.
- 3) Yamamoto Y, Ohura T, Minakawa H, Sugihara T, Yoshida T, Nohira K, et al. Experience with arteriovenous malformations treated with flap coverage. *Plast Reconstr Surg.* 1994;94:476-82.
- 4) Hartzell LD, Stack BC, Yuen J, Vural E, Suen JY. Free tissue reconstruction following excision of head and neck arteriovenous malformations. *Arch Facial Plast Surg.* 2009;11:171-7.
- 5) Visser A, FitzJohn T, Tan ST. Surgical management of arteriovenous malformation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:283-91.
- 6) Hong JP, Choi JW, Chang H, Lee TJ. Reconstruction of the face after resection of arteriovenous malformations using anterolateral thigh perforator flap. *J Craniofac Surg.* 2005;16:851-5.
- 7) 光嶋勲, 高橋義雄, 難波祐三郎, 稲川喜一, 岡博昭, 森口隆彦, et al. 動静脈奇形の部位別治療. *形成外科.* 2001;44:665-73.
- 8) Toh S, Tsubo K, Arai H, Harata S. Vascularized free flap for reconstruction after resection of congenital arteriovenous malformation of the hand. *J Reconstr Microsurg* 2000;16:511-7.
- 9) 横尾和久, 西堀公治, 河野鮎子, 石口恒男, 太田敬. 頭頸部動静脈奇形の外科的治療—塞栓術と切除再建術—. *形成外科.* 2009;52:1201-8.
- 10) Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y, Watanabe A, Ishii R. Free perforator flap for the treatment of defects after resection of huge arteriovenous malformations in the head and neck regions. *Ann Plast Surg.* 2003;51:194-9.
- 11) 梶谷典正, 生田義和, 石田治, 望月由. 手の先天性動静脈瘻の治療経験. *形成外科.* 2009;52:1201-8.
- 12) Minami A, Kato H, Hirachi. Complete removal plus dorsalis pedis flap for arteriovenous malformation in the hypothenar region. *J Reconstr Microsurg.* 1998;14:439-43.
- 13) Koshima I, Soeda S, Murashita T. Extended wrap-around flap for reconstruction of the finger with recurrent arteriovenous malformation. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91:1140-4.
- 14) Wójcicki P, Wójcicka K. The treatment of extensive arteriovenous malformations in the head. *Pol Przegl Chir.* 2013;85:83-9.
- 15) Ermer MA, Gutwald R, Schumacher M, Schmelzeisen R, Taschner C. Use of the radial forearm artery for secondary embolization of an extensive life-threatening arteriovenous malformation of the mid-face and anterior skull base – a case report. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;41:258-64.
- 16) Ueda K, Oba S, Nakai K, Okada M, Kurokawa N, Nuri T. Functional reconstruction of the upper and lower lips and commissure with a forearm flap combined with a free gracilis muscle transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;61:e337-40.
- 17) Ninkovic M, Sucur D, Starovic B, Markovic S. Arteriovenous fistulae after free flap surgery in a replanted hand. *J Hand Surg Br.* 1992;17:657-9.
- 18) Nupur B, Vidyasagaran T, Amalorpavanathan J, Balakrishnan TM, Sritharan N. Management of a challenging arteriovenous malformation of the scalp and orbit in a patient with polycystic kidney disease. *Ann Vasc Surg.* 2012;26:1129.e9-11.
- 19) Righi PD, Bade MA, Coleman JJ 3rd, Allen M. Arteriovenous malformation of the base of tongue: case report and literature review. *Microsurgery.* 1996;17:706-9.
- 20) Minagawa T, Itaya Y, Furukawa H. Resection of an arteriovenous malformation of the scalp using a modified tumescent technique. *日形会誌.* 2010;30:87-9.
- 21) 陶山淑子, 中山敏, 福岡晃平, 竹内英二, 橋本政幸, 神納敏夫, et al. 耳介動静脈奇形硬化療法後の耳介壊死に対し前腕皮弁により耳介再建した1例. *日本マイクロ会誌.* 2010;23:311-5.
- 22) 浦山博, 原田猛, 川瀬浩志, 渡辺洋宇. 軟部組織の動静脈奇形・血管腫の外科治療. *小児外科.* 1993-4;25:415-9.
- 23) 山本有平, 杉原平樹, 皆川英彦, 大久保佳子, 林利彦. 超低体温体外循環法を併用した顔面の巨大動静脈奇形の治療経験. *日形会誌.* 1996;16:863-71.
- 24) Hormozi AK, Shafii MR. Supraclavicular flap: reconstructive strategy for massive facial arteriovenous malformations. *J Craniofac Surg.* 2011;22:931-6.

- 25) Hurwitz DJ, Kerber CW. Hemodynamic considerations in the treatment of arteriovenous malformations of the face and scalp. *Plast Reconstr Surg.* 1981;67:421-34.
- 26) Kiyokawa K, Takagi M, Furushima J, Kizuka Y, Inoue Y, Tai Y. Surgical treatment following huge arteriovenous malformation extending from the lower lip to the chin: combination of embolization, total resection, and a double cross lip flap. *J Craniofac Surg.* 2005;16:443-8.
- 27) Thomas WO. Facial arteriovenous malformation managed with ablative surgery and dual rotational flap reconstruction. *South Med J.* 1994;87:1178-82.
- 28) Warwick DJ, Milling MA. Growth of a vascular malformation into a cross-finger flap. *Br J Clin Pract.* 1993;47:48.
- 29) Agir H, Sen C, Onyedi M. Extended lateral supramalleolar flap for very distal foot coverage: a case with arteriovenous malformation. *J Foot Ankle Surg.* 2007;46:310-3.
- 30) Sakurai H, Nozaki M, Sasaki K, Yamaki T, Aiba H, Tohda J, et al. Successful management of a giant arteriovenous fistula with a combination of selective embolization and excision: report of a case. *Surg Today.* 2002;32:189-93.
- 31) 渡邊武夫, 朝戸裕貴, 梅川浩平, 野村紘史, 鈴木康俊. 静脈吻合を付加した逆行性橈側前腕皮弁により再建を行った示指血管奇形の1例. *日形会誌.* 2012;32:335-9.
- 32) 石坂知華, 内藤浩, 秋山和生, 重吉直哉. 下口唇 AVM に verrucous carcinoma を合併した1例. *日形会誌.* 2009;29:7-11.
- 33) 北川信一郎, 城崎和久, 矢島弘嗣, 三井宣夫, 玉井進. 家族内発生した動静脈瘻を伴った血管腫の治療経験. *中部整災誌.* 1997;40:331-2.
- 34) 郡司裕則, 須田和義, 小野一郎, 有賀毅二, 金子史男. Temporoparietal fascial flap で再建した耳介動静脈瘻の1例. *日形会誌.* 1993;13:221-7.
- 35) 藤田敦史, 朝田雅博, 齋藤実, 中村秀美, 花垣博史, 伴政雄, et al. 回転皮弁を用いて治療した先天性頭皮動静脈奇形の1例. *脳外誌.* 2000;9:86-91.
- 36) 中村英子, 鈴木沙和, 今川孝太郎, 赤松正, 宮坂宗男. 耳介動静脈奇形の治療経験. *Skin Surg.* 2014;23:73-8.
- 37) 吉村紫, 水野美幸, 小林忠弘, 大石京介, 前田信太郎, 平野貴士, et al. 頭蓋外動静脈奇形の1例. *皮膚臨床.* 2014;56:1180-3.
- 38) 松崎恭一, 中村雄幸, 田原孝子, 柏英雄, 大島秀男, 惣角卓矢. 耳介に生じた先天性動静脈奇形の治療経験. *耳喉頭頸.* 1995;67:337-41.
- 39) Schultz RC, Hermosillo CX. Congenital arteriovenous malformation of the face and scalp. *Plast Reconstr Surg.* 1980;65:496-501.

**CQ3：動静脈奇形の流入血管に対する近位（中枢側）での結紮術・コイル塞栓術は有効か？**

**推奨文：**

流入血管に対する近位（中枢側）での結紮術・コイル塞栓術は、治療効果が低く再発が多い可能性がある。また、再発時には側副血行路の発達により治療困難となる可能性がある。そのため、原則的には行うべきではないと考えられる。

**推奨の強さ**

2（弱い）：行わないことを弱く推奨する。

**エビデンス**

D（非常に弱い）

**解説**

二次スクリーニングの結果、pubmedで1文献、医中誌で14文献が抽出され、これらを検証した。その結果、いずれも症例報告の文献であった。また、ハンドリサーチで追加された6文献を追加したがいずれも症例集積にとどまる。そのため、本CQにおける文献集合のエビデンスの強さとしては、D「非常に弱」となる。

文献集合のまとめとして、動静脈奇形の流入血管に対する近位結紮・コイル塞栓術により治療したが、以下のように側副血行路が発達し再発した報告（好ましくない状況が生じた症例の報告）が認められ、行わないべきであると考えられるが、上述のごとくエビデンスレベルは低い。

動静脈奇形に対する塞栓術はナイダスの消失が目標であり、可能な限りナイダスあるいはその近傍での塞栓が必要である。流入血管に対し、近位・中枢側で結紮術・コイル塞栓術を施行すると、ナイダスの消失は得られず、複数の側副血行路の発達を招く。多くの場合、側副血行路は細く、複雑で、屈曲蛇行が強く、経カテーテル的治療は困難となることが多い。

Wu JKらは、耳介の動静脈奇形で治療が行われた29例のうち、9例に近位結紮術を施行したが全例が増悪し、8例は耳介切除、もう1例も追加治療を必要としたと報告した。彼らは、以降の経カテーテル的治療が困難になることから、近位結紮術は動静脈奇形の治療選択肢にならないとしている<sup>1)</sup>。

Slaba S.らは、舌に生じた動静脈奇形の25例を検討し、有症状で治療が行われた12例のうち、3例は他施設で同側外頸動脈結紮術が施行され、著明な側副血行路の発達を認めたと報告している<sup>2)</sup>。

その他にも、高拍出性心不全など重篤な合併症を有する肩の動静脈奇形に対し流入動脈結紮術が施行された結果、多数の側副血行路が生じ、症状の再燃を繰り返し、長期にわたる多数回の塞栓術が必要となった症例<sup>3)</sup>、四肢や骨盤の動静脈奇形に対し近位結紮術・塞栓術が施行され、側副血行路が発達し、経カテーテル的治療・直接穿刺硬化療法<sup>4)</sup>の集学的治療により病状を制御しえた3症例<sup>4)</sup>、頭頸部の動静脈奇形に対し外頸動脈結紮術が施行され治療に難渋した複数の報告がある。

陶山らにより、耳介の AVM に対してコイルとゼラチンスポンジにより近位塞栓をしたが再発し、近位で動脈を結紮したがやはり数年後に再発した一例が報告されている<sup>5)</sup>。また、相川らにより、骨盤内の AVM に対して左卵巣動脈、左内腸骨動脈をコイルで塞栓したが、ナイダスの範囲や拡張した動静脈の状態にはほとんど変化がなかったという症例が報告されている<sup>6)</sup>。また、山本らにより、下顎骨の AVM に対して顎動脈、顔面動脈、舌動脈、眼窩動脈などから TAE を施行するも、内頸動脈や椎骨動脈から側副路が発達し、効果的でなかった一例が報告されている<sup>7)</sup>。

以上のように、近位・中枢側での結紮・コイル塞栓術は動静脈奇形の治療として選択しないよう勧められる。ただし、太い動脈と静脈が直接連結する動静脈瘻で、短絡部にカテーテルで直接到達できるような症例では、コイル塞栓による治療も可能である。術前塞栓にもコイルによる近位塞栓が許容されるかもしれないが、適応の決定には慎重であるべきで、将来再発時のカテーテル挿入の余地を残すため、短絡に近い部位での塞栓が望ましい。

#### 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 8 月 11 日

検索式 :

(@動静脈奇形/TH or 動静脈瘻/TH) and ((流入/TA and (血管/AL or 動脈/TA or 動脈/TH)) or 血行路/TA) and (塞栓術/TH or 塞栓/TA or 結紮/AL) and PT=会議録除く and DT=1980:2014

検索 DB : Pubmed

検索日 : 2015 年 8 月 11 日

検索式 :

("Arteriovenous Malformations/therapy"[MH] OR "Arteriovenous Fistula/therapy"[MH]) AND (feeding arteries[TIAB] OR feeding artery[TIAB]) AND ("embolization, therapeutic"[MH] OR "Ligation"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2014/09/30"[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 8 月 11 日

検索式 :

#1 "arteriovenous malformation":ti,ab,kw or "arteriovenous malformations":ti,ab,kw or "arteriovenous fistula":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "feeding arteries" or "feeding artery" (Word variations have been searched)

#3 "Embolization" or "Ligation" (Word variations have been searched)

#4 #1 and #2 and #3 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

#### 文献

- 1) Wu JK, Bisdorff A, Gelbert F, Enjolras O, Burrows PE, Mulliken JB. Auricular arteriovenous malformation: evaluation, management, and outcome. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005;115(4):985-95.
- 2) Slaba S, Herbreteau D, Jhaveri HS, Casasco A, Aymard A, Houdart E, et al. Therapeutic approach to arteriovenous malformations of the tongue. *European radiology*. 1998;8(2):280-5.
- 3) Toker ME, Eren E, Akbayrak H, Numan F, Guler M, Balkanay M, et al. Combined approach to a peripheral congenital arteriovenous malformation: surgery and embolization. *Heart and vessels*. 2006;21(2):127-30.
- 4) Doppman JL, Pevsner P. Embolization of arteriovenous malformations by direct percutaneous puncture. *AJR American journal of roentgenology*. 1983;140(4):773-8.
- 5) 陶山 淑子, 中山 敏, 福岡 晃平, 竹内 英二, 橋本 政幸, 神納 敏夫, et al. 耳介動静脈奇形硬化療法後の耳介壊死に対し前腕皮弁により耳介再建した 1 例. *日本マイクロサージャリー学会誌*. 2010;23(3):311-315.



- 6) 相川 久幸, 沖野 由理子, 山田 康成, 他 動静脈奇形(瘻)の塞栓術の検討. 大分県立病院医学雑誌. 1997;26:77-82.
- 7) 山本 俊郎, 金村 成智, 築谷 康二, 堀 亘孝, 家原 知子, 福島 葉子, et al. 生命危機をもたらした下顎骨動静脈奇形に対する低体温心肺停止下直接栓塞術. 京都府立医科大学雑誌. 1999;108(9):981-994.

**CQ4：動静脈奇形に対する切除術前塞栓療法の実施時期として、適当なのはいつか？**

**推奨文：**

切除術の適切な実施時期は、塞栓後 3 日（72 時間）以内が推奨される。間隔が長期になると、塞栓した血管の再開通、側副血行路の発達が生じ、術中大量出血の危険が高まる可能性がある。また塞栓後に病変の増大をきたし手術が困難になる報告がある。

<b>推奨の強さ</b>	<b>2（弱い）</b>
<b>エビデンス</b>	<b>D（非常に弱い）</b>

**解説**

罹患部位や病変の範囲によっても治療方法が異なり、一概に治療方法を述べることは困難であるが、頭頸部領域の動静脈奇形では術前塞栓が有用であった論文が散見された。

二次スクリーニングの結果、pubmed で 10 文献、医中誌で 3 文献が評価対象となった。これらスクリーニング作業で選抜された文献は全て「症例報告」もしくは「症例集積」であり、エビデンスの強さとしては「D（とても弱い）」となる。術前塞栓のタイミングや出血量の記載についても、文献によって様々である。一定の結論を導き出すことは難しいが、術前塞栓のタイミングおよび出血量に対し具体的な記載のある報告として、Deng ら<sup>1)</sup>は 16 例の顎顔面 AVM に対し 48-72 時間以内の術前塞栓を施行し、全例で出血量 200ml 以下であり合併症は生じなかったとしている。Erdmann ら<sup>2)</sup>は頭頸部の動静脈奇形 4 例を術前塞栓し、24 時間以内に手術を行った。3 症例で 100ml 以下の出血量で切除可能であった。塞栓後の炎症により切除が困難になるのを防ぐために、72 時間以内での切除を推奨している。

その他の報告においても術中もしくは術数日前までに塞栓を行い、出血量減少もしくは良好な長期成績を得たとの報告がなされている。合併症はない、もしくは軽微であったとする報告がほとんどであるが、比較的重篤な合併症として Goldberg ら<sup>3)</sup>は 3 例の眼窩 AVM において 2 例で一過性の視力障害があったと報告している。

塞栓物質や塞栓部位にもよるが、術前塞栓療法 of 適切な実施時期に影響を与える因子として、目的血管の再開通や側副血行路の発達、手術を困難にする塞栓後の腫張や反応性変化が挙げられる。これらの影響を避けるために塞栓後 72 時間以内という比較的早期の切除術を支持する報告が多い。臨床的にも長期間の間隔をおくことに利点はなく、塞栓後 72 時間以内での切除を推奨することは妥当であると思われる。

結論として、少なくとも手術数日前までに施行する血管塞栓術は少ない合併症で良好な出血コントロールが得られる可能性があると考えられるものの、これを支持するに足る十分なエビデンスは示されていない。

## 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2015 年 8 月 12 日

検索式 :

(@動静脈奇形/TH or 動静脈瘻/TH) and ((塞栓術/TH and 術前/AL) or 術前塞栓/TA) and PT=会議録除く and DT=1980:2014

検索 DB : PubMed

検索日 : 2015 年 8 月 12 日

検索式 :

("Arteriovenous Malformations/therapy"[MH:noexp] OR "Arteriovenous Fistula/therapy"[MH]) AND ("Preoperative Care"[MH] OR preoperative[TIAB] OR "Time Factors"[MH]) AND ("Embolization, Therapeutic"[MH] OR embolotherapy[TIAB] OR embolization[TIAB]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2014/09/30"[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 8 月 12 日

検索式 :

#1 "arteriovenous malformation":ti,ab,kw or "arteriovenous malformations":ti,ab,kw or "arteriovenous fistula":ti,ab,kw  
(Word variations have been searched)

#2 "embolization":ti,ab,kw or "embolotherapy":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 preoperat\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 #1 and #2 and #3 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

## 文献

- 1) Deng W, Huang D, Chen S, Zhang X, Li X, Li J, Chen Management of high-flow arteriovenous malformation in the maxillofacial region. J Craniofac Surg 2010; 21(3):916-9
- 2) Erdmann MW, Jackson JE, Davies DM et al. Multidisciplinary approach to the management of head and neck arteriovenous malformations. Ann R Coll Surg Engl 1995;77(1):53-9
- 3) Goldberg RA, Garcia GH, Duckwiler. Combined embolization and surgical treatment of arteriovenous malformation of the orbit. Am J Ophthalmol 1993; 116(1):17-25

## CQ5：顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？

### 推奨文：

手術単独療法は勧められないが、血管内塞栓術（硬化療法を含む）との併用は症例によっては勧められる。

放射線治療は勧められない。

血管内塞栓術（硬化療法を含む）は、単独ないし術前療法として勧められる。

推奨の強さ	2（弱い）
エビデンス	D（非常に弱い）

### 解説

顎骨の動静脈奇形(AVM)は、稀な疾患で、文献の大半は少数例の症例報告で一部の専門施設から症例集積が散見される。10例以上の症例集積を報告した文献は、PubMed検索では5本しかない<sup>1-5)</sup>。他治療と比較したコホート研究や無作為比較試験はなく、その有効性について高いエビデンスはない。

顎骨の動静脈奇形は、上顎、下顎、あるいはその両方に起こり、乳歯がぬける10歳前後に口腔内の大量出血で発症することが多いが、軟部組織の腫脹などで発見される場合もある。

Perskyらは、顎骨AVM26例に対して、塞栓術単独で根治42%、改善16%、症状安定23%が得られたとしている<sup>1)</sup>。Liuらは、25例に対して経動脈的ないし経静脈的塞栓術単独または、搔破術との組み合わせで治療して、解剖的治癒14例、臨床的治癒21例と報告している<sup>2)</sup>。Chenらは、15例に対して、Bone Wax Packing (BWP) 単独 4例、経動脈的塞栓術(TAE) + BWP 3例、TAE + 切除 4例、TAE + 放射線治療 + 切除 4例を行い、臨床的治癒 14例と報告している<sup>4)</sup>。

顎骨の動静脈奇形の治療方法としては、以下のものが考えられる。

#### A：手術療法

A - 1：切除再建術

A - 2：搔破術

A - 3：Bone Wax Packing

#### B：血管内塞栓術（硬化療法を含む）

B - 1：経動脈的塞栓術

B - 2：経静脈的塞栓術

B - 3：直接穿刺による塞栓術

#### C：AとBの組み合わせ

## D：放射線療法

文献的には、Bの血管内塞栓術（硬化療法を含む）単独か、それに続く手術療法に関するものがほとんどで、手術単独療法の症例集積はなく、放射線療法を併用した症例集積は1本のみであった<sup>4)</sup>。手術単独療法と放射線療法は一般的には勧められないと判断された。血管内塞栓術は、施設や症例によって経動脈的、経静脈的、直接穿刺などの様々なアプローチが、ときには組み合わせて行われている。塞栓物質に関しては、PVA やゼルフォームは再開通が起こるため術直前の補助療法としての塞栓術に用いられ、長期の閉塞効果を期待する場合は、術前、単独療法いずれの場合もシアノアクリレート系の液体塞栓物質が有効と考えられる<sup>6, 7, 3)</sup>。経静脈的塞栓術の場合には、コイルが多く用いられる。最近では、非接着性の液体塞栓物質である Onyx を用いた経動脈的塞栓術で良好な結果を得たとの報告がある<sup>8, 9)</sup>。硬化療法に関しては、エタノールを用いた単独療法の症例集積があり、比較的良好な結果を報告している<sup>10)</sup>。塞栓術の合併症としては、感染や骨壊死の頻度が高く、特に直接穿刺や出血により外界との交通のできた病変に、異物である塞栓物質を注入した場合に起こりやすいと考えられる。手術治療には、上記のような種類があり、主に血管内塞栓術に続いて行われている。血管内治療の進歩によって、血管内塞栓術のみによってコントロールできる病変も増えてきているので、少なくとも最初から侵襲の大きい切除再建術を行うのは避けるべきである。

以上のように、血管内塞栓術には施設や症例によりさまざまなアプローチや、塞栓物質があり、手術方法にもさまざまなものがある。これらが組み合わせて行なわれる場合もあるので、顎動静脈奇形の治療は専門施設で集学的診療のもとに、熟練者により行われるべきである。

### 文献検索式

検索 DB：医中誌 Web

検索日：2015年8月12日

検索式：

(@動静脈奇形/TH or 動静脈瘻/TH) and (顎/TH or 顎/TA) and PT=会議録除く and DT=1980:2014

検索 DB：PubMed

検索日：2015年8月12日

検索式：

("Arteriovenous Malformations/therapy"[MH:noexp] OR "Arteriovenous Fistula/therapy"[MH]) AND ("jaw"[MH] OR "Jaw Abnormalities"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2014/09/30"[PDAT])

検索 DB：Cochrane Library

検索日：2015年8月12日

検索式：

#1 "arteriovenous malformation":ti,ab,kw or "arteriovenous malformations":ti,ab,kw or "arteriovenous fistula":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "jaw" (Word variations have been searched)

#3 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

### 文献

- 1) Persky MS, Yoo HJ, Berenstein A. Management of vascular malformations of the mandible and maxilla. Laryngoscope. 2003;113:1885-92.

- 2) Liu DG, Ma XC, Zhao FY, Zhang JG. A preliminary study of angiographic classification and its correlation to treatment of central arteriovenous malformation in the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:473-80.
- 3) Rodesch G, Soupre V, Vazquez MP, Alvarez H, Lasjaunias P. Arteriovenous malformations of the dental arcades. The place of endovascular therapy: results in 12 cases are presented. *J Craniomaxillofac Surg* 1998;26:306-13.
- 4) Chen W, Wang J, Li J, Xu L. Comprehensive treatment of arteriovenous malformations in the oral and maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1484-8.
- 5) Chen WL, Ye JT, Xu LF, Huang ZQ, Zhang DM. A multidisciplinary approach to treating maxillofacial arteriovenous malformations in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:41-7.
- 6) Churojana A, Khumtong R, Songsaeng D, Chongkolwatana C, Suthipongchai S. Life-threatening arteriovenous malformation of the maxillomandibular region and treatment outcomes. *Interv Neuroradiol* 2012;18:49-59.
- 7) Liu D, Ma XC. Clinical study of embolization of arteriovenous malformation in the oral and maxillofacial region. *Chin J Dent Res* 2000;3:63-70.
- 8) Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Orbach DB, Kaban LB, Rabinov JD. Transarterial embolization of mandibular arteriovenous malformations using ONYX. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1504-10.
- 9) Fifi J, Niimi Y, Berenstein A. Onyx embolization of an extensive mandibular arteriovenous malformation via a dual lumen balloon catheter: a technical case report. *J Neurointerv Surg* 2013;5:e5.
- 10) Fan XD, Su LX, Zheng JW, Zheng LZ, Zhang ZY. Ethanol embolization of arteriovenous malformations of the mandible. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1178-83.

## CQ6：手指の動静脈奇形の適切な治療は何か？

### 推奨文：

塞栓術あるいは硬化療法は疼痛などの症状緩和が得られるため有効だが、手指壊死や神経障害のリスクがあるため十分な検討を要する。外科的切除において、部分切除は増大の可能性が高いため、全切除を推奨する。時に手指切断に至ることがある。

推奨の強さ

2（弱い）

エビデンス

D（非常に弱い）

### 解説

一次スクリーニングの結果、pubmedで38文献、Cochraneで16文献、医中誌で35文献が検索されたが、二次スクリーニングで検索した結果、透析におけるAV shuntや手指以外に認めるAVMなどが多く見られた。最終的に評価対象として残った文献は10文献であり3文献は症例集積、7文献は症例報告でありエビデンスレベルは極めて低く（D:非常に弱）となる。

手指に認めるAVMは治療に困難をきたすことが多く、特にAVMが指から手掌に広がる場合は治療効果が得られにくい。また、AVMが指に限局している場合は治療後に合併症が出る可能性が高い<sup>1)</sup>。治療にあたっては形成外科・血管外科・放射線科など複数科に渡り治療に臨むことが好ましい<sup>2)</sup>。術前検査には3D-CTAが有用である<sup>3)</sup>。塞栓療法では根治は難しく疼痛などの症状緩和を目的に症状を認める部位にのみ行うほうが良い<sup>4)</sup>。また、塞栓後に再増大することがあるので定期的に経過をfollowし、症状出現するたびに繰り返し塞栓を行うとよい<sup>2)</sup>。根治となると切除術だが部分切除をおこなうと再増大の可能性が高く、全切除を推奨する<sup>5-7)</sup>。ときに再建術を必要とするが、場合により手指切断に至ることがある。その際、術前塞栓または硬化療法は有効である<sup>8)</sup>。駆血帯を使用できる手指において手術前塞栓療法がどのような場合に有用かどうかについては今回の調査では不明である。

### 文献検索式

検索DB：医中誌 Web

検索日：2015年8月12日

検索式：

(@動静脈奇形/TH or 動静脈瘻/TH) and (手指/TH or 手指関節/TH or 手指/TA or 指骨/TH) and PT=会議録除く and DT=1980:2014

検索DB：PubMed

検索日：2015年8月12日

検索式：

("Arteriovenous Malformations/therapy"[MH:noexp] OR "Arteriovenous Fistula/therapy"[MH]) AND ("Hand"[MH] OR

"Fingers"[TIAB] OR "Finger Joint"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] :  
"2014/09/30"[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 8 月 12 日

検索式 :

#1 "arteriovenous malformation":ti,ab,kw or "arteriovenous malformations":ti,ab,kw or "arteriovenous fistula":ti,ab,kw  
(Word variations have been searched)

#2 "fingers":ti,ab,kw or "thumb":ti,ab,kw or "hands":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

#### 文献

- 1) Park HS, Do YS, Park KB, Kim DI, Kim YW, Kim MJ, et al. Ethanol embolotherapy of hand arteriovenous malformations. J Vasc Surg. 2011;53:725-31.
- 2) Park UJ, Do YS, Park KB, Park HS, Kim YW, Lee BB, et al. Treatment of arteriovenous malformations involving the hand. Ann Vasc Surg. 2012;26:643-8.
- 3) 日比野直仁, 浜田佳孝, 合田有一郎, 遠藤健次, 安井夏生, 笠井時雄, et al. 動脈移植により手関節部から固有指部にかけて再建を行った動静脈奇形(AVM)症例. 日本マイクロサージャリー学会誌. 2008;18:78-82.
- 4) Widlus DM, Murray RR, White RI Jr, Osterman FA Jr, Schreiber ER, Satre RW, et al. Congenital arteriovenous malformations: tailored embolotherapy. Radiology. 1988;169:511-6.
- 5) Hattori Y1, Doi K, Kawakami F, Watanabe M. Extended wrap-around flap for thumb reconstruction following radical excision of a congenital arteriovenous fistula. J Hand Surg Br. 1998;23:72-5.
- 6) 杉岡敏博, 砂川融, 鈴木修身, 來嶋也寸無, 越智光夫. 手指に発生した動静脈奇形(AVM)の手術経験. 日本手の外科学会雑誌. 2008;24:940-943
- 7) 古屋 隆俊, 中澤達 示指先天性動静脈奇形の一手術例. 脈管学. 2009;49:430-433.
- 8) Moore JR, Weiland AJ. Embolotherapy in the treatment of congenital arteriovenous malformations of the hand: a case report. J Hand Surg Am. 1985;10:135-9.

#### 資料 4 - D 巨大動静脈奇形 (頸部顔面又は四肢病変) その他(レジストリ、患者会との交流記録)



# 難病プラットフォーム

<http://www.raddarj.org>

HOME > レジストリ研 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

## 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

項目	内容
事業名	難治性疾患政策研究事業
課題名	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
研究代表者名	秋田定伯
研究代表者機関名	福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座
対象疾患	血管腫、血管奇形
レジストリ名	全匠疫学調査
レジストリの目的	患者数や患者分布の把握
レジストリの概要	当時、2009年1月～2011年12月までの間に85施設で診療を行った血管腫・血管奇形患者3681例中の難病候補者で医療受給を新たに受ける患者
調査項目	性別、生年月日、住所、現在通院している医療機関の種別、出身地、既往歴、合併症、現病歴、治療歴、重症度、経過、機能予後、生命予後

### 厚生労働省の「難治性疾患政策研究事業」

難治性疾患政策研究事業は、難病の診療体制の構築、疫学研究、普及啓発、診断基準、診断ガイドラインの作成、小児成人期移行医療などを推進し、関連研究やデータベースなどとの連携を図っています。

研究課題名	研究代表者名	レジストリ名	対象疾患
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	秋田定伯	全国疫学調査	血管腫、血管奇形

### 第14回 日本血管腫血管奇形学会 2017年7月14日～15日 ホテル華の湯(磐梯熱海温泉、郡山市)

日程表		
時間	14日 (7月14日) (祝)	15日 (7月15日) (祝)
7:00	受付開始	受付開始
8:00	開会式 開会挨拶(秋田定伯) 会歌斉唱 開会宣言(秋田定伯)	開会式 開会挨拶(秋田定伯) 会歌斉唱 開会宣言(秋田定伯)
9:00	第1セッション 第1分科会(血管腫) 第2分科会(血管奇形)	第1セッション 第1分科会(血管腫) 第2分科会(血管奇形)
10:00	第2セッション 第3分科会(リンパ管腫)	第2セッション 第3分科会(リンパ管腫)
11:00	第3セッション 第4分科会(リンパ管腫症)	第3セッション 第4分科会(リンパ管腫症)
12:00	昼食	昼食
13:00	第4セッション 第5分科会(リンパ管腫症)	第4セッション 第5分科会(リンパ管腫症)
14:00	第5セッション 第6分科会(リンパ管腫症)	第5セッション 第6分科会(リンパ管腫症)
15:00	第6セッション 第7分科会(リンパ管腫症)	第6セッション 第7分科会(リンパ管腫症)
16:00	第7セッション 第8分科会(リンパ管腫症)	第7セッション 第8分科会(リンパ管腫症)
17:00	シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」 座長：高木信介(今給野総合病院・皮膚科) 副座長：長谷部英八(仙台医療センター 形成外科)	シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」 座長：高木信介(今給野総合病院・皮膚科) 副座長：長谷部英八(仙台医療センター 形成外科)
18:00	懇親会	懇親会
19:00	閉会式	閉会式
20:00	退会	退会

資料

## 5 - A クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 診断基準

### < 診断基準 >

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にてクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

#### (I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

#### 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

## (II) 細分類

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群診断基準

四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するもの。

必須所見

1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形。
2. 混合型脈管奇形の同肢又は対側肢の骨軟部組織の片側肥大症。
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像又は病理)上不明であるものは除外。
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外。
5. 明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)は対象から除外。

## 参考事項

1. 毛細血管奇形、静脈の異常(二次性静脈瘤を含む)、一肢の骨・軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い。
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。
3. 合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することがある。
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの。
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照。

## 6. 静脈奇形の診断は以下により得られる。

画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。

### 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のいずれかで、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。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

### 2. 理学的所見

腫瘍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。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、拳上あるいは駆血解除により虚脱する。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。

### 3. 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。

## 7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる。

生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認め、かつ5の(a)、(b)又は(c)を満たす病変。

### 1. 理学的所見

圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める。

### 2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めない。

### 3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

### 4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定されること

### 5. 補助所見

(a) 理学的所見

- ・深部にあり外観上明らかでないことがある。
- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇シカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b) 病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状剖面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c) 嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼称されている病変。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消褪を認めないもの

### 資料5 - B クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 重症度分類

<重症度分類>

、 のいずれかを満たすものを対象とする。

modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点	
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がとみにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

## 出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

## 感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

## 資料5 - C クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群 診療ガイドライン

関連 C Q のみを下記に記す。総説、作成方法、チーム構成は website 参照 <http://www.marianna-u.ac.jp/va/files/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%202017.pdf#view=FitV>

CQ 2 1 .( 新規 CQN 8 ) 血管奇形や症候群で見られる患肢の過成長に対する対応としてどのようなものがあるか？

<b>CQ 2 1: 脈管奇形や症候群で見られる患肢の過成長に対する対応としてどのようなものがあるか？</b>		解説 検索の結果、一次スクリーニングで欧文40文献、邦文4文献が検索された。この
<b>推奨文：</b> 脚長差が比較的小さい場合には補高による対処が推奨される。大きい場合には、側彎などにより歩行障害を生じるため成長期には骨端線閉鎖を目的とした外科的治療が行われる。追加の方法として大腿骨や脛骨の短縮術が施行されることもある。健側の骨延長術が脚長差の是正に有効であるとされる。		
<b>推奨の強さ</b>	2 (弱い) : 行うことを弱く推奨する。	
<b>エビデンス</b>	D (非常に弱い)	

うち欧文 17 文献、邦文 4 文献が二次スクリーニングにより抽出された。患肢の過成長に対する対応に関しては、脚長差に対する対応、軟部組織の肥大に対する対応がそれぞれ論じられているが、いずれも症例報告、あるいは総説中で有効性を言及するにとどまるものであった。したがってエビデンスレベルは“非常に弱い”とし、推奨度は“弱い”とした。

患肢肥大を特徴とする症候群の代表的なものとしてクリッペル・トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群がある。脈管奇形が原因の患肢の過成長への対応を報告した論文のほとんどはこれらの疾患についてのものであった。以下、部位ごとに文献上の報告について記載を加える。

## 下肢

下肢の過成長に対する治療の文献的報告は、その多くが脚長差からくる障害を予防することを目的としていた。その他、特に足部の病変に対する加療について文献的報告が認められた。

### 1) 脚長差の是正について

下肢脚長差が 2cm 以下であれば補高の使用により脚長差や構築性側彎への対処が可能であるとされる<sup>1-5)</sup>。脚長差が 2cm 以上では有意な歩行困難や姿勢異常、対側の代償性変化が生じやすく、非生理的な歩行につながり非可逆的な障害をもたらされるため、脚長差是正のための外科的な治療を考慮するべきであるとされる<sup>1-5)</sup>。手術時期の決定には長尺撮影が有用で<sup>6)</sup>、術前の検査としては、定期的な下肢長尺撮影と CT による下肢長の計測が有効であると報告されている<sup>2)</sup>。外科的な治療としては以下のものが報告されている。

## 過成長した患側肢に対する治療

Jacob ら<sup>1)</sup>は 252 例のクリッペル・トレノネー症候群患者中、2cm 以上の脚長差を生じた 41 名に対して骨端線成長抑制術を施行し 9 割以上の症例で改善を認めていると報告している。そのほか、総説論文において、その有効性が指摘されている<sup>1-5)</sup>。Capraro ら<sup>2)</sup>の総説中で、大腿骨と脛骨の短縮術の有効性が報告されている。骨端線成長抑制術に追加して同時に行うことで、全体としての固定期間を短くすることができる<sup>3)</sup>とされる。Redondo ら<sup>4)</sup>は、脚長差 2cm 以上の症例で内視鏡下に大腿骨遠位端の骨端線成長抑制術を推奨している。Capraro<sup>2)</sup>らはステープルによる骨端線成長抑制術は不確かで、予測が難しいうえに合併症も多いため推奨されていない。これら患側肢に対する手術は 11 歳前後に施行するのが最適であるとされている<sup>4)</sup>。

## 健側の下肢延長術

Tanaka ら<sup>7)</sup>は成人例ですでに軽度の構築性側彎を生じている症例に健側の創外固定器による骨延長を施行し、脚長差や側彎の是正に有効であったと報告している。Jacob<sup>1)</sup>らも総説でイリザロフ創外固定器を用いた健側肢の骨延長術を推奨している。

## 膝窩静脈の結紮術

Servelle<sup>8)</sup>は患肢の延長は静脈圧が高いことにより生じると仮説をたて、48名の患児で健側肢の膝窩静脈の結紮術を行い、脚長差の有意な改善を報告している。しかし、否定的な見解もあり有効性は定かではない<sup>2)</sup>。

## 2) 足部の病変について

Redondo ら<sup>4)</sup>は総説中で靴を履くためや整容面での改善を目的とした趾列切断 (ray resection) や減量術 (debulking) を推奨している。Gates ら<sup>9)</sup>は趾列切断に比較して大切断は切断端の創傷治癒が悪いと報告しており注意を要する。

## 上肢

上肢の肥大による非対称性は日常生活への障害が下肢ほど重度になることが少なく、上肢の過成長に対する治療の文献的報告は少なかった。指の重度な変形により機能障害を伴うケースでは切断術の報告がされている<sup>6)</sup>。整容的な観点から debulking が有用であるとする報告も認められたが<sup>3)</sup>、一方で debulking はさらなる患肢の浮腫を引き起こし<sup>8)</sup>癩痕拘縮、病変の再発、難治性潰瘍などの合併症が指摘されており<sup>2)</sup>十分な注意が必要である。

## 文献検索式

検索 DB : 医中誌 Web

検索日 : 2014 年 8 月 27 日

検索式 :

("Klippel-Trenaunay"/AL or "Parkes Weber"/TA or 混合型血管奇形/TA or 血管奇形/MTH) and (肥大/AL or 巨大/TA or 増大/TA or 過成長/TA or 隆起/TA or 萎縮/AL or 縮小/TA) and (治療/AL or SH=治療,薬物療法,外科的療法,治療的利用) and PT=会議録除く and LA=日本語,英語 and CK=ヒト and DT=1980:2014

検索 DB : PubMed

検索日 : 2014 年 8 月 27 日

検索式 :

("klippel-trenaunay"[TW] OR "parkes-weber"[TW] OR "Vascular Malformations"[MAJR] OR ("Abnormalities, Multiple"[MAJR] AND "Blood Vessels/abnormalities"[MAJR])) AND (hypertrophy[TW] OR hypertrophied[TIAB] OR enlarged[TIAB] OR swollen[TIAB] OR overgrowth[TW] OR atrophy[TW] OR atrophied[TIAB]) AND ("therapy"[SH] OR "therapeutic use"[SH] OR "Treatment Outcome"[MH] OR "outcome assessment"[TW] OR "Cohort Studies"[MH] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (1980[PDAT] : 2014[PDAT])

検索 DB : Cochrane Library

検索日 : 2015 年 1 月 29 日

検索式 :

#1 "klippel trenaunay":ti,ab,kw or "parkes weber":ti,ab,kw or "Vascular Malformations":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 hypertroph\* or enlarge\* or "swollen" or "overgrowth" or atroph\* (Word variations have been searched)

#3 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

## 文献

- 1) Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Stanson AW, Clay RP. Gloviczki Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. Mayo Clin Proc. 1998;73(1):28-36.
- 2) Capraro PA, Fisher J, Hammond DC. Grossman Klippel-Trenaunay syndrome. Plast Reconstr Surg. 2002;109(6):2052-60; quiz 2061-2.
- 3) Meine JG, Schwartz RA. Janniger Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. Cutis.1997;60(3):127-32.

- 4) Redondo P, Aguado L, Martinez-Cuesta Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part II. Systemic repercussions [corrected], diagnosis, and treatment. J Am Acad Dermatol. 2011;65(5):909-23; quiz 924.
- 5) Gloviczki P, Hollier LH, Telander RL, Kaufman B, Bianco AJ, Stickler GB. Surgical implications of Klippel-Trenaunay syndrome. Ann Surg. 1983;197(3):353-62.
- 6) McGrory BJ, Amadio PC. Klippel-Trenaunay syndrome: orthopaedic considerations. Orthop Rev. 1993;22(1):41-50.
- 7) Takata M, Watanabe K, Matsubara H, Takato K, Nomura I, Tsuchiya H. Lengthening of the normal tibia in a patient with hemihypertrophy caused by Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: a case report. J Orthop Surg (Hong Kong). 2011;19(3): 359-63.
- 8) Servelle M. Klippel and Trenaunay's syndrome. 768 operated cases. Ann Surg. 1985;201(3):365-73.
- 9) Gates PE, Drvaric DM, Kruger L. Wound healing in orthopaedic procedures for Klippel-Trenaunay syndrome. J Pediatr Orthop. 1996;16(6):723-6.

## 資料5 - D クリッペル・トレノナー・ウェーバー症候群 その他(レジストリ、患者会との交流記録)

### 難病プラットフォーム

<http://www.raddarj.org>

HOME > レジストリ > 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

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

### 厚生労働省の「難治性疾患政策研究事業」

難治性疾患政策研究事業は、難病の診療体制の構築、疫学研究、普及啓発、診断基準、診断ガイドラインの作成、小児成人期移行医療などを推進し、関連研究やデータベースなどとの連携を図っています。

項目	内容
事業名	難治性疾患政策研究事業
課題名	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
研究代表者名	秋田定伯
研究代表者機関名	福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座
対象疾患	血管腫、血管奇形
レジストリ名	全匠疫学調査
レジストリの目的	患者数や患者分布の把握
レジストリの概要	当時、2009年1月～2011年12月までの間に85施設で診療を行った血管腫・血管奇形患者3681例中の難病候補者で医療受給を新たに受ける患者
調査項目	性別、生年月日、住所、現在通院している医療機関の名称、出身地、既往歴、合併症、現病歴、治療歴、重症度、経過、機能予後、生命予後

研究課題名	研究代表者名	レジストリ名	対象疾患
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	秋田定伯	全国疫学調査	血管腫、血管奇形

第14回 日本血管腫血管奇形学会 2017年7月14日-15日 ホテル華の湯(磐梯熱海温泉、郡山市)

日程表

時間	14日 (7月14日)	15日 (7月15日)
7:00	受付開始	受付開始
8:00	開会式 開会挨拶 会長挨拶 副会長挨拶 幹事挨拶 来賓挨拶	開会式 開会挨拶 会長挨拶 副会長挨拶 幹事挨拶 来賓挨拶
9:00	第1セッション 第1セッション 第1セッション 第1セッション 第1セッション	第2セッション 第2セッション 第2セッション 第2セッション 第2セッション
10:00	第2セッション 第2セッション 第2セッション 第2セッション 第2セッション	第3セッション 第3セッション 第3セッション 第3セッション 第3セッション
11:00	第3セッション 第3セッション 第3セッション 第3セッション 第3セッション	第4セッション 第4セッション 第4セッション 第4セッション 第4セッション
12:00	昼食	昼食
13:00	第5セッション 第5セッション 第5セッション 第5セッション 第5セッション	第6セッション 第6セッション 第6セッション 第6セッション 第6セッション
14:00	第6セッション 第6セッション 第6セッション 第6セッション 第6セッション	第7セッション 第7セッション 第7セッション 第7セッション 第7セッション
15:00	第7セッション 第7セッション 第7セッション 第7セッション 第7セッション	第8セッション 第8セッション 第8セッション 第8セッション 第8セッション
16:00	第8セッション 第8セッション 第8セッション 第8セッション 第8セッション	第9セッション 第9セッション 第9セッション 第9セッション 第9セッション
17:00	第9セッション 第9セッション 第9セッション 第9セッション 第9セッション	第10セッション 第10セッション 第10セッション 第10セッション 第10セッション
18:00	閉会式	閉会式

17:05 - 18:50 シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」  
 座長：高木 信介 (今給黎総合病院・皮膚科) / 長谷部 雅八 (仙台医療センター 形成外科)

- SY-1 患者会の活動について  
 外部香織 (血管腫・血管奇形の患者会)
- SY-2 患者・家族のより良い未来を目指して  
 長田 朋子 (混合型血管奇形の会)
- SY-3 患者 first ～交流会から見えてきたもの～  
 岡田 由美 (血管奇形ネットワーク)
- SY-4 皮膚科における血管腫血管奇形の診断について  
 長谷部 雅八 (和戸百年記念病院皮膚科・美容皮膚科)
- SY-5 慶應義塾大学における血管腫血管奇形外来  
 井上 政博 (慶應義塾大学 放射線診断科)

資料 6 - A 乳幼児肝巨大血管腫 診断基準

< 診断基準 >

Definite、Probableを対象とする。

乳幼児巨大血管腫の診断基準

生後 1 歳未満より肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変であり、以下の A ~ C 項に該当する。

A. 生後 1 歳未満の画像検査所見(以下に挙げるいずれかを認める。)

1. 肝内に単発で径60mm以上の血管性病変。
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の 4 区域のうち 2 区域以上にまたがって連続性に及びびまん性、多発性の血管性病変。

B. 症状・徴候(以下に挙げる症状、徴候のうち一つ以上を呈する。)

1. 呼吸異常
2. 循環障害
3. 凝固異常
4. 血小板減少
5. 腎不全
6. 肝腫大
7. 甲状腺機能低下症
8. 体重増加不良

C. 疑診となる症状

1. 高ガラクトース血症
2. 高アンモニア血症
3. 皮膚血管腫

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。



肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍は除く。

上記の基準に満たない肝内の単発性、多発性の無症候性の血管性病変は含まない。

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aのうち1項目以上 + Bのうち1項目以上を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Probable: Aのうち1項目以上 + Cのうち1項目以上を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの。

## 資料6 - B 乳幼児肝巨大血管腫 重症度分類

< 重症度分類 >

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

### 新生児・乳児難治性肝血管腫 重症度分類案

- ・ 重症: 生命の危険が差し迫っているもの  
凝固異常 (PT20秒以上)  
血小板減少 (血小板数 < 10万/mm<sup>3</sup>)  
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が  
改善しないもの
- ・ 中等症: 放置すれば生命の危険があるもの  
下に上げるうち一つ以上の徴候がみられるもの  
心機能低下  
呼吸障害  
肝不全徴候
- ・ 軽症: 上記以外

## 資料6 C 乳幼児肝巨大血管腫 診療ガイドライン

田口班との協議のうえ、血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017 に掲載した内容(抜粋)

## 乳幼児巨大肝血管腫診療ガイドライン総論

### Critical infantile hepatic hemangioma

#### 作成主体

平成 26—28 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（難治性疾患政策研究事業）

「小児期からの発症を特徴とする肝血管腫の移行を含むガイドラインの確立に関する研究」班（研究代表者：田中賢輔）

「難治性肝血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫および関連疾患についての調査研究」班（研究代表者：三村芳志）

#### 作成組織

ガイドライン作成班長：原田 達夫（慶應義塾大学医学部小児外科 教授）

シニアアドバイザー：藤野 明浩（国立成育医療研究センター

難治性難治性難治性外科 医師）

木下 義嘉（九州大学大学院医学研究院

小児外科学分野 准教授）

#### 作成経緯

肝血管腫のなかで低年齢に発症して呼吸循環障害や血液凝固障害などの重篤な臨床徴候を呈し、時に致死的な経過をとる一部の症例が知られ、「乳幼児巨大肝血管腫」としてこれまでの厚生労働科学研究費における調査結果などに基づき疾患概念の確立ならびに診断基準、診断の手引き、重症度分類の策定等の研究が行われてきた。Manda の診療ガイドライン作成の手引き 2014 に沿って、診断、治療、長期予後においてタリニバルアセトシオンをあげ、PICO 対象を併記し、ガイドライン策定に向けた文献のメタアナリシスレビューを行った。肝血管腫と比べると発症の発小発から大きな症例数での前向きな研究報告は極めて少なく、症例報告や後ろ向き研究などエビデンスレベルの低い文献を数件するにとどまることが明らかになった。これよりガイドラインはタリニバルアセトシオン一機投与方式の確立ではなく、総論として肝血管腫に関する原を上げ、日本小児外科学会へ外部コメントを求めた。

#### 乳幼児巨大肝血管腫診療ガイドライン総論

##### 1) 乳幼児巨大肝血管腫の概念

肝の血管性疾患は包括的に「肝血管腫」と呼ばれる。このうち単発性で巨大な病変あるいは多発性・びまん性の病変を持つ症例では、新生児期から乳幼児早期より肝臓大、血管体の増大から高出生心不全や呼吸不全、消費性凝固障害などの重篤な病態を呈し、とき

従来の肝血管腫治療の第一選択はステロイドとされるが、上述の調査<sup>4</sup>では、ステロイド単独で病変の退縮が見られた症例は 20～25%のみで、半数の症例ではステロイド単独では病変を制御出来ずに他の治療の併用を要し、ほか四分の一の症例ではステロイドに感受性が認められなかった。ステロイドの効果に十分な把握に対してビタクトラセンや、アラチメイシン-D、サイクロフォスファミドなどの抗がん剤が効果が期待された症例の報告が見られる<sup>4,5</sup>。しかしながら長年治療に対する長期間継続治療の使用には慎重な考慮を要する。一方で 2008 年の Leune-Labrec<sup>6</sup> の報告以降、プロパノロールによる血管腫の退縮効果も注目されており、本邦の調査でも有効性の見られた症例が認められる。プロパノロールの正確な作用機序は未だ不明な点が多いが、血管新生因子を介するものとされる。低血圧などの副作用があり、新生児においては慎重な使用が必要である。これら薬物治療に関する RCT やメタアナリシスに関する報告はない。

放射線治療や interventional radiology による血管腫切除が有効であった症例の報告も見られるが、本邦の全国調査では効果は限定的とされている。外科的治療として、開腹による肝臓切除術、前切除術などの報告がみられるが、流入血管閉塞の効果は限定的であり、肝切除は全身状態により適応が限定的とされる。さらに肝移植の報告もある。海外では低年齢児において凝固障害や呼吸循環障害などの急性期の症状に対して肝移植を行なって治療した報告が見られるが、本邦で施行された肝移植症例は慢性期の肝機能低下に対して行われたものであった。

##### 2) 診断の手引きと重症度分類

難治性疾患政策研究事業研究班を中心とまとめた本邦の診断基準は図 1 の様である。重症度で大きな病変をもつ症例とびまん性病変をもつ症例の両者を、重症な症候を呈しうるものとして本疾患概念に含んでいる。また、重症度分類の図 2 に示す、生命の危険の迫っているものを重症と位置付けている。

#### 文献

- 1) Dooley HA, Etxerly NH, Friden IJ. Hemangiomas in children. *New Engl J Med* 1999; 341:1774-181.
- 2) Michel Wassel, Françoise Blin, Denise Adam, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136:e203, originally published online June 9, 2015. DOI: 10.1542/pep.2014-4873.
- 3) Christou-Lagay ER, Burnow PE, Alonazi A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg*

に致死的な経過を取ることが頻りに報告されているが、さらに一部の症例では肝機能不全や凝固障害など急性期症状を制御しえた後、非代償性肝硬変が進行する。これらの肝血管腫の ISSVA 再分類に基づいた病理組織学的背景は未だに明らかでない。急性期の治療は未確定であり、慢性期に肝臓が進行する機序に関しては完全に解明されていない。

Christou-Lagay<sup>3</sup> のグループは、特にびまん性病変のある症例で重篤な病態を呈するものが多く、肝血管腫の中でも臨床的に確立した一群であることを提唱した。この疾患概念は徐々に支持を拡げている。本邦では厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の一環として、平成 21 年より新設に小児外科施設を対象に、重症化する肝血管腫症例の全国調査が行われ、乳幼児巨大肝血管腫の臨床像がまとめられた。

#### 2) 難治性肝血管腫の臨床像

##### ① 発症機序の推定

上述の難治性疾患政策研究事業における調査では、全国の小児外科施設において生後 1 年以内に治療を要した肝血管腫症例として第二次調査で過去 5 年間に 19 例、続く第三次調査で過去 10 年間に新たに 20 例が同定された。これより全国で年間に 4～7 例の新規症例が小児外科施設で治療されていることになり、小児外科施設へ搬送前の死亡例や、小児科領域で保存的に管理し得た症例の存在も推定される。本邦に該当する症例の年間の新規発症は全国で 10 例程度と推定された。

##### ② 臨床症状と病態

本邦の約半数の症例が高出生心不全、血液凝固障害、腹部膨満、呼吸循環障害などがみられる。凝固障害から腸管内出血を呈した症例もみられる。予後因子の検討では、死亡例において血小板数の低下やプロトロンビンの延長が有意との報告があるが、心不全徴候よりも制御できない凝固異常が予後と密接に関連することが示唆される。上記の本邦における調査では年齢の明らかな 19 例中死亡例が 3 例あり、いずれも乳児期早期の死亡と報告される。

慢性期病状として、肝血管腫における肝付随動脈下流の閉塞が知られるが、上述の調査ではその頻度は 5%程度に留まった。肝機能異常は 3 例の症例でみられた。また、高プロテオミド血症・高アンモニウム血症が 10～15%の症例でみられた。病変の内臓へ大動脈系シャントの存在が示唆される。本邦の調査報告では 2 例で胎児期以降に肝機能障害が進行して重症と示唆されていた。

Christou-Lagay<sup>3</sup> は重症化の背景として肝のびまん性血管腫を主張したが、本邦の調査では病変は肝の 4 区域にほぼ均等の頻度でみられ、死亡例の中には肝発症で 8 cm の病変を持ったものが含まれた。

##### ③ 治療の動向

2007; 42: 62-68

- 4) Karada T, Kamagaki M, Nooka S, et al. Critical infantile hepatic hemangioma: results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group. *J Pediatr Surg*. 2011;46(12):2259-63.
- 5) Nakagami AM, Moriwa AI, Clavijo A, et al. Lesions from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg*. 2012;47:1654-170.
- 6) Ho B, Lachana R, Phillips J, et al. Kasabach-Merritt syndrome associated liposarcoma hemangioma-endothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998; 20:567-569.
- 7) Fuchimoto Y, Morikawa N, Kinoshita T, Hirobe S, Kamagaki S, Kimagaki M, Matsuda K, Morikawa Y, Vasciotta, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatr Int*. 2012;54(2):285-7.
- 8) Leune-Labrec C, Duran de la Roque E, Hakiche T, et al. Propranolol for severe hemangioma of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358:2649-51.
- 9) Mazeroux-Hautier J, Hoeger PH, Daulalchek S, et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr*. 2016;157:1340-342.
- 10) Rodriguez J, Becker N, O'Mahony C, et al. Long-term outcome following liver transplantation for hepatic hemangiomas/dysplasia: the UNOS experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:116-116.
- 11) Sakamoto S, Koshiba M, Sugita T, et al. Living donor liver transplantation for multiple and/or hepatic portosystemic shunts after involution of hepatic hemangioma. *J Pediatr Surg* 46:1285-1291, 2011.

新生児・乳児難治性肝血管腫  
診断の手引き

生後1歳未満より肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変があり、以下の2項目の双方を満たす。

- 1) 生後1歳未満の画像所見で、肝内に単発で径60mm以上、または右外側、右内側、左内側、左外側の4区域のうち2区域以上に及ぶ多発の血管性病変を有する。(画像診断)
- 2) 以下にあげるうち一つ以上の症状を呈するもの:  
呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下、体重増加不良

付記 本症を疑う参考所見

高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫

鑑別診断 肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍は除く

注：日本小児外科学会・学術委員会による承認済

新生児・乳児難治性肝血管腫  
重症度分類案

- ・重症：生命の危険が差し迫っているもの  
凝固異常 (PT20秒以上)  
血小板減少 (血小板数<10万/mm<sup>3</sup>)  
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が改善しないもの
- ・中等症：放置すれば生命の危険があるもの  
下にあげるうち一つ以上の徴候がみられるもの  
心機能低下  
呼吸障害  
肝不全徴候
- ・軽症：上記以外

## 資料6 D 乳幼児肝巨大血管腫 その他(レジストリ、患者会との交流記録)

## 資料7 - A 青色ゴムまり様母斑症候群 診断基準

小児慢性特定疾病への提言

診断基準	
A 症状	<p>0.1～5cm 程度の青色～黒色のゴム乳首様と例えられるような皮膚の静脈奇形が多発してみられることが特徴的であるが、小児期には皮膚病変が顕著でなく、成長とともに病変が目立つようになることが多い。静脈奇形内に静脈石を形成したり血栓性静脈炎を併発したりすると疼痛が出現する。</p> <p>また皮膚のみでなく、中枢神経、肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓、甲状腺、筋肉などにも病変を伴う。臨床的に最も重要なのは、消化管に多発する静脈奇形により、様々な程度の消化管出血と鉄欠乏性貧血を生じることである。消化管病変が先行し、原因不明の消化管出血とされる症例もある。</p>
B 検査所見	<p>消化管病変の検索には内視鏡、とくにカプセル内視鏡が有用である。他の臓器の検査にあつては CT や MRI などの画像検査が用いられる。</p> <p>血液検査では慢性的消化管出血に起因する鉄欠乏を伴う小球性貧血を認めることが多い。また、慢性的な血液貯留によって静脈奇形内での凝固因子の消費が生じ、D-Dimer の上昇、フィブリノーゲンや血小板数の低下、FDP の上昇などを示すことがあり、localized intravascular coagulopathy (LIC) と呼ばれ、カサバツハ・メリット現象とは区別される。</p> <p>病変部位の病理学的所見は結合組織中に拡張した血管を認め、血管壁は薄く内腔は不規則で、平滑筋細胞を欠損していることも多い。</p>
C 遺伝学的検査等	<p>血管新生に関わる TIE2 遺伝子の関与を示唆する報告もあるが、多数例においての確認は行われておらず、原因遺伝子として確定していない。</p>
D 鑑別診断	<p>皮膚病変の鑑別として Osler 病、Maffucci 症候群、多発性グロムス腫瘍などが挙げられる。</p>
E-1 確実例	<p>全身の皮膚および消化管を中心とした多臓器に静脈奇形を認める。消化管病変は内視鏡による確認を行うことが望ましい。</p>
E-2 疑い例	<p>皮膚病変はわずか、あるいはみられないが、消化管に多発する静脈奇形がある。</p>
参考文献	<p>1) 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017. 平成 26-28 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・リンパ管腫症及び関連疾患についての調査研究」班</p>

## 資料 7 - B 青色ゴムまり様母斑症候群 重症度分類

## 資料 7 - C 青色ゴムまり様母斑症候群 診療ガイドライン

関連 C Q のみを下記に記す。総説、作成方法、チーム構成は website 参照 <http://www.marianna-u.ac.jp/va/files/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%202017.pdf#view=FitV>

CQ 2 0 .( 新規 CQ ) 青色ゴムまり様母斑症候群 ( Blue rubber bleb nevus 症候群 ) を疑った患児には、どのような消化管検査が有用か？また、いつから検査を開始したらよいのか？

**CQ 2 0 : 青色ゴムまり様母斑症候群 ( Blue rubber bleb nevus syndrome ) を疑った患児には、どのような消化管検査が有用か？また、いつから検査を開始したらよいのか？**

### 推奨文：

血液検査や便潜血検査によるスクリーニングを、出来るだけ早期から行うことを推奨する。消化管出血が疑われた場合、小児例での出血源の同定には内視鏡検査や赤血球シンチグラフィ（ $^{99m}\text{Tc}$  - 標識赤血球）、SPECT-CT 検査の有用性が報告されている。スクリーニングで異常がなく、本症の診断や将来の出血リスク評価のための消化管病変の検索を行う場合、その時期に一定の基準は無い。過去の報告において消化管病変を検出し得た検査の中では、CT や MRI が比較的侵襲にかつ早期から施行できる可能性がある。

推奨の強さ	2 ( 弱い ): 行うことを弱く推奨する。
エビデンス	D ( 非常に弱い )

### 解説

青色ゴムまり様母斑症候群 ( Blue rubber bleb nevus 症候群、Bean症候群 ) における消化管病変は全ての消化管にみられ、特に小腸に出現する頻度が高い。極めて稀な疾患であるため、症例報告や総論的な文献が中心であり、CQに対応するような多数例についての臨床研究論文は報告されていない。このため、主に小児例の症例報告の中から消化管病変を発見するのに有用であった検査を調査した。小腸病変は従来の内視鏡では観察しにくいいため、消化管検査として上下部消化管内視鏡検査のほか、ダブルバルーン内視鏡、カプセル内視鏡、CT enterography、CT、MRIなどの有用性が報告されている<sup>1-11)</sup>。

検索の結果、欧文 11 編が一次スクリーニングおよび二次スクリーニングを経て採用された。これらスクリーニング作業で選抜された文献は全て「症例報告」もしくは「症例集積」であり、エビデンスの強さとしては「D ( 非常に弱い )」となる。

検査を開始すべき時期に関しての明確な基準はない。しかしながら、生後すぐに消化管出血を来した新生児例が報告されており<sup>5)</sup>、本症を疑った際には出来るだけ早期の検査が望ましい。乳幼児では侵襲

的な検査は難しいが、血液検査（貧血・消費性凝固障害の有無）や便潜血検査は実施可能である。消化管出血が疑われた場合には、内視鏡検査、特にダブルバルーン内視鏡やカプセル内視鏡および<sup>99m</sup>Tc-標式赤血球シンチグラフィー、<sup>99m</sup>Tc-標式赤血球SPECT-CT検査などが小児例での出血源の同定に有用であったと報告されている<sup>1, 3, 6, 10</sup>。

スクリーニング検査で異常がなく、緊急性はないものの本症の診断や将来の出血リスク評価のための消化管病変の検索を行う場合、その時期について一定の基準は無く各施設で状況は異なると思われる。上記の検査の中ではCTやMRIが比較的低侵襲にかつ早期から施行できる可能性があるため、本症を疑った際にはまず試みてよい検査であると考え。その他の上記の消化管病変の検査は、検査に耐え得る年齢に達した時点で必要性を考慮する。

#### 文献検索式

検索DB：医中誌Web

検索日：2014年8月23日

検索式：

("Blue rubber bleb"/AL or "Blue Rubber Bleb Nevus症候群"/TH or 青色ゴムまり/TA or bean症候群/TA or "bean syndrome"/TA) and (消化器系診断/TH or ((消化器/TA or 消化管/TA) and (診断/TA or 検査/TA or 内視鏡/TA or SH=診断的利用,診断,画像診断))) and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1980:2014

検索DB：PubMed

検索日：2014年8月23日

検索式：

("Blue rubber bleb nevus syndrome"[NM] OR "blue rubber bleb"[TW] OR "bean syndrome"[TW]) AND ("Diagnostic Techniques, Digestive System"[MH] OR ((gastrointestinal[TW] OR digestive[TW]) AND (endoscopy[TW] OR diagnosis[TW]))) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (1980[PDAT] : 2014[PDAT])

検索DB：Cochrane Library

検索日：2015年1月29日

検索式：

#1 "blue rubber" or "bean syndrome" (Word variations have been searched)

#2 "gastrointestinal" or endoscop\* or "digestive" or diagnosi\* (Word variations have been searched)

#3 #1 and #2 Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

#### 文献

- 1) Das KJ, Sharma P, Naswa N, Soundararajan R, Kumar R, Bal C, et al. Hybrid SPECT-CT with <sup>99m</sup>Tc-labeled red blood cell in a case of blue rubber bleb nevus syndrome: added value over planar scintigraphy. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19:41-3.
- 2) Senturk S, Bilici A, Miroglu TC, Bilek SU. Blue rubber bleb nevus syndrome: imaging of small bowel lesions with peroral CT enterography. *Abdom Imaging.* 2011;36: 520-3.
- 3) Thomson M, Venkatesh K, Elmali K, van der Veer W, Jacobs M. Double balloon enteroscopy in children: diagnosis, treatment, and safety. *World J Gastroenterol.* 2010;16:56-62.
- 4) Agnese M, Cipolletta L, Bianco MA, Quitadamo P, Miele E, Staiano A. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Acta Paediatr.* 2010;99:632-5.
- 5) Hansen LF, Wewer V, Pedersen SA, Matzen P, Paerregaard A. Severe blue rubber bleb nevus syndrome in a neonate. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19:47-9.
- 6) Yarlagadda R, Menda Y, Graham MM. Tc-99m red blood cell imaging in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Clin Nucl Med.* 2008;33:374-6.
- 7) Mechri M, Soyer P, Boudiaf M, Duchat F, Hamzi L, Rymer R. Small bowel involvement in blue rubber bleb nevus syndrome: MR imaging features. *Abdom Imaging.* 2009;34:448-51.
- 8) Certo M, Lopes L, Ramada J. Blue rubber bleb nevus syndrome: manifestations at computed tomography. *Acta Radiol.* 2007;48:962-6.
- 9) Kopacova M, Tacheci I, Koudelka J, Kralova M, Rejchrt S, Bures J. A new approach to blue rubber bleb nevus syndrome: the role of capsule endoscopy and intra-operative enteroscopy. *Pediatr Surg Int.* 2007;23:693-7.

- 10) De Bona M, Bellumat A, De Boni M. Capsule endoscopy for the diagnosis and follow-up of blue rubber bleb nevus syndrome. Dig Liver Dis. 2005;37:451-3.
- 11) Place RJ. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report with long-term follow-up. Mil Med. 2001;166:728-30.

**資料 7 - D 青色ゴムまり様母斑症候群 その他(レジストリ、患者会との交流記録)**

**難病プラットフォーム**

<http://www.raddarj.org>

HOME > レジストリ研 難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症  
 研究一覧 > および関連疾患についての調査研究

**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**

厚生労働省の「難治性疾患政策研究事業」

難治性疾患政策研究事業は、難病の診療体制の構築、疫学研究、普及啓発、診断基準、診断ガイドラインの作成、小児成人期移行医療などを推進し、関連研究やデータベースなどとの連携を図っています。

項目	内容
事業名	難治性疾患政策研究事業
課題名	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
研究代表者名	秋田定伯
研究代表者機関名	福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座
対象疾患	血管腫、血管奇形
レジストリ名	全匠疫学調査
レジストリの目的	患者数や患者分布の把握
レジストリの概要	当時、2009年1月～2011年12月までの間に85施設で診療を行った血管腫・血管奇形患者3681例中の難病候補者で医療受給を新たに受ける患者
調査項目	性別、生年月日、住所、現在通院している医療機関の名称、出身地、既往歴、合併症、現病歴、治療歴、重症度、経過、機能予後、生命予後

研究課題名	研究代表者名	レジストリ名	対象疾患
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	秋田定伯	全国疫学調査	血管腫、血管奇形

第14回 日本血管腫血管奇形学会 2017年7月14日-15日 ホテル華の湯(磐梯熱海温泉、郡山市)

日程表

時間	13日 14日(祝)	15日(祝)
08:00	受付開始	受付開始
08:30	開会式 開会挨拶 会長挨拶 副会長挨拶 幹事挨拶 来賓挨拶 開会宣言	開会式 開会挨拶 会長挨拶 副会長挨拶 幹事挨拶 来賓挨拶 開会宣言
09:00	第1セッション 第1セッション 第1セッション	第2セッション 第2セッション 第2セッション
09:30	第2セッション 第2セッション 第2セッション	第3セッション 第3セッション 第3セッション
10:00	第3セッション 第3セッション 第3セッション	第4セッション 第4セッション 第4セッション
10:30	第4セッション 第4セッション 第4セッション	第5セッション 第5セッション 第5セッション
11:00	第5セッション 第5セッション 第5セッション	第6セッション 第6セッション 第6セッション
11:30	第6セッション 第6セッション 第6セッション	第7セッション 第7セッション 第7セッション
12:00	第7セッション 第7セッション 第7セッション	第8セッション 第8セッション 第8セッション
12:30	第8セッション 第8セッション 第8セッション	第9セッション 第9セッション 第9セッション
13:00	第9セッション 第9セッション 第9セッション	第10セッション 第10セッション 第10セッション
13:30	第10セッション 第10セッション 第10セッション	第11セッション 第11セッション 第11セッション
14:00	第11セッション 第11セッション 第11セッション	第12セッション 第12セッション 第12セッション
14:30	第12セッション 第12セッション 第12セッション	第13セッション 第13セッション 第13セッション
15:00	第13セッション 第13セッション 第13セッション	第14セッション 第14セッション 第14セッション
15:30	第14セッション 第14セッション 第14セッション	第15セッション 第15セッション 第15セッション
16:00	第15セッション 第15セッション 第15セッション	第16セッション 第16セッション 第16セッション
16:30	第16セッション 第16セッション 第16セッション	第17セッション 第17セッション 第17セッション
17:00	第17セッション 第17セッション 第17セッション	第18セッション 第18セッション 第18セッション
17:30	第18セッション 第18セッション 第18セッション	第19セッション 第19セッション 第19セッション
18:00	第19セッション 第19セッション 第19セッション	第20セッション 第20セッション 第20セッション
18:30	第20セッション 第20セッション 第20セッション	第21セッション 第21セッション 第21セッション
19:00	第21セッション 第21セッション 第21セッション	第22セッション 第22セッション 第22セッション
19:30	第22セッション 第22セッション 第22セッション	第23セッション 第23セッション 第23セッション
20:00	第23セッション 第23セッション 第23セッション	第24セッション 第24セッション 第24セッション
20:30	第24セッション 第24セッション 第24セッション	第25セッション 第25セッション 第25セッション
21:00	第25セッション 第25セッション 第25セッション	第26セッション 第26セッション 第26セッション
21:30	第26セッション 第26セッション 第26セッション	第27セッション 第27セッション 第27セッション
22:00	第27セッション 第27セッション 第27セッション	第28セッション 第28セッション 第28セッション
22:30	第28セッション 第28セッション 第28セッション	第29セッション 第29セッション 第29セッション
23:00	第29セッション 第29セッション 第29セッション	第30セッション 第30セッション 第30セッション
23:30	第30セッション 第30セッション 第30セッション	第31セッション 第31セッション 第31セッション
00:00	第31セッション 第31セッション 第31セッション	第32セッション 第32セッション 第32セッション

17:05 - 18:50 シンポジウム「患者 first に向けての取り組み」  
 序言：高木 信介 (今給黎総合病院・皮膚科) 岡崎 隆 (形成外科)  
 長谷部 聖八 (仙台医療センター 形成外科)

- SY-1 患者会の活動について  
 丸部 香織 (血管腫・血管奇形の患者会)
- SY-2 患者・家族のより良い未来を目指して  
 岡田 朋子 (混合型血管奇形の会)
- SY-3 患者 first ～交流会から見えてきたもの～  
 岡田 由美 (血管奇形ネットワーク)
- SY-4 皮膚科における血管腫血管奇形の診断について  
 長谷部 聖八 (和戸百年記念病院皮膚科・美容皮膚科)
- SY-5 慶應義塾大学における血管腫血管奇形外来  
 井上 政司 (慶應義塾大学 放射線診断科)

資料 8 - A 原発性リンパ浮腫 診断基準  
 小児慢性特定疾病への提言



診断基準	
A 症状	<p>発症時期は様々であるが、特に誘因なく四肢、特に下肢に発症する慢性の浮腫を認める。</p> <p>経過とともに進行し、様々な程度に蜂窩織炎、色素沈着、皮膚の乾燥皮膚血流障害、皮膚潰瘍、リンパ漏、白癬症等の皮膚感染症、硬化、象皮症、関節拘縮による機能障害等を発症する。</p>
B 検査所見	<p>超音波検査やCT、MRI等にて、四肢の皮下組織に浮腫性の水分の貯留を認める。</p> <p>またリンパ管シンチグラフィやリンパ管造影にて病変部の四肢末梢にリンパ液の停滞を認める。</p>
C 遺伝学的検査等	<p>原発性リンパ浮腫では、一部の症候群、家族性発症例で FoxC2、VEGFR-3、SOX18等の遺伝子異常が検出されることもある。</p> <p>検査は必須ではない。</p>
D 鑑別診断	<p>他に浮腫を生じる誘因のある二次性のリンパ浮腫 リンパ管腫（四肢の皮下病変の場合）</p>
E-1 確実例	<p>A, B, CもしくはA, B, D(これD、がはいると原発性とはいえないのではないのでしょうか?)を満たせば確実</p> <p>その通りなのですが、Dの意味は「鑑別できた場合」という意味かと思いましたが。難病の診断要件などにもありますように。</p> <p>(Cを認める場合には遺伝子異常による症候群の場合があり、他の疾患とされる場合もある)</p>
E-2 疑い例	<p>A, Bを満たす場合。</p> <p>CとDを確定するのは困難な場合もあるが、状況的に疑わしいということはある。</p>
参考文献	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原発性リンパ浮腫の患者動向と診療の実態把握のための研究平成 21 年度総括・分担研究報告書 笹嶋唯博</li> <li>・ 原発性リンパ浮腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究平成 22_23 年度総合研究報告書 笹嶋唯博</li> <li>・ 原発性リンパ浮腫患者におけるリンパ機能評価による重症度分類と新たな治療法の検討に関する研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書 前川二郎</li> <li>・ 原発性リンパ浮腫ガイドライン改定のための患者評価票の開発と複合的理学療法評価に関する研究 平成 26 年度委託業務成果報告書 齊藤幸裕</li> <li>・ Kinmonth JB. The lymphatics : Surgery, lymphography and diseases of the chyle and lymph systems. London: Edward Arnold; 1982.</li> <li>・ 齊藤幸裕., リンパ浮腫治療への新たな挑戦とその展望 原発性リンパ浮腫診断治療指針の上梓と克服へ向けた今後の展開. リンパ学, 2013. 36(1): p. 40-46.</li> </ul>

## **資料 8 - B 原発性リンパ浮腫 重症度分類**

## **資料 8 - C 原発性リンパ浮腫 診療ガイドライン**

原発性リンパ浮腫ガイドライン改訂のための患者評価票の開発と複合的理学療法評価に関する研究班（齊藤幸裕 代表）、リンパ浮腫診療ガイドライン 2014 年版（日本リンパ浮腫学会作成）の後継ガイドライン作成への協力

資料 9 小児慢性特定疾病医療費助成制度案内ポスター

御担当の先生・保護者の皆さまへ

小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象となる疾病は  
平成30年4月1日から**756疾病**に拡大しています

脈管系疾患が新たに  
小児慢性特定疾病の  
対象となりました

脈管系疾患群

- 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
- グリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群
- 原発性リンパ浮腫
- リンパ管腫<sup>※1</sup>
- リンパ管腫症<sup>※1</sup>

※1：以前から対象であったが、今回の見直しで細分化された疾病。

○医療費助成の認定を受けると、医療費助成の他に、  
日常生活用具給付事業や小児慢性特定疾病児童等自立支援事業の対象となります。

申請の流れと必要書類

< 小児慢性特定疾病医療費申請の流れ >



医療費助成の申請に必要な書類(1~5)

1 診断書(医療意見書)	3 公的医療保険の被保険者証のコピー
2 申請書(小児慢性特定疾病医療費支給認定用)	4 市町村民税の課税状況の確認書類
	5 世帯全員の住民票の写し

○都道府県等の窓口から申請者(保護者など)に対して、1から5以外の書類の提出を求める場合があります。

詳しくは...

「小児慢性特定疾病情報センター」のホームページをご覧ください。

小児慢性

検索

<https://www.shouman.jp/>

- ・お住まいの都道府県、指定都市、中核市ごとの申請窓口
- ・都道府県ごとの指定医や指定医療機関
- ・小児慢性特定疾病の疾病概要や診断の手引きなどが掲載されています。

作成：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(難治性疾患政策研究事業))  
「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班

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

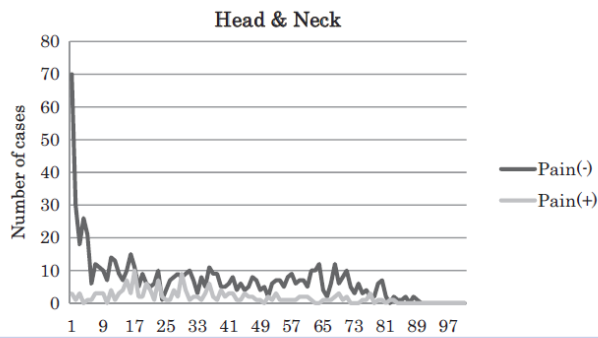
Maximum size (diameter)	Cases without pain	Cases with pain	Pain incidence, %	Significant difference <sup>a</sup>
<5 cm	716	290	29	}
>5 cm and <10 cm	237	274	56	
>10 cm	185	373	67	

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

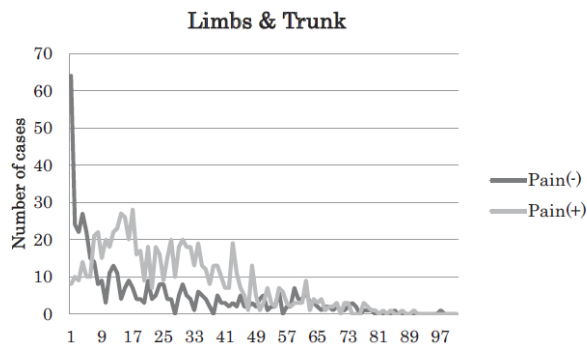
**Table VII.** Result of binomial logistic regression analysis

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

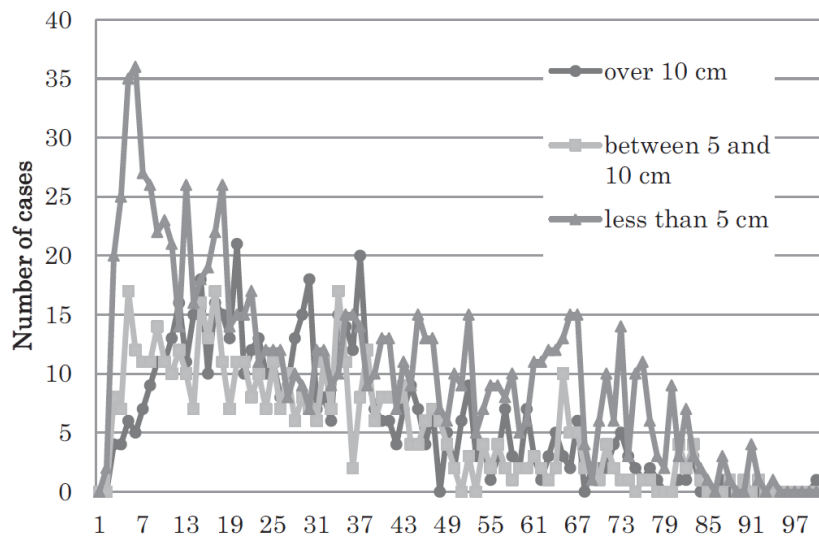
<sup>a</sup> $P < .001$ .



**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ISSVA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

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

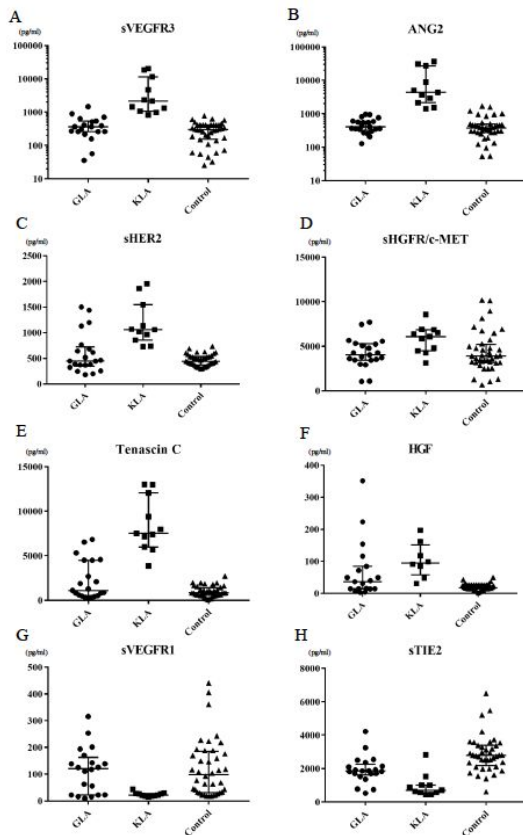
GLA42 例、KLA12 例に対して基礎情報、臨床症状、予後を解析し、統計学的に両者に違いがあるかどうか検証した。GLA は男 13 例、女 29 例に対し、KLA は男 9 例、女 3 例と有意に男性が多かった( $p=0.0089$ )。その他、発症時年齢(GLA の平均は 11.6 歳、KLA6.2 歳)、1 歳未満の症例の割合(GLA34.3%、KLA22.2%)、発症から診断までの期間(GLA  $9.7 \pm 23.4$  か月、 $0.4 \pm 1.0$  か月)と有意差はなかった。また家族歴、既往歴は特記すべきことは無かった。

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)

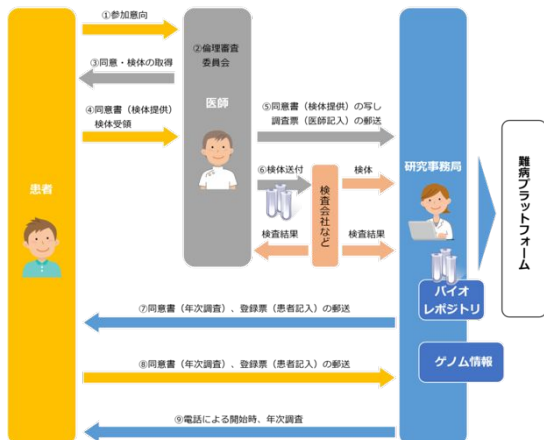
4) 難治性動静脈奇形 Arteriovenous malformations (AVM)

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

- 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.
- 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

班研究によって、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・トレノナー・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 malforma-  
tions); 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, Ohki-  
ta 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、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。

**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 of 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 of 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 of 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る、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・治療法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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
秋田定伯（監修、執筆）	ケロイド・肥厚性癬痕 診断・治療指針2018	秋田定伯 小川 令	ケロイド・肥厚性癬痕 診断・治療指針2018	全日本病院出版会	東京	2018	1 - 93
秋田定伯	創傷治癒	中塚貴志 亀井 讓	TEXT形成外科	南山堂	東京	2017	30 - 39
秋田定伯	1. 外科系医師が知っておくべき創傷治療の基本 1. 創傷の定義ならびに急性創傷と慢性創傷の違い	鈴木茂彦、 寺師浩人	外科系医師が知っておくべき創傷治療のすべて	南江堂	東京	2017	2 - 8
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
大須賀慶悟、 東原大樹、 富山憲幸	ISSVA分類と静脈奇形．	日本静脈学会	新臨床静脈学	メジカルビュー	東京	2018	440-444
大須賀慶悟、 東原大樹、 富山憲幸	動静脈奇形・動静脈瘻．	日本静脈学会	新臨床静脈学	メジカルビュー	東京	2018	445-448
大須賀慶悟	Arteriovenous malformations	血管腫・血管奇形臨床アトラス	大原國章、神人正寿	南江堂	東京	2018	123-125
田中純子	ウイルス性肝炎の疫学	坂本 直哉	最新医学別冊 診断と治療のABC 142 ウイル	(株)最新医学社	大阪市	2018	18-26
山下真未、田中純子	疫学	佐々木裕	ここまできた肝臓病診療	中山書店	東京都	2017	50-54
木下義晶、田口智章	腹壁破裂 suturless abdominal closureの実際	田口智章、 濱田吉則、 土岐彰、 奥山宏臣	臍の外科	メジカルビュー社	東京	2018	87-90
藤野明浩	Primary Lymphedema(原発性リンパ浮腫)	大原國章、 神人正寿	血管腫・血管奇形臨床アトラス	南江堂	日本	2018	130-131

藤野 明浩	ーその他の循環器疾患を含めてー XI心臓腫瘍 心 嚢リンパ管腫（囊 胞性リンパ管奇 形）		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）	日本臨牀 社	日本	2019	552-554
永井史緒 杠 俊介	四肢脈管奇形に おける保存的圧 迫療法	杠 俊介	PEPARS No.1 45  患児・家族に 寄り添う血 管腫・脈管奇 形の医療	全日本病 院出版会	東京	2019	71-79
野村正	第1章3 色素レー ザー	河野太郎	皮膚科医・形 成外科医の ためのレー ザー治療ス タンドアード	羊土社	東京	2017	29-35
野村正	第1章8 毛細血 管拡張症の標準 的治療	河野太郎	皮膚科医・形 成外科医の ためのレー ザー治療ス タンドアード	羊土社	東京	2017	160-169
野村正 寺師浩人	第4章 4 動静脈奇 形	波利井清紀 野崎幹弘	形成外科治 療手技全書 第 巻腫 瘍・母斑・血 管奇形	克誠堂	東京	2018	122-136
野村正	第 巻第4章 4 動 静脈奇形	波利井清 紀，野崎幹 弘	形成外科治 療手技全書	克誠堂出 版	東京	2018	122-136
野村正	3. 治療法各論 疾患別の治療法 ．血管奇形 10．顔面部動静 脈奇形	尾崎峰	もう迷わな い血管腫・血 管奇形 分 類・診断と治 療・手技のコ ツ	克誠堂出 版	東京	印刷中	
野村正	皮様嚢腫，先天性 耳瘻孔，脂肪腫	大原國章， 林礼人	こどものあ ざとできも の		東京	印刷中	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 Horii, Kentaro Matsuo, 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.		2020
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 Horii, Kentaro Matsuo, 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		2020

Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki, Masanori Inoue, 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 Matsuka, 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	38	287-34	2020
Naoaki Rikihisa, Sadanori Akita, Keigo Osuga, Hidefumi Mimura, Shunsuke Yuzuriha, Satoru Sasaki	Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan	Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders	8(2)	244-50	2020
Akita S	Wound Repair and Regeneration.	Int J Mol Sci. Int J Mol Sci.	20(24)	doi: 10.3390/ijms20246323.	2019
Suzuki K, Akita S, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S	Biological Features Implies Potential Use of Autologous Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells in Wound Repair and Regenerations for the Patients with Lipodystrophy.	Int J Mol Sci	20(21)	doi: 10.3390/ijms20215505	2019
Ishimaru H, Yoshimi S, Akita S	Treatment of Periorbital and Palpebral Arteriovenous Malformations	Adv Wound Care	2(6)	256-262	2019

Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, Kishi K, Kono T, Matsumura H, Muneuchi G, Murao N, Nagao M, Okabe K, Shimizu F, Tosa M, Tosa Y, Yamawaki S, Ansai S, Inazu N, Kamoto T, Kazki R, Kuribayashi S	Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018	Burns Trauma	7:39	doi: 10.1186/s41038-019-0175-y. eCollection 2019	2019
Obata T, Tsuchiya T, Akita S, Kawahara T, Matsumoto K, Miyazaki T, Masumoto H, Kobayashi E, Niklason LE, Nagayasu T	Utilization of Natural Detergent Potassium Laurate for Decellularization in Lung Bioengineering	Tissue Engineering Part C Methods	25(8)	459-471	2019
Kawahara T, Takita M, Masunaga A, Morita H, Tsukatani T, Nakazawa K, Go D, Akita S.	Fatty Acid Potassium Had Beneficial Bactericidal Effects and Removed Staphylococcus aureus Biofilms while Exhibiting Reduced Cytotoxicity towards Mouse Fibroblasts and Human Keratinocytes	Int J Mol Sci	20(2)	doi: 10.3390/iims20020312	2019
Saher Hamed, Mark Belokopytov, Yehuda Ullmann, Muhammad Safadi, Yafit Stark, Aziz Shoufani, Sadanori Akita, Paul Y. Liu and Luc Teot	Interim Results of the Remedy d'Or Study: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of an Innovative Topical Formulation of Erythropoietin for Treating Diabetic Foot Ulcers.	Advances in Wound Care	8(19)	514-521	2019
秋田定伯	【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 呼吸器系 リンパ管腫症/ゴーラム病[指定難病277]	日本医師会雑誌	148	S202-203	2019
秋田定伯	【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 循環器系 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)[指定難病280]	日本医師会雑誌	148	S214-215	2019

秋田定伯	難病対策の歴史的経緯と血管腫・脈管(血管)奇形の医療扶助-改正難病二法に関して-特集 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療	PEPARS	145	80-93	2019
Watanabe H, Tsuchiya T, Shimoyama K, Shimizu A, Akita S, Yukawa H, Baba Y, Nagayasu T	Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate rejection in a rat lung transplantation model.	J Surg Res.	227	17-27	2018
Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corrales I, Alavi A	Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review.	J Cutan Med Surg	22	495-504	2018
Hayashida K, Yoshida S, Yoshimoto H, Fujioka M, Saijo H, Migita K, Kumaya M, Akita S.	Adipose-derived stem cells and vascularized lymph node transfers successfully treat mouse hindlimb secondary lymphedema by early reconnection of the lymphatic system and lymphangiogenesis.	Plast Reconstr Surg	139	639-651	2017
Akita S, Hayashida K, Yoshimoto H, Fujioka M, Senju C, Morooka S, Nishimura G, Mukae N, Kobayashi K, Anraku K, Murakami R, Hirano A, Oishi M, Ikenoya S, Amano N, Nakagawa H; Nagasaki University plastic surgeons group	Novel Application of Cultured Epithelial Autografts (CEA) with Expanded Mesh Skin Grafting Over an Artificial Dermis or Dermal Wound Bed Preparation.	Int J Mol Sci	19(1)	pii: E57. doi:10.3390/ijms19010057	2017
Doi R, Tsuchiya T, Mitsuake N, Nishimura S, Matsuyama M, Nakazawa Y, Ogi T, Akita S, Yukawa H, Baba Y, Yamasaki N, Matsumoto K, Miyazaki T, Kamohara R, Hatachi G, Sengyoku H, Watanabe H, Obata T, Niklason LE, Nagayasu T.	Transplantation of bioengineered rat lungs recellularized with endothelial and adipose-derived stromal cells	Sci Rep.	7(1)	8447. doi: 10.1038/s41598-017-09115-2.	2017
Jimi S, Miyazaki M, Takata T, Ohjimi H, Akita S, Hara S.	Increased drug resistance of meticillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms formed on a mouse dermal chip model.	J Med Microbiol	66(4)	542-550. doi:10.1099/jmm.0.000461	2017

Akita S.	Adipose-Derived Stem Cells and Vascularized Lymph Node Transfers Successfully Treat Mouse Hindlimb Secondary Lymphedema by Early Reconnection of the Lymphatic System and Lymphangiogenesis	Plast Reconstr Surg		doi:10.1097/PRS.0000000003795	2017
Akita S, Hayashida K, Takaki S, Kawakami Y, Oyama T, Ohjimi H.	The neck burn scar contracture: a concept of effective treatment.	Burns Trauma.	13;5	22. doi: 10.1186/s41038-017-0086-8.	2017
Hayashida K, Fujioka M, Morooka S, Saijo H, Akita S.	Surgical treatment algorithm for post-burn contractures.	Burns Trauma.	14;5	9. doi: 10.1186/s41038-017-0074-z. eCollection	2017
Saijo H, Kilpadi DV, Akita, S.	Evaluation of the use of recombinant human basic fibroblast growth factor in combination with negative pressure wound therapy with instillation and dwell time in porcine full-thickness wound model.	Wound Repair Regen	25(6)	972-975 doi: 10.1111/wrr.12609. Epub 2018 Feb 8.	2017
Ishikawa K, Yamamoto Y, Funayama E, Furukawa H, Sasaki S.	Wound-healing problems associated with combined vascular malformations in Klippel-Trenaunay syndrome	Adv Wound Care	8(6)	246-255	2019
佐々木 了	【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 循環器系 巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）[指定難病279]	日本医師会雑誌	148	S218	2019
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	47(1)	1-6	2019



三村 秀文, 佐々木 了.	【指定難病ペディア2019】個別の指定難病循環器系 クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群[指定難病281]	日本医師会雑誌	148	S210	2019
三村秀文	vascular anomalies (脈管異常)	画像診断増刊号	38	76-81	2018
Hashimoto K, Uchida B, Horikawa M, Mimura H, Farsad K.	Effects of Different Mixing Agents on the Stability of Sodium Tetradecyl Sulfate (STS) Foam: An Experimental Study.	Cardiovasc Intervent Radiol.	41(12)	1952-1957	2018
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	49	829-832	2017
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	75	774-778	2017
Rikihisa N, Tominaga M, Watanabe S, Mitsukawa N, Saito Y, Sakai H	Intravenous injection of artificial red cells and subsequent dye laser irradiation causes deep vessel impairment in an animal model of port-wine stain.	Lasers Med Sci.		doi: 10.1007/s10103-018-2480-2	2018
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
Lukies MW, Nakamura M, Osuga K.	Arteriovenous malformation of the gallbladder.	Diagn Interv Imagin g.	101	121-122	2020
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	71-76	2019
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

Ogawa-Ochiai K, Yamamoto Y, Tazuke Y, Osuga K, Hidaka Na kahata K, K, Uehara S, Okuya ma H.	A case of extensive pharyngeal vascular malformation success fully treated with Kampo medicine.	Auris Nasu s Larynx.	45	190-193	2019
Kimura Y, Osuga K, Ono Y, Na kazawa T, Higashihara H, Tom iyama N.	Long-term outcomes of selective renal artery embolization for renal arteriovenous fistulae with dilated venous sac	J Vasc Interv Radio l.	29	952-957	2018
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
Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Tanaka J, Akita T, Kubo S, Izumi N, Kadoya M, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Kokudo T, Hasegawa K, Yamashita T, Kashiwbara K, Takayama T, Kokudo N, Kudo M, Liver Cancer Study Group of Japan	Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey	Annals of surgery			in press
Akita T, Tanaka J, Satake M, Lin Y, Wada T, Katō K, Inoue M	Meta-regression analysis of sex-and birth year-specific prevalence of HBsAg and anti-HCV among un-diagnosed Japanese: Data from the first-time blood donors, periodical health checkup, and the comprehensive health checkup with lifestyle education (Ningen Dock)	Journal of Epidemiology			in press
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Sone Y, Hashinokuchi S, Ogawa S, Oguri I, Kamiyama N, Chuma M, Akita T, Tanaka J	Liver stiffness does not affect ultrasound-guided attenuation coefficient measurement in the evaluation of hepatic steatosis	Hepatology Research	50(2)	190-198	2020
Lingani M, Akita T, Ouoba S, Nagashima S, Boua PR, Takahashi K, Kam B, Sugiyama A, Nikiema T, Yamamoto C, Some A, Derra K, Ko K, Sorgho H, Tanagda Z, Tinto H, Tanaka J	The changing epidemiology of hepatitis B and C infections in Nanoro, rural Burkina Faso: A multistage stratified random sampling survey	BMC Infectious Disease	20(1)	46	2020
Yamamoto C, Nagashima S, Isomura M, Ko K, Chuon C, Akita T, Katayama K, Woodring J, Hossain MS, Takahashi K, Tanaka J	Evaluation of the efficiency of dried blood spot-based measurement of hepatitis B and hepatitis C virus seromarkers	Scientific Reports	10(1)	3857	2020

Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J	Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: an analysis using a Markov chain model	Journal of Medical Virology	91(10)	1837-1844	2019
Mizuno K, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Kumada T, Sone Y, Tanaka J	The course of elderly patients with persistent hepatitis C virus infection without hepatocellular carcinoma	Journal of Gastroenterology	54(9)	829-836	2019
Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, Tanaka J, Kumada T	The emergence of non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	50(11-12)	1232	2019
Tanaka J, Akita T, Ko K, Miura Y, Satake M; Epidemiological research group on Viral hepatitis and its long term course, MHLW	Countermeasures against viral hepatitis B and C in Japan: From an epidemiological point of view	Hepatology Research	49(9)	990-1002	2019
Honmyo N, Kobayashi T, Hamaoka M, Kohashi T, Abe T, Oishi K, Iazawa H, Imaoka Y, Akita T, Tanaka J, Ohdan H, Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO)	Comparison of new prognostic systems for patients with resectable hepatocellular carcinoma: Albumin-Bilirubin grade and Albumin-Indocyanine Green Evaluation grade	Hepatology Research	49(10)	1218-1226	2019
Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Akita T, Tanaka J, Johnson PJ	The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: A prospective observational study	Liver International	39(3)	448-454	2019
Ork V, Woodring J, Shafiqul Hossain M, Wasley A, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Ko K, Mao B, Tanaka J	Hepatitis B surface antigen seroprevalence among pre- and post-vaccine cohorts in Cambodia, 2017	Vaccine	37(35)	5059-5066	2019
Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Yoshihara M, Tanaka J	Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination	Vaccine	37(1)	145-151	2019

Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Michitaka K, Deguchi A, Ishikawa T, Imai M, Ochi H, Joko K, Shimada N, Tajiri K, Hiraoka M, Koizumi Y, Hiasa Y, Tanaka J	Impact of albumin-bilirubin grade on survival in patients with hepatocellular carcinoma who received sorafenib: An analysis using time-dependent receiver operating characteristic	Journal of Gastroenterology and Hepatology	34(6)	1066-1073	2019
Tada T, Toyoda H, Sone Y, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Tanaka J	Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease	Journal of Gastroenterology and Hepatology	34(11)	2011-2018	2019
Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J	Long-term prognosis of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection receiving nucleos(t)ide analogue therapy: an analysis using a Markov chain model	European Journal of Gastroenterology and Hepatology	31(11)	1452-1459	2019
Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, Ohya K, Kodama K, Nishida Y, Daijo K, Osawa M, Teraoka Y, Honda F, Inagaki Y, Morio K, Morio R, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Tanaka J, Chayama K	Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis	Hepatology Communications	22(3)	348-355	2019
Chun C, Takahashi K, Matsuo J, Katayama K, Yamamoto C, Ko K, Hok S, Nagashima S, Akbar SMF, Tanaka J	High possibility of hepatocarcinogenesis in HBV genotype C1 infected Cambodians is indicated by 340 HBV C1 full-genomes analysis from GenBank.	Scientific Reports	9(1)	12186	2019
Shimagaki T, Yoshio S, Kawai H, Sakamoto Y, Doi H, Matsuda M, Mori T, Osawa Y, Fukai M, Yoshida T, Ma Y, Akita T, Tanaka J, Takekomi A, Hanayama R, Yoshizumi T, Mori M, Kanto T	Serum milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma	Scientific Reports	9(1)	15788	2019
Yamamoto C, Ko K, Nagashima S, Hara K, Fujii T, Ohisa M, Katayama K, Takahashi K, Okamoto H, Tanaka J	Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak	Scientific Reports	9(1)	1493	2019
Yamasaki K, Tanaka J, Kurisu A, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Sugiyama A, Yasaka T, Shirahama S	Natural course of persistent hepatitis B virus infection in HBe antigen-positive and -negative cohorts in Japan based on the Markov model	Journal of Medical Virology	90(12)	1800-1813	2018

Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MI, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F	Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030	Journal of Hepatology	69(4)	896-904	2018
杉山文、海嶋照美、坂宗和明、田中純子	肝炎医療ニーズの活動実態調査研究 を以て、日本全国調査の結果から	肝臓	59(1)	33-40	2018
Uchida S, Satake M, Kurisu A, Sugiyama A, Ko K, Akita T, Tanaka J	Incidence Rates of Hepatitis C Virus Infection among Blood Donors in Japan: A Nationwide Retrospective Cohort Study	Transfusion	58(12)	2880-2885	2018
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ohisa M, Akita T, Tanaka J	Long-term natural history of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection: an analysis using the Markov chain model	Journal of Gastroenterology	53(11)	1196-1205	2018
Fujimoto M, Chuon C, Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Svay S, Hok S, Lim O, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Matsuo J, Takahashi K, Tanaka J	A seroepidemiological survey of the effect of hepatitis B vaccine and hepatitis B and C virus infections among elementary school students in Siem Reap province, Cambodia	Hepatology Research	48(3)	E172-E182	2018
Sugiyama A, Fujii T, Nagashima S, Ohisa M, Yamamoto C, Chuon C, Akita T, Matsuo J, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J	Pilot study for hepatitis virus screening among employees and effective approach to encourage employees who screened positive to receive medical care in Japan	Hepatology Research	48(3)	E291-E302	2018
Kaishima T, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Kurisu A, Sugiyama A, Aikata H, Chayama K, Tanaka J	Cost-effectiveness analyses of anti-hepatitis C virus treatments using quality of life scoring among patients with chronic liver disease in Hiroshima prefecture, Japan	Hepatology Research	48(7)	509-520	2018
Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, Tanaka J	Impact of previously cured hepatocellular carcinoma (HCC) on new development of HCC after eradication of hepatitis C infection with non-interferon based treatments	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	48(6)	664-670	2018

Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, Goto T, Wakahata A, Nakashima M, Nakamuta M, Tanaka J	Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy	Alimentary Pharmacology & Therapeutics	47(7)	1012-1022	2018
Toyoda H, Kumada T, Mizuno K, Hiraoka A, Tuji K, Ishikawa T, Akita T, Tanaka J	Impact of hepatocellular carcinoma aetiology and liver function on the benefit of surveillance: A novel approach for the adjustment of lead-time bias	Liver International	38(12)	2260-2268	2018
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Akita T, Tanaka J	Hepatitis B virus core-related antigen levels predict progression to liver cirrhosis in hepatitis B carriers	Journal of Gastroenterology and Hepatology	33(4)	918-925	2018
Tanaka J, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Uchida S, Satake M	Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011	Journal of Viral Hepatitis	25(4)	363-372	2018
Lingani M, Akita T, Ouoba S, Sanou AM, Sugiyama A, Tarnagda Z, Ohisa M, Tinto H, Mishihiro S, Tanaka J	High prevalence of hepatitis B infections in Burkina Faso (1996-2017): a systematic review with meta-analysis of epidemiological studies	BMC Public Health	18(1)	551	2018

<p>Razavi-Shearer D, Gankrelidze I, Nguyen M H, Chen D, Damme P V, Abbas Z, Abdulla M, Rached A A, Adda D, Aho I, Akarca U, Hasan F, Lawati F A, Naamani K A, Al-Ashgar H I, Alavian S M, Alawadhi S, Albillos A, Al-Busafi S A, Aleman S, Alfaleh F Z, Aljumah A A, Anand A C, Anh N T, Arends J E, Arkkila P, Athanasakis K, Bane A, Ben-Ari Z, Berg T, Bizri A R, Blach S, Mello C E B, Brandon S M, Bright B, Bruggmann P, Brunetto M, Buti M, Chan H L Y, Chaudhry A, Chien R, Choi M S, Christensen P B, Chuang W, Chulanov V, Clausen M R, Colombo M, Cornberg M, Cowie B, Craxi A, Croes E A, Cuellar D A, Cunningham C, Desalegn H, Drazilova S, Duberg A, Egeonu S S, El-Sayed M H, Estes C, Falconer K, Ferraz M L G, Ferreira P R, Flisiak R, Frankova S, Gaeta G B, Garcia-Samaniego J, Genov J, Gerstoft J, Goldis A, Gountas I, Gray R, Pessoa M G, Hajarizadeh B, Hatzakis A, Hezode C, Himatt S M, Hoepelman A, Hrstic I, Hui Y T, Husa P, Jahis R, Janjua N Z, Jar?u?ka P, Jaroszewicz J, Kaymakoglu S, Kershenovich D, Kondili L A, Konysbekova A, Kraiden M, Kristian P, Laleman W, Lao W C, Layden J, Lazarus J V, Lee M, Liakina V, Lim Y S, Loo C K, Luk?i? B, Malekzadeh R, Malu A O, Mamatkulov A, Manns M, Marinho R T, Maticic M, Mauss S, Memon M S, Correa M C M, Mendez-Sanchez N, Merat S, Metwally A M, Mohamed R, Mokhbat J E, Moreno C, Mossong J, Mourad F H, Mullhaupt B, Murphy K, Musabaev E, Nawaz A, Nde H M, Negro F, Nersesov A, Nguyen V T T, Njouom R, Ntagirabiri R, Nurmatov Z, Obekpa S, Ocama P, Oguche S, Omede O, Omuemu C, Opare-Sem O, Opio C K, Ormeçi N, Papatheodoridis G, Pasini K, Pimenov N, Poustchi H, Quang T D, Qureshi H, Ramji A, Razavi-Shearer K, Redae B, Reesink H W, Rios C Y, Rjaskova G, Robbins S, Roberts L R, Roberts S K, Ryder S D, Safadi R, Sagalova O, Salupere R, Sanai F M, Sanchez-Avila J F, Saraswat V, Sarrazin C, Schmelzer J D, Schreter I, Scott J, Seguin-Devaux C, Shah S R, Sharafa A L, Sharma M, Shih G E, Shin T, Sievert W, Spierl J, Starkel P, Stedman C, Sypsa V, Tacke F, Tan S S, Tanaka J, Tomasi?wicz K, Urbanek P, van der Meer A J, Vlierberghe H V, Vella S, Vince A, Waheed Y, Waked I, Walsh N, Weis N, Wong V W, Woodring J, Yaghi C, Yang H, Yang C, Yesmembetov K, Yosry A, Yuen M, Yusuf M A M, Zeuzem S, Razavi H</p>	<p>Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study</p>	<p>The LANCET Gastroenterology &amp; Hepatology</p>	<p>3(6)</p>	<p>383-403</p>	<p>2018</p>
---	---	---	-------------	----------------	-------------

Yoshio S, Mano Y, Doi H, Shoji H, Shimagaki T, Sakamoto Y, Kawai H, Matsuda M, Mori T, Osawa Y, Korenaga M, Sugiyama M, Mizokami M, Mita E, Katayama K, Tanaka J, Kanto T	Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients	JCI Insight	3(20)	e12226	2018
Hirata F, Ishiyama K, Tanaka Y, Kobayashi T, Hashimoto M, Saeki Y, Ishida N, Taguchi K, Tanaka J, Arihiro K, Ohdan H; Hiroshima Surgical Study Group of Clinical Oncology (HiSCO)	Effect of bevacizumab plus XELOX (CapeOX) chemotherapy on liver natural killer cell activity in colorectal cancer with resectable liver metastasis	Annals of Gastroenterological Surgery	2(5)	383-393	2018
Toyoda H, Kumada T, Tada T, Yama T, Mizuno K, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y, Akita T, Tanaka J	Differences in the impact of prognostic factors for hepatocellular carcinoma over time	Cancer Science	108(12)	2438-2444	2017
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J	Post-treatment levels of $\alpha$ -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C	Hepatology Research	47(10)	1021-1031	2017
Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Fujii T, Akita T, Katayama K, Kudo Y, Tanaka J	Reduced prevalence of hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women born after the national implementation of immunoprophylaxis for babies born to hepatitis B virus-carrier mothers in Japan	Hepatology Research	47(12)	1329-1334	2017
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J	Viral Eradication reduces all-cause mortality, including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis	Journal of Gastroenterology and Hepatology	32(3)	687-694	2017
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J	Impact of FIB-4 index on hepatocellular carcinoma incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: An analysis using time-dependent receiver operating characteristic	Journal of Gastroenterology and Hepatology	32(2)	451-458	2017
Matsuo J, Do SH, Yamamoto C, Nagashima S, Chuon C, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J	Clustering infection of hepatitis B virus genotype B4 among residents in Vietnam, and its genomic characters both intra- and extra-family	PLOS ONE	12(7)	e0177248	2017



Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A, Muljono D, H, Waked I, Alavian S M, Lee M, Negro F, Abaalkhail F, Abdou A, Abdulla M, Rached A A, Aho I, Akarca U, Ghazzawi I A, Kaabi S A, Lawati F A, Namaani K A, Serkal Y A, Al-Busafi S A, Al-Dabal L, Aleman S, Alghamdi A S, Aljumah A A, Al-Romaihi H E, Andersson M I, Arendt V, Arkkila P, Assiri A M, Baatarkhuu O, Bane A, Ben-Ari Z, Bergin C, Bessone F, Bini F, Bizri A R, Blachier M, Blasco A J, Mello C E B, Bruggmann P, Brunton C R, Calinas F, Chan H L Y, Chaudhry A, Cheinquer H, Chen C, Chien R, Choi M S, Christensen P B, Chuang W, Chulanov V, Cisneros L, Clausen M R, Cramp M E, Craxi A, Croes E A, Dalgard O, Daruich J R, de Ledinghen V, Dore G J, El-Sayed M H, Ergör G, Esmat G, Estes C, Falconer K, Farag E, Ferraz M L G, Ferreira P R, Flisiak R, Frankova S, Gankrelidze I, Gane E, Garcia-Samaniego J, Khan A G, Gountas I, Goldis A, Gottfredsson M, Grebely J, Gschwantler M, Pessoa M G, Gunter J, Hajarizadeh B, Hajelesedig O, Hamid S, Hamoudi W, Hatzakis A, Himatt S M, Hofer H, Hrstic I, Hui Y, Hunyady B, Idilman R, Jafri W, Jahis R, Janjua N Z, Jarč uš ka P, Jeruma A, Jonasson J G, Kamel Y, Kao J, Kaymakoglu S, Kershenovich D, Khamis J, Kim Y S, Kondili L, Koutoubi Z, Kraiden M, Krarup H, Lai M, Laleman W, Lao W, Lavanchy D, Lázaro P, Leleu H, Lesi O, Lesmana L A, Li M, Liakina V, Lim Y, Luksic B, Mahomed A, Maimets M, Makara W, Malu A O, Marinho R T, Marotta P, Mauss S, Memon M S, Correa M C M, Mendez-Sanchez N, Merat S, Metwally A M, Mohamed R, Moreno C, Mourad F H, Müllhaupt B, Murphy K, Nde H, Njoum R, Nonkovic D, Norris S, Obekpa S, Oguiche S, Olafsson S, Olftan M, Omede O, Omuemu C, Opere-Sem O, Øvrehus A L H, Owusu-Ofori S, Oyunsuren T S, Papatheodoridis G, Pasini K, Peltekian K M, Phillips R O, Pimenov N, Poustchi H, Prabdial-Sing N, Qureshi H, Ramji A, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Redae B, Reesink H W, Ridruejo E, Robbins S, Roberts L R, Roberts S K, Rosenberg W M, Roudot-Thoraval F, Ryder S D, Safadi R, Sagalova O, Salupere R, Sanai F M, Avila J F S, Saraswat V, Sarmiento-Castro R, Sarrazin C, Schmelzer J D, Schréter I, Seguin-Devaux C, Shah S R, Sharara A I, Sharma M, Shevaldin A, Shiha G E, Sievert W, Sonderup M, Souliotis K, Speiclenė D, Sperl J, Stärkel P, Stauber R E, Stedman C, Struck D, Su T, Sypsa V, Tan S, Tanaka J, Thompson A J, Tolmane I, Tomasiewicz K, Valantinas J, Damme P V, van der Meer A J, van Thiel I, Vierberghe H V, Vince A, Vogel W, Wedemeyer H, Weis N, Wong V W, Yaghi C, Yosry A, Yuén M, Yunhastuti

Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study

The LANCET Gastroenterology & Hepatology

2(3)

161-176

2017

Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Akita T, Tanaka J	Progression of liver fibrosis is associated with non-liver-related mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease	Hepatology Communications	1(i9)	899-910	2017
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
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
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
Ozeki M, Fukao T	Generalized lymphatic anomaly and Gorham- Stout disease: overview and recent insights	Advance Wound Care	7 Jan		2019
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

Nozawa A., Ozeki M., Matsuoka M., Nakama M., Yasue S., Endo S., Kawamoto N., Ohnishi H., Fukao T	Perampanel Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation Through Down-regulation of AKT and ERK Pathways	Anticancer Res	39(7)	3595-3599	2019
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
Ozeki M., Nozawa A., Kawamoto N., Fujino A., Hirakawa S., Fukao T	Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis.	Pediatr Blood Cancer	66(9)	e27878	2019
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	14(1)	215	2019
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
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
Yokoyama M., Ozeki M., Nozawa A., Usui N., Fukao T.	Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome.	Pediatr Int	62(1)	112-113	2020

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
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
Ozeki M, Fukao T.	Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis.	Pediatr Blood Cancer	67(4)	e28156	2020
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
Kumagai C, Ozeki M, Nozawa, Kakuda H, Fukao T	Efficacy of sirolimus in an infant with Kasabach-Merritt phenomenon.	Pediatr Int	60(9)	887-889	2018
Funato M, Ozeki M, Suzuki A, Ishihara M, Kobayashi R, Nozawa A, Yasue S, Endo-Ohnishi S, Fukao T, Itoh Y	Prophylactic Effect of Polaprezinc, a Zinc-L-carnosine, Against Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Pediatric Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation	Anticancer Res	38(8)	4691-4697	2018
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	Feb 26.		2018
Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M	Chest imaging in generalized lymphatic anomaly and kaposiform lymphangiomatosis.	Pediatr Int	Jun 20.		2018

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(2)	226-23 0	2018
小関道夫	乳児血管腫(プロプラ ノロール)リンパ管奇 形(シロリムス) 知 っておくべき治療可能 な胎児・新生児希少疾 患	周産期医学	48	10	2018
小関道夫	患児・家族に寄り添う 血管腫・脈管奇形の医 療	PEPARS			2019
Matsuzawa-Kinomura Y., Ozeki M., Otsuka H., Orii K., Fukao T	Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma.	Pediatr in t	59(8)	935-93 6	2017
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 On col	39(6)	e328-e 331, d oi: 1 0.1097 /MPH	2017
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 Radi ol	35(10)	606-61 2	2017
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 In t	59(8)	869-87 7	2017
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	226-23 0	2017

Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, Yasumi T, Kanegane H, Ohga S, Morimoto A, Hashii Y, Imaizumi M, Okamoto Y, Saito AM, Horibe K, Ishii E	HLH/LCH committee members of the Japanese Children's Cancer Group. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan	Int J Hematol	109	206-213	2019
Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S	on behalf of the Japan LCH Study Group (JLSG). Central diabetes insipidus in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: results from the JLSG-96/02 studies	Pediatr Blood Cancer	66	e27454	2019
Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, Sakai H, Abe J, Yamashita Y, Hiramoto R, Morimoto A, Ishii E, Arakawa H, Kaneko U, Ohshima Y, Okamoto N, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Kawai T, Yasumi T, Heike T	National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics	Mod Rheumatol	29	181-187	2018
Hayase T, Matsubara D, Maeda K, Aihara T, Morimoto A	A case of pediatric ovarian dysgerminoma with highly elevated serum neuron specific enolase	Pediatr Int	60	982-983	2018
Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, Morimoto A, Kawahara Y, Yeh TW, Okano T, Yamashita M, Mitsuiki N, Imai K, Sakatani T, Nakazawa A, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Kanegane H	Dysregulation of Epstein-Barr virus infection in hypomorphic ZAP70 mutation	J Infect Dis	218	825-834	2018
Ishida H, Imamura T, Morimoto A, Fujiwara T, Harigae H	Five-aminolevulinic acid: New approach for congenital sideroblastic anemia	Pediatr Int	60	496-497	2018

Kawahara Y, Oh Y, Kato T, Zaha K, Morimoto A	Transient Marked Increase of T Cells in WHIM Syndrome After Successful HSCT	J Clin Immunol	38	553-555	2018
Kawahara Y, Wada S, Nijima H, Hayase T, Furukawa R, Ashizawa K, Morimoto A	Rhinocerebral mucormycosis with temporal artery thrombosis in an adolescent following HLA-haploidentical stem cell transplantation	J Pediatr Hematol Oncol	40	e461-e463	2018
Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Kitoh T, Kawaguchi H, Gotto H, Kosaka Y, Tsunemitsu Y, Imashuku S	Intensification of induction therapy and prolongation of maintenance therapy did not improve the outcome of pediatric Langerhans cell histiocytosis with single-system multifocal bone lesions: Results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study	Int J Hematol	108	192-198	2018
Murakami I, Morimoto A, Imashuku S, Gogusev J, Jaubert F, et al.	Merkel cell polyomavirus and Langerhans cell neoplasms	Cell Commun Signal	16	49	2018
Kaneko T, Sasaki S, Baban, 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	59(8)	869-877	2017
Kawahara Y, Nijima H, Suzuki Y, Furukawa R, Morimoto A.	Successful use of propranolol for congenital hepatic hemangioma with Kasabach-Merritt phenomenon.	Pediatr Int	59(5)	634-636	2017

Kimura S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Akaiyama M, Koh K, Imamura T, Manabe A, Hayashi Y, Kobayashi M, Oka A, Miyano S, Ogawa S, Takita J	NOTCH1 pathway activating mutations and clonal evolution in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)	Cancer Sci	Nov 2	doi: 10.1111/cas.13859. [Epub ahead of print]	2018
Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H.	Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia.	Ann Hematol	Oct 27	doi: 10.1007/s00277-018-3517-0	2018
Sakaguchi H, Muramatsu H, Hasegawa D, Kudo K, Ishida H, Yoshida N, Koh K, Noguchi M, Shiba N, Tokimasa S, Fukuda T, Goto H, Miyamura T, Nakazawa Y, Hashii Y, Inoue M, Atsuta Y	Pediatric AML Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of conditioning regimens for autologous stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia: A nationwide retrospective study in Japan.	Pediatr Blood Cancer	66	e27459. doi: 10.1002/pbc.27459	2019
Watanabe K, Arakawa Y, Kambe T, Oguma E, Kishimoto H, Koh K	Unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Revesz syndrome, a severe variant of dyskeratosis congenita	Pediatr Blood Cancer	66	26:e27476. doi: 10.1002/pbc.27476.	2019
Watanabe K, Arakawa Y, Oguma E, Uehara T, Yanagi M, Oyama C, Ikeda Y, Sasaki K, Isobe K, Mori M, Hanada R, Koh K	Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity	Int J Hematol	108	630-636	2018
Ohki K, Koh K, Manabe A, Ohara A, et al.	Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood, including a	Haematologica	Aug 31	doi: 10.3324/haematol.2017.186320.	2018



Taga T, Imamura T, Nakashima K, Maeda N, Watanabe A, Miyajima Y, Sakaguchi S, Sano H, Hasegawa D, Kawasaki H, Adachi S, Takagi M, Koh K, Manabe A, Taki T, Ishida Y	Clinical characteristics of pediatric patients with myeloid sarcoma without bone marrow involvement in Japan	Int J Hematol	108	438-442	2018
Tsujimoto S, Osumi T, Uchiyama M, Shirai R, Moriyama T, Nishii R, Yamada Y, Kudo K, Sekiguchi M, Arakawa Y, Yoshida M, Uchiyama T, Terui K, Ito S, Koh K, Takita J, Ito E, Tomizawa D, Manabe A, Kiyokawa N, Yang JJ, Kato M	Diploidy analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms	Leukemia	Jul 2	doi: 10.1038/s41375-018-0190-1.	2018
Tomizawa D, Yoshida M, Kondo T, Miyamura T, Taga T, Adachi S, Koh K, Noguchi M, Kakuda H, Watanabe K, Cho Y, Fukuda T, Kato M, Shibata N, Goto H, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Arita Y, Ishida H	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents with high-risk cytogenetic AML: distinctly poor outcomes of FUS-ERG-positive cases	Bone Marrow Transplantation	June 29	doi:10.1038/s41409-018-0273-7.	2018
Koh K, Kato M, Saito AM, Kada A, Kawasaki H, Okamoto Y, Imamura T, Horibe K, Manabe A	Phase II/III study in children and adolescents with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: protocol for a nationwide multicenter trial in Japan	Jpn J Clin Oncol	48	684-691	2018
Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh	Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16.	Int J Hematol [Epub ahead of print]			2018

Inamura T, Taga T, Takagi M, Kawasaki H, Koh K, Taki T, Adachi S, Manabe A, Ishida Y; Leukemia/Lymphoma Committee; Japanese Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO).	Nationwide survey of therapy-related leukemia in childhood in Japan.	Int J Hematol [Epub ahead of print]			2018
Nishii R, Moriyama T, Janke LJ, Yang W, Suiter C, Lin TN, Li L, Kihira K, Toyoda H, Hofmann U, Schwab M, Takagi M, Morio T, Manabe A, Khamis MM, Jiang N, Rabin KR, Kato M, Koh K, Yeoh AE, Hori H, Yang JJ.	Preclinical evaluation of NUDT15-guided thiopurine therapy and its effects on toxicity and anti-leukemic efficacy.	Blood [Epub ahead of print]			2018
Kuwatsuka Y, Tomizawa D, Kihara R, Nagata Y, Shiba N, Iijima-Yamashita Y, Shimada A, Deguchi T, Miyachi H, Tawa A, Taga T, Kinoshita A, Nakayama H, Kiyokawa N, Saito AM, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y.	Prognostic value of genetic mutations in adolescent and young adults with acute myeloid leukemia.	Int J Hematol	107(2)	201-210	2018
Tzoneva G, Dieck CL, Oshima K, Ambesi-Impiombato A, Sánchez-Martín M, Madubata CJ, Khiabani H, Yu J, Waanders E, Iacobucci I, Sulis ML, Kato M, Koh K, Paganin M, Basso G, Gastier-Foster JM, Loh ML, Kirschner-Schwabe R.	Clonal evolution mechanisms in NT5C2 mutant-related acute lymphoblastic leukemia.	Mature	553(7689)	511-514	2018

Urayama KY, Takagi M, Kawaguchi T, Matsuo K, Tanaka Y, Ayukawa Y, Arakawa Y, Hasegawa D, Yuza Y, Kaneko T, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Inukai T, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Kurosawa H, Nakamura K, Moriwaki K,	Regional evaluation of childhood acute lymphoblastic leukemia genetic susceptibility loci among Japanese	Sci Pep	8(1)	789	2018
Shimada A, Iijima-Yamashita Y, Tawa A, Tomizawa D, Yamada M, Norio S, Watanabe T, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Kiyokawa N, Horibe K, Hara Y, Oki K,	Risk-stratified therapy for children with FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: results from the JPLSG AML-05 study.	Int J Hematol	107(5)	586-595	2018
Uryu K, Nishimura R, Kataoka K, Sato Y, Nakazawa A, Suzuki H, Yoshida K, Seki M, Hiwatari M, Isobe T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Koh K, Hanada R, Oka A, Hayashi Y, Ohira M, Kamijo T, Nagase H, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Ogawa S, Takita J	Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis.	Oncotarget	8(64)	107513-107529	2017
Amano H, Uchida H, Tanaka Y, Tainaka T, Mori M, Oguma E, Kishimoto H, Kawashima H, Arakawa Y, Hanada R, Koh K.	Excellent prognosis of patients with intermediate-risk neuroblastoma and residual tumor or postchemotherapy.	J Pediatr Surg [Epub ahead of print]			2017

Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Ogura Y, Honda M, Ohyama R, Oyama C, Isobe K, Mori M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Nonoyama S, Kawaguchi H.	A pediatric case of acute megakaryocytic leukemia with double chimeric transcripts of CBFA2T3-GLIS2 and DHH-RHEBL1.	Luek Lymphoma [Epub ahead of print]			2017
Nakayama H, Tomizawa D, Tanaka S, Iwamoto S, Shimada A, Saito AM, Yamashita Y, Moritake H, Terui K, Taga T, Matsuo H, Kosaka Y, Koh K, Hosoi H, Kurosawa H, Isoyama K, Horibe K, Mizutani S, Adachi S	Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin for children with relapsed AML	Pediatr Int	59(10)	1046-1052	2017
Tomizawa D, Tanaka S, Kondo T, Hashii Y, Arai Y, Kudo K, Taga T, Fukuda T, Goto H, Inagaki J, Koh K, Ohashi K, Ozawa Y, Inoue M, Kato K, Tanaka J, Atsuta Y, Adachi S, Ishida H	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adolescents and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant	23(9)	1515-1522	2017
Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Lin L, Kon A, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Masuda K, Kawamoto H, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Akiyama M, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Takagi M, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M,	Recurrent SPI1(PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia.	Nat Genet	49(8)	1274-1281	2017

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	59(8)	869-877	2017
Moriyama T, Nishii R, Lin TN, Kihira K, Toyoda H, Jacob N, Kato M, Koh K, Inaba H, Manabe A, Schmiegelow K, Yang JJ, Hori H	The effects of inherited NUDT15 polymorphisms on thiopurine active metabolites in Japanese children with acute lymphoblastic leukemia.	Pharmacogenet Genomics	27(6)	236-239	2017
Kato I, Nishinaka Y, Nakamura M, Akarca AU, Niwa A, Ozawa H, Yoshida K, Mori M, Wang D, Morita M, Ueno H, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Miyano S, Gupta R, Umeda K, Watanabe K, Koh K, Adachi S, Heike T, Saito MK, Sanada M, Ogawa S, Marafioti T, Watanabe A, Nakahata T, Enver T.	Hypoxic adaptation of leukemic cells infiltrating the CNS affords a therapeutic strategy targeting VEGFA.	Blood	129(23)	3126-3129	2017
荒川 ゆうき, 康 勝好, 上原 太一, 柳 将人, 小山 千草, 池田 勇八, 佐々木 康二, 渡邊 健太郎, 磯部 清孝, 森 麻希子, 田中 裕次郎, 川 嶋 寛, 小熊 栄二, 岸本 宏志, 花田 良二	小児頭蓋外悪性胚細胞腫瘍 単施設における50例の臨床的検討	日本小児血液・がん学会雑誌	54(3)	236-240	2017
松岡 諒, 青木 孝浩, 石川 悟, 原 朋子, 南部 隆亮, 萩原 真一郎, 康 勝好, 鍵本 聖一, 井田 博幸	虐待との鑑別を要し原発性抗リン脂質抗体症候群が疑われた幼児例	日本小児科学会雑誌	121(12)	2002-2007	2017

康 勝好	AYA世代の造血器腫瘍の治療の現状と展望 AYA世代の急性リンパ性白血病 小児科の立場から、	臨床血液	58(8)	1024-1030	2017
櫻井 俊輔, 西野 智彦, 水谷 亮, 掛川 大輔, 櫻谷 浩志, 磯部 清孝, 康 勝好, 川嶋 寛, 清水 健司, 大橋 博文, 河野 智敬, 望月 弘, 藤永 周一郎	IgA腎症の加療中に褐色細胞腫を発症した14歳男児例	日本小児高血圧研究会誌	14(1)	24-31	2017
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 巻 5 号	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 巻 7 号	721-724	2019
Kawaguchi A, et al.	<u>Distribution analysis of infantile hemangioma or capillary malformation on the head and face in Japanese</u>	J Dermatol	46	849-852	2019
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	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	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	Biochem Biophys Res Commun.	503	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,	Survey of Anticancer Drug Exposure to Attendant Families in Pediatric Medical Centers	Gan To Kagaku Ryoho	45	945-948	2018
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.	53	1615-1620	2018
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	27	76-79	2018
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	胎児期に胸腔羊水中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	54	295-301	2018
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	267-270	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	1260-1293	2018
Kawaguchi A, Kunimoto K, Inaba Y, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, Yamamoto Y, Kakimoto N, Suenaga T, Takeuchi T, Suzuki H, Baba N, Jinnin M.	Distribution Analysis of Infantile Hemangioma or Capillary Malformation on the Head and Face in Japanese Patients	J Dermatol	46(10)	849-852	2019
Egashira S, Jinnin M, Makino K, Ajino M, Shimozono N, Okamoto S, Tazaki Y, Hirano A, Ide M, Kajihara I, Aoi J, Harada M, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H	Recurrent fusion gene ADCK4-NUMBL in cutaneous squamous cell carcinoma mediates cell proliferation	J Invest Dermatol	139	954-957	2019
神人正寿	これだけはしておきたい血管腫	Dermatology Today	31	12-17	2018
Nakayama, W., Jinnin, M., Tomizawa, Y., Nakamura, K., Kudo, H., Inoue, K., Makino, K., Honda, N., Kajihara, I., Fukushima, S., Ihn, H.	Dysregulated interleukin-23 signalling contributes to the increased collagen production in scleroderma fibroblasts via balancing microRNA expression.	Rheumatology	56	145-155	2017
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	49	410-419	2019



Ozeki M, Nozawa A, Kawamoto N, Fujino A, Hirakawa S, Fukao T.	Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis	Pediatr Blood Cancer,	66		2019
藤野明浩	リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形)	周産期医学	50(2)	209-213	2020
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	35(2)	107-115	2019
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秩序】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	50(10)	1500 - 1503	2018
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)	222-225	2018
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	49	630-634	2017
Yuzuriha S Nagai F Noguchi M	How to manage disfiguring scars in involuted infantile hemangioma.	Adv Wound Care	8	221-229	2019
永井史緒、杠 俊介	四肢脈管奇形における保存的圧迫療法 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療	PEPARS	145	71-79	2019
永井史緒、杠 俊介、柳澤大輔、岩澤幹直	上肢の静脈奇形(海綿状血管腫)に対する治療の選択	日手会誌	35	657-661	2019

Nishioka H Kondoh S, Yuzuriha S	Convex bone deformity after closed reduction of nasal bone fracture	J Plast Reconstr Aesthet Surg	71	85-89	2018
Yanagisawa D Yuzuriha S	Stapling technique through transparent dressing to fix skin grafts	Burns Open	2	71-75	2018
Hosomi K Nagai F Yuzuriha S	Small-slice thin-thickness skin harvesting in a net pattern for patients with skin vulnerability	Burns Open	2	79-84	2018
Yasunaga Y Matsuo K Tanaka Y Yuzuriha S	Near-infrared irradiation increases length of axial pattern flap survival in rats	Eplasty	17	e26	2017
杠 俊介	顔面瘢痕の治療〔口唇部(鼻唇溝部を除く)〕	形成外科	60	294-303	2017
伴 碧 杠 俊介 松尾 清 伴 緑也 安永能周 常川主裕 永井史緒 前島音郁斗	左右差のある腱膜性眼瞼下垂症患者の術後分析	形成外科	60	547-552	2017
村上剛一 倉田和之 村岡理奈 唐澤基央 杠 俊介 藤田研也 影山 徹 山田一尋	松本歯科大学病院矯正歯科における過去20年間(1995年~2014年)の口唇裂・口蓋裂患者に関する実態調査 前半10年と後半10年の比較	日口蓋誌	42	19-26	2017
杠 俊介 伴 緑也	写真を用いた効果的なプレゼンテーションの仕方と臨床写真の撮り方	形成外科	60	763-774	2017

杠 俊介	耳甲介複合組織移植を用いた外鼻形成	形成外科	60	S94-101	2017
安永能周 松尾 清 杠 俊介 柳澤大輔	Rikimaru型大胸筋皮弁で縦隔気管口を形成した女性1例	創傷	8	61-68	2017
西岡 宏 近藤昭二 杠 俊介 福澤正男	口角を含む口唇欠損に対し、複数の局所皮弁により再建した2例	日形会誌	37	562-568	2017
Hanafusa H, Morisada N, Nomura T, Kobayashi D, Akasaka Y, Ye MJ, Nozu K, Nishimura N, Iijima K, Nakao H.	A girl with CLOVES syndrome with a recurrent PIK3CA somatic mutation and pancreatic steatosis.	Hum Genome Var.	24	31-7	2019
Osaki T, Nomura T, Hashikawa K, Terashi H.	Reverse vascular pedicle digital island flap with preservation of the dorsal branch of the digital nerve.	Case Reports Plast Surg Hand Surg.	22;6(1)	74-78	2019
Kitano D, Osaki T, Nakasone M, Nomura T, Hashikawa K, Terashi H.	Two cases of debulking surgery for lower limb diffuse plexiform neurofibroma with transcatheter arterial embolisation.	Int J Surg Case Rep.	55	132-135	2019
野村正	リンパ管奇形の診断と治療 .	PAPERS	145	27-35	2019
野村正 , 寺師浩人	外鼻の有棘細胞癌 .	PAPERS	152	27-34	2019
Nomura T, Nakasone M, Okamoto T, Ejiri H, Osawa S, Hashikawa K, Terashi H	Use of dermal fat grafts for treating anetoderma with lipoatrophy following infantile hemangioma	Pediatr Dermatol.			in press

Maruguchi H, Nomura T, Sasaki S, Hashikawa K, Terashi H.	Mature teratoma treated as lymphatic malformation for 5 years: a case report and literature review.	Case Reports Plastic Surg Hand Surg.	30	63-68	2019
Otsuki N, Furukawa T, Avinçsal MO, Teshima M, Shinomiya H, Oshikiri T, Nakamura T, Nomura T, Hashikawa K, Nibu KI.	Results of free flap reconstruction for patients aged 80 years or older with head and neck cancer.	Auris Nasus Larynx.	May 3		2019
野村正, 寺師浩人	【STEP UP! Local flap】眼周囲で有用な局所皮弁 - 皮下茎皮弁による再建方法 .	PAPERS	142	33-41	2018
丸口 勇人, 野村 正, 町田 怜央, 村上 英毅, 高須 啓之, 橋川 和信, 寺師 浩人	退縮後に摘出術を行った耳下腺乳児血管腫の治療経験	日形会誌	38, 12	652-658	2018
野村正, 寺師浩人	【形成外科 珠玉のオペ[2]応用編-次世代に継承したい秘伝のテクニク-】四肢・体幹外科 血管腫 血液貯留型血管奇形に対する手術療法 .	形成外科	61増刊	S229-S237	2018
倉本康世, 野村正, 江尻浩隆, 川北育子, 櫻井敦, 橋川和信, 寺師浩人	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
森脇綾, 江尻浩隆, 野村正	【レーザー治療の合併症から学ぶ】乳児血管腫に対する早期レーザー治療により潰瘍を生じた1例 .	形成外科	60	1359-1363	2018
Handa A, Nozaki T, Makidono A, Okabe T, Morita Y, Fujita K, Matsusako M, Kono T, Kurihara Y, Hasegawa D, Kumamoto T, Ogawa C, Yuza Y, Manabe A	Pediatric oncologic emergencies - a clinical and imaging review for pediatricians	Pediatr Int	61	122-139	2019

Hagiwara S, Yang A, Takao S, Kaneko Y, Nozaki T, Yoshioka H	New scoring system in assessment of Hoffa's fat pad synovitis -a comparative study with established scoring systems	World J Radiol	10	162-171	2018
Suyama Y, Okada M, Nozaki T, Furukawa K	Necrotizing otitis externa	Intern Med	5886	895-896	2019
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	29	1633-1635	2018
Aiga S, Hosoya Y, Nozaki T, Matsusako M	Epipericardial fat necrosis -a rare cause of chest pain in children-	Pediatr Int	60	767-768	2018
Okabe T, Nozaki T, Aida N, Starkey J, Enokizono M, Niwa T, Handa A, Numaguchi Y, Kuriahara Y	MR imaging findings in some rare neurologic complications of pediatric cancer	Insights Imaging	9	313-324	2018
Kaneko Y, Nozaki T, Yuh H, Schwarzkopf R, Hara T, Yoshioka H	Assessing patterns of T2/T1rho change in grade 1 cartilage lesions of the distal femur using an angle/layer dependent approach	Clin Imaging	50	201-207	2018
Hoiruchi S, Nozaki T, Tasaki A, Ohde S, Deshpande GA, Starkey J, Hara T, Kitamura N, Yoshioka H	Comparison between isotropic 3D fat suppressed T2-weighted FSE (3D-T2FS) and conventional 2D fat suppressed proton-weighted FSE (2D-PDF S) shoulder MRI at 3T in patients with shoulder pain	J Comput Assist Tomogr	42	559-565	2018

Tanio N, Nozaki T, Matsusako M, Starkey J, Suzuki K	Imaging characteristics of subcutaneous amyloid deposits in diabetic patients: the "insulin ball"	Skeletal Radiol	47	85-92	2018
---	---	-----------------	----	-------	------