

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

呼吸器系先天異常疾患の診療体制構築とデータベースおよび診療ガイドライン
に基づいた医療水準向上に関する研究：頸部・胸部リンパ管疾患
(リンパ管腫・リンパ管腫症・ゴーハム病・リンパ管拡張症)

研究分担者

藤野 明浩	国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科診療部長
小関 道夫	岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
平林 健	弘前大学医学部附属病院小児外科 准教授

研究協力者

森川 康英	国際医療福祉大学病院小児外科 教授
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診療部 統括部長
松岡 健太郎	東京都立小児総合医療センター検査科 部長
木下 義晶	新潟大学医歯学系小児外科 教授
出家 亨一	北里大学一般・小児・肝胆膵外科学 助教
森 禎三郎	国立成育医療研究センター外科 医員
高橋 正貴	国立成育医療研究センター外科 医員
狩野 元宏	国立成育医療研究センター外科 医員
沓掛 真衣	国立成育医療研究センター外科 医員

研究要旨

【研究目的】

頸部・胸部リンパ管疾患分担班の目的は以下の点である。

- 1, 難病助成対象の拡大（巨大リンパ管奇形に胸部を含む）へ向けてデータの蓄積、2, 症例調査研究、3, ガイドライン改訂（厚労科研秋田班中心の改訂作業の胸部リンパ管疾患を担当）4, 重症度・難治性度基準の論文化、5, 医療・社会への情報還元（HP 充実、シンポジウム開催）、6, シロリムス治験への協力

【研究結果】

1. 難病指定されている顔面・頸部巨大リンパ管奇形の部位拡大により胸部・縦隔病変を追加で指定することを提言してきたが、これまでは指定に至っていない。本年度は再度提言はせず、参考となる資料として症例調査研究データのまとめ等を通して再び提言する準備を開始した。
2. 症例調査研究の新規課題、A「治療後の長期経過に関する検討」、B「硬化療法後の効果予測に関する研究」、C「出生前診断・新生児期診断例の検討」を開始した。
3. 2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて開始された。前回と同様に胸部・縦隔

リンパ管疾患部を本研究班にて担当する。ガイドライン作成委員会が編成され、改訂ガイドラインで採用するCQが決定した。本チームでは4つのCQを担当する。現在システマティック・レビューの準備中で、2022年3月の発行予定である。

4. すでに重症度・難治性度判定基準は完成しているが、別の症例グループを用いての validation の作業に入る。
5. これまでに3回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」の第4回を令和2年9月に開催する予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大の社会状況を考慮し中止とした。症例登録システムを有するホームページ（リンパ管疾患情報ステーション）の更新を適宜行っている。
6. 2017年10月に治験が開始となり2019年に終了。2021年1月に薬事承認申請がなされ、保険収載へ向けての作業が進められており、2021年秋に本課題は達成される見込みである。

【結論】

小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病、リンパ管拡張症等）について、前研究班から引き継ぎ多角的な研究が進められている。3年間の研究期間内達成する課題が選定され、第一段階が順調に開始された。

A. 研究目的

- 1, 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積
- 2, 症例調査研究
- 3, ガイドライン改訂
- 4, 重症度・難治性度基準の論文化
- 5, 医療・社会への情報還元
- 6, シロリムス治験への協力

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

2期前の研究班（田口班・臼井班・秋田班）にてこれらの疾患について現時点で得られる情報を集積し、診療ガイドラインを作成したが、ガイドラインに至らない多くの臨床課題が浮上した。それに対する回答を求める目的にて全国症例調査が2015年より行われており、その解析結果によりこれまで2編の重要な論文が出されている。（Ueno S. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today. 2019, Ueno S. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. SurgToday. 2018

また指定難病・小児慢性特定疾病制度においては、当研究班における対象疾患への対象

範囲の拡大が望ましいと考えられ、その提言のためのデータを作成することが重要な課題である。

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

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

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

B. 研究方法

本研究の対象疾患は、頸部・胸部リンパ管疾患の中で主に「リンパ管腫（リンパ管奇形）、Common or Cystic LM」と「リンパ管腫症・ゴ

一ハム病、GLA、GSD」「リンパ管拡張症、lymphangiectasia」(図1)等である。最終的にこれらの鑑別診断が明確にできるようにしていくことを大きな目的の一つとして視野に入れる。また原発性リンパ浮腫は、主に四肢末梢の浮腫が中心となるが、様々な症候群の一つの症状として発現し、リンパ液の貯留により呼吸への影響を生じることもある。リンパ管疾患の括りで今後は情報を収集する。



図1, 肺リンパ管拡張症(リンパ管腫症? 現在では完全な鑑別ができない)

1. 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積

当研究班を含めた研究班の提言を元に、2015年7月にリンパ管腫は条件付きで指定難病に指定された。しかしながら、巨大であること、頸部・顔面に限定されるといった認定基準は同じ疾患名の多くの重症患者との間に矛盾を生じることとなった。図1のような症例は決して根治を得ることができず、長期にわたり生活の制限と、時折集中治療を要する感染を生じ、難病と指定されるにふさわしい。当研究班では、現在の難

病の認定基準の部位限定を拡大し、頸部から胸部・腹部も含めるように提言したい。

小児慢性特定疾病においては、リンパ管腫はリンパ管腫症/ゴーム病とは分離され部位に関わらず、治療を要する場合に認定されるという形で指定が改正されている。小児慢性特定疾病と難病制度の解離を是正することも必要と考えられる。

前研究班における症例調査の結果をまとめ、難治症例の実態の詳しい情報をまとめ、研究期間内の令和4年に提言できるように準備する。

2. 症例調査研究

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

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

課題は以上の4点とし、それぞれの課題に対する回答を得るべく調査項目が選定されていたが、特にリンパ管腫に関する課題1、4につき調査が先行して準備され、2015年に「リンパ管腫全国調査2015」と称して日本小児外科学会関係施設に症例登録を依頼した。調査方法はWeb調査で、「リンパ管疾患情報ステーション内のセキュリティ管理の施された登録サイトより、2015年10月28日から2016

年1月20の登録期間に1730症例が登録された。

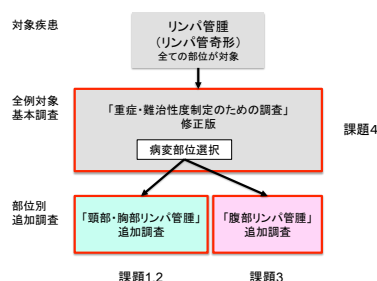
これらについては前研究班より引き続いて検討し、

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

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

またこれらの課題に加えて、新たに解決の必要な課題を挙げ研究を行うことを検討する。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



3. ガイドライン改訂

2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」においては、作成中心となった三村班と協力し、当研究班で胸部リンパ管疾患の4つのクリニカルクエスチョンを担当した。発行から5年を目標としての改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて開始された。前版に引き続き胸部リンパ管疾患の項

目においては当研究班で担当する形となる。2022年3月の完成を目標に作業を行う。

4. 重症度・難治性度基準の論文化

前研究班にて全国症例調査の結果より「リンパ管腫の難治性度スコア」を導出した。これに対しては別の症例グループにおいてvalidationを行った上で論文化することが目標とされているが、前研究班においては到達できなかった。本研究班の期間内に新規グループもしくは旧三村班の症例データベースを用いてvalidationを行い論文化する。

5. 医療・社会への情報還元 (HP充実、シンポジウム開催)

これまで3回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」に引き続き研究期間内に第4回を開催する。また現在では、リンパ管疾患のweb検索で常に上位に位置するホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」を他の研究班と共同運営、更新していく。

6. シロリムス治験への協力

難病で現在時に致命的ともなるリンパ管疾患であるが、これに対して国内外でmTOR阻害剤であるシロリムス内服の内科的治療の有効例が多数報告されている。これを受けて当研究班メンバーの多くが関わって治験の準備が進められ、2016年より日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業「複雑型脈管異常に対するシロリムス療法確立のための研究」として、研究代表者小関道夫(岐阜大学医学部附属病院小児科)先生の主導で2017年内に治験が開始され、2019年に終了し

た。現在シロリムスの顆粒剤の治験が行われている最中である。この難治性リンパ管異常に対する治療治験においては対照および候補者の選択に、既に構築しているリンパ管疾患患者のDBを利用するという形で協力している。

C. 研究結果

前研究班から継続的に行われている課題ばかりであるが、それぞれ問題があり、本年度は進んだ研究と準備のみとなった課題とがあった。

1. 難病助成対象の拡大・小慢整理

これまでに2回、2017年は7月に指定難病見直しの機会があり、リンパ管腫（リンパ管奇形）については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げるよう提言したが、採用されなかった。そこで2019年度は11月に特に胸部病変の難病として矛盾ないと思われる症例の提示、および全国調査の結果を提示し、再度、部位を削除した診断基準での指定を提言した。しかしながら、承認は見送られたことが報告された。理由としては先に難病指定された巨大リンパ管奇形（顔面・頸部）は独立した疾患ということであったため、とのことで疾患定義に関わることが問題であった。すなわち対象範囲をただ拡大するということはできないということであった。従って、今後は独立した疾患として巨大リンパ管奇形（胸部・縦隔病変）などの形として提言するよう方向転換することも検討する必要がある。

本年度は症例調査研究データのまとめ等を通して再び提言する準備を開始した。具

体的には2015年の全国症例調査のまとめと次に示す症例調査研究である。3年の研究期間に症例データベースの解析、予後調査を加えて、難病指定の枠の拡大（病名変更を必要とすると考えられる）を提言できるよう検討が開始された。

2. 症例調査研究

昨年度は胸部・縦隔リンパ管疾患における4つの臨床課題のうち1つ（気切条件の検討）について、論文が公開された(Ueno S. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today. 2019 May;49(5):410-419.)。

この課題は気管切開の適応を後方視的に客観的に検討したもので、その適応条件の現状を示した。病変が気道に半周以上接していることが非常に大きなリスクとなることが示され、臨床的に重要な指標として今後役立つことが見込まれる。いずれガイドラインにも収載される論文となると考えられたが、日本外科学会の優秀論文として2020年8月に第120回日本外科学会学術集会において表彰されることが決定した。新型コロナウイルス蔓延に伴う学会形式の変更があり、表彰式は開催されなかったが、代表著者の分担研究者の上野 滋（東海大学小児外科）が受賞した。

これまでの成果に加え、本年より3年間の研究期間に新たな重要臨床課題に対して調査研究を行う計画が立てられた。

- A「治療後の長期経過に関する検討」
 - B「硬化療法後の効果予測に関する研究」
 - C「出生前診断・新生児期診断例の検討」
- の3つである。

課題 A は、ホームページを利用した患者 QOL の直接調査とこれまでの登録症例の二次調査として、前回調査の 2015 年からの経過を確認するもので準備中である。2021 年中に開始を見込んでいる。この結果は最終的に難病指定提言への資料として用いることが見込まれる。課題 B は、手術療法もしくはその他の治療法とのコンビネーションにおける硬化療法の役割と適応を再考するもので、国立成育医療研究センターの症例について予備調査を開始した。2021 年以降学会発表を行いつつ、最終的には、新たに前向きな症例登録研究を行うことを計画している。課題 C は分担研究者平林が中心となり、2015 年症例データベースを利用して検討が開始され進行中である。主に気道確保のタイミングと治療戦略ごとの成績・予後を検討していく。これらにより新生児期の治療選択における指針を示すことを目標としている。

3. ガイドライン改訂

2017 年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の改訂については、木下義晶先生が統括委員長に就任して厚労科研秋田班において開始された。ガイドライン作成にあたっては、前回と同様に頸部・胸部リンパ管疾患に関する部分を本研究班分担者にて担当する。

ガイドライン作成委員会が編成され、改訂ガイドラインで採用する CQ が 2020 年内に決定した。本臼井班リンパ管疾患チームでは 4 つの CQ「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?」「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?」「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?」「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マ病に対して有効な治療法は何か?」を担当する。現在システマティック・レビューの準備中であり、2022 年 3 月の完成を目標として作業が進められている。

4. 重症度・難治性度基準の論文化

前研究班にて作成した難治性度・重症度基準についての validation の段階で停止しており本年度は新たな進捗はない。旧三村班データベースを用いての validation 作業に加えて、新たに上海第九人民医院における validation を進めることが決定しており、3 年間の研究期間内に論文化したい。

5. 医療・社会への情報還元 (HP 充実、シンポジウム開催)

これまで 3 回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」の第 4 回目を令和 2 年 9 月に開催する予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大の社会状況を考慮し中止とした。令和 3 年度には web を用いた開催を計画している。

ホームページ:リンパ管疾患情報ステーション (<http://lymphangioma.net>) は医療者以外の意見を取り入れてデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て現在ホームページアクセス数は 45 万件を超え、「リンパ管腫」「リンパ管奇形」「リンパ管」等の keyword による検索で常に上位に上がる web ページとして広く一般に利用されている。



6. シロリムス治験への協力

前述のシロリムス治験（AMED 小関班）は2017年10月に開始となり、2018年7月に予定数の患者エントリーが終了し、2019年秋に観察期間が終了し、2020年度内に十分な有効性が証明された。

引き続き国内で新開発のシロリムス顆粒剤の治験が開始され（2019年12月）、すでにエントリーが終了し観察期間に入っている。当初両方の治験が終了してから、保険収載への動きが始まる予定であったが、先に錠剤のラパリムスの薬事承認申請が2021年1月末になされ、2021年秋に保険収載される見込みである。治験における対象としてデータベースが利用され、協力してきたが、目的を果たし、終了が近づいてきている。

7. その他

その他に「リンパ管腫の自然退縮に関する検討」「外科的切除に関する検討」につき投稿準備中である。また国立成育医療研究センター等にて行われている特定臨床研究の「難治性リンパ管腫等に対するブレオマイシン/OK-432 併用局注硬化療法の検討」および「限局性リンパ管腫（lymphangioma circumscriptum）に対する無水エタノール局注硬化療法のパイロット研究」も本研究にてサポートしている。

D. 考察

当分担研究班は平成25年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承して結成された。前研究班では8つの大きな研究を柱として、小児で呼吸障害を生じうるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業を行い、大きな臨床的課題であった「無症状の縦隔病変に対する治療の是非」「気管切開の適応」に関する論文報告など、いくつかの重要な成果を挙げた。

本年度よりリニューアルした本研究班では前研究班から引き続いて1、難病助成対象の拡大（巨大リンパ管奇形に胸部を含む）へ向けてデータの蓄積、2、症例調査研究、3、ガイドライン改訂（厚労科研秋田班中心の改訂作業の胸部リンパ管疾患を担当）4、重症度・難治性度基準の論文化、5、医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）、6、シロリムス治験への協力等を課題としている。

一方、一般への情報発信の一環として、ホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」を拡充し、また「第4回小児リンパ管疾患シンポジウム」を開催する予定であったが、シンポジウムは令和2年には新型コロナウイルス蔓延に対応して中止となった。しかし、患者・家族からの要求の声は高く、情報提供と交流ということにおいて非常に有意義であることが医療者・患者双方において確かめられているので、本研究期間内にも継続して行われることとなっている。

今後も当初からの予定課題を達成していくことに加えて、あらたな臨床課題への挑戦として症例登録研究が計画されており、そのデータの詳細な解析から診療指針に関わる結

果を導出できるよう進めて行きたい。また引き続き本研究の対象疾患を国に難病として指定されるべく提言を進めて行きたい。引き続きこの研究は学問的・社会的に大きく貢献できると見込まれる。

E. 結論

小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーム病、リンパ管拡張症等）について、前研究班から引き継ぎ多角的な研究が進められている。3年間の研究期間内達成する課題が選定され、第一段階が順調に開始された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokoyama M, Ozeki M, Nozawa A, Usui N, Fukao T. Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Int.* 2020 62(1):112-113.
- 2) Ozeki M, Fukao T. Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Apr;67(4):e28156.
- 3) 藤野明浩:【日常診療に役立つ新生児外科系疾患の知識】小児外科 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) 藤野明浩, 田原和典, 山田洋平, 森禎三郎, 杵掛真衣, 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, 左合治彦, 野坂俊介, 義岡孝子:【小児外科における多診療科連携】脈管(リンパ管・血管)疾患に対する診療チーム構

築と治療戦略. *小児外科* 2020;52(3): 249-253

- 5) 藤野明浩 編著 尾崎 峰. 嚢胞状(microcystic)リンパ管奇形. 「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, 2020.5, 155-163
- 6) 小関道夫 編著 尾崎 峰. 薬物療法(β ブロッカー、ステロイド、シロリムス). 「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 2020.5, 58-64
- 7) 小関道夫 編著 尾崎 峰. その他の血管奇形(Generalized lymphatic anomaly(GLA)). 「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 2020.5, 242-246
- 8) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Ohe N, Miyazaki T, Fukao T. Pro-inflammatory cytokine secretion in a patient with recurrent neuroblastoma related to the onset of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020 May;42(4):e199-e201
- 9) 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 Vascu Inter Radiol.* 2020 May;31(5):849-852.
- 10) 藤野 明浩:【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】血管腫・血管奇形・リンパ管奇形. *小児外科* 2020;52(6): 646-649
- 11) 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.* 2020 Apr;38(4):287-342. doi:10.1007/s11604-019-00885-5.
- 12) 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.* 2020 Mar;62(3):257-304. doi:10.1111/ped.14077. Epub 2020 Mar 22.
- 13) 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.* 2020 May;47(5):e138-e183. doi:10.1111/1346-8138.15189. Epub 2020 Mar 22.
- 14) 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.* 2020 Jun;70(6):323-329.
- 15) Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A retrospective study of 2 or 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. *Pediatr Int.* 2020 Jun;62(6):751-753.
- 16) 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.* 2020 Jul;42(5):e355-e360.
- 17) Nozawa A, Ozeki M, Niihori T, Suzui N, Miyazaki T, Aoki Y. A somatic activating KRAS variant identified in an affected lesion of a patient with Gorham-Stout disease. *J Hum Genet.* 2020 Nov;65(11):995-1001.

- 18) Miyazaki T, Ozeki M, Sasai H, Ohnishi H. Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatric Int*, in press.

2. 学会発表

- 1) 小関道夫, 野澤明史, 安江志保, 遠渡沙緒理: 嚢胞性リンパ管奇形に対するシロリムス療法. 第123回日本小児科学会学術集会, WEB, 2020. 4. 25
- 2) 小関道夫, 安江志保, 遠渡沙緒理, 深尾敏幸: Kasabach-Merritt phenomenonに対するシロリムス療法の有効性と安全性について. 第42回日本血栓止血学会学術集会, WEB, 2020. 7. 31
- 3) 小関道夫: 血管腫・脈管奇形の診療の進化と今後の課題. 第63回日本形成外科学会総会, 愛知, 2020. 8. 27
- 4) 木下義晶, 藤野明浩, 小関道夫, 野坂俊介, 松岡健太郎, 上野滋, 岩中督, 森川康英, 田口智章: 腹部リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床像について全国調査の結果から. 第57回日本小児外科学会学術集会. 東京. 2020. 9. 19, 口頭
- 5) 小関道夫: Diagnosis and therapy of rare lymphatic malformations. 2nd Swiss Lymphology Symposium, WEB, 2020. 9. 19
- 6) 小関道夫, 篠田優, 安江志保, 遠渡沙緒理: カサバツハメリット現象を伴わない血管性腫瘍に対するシロリムス療法. 第57回日本小児外科会学術集会, WEB, 2020. 9. 20
- 7) 小関道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 第1回シロリムス新作用研究会, WEB, 2020. 10. 10
- 8) 小関道夫: 難治性脈管異常に対する新規治療 臨床試験などの周辺事情に

ついて. 混合型脈管奇形の会勉強会, WEB, 2020. 10. 25

- 9) Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Fumino S, Furukawa T, Takemoto J, Souzaki R, Tajiri T.: Plasma cytokine profiles of patients with vascular anomalies after sirolimus treatment. The 62th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology, WEB, 2020. 11. 21
- 10) 藤野明浩: 出生前診断された児の治療の実際「出生前診断症例の外科治療」. 第56回日本周産期・新生児医学会学術集会, WEB, 2020. 11. 29
- 11) 小関道夫: 乳児血管腫治療の現状 現時点での治療の実際. 乳児血管腫公開討論会(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 秋田班企画), WEB, 2021. 1. 24
- 12) 小関道夫: 血管腫・脈管奇形に対する薬物療法の最新情報. 第23回岐阜臨床皮膚科懇話会, WEB, 2021. 1. 30
- 13) 安江志保, 小関道夫, 遠渡沙緒理, 大西秀典: カサバツハ・メリット現象に対するシロリムス療法. 第7回 小児血液・がんセミナー in中部, WEB, 2021. 2. 2

3. その他

ホームページ: 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