

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

腹部リンパ管腫および関連疾患

研究分担者(順不同) 藤野 明浩 慶應義塾大学医学部 講師
森川 康英 国際医療福祉大学病院 教授
上野 滋 東海大学医学部外科学系 教授
岩中 督 東京大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

小児の腹部におけるリンパ管疾患はリンパ管腫をはじめとして診断、治療に苦慮することが比較的多く、30%以上の症例が難治性であり、成人期へのキャリアオーバーとなることが多い。これらは症例が少なく診療に役立つ情報を得るためには全国規模で症例情報をまとめる必要がある。当分担研究においては平成21-23年度に行われた「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」研究に引き続き、腹部リンパ管疾患に関するクリニカル・クエスチョンに対して、対象の一部を「腹部リンパ管腫及び関連疾患」に拡大して症例調査及び文献調査を行い、ガイドラインを作成する。本年度は前調査の見直し、腹部リンパ管疾患の重症・難治性度診断基準の試作、文献調査が行われ、検討すべきクリニカル・クエスチョンを設定した。今後全国調査を行い文献調査結果と統合し診療ガイドラインを作成する。

研究協力者

木村 修(京都府立医科大学 准教授)
木下 義晶(九州大学医学研究院 准教授)
手柴 理沙(九州大学医学研究院 助教)

A. 研究目的

小児の腹部におけるリンパ管疾患はリンパ管腫をはじめとして診断、治療に苦慮することが比較的多く、30%以上の症例が難治性であり、成人期へのキャリアオーバーとなることが多い。これらは症例が少なく診療に役立つ情報を得るためには全国規模で症例情報をまとめる必要がある。当分担研

究においては平成21-23年度に行われた「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」研究に引き続き、腹部リンパ管疾患に関するクリニカルクエスチョンに対して、対象の一部を「腹部リンパ管腫及び関連疾患」に拡大して症例調査及び文献調査を行い、ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

・平成21-23年度研究「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」における腹部

症例データの見直しを行い、旧登録症例から腹部リンパ管腫に対する重症・難治性診断基準を設定する。

・文献調査にて問題点を列挙し、その結果を考慮して解決が望まれるクリニカルクエスチョンを協議により設定する。クリニカルクエスチョンへの回答を目的としつつ調査項目を設定する。対象は日本小児外科学会の認定施設とする。

・得られた臨床データに文献データを加えつつ診療のガイドラインを作成する。

(倫理面への配慮)

本年度は新たな症例調査を行う前段階の準備のみが行われた。すでに倫理委員会にて承認を得た調査結果の見直しを行ったのみであり、倫理問題には抵触する活動は行われていない。

来年度新たな症例調査を行う際には臨床研究の一つとして研究機関においては研究計画の倫理審査を要する。

C . 研究結果及び考察

腹部リンパ管腫に対する重症・難治性診断基準の設定

前研究にて導かれたリンパ管腫の難治性度スコア化と同様に、腹部リンパ管腫について式を導くと(図1、2)、感度・特異度ともに約80%が最高となり、このスコアリング法では十分とはいえないと考えられた。

図1 腹部リンパ管腫における難治性度スコアリング

| | | 4因子でスコア | | | | | | | | | | | |
|--------|--|---------|-------|-------|-------|--------|------|------|-------|------|------|-------|--------|
| | | 2未満 | 2~4未満 | 4~6未満 | 6~8未満 | 8~10未満 | 10未満 | 14未満 | 16未満 | 18未満 | 20未満 | 20以上 | 202 |
| 難治性でない | | 83 | 42 | 26 | 15 | 12 | 11 | 8 | 0 | 2 | 2 | 1 | 202 |
| | | 41.1% | 20.8% | 12.9% | 7.4% | 5.9% | 5.5% | 4.0% | 0.0% | 1.0% | 1.0% | 0.5% | (100%) |
| 難治性 | | 2 | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 | 4 | 1 | 3 | 11 | 33 |
| | | 6.1% | 6.1% | 3.0% | 6.1% | 9.1% | 3.0% | 9.1% | 12.1% | 3.0% | 9% | 33.3% | (100%) |
| 合計 | | 85 | 44 | 27 | 17 | 15 | 12 | 11 | 4 | 20 | 235 | 12 | |

感度・特異度ともに高いスコアリング法は前回調査では得られない。

図2 難治性度スコアリング結果の評価

| 難治性度スコア = | cutoff (未満/ 以上) | 特異度 | 感度 | 特異度+感度 |
|---|-----------------------|------|------|--------|
| 罹病期間(年) × 1 + (病変数3以上) × 6 + (治療効果わずかに縮小・不変・増大) × 5 + (完全切除不能・部分切除不能) × 3 | 5 | 66.3 | 87.9 | 154.2 |
| | 6 | 74.8 | 84.8 | 159.6 |
| | 7 | 77.7 | 78.8 | 156.5 |
| | 8 | 82.2 | 78.8 | 161.0 |
| | 9 | 86.1 | 69.7 | 155.8 |
| | 10 | 88.1 | 69.7 | 157.8 |
| | 11 | 90.6 | 66.7 | 157.3 |
| | 12 | 93.6 | 66.7 | 160.2 |
| | 13 | 95.5 | 66.7 | 162.2 |
| | 14 | 97.5 | 57.6 | 155.1 |
| | 15 | 97.5 | 51.5 | 149.0 |
| | 16 | 97.5 | 45.5 | 143.0 |
| | 17 | 98.0 | 45.5 | 143.5 |

関連文献検索結果

「腹部」「後腹膜」「腸間膜」「大網」などのkeywordを用いて検索が行われた。ほとんどが症例報告及び複数症例の後方視的検討であり、前方視的研究を行ったエビデンスレベルの高い文献は全く認められなかった(表1)。文献の検索範囲は本研究の対象疾患をすべてカバーしてレビューする。

表1 腹部リンパ管腫検索結果

(2012年12月)

| 番号 | 文献番号 | country | 報告年 | 症例数 | 年齢 | 部位 | 内容 |
|----|------|---------|------|-----|----------|------------|------------------|
| 1 | 5 | 韓国 | 2012 | 23 | 9ヶ月~18歳 | 腸間膜、大網、後腹膜 | Clinical feature |
| 2 | 8 | ベトナム | 2012 | 47 | 平均4.3歳 | 腹部 | ラ/ロで切除 |
| 3 | 12 | 米国 | 2012 | 13 | 平均9歳 | 腹部 | 切除後のVAC Tx |
| 4 | 14 | スペイン | 2011 | 10 | 9ヶ月~8歳 | 腹部 | 外科的治療法 |
| 5 | 23 | サウジアラビア | 2011 | 8 | 新生児 | 腹部 | ラ/ロで切除 |
| 6 | 26 | インド | 2010 | 2 | 3歳、4歳 | 腸間膜 | Clinical feature |
| 7 | 35 | 米国 | 2011 | 21 | | 腸間膜 | Clinical feature |
| 8 | 39 | 中国 | 2010 | 22 | 平均4.2歳 | 消化管、腸間膜 | 画像診断 |
| 9 | 56 | インド | 2009 | 8 | 18ヶ月~10歳 | 腸間膜 | Clinical feature |
| 10 | 70 | 日本 | 2009 | 3 | | 大網、後腹膜 | 外科治療 |
| 11 | 81 | 英国 | 2008 | 5 | | | 先天血管畸形 |
| 12 | 84 | スイス | 2008 | 7 | | 腹部 | 外科治療 |
| 13 | 112 | フランス | 2007 | 15 | 5ヶ月~14歳 | 腹部 | ラ/ロで切除 |
| 14 | 115 | インド | 2005 | 5 | 4歳~38歳 | 腸間膜 | Clinical feature |
| 15 | 132 | 台湾 | 2004 | 12 | 8生月~6歳 | 腹部 | Clinical feature |
| 16 | 165 | イスラエル | 2002 | 6 | | 腹部 | 画像診断 |
| 17 | 172 | チエコ | 2000 | 10 | 平均5.8歳 | 腹部 | Clinical feature |
| 18 | 173 | スペイン | 2001 | 15 | | 大網 | Clinical feature |
| 19 | 182 | インド | 2000 | 45 | 6ヶ月~8歳 | 腹部 | Clinical feature |

Evidence levelの高い文献は皆無

リンパ管腫情報ステーション

クリニカル・クエスチョンの設定

文献検討、過去のデータの結果より研究班にて協議し、以下のクリニカル・クエスチョンを設定した。特に難治性症例における問題は比較的明瞭であり、文献調査結果を踏まえて検討すべき項目と認識された。

これらに基づき全国調査における調査項目の選定が開始され、現在調整中である。以下に列挙する。

【疾患分類・疾患名・定義・診断基準など】

- # 1 腹部リンパ管腫の種類と頻度は？
- # 2 腹部リンパ管腫の難治性度の評価・診断基準は？
- # 3 腹部リンパ管腫と診断した根拠は？

【症状】

- # 4 腹部リンパ管腫の症状・合併症は何か？
- # 5 臨床症状、臨床所見と難治度は関連するか？

【診断方法・検査】

- # 3 腹部リンパ管腫と診断した根拠は？
- # 6 腹部リンパ管腫の画像診断にはMRIを行うべきか？
- # 7 腹部リンパ管腫のフォローはMRIで行うべきか？
- # 8 腹部リンパ管腫の診断（病態の把握）に用いられる検査は？
- # 9 臨床検査所見と難治度は関連するか？

【治療】

- # 10 腹部リンパ管腫の治療に手術は有用か？
- # 11 腹部リンパ管腫の手術に腹腔鏡手術を積極的に導入するべきか？
- # 12 腹部リンパ管腫の治療にOK432局注は有用か？
- # 13 腹部リンパ管腫の治療にプレオマイシン局注は有用か？
- # 14 腹部リンパ管腫の治療にリンパ管静脈吻合は有用か？
- # 15 腹部リンパ管腫の治療方法にはどのような方法があるか？
- # 16 腹部リンパ管腫に対する有効な治療法は何か？
- # 17 腹部リンパ管腫の手術適応はどのような場合か？
- # 18 広範な腸間膜リンパ管腫は局注療法を第一選択とする？
- # 19 難治性乳糜腹水、リンパ管腫症に対してミノマイシン注入は有用か？
- # 20 難治性乳糜腹水、リンパ管腫症に乳糜叢結紮は有用か？
- # 21 腹部リンパ管腫の感染時には抗生

剤投与を第一選択とするか？

【疫学・病因】

- # 1 腹部リンパ管腫の種類と頻度は？
- # 2 2 小児腹部リンパ管腫のわが国における発生頻度（数）は？
- # 2 3 腹部リンパ管腫の成因は？
- # 2 4 出生前発見例の頻度（数）は？
- # 2 5 腹部リンパ管腫の性差はどうなっているか？

【予後】

- # 2 6 胎児期発見のリンパ管腫はまず待機的に経過観察か？
- # 2 7 腹部リンパ管腫は臨床症状がなければ待機的に経過観察でよいか？
- # 2 8 腹部リンパ管腫による死亡数はどれくらいか？
- # 2 8 腹部リンパ管腫の治療合併症にはどのようなものがあるか？
- # 2 9 腹部リンパ管腫のある患児の成長はどうなっているのか？
- # 3 0 出生時身長体重は？（体重はあてにならない？）
- # 3 1 治療時の身長体重は？（体重はあてにならない？）

【出生前診断】

- # 2 6 胎児期発見のリンパ管腫はまず待機的に経過観察か？

Web調査準備

リンパ管疾患情報ステーション (<http://lymphangioma.net/>) 内の研究ページに入力システムを作成中である。

当ページは平成24年中に「リンパ管腫情報ステーション」から「リンパ管疾患情報

ステーション」に改編された。

図3 リンパ管疾患情報ステーションHP



D. 結論

重症・難治性の腹部リンパ管疾患の定義(診断基準)、様々なクリニカル・クエスチョンへの回答を得るために、目的を明確にして全国症例調査を行う必要があることが明らかになった。現在症例調査項目を選定しており「リンパ管疾患情報ステーション」内での調査システムを作成中である。来年度初頭より調査を開始し、年度末に文献解析結果とまとめてクリニカル・クエスチョンへの回答を作成し、ガイドラインとする予定である。を拡充され研究利用のため準備中である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤野 明浩. リンパ管腫(リンパ管奇形)の診断・治療戦略. PEPARS 71, 血管腫・血管奇形治療マニュアル(11), 68-77, 2012
- 2) 藤野 明浩. リンパ管腫. 小児科診療 75(2), 207-212, 2012

- 3) Fujino A, Kitamura M, Kuroda T, et al. A study of lymphatic flow in lymphangioma by lymphoscintigraphy. (Submitted)
- 4) Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N. Propranolol for pediatric lymphatic malformation. The Tohoku Journal of Experimental Medicine (in process, accepted on Nov. 26, 2012)
2. 学会発表
- 1) 藤野 明浩, 高橋 正貴, 石濱 秀雄, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武田 憲子, 渡邊 稔彦, 田中 秀明, 金森 豊. プロプラノロール療法を施行した難治性リンパ管腫 4 例の検討. 第 49 回日本小児外科学会学術集会 2012 年 5 月 16 日, 横浜
- 2) 藤野 明浩, 斉藤 真梨, 森川 康英, 上野 滋, 岩中 督. リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の作成-厚生労働省科研費難治性疾患克服研究事業研究結果報告-. 第 49 回日本小児外科学会学術集会 2012 年 5 月 16 日, 横浜
- 3) Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanaka H, Watanabe T, Takeda N, Yamada W, Takahashi M, Yamada K, Ishihama H. Propranolol for intractable lymphatic malformation (lymphangioma): a report of 4 cases. ISSVA 2012(International Society of Studying Vascular Anomaly, 国際血管奇形研究学会 Jun 16-19, 2012, Malmo, Sweden
- 4) 藤野 明浩, 小関 道夫, 高橋 正貴, 石濱 秀雄, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武田 憲子, 渡邊 稔彦, 田中 秀明, 金森 豊. プロプラノロール療法を施行した難治性リンパ管腫症例の検討. 第 9 回血管腫・血管奇形研究会 2012 年 7 月 14 日, 長崎
- 5) Fujino A, Kitamura M, Tanaka H, Takeda N, Watanabe T, Kitano Y, Kuroda T. A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. リンパ研究会 2012 年 9 月 5 日, 東京
- 6) Fujino A, Kitamura M, Kuroda T, Kitano Y, Morikawa N, Tanaka H, Takayasu H, Takeda N, Suzuhigashi M, Matsuda S, Yamane Y, Masaki H. A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. AAPS 2012, Oct 10, 2012, Seoul
- 7) 藤野 明浩, 山田 耕嗣, 石濱 秀雄, 高橋 正貴, 山田 和歌, 大野 通暢, 佐藤 かおり, 渡邊 稔彦, 田中 秀明, 淵本 康史, 金森 豊, 黒田 達夫. リンパ管腫術後のリンパ漏を持続する皮膚隆起病変(現局性リンパ管腫)に対するエタノール局注療法. 第 32 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 2012 年 11 月 2 日, 静岡

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし