

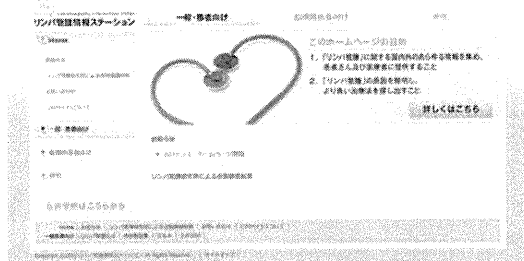
びかけ、情報交換ページを作成する。また医療者と患者側の疾患に関する認識の違いを明らかにするため、患者へのアンケート調査を行う。その際は研究の意図を十分説明し、個人情報扱う。

「医療者向け」ページでは一般向けと異なり、より専門的な最新の情報を提供する。そこには全国調査の結果を盛り込む。また当研究の全国 Web 調査の入り口を設ける。

「研究」ページでは、リンパ管腫に関する国内外の研究状況などを公開する。またリンパ管腫に関する各種調査研究の入り口とする。

### C. 研究結果

平成 22 年 3 月に「リンパ管腫情報ステーション」を開設した (<http://www.lymphangioma.net>)。



特に研究サイトにて web 登録を行うにあたり、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サイトを構築した。

「一般・患者向け」「研究」「医療者向け」の順にページが開設された。平成 23 年度に初の Web 調査「リンパ管腫の重症・難治性度診断基準作成のための全国 Web 調査」が行われ、サイトが多いに活用された。

### D. 考察

平成 24 年 3 月末までに 6,470 回のページへのアクセスがあり、リンパ管腫の情報源として一定の役割を果たしていると考えられる。Web 調査では登録システムの安定化に時間を要したが、登録者からの苦情は少なく、概ね良いシステムだったと考えられる。

ウェブサイトの利用について現在までに未実施の項目があり、今後は当サイトを存続して、それらの未実施プロジェクトを行い、当サイトをより意義のあるものにしていくことが必要である。

### E. 結論

リンパ管腫に関する情報のハブとして「リンパ管腫情報ステーション」が開設され、目的の役割を果たしているが、さらなる発展が期待される。

F. 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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 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), 7-12, 2011.
  - ② 藤野明浩；乳幼児健診において外から見てわかる疾患 リンパ管腫. 小児科診療 2012年2号
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－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－. 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)
- ⑧ Fujino A, et al. “OK-432 DIRECTLY AFFECTS HUMAN LYMPHANGIOMA DERIVED LYMPHATIC ENDOTHELIAL CELL.” 2011 Jun, 12<sup>th</sup> European Congress of Paediatric Surgery, (Barcelona, Spain)
- ⑨ 藤野明浩、北村正幸、黒田達夫、金森豊、田中秀明、渡邊稔彦、武田憲子、山田和歌、高橋正貴、山田耕嗣、石濱秀雄、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検討. 2011年7月、第8回血管腫・血管奇形研究会（名古屋）
- ⑩ 藤野明浩、他：ヒトリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞. 2011年6月、第35回日本リンパ学会総会（東京）
- ⑪ 藤野明浩、他：難治性リンパ管腫の全国実態調査の予備調査結果＜難治性について＞－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

### 別紙 3

- 究一. 2011年7月, 第48回日本小児外科学会学術集会(東京)
- ⑫ 藤野明浩、他: 難治性リンパ管腫の全国実態調査の予備調査結果<治療法について>. 2011年7月, 第48回日本小児外科学会学術集会(東京)
  - ⑬ 鈴東昌也、藤野明浩、他: リンパ管腫由来細胞に対するOK-432の直接的影響. 2011年7月, 第48回日本小児外科学会学術集会(東京)
  - ⑭ Fujino A, et al. "Lymphatic cyst formation potency of human lymphangioma derived lymphatic endothelial cell". 2010 Sept., 2011 International Surgical Week (Yokohama)
  - ⑮ 藤野明浩、松田諭、金森豊、田中秀明、渡邊稔彦、武田憲子、山田和歌、高橋正貴、山田耕嗣、石濱秀雄: 頸部嚢胞性リンパ管腫に対するフィブリン糊療法. 2011年10月, PSJM 2011 (Osaka)
  - ⑯ 藤野明浩: リンパ管腫 ~最新の知見と展望~. 2011年12月, 第109回東京小児外科研究会(東京)

#### H. 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	7-12	2011年
藤野明浩	乳幼児健診において外 から見てわかる疾患 リンパ管腫	小児科診療	2012年2号	207-212	2012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・腹腔内にあっ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

# 平成 23 年日本小児外科学会学術集会 発表演題発表ポスター

平成22・23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」

リンパ管腫情報ステーション

## 難治性リンパ管腫の全国実態調査の予備調査結果<治療法について>

平成22-23年度リンパ管腫研究班: 藤野明浩<sup>1)</sup>、森川康英<sup>2)</sup>、上野滋<sup>3)</sup>、岩中督<sup>4)</sup>

- 1) 国立成育医療研究センター 外科
- 2) 慶應義塾大学医学部 小児外科
- 3) 東海大学医学部 小児外科
- 4) 東京大学大学院医学系研究科 小児外科



### 「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」

#### 【概要】

リンパ管腫は小児外科領域では稀な疾患ではないが、確固たる疫学的データがなく、社会一般における認知度は低い。一定の割合で治療困難な重症・難治性症例が存在し、困難症例の治療法・QOL改善は当疾患における最重要課題である。平成21年度難治性疾患克服研究事業により当研究が採択され研究班が発足した。特に「重症・難治性のリンパ管腫」に焦点を当て、実態把握、診断基準制定、治療指針作成を目的として、全国調査が企画され、準備として平成21年に「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」が実施された。

#### 【方法】

平成21年度に、全国14の小児外科施設に協力を要請し(表1)、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、連結可能匿名化の上、診療録より、疫学的情報、病態、診断、治療、QOL、等につき詳細な調査をおこなった。

特に各症例毎に初診時の重症度、最終受診時の難治性について、入力者が判断し回答した。特にOK-432を中心として難治症例との関連を調べた。

#### 【結果1】

<図1>合計620症例が登録され、解析された。初診時重症リンパ管腫は10%、最終受診時難治性リンパ管腫と判断された症例は23%に至った。

#### <リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査>

図1. 重症・難治性症例の割合

☆ この症例は初診時重症であったか?



☆ この症例は難治性であったか?



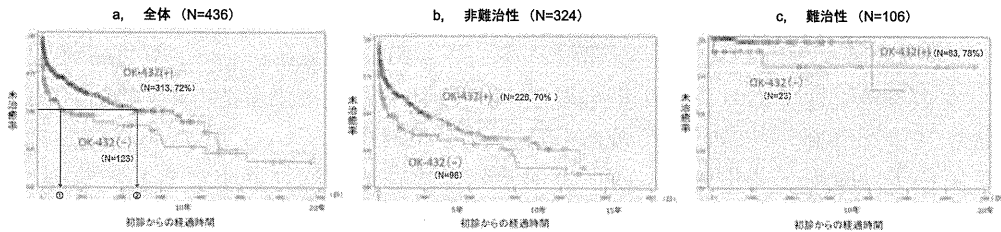
総登録数620例

表1. 予備調査に御協力頂いた施設

- 慶應義塾大学病院 小児外科
- 東海大学医学部附属病院 小児外科
- 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
- 香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
- 総合大田病院 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

計 14 施設

図2. OK-432治療の有無による治療経過



#### 【結果2】

<図2>OK-432による硬化療法を行った症例群(あり群)と行わなかった群(なし群)を比較すると、あり群は全体の72%を占めた。50%の症例が消失もしくは著明な縮小にて治療終了に至る期間は、なし群では450日(図2a ①)、あり群では2316日(図2a ②)であり、ログランク検定にてなし群の方が有意に早い(p < 0.001)ことが示された。難治例に対してはOK-432の有無に関わらず治療効果が乏しい(図2c)。

#### 【結果3】

<表2, 3>初期治療の選択と最終的な効果の相関を調べた。治療法の選択はランダムではないため、治療法間の比較は不能だが、それぞれの治療法を選択した場合の効果の程度を目安とする結果である。

<表2>外科的切除により難治性・非難治性それぞれ94%、98%最終的に縮小もしくは消失が得られた。一方初回にOK-432を選択した症例は難治性において約1/3の症例にて不変。

#### 【考察】

OK-432治療は侵襲が少なく、比較的有效率が高い治療として我が国では一般的に用いられている。今回の大規模調査にて、より有効率の高い外科的切除を選択しにくい症例に対してはOK-432を選択することになり、その場合は治療終了までの期間が非使用例よりも一般的に長くなると考えられた。また難治症例に対しての効果は限定的であった。

#### 【結語】

OK-432治療を越える有効な非侵襲的治療法の開発が待たれる。

表2. 初回治療選択と効果

治療法	難治性				非難治性				合計
	消失	縮小	不変	増悪	消失	縮小	不変	増悪	
外科的切除	94	0	0	0	94	0	0	0	188
OK-432	33	67	0	0	33	67	0	0	66
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	127	67	0	0	127	67	0	0	254

表3. 初回・2回目治療選択と効果(参考)

治療法	難治性				非難治性				合計
	消失	縮小	不変	増悪	消失	縮小	不変	増悪	
外科的切除	94	0	0	0	94	0	0	0	188
OK-432	33	67	0	0	33	67	0	0	66
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	127	67	0	0	127	67	0	0	254

# 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

## 重症・難治性リンパ管腫の克服を目指して

—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—



平成22年度リンパ管腫研究班： 藤野明浩<sup>1)</sup>、森川康英<sup>2)</sup>、上野滋<sup>3)</sup>、岩中督<sup>4)</sup>

- 1) 国立成育医療研究センター 外科
- 2) 慶應義塾大学医学部 小児外科
- 3) 東海大学医学部 小児外科
- 4) 東京大学大学院医学系研究科 小児外科

リンパ管腫情報ステーション

リンパ管腫情報ステーション

平成21・22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」

#### 【概要】

リンパ管腫は小児外科の疾患としては比較的ポピュラーである。現在我が国では、多くの症例において硬化療法もしくは外科的切除、あるいは自然消滅により十分な結果を得られるが、一方で治療に難渋し本人・家族はもとより医療従事者も苦しい思いを余儀なくされる「重症・難治性のリンパ管腫」患者が存在する。このようなタイプのリンパ管腫に対する治療を改善していくことが当疾患における最重要課題である。

厚生労働科学研究費補助金の当該研究事業において、「リンパ管腫」を克服すべき難治性疾患のひとつとして位置づけられ、平成21年度に新規にリンパ管腫に対する調査研究の計画が承認された。

研究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等の実態を把握し、診断基準、治療指針を作成することを第一の目的としている。

#### 【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

<http://www.lymphangioma.net>

#### 【方法と結果(進捗状況)】

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連結可能匿名化して診療録調査を行った。平成22年5月末までに合計620症例が登録され、現在解析を進めている。

実態把握の全国調査に際して「重症・難治性リンパ管腫の定義」が必要である。予備調査にて記入した担当医にそれぞれの症例が重症・難治性といえるかどうか、またその根拠の記入を求めた。結果として620例中139例が難治性と判断された。この結果に基づき研究班にて診断基準案を設定し、全国調査において妥当性を検証する。

また全国調査にて登録症例数を重ねて得られるリンパ管腫全般に関するデータより、統計的検討を重ね、治療上の問題点を浮き彫りにする

リンパ管腫に関する情報を収集し公開する「リンパ管腫情報ステーション」を開設した(<http://www.lymphangioma.net>)。患者を含め一般の方を対象とした「一般・患者向け」ページを平成22年3月より公開している。平成22年度は「医療者向け」「研究」の2部門を順次開設する。

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。当全国調査は「研究」ページを通して行われるが、新たな臨床研究計画を実施するなど「研究」部門を強化する。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。

この症例は初診時重症であったか？



この症例は難治性であったか？



検査症例数: 620例

注: 診療録を調査した先生の主観で判断頂きました。判断の根拠は「例」で御記載頂きました。

#### 図3、予備調査集計結果(抜粋)

「重症」と「難治性」は必ずしも一致しない。予備調査での回答意見を中心とし、また全ての難治性症例をいわゆる「難病」とはいえないことも考慮しつつ、研究班にて「重症・難治性」の判定基準を作成する。

#### リンパ管腫研究計画概要

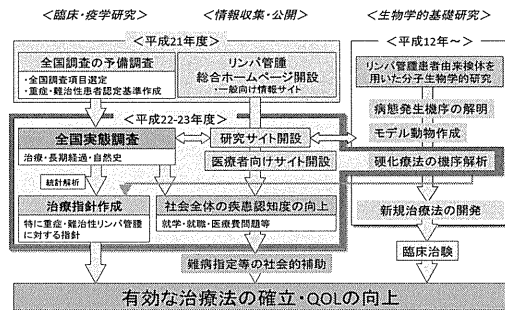


図1、研究計画

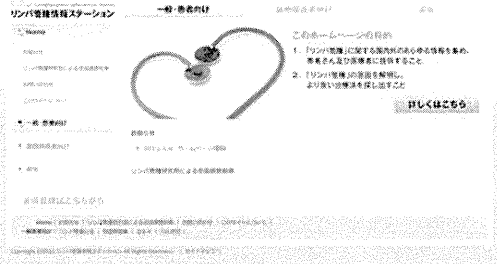


図2、リンパ管腫情報ステーション トップページ

#### 【全国調査ご協力をお願い】

上に掲げた目的のため、本年度はウェブサイトを通じた全国調査を開始します。全国の小児外科施設の先生方に患者さんの登録を依頼させていただきますが、研究の主旨をご理解の上何卒ご協力をお願い申し上げます。

(調査に際し、施設毎に診療録の2次利用、倫理審査委員会などの諸手続きが必要な場合には、研究班にて文書の準備をさせていただきます。)

「リンパ管腫情報ステーション」は多数の方々のご意見・ご要望をまともな形で発展させていくことを目指しております。様々なご意見を頂けますようお願い申し上げます。

原著論文

リンパ管腫内リンパ液動態の検討

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

独立行政法人国立成育医療研究センター放射線診療部

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, 武田 恵子, 鈴東 昌徳, 松田 諭, 山根 裕介, 正本 英一

---

Study of lymphatic flow in lymphangioma

Akihiro Fujino, Masayuki Kitamura, Taisuo Kuroda, Yostuhiro Kitano, Nobuyuki Morikawa, Hideaki Tanaka,  
Hajime Takayasu, Noriko Taheda, Masaya Suzuhigashi, Satoshi Masuda, Yusuke Yamane, Hidekazu Masaki  
Division of Surgery, Department of Surgical Subspecialties and Department of Radiology, National Center for Child  
Health and Development, Tokyo, Japan

リンパ学 第34巻 第1号 別刷  
2011年7月31日  
(Japanese Journal of Lymphology)  
Vol. 34 No. 1, July 2011



