

201128110B

別紙1

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～23年度 総合研究報告書

研究代表者 藤野 明浩

平成24年（2012年）3月

目 次

I. 平成 23 年度 研究班構成員名簿	-----	1
II. 総合研究報告書 (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		
研究の要旨		
I、リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調 査		
II、リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の作成		
III、リンパ管腫内リンパ液動態の検討		
IV、リンパ管腫の細胞分子生物学的な検討		
V、リンパ管腫情報ステーションの開設		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	22
IV. 添付資料	-----	23

I, 平成 23 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 臓器・運動器病態外科部 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	講 師
	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	慶應義塾大学医学部 小児外科学	教 授
	森川 信行	東海大学医学部 小児外科	講 師
	田中 秀明	独立行政法人 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部 外科	医 員
	高安 肇	北里大学医学部 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 臓器・運動器病態外科部 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）  
総合研究報告書

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

I、リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査

II、リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の作成

III、リンパ管腫内リンパ液動態の検討

IV、リンパ管腫の細胞分子生物学的な検討

V、リンパ管腫情報ステーションの開設

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 臓器・運動器病態外科部 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 講師)

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。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・難治性症例が存在し当疾患における大きな問題となっている。

当研究では以下のⅠ～Ⅳの4つの項目につき検討が行われた。

Ⅰ、平成 21 年度に全国のリンパ管腫患者の治療・予後・QOL 等の実態を把握するための「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」が行われ、リンパ管腫患者の病態、検査、治療、社会生活、重症度、難治性度等につき詳細なアンケート調査が行われた。

Ⅱ、Ⅰの結果に基づいて難治性度寄与因子を列挙し、実施した全国調査を統計処理した結果により「リンパ管腫の重症・難治性度診断基準」案が作成された。

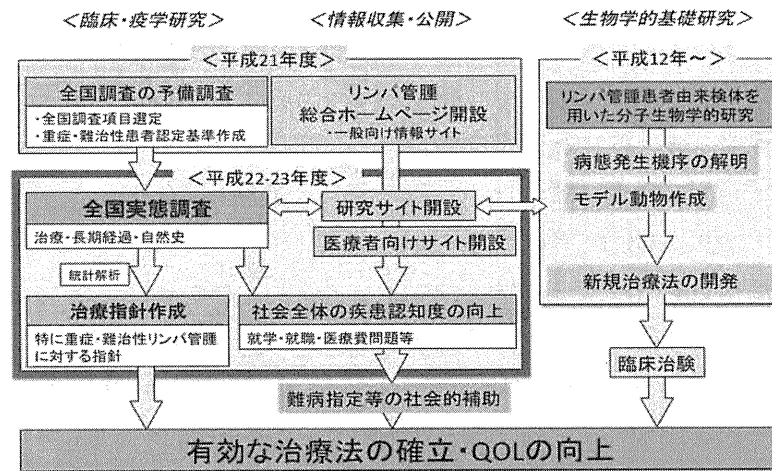
Ⅲ、研究代表者の施設にて臨床明らかにならなかったリンパ管腫病変内のリンパ液動態に関する検討が行われ、新たな知見が得られた。

Ⅳ、リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞を用いて、リンパ管腫の性質に関する分子生物学的な基礎研究アプローチが行われた。

Ⅴ、リンパ管腫に関する情報を集積し提示し、一般・医療者の認知・理解の向上を目指すためのウェブサイト「リンパ管腫情報ステーション」を開設し、情報を提供するとともに Web 調査の窓口として利用した。今後も引き続き利用される予定である。

Ⅲは完結したが、今後、Ⅰは論文報告、Ⅱは全国調査による妥当性の検討の上完成予定。Ⅳ、Ⅴについては常に発展を目指して基礎研究を続行、ウェブサイトの拡充を行っていく。

リンパ管腫研究計画概要



## I、リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査

### A. 研究目的

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する症例、気道周辺病変による気道閉塞のため気管切開を要する症例等が後を絶たない。患者は、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。

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。

当研究全体の大きな目的は、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った。

当疾患は比較的稀であり、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と予想された。

当疾患は重症・難治性症例と軽症例の臨床経過の差が大きく、全て同じ難治性疾患として扱うことは妥当ではない。即ち、大多数において比較的良好な治療効果が得られるため、疾患のイメージの中で重症・難治性患者の存在は陰に隠れていたといえる。疾患の認識においてはこれらを別に考える必要があるが、当疾患の重症・難治性を診断する基準は存在せず、それらを分けて論じるためには、重症・難治性患者を正確に診断する境界線が必要であり、その作成が研究の発展のために必須であると考えられた。

上記を踏まえて、本研究では「リンパ管腫の重症・難治性度診断基準」を作成することを目的とした。

### B. 研究方法

【倫理審査】研究計画は国立成育医療研究センターにおける倫理委員会にて承認の後、日本小児外科学会学術先進医療委員会において実施が承認された。

【対象】全国の 16 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 年間の受診患者とした。リンパ管腫を対象としたが、境界不明瞭な症候群やリンパ管腫様病変を含む疾患も除外しなかった。

【方法】研究班より直接各施設に協力を依頼し、協力を承諾した各施設において診療録調査を行い連結可能匿名化の上担当医が登録した。調査項目は疾患発

別紙 3

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  
 頸部・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検討をお  
 こなった。

＜アンケート用紙＞

平成 21 年度 厚生労働省 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」  
 「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」

症例調査票

【目 的】

小児の外科領域において比較的よく見られるリンパ管腫は軽症で治療が可能である（治療により改善、寛解）症例が大半を占めますが、一方治療困難で患者・家族の苦しみが非常に大きい症例が存在することもよく知られています。  
 本邦においては当該患者に対して全国規模の疫学的調査がなされておらず、特に重症患者の発生頻度、治療経過、予後あるいは生活レベルなどに焦点を当てて大規模に調査されたことがありません。国外の文献にもそういったものは見当たりません。  
 本研究においては、当該患者について全般的に見直し、分類、治療の適応などの未だ明確でない点を明らかにすることや、重症もしくは難治性を定義し、また本邦におけるその実態調査を行い結果を提示することを目的とします。  
 今回のアンケート調査は Web サイトを用いた全国調査を行う際の検討項目を決定するための予備調査であり、この調査で明らかになる問題点について実際に調査を行った方々と検討し解決したりして本調査に移行することを目標とします。

調査票 ID	
記入医師名	

【注意事項とお願い】

- ・ 別紙の「調査票 ID・カルテ番号対応表」への記入と貴施設での保管をお願いいたします。
- ・ 調査票は 1 例ごとに全ページをホチキスにてまとめて下さい。
- ・ 記入には調査票全ページのコピーをとり保管して頂きますようお願いいたします。
- ・ 発症(発見)から最終受診日までの記録を元に記入をお願いいたします。その後の長期経過についてはも分かる範囲で記入をお願いいたします。
- ・ 主観的な質問もあります(重症かどうか?難治性かどうか?)等。現時点では明確な基準がありません。あくまで主観的にお答えいただいた結果に基づいて今後定義します。
- ・ 治療回数が多く治療経歴に書ききれない場合には適宜用紙を追加して下さい。
- ・ 詳細なことも自由に記入いただくと、新たな問題点の発見につながる可能性があります。各項目について気付いた点なども同時に記入いただけますと幸いです。
- ・ ご不明な点につきましては末尾に記載してある連絡先にご質問下さい。
- ・ 返信は、まとめて郵送をお願いいたします。

調査票 ID ( )  
 (別紙の「調査票 ID・カルテ番号対応表」にご記入の上保管してください。)

症例の概略

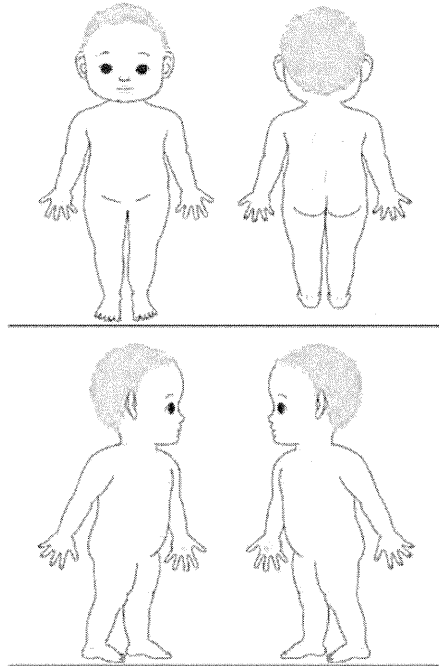
性 別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
生 年 月	西暦 年 (もしくは 昭和・平成 年) 月
貴院初診日	西暦 年 (もしくは 昭和・平成 年) 月 日
最終受診日	西暦 年 (もしくは 昭和・平成 年) 月 日
貴院初診時病歴・治療の有無	病 歴 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
	有の場合治療の有無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
合併疾患	<input type="checkbox"/> 有 ( ) <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
家属に同疾患患者 (家族・父母同胞まで)	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
	有の場合 患者との続柄 ( )

病 歴

▶ 初診時の状態

発症 (発見) 時期	<input type="checkbox"/> 胎 児 期 (在胎 週) <input type="checkbox"/> 新生児期 (生後 日) <input type="checkbox"/> 乳 児 期 ( 月) <input type="checkbox"/> 幼 児 期 ( 歳) <input type="checkbox"/> 学童期以上 ( 歳) <input type="checkbox"/> 不 明
発見契機	<input type="checkbox"/> 親など保護者が発見 <input type="checkbox"/> 本人の訴え <input type="checkbox"/> 健 診 <input type="checkbox"/> 他の理由で受診時に偶然指摘 <input type="checkbox"/> その他 ( ) <input type="checkbox"/> 不 明
部 状	<input type="checkbox"/> 腫瘍外観 <input type="checkbox"/> 腫瘍触知 <input type="checkbox"/> 自発痛 <input type="checkbox"/> 圧 痛 <input type="checkbox"/> 発 赤 <input type="checkbox"/> 違和感 <input type="checkbox"/> 発 熱 <input type="checkbox"/> 納 痛 <input type="checkbox"/> 腹 痛 <input type="checkbox"/> 嘔 吐 <input type="checkbox"/> 下 痢 <input type="checkbox"/> その他 ( )
初診時の重症度どう思うか?	<input type="checkbox"/> 軽 症 <input type="checkbox"/> 中等症 <input type="checkbox"/> 重 症 重症と考える場合その根拠 ( )
病変部位	<input type="checkbox"/> 頭 頸 部 (頭部・顔面・頸部・下顎角部・頸下部・舌・咽頭部・前歯部・後歯部 ・その他 ( )) <input type="checkbox"/> 胸 部 体 幹 (鎖骨上窩・腋窩・皮下<前胸部・胸背部・背部>・胸壁内・胸腔内<上縦隔・下縦隔・肺・心臓> ・その他 ( )) <input type="checkbox"/> 腹 部 体 幹 (皮下<鼠径部・陰部・臀部・腰部・側腹部・背部>・骨盤内・後腹壁・大網・離開腸・脾・膵・肝・腎・副・膀胱・尿管・子宮・卵管・卵巢・精巣 ・その他 ( )) <input type="checkbox"/> 上 肢 (上腕・前腕・手背・手掌・手指 ・その他 ( )) <input type="checkbox"/> 下 肢 (大腿・下腿・足背・足底・足指 ・その他 ( )) <input type="checkbox"/> そ の 他 ( )
※○で囲んで下さい。複数選択可	<左 右> <input type="checkbox"/> 左のみ <input type="checkbox"/> 左から正中を越える <input type="checkbox"/> 正中部 <input type="checkbox"/> 右から正中を越える <input type="checkbox"/> 右のみ <input type="checkbox"/> 不 明

リンパ管腫の部位・範囲を明示してください。



コメント ( )

別紙 3

診 断

行った検査 (複数選択可)	<input type="checkbox"/> 超音波 <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> 造影有 <input type="checkbox"/> 造影無 <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> 造影有 <input type="checkbox"/> 造影無 <input type="checkbox"/> 穿刺細胞診 <input type="checkbox"/> 生検 <input type="checkbox"/> 検査無 <input type="checkbox"/> その他 ( )
入院初診時の病変の状態	全体の最大径 ( ) cm 体表で深さ・厚さが分かる場合 ( ) cm
リンパ管腫の性状	<input type="checkbox"/> びまん性に径の測定できない小嚢胞が広がる <input type="checkbox"/> 径を計測できる嚢胞の集塊 <input type="checkbox"/> 両者の混合
組織診 <手術もししくは生検による>	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明

治 療

治療の有無 有 無

<治療歴>

以下の選択肢を用いて記入をお願いします。

1. 切除 2. OK432 3. プレオマイシン 4. エタノール 5. インターフェロン  
 6. シクロフォスファミド 7. 高濃度糖液 8. ステロイド 9. レーザー 10. ワイブリン  
 11. 気管切開 12. 胃腸造設 13. その他 ( ) 14. その他2 ( )

番号	日付(yyyy/mm/dd)	治療法	入院 or 外来	結 果*
(例)	2009/08/10	2 ( )	<input checked="" type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input checked="" type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
1	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
2	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
3	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
4	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
5	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
6	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
7	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
8	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
9	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
10	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
11	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
12	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
13	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
14	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
15	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
16	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
17	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
18	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
19	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
20	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
21	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
22	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
23	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
24	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪
25	( )	( )	<input type="checkbox"/> 入 <input type="checkbox"/> 外	<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 増悪

<治療による合併症> (OK432 治療時の急性炎症反応を除くが2次性の影響を含む)

治療番号	合併症 (具体的に記述)

<入 退 院>

入院目的リスト

1. 新生児期の入院 2. リンパ管腫縮小目的の治療 3. 急性感染治療  
 4. 検査 5. その他 ( )

回数	入院日	退院日	入院目的
(例)	2009/4/1	2009/4/15	3
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

※入院退院が20回以上になる場合、21回目以降の記入は不要です。

長期経過

最終受診時までの経過及び最終受診時の状態をお答えください。

経過中に病変が増大したか?	<input type="checkbox"/> 増大有 <input type="checkbox"/> 増大無 <input type="checkbox"/> 不明 厚さ(深さ・出っ張り) <input type="checkbox"/> 増大有 <input type="checkbox"/> 増大無 <input type="checkbox"/> 不明
新病変・旧病変・他病変の一時の増大は否めないか?	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 有の場合新病変は元の病変と連続しているか <input type="checkbox"/> 連続している <input type="checkbox"/> 離れている
外 観	脱衣時の腫瘍による膨隆 <input type="checkbox"/> 明らか <input type="checkbox"/> よく見ると分かる <input type="checkbox"/> 分からない 脱衣時の左右非対称性 <input type="checkbox"/> 明らか <input type="checkbox"/> よく見ると分かる <input type="checkbox"/> 分からない 着衣後の外観 <input type="checkbox"/> 明らか <input type="checkbox"/> よく見ると分かる <input type="checkbox"/> 分からない 切除後の状態 <input type="checkbox"/> 手術痕 <input type="checkbox"/> 陥凹がある <input type="checkbox"/> 膨隆がある <input type="checkbox"/> 変形がある <input type="checkbox"/> 手術創の癒痕 <input type="checkbox"/> 手術創の色変状者 <input type="checkbox"/> その他 ( )
日常生活における病感	<input type="checkbox"/> 常に気になる <input type="checkbox"/> 時々気になる <input type="checkbox"/> 気にならない <input type="checkbox"/> 不明
自覚症状 (※で囲んで下さい。複数選択可)	<input type="checkbox"/> 有 (痛み・むくみ・引きつれ・知覚鈍麻・その他 ( )) <input type="checkbox"/> 無
最後の治療後の感染	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
就学・就労	<input type="checkbox"/> 保育園・幼稚園 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
そ の 他	小学校 <input type="checkbox"/> 通常学級 <input type="checkbox"/> 特別学級 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
	中学校 <input type="checkbox"/> 通常学級 <input type="checkbox"/> 特別学級 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
	高校 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
	大学 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
	就職 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
結婚 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	
子供 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	

別項目

特に腫瘍部・瘻管のリンパ管腫患者さんについて

気管切開の有無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> あったが閉鎖した <input type="checkbox"/> 造設せず
胃腸造設の有無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> あったが閉鎖した <input type="checkbox"/> 造設せず
経口摂取	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 部分的に可 <input type="checkbox"/> 不可
発 声	<input type="checkbox"/> 問題無 <input type="checkbox"/> 嚙声 <input type="checkbox"/> 嚙音のみ <input type="checkbox"/> 無

転 帰

最終受診時の状態

治療効果	<input type="checkbox"/> 消失 <input type="checkbox"/> 治療前より縮小 <input type="checkbox"/> 治療前と不変 <input type="checkbox"/> 治療前より増悪
生存予後	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死に

症状・治療経過等をふり返って…

この症例は難治性であったか? (難治と判断がふさわしいか?)	<input type="checkbox"/> 難治性である <input type="checkbox"/> 難治性ではない
理 由	



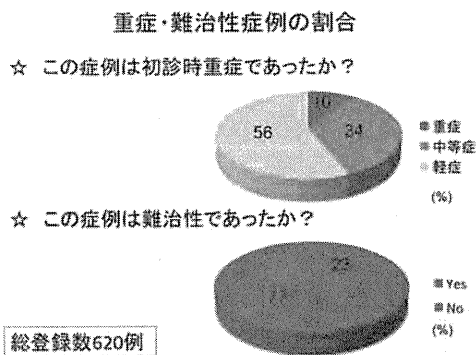
アンケート用紙は国立成育医療センターにて集計し、難治性、治療等、テーマにより統計解析した。

C. 研究結果

協力依頼の結果、全国の14の小児外科施設の協力が得られ平成22年2月末までに合計620症例が登録された。

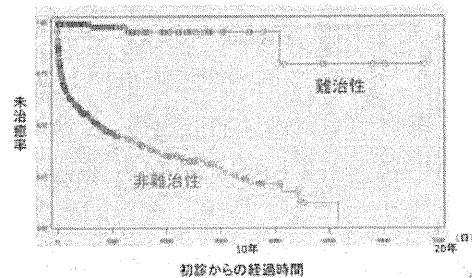
(ご協力いただいた施設：慶應義塾大学病院小児外科、東海大学医部附属病院小児外科、独)国立成育医療研究センター外科、聖路加国際病院小児総合医療センター小児外科、杏林大学医学部附属病院小児外科、さいたま市立病院小児外科、総合太田病院小児外科、埼玉県立小児医療センター小児外科、東京大学医学部附属病院小児外科、獨協医科大学越谷病院小児外科、北里大学病院小児外科、長崎大学大学院腫瘍外科、聖マリア病院小児外科、独)舞鶴医療センター小児外科)

重症性、難治性に着目してデータを集計すると登録医の判断する初診時重症度の重症例は10%であるが最終受診時を元に判断すると難治性であると考えられる症例が全体の20%を占め、治療経過は20年に至るケースが80%を占める、という結果が得られた。



非難治性と診断された症例は初診時から3年以内に半数以上が軽快している。その後も順調に治癒へ向かうことが窺われ、最終的には90%以上が縮小または消失の転帰となっていた。一方難治性では80%である程度の改善が認められるが、約20%で不変または増悪を認めた。

難治性リンパ管腫での治療経過

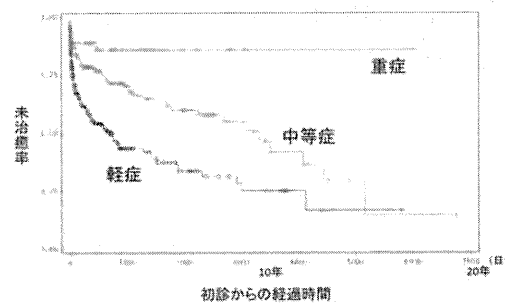


難治性症例の最終治療結果

	消失	縮小	不変	増悪	
難治性である	6 (4.76)	94 (74.6)	23 (18.25)	3 (2.38)	126 (100)%
難治性でない	202 (45.7)	205 (46.38)	34 (7.69)	1 (0.23)	442 (100)%
合計	208	299	57	4	568

一方初診時に登録医の主観にて重症と診断された症例は90%弱が治癒することなく15年以上経過していた。逆に軽症では3年で約60%が治癒している。中等症も最終的に軽症と同様の治癒率であり、重症とは一線を画していた。

初診時重症度別治療経過



続いて難治性に関わる因子を解析した。まず部位別に難治性と診断される症例数を調べた結果、頭頸部に病変がある

症例においては難治性率が他の部位よりも有意に高いことが判明した。

**難治性に関わる因子**

# 部位  
(病変が頭頸部を含むか)

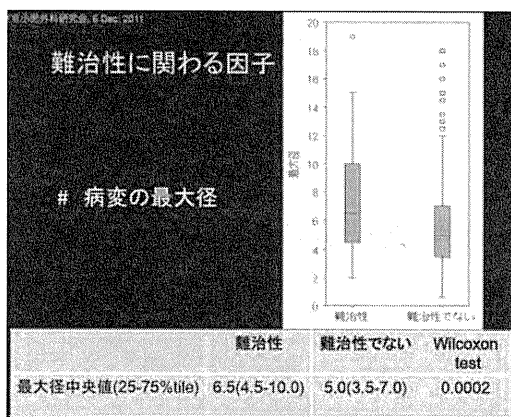
	難治性	難治性でない	合計	x2 test
頭頸部	81(26.5%)	225(73.5%)	306	0.049
頭頸部以外	57(19.7%)	233(80.3%)	290	

また、リンパ管腫の組織型による分類にて難治性度を検討すると、嚢胞性に対して海綿状と混合型に明らかに差があり、嚢胞型では難治性は10%未満であったが、海綿状・混合型では約40%が難治性であった。

# 組織型  
(嚢胞状か、海綿状か)

	難治性	難治性でない	合計	x2 test
海綿状・混合	85(39.7)	129(60.3)	214	<0.001
嚢胞状	29(9.7)	260(90.3)	288	

また病変の最大径は難治性と関連があった。難治性・非難治性の病変の最大径の中央値をとると、有意に難治性の最大径が大きく、平均6 cm であることが明らかになった。



その他治療と経過の関係など様々なデータが得られた。

#### D. 考察

当研究においては14施設より総数620

例が登録されたが、検討された症例数としては文献的に最大であり、意義の大きなものであると考えられる。ただ、20年前からの症例なので特に治療においては、最近の動向と若干異なる可能性が考えられた。

ここでは、次におこなう重症・難治性度の診断基準の作成を視野においた解析をおこなった。難治性リンパ管腫は全体の20%に及び、初診時の重症症例数を大きく上回った。これはリンパ管腫が予想に反して治療困難であることが多いことを示していると考えられる。

初診時の重症症例と中等症以下の明確な診断定義はないものの、これら2つのグループは大きく異なる経過をたどっており、これらを区別する診断基準が作成可能ではないかと考えられた。

サイズ、組織型、部位など、いくつかの難治性と関連の強い因子が認められた。これらの結果を踏まえて、重症度・難治性度を点数化する次の研究の調査表の作成が可能となった。

次期調査では、症例登録医は今回と同様に今回の調査の中で選択された個々の症例の症状や客観的データ項目と医師の任意の判断基準による難治性度診断を登録してもらう。そして個々の因子がどの程度難治性度に寄与するかを判定するため、難治性をアウトカムとした多変量解析およびオッズ比の推定値に基づくスコアリング(SCORE)を行う予定である。

設定したSCOREにより各症例の難治性度を表した後、難治性と診断される境界線を選択し、これを難治性度の診断境界線とすることを想定している。

## E. 結論

重症度・難治性度との関連における貴重なデータをいくつか得ることができた。次の診断基準作成のための調査の基礎として有意義な結果であったと考えられる。

## II、リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の作成

## F. 研究目的

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する症例、気道周辺病変による気道閉塞のため気管切開を要する症例等が後を絶たない。患者は、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。

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。

当研究の大きな目的は、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った。

当疾患は比較的稀であり、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と予想された。

当疾患は重症・難治性症例と軽症例の臨床経過の差が大きく、全て同じ難治性疾患として扱うことは妥当ではない。即ち、大多数において比較的良好な治療効果が得られるため、疾患のイメージの中で重症・難治性患者の存在は陰に隠れていたといえる。疾患の認識においてはこれらを別に考える必要があるが、当疾患の重症・難治性度を診断する基準は存在せず、それらを分けて論じるためには、重症・難治性患者を正確に診断する境界線が必要であり、その作成が研究の発展のために必須であると考えられた。

上記を踏まえて、本研究では「リンパ管腫の重症・難治性度診断基準」を作成することを目的とした。

## G. 研究方法

【倫理審査】研究計画は国立成育医療研究センターにおける倫理委員会にて承認の後、日本小児外科学会学術先進医療委員会において実施が承認された。

【対象】調査研究の対象は過去 10 年

間に日本全国の小児外科施設（認定施設133）を受診した「リンパ管腫」患者（一部の施設で予備調査を行いその際は過去20年間の各施設受診患者とした）で、日本小児外科学会を通して協力を依頼し、各施設の担当医が症例登録をおこなった。登録は連結可能匿名化して行われた。リンパ管腫を対象としたが、境界不明瞭な症候群やリンパ管腫様病変を含む疾患も除外しなかった。

【方法】全国調査に先駆けて平成21年度に予備調査を行い、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た。

予備調査は14の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登録した。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・難治性と定める頸部・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検討が行われた。

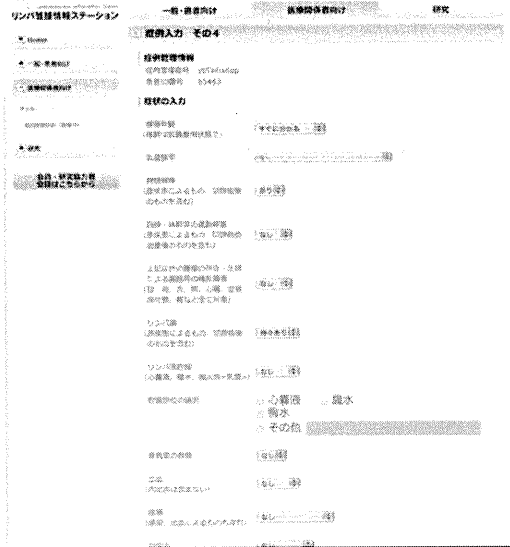
予備調査の結果、難治性の根拠となる病態、検査結果、症状、治療経過などが列挙されたため、これを元に診断基準作成のためのアンケート調査項目を設定した。また難治性の診断は担当する医師の判断に委ねた。これは全国の診療を担当する医師の考えを可能な限り反映させた結果（診断基準ライン）を導くためである。

<登録ページ及び調査項目>

The screenshot shows the '登録ページ' (Registration Page) for '症例入力 その1' (Case Input 1). It includes sections for '症例管理情報' (Case Management Information), '症例基本情報の入力' (Input of Basic Case Information), and '症例の入力' (Case Input). The form contains various checkboxes and text input fields for recording patient data.

The screenshot shows the '登録ページ' (Registration Page) for '症例入力 その2' (Case Input 2). It features a diagram of a child's torso with arrows pointing to different areas. Below the diagram is a table for recording symptoms and signs, with columns for '部位' (Site), '症状' (Symptom), and '所見' (Finding). The table has rows for '頸部' (Neck), '腋窩' (Axilla), and '縦隔' (Mediastinum).

The screenshot shows the '登録ページ' (Registration Page) for '症例入力 その3' (Case Input 3). It lists various medical treatments and medications used for the patient, including '呼吸器に対する治療' (Treatment for respiratory system), '抗がん剤' (Anticancer drugs), '放射線治療' (Radiotherapy), and '手術' (Surgery). It also includes a section for '投与薬' (Administered drugs) with checkboxes for various medications like 'プレオマイシン', 'インターフェロン', and 'ステロイド'.



入力された、難治性診断と臨床所見等の各項目との関係のオッズ比（95%信頼区間）を算出し、特に難治性との相関が高い項目を抽出し、各項目の難治性度因子としての寄与度を点数化し、難治性度を合計点数にて示した。

H. 研究結果

平成 24 年 1 月末の段階で登録症例は 1,325 症例であった。そのうち、嚢胞性、混合性、海綿状、血管リンパ管腫を今回の解析対象とし、その他のリンパ管腫症、Gorham-Stout 症候群など 48 例は対象から外した。結果的にこの段階の解析には合計 1,277 症例を用いた。その後も症例登録は続いている。（下図）

<症例登録数>

図2 対象の選択

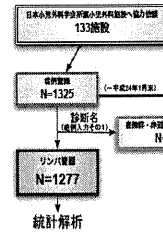


表1 登録リンパ管疾患（総数N=1325）

嚢胞性リンパ管腫	786(59.3%)
混合型リンパ管腫	265(20%)
海綿状リンパ管腫	182(13.7%)
血管リンパ管腫	44(3.3%)
リンパ管腫症	18(1.4%)
Gorham病にともなうリンパ管腫(症)	6(0.5%)
Klippel-Trenauney症候群に伴うリンパ管腫	14(1.1%)
ブルー・ラバー・ブレイブ・ネヴィス症候群	1(0.1%)
Blue Rubber-Bleb Nevus症候群	2(0.2%)
その他のリンパ管腫	7(0.5%)

リンパ管腫の各サブタイプと難治性の関連については、過去の報告と同様に、嚢胞性において難治性は 10%未満であり、海綿状、血管リンパ管腫では約半数弱という結果であった。混合型では、嚢胞性と海綿状の両性質を持つものの、やはり海綿状成分の難治性が影響すると考えられ、約 40%が難治性を示していた。

<リンパ管腫サブタイプと難治性>

	難治性でない	難治性	N
嚢胞性リンパ管腫	722(91.9%)	64(8.1%)	786
混合型リンパ管腫	166(62.6%)	99(37.4%)	265
海綿状リンパ管腫	93(51.1%)	89(48.9%)	182
血管・リンパ管腫	24(54.6%)	20(45.5%)	44

- ★ 嚢胞性リンパ管腫では難治性は10%未満。
- ★ 海綿状、血管リンパ管腫にて難治性が多いことは過去の報告通りである。

<難治性をアウトカムとした多変量解析およびオッズ比の推定値に基づくスコアリング (SCORE) >

効果	難治性と診断されるオッズ比	P value	SCORE*
治療期間	+1年	1.07(1.02-1.12)	0.009 1
診断	血管リンパ管腫	4.10(1.50-11.22)	0.006 14
	海綿状リンパ管腫	3.44(1.96-6.05)	<0.001 12
	混合型(虚脱・海綿)	1.82(1.06-3.13)	0.029 6
	虚脱性リンパ管腫	1	0
病変数	4以上	2.99(1.34-6.67)	0.007 11
	3以下	1	0
最大病変サイズ	15cm以上	4.97(2.13-11.58)	<0.001 16
	10cm以上15cm未満	2.84(1.39-5.84)	0.004 10
	5cm以上10cm未満	2.37(1.45-3.89)	<0.001 9
	5cm未満	1	0
頭頸部深部病変	あり	6.10(2.90-12.81)	<0.001 18
	なし	1	0
治療回数	5回以上_不明	3.63(2.04-6.45)	<0.001 13
	5回未満	1	0
治療効果	増大	6.79(1.76-26.21)	0.005 19
	不変	5.53(3.13-9.77)	<0.001 17
	わずかに縮小	5.55(2.51-12.31)	<0.001 17
	消失縮小	1	0
切除可否	完全切除不能	3.39(2.13-5.38)	<0.001 12
	部分切除も不能	2.00(0.73-5.54)	0.180 7
	切除可能	1	0
腫瘤外観	非常に目立つ	3.44(1.73-6.83)	<0.001 12
	すくに分かる	2.38(1.48-3.80)	<0.001 9
	よく見るとわからない	1	0

注:全身病変数は「症例入力その2」のチェック部位数を示す(図1)  
\*SCOREはlog(オッズ比)×10に基づいて算出

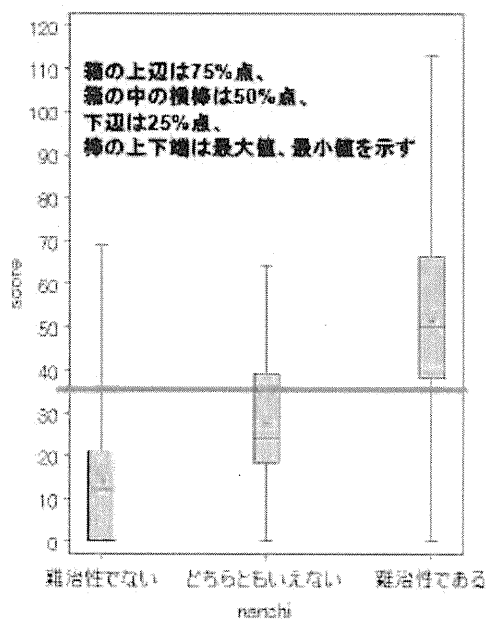
この結果から登録症例を難治性診断毎にグループ分けし、表を作成した。難治性について「どちらともいえない」症例は「難治性でない」グループに含めて解析した。点数による難治性診断を行う最適なラインを設定することが目的であったが、表からは35点を境界とするのが妥当と考えられた。

### 登録症例のスコアと難治性診断

SCORE	難治性でない	どちらともいえない	難治性である
5未満	217(96.44)	5(2.22)	3(1.33)
5-10未満	138(89.61)	8(5.19)	8(5.19)
10-15未満	80(94.12)	4(4.71)	1(1.18)
15-20未満	94(81.74)	12(10.43)	9(7.83)
20-25未満	81(76.42)	15(14.15)	10(9.43)
25-30未満	42(84.00)	3(6.00)	5(10.00)
30-35未満	47(69.12)	9(13.24)	12(17.65)
35-40未満	15(36.59)	9(21.95)	17(41.46)
40-45未満	12(25.00)	12(25.00)	24(50.00)
45-50未満	5(13.89)	1(2.78)	30(83.33)
50-55未満	10(28.57)	4(11.43)	21(60.00)
55-60未満	7(22.58)	2(6.45)	22(70.97)
60-65未満	1(5.26)	2(10.53)	16(84.21)
65-70未満	2(12.50)	0	14(87.50)
70以上	0	0	52(100.0)

35点を境界とすると、下図のごとく、集団の大多数はそれぞれの担当医による難治性診断グループに含まれた。

### 難治性診断とスコアの分布



### I. 考察

当研究では、難治性度を客観的に表す診断基準を設けることが目的であった。多くの臨床医が納得できる診断基準を作成する必要があったが、研究班の研究者によるバイアスや個々の症例の診療を担当する医師による判断基準のバイアスを除くために、全国の小児外科医のそれぞれの難治性度判断を基準に反映させ、平均をとる方法を考案した。

症例登録医は、個々の症例の症状や客観的データと医師の任意の判断基準による難治性度診断を登録した。

そして個々の因子がどの程度難治性度に寄与するかを判定するため、難治性をアウトカムとした多変量解析およびオッズ比の推定値に基づくスコアリング(SCORE)を行った。その結果、調査した項目のなかで、難治性度に影響を強く与える因子を抽出することに成功した。

設定した SCORE により各症例の難

治性度を表した後、難治性と診断される境界線を選択した。臨床的な意義を考慮すると、感度・特異度とも高い必要があり、35点を境界とすると感度・特異度のバランスが比較的良いと考えられた。

スコアを2分類した場合の感度と特異度

	難治性でない どちらともいえない	難治性である
35点未満	755	48
35点以上	82	196
	特異度=90.2%	感度=80.3%

その場合、感度が80%、特異度が90%となるが、感度はさらに上げる必要があると考える。臨床経過が思わしくなく難治性であると考えるのが妥当であるのに、新たな診断基準では難治性でない、という診断がなされてしまうことが生じる可能性を可及的に除くべきであるからである。一方将来難治性リンパ管腫が難病として認められ、何らかの公的助成の受給が可能だった場合には、診断基準により拾われてしまう、経過の良い症例を難治性とすることは好ましくない。

元より特別な状態による例外症例を排除してしまう限界があるため、統計的処理のみで完全に間違いのない診断基準を設定するのは不可能である。今後はさらに症例を重ねてN数で誤差を少なくすることと、False negative 症例を1例ずつ調べ、何が原因で難治性診断から漏れたか、もしくは何が特に難治性度を引き上げる要素であったのかなど、今回スコアリングに含まれない項目を含めて再度検討し、診断基準を改良する必要がある。

## J. 結論

「リンパ管腫の重症・難治性度」診断

基準案が作成された。統計的処理により、可能な限り多くの臨床医の意見を取り入れることとなった。

統計的に重症・難治性と診断される要素となる項目が列挙され、難治性度を点数化することが可能となった。さらに細かく個々の症例を検討することにより確かな診断基準へと改良することができると考えられる。

また通常難治性の診断に至るにはある程度の臨床経過を経る必要があるが、初診時の重症度が難治性と関わるポイントが明らかになれば、初診時に既に予測された難治性診断を行うことができるようになる。これが可能であるかは今後の検討を要するが、可能であればこの関係を統計的に解析することを加えて、最終的な診断基準を公表する予定である。

## Ⅲ、リンパ管腫内リンパ液動態の検討

### A. 研究目的

一般的にリンパ管腫は病態的にはリンパ管奇形 (lymphatic malformation) の一種として捉えられているが、その発生原因については、原始リンパ嚢が静脈系から発生し遠心性にリンパ管を形成する過程で一部に異常な逸脱が生じ、独立したリンパ系として発育したものであるとする異常萌芽説やリンパ系が間葉系から発生した後融合して嚢を形成する際に融合不全を生じ独立して発育するという癒合不全説等があるものの証明されていない。したがって正常なり

リンパ管ネットワークとの関連におけるリンパ管腫の位置付けは不明である。またリンパ管腫内に含まれる組織液・リンパ液の動態については、いくつかのシンチグラフィを用いた症例の検討があるものの、検査条件は一定しておらず、一般的な傾向は捉えられていない。

本研究は個々の症例のリンパ管腫内のリンパ液動態を把握すると同時に一般的な傾向を導き出すことを目的として行われた。一般臨床では、リンパ管腫の診断目的や範囲や内部構造を把握する目的で画像検査が行われるが、内部のリンパ液動態の検査は施行されない。しかし、リンパ液動態は、硬化療法目的で嚢胞内に投与する薬剤の動態に大きく影響を及ぼし、また病勢を表すような有益な情報となる可能性があると考えられる。治療を控えたリンパ管腫病変内リンパ液を追跡するため、我々は2009年5月よりプールシンチ注®（人血清アルブミン・ジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc)）（日本メジフィジックス）を用いて、リンパ管腫患者にシンチグラフィ検査を施行しており、その集計結果を報告する。

## B. 研究方法

【倫理審査】本研究（検査実施）計画は厚生労働省の「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審査委員会により承認された（受付番号345、2009年4月6日承認）。

【対象】は画像検査（超音波検査、CT、MRIのいずれか）にてリンパ管腫（嚢胞型、海綿状型、混在型を問わず）と診断され、病変が穿刺に危険を伴う体

幹深部にはなく、外科的切除もしくは硬化療法が予定されている患者とした。

【方法】インフォームド・コンセントを得られた場合に、検査として単独、もしくはOK432局注硬化療法と同時に行われた。事前に超音波検査にてトレーサー注入部位を選択決定した。選択基準としては嚢胞の中で最大のもの、病変中心部に近いものとし、リンパ管腫のタイプが海綿状で超音波ガイド下でも嚢胞内穿刺が困難な場合には病変全体の中心を注入部位とした。

皮膚穿刺部位には40分前に予めキシロカイン徐放テープを貼付。検査中に安静が保てないと予想された場合には、トリクロホスナトリウムシロップにより鎮静を確保した。RI検査室で患者をガンマカメラ撮影装置の寝台に寝かせた状態で、超音波装置で部位を確認した。23もしくは25G針にて穿刺予定部への穿刺を行い、嚢胞液の吸引を試み、嚢胞への穿刺が可能な大きさでリンパ液の吸引が行われた場合には嚢胞内（intra-cystic, I）穿刺と判断。穿刺に十分な大きさの嚢胞がなく嚢胞内穿刺が不能であった場合には嚢胞外（extra-cystic, E）穿刺とし、続けて、OK432、<sup>99m</sup>Tc標識ヒト血清アルブミン（プールシンチ®注）0.2-0.4 mlを注入した。注入後直ちに抜針し、注入部位をよく揉んだ後に撮影を開始した。

撮影は正面からと側面からの2方向から行った。トレーサーの初期動態を60分間連続撮影し、2-5時間後に1回、17-24時間後に1回の追加撮影を行った。リンパ管腫の範囲に合わせたROI（Region of interest, 関心領域）を設定し、radioactivity (RA)を測定した。さ



らに  $^{99m}\text{Tc}$  の半減期 (6.01 時間) 補正の上で放射線集積残存率 (percentage of residual radioactivity: PRRA) を算出した。

また、健常者もしくはリンパ管腫患者の健常部位に対して、リンパ管シンチグラフィにより通常のリンパ流検査を行った際の、トレーサー投与部位である四肢末梢などの皮下における PRRA も測定し、リンパ管腫に対する対照とした。

各群の PRRA は平均値±標準偏差にて表し、2 群間の平均値の差の検定には Student's t-test を用い、 $P < 0.05$  を有意差ありと判定した。

### C. 研究結果

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)。

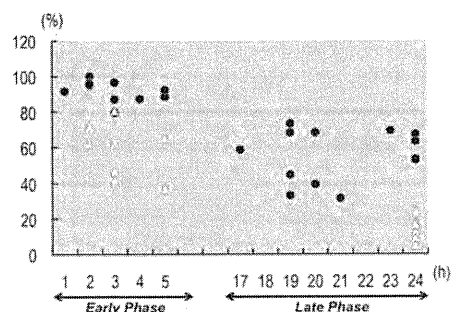
2009 年 5 月から 2010 年 3 月までに、インフォームド・コンセントの得られた 9 名のリンパ管腫患者の計 12 の病変部位に対して、リンパ管腫シンチグラフィを施行した。

検査が施行された症例は、8 ヶ月から 17 歳の男女。トレーサーを注入したリンパ管腫の部位は頬部 4、下顎下 2、側胸部 2、鎖骨上、下顎部、肩甲骨上、腋窩各 1 例の合計 12 部位。そのうち嚢胞内へのトレーサー注入は 7 部位、嚢胞外は 5 部位であった。

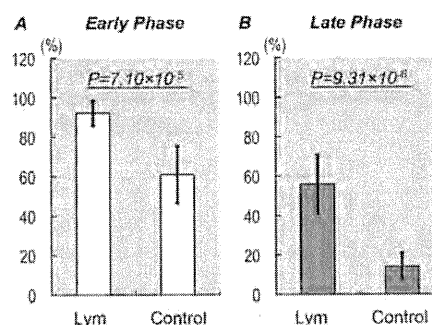
[1] また対照は合計 6 部位であった。

リンパ管腫症例、対照症例の注入部位

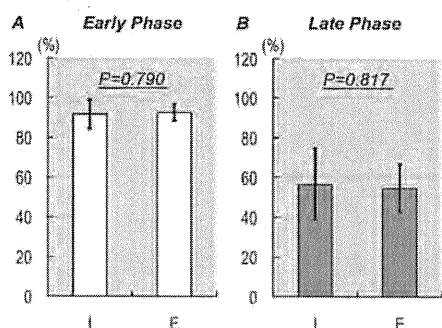
(病変内の広がりを含む) における PRRA を算出し、測定値全てを時間軸上にプロットすると、リンパ管腫例は注入後早期から高い残存率を示した (下図)。



PRRA 値を注入後早期 (1-5 時間) と後期 (17-24 時間) のグループに分けて有意差検定を行った。早期と後期における PRRA の有意差検定では、早期と後期ともにリンパ管腫群が対照群より有意に高値を示した (下図)。



続いて、トレーサーを嚢胞内に投与した場合 (I 群) と嚢胞内注入が困難で嚢胞外の間質組織内へ注入した場合 (E 群) の PRRA を比較検討した。早期と後期における PRRA の有意差検定では、早期と後期ともに I 群と E 群との間では有意差を認めなかった (下図)。



#### D. 考察

リンパ管腫はリンパ液を内包する大小のリンパ嚢胞の集簇を主体とする病変であるが、内部のリンパ液動態についてはシンチグラフィを用いた少数の報告があるのみで前方視的な研究計画の上での十分な検討はなされていない。

過去の報告を踏まえて、我々はプールシンチ注<sup>®</sup>を用いてリンパ管腫の病変部にトレーサーを投与する方法を選択した。一般にアルブミン分子は、その分子量と荷電のため、末梢組織で血管から一度漏出した後は組織液内から逆に血管に戻ることなくほとんどがリンパ管に取り込まれる。そのため当検査で投与された<sup>99m</sup>Tc結合アルブミントレーサーも、リンパ管内に投与された場合はもとより結合組織内・細胞間隙に注入された場合もリンパ管内に取り込まれて局所から運搬され则认为られ、トレーサー動態が組織液・リンパ液動態をそのまま反映することとなる。わずかながらアルブミンとの解離が生ずるため、アルブミンと異なる挙動を示し血中に移行する<sup>99m</sup>Tcが存在すると思われるが、極めて微量と推測される。

我々の検討したリンパ管腫症例は病変部位・性別・年齢・リンパ嚢胞径等は多様であり、また嚢胞内へのトレーサー投与が可能であった例と不能であった

例とが含まれたが、病変の多様さにもかかわらず、RPRAの示す如く、リンパ管腫内のリンパ液動態については各症例に共通した明らかな特徴を認めた。

一点は、正常皮下組織と比較して、リンパ液クリアランス率が低いことである。またもう一点は、通常のリンパ管シンチグラフィで認められるような集合リンパ管を示す投与部位から中枢へ向かう線状集積を認めない、即ちリンパ管腫から出てくるはっきりとしたドレナージリンパ路が認められないことである。これはリンパ管腫と中枢側の正常なリンパ管ネットワークとの間に交通が極めて乏しいことを示すと考えられる。

興味深い結果のひとつに、腫瘍を形成している「リンパ管腫」内に投与したトレーサーのクリアランスは嚢胞内外への注入で有意な差がないことが示された。リンパ管腫の嚢胞内皮細胞は、正常リンパ管内皮と同様にリンパ管内皮特異的マーカー遺伝子を発現していることが免疫染色やFACS, RT-PCR, genechip等で確認されている。また電子顕微鏡や走査電子顕微鏡による微細構造の検討ではリンパ管内皮の特徴を示し明らかな相違を認めない。これらの事実を考慮すると、リンパ管腫の嚢胞内皮細胞もある程度正常なリンパ管内皮細胞の機能を有していると推察される。リンパ管腫内皮細胞がリンパ管の最も重要な役割である間質の組織液を取り込む機能が保持されていれば、リンパ管腫内の間質液はリンパ管腫の嚢胞内へ集積すると思われる。すなわちリンパ管腫の嚢胞周囲へ投与されたトレーサーもリンパ管腫内に取り込まれ、結果的に

は嚢胞内へ直接投与された場合と同様の動態を示し局所からのクリアランス率は低くなると考えられる。

以上、自験例と文献例を統合してリンパ管腫に関連するリンパ流について考察した。一般的にリンパ管腫内リンパ液のクリアランスは正常組織と比べて遅く、リンパ管腫からの正常なリンパ管ネットワークへの交通が乏しいことが示唆された。クリアランス率が低いことは硬化療法において病変局所に注入した薬剤がその場で効果的に働くこと、注入薬剤の毒性による副作用の抑制に好都合である<sup>13)</sup>。一方で、蛋白の豊富なリンパ液が環流不良のため停滞すること感染に対して不利であると考えられ、リンパ管腫の経過中に認められる局所の感染が生じやすい理由の一つであることが示唆される。またリンパ液排出路が認められないことは、リンパ管腫の病態発生を考える上で、リンパ管腫が中枢から末梢への連続的なリンパ管ネットワーク形成の途中に生じたのではなく、むしろ独立した病変として発生したのではないかと考える根拠の一つとなる。

リンパ管拡張を示す疾患はリンパ管腫以外にもリンパ管拡張症やリンパ管腫症等の疾患があるが、その鑑別は一般的に難しい。今回の研究ではこれらの稀なリンパ管腫類縁疾患については検討していないが、リンパ管シンチグラフィによるリンパ管腫のリンパ液動態の検討はこれらの疾患を鑑別する上で有用である可能性もある<sup>23)</sup>。

#### E. 結論

リンパ管腫内リンパ液動態の把握は

今後のリンパ管腫治療改善の鍵となる可能性を持っており、今後も検討を重ねる。

#### IV、リンパ管腫の細胞分子生物学的な検討

##### A. 研究目的

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。これら基礎研究から得られた結果を将来的には当疫学調査研究結果と統合し、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。

##### B. 研究方法

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）。

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研究は行われた。インフォームドコンセントを取得の上、リンパ管腫の外科的切除時に得られる余剰組織を利用した。

組織培養により増殖するリンパ管内皮を継代し、ほぼ 100%の純度を得た。

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) の特性を調べるため、遺伝子発現、内皮細胞の特性の確認、腫瘍性の検討などの生物学的基礎実験を行った。対照としては市販のヒト皮膚由来リンパ管内皮細胞を用いた。

### C. 研究結果

市販のヒトリンパ管内皮細胞との比較の結果、リンパ管腫に明らかな異常が認められ、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られ、14 の候補遺伝子が列挙された(公表未)。

また HL-LEC はマウスへの移植にてリンパ管腫様組織を作ることが確認され、この細胞が病変を作る中心を担っていることが強く示唆された。

### D. 考察

HL-LEC は遺伝子発現や移植時に正常リンパ管内皮細胞との明らかな違いを有することがわかった。HL-LEC がリンパ管腫様病変を作るのに十分である可能性が示唆されており、今後その違いを詳しく検討することで、病態発生の原因の解明や培養細胞の正常細胞との差をターゲットとした治療法開発への進展が期待される。

### E. 結論

リンパ管腫細胞を用いた基礎研究はこの難治性疾患を克服する上で不可欠

な研究である。その異常性が徐々に明らかになってきており、さらなる追求が患者への利益につながると考えられる。

## V. リンパ管腫情報ステーションの開設

### A. 研究目的

現在我が国ではリンパ管腫に特化して最新の情報を収集して患者さんに病態の理解や標準検査・治療の案内をするページはなく、患者から情報があまりないという訴えを聞くことがある。病態についてゆっくりと知見が深まっているが、これを反映するホームページはみられない。この現状をふまえて、患者、医療者、また研究者に向けて、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)を設立・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ことを計画した。

### B. 研究方法

「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する。

「一般・患者向け」ページは患者を含め一般の方に、疾患を正しく理解してもらいように平易な文章にて作成する。研究班で調査したリンパ管腫の診断・治療・予後などに関する最新情報を内容に盛り込む。現在リンパ管腫の患者会のようなもの、大きな患者交流サイトはないようであり、サイトより一般の参加を呼