

その他
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)

診断に用いられた代表的な検査について、匿名化した画像データを拝借できますか？

- 諾 不可

拝借できる画像試料

- 単純X線 単純CT 造影CT 単純MRI 造影MRI
 その他 ()

(方法：画像内に含まれる患者個人情報を消去していただき、PDF や各種画像ファイルをメール、CD-R などで送って頂く)

B、病理診断について

病理診断を行った病変をチェックして下さい。その下の欄に詳細な所見などを可能な範囲で御記載願います。
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。

検査材料： <input type="checkbox"/> 骨 <input type="checkbox"/> 腫瘍 <input type="checkbox"/> 胸水 <input type="checkbox"/> 腹水 その他 ()
病理所見 (HE、免疫染色など)

診断に用いられた代表的な検査について、匿名化した病理検体を拝借できますか？

- 諾 不可

拝借できる病理検体

- HE 染色標本 免疫染色標本 その他 ()

胸部病変	
<input type="checkbox"/> 胸腔穿刺 <input type="checkbox"/> 胸膜癒着術 <input type="checkbox"/> 硬化療法 (<input type="checkbox"/> OK432 <input type="checkbox"/> ブレオマイシン <input type="checkbox"/> エタノール) <input type="checkbox"/> 胸管結紮術 <input type="checkbox"/> 胸膜切除術 <input type="checkbox"/> 心嚢穿刺 <input type="checkbox"/> 放射線治療 その他 ()	
病変部位 <input type="checkbox"/> 縦隔 <input type="checkbox"/> 肺門 <input type="checkbox"/> 気管支 <input type="checkbox"/> 肺野 <input type="checkbox"/> 胸腔内 <input type="checkbox"/> 心臓 (心のう水、心膜など) 治療期間、回数、量など	
治療効果：著効 ・ 有効 ・ 反応あり ・ 不変 ・ 判断できない その根拠となる結果があれば教えてください	
胸部病変	
<input type="checkbox"/> 胸腔穿刺 <input type="checkbox"/> 胸膜癒着術 <input type="checkbox"/> 硬化療法 (<input type="checkbox"/> OK432 <input type="checkbox"/> ブレオマイシン <input type="checkbox"/> エタノール) <input type="checkbox"/> 胸管結紮術 <input type="checkbox"/> 胸膜切除術 <input type="checkbox"/> 心嚢穿刺 <input type="checkbox"/> 放射線治療 その他 ()	
<input type="checkbox"/> 縦隔 <input type="checkbox"/> 肺門 <input type="checkbox"/> 気管支 <input type="checkbox"/> 肺野 <input type="checkbox"/> 胸腔内 <input type="checkbox"/> 心臓 (心のう水、心膜など) 治療期間、回数、量など	
治療効果：著効 ・ 有効 ・ 反応あり ・ 不変 ・ 判断できない その根拠となる結果があれば教えてください	
腹部病変	
<input type="checkbox"/> 手術 (腫瘍摘出術であれば、○完全切除した ○部分切除した) <input type="checkbox"/> 腹腔穿刺 <input type="checkbox"/> 硬化療法 (<input type="checkbox"/> OK432 <input type="checkbox"/> ブレオマイシン <input type="checkbox"/> エタノール) <input type="checkbox"/> 放射線治療 その他 ()	
<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 <input type="checkbox"/> 大網 治療期間、回数、量など	
治療効果：著効 ・ 有効 ・ 反応あり ・ 不変 ・ 判断できない その根拠となる結果があれば教えてください	
腹部病変	
<input type="checkbox"/> 手術 (腫瘍摘出術であれば、○完全切除した ○部分切除した) <input type="checkbox"/> 腹腔穿刺 <input type="checkbox"/> 硬化療法 (<input type="checkbox"/> OK432 <input type="checkbox"/> ブレオマイシン <input type="checkbox"/> エタノール) <input type="checkbox"/> 放射線治療 その他 ()	
<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 <input type="checkbox"/> 大網 治療期間、回数、量など	
治療効果：著効 ・ 有効 ・ 反応あり ・ 不変 ・ 判断できない その根拠となる結果があれば教えてください	

Ⅱ. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

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(代表) 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

リンパ管奇形(Lymphatic malformation:LM,、いわゆるリンパ管腫)は手術や硬化療法による有効率が低く、再発や合併症も多い。またリンパ管腫症は別の病態で、難治で致死的である。そのため、有効かつ安全な治療が求められている。β受容体遮断薬のプロプラノロールはβ受容体を介し血管内皮増殖因子(VEGF)の発現を抑制すると考えられている。本研究は血管新生のみならず、リンパ管新生に関わる VEGF を抑えることによって、これらの疾患に有効性があるかどうか検証した。

リンパ管腫症および LM の計 7 例を対象とし、2mg(リンパ管腫症は 4mg/kg)にて治療を行い、4 週間毎に病変の評価を行い、有効性を評価した。血漿中 VEGF を対照群(健常小児 30 例)と比較、および治療前後で比較した。リンパ管腫症症例は胸水が著明に低下し、有効性を認め、VEGF も低下した。LM は 6 例中 4 例に治療反応を認め、2 例は無効であった。VEGF は対照群と比較して LM が有意に高く、有効例の VEGF は無効例と比較し VEGF が治療後に低下している傾向があった。全例、副作用は無かった。リンパ管腫症や LM に対する新しい治療選択のひとつになり得ることが示唆された。症例数が少ないため、今後さらなる検証が必要である。

共同研究者

近藤直実(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

深尾敏幸(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

加藤善一郎(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

東英一(三重大学医学部附属病院細胞移植療法部)

神田香織(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

究を行った。同時に血漿中 VEGF 濃度を測定し、病態や有効性との関連についても検討した。

A. 研究目的

小児期に発症する稀な先天奇形であるリンパ管奇形(Lymphatic malformation:LM,いわゆるリンパ管腫)やリンパ管腫症は、手術や硬化療法による有効率が低く、再発や合併症も多いため、有効かつ安全な治療が求められている。近年、高血圧や不整脈で使用されるβ受容体遮断薬のプロプラノロールが、乳児血管腫に対する新しい治療として注目されている。プロプラノロールはβ受容体を介し血管内皮増殖因子(VEGF)の発現を抑制すると考えられ、VEGF には血管新生に関わる VEGF-A の他、リンパ管新生に関わる VEGF-C、D がある。我々は、プロプラノロールがリンパ管疾患にも有効ではないかと考え、致死的なリンパ管腫症に対し、世界で初めて本治療を行い、LM への有効性を検証するため、前方視的な臨床研

B. 研究方法

1) 難治性リンパ管腫症患者:13 歳男児。乳び胸による呼吸障害のため、インターフェロンα療法を行っていた。副作用(発熱,頭痛,うつ症状)が強く、治療中断したところ、胸水が急激に増加した。インターフェロン再開したが、1 日 1L 前後の胸水ドレナージが続いた。血漿中 VEGF 高値であり、リンパ管新生を抑制する目的でプロプラノロール療法を考慮した。

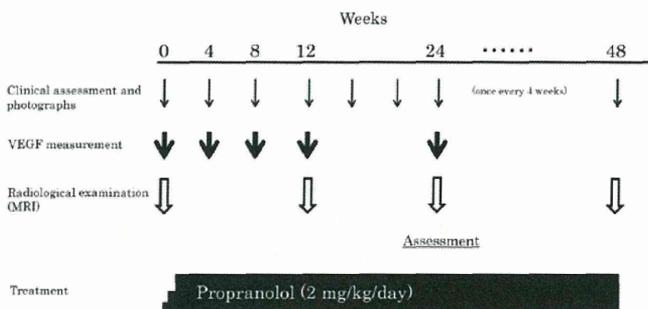
2) i) LM 臨床研究の対象患者:臨床的、画像的に LM と診断された 1 ヶ月から 20 歳までの患者で、本人もしくはご家族から同意が得られた者。喘息、心臓病などの既往がある者は除外した。

ii) 研究プロトコール: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て承認が得られている。治療開始前に臨床症状、心機能、ペースラインの心拍数、血圧と臨床写真を評価した。治療開始時は入院管理とし、プロプラノロールは漸増法(1 日目 0.5mg/kg/日, 2 日目 1mg/kg/日, 4 日目以降

2mg/kg/日）にて経口で3分割投与した。有害事象の評価のため、入院中は最大血中濃度となる投与1時間後に、退院後は4週間毎の外来受診時にバイタルサイン、血糖値を測定した。また研究期間中は本薬剤以外の薬剤は併用しないこととした。有効性は臨床症状と腫瘍縮小率にて評価した。4週間毎の外来受診時に臨床症状の評価と臨床写真を撮影した。また画像検査（MRI）を治療前、治療後12、24、48週時に行い、冠状断と矢状断それぞれの腫瘍面積を測定、スライス幅を掛けて体積に換算し、治療前と比較して縮小率を算出した。効果判定は24週時に行い、50%以上の縮小は Good Response (GR), 10 から 50%の縮小は Objective Response (OR), 縮小あるが10%未満、あるいは縮小は無いが何らかの臨床症状の改善が見られた症例は Minimal Response (MR), 腫瘍サイズ、臨床症状の変化が乏しい場合は No Response (NR) とした。

iii) 血漿中 VEGF 測定：治療前、治療後 4, 8, 12, 24 週時の VEGF-A, C, D を ELISA 法で測定した。また小児 30 例（平均 3.9 歳）を対照とした。

(治療プロトコール)



(倫理面への配慮)

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」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）

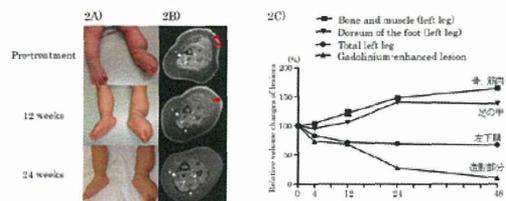
C. 研究成果

1) リンパ管腫症患者：同意取得後、安全性を確認しながら、4mg/kgまで漸増した。徐々に胸水ドレナージ量が減少し、インターフェロンを中止することができた。復学し、10ヵ月間投与後も胸水の増加は認められない。また血漿中VEGFは治療後に著明に低下した。

2) i) LM患者、有効性、有害事象：同意の得られたLM患者6例(年齢:10ヵ月-19歳, 平均6.7歳)に対して治療を行った。病型は嚢胞型が2例, 海綿型が2例, 混合型が2例であった。24週時に有効性の評価を行い, 2例(患者3, 5)がORと判定した。患者3は10ヵ月の左下腿海綿型LMで, 足関節の可動域制限を認めていたが, 30.6%の腫瘍縮小が得られ, 運動障害も改善した。患者5は1歳の左頸部嚢胞型LMで, 治療後に22.9%の腫瘍縮小を認めた。2例ともMRIガドリニウム(Gd)造影効果部分が縮小ないし消失した。2例(患者1, 6)は8%の腫瘍縮小と臨床症状の改善を認め, MRと判定した。患者6は頸部と口腔内の混合性LMで, 口腔内出血や疼痛を繰り返していたが, 治療後に口腔内出血が改善した。GR例は無く, 2例(患者2, 4)はNRであった。有害事象は, ふらつきが2例, 睡眠中の軽度徐脈が1例あった以外は明らかなものは無く, 全例24週まで治療遂行可能であった。

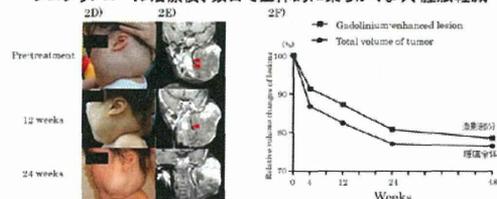
Case 3: 10ヵ月、左下腿、Microcystic LM

治療後、数日で皮膚の緊張が取れ、しわが出現
4週間後には、足関節が曲がるようになる



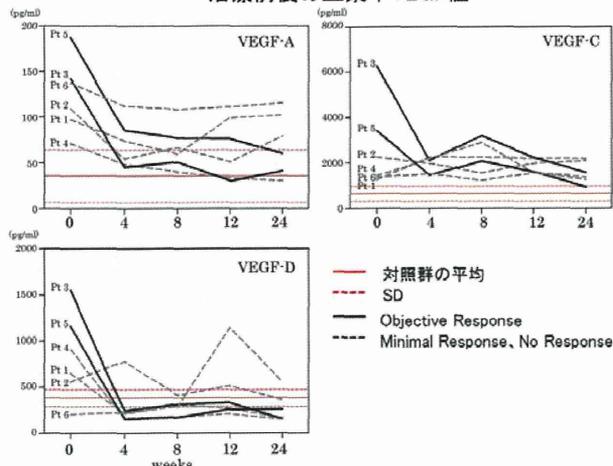
Case 5: 1歳、左頸部、Combined LM

出生時、ピンパニールによる硬化療法を行ったところ、気道閉塞し、気管挿管。
プロプラノロール治療後、数日で全体的に柔らかくなり、腫脹軽減



ii) VEGF: 治療前のVEGF-A,C,Dは対照群と比較して有意に高かった。治療後24週時のVEGF-A,Dは治療前と比較して有意に低下を認めた。VEGF-Cは治療前後で有意な差は認めなかったが、OR2例はMR, NRの4例と比較して低下している傾向がみられた。

治療前後の血漿中VEGF値



D. 考察

リンパ管腫症の症例より、プロプラノロールがVEGFを介してリンパ管新生を抑制する可能性が示唆された。LM治療への応用が期待され、申請者らは臨床研究を計画した。LM患者6例に24週投与し、4例に何らかの有効性を認め、大きな有害事象もなかった。またLM患者の治療前のVEGF-A,C,Dは高く、病態を反映していると考えた。リンパ管腫症症例同様に治療後にVEGFが低下し、治療反応性の指標となる可能性が示唆された。本研究から、プロプラノロールは基礎疾患のない症例に対して安全に施行可能な治療で、LMに対する新しい治療選択のひとつになり得ることが示唆された。またVEGFは病態を反映し、プロプラノロールの薬理作用との関連や治療反応性の指標となる可能性が示唆された。

E. 結論

プロプラノロールは安全に施行可能な治療で、リンパ管腫症やLMに対する新しい治療選択のひとつになり得ることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ozeki M, Fukao T, Kondo N: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med.* 364, 1380-1382 (2011).
- 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. 学会発表

- 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)
- 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)
- 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)

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

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 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

研究要旨

乳児血管腫 (Infantile Hemangioma: IH) の新しい治療として、 β -blocker であるプロプラノロールが注目されている。2008 年に IH に対する治療例が初めて報告されて以来、多くの文献があり、最近 randomized-controlled trial でその有効性と安全性が実証された。しかし、本邦においてはまだまだまとまった報告はなく、病型または開始時期による有効性の違いなど、まだ不明な点が多い。我々は、IH に対して、プロプラノロール 2mg/kg の有効性および安全性の検討と、病型 (表在型、深部型)、開始時期 (増殖期、退縮期) による有効性に差がないか検討した。

IH 12 例を対象とし、漸増法 (初期量 0.5mg/kg/日、数日かけて 2mg/kg まで増量) にて治療開始した。その後は外来で 4 週間毎に病変の評価を行った。24 週間以上、治療を行い、副作用および有効性を評価した。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。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、病変の退縮が早かった。プロプラノロールは乳児血管腫に対し、有効かつ安全な薬剤で第一選択になりえる。今後、症例数を増やし、さらに病型や病期による有効性の差や、薬理作用などを検証する必要がある。

共同研究者

深尾敏幸 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)
加藤善一郎 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)
松井永子 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)
小関道夫 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)
神田香織 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

A. 研究目的

乳児血管腫 (Infantile Hemangioma: IH) はいちご状血管腫と呼ばれる、乳児期に起こる良性の血管性腫瘍である。IH の中で目や口などの臓器にある alarming hemangioma (緊急性のある血管腫) や整容面で醜状を残す恐れのある病変は積極的治療の対象となり、これまでは薬物療法としてステロイドやインターフェロンが使用されていたが、本薬剤はこれらに代わる治療薬として注目されている。

2008 年に New England Journal of Medicine に初めて乳児血管腫に対する新規治療として β 受容体拮抗薬であるプロプラノロールが報告された。使用した全症例に効

果を認め、さらに副作用もほとんどないという画期的な治療薬である。以後 3 年間で 100 を超す治療報告がなされ、現在注目されている薬剤のひとつである。しかし、現時点では、①治療適応基準、②至適投与量や投与期間、中止時期、③薬理作用の解明が不十分、④国内では off-label use のため適応拡大が必要、などといった問題がある。

本研究の目的は、IH に対して、①プロプラノロール 2mg/kg の有効性および安全性の検討と、②病型 (表在型、深部型)、開始時期 (増殖期、退縮期) による有効性に差があるかどうか、検証することである。

B. 研究方法

対象) 既存の治療で治癒困難、あるいはご家族が治療を強く希望された患者を対象とし、臨床研究倫理指針に準じて、患者本人あるいは家族に十分な IC を行い、同意を頂く。心疾患、喘息の既往、中枢神経系疾患などのある患者は除外した。

方法) 治療開始前に臨床症状、心機能、ベースライ

ンの心拍数、血圧と臨床写真を評価した。治療開始時は入院管理とし、プロプラノロールは漸増法（1日目0.5mg/kg/日、2日目1mg/kg/日、4日目以降2mg/kg/日）にて経口で3分割投与した。有害事象の評価のため、入院中は最大血中濃度となる投与1時間後に、退院後は4週間毎の外来受診時にバイタルサイン、血糖値を測定した。また研究期間中は本薬剤以外の薬剤は併用しないこととした。4週間毎の外来受診時に臨床症状の評価と臨床写真を撮影した。有効性はBaselineを0とする-10～+10の相対的評価指数であるVisual Analogue Scale (VAS)にて色、大きさのそれぞれを測定した。大きさは、できるだけ面積を測定する、あるいはMRI、エコーなどの画像によって評価した。また各グループ間（表在型と深部型、増殖期と退縮期）の比較は、repeated two-way ANOVAによって解析した。

（倫理面への配慮）

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」の規定に基づいての倫理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）

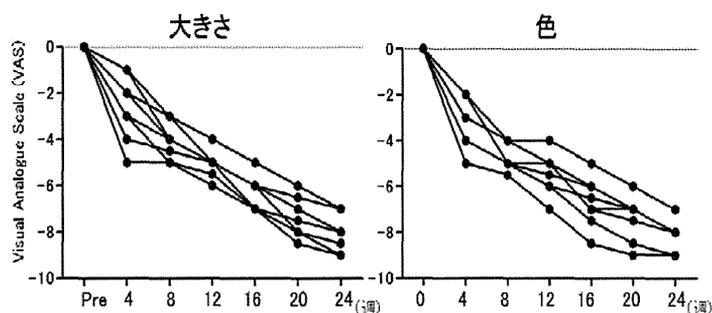
C. 研究成果

患者)12例で、治療開始時は月齢1～22（平均7.6ヵ月）、表在型6例、深部型6例（うち混合型3例を含む）であった。1歳頃までのいわゆる増殖期は7例、退縮期は5例であった。病変部位は様々で、顔面が6名、四肢3例、体幹3例であった。口唇にIHのあった2症例は哺乳障害をきたしており、他の患者もそれぞれ機能的な障害もしくは美容的障害をきたしていた。また前治療として6例が

レーザーを施行されていたが、増殖期であった症例は治療中も増大傾向にあり、小児科に紹介された症例だった。

治療効果)全12例に明らかな有効性を認めた。投与数日で表面の赤みが改善し、皺が出現し柔らかくなった。経時的に症状は改善し、全症例の大きさのVASは12週で平均-5.1(95%CI:-4.0～-6.2)、24週で平均-8.2(95%CI:-7.7～-8.7)であった。また色のVASは、12週で平均-5.4(95%CI:-4.8～-6.0)、24週で平均-8.1(95%CI:-7.7～-8.5)であった。表在型と深部型を比較すると、表在型が有意に改善率が高かった。また増殖期と退縮期を比較すると、増殖期が有意に改善率が高かった。

IH症例のVASの結果



D. 考察

IH12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。

E. 結論

プロプラノロールは乳児血管腫に対し、有効かつ安全な薬剤で第一選択になりえる。表在型、増殖期がより有効性が高い可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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）

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 慶應義塾大学医学部小児外科 教授

分担研究者 藤野 明浩 慶應義塾大学医学部小児外科 助教

（国立成育医療研究センター外科 医員）

研究要旨

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)は、希少難治性疾患で、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、単報以外の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。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。

当分担研究では外科的観点から小児外科関連施設を中心として症例調査を行い、日本の症例の外科的治療・管理の点で検討する。またリンパ管腫症・Gorham-Stout 症候群に関する、患者向け、また医療者向けに情報を集めたホームページを作成し、広く患者・一般人への情報提供を行う。一方分担研究者が元々「リンパ管腫」研究において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、当疾患についても検討が始められた。

共同研究者
特になし

A. 研究目的

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)は、希少難治性疾患で、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、単報以外の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。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。

B. 研究方法

1. リンパ管腫症・ゴーハム病患者の全国調査（小児外科専門施設、日本小児外科学会との連携）

「血管腫」・「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、全国の主要な小児外科専門施設や日本小児外科学会と強い連携がある。小児外科を受診した「リンパ管腫症」患者について連結可能匿名化した症例リストアップが存在するため、速やかに2次調査を行うことができる。また、これらを利用した正確かつ豊富な情報収集だけでなく、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。

（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2次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。

2. ホームページ作成

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。

当調査研究により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は当ホームページへ掲載する。

3. リンパ管腫症の組織病理学的検討

分担研究者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。

（倫理面への配慮）

リンパ管腫由来内皮細胞を用いた研究計画は倫理審査委員会にて承認された：慶應義塾大学医学部 6月25日承認

C. 研究結果および考察

1) リンパ管腫症、ゴーハム病患者の全国調査

・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）を対象として調査準備を進めた。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、ゴーハム病患者が抽出されたが詳細な調査はまだ行っていない。平成25年に登録が終了していない残りの施設（約へ再度依頼することになっている。

また外科的治療の果たす役割については現在文献調査中であり、調査結果と合わせて報告することとなる。

・放射線診断科、病理診断科の方面からの症例収集につき、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) 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3月中旬にリンパ管腫症に関するページが開設される（図1）。特に用語集やQ&Aページを設けてあり、一般の患者・家族等の疑問に答えることを考慮している。



図1 リンパ管疾患情報ステーションHPの中に新たに「リンパ管腫症」ページを作成。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。

・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」
<http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation.html>を設置し（図2）、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。

また新たに「リンパ管腫・リンパ管疾患相談窓口」
http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation_lymph.htmlを開設。今後相談の窓口として機能すると予想される（図3）。



図2 小児がん相談窓口



図3 小児リンパ管疾患相談窓口

3) リンパ管腫症の組織病理学的検討

正常リンパ管内皮細胞とリンパ管腫由来リンパ管内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。

E. 結論

症例調査研究は1年目に小児外科を通じた症例のリストアップがおおかた終了しており、今後の2次調査への準備は出来たと考えられる。

今まで見られなかった日本語での疾患紹介ページを開設できた。稀少な難治性疾患として一般的認知度のきわめて低い疾患であり、ウェブサイトの開設は今後スムーズな診療や医療の質を高めるためにも多に役立つと期待される。情報の収集が進めばさらにページを充実させることが出来る。将来的には患者の会を発足し、サイト内で活動出来るように設定することを見込んでいる。

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。

診断・治療のレベルを上げるためには現行の基礎的研究の方向は必ずしも近道ではないのが現実である。症例を収集する事が出来る当研究では、疾患に寄り添って基礎研究を進めることが出来る点で有利である。真に有効な治療法を目指すために我々の行っている基礎的研究は必要であり、成果に期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 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. Fuchimoto Y., Morikawa N., Kuroda T., Hirobe S., Kamagata S., Kumagai M., Matsuoka K., Morikawa Y. Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide

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））
研究成果報告書

chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatrics international* : official journal of the Japan Pediatric Society. 2012; 54(2): 285-7.

4. Fujino A, Kitamura M, Kuroda T, et al. A study of lymphatic flow in lymphangioma by lymphoscintigraphy. (Submitted)

5. 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. 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) (2012年6月16日-19日 マルメ、スウェーデン)

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 (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)

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)

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ozeki M, Fukao T, Kondo N	Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis.	N Engl J Med	364	1380-1382	2011
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
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
藤野明浩	リンパ管腫(リンパ管奇形)の 診断・治療戦略.	PEPARS	11	68-77	2012
藤野明浩	リンパ管腫	小児科診療	75	207-212	2012