

201024205A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の
実態調査及び治療指針の作成に関する研究

平成 22 年度 総括 研究報告書

研究代表者 藤野 明浩

平成 23 年（2011 年）3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の
実態調査及び治療指針の作成に関する研究

平成 22 年度 統括研究報告書

研究代表者 藤野 明浩

平成 23 年（2011 年）3 月

目 次

I. 平成 22 年度 研究班構成員名簿	-----	1
II. 総括研究報告書 (含分担研究)	-----	3
日本におけるリンパ管腫患者 (特に重症患者の 長期経過) の実態調査及び治療指針の作成に 関する研究 藤野明浩・森川康英・上野滋・岩中督		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	9
IV. 添付資料	-----	11
1. リンパ管腫概要	-----	12
2. リンパ管腫患者の全国実態調査のための 予備調査結果抜粋	-----	13
3. 重症・難治性リンパ管腫診断基準案作成の ための全国調査項目	-----	22
4. 平成 22 年 日本小児外科学会学術集会 発表演題発表ポスター	-----	26
5. 原著論文 リンパ管腫内リンパ液動態の検討	-----	28
6. リンパ管腫情報ステーション	-----	44

I, 平成 22 年度 研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	藤野 明浩	独立行政法人 国立成育医療研究センター外科系専門診療部 外科	医 員
研究分担者	森川 康英	慶應義塾大学医学部 小児外科学	教 授
	上野 滋	東海大学医学部 小児外科	教 授
	岩中 督	東京大学 医学系研究科 小児外科学	教 授
研究協力者	佐々木 了	KKR 札幌医療センター斗南病院 形成外科 血管腫・血管奇形センター	センター長
	梅澤 明弘	独立行政法人 国立成育医療研究センター 研究所 生殖・細胞医療研究部	部 長
	黒田 達夫	独立行政法人 国立成育医療研究センター外科系専門診療部 外科	医 長
	北野 良博	独立行政法人 国立成育医療研究センター外科系専門診療部 外科	医 長
	森川 信行	独立行政法人 国立成育医療研究センター外科系専門診療部 外科	医 員
	田中 秀明	独立行政法人 国立成育医療研究センター外科系専門診療部 外科	医 員
	高安 肇	北里大学病院 外科	講 師
	武田 憲子	独立行政法人 国立成育医療研究センター外科系専門診療部 外科	医 員
	矢作 尚久	独立行政法人 国立成育医療研究センター 臨床研究センター	臨床研究フェロー
	斉藤 真梨	独立行政法人 国立成育医療研究センター 臨床研究センター	臨床研究フェロー
事務局	藤野 明浩	独立行政法人 国立成育医療研究センター外科系専門診療部 外科 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 TEL 03-3416-0181 (7471) FAX 03-3416-2222 E-mail: fujino-a@ncchd.go.jp	

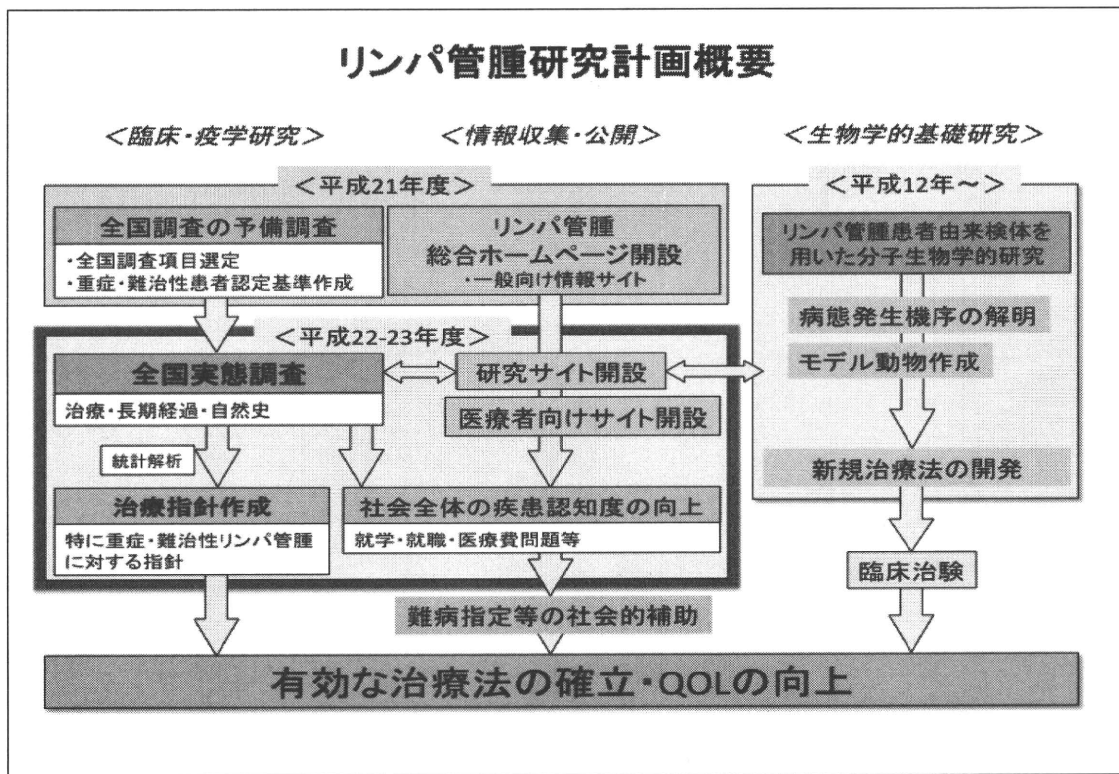
II, 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の
実態調査及び治療指針の作成に関する研究

研究代表者 藤野 明浩
(独立行政法人 国立成育医療研究センター 外科系専門診療部外科 医員)
研究分担者 森川 康英
(慶應義塾大学医学部 小児外科 教授)
研究分担者 上野 滋
(東海大学医学部 小児外科 教授)
研究分担者 岩中 督
(東京大学医学系研究科 小児外科 教授)

研究の要旨

「リンパ管腫」は主に小児期に発生するリンパ管を発生母体とした原因不明の腫瘍性疾患である。当疾患は比較的稀であり、一般的には十分な認知がされておらず、また医学的にもその発生原因、生物学的な特性の研究はもとより、罹患率、予後などの臨床統計学的な調査に関しても大規模な研究報告は国内外を通じて認められない。当研究は3年間の研究期間中に全国のリンパ管腫患者、特に現在有効な治療法が確立されていない重症・難治性患者の総数やその治療・予後・QOL等の実態を把握することと最適な治療指針を作成することを第一の目的とする。



A. 研究の背景

リンパ管腫は主に小児期に発症する腫瘍性病変で、正常組織内に網目状に広がる大小様々なリンパ嚢胞からなる。多くは治療にて改善するが、一方で現時点では有効な治療法のない重症・難治性症例が存在する。巨大な患部の感染や腫瘍内出血による炎症や疼痛が頻発したり、気道周辺病変による気道閉塞のため気管切開を要する例が後を絶たない。特異な容貌や呼吸・嚥下等の機能的ハンディを背負い成長し生きて行かなくてはならず、ある意味では悪性疾患より辛い生活となる。就学等の社会適応も困難な現状であるがこのような重症・難治性リンパ管腫患者の社会による認知は皆無である（添付資料1）。

我が国において、リンパ管腫患者の

実態を調査し、特に Quality of life の低いと思われる重症・難治性リンパ管腫に関する情報を収集・検討し、医学的（分類・治療等）、社会的（認知・医療費補助等）な対応を改善することは急務であると考えられる。

B. 研究目的

1. 重症・難治性リンパ管腫患者の把握、治療指針作成
2. リンパ管腫全般の調査
3. リンパ管腫総合ホームページの開設・運営

当研究の目的は、全国のリンパ管腫患者、特に現在有効な治療法が確立されていない重症・難治性患者の総数やその治療・予後・QOL等の実態把握と最適な治療指針の作成であり、全国の小児外科施設におけるリンパ管腫患者

の実態調査を行う。またリンパ管腫に関する詳しい情報を広く提供し、研究の中心となる Web サイトを設立し、発展させることである。

当疾患は比較的稀であり、その発原因、生物学的な特性の研究はもとより、罹患率、予後などの臨床統計学的な調査なども大規模な研究報告は国内外を通じて認められない。当研究の全国調査の結果、患者 QOL の実態は明らかとなり、社会的な対応策の必要性の程度が認知される。

一方主任研究者らのグループにより「リンパ管腫に対する生物学的特性に基づいた新たな治療法の開発及び臨床応用」を目標として「病態発生機序の解明」「モデル動物の作成」のテーマでリンパ管腫の細胞生物学的な研究が進められている。将来的には当疫学調査研究結果と統合され、リンパ管腫に対する治療の改善・患者 QOL の改善に大きく貢献することが期待される。また臨床の場ではリンパ管腫の病態に対するさらなる理解につながる「リンパ管腫におけるリンパ流」を検討することも新たな目的とされた。

C. 研究方法

対象は過去20年間に日本全国の小児外科施設（認定施設約130）を受診した「リンパ管腫」患者。リンパ管腫の罹患率は明らかでなく対象者数の把握も研究の目的の一つである。特に重症・難治性症例は出生直後に小児外科にて管理・治療されることが一般的であるため当調査にて網羅的に総数を把握することが可能と考えられるが、最終的には形成外科、耳鼻咽喉科等にも

調査を依頼しさらに精度を上げる。

全国調査に先駆けて予備調査を行い、問題点を絞り、効率よく全国調査を行うための資料を集める。

調査は全国の小児外科各施設へ依頼し、各施設にて診療録調査を行い連結可能匿名化の上 Web 登録システムを用いて登録する。調査項目は疾患発生部位、行われた治療、結果などの一般的項目から、特に重症・難治性と定める頰部・腋窩・縦隔リンパ管腫については、気管切開の有無・胃瘻造設の有無・食事可否・就学状況等の詳細な調査を行う。

研究施設である国立成育医療センターにて「治療」「経過」「自然史」等につきあらゆる解析を加える。特に「重症・難治性リンパ管腫診断基準」を作成することに重点を置く。結果は学術会議・学術雑誌等にて報告する。

<倫理面への配慮>

全国調査研究は「複数施設」間の「観察研究」であり、厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」が適応される。集計されるデータは、診療録から得られる「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」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものである。国立成育医療センター倫理委員会の承認を受けた（平成21年10月2日付、受付番号379）。また研究分担者施設においてもそれぞれ倫理委員会において承認されている。

研究代表者の施設において行われている細胞生物学的研究は国立成育医療センター倫理委員会により承認を受けている（平成19年6月27日付、受付

番号 237)。

また研究代表者の施設にて行われているシンチグラフィを利用した「リンパ管腫におけるリンパ流の検討」については厚生労働省の「臨床研究における倫理指針」に則っており、国立成育医療センター倫理委員会で承認されている（平成 21 年 4 月 6 日付、受付番号 345）。

また情報のハブとなるリンパ管腫の総合ホームページ（リンパ管腫情報ステーション）を運営し、Web 登録等、情報収集及び一般・医療者向けの情報公開の場とする。

D. 進捗状況

目的達成のため先に予備調査を行い、追究すべき問題を絞った後に Web 登録による全国調査を行うことで、効率的に精度の高い結果を得る計画であった。

平成 21 年度は全国の 13 の小児外科施設に協力を要請し、リンパ管腫と診断された過去 20 年間の受診患者について診療録に基づいて調査を行い連結可能匿名化して収集した。平成 22 年 2 月末までに合計 620 症例が登録された。

平成 22 年度にはこれらの症例のデータを集計し多方面にわたる検討をおこなった（添付資料 2）。平成 22 年度は 6 月の学会総会において予備調査結果の一部を公表し、全国調査に向けて学会の認知と協力を要請した（添付資料 4）。特に検討の結果、最終目標のひとつである「重症・難治性リンパ管腫」の診断基準案、及び平成 23 年度に進める全国調査用の調査項目が作成された（添付資料 3）。

「リンパ管腫情報ステーション」を開設した。

（<http://www.lymphangioma.net>）

「一般・患者向け」「医療者向け」「研究」の 3 つの大きな部門を設定して順次アップデート中である。特にセキュリティと今後の医療情報連携、研究の発展、国際的な利用を視野に入れて大規模なサイトを構築する。

患者を含め一般の方に、疾患を正しく理解してもらうための「一般向け」ページを平成 22 年 3 月より公開している（添付資料 6）。平成 23 年度には予備調査結果を提示するなど「研究」部門とも連携され、現在存在しない患者コミュニケーションサイトとしても利用できるような信頼性の高いサイトを目指している。

平成 23 年度の全国調査は「研究」用サイトを通してなされるが、現在全国調査用の入力システムを構築中である。

リンパ管腫に関する生物学的検討については国立成育医療研究センター研究センター生殖・細胞医療研究部においてリンパ管腫手術検体より培養分離したヒトリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞（Human Lymphangioma derived Lymphatic Endothelial Cell, HL-LEC）を用いた基礎実験が行われている。特に genechip を用いて疾患関連が疑われる遺伝子の検索を進めている。

また国立成育医療研究センター病院においては「リンパ管腫におけるリンパ流」に関する臨床検査が実施されているが、その結果の第一報が報告された（添付資料 5）。

E. 中間結果

平成21年度に行われた予備調査の結果、リンパ管腫患者の経過全般に関する詳細なデータが得られた。その中で特に難治性とそうでないリンパ管腫の比較がなされた(添付資料2)。

また重症・難治性と診断される要素となりうる項目が列挙された(添付資料2)。これらの項目について全国 Web 調査が行われる(添付資料3)。症例登録する担当医による重症・難治性の判断ラインの平均より、診断基準ラインを設ける予定である。

F. 今後の予定と結語

平成21年度に行った「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」の結果を詳細に学術雑誌に報告する。

予備調査から導いた「重症・難治性リンパ管腫の診断基準にかかわる項目」について Web 登録システムを用いて日本小児外科学会に所属する施設を対象に、協力を要請し全国調査を行う。7月の学会総会において平成21年度の予備調査結果を公表し、全国調査への協力を呼びかける。

重症・難治性症例に関しての調査は平成23年度前半内に大半の施設からの登録を受け、解析し「重症・難治性リンパ管腫の診断基準」として12月までに完成し報告可能な状態とする。

リンパ管腫に関する細胞生物学的研究においては疾患関連の疑われる遺伝子につき順次検討を進める。

リンパ管腫内リンパ流に関する検討は本年度で終了予定であるため、詳細な解析結果を英文論文として刊行することを目標とする。

研究期間内には「リンパ管腫情報ステ

ーション」を随時拡充する。今後、すでに開設した「一般・患者用」サイトを通してサイト訪問患者へのアンケート調査を行い、平成23年度内の集計を目標とする。主な目的は診療録からは得られない観察結果や、生活における問題点、医療に対する要望などを把握することである。「医療者用」サイトは研究用サイトと同時に開設し、最新知見の案内を行う。「研究」サイトは全国調査を行うと同時に新たに発生した問題に対する調査研究、国際的な調査研究などの際に登録サイトとして活用していく。

そのため、本研究期間終了後もサイトは継続していく予定である。

当該研究の期待される直接の成果は、リンパ管腫患者、特に重症・難治性患者数と治療・QOLの実態把握と診断基準作成、治療指針の作成である。得られた結果を学術公表するのに加え、開設したウェブサイト「リンパ管腫情報ステーション」も利用して広く一般に公開し、疾患の認知度向上、研究の統合を図る。これにより社会の難治性患者の受け入れ、難病指定など行政による支援・保障等の必要性が示され、治療法の改善とともに患者の社会的生活の QOL 向上を期待できる。

G. 健康危険情報

当該研究の結果、現時点では特に健康危険情報は発生していない。

H. 研究発表

1. 論文発表

藤野明浩 他；リンパ管腫内リンパ液動態の検討. リンパ学 34(1), in press,

2011.

2. 学会発表

- ① Fujino A, et al. “KINETICS OF LYMPHATIC FLUID IN LYMPHANGIOMA STUDIED BY SCINTIGRAPHY.” 2010 Jun, 11th European Congress of Paediatric Surgery, (Bern, Switzerland)
- ② 藤野明浩、森川康英、上野滋、岩中督: 重症・難治性リンパ管腫の克服を目指してー 厚生労働省難治性疾患克服研究事業によるリンパ管腫研究ー . 日本小児外科学会雑誌 2010, 46 (3): 663.
- ③ 藤野明浩、北村正幸、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、高安肇、武藤充、松田諭、山根裕介、正木英一: シンチグラフィによるリンパ管腫内リンパ液動態の研究. 日本小児外科学会雑誌 2010, 46 (3): 661.
- ④ 藤野明浩、北村正幸、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、高安肇、武藤充、松田諭、山根裕介、正木英一 「リンパ管腫内リンパ液動態の研究」 2010年6月 第34回日本リンパ学会総会 (東京)
- ⑤ 藤野明浩、他「リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞の特性」 2010年7月 第7回血管腫・血管奇形研究会 (松山)
- ⑥ Fujino A, et al. “CHARACTERIZATION OF HUMAN LYMPHANGIOMA DERIVED LYMPHATIC ENDOTHELIAL CELLS.” 2010 Sept., 23th International Symposium of Pediatric Surgery

Research (Tokyo, Japan)

- ⑦ Fujino A, et al. “Kinetics of lymphatic fluid in lymphangioma; the 2nd report.” 2010 Oct., 3rd World Congress of Pediatric Surgery (Delhi, India)

I. 知的財産権の出願・登録状況
特許取得、実用新案登録は現時点では行なっていない。

III, 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤野明浩	リンパ管腫内リンパ液 動態の検討	リンパ学	34巻1号	in press	2011年

IV, 添付書類

リンパ管腫 概要

1. 概要

リンパ管腫は主に小児（多くは先天性）に発生する大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘍性病変であり、生物学的には良性とされる。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩に好発する。多くの症例では硬化療法や外科的切除等による治療が可能であるが、重症例はしばしば治療困難であり、気道閉塞などの機能的な問題や美容的な問題を抱えている。血管病変を同時に有することもある。英語名は *lymphangioma*。脈管奇形の一つとの認識から *lymphatic malformation* と分類されることもある。リンパ管腫様組織を病変の一部に含む、より複雑な症候性疾患が複数知られており、診断・定義についてはまだ不確かなところがある。

2. 疫学

推定 10,000 人

3. 原因

多くは先天性であり、胎生期のリンパ管の発生異常により生じた病変と考えられており、脈管奇形の一つとして理解することが試みられているが、現時点では証明されておらず、原因・発生機序は不明である。後天性の2次性発生と考えられるリンパ管腫も認められるが、先天性リンパ管腫の発生機序への関連は明らかでない。

4. 症状

多くは頭頸部、体幹、四肢の体表から認められる腫瘍を形成する。胸腔・腹腔内にあつて外観上分かりにくい場合もある。通常は腫瘍があることで外観の問題を呈するにとどまるが、経過中に内部に感染や出血を起こすことがあり、発熱や疼痛、部位によっては気道圧排症状や急性腹症を呈し、気道確保、呼吸管理などを要する重症管理が必要となることもある。

5. 合併症

局所の急性感染、リンパ管腫内出血、気道閉塞、嚥下障害、発声障害、誤嚥性肺炎、腹痛、嘔吐、下痢、腫瘍による四肢・体幹の運動制限等

6. 治療法

外科的切除、硬化療法（ピシバニール、ブレオマイシン、高濃度アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等）、抗癌剤、インターフェロン療法、ステロイド療法、レーザー焼灼

「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」

結果抜粋

初診時など

FREQ プロシジャ

表 : NANCHISEI * atama

NANCHISEI (難治性) atama

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	57 41.30	81 58.70	138
2でない	233 50.87	225 49.13	458
合計	290	306	596

欠損値の度数 = 24

表 : NANCHISEI * hika

NANCHISEI (難治性) hika

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	101 73.19	37 26.81	138
2でない	346 75.55	112 24.45	458
合計	447	149	596

欠損値の度数 = 24

表 : NANCHISEI * naizo

NANCHISEI (難治性) naizo

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	107 77.54	31 22.46	138
2でない	420 91.70	38 8.30	458
合計	527	69	596

欠損値の度数 = 24

表 : NANCHISEI * ekika

NANCHISEI (難治性) ekika

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	124 89.86	14 10.14	138
2でない	388 86.90	60 13.10	458
合計	522	74	596

欠損値の度数 = 24

初診時など

FREQ プロシジャ

表 : NANCHISEI * shishi

NANCHISEI (難治性) shishi

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	102 73.91	36 26.09	138
2でない	401 87.55	57 12.45	458
合計	503	93	596

欠損値の度数 = 24

表 : NANCHISEI * composit

NANCHISEI (難治性) composit

度数 行のパーセント	なし	四肢のみ	エキカ	エキカ_ 1肢	内ゾウの み	内_四肢	内_エキカ J	内_エキカ 皮下のみ	度_四肢	合計
1難治性	0 0.00	13 9.42	3 2.17	2 1.45	10 7.25	2 1.45	1 0.72	12 8.70	4 2.90	138
2でない	4 0.87	46 10.04	39 8.52	1 0.22	31 6.77	0 0.00	2 0.44	93 20.31	7 1.53	458
合計 (続く)	4	59	42	3	41	2	3	105	11	596

表 : NANCHISEI * composit

NANCHISEI (難治性) composit

度数 行のパーセント	度_エキカ J	度_エキカ J_四肢	度_内 四肢	度_内_エ キカ_四肢	度_内 四肢	度_エキカ J	度_内 四肢	度_エキカ J	度_内 四肢	合計
1難治性	1 0.72	0 0.00	2 1.45	6 4.35	1 0.72	63 45.65	2 1.45	1 0.72	3 2.17	138
2でない	8 1.75	1 0.22	0 0.00	1 0.22	0 0.00	212 46.29	1 0.22	7 1.53	2 0.44	458
合計 (続く)	9	1	2	7	1	275	3	8	5	596

表 : NANCHISEI * composit

NANCHISEI (難治性) composit

度数 行のパーセント	度_内_エ キカ	度_内 四肢	度_内 四肢	度_内_エ キカ	度_内 四肢	度_内 四肢	度_内 四肢	全部	合計
1難治性	1 0.72	2 1.45	3 2.17	1 0.72	1 0.72	1 0.72	1 0.72	2 1.45	138
2でない	1 0.22	0 0.00	0 0.00	1 0.22	1 0.22	0 0.00	0 0.00	0 0.00	458
合計	2	2	3	2	2	1	1	2	596

欠損値の度数 = 24

初診時など

FREQ プロシジャ

表 : MANCHISEI * SEIJO

MANCHISEI (難治性) SEIJO (リンパ管腫性状)

度数 行のパーセント	びまん性	測定可	混合	合計
1難治性	39 34.51	28 24.78	46 40.71	113
2でない	42 10.80	260 66.84	87 22.37	389
合計	81	288	133	502

欠損値の度数 = 118

MANCHISEI * SEIJO の統計量

統計量	自由度	値	p 値
カイ 2 乗値	2	68.6438	<.0001
尤度比カイ 2 乗値	2	68.0043	<.0001
Nantel-Haenszel のカイ 2 乗値	1	0.6072	0.4358
ファイ係数		0.3698	
一致係数		0.3468	
Cramer の V 統計量		0.3698	

有効な標本サイズ = 502

度数の欠損値 = 118

WARNING: データの 1% が欠損値です。

表 : MANCHISEI * seijo2

MANCHISEI (難治性) seijo2

度数 行のパーセント	1	2	合計
1難治性	85 75.22	28 24.78	113
2でない	129 33.16	260 66.84	389
合計	214	288	502

欠損値の度数 = 118

FREQ プロシジャ

表 : NANCHISEI * KOUKA

NANCHISEI (難治性) KOUKA (治療効果)

度数 行のパーセント	消失	縮小	不変	増悪	合計
1難治性	6 4.76	94 74.60	23 18.25	3 2.38	126
2でない	202 45.70	205 46.38	34 7.69	1 0.23	442
合計	208	299	57	4	568

欠損値の度数 = 52

治療回数

MEANS プロシジャ

分析変数 : chiryokaisu

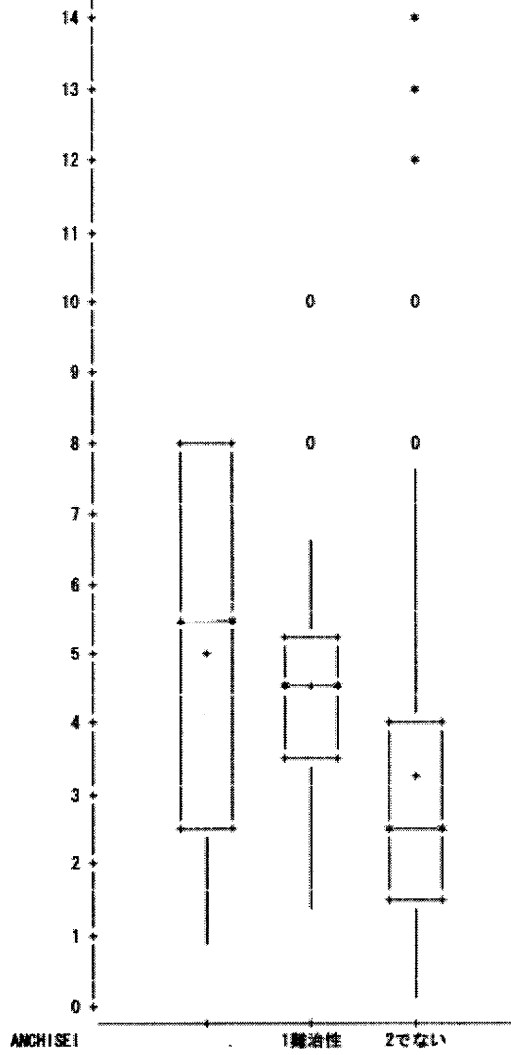
N	平均	標準偏差	最小値	最大値
485	2.5175258	4.4862280	0	38.0000000

別紙 3

深さ

UNIVARIATE プロシジャ
変数 : SIZE2 (深さ)

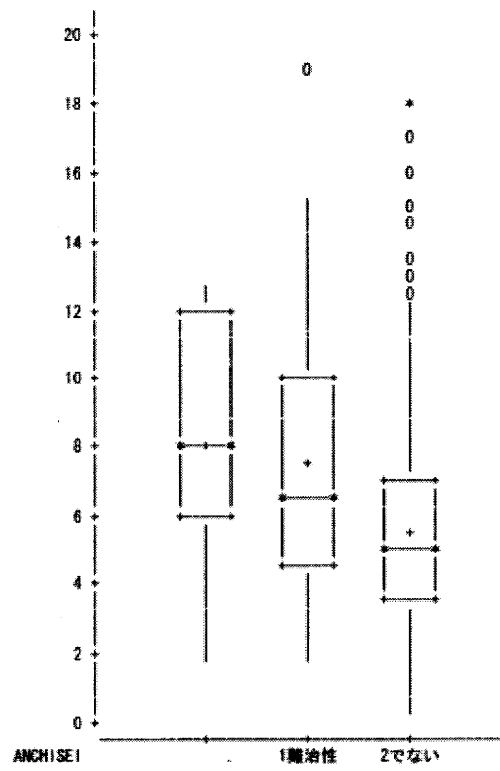
並列箱ひげ図



最大径

UNIVARIATE プロシジャ
変数 : SIZE1 (最大径)

並列箱ひげ図



長期経過

FREQ プロシジャ

表：NANCHISEI * KANSEN

NANCHISEI (難治性) KANSEN (最終治療後感染)

度数 行のパーセント	E	N	合計
1難治性	28 25.23	83 74.77	111
2でない	30 7.79	355 92.21	385
合計	58	438	496

欠損値の度数 = 124

表：NANCHISEI * JIKAKU1

NANCHISEI (難治性) JIKAKU1 (自覚_痛み)

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	100 81.97	22 18.03	122
2でない	401 93.47	28 6.53	429
合計	501	50	551

欠損値の度数 = 69

表：NANCHISEI * JIKAKU2

NANCHISEI (難治性) JIKAKU2 (自覚_むくみ)

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	110 90.16	12 9.84	122
2でない	422 98.37	7 1.63	429
合計	532	19	551

欠損値の度数 = 69

表：NANCHISEI * JIKAKU3

NANCHISEI (難治性) JIKAKU3 (自覚_ひきつれ)

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	114 93.44	8 6.56	122
2でない	425 99.07	4 0.93	429
合計	539	12	551

欠損値の度数 = 69