

20123/155A

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）

リンパ管腫症の全国症例数把握及び  
診断・治療法の開発に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小 関 道 夫

平成 25 (2013) 年 3 月

# 厚生労働科学研究費補助金報告書目次

## I. 総括研究報告

リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究

研究代表者 小関道夫 ----- 1

(資料) リンパ管腫症とは

リンパ管系疾患（特に胸部に発生する）の臨床的、病理学的特徴、鑑別点

リンパ管腫症全国一次調査

リンパ管腫症二次調査

## II. 分担研究報告

1. リンパ管腫症、リンパ管奇形に対する新規治療開発に関する研究

分担研究者：小関道夫 ----- 2 5

2. 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法について

分担研究者：近藤直実 ----- 2 8

3. リンパ管腫症の症例調査、ホームページ作成及び組織病理学的な検討

分担研究者：黒田 達夫、藤野 明浩 ----- 3 1

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 3 5

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 3 7

# I. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

## リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究 研究代表者 小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 医員

### 研究要旨

リンパ管腫症は、全身、特に肺や縦隔にリンパ管組織が異常増殖し、窒息や感染症により死に至る非常に稀な原因不明の予後不良疾患であるが、症例報告以外は国内にまとまった報告はなく、研究が急務である。本研究の目的は、(1)本疾患の全国発生症例数の把握、データベースの作成と情報提供、(2)診断、治療指針の作成、新規治療の開発、である。

平成 24 年度はリンパ管腫症患者の全国調査を第一に行うこととし、小児科学会認定指導施設 520 施設を対象に、一次調査を行い、現在 50%以上の回答を得ている。今後、リンパ管腫症の症例有りと回答した 30 施設に対して二次調査票を進める。また小児外科認定施設 63 施設から 24 例(リンパ管腫症 18 例、ゴーハム病 6 例含む)も登録され、同時に解析を行っている。またホームページ事業として「小児リンパ管疾患情報ステーション」内で本疾患に関するページが開設され、患者・家族など一般への情報公開も進めた。また研究代表者らがリンパ管腫症の新しい治療としてプロプラノロール療法を報告しているが、これを応用し乳児血管腫やリンパ管腫などに対する新規治療として臨床研究を進め、学術論文や主要学会で報告した。また基礎研究として、血管腫やリンパ管腫細胞株に対する薬剤の作用などに関しても研究が進んでいる。

平成 25 年度は、(1)リンパ管腫症患者の二次調査、解析とその情報公開(ホームページ、学会報告、論文)、(2)診断・治療指針作成、プロプラノロール療法などの臨床研究、新規治療法の開発を重点的に研究する。中長期的には、これらの疫学研究や臨床研究を基盤に、本疾患の診断と治療を臨床現場や一般患者に情報公開、さらに世界に発信、展開できる研究を行うことが目標である。

### 分担研究者

近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科・小児病態学 教授  
黒田達夫 慶應義塾大学・小児外科 教授  
藤野明浩 慶應義塾大学・小児外科 助教

不明の胸水としてフォローされる症例も多く、治療法も確立されていない。したがって、これらの研究は急務である。

本研究では、(1)本疾患の全国発生症例数の把握、データベースの作成と情報提供、および(2)診断、治療指針の作成、新規治療の開発を目的とする。

### A. 研究目的

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)は中枢神経系を除く骨、肝臓、肺などにリンパ管組織が異常増殖する原因不明の難治性疾患で、主に小児期に罹患し、胸水により半数以上が窒息死し、予後不良である。しかし、単報以外、国内にまとまった報告はなく、罹患率などの疫学データは皆無である。また発症原因などに関する基礎的研究もない。進行性に骨溶解を起こす場合、ゴーハム病とも呼ばれる。リンパ管腫(Lymphangioma)やリンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis)とは、病態は異なっているが、明確な区別がなされていない。診断困難で誤診や原因

### B. 研究方法

- 1) リンパ管腫症、ゴーハム病患者の全国調査  
・小児科学会認定指導施設 520 施設を対象に、「疫学研究に関する倫理指針」に準じ、簡便かつ明確な一次アンケートにより、可能な限り全国症例の有無の把握をする。  
・二次調査は、回答の得られた施設を対象に、診療録をもとに患者基礎情報(臨床症状、病変部位、検査、診断、治療や結果など)を詳細に集計する。本研究に

関する情報は、情報管理マネージャーを雇い、一括管理する。二次調査による正確なデータを集計するためには、対象施設から協力を得ることが不可欠であり、研究協力依頼には研究分担者が尽力すること、協力施設に謝金を準備するなど工夫に努める。

・先行する難治性肝血管腫の全国調査（研究代表者：黒田達夫）、リンパ管腫の実態調査（研究代表者：藤野明浩）における経験を踏まえて、日本小児外科学会認定施設（133施設）への調査を進める。日本小児外科学会を通じた小児外科認定施設からの症例調査も行う。また関連学会での情報公開やホームページとのリンクを行う。

2) 全国調査の解析と情報の公開、ホームページ作成  
・集計された患者背景や診断、各治療法の有効性、有害事象などについて検討する。調査の解析結果を出来るだけ早期に、関連する主要学会（小児科学会、小児外科学会、小児がん学会、小児放射線科学会など）で公表し、幅広く意見を聴取し、客観的評価を得る。またリンパ管腫症に関するホームページを作成、疾患の一般的な情報を掲載し、社会的認知度の向上に努める。ホームページは専門の管理会社に依頼して管理する。

3) 診断基準・システムの確立、治療指針作成

・集計された患者情報を基にして、確定に至った診断方法や重要な検査値、病理組織所見を明らかにし、診断基準を作成する。

・病理診断においては、申請者が報告したリンパ管特異的マーカーD2-40を利用する手法などを中心に、より正確な診断法を確立する。また藤野らが当研究班発足前より進めていた「リンパ管腫」の分子生物学的な検討に引き続き、当疾患についても分子マーカーの探索、細胞生存シグナルなどの検討を行う。解析には切除組織より分離した初代培養細胞や固定した組織を用いる。リンパ管疾患における遺伝子発現の差異より、疾患特異的なマーカーを探索し、診断・治療への応用を目指す。

・本疾患は外科療法他、栄養療法、内科療法（インターフェロンなど）、放射線治療などの治療がなされており、それぞれに対する有用性を調査により検証し、治療指針を作成する。さらに様々な診療科が絡んでいるため、各診療科から研究協力者を募る。調査結果よ

り重症度に合わせた治療アルゴリズムを提唱する。

4) プロプラノロール療法の発展、新規治療法の開発、基礎研究

・プロプラノロール療法に関しては、「臨床研究に関する倫理指針」に準じ、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得ている。また健康被害の補償のための保険も加入している。インフォームドコンセントを受けた20歳までの難治性リンパ管腫症の他、血管腫・血管奇形患者を対象とし、目標症例は50例である。治療後6ヶ月時の有効性、有害事象などをエンドポイントとする。また本薬剤の薬理作用や病態解析の目的で血管新生因子であるVascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A, C, D, Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Matrix Metalloproteinase (MMP)-2, 9, Angiopoietin (Ang)-1, 2などを治療前後の治療患者血漿で測定し、各疾患の差や治療効果との関連性を検討する。研究データは全国調査同様に一括管理する。

・基礎研究として、リンパ管腫症や血管腫、リンパ管腫症例の腫瘍摘出、生検の際に、採取された腫瘍検体より初代培養する。プロプラノロールなどの新規治療候補薬剤を添加する薬物刺激試験やアポトーシス誘導試験、リアルタイムPCRを用いたmRNA定量解析（VEGF、Vascular Endothelial Growth Factor receptor (VEGFR)-1、VEGFR-2、bFGF、Hypoxia Inducible Factor (HIF)- $\alpha$ 、MMP2、MMP9、Cyclooxygenase (COX)-2など）を行う。

#### （倫理面への配慮）

全国調査は複数の医療機関に依頼し、リンパ管腫症診療情報を調査・集計し、解析して患者数、実際の治療、予後、社会生活レベル等を明らかにし、現在の考え得る最善の治療指針を作成し、また医療全体における当疾患の位置づけを行うことを目的としており、厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」の適応範囲に合致する。集計されるデータは、「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」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものであると考えられる。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」に準拠しており、

プライバシーの保護、不利益・危険性の排除については特に厳守した研究計画を作成する。本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会により、定期的な監査・モニタリングが行われる。本疫学研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会にて「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」として承認済みである。（平成24年9月5日）リンパ管腫由来内皮細胞を用いた研究計画は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会にて承認済みである。（平成24年6月25日）

また臨床研究は厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の規定に基づき岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の議を経て行われる。研究対象者には、文書により本研究の内容、方法および予想される結果を十分に説明し十分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で実施される。また「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等の保存、利用」「介入研究である」ものであるが、対象となる個人の人権擁護が充分になされていることから問題がないと判断される。本臨床研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会にて「小児先天性血管腫およびリンパ管腫に対するプロプラノロール療法の有効性および安全性に関する臨床研究」として承認済みである。（平成23年6月1日）

### C. 研究結果

#### 1) リンパ管腫症、ゴーハム病患者の全国調査

・平成24年度はリンパ管腫症、ゴーハム病あるいはこれらが疑われる患者の全国調査を第一に行うこととし、小児科学会認定指導施設520施設を対象に、一次調査を行った。リンパ管腫症とゴーハム病、小児リンパ管疾患の症例の有無を調査する内容で、12月現在で280施設（51%）の回収が得られている。督促を含め、70%以上の回収を目指している。その回答から、リンパ管腫症症例有り及答案した施設（現在30施設、最終的に50施設、70症例が目標）に対して、二次調査票を平成24年度中に配布する。

・先行する難治性肝血管腫・リンパ管腫の全国調査における経験を踏まえて、日本小児外科学会認定施設

（133施設）への調査準備を進めた。また小児外科専門施設を対象に行われた「日本におけるリンパ管腫患者の実態調査及び治療指針の作成」の研究のベースから、既に24例のリンパ管腫症患者、ゴーハム病患者が登録されており、これらも同時に解析を行った。平成25年度に残りの施設へ再度依頼することになっている。

・放射線診断科、病理診断科の方面からの症例収集については、所属する国立成育医療研究センターの専門医に依頼し準備を進めている。国立成育医療研究センターには病理組織、画像検査結果の揃った症例が7例あり、すでに研究計画は倫理審査を経て承認されており、詳細な検討を可能とする準備が整った。

#### 2) 全国調査の解析と情報の公開、ホームページ作成

・本疾患の社会認知度向上を目指して、広報活動としてホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」の改訂作業を進めている。患者・一般向けの疾患の説明、用語説明、Q&Aなどを中心としており、またWeb登録による調査の入り口となる研究用サイトも現在までのWeb調査に追加できるように設定されている。

・昨年まで「リンパ管腫情報ステーション」という名称で「リンパ管腫」に特化して情報を提供していたが、新たに「リンパ管腫症」「その他のリンパ管疾患」とページを拡充し、名称も変更し、平成25年1月中旬にリンパ管腫症に関するページが開設される予定である。

・また分担研究者の所属診療科のホームページ上で、「小児がん相談窓口」を設置し、リンパ管腫症を含む小児悪性腫瘍の双方向性の相談サイトを運営した。同相談窓口にはこれまでに延べ63通の相談があり、そのうち2通がリンパ管腫に関する相談であった。一般に対する双方向性の情報提供サイトは他には非常に珍しく、新たな医療サービスの在り方を考える上で重要と思われた。

#### 3) 新規治療法の開発、基礎研究

・乳児血管腫に対するプロプラノロール療法：乳児血管腫12例の解析を行い、本治療の優れた有効性が証明された。全12例に有意な治療効果を認め、3か月で平均50%、6か月で平均80%の改善率であった。さらに乳児血管腫の病型の中で表在型が深部型、混合型と比較して有意に色調の改善、病変の退縮が早いことがわかった。また増殖期が退縮期と比較して有意に色調の改善、

病変の退縮が早いことがわかった。血漿中血管新生因子解析では、乳児血管腫は対照群と比較してVEGF-A, C, D, Ang2が有意に高く、病型では深部混合型が高かった。これらは治療後4週時に有意に低下し、薬理作用との関連が示唆された。

・リンパ管腫(リンパ管奇形)に対するプロプラノロール療法:リンパ管腫6例の解析では、4例が有効性を示した。いずれも著効とはいえなかったが、手術や硬化療法などの代替的治療となり得る可能性が示唆された。血漿中血管新生因子解析では、リンパ管腫は対照群と比較してVEGF-A, C, Dが有意に高かった。これらは治療後に有意に低下し、薬理作用との関連が示唆された。

・リンパ管腫症、その他の血管奇形に対するプロプラノロール療法:リンパ管腫症2症例に対して治療を行い、治療効果と血漿中血管新生因子の解析を行った。1例は胸水の貯留停止と骨病変の改善を認めた。血漿中血管新生因子解析では、リンパ管腫は対照群と比較してVEGF-A, C, Dが有意に高かった。これらは治療後に有意に低下し、薬理作用との関連が示唆された。その他の血管奇形(静脈奇形)8症例に治療を行ったが、有意な改善は得られなかった。

・基礎研究:血管腫症例から1例、リンパ管腫症例から1例、採取された腫瘍検体より初代培養細胞株を樹立した。プロプラノロールなどの新規治療候補薬剤を添加する薬物刺激試験を行い、各薬剤の細胞障害性を検討した。また薬理作用機序の解明のため、カスパーゼアッセイ、フローサイトメトリーを用いたアポトーシス解析を行い、アポトーシスの誘導を確認した。また薬剤添加後の細胞内シグナル伝達を検証するため、リアルタイムPCRを用いmRNA定量解析を行い、薬理作用を検討した。

#### D. 考察

1)リンパ管腫症の全国調査:平成24年度は全国一次調査を終え、二次調査に進めることが出来た。症例収集は、この疾患の診療を中心で行っている小児科・小児外科の2科において全国の施設への依頼がなされ、症例の半数以上はすでにピックアップされていると考えられる。それでも統計的な解析を行うに十分な症例数とはいえず、残りの未回答施設による登録が研究の精度

を上げるために重要であると考えられるため、引き続き協力を依頼する。二次調査に当たっては、さらに内容の推敲と対象施設への謝金などの工夫を考慮する。小児外科学会認定施設を対象とした症例の収集、調査や文献検索から得られた症例解析など多方面からの疾患解析にも取り組む必要がある。

2)全国調査の解析と情報の公開、ホームページ作成:藤野らが開設した「リンパ管疾患情報ステーション」上で平成24年度中に情報公開の見込みであり、本年度の目標は達成された。今後は疾患の説明、全国調査の結果などの内容の充実、情報提供サイトの運営と有用性の検証が必要であるが、計画の変更の必要は無い。

3)診断基準・システムの確立、治療指針作成:二次調査が進んでいないため、現時点では目標は達成されていないが、現在得られている情報から診断に必要な検査、治療法などのリストアップはなされており、平成25年度中での達成の見込みである。もともと、疾患自体は難治性で現時点では有効性が確認出来ている治療法は認められない。疾患の自然史を把握すること、我が国において行われた治療の有効率などを確認することが今回の二次調査により可能と考えられる

リンパ管腫症の組織病理学的検討として、正常リンパ管上皮細胞とリンパ管腫由来リンパ管上皮細胞の遺伝子発現プロファイルの比較よりリンパ管疾患マーカーとなりうる14の遺伝子が挙げられたが、それらの意義につき in vitro 実験が開始された。各遺伝子の病理組織検体における発現検討のための予備染色実験が行われ、検討可能と思われる抗体を選択した(公表未)。またそのうち一つの遺伝子は転写因子であり、病態との関係が強く示唆されるため、遺伝子のノックアウト実験および遺伝子導入実験が開始された。まだ発表する結果には至っていない。

4)プロプラノロール療法の発展、新規治療法の開発、基礎研究:プロプラノロール療法に関しては、リンパ管腫症症例以外に乳児血管腫症例、リンパ管腫症例、血管奇形症例への臨床研究が進み、有効率や有害事象の検証だけではなく、病態解析も行うことができた。現在、目標症例の約60%であり、平成25年度中に達成可能であると考えている。一方、その他の新規治療法に関しては、ほとんど検証できていない。平成25年度中に目

標を達成するため、プロプラノロールの臨床研究に絞り、さらに症例数を蓄積したい。本治療を含め、リンパ管腫症の薬物療法は確立されておらず、作用機序や有効性などに関して不明な点が多く、基礎研究が非常に重要である。これまでにin vitroで患者から樹立した培養細胞株を用いた研究を行い、細胞への直接障害のデータは得られつつあり、平成24年度の目標は達成できたが、薬理作用の考察はまだ進んでいない。新規治療法の開発に結び付けるため、平成25年度でさらに研究を進める予定であり、計画の変更の必要はない。

## E. 結論

リンパ管腫症およびゴーハム病に対する全国症例数把握の調査を進め、現時点では50から70症例が集計できると予想される。本疾患は原因不明で疫学的情報も無く、また診断困難で確立された治療法がない。本研究によって、患者や現場に様々な情報提供ができると考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N: Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med* 229, 61-66 (2013).
2. Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T, Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y: Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society* 54, 285-287 (2012).
3. 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).

4. 藤野明浩. リンパ管腫. *小児科診療* 75(2), 207-212, (2012).

### 2. 学会発表

1. 小関道夫, 神田香織, 木村豪, 川本典生, 森本将敬, 大西秀典, 折居建治, 松井永子, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 近藤直実: 小児血管腫・血管奇形に対するプロプラノロール療法の有効性と血漿中 VEGF 値の意義 第 115 回日本小児科学会 (2012年4月22日 福岡)
2. 小関道夫, 大塚博樹, 神田香織, 桑原秀次, 川本典生, 森本将敬, 大西秀典, 折居建治, 寺本貴英, 松井永子, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 近藤直実: 当科における乳児血管腫に対する経口プロプラノロール療法の臨床的検討 第256回日本小児科学会東海地方会 (2012年10月28日 愛知)
3. 小関道夫, 神田香織, 川本典生, 大西秀典, 寺本貴英, 松井永子, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 近藤直実: 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法とリンパ管腫に対する治療経験(シンポジウム) 第9回血管腫・血管奇形研究会 (2012年7月15日 長崎)
4. 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 (2012.5.16 横浜)
5. 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)
6. 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)* (2012年6月16-19日 マルメ・スウェーデン)
7. 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(シンポジウム) 第9回血管腫・血管奇形研究会(2012年7月14日 長崎)

8. 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)

9. 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 (Asian Association of Pediatric Surgeons, アジア小児外科学会)(2012年10月10日 ソウル・韓国)

10. 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, 渕本康史, 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)

#### H. 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

##### 3. その他

なし

# リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)、ゴーハム病(Gorham-Stout 病)とは

## 1. 概要

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)は、中枢神経系を除く軟部組織や骨、肝臓、脾臓、肺、縦隔などにびまん性にリンパ管組織が増殖する非常に稀な先天性疾患です。血管やリンパ管が単発もしくは多発性に骨に浸潤する**ゴーハム病**という病気も類似した疾患と考えられています。本邦において症例報告はなされていますが、正確な患者数は把握されておりません。また発症要因などに関してもわかっていません。小児、若年者に多く発症し、症状や予後は浸潤臓器により様々ですが、特に縦隔、肺に浸潤し、乳び胸による呼吸困難や窒息を起こし、多くは致命的です。また骨に浸潤し、疼痛や骨折も起こします。これらは外科療法や内科療法(インターフェロン、化学療法など)を行いますが、非常に難治です。

## 2. 疫学

現時点では、国内での症例数の詳細は不明です。小児、若年者に多く、ほとんどが 20 歳までに発症すると言われています。

## 3. 原因

リンパ管系の異常発生による稀な新生物であると考えられていますが、原因はほとんど明らかになっていません。またリンパ脈管腫症(Lymphangiomyomatosis, LAM)など、類似したリンパ管系疾患もあり、混同や誤診されることが多いです。血管やリンパ管が単発もしくは多発性に骨に浸潤する**ゴーハム病**も類似した疾患として知られており、リンパ管腫症と同様に乳び胸を合併し、共通した点が多いです。これらの病気の根本的な原因は不明であり、さらに研究が必要です。

## 4. 症状

症例の 75%が多臓器に浸潤を認めます。症状は腫瘍の浸潤部位によります。主な症状としては、胸水、乳び胸による息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦です。また骨病変による疼痛、病的骨折、脊椎神経の障害などがあります。胸水が貯留すると、多くは致命的となり、特に小児例は予後不良と言われています。

## 5. 合併症

前述の通り、胸水、乳び胸、腹水、骨折、皮膚病変、熱、内出血、気道閉塞、呼吸障害、局所の感染症、リンパ浮腫などがあり、特に胸水は致死的となります。

## 6. 診断方法

最も多い浸潤臓器は骨と肺です。そのため、原因不明の溶解性骨病変と乳び胸がある症例は本疾患を疑う必要があります。骨病変は全身のどの骨でも起こると言われ、X 線では溶解性骨病変、病的骨折などの所見があります。他の疾患と鑑別するために MRI 検査が有用です。肺病変は高分解能 CT スキャンが有用で、縦隔、肺門軟部組織のびまん性の液貯留や小葉間中隔肥厚、すりガラス陰影、胸水などが検出されます。最終的には、骨病変などの病理組織から拡張したリンパ管内皮細胞を同定することによって確定診断が可能です。最近では、免疫染色法で D2-40、LYVE-1、Prox-1 といったリンパ管内皮細胞に特異的なマーカーを使用します。また縦隔、肺、肝臓や脾臓など様々な臓器に浸潤することがあるため、疑われた場合は全身検索が必要です。

## 7. 治療法

残念ながら、標準的治療はありません。局所病変に対しては、外科的切除や放射線治療、硬化療法が選択となります。胸水に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、胸腔腹腔シャント、放射線治療などを行いますが、治癒困難なことが多いです。また、高カロリー輸液、中鎖トリグリセリド、高タンパク食を行ったり、化学療法、インターフェロン  $\alpha$  2b 療法、放射線治療、サリドマイド、プロプラノロールなどの治療報告もありますが、治療効果は限られており、確立された治療法はありません。

## リンパ管系疾患(特に胸部に発生する)の臨床的、病理学的特徴、鑑別点

	リンパ管腫症 (Lymphangioma tosis)	リンパ管腫 (Lymphangioma) リンパ管奇形 (Lymphatic malformation)	リンパ管拡張症 (Lymphangiectasis)	リンパ異形症候群 (Lymphatic dysplasia syndrome)
発症年齢	新生児は稀。多くは20歳までに発症	小児(90%は2歳未満)	Primary:新生児 Secondary:多くは小児期	成人(20歳以上が最も多い)
性差	なし	なし	男>女	女>男
自然歴	肺病変(胸水など)は予後不良。骨病変、軟部組織浸潤のみであれば予後良好。	自然寛解はない。サイズの変化はしばしば二次感染に関係している	Primary:重症肺障害は致命的。 Secondary:重症度は誘発因子に依存する	胸部病変、胸水、気管支拡張症を繰り返す。予後は気管支拡張症の重症度による。
胸部病変の兆候	縦隔、肺、胸壁のリンパ管腫。胸水、乳び胸をよく認める。	縦隔腫瘤、気管支内、肺内腫瘤、胸水、心のう水	Primary:肺リンパ管びまん性浸潤。 Secondary:慢性リンパ管閉塞による肺内リンパ管拡張	乳び胸、乳び心のう水、気管支拡張症
病理学的特徴	複雑に吻合したリンパ管の増殖	管腔、嚢胞状のリンパ管上皮性の良性増殖。周囲に多彩な間質系組織を認める。	拡張した肺内のリンパ管 (数は増えていない)	慢性胸水、線維化、拡張したリンパ管
治療	食事療法、胸腔穿刺、外科療法 硬化療法、内科療法など	外科的切除、硬化療法など	食事療法など	食事療法、胸腔穿刺など

(Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1037-1046, 2000 など参考)

## リンパ管腫症全国調査（一次調査票）

本調査票は実態把握にのみ使用し、個人情報には目的以外には利用いたしません。

以下の各質問につきまして、ご回答をお願いいたします。

貴施設名：

記載者氏名：

記載年月日：平成 24 年 月 日

E-mail：

1. 2000 年以降貴施設で診療されたリンパ管腫症もしくは Gorham-Stout 病の患者様がおられますか？（疑い症例も含めてお答え下さい）

はい ・ いいえ

“はい”とお答え頂いた場合、二次調査にご協力頂けますか？

はい ・ いいえ

2. 2000 年以降貴施設で診療された小児リンパ管異常疾患の患者様がおられますか？

（小児リンパ管異常疾患とは、リンパ管腫症以外に、リンパ管拡張症、リンパ管異形症候群、リンパ管形成不全、腸リンパ管拡張症、CLOVES 症候群、Klippel-Trenaunay 症候群、Blue-Rubber-Bleb Nevus 症候群、Proteus 症候群、Maffucci 症候群、Noonan 症候群などに合併した乳び胸やリンパ管異常、特発性乳び胸、乳び腹水などです。）

（ここでは、いわゆるリンパ管腫、二次性リンパ浮腫は除きます。）

はい ・ いいえ

“はい”とお答え頂いた場合、二次調査にご協力頂けますか？

はい ・ いいえ

ご協力ありがとうございました。

返信締切り：平成 24 年 10 月 22 日

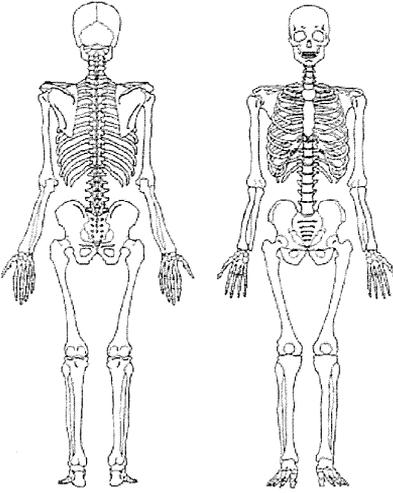
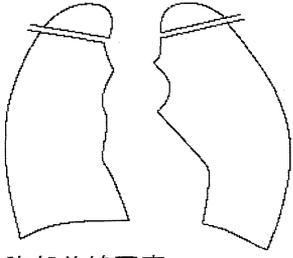
問い合わせ先  
岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 小関 道夫  
〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1  
TEL: 058-230-6386 FAX: 058-230-6387  
E-mail: michioo@gifu-u.ac.jp



1、**発症時**の臨床症状、検査異常所見について

発症時（㊤本症として、最初に症状が出現した時。貴院ではない、あるいは診断に至っていなくても、問題ありません）にあった病変の症状、所見を全てチェックし、下の欄に病変部位、詳細な所見などを可能な範囲で御記載願います。検査異常のみの場合もその所見を記載して下さい。

本症に関連のあると考えられる病変のみで結構です。

1、骨病変（頭蓋骨含む）（ <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし）
<input type="checkbox"/> 骨痛 <input type="checkbox"/> 病的骨折 <input type="checkbox"/> 骨変形 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 骨溶解 <input type="checkbox"/> 四肢短縮 <input type="checkbox"/> 画像検査異常のみ その他（ <input type="text"/> ）
病変に該当する部位を下図で記して下さい

2、胸部、肺、縦隔病変（ <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし）
<input type="checkbox"/> 呼吸困難 <input type="checkbox"/> 胸痛 <input type="checkbox"/> 背部痛 <input type="checkbox"/> 喘鳴 <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 息切れ <input type="checkbox"/> 痰 <input type="checkbox"/> 血痰 <input type="checkbox"/> 喀血 <input type="checkbox"/> 画像検査異常のみ <input type="checkbox"/> 胸水 <input type="checkbox"/> 乳び胸 <input type="checkbox"/> 心のう水 <input type="checkbox"/> 肺出血 <input type="checkbox"/> 心不全 <input type="checkbox"/> 不整脈 その他（ <input type="text"/> ）
主となる病変部位： <input type="checkbox"/> 縦隔 <input type="checkbox"/> 肺門 <input type="checkbox"/> 気管支（主気管支まで） <input type="checkbox"/> 肺野 <input type="checkbox"/> 胸腔内 <input type="checkbox"/> 心臓（心のう水、心膜など） SpO2（ <input type="text"/> %）、呼吸機能検査の結果など

胸部X線写真
3、腹部病変（肝臓、脾臓、膵臓、腎臓など）（ <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし）
<input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹部膨満 <input type="checkbox"/> 肝腫大 <input type="checkbox"/> 黄疸 <input type="checkbox"/> 脾腫大 <input type="checkbox"/> 腹水 <input type="checkbox"/> 画像検査異常のみ その他（ <input type="text"/> ）
主となる病変部位： <input type="checkbox"/> 肝臓 <input type="checkbox"/> 胆道系 <input type="checkbox"/> 脾臓 <input type="checkbox"/> 膵臓 <input type="checkbox"/> 腎臓 <input type="checkbox"/> 膀胱、尿路系 <input type="checkbox"/> 後腹膜 <input type="checkbox"/> 腸管膜 <input type="checkbox"/> 腸管（大腸、小腸） <input type="checkbox"/> 大網

4、皮膚病変 (  あり  なし )  
 皮疹  出血斑  蕁麻疹  浮腫  リンパ浮腫  リンパ漏  
 その他 ( )

5、神経症状、頭蓋内(脳内)病変 (  あり  なし )  
 しびれ  麻痺  末梢神経障害  頭蓋内病変(出血、梗塞など)  髄膜炎  髄液漏  
 画像検査の異常のみ その他 ( )

6、血液検査の異常 (  あり  なし )  
 (正常であっても測定されていれば、下記の欄に具体的な数値を記入してください)  
 白血球数異常  貧血  血小板数低下  凝固異常  炎症反応上昇  肝酵素上昇  腎機能異常  
 高ALP  骨代謝マーカー異常値  腫瘍マーカー異常値  
 その他 ( )

**採血結果をお願いします**

WBC	/ $\mu$ l	Hb	g/dl	Plt	$\times 10^4$ / $\mu$ l
PT	%	APTT	秒	FDP	$\mu$ g/ml
D-dimer	$\mu$ g/ml	Fib	mg/dl	ATIII	%
T. Bil	mg/dl	AST	IU/l	ALT	IU/l
LDH	IU/l	CRP	mg/dl	PCT	ng/ml
ALP	IU/l	骨型 ALP	IU/l	sIL2R	U/ml
IL-6	pg/ml	TNF- $\alpha$	pg/ml	VEGF	pg/ml

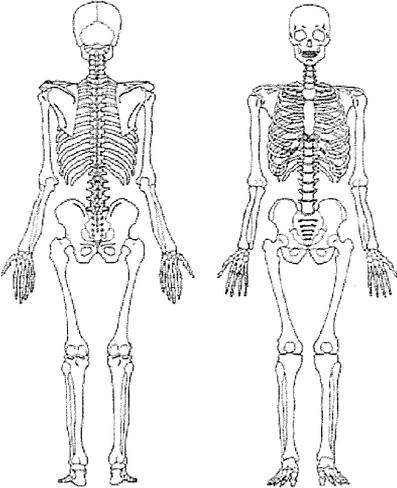
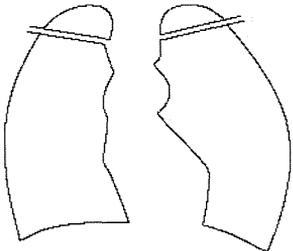
7、その他の症状、合併症、異常検査所見 (下の欄に症状、所見を記載して下さい)

2、経過中の臨床症状、検査異常所見について

経過中（発症～現在）に出現した症状、異常所見を年月とともに、可能な範囲で御記載願います。

発症時と重複する内容は省いて頂いて構いません。

経過中に血中 VEGF を測定されたことのある症例は、最後の欄に測定日と値の記載をお願いします。

<p>1、骨病変（頭蓋骨含む） <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p><input type="checkbox"/>骨痛 <input type="checkbox"/>病的骨折 <input type="checkbox"/>骨変形 <input type="checkbox"/>側弯 <input type="checkbox"/>骨溶解 <input type="checkbox"/>四肢短縮 <input type="checkbox"/>画像検査異常のみ その他（ _____ ）</p>
<p>病変に該当する部位を下図で記して下さい</p> <div style="text-align: center;">  </div>
<p>2、胸部、肺、縦隔病変 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p><input type="checkbox"/>呼吸困難 <input type="checkbox"/>胸痛 <input type="checkbox"/>背部痛 <input type="checkbox"/>喘鳴 <input type="checkbox"/>咳 <input type="checkbox"/>息切れ <input type="checkbox"/>痰 <input type="checkbox"/>血痰 <input type="checkbox"/>喀血 <input type="checkbox"/>画像検査異常のみ <input type="checkbox"/>胸水 <input type="checkbox"/>乳び胸 <input type="checkbox"/>心のう水 <input type="checkbox"/>肺出血 <input type="checkbox"/>心不全 <input type="checkbox"/>不整脈 その他（ _____ ）</p>
<p>主となる病変部位：<input type="checkbox"/>縦隔 <input type="checkbox"/>肺門 <input type="checkbox"/>気管支（主気管支まで）<input type="checkbox"/>肺野 <input type="checkbox"/>胸腔内 <input type="checkbox"/>心臓（心のう水、心膜など） SpO2（ _____ %）、呼吸機能検査の結果など</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>胸部 X 線写真</p>

3、腹部病変（肝臓、脾臓、膵臓、腎臓など） <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
<input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹部膨満 <input type="checkbox"/> 肝腫大 <input type="checkbox"/> 黄疸 <input type="checkbox"/> 脾腫大 <input type="checkbox"/> 腹水 <input type="checkbox"/> 画像検査異常のみ その他（ ）	
主となる病変部位： <input type="checkbox"/> 肝臓 <input type="checkbox"/> 胆道系 <input type="checkbox"/> 脾臓 <input type="checkbox"/> 膵臓 <input type="checkbox"/> 腎臓 <input type="checkbox"/> 膀胱、尿路系 <input type="checkbox"/> 後腹膜 <input type="checkbox"/> 腸管膜 <input type="checkbox"/> 腸管（大腸、小腸） <input type="checkbox"/> 大網	
4、皮膚病変 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
<input type="checkbox"/> 皮疹 <input type="checkbox"/> 出血斑 <input type="checkbox"/> 蕁麻疹 <input type="checkbox"/> 浮腫 <input type="checkbox"/> リンパ浮腫 <input type="checkbox"/> リンパ漏 その他（ ）	
5、神経症状、頭蓋内（脳内）病変 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
<input type="checkbox"/> しびれ <input type="checkbox"/> 麻痺 <input type="checkbox"/> 末梢神経障害 <input type="checkbox"/> 頭蓋内病変（出血、梗塞など） <input type="checkbox"/> 髄膜炎 <input type="checkbox"/> 画像検査の異常のみ その他（ ）	

6、血液検査の異常 (  あり  なし )  
 ( 正常であっても測定されていれば、下記の欄に具体的な数値を記入してください )

白血球数異常  貧血  血小板数低下  凝固異常  炎症反応上昇  肝酵素上昇  腎機能異常  
 高 ALP  骨代謝マーカー異常値  腫瘍マーカー異常値  
 その他 ( )

**採血結果をお願いします**

WBC	/ $\mu$ l	Hb	g/dl	Plt	$\times 10^4$ / $\mu$ l
PT	%	APTT	秒	FDP	$\mu$ g/ml
D-dimer	$\mu$ g/ml	Fib	mg/dl	ATⅢ	%
T. Bil	mg/dl	AST	IU/l	ALT	IU/l
LDH	IU/l	CRP	mg/dl	PCT	ng/ml
ALP	IU/l	骨型 ALP	IU/l	sIL2R	U/ml
IL-6	pg/ml	TNF- $\alpha$	pg/ml	VEGF	pg/ml

7、その他の症状、合併症、異常検査所見 ( 下の欄に症状、所見を記載して下さい )

血漿中 VEGF 値

測定日 (      年      月 )  
 測定日 (      年      月 )

**●患者検体の血漿、血清中の VEGF の測定を当院で行います。ご送付下さい。**

血漿、血清検体 (    有り    /    無し    )  
 測定を希望 (    する    /    しない    )

測定をご希望された場合は、改めて送付方法などについて、御連絡致します。

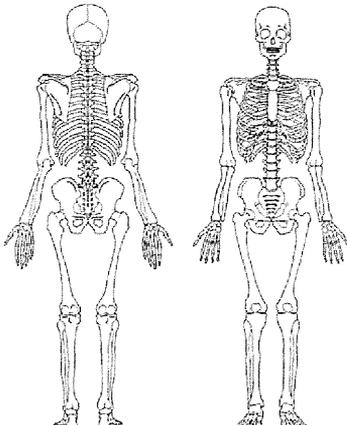
### 3、確定診断あるいは、診断の補助として用いられた画像検査、病理検査について

●診断は ( 臨床症状のみ ・ 画像検査所見のみ ・ 画像と病理 ・ まだ確定していない )

#### A、画像診断について

病変毎に画像診断に用いられた検査をチェックして下さい。その下の欄にその病変部位、詳細な所見などを可能な範囲で御記載願います。(できれば簡単なシェーマをお願いします)。

既にこれまでの質問で記載されている内容は省いて頂いても構いません。

単純X線 ( <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ) 下図で場所を示し、施行年月 ( 年 月 ) と所見 <div style="text-align: center;">  </div>
単純CT、造影CT ( <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ) 病変部位 : ( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) ( 施行年 月 )
病変部位 : ( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) ( 施行年 月 )
病変部位 : ( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) ( 施行年 月 )
病変部位 : ( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) ( 施行年 月 )

単純MRI、造影MRI	( <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし)
病変部位：	( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) (施行年 月 )
病変部位：	( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) (施行年 月 )
病変部位：	( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) (施行年 月 )
病変部位：	( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) (施行年 月 )
PET	( <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし)
病変部位：	( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) (施行年 月 )
リンパ管シンチ	( <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし)
病変部位：	( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) (施行年 月 )
リンパ管造影	( <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし)
病変部位：	( <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 胸部 <input type="checkbox"/> 腹部 <input type="checkbox"/> その他 ) (施行年 月 )