

B. 研究方法

1) 全国調査

「新生児および乳児肝血管腫に対する治療の実態把握ならびに治療ガイドライン作成の研究（H22－難治－一般－153）」研究班における調査を拡大し、日本小児外科学会認定施設ならびに全国の周産期施設を対象に可及的に悉皆的な症例数の調査を行った。日本小児外科学会認定施設に対してはより詳細な第四次調査に着手した。

2) 観察研究

分担研究者、研究協力者の施設において、難治性乳児肝血管腫のほか、関連疾患として年長児も含めた難治性血管腫症、新生児巨大腫瘍などの症例を対象とした観察研究を継続した。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報に関しては、施設外へ出さないように匿名化して分析を行なう。医療情報の利用に関しては、匿名化した利用に関して十分な説明と同意を得る様にし、必要に応じて施設の倫理審査委員会の承認を受ける様にする。日本小児外科学会認定施設における調査に関しては、同学会学術委員会に申請し、審査のうえ承認を得た。

C. 研究結果

1) 全国調査

本症の発生数把握のための全国調査は、日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた。このうち56施設より回答があり、過去10年において、本症と考えられる26症例が同定された。周産期医療施設に対する調査ならびに小児外科施設に対するより詳細な第四次調査も着手されている。

26例における代表的な症状とその頻度は、心不全26.9%、凝固異常23.1%、呼吸不全15.4%、腫瘍出血・貧血11.5%であった。

内科治療としては、ステロイド療法が61.5%で、インターフェロン療法が30.8%で、プロプラノロール療法15.4%で、また抗がん剤治療が3.8%で行われていた。

さらに塞栓療法は23.1%、放射線照射は5.4%で、また肝切除、肝動脈結紮などの外科手術が26.9%で行われていた。加えて肝移植も2例で行われていた。

2) 観察研究

新規新生児症例に対する観察研究から、腫瘍内出血による急激な全身状態増悪の危険性が確認され、即時的な危機回避手段として手術治療の適応が検討された。また、頸動脈アプローチによる新生児塞栓療法のfeasibilityや、本症に対する新規治療薬としてプロプラノロールの効果が観察された。

D. 考察

平成22年度から23年度かけて行われた全国調査では、直近5年間に生後1歳未満で治療を要した肝血管腫症例として19例が洗い出されたが、今回の調査では過去10年の症例を対象として症例の掘り出しが行なわれ、現在の段階で23例が同定された。小児外科学会認定施設からの回答率は前回調査より大幅に上がって、37.8%となっている。前回調査で同定された症例と重複している症例があるか、データクリーニングは今後の作業となっているが、回答率ならびに疾患の希少性を勘案して年間の発生数は本邦では5－10例程度かと思われる。

臨床像の傾向に関しては、前回調査と今回の調査の結果は類似しているように思われる。今回、腫瘍の出血に関する症状も多く指摘された。これは出生前診断の普及により出血を起こす前の状態で発見される症例が増加しつつあることと関係があるのではないかと思われる。

今回の調査では、肝移植症例も2例含まれ、

外科治療、塞栓療法、プロプラノロール療法を受けた症例数がわずかずつ増えている。これら新規治療が積極的に導入されている状況を反映しているものと思われる。

現在進行中の周産期施設への調査、さらなる詳細調査を進めて行くことで、より信頼度の高い解析結果が得られるものと考えられる。

平成22年度からの第一次・第二次調査で構築されたデータベースと今回の調査を統合して解析すると、さらに色々な臨床的指針が得られた。

まず、新生児・乳幼児の難治性肝血管腫の形態的側面として、病変は必ずしもび慢性や多発性でなくても致死的な経過をとりうるものが前回調査でも明らかにされた。これはChristison-Lagayらの主張とは異なる。2回の調査を通じて、径60mmの孤立性腫瘍が有症状の症例として同定されており、この大きさでも注意を要することが示唆された。

病理組織学的な検討に関しては、深部臓器の血管腫では標本が容易に得られないという高い障害がある。これまでに検討可能であった肝血管腫症例は8例に過ぎないが、これらは全て腫瘍性病変の診断がつけられた。その一方で、hemangioendotheliomaのマーカーであるGLUT1の発現率が3分の一定度で低く、臨床的にも腫瘍性病変の退縮後に門脈循環シャントが明らかになった症例が観察された。GLUT1の発現と予後は必ずしも相関がみられていない。ISSVA分類でいう腫瘍性病変と血管奇形が肝血管腫の中では混在している可能性も考えられ、肝血管腫の病理組織は今後の極めて重要な検討課題であることが明らかにされた。

症状としては心不全、呼吸不全、凝固障害、腫瘍内出血などが高頻度かつ重篤な症状としてあらためて注目された。このうち、心不全徴候は多くの症例でコントロール可能であり、腫瘍内出血も含めて、致死性経過をとるものは凝固

障害であった。前回調査のデータからみると、死亡例では治療に反応せずに血小板数が10万/mm³以下に低下するか、あるいはプロトロンビン時間が20秒以上に延長している。これより、重症度として、生命の危険が迫っている重症例、放置すれば死亡の危険のある中等症、すぐには生命の危険のないと思われる軽症に分けることが可能と思われる。平成25年度には、これらをもとに以下のような難治性肝血管腫の診断手引き案、重症度案を策定した。

新生児・乳児難治性肝血管腫 診断の手引き

肝内血管性病変で以下の1), 2)の双方を満たすもの

- 1) 肝内に単発で径60mm以上または多発の血管腫 (画像診断)
- 2) 下にあげるうち一つ以上の症状を呈するもの:
呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下、体重増加不良

付記 本症を疑う参考所見

高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫

新生児・乳児難治性肝血管腫 重症度分類案

- ・重症: 生命の危険が差し迫っているもの
凝固異常 (PT20秒以上)
血小板減少 (血小板数<10万/mm³)
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が改善しないもの
- ・中等症: 放置すれば生命の危険があるもの
下にあげるうち一つ以上の徴候がみられるもの
心機能低下
呼吸障害
肝不全徴候
- ・軽症: 上記以外

E. 結論

重篤な経過をとり治療に難渋する乳児肝血管腫につき、全国的な再調査を行い、全国で過去10年間に26症例を同定した。主要症状の頻度や治療の現状が解析され、新規治療を受けている症例の増加傾向が認められた。調査結果や、付带的に行われた観察研究に基づいて、診断の手引き、重症度分類案が策定された。血管腫の

ISSVA分類に準拠しつつ、治療抵抗性の症例には内科的、外科的な新規治療の導入を、早い時期に考慮すべきものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuroda T, Hoshino K, Nosaka S, Shiota Y, Nakazawa A, Takioto T: Critical hepatic hemangiomas in infants: from the results of a recent nationwide survey in Japan *Pediatr Int* 2014 (in press)

2. 学会発表

- 1) 黒田達夫：血管腫 第32回日本周産期新生児医学会シンポジウム（2014.2福岡）

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

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小児外科・
国立成育医療研究センター外科 専任講師
森川 康英 慶應義塾大学医学部小児外科 非常勤講師
上野 滋 東海大学医学部外科学系小児外科学 教授
岩中 督 東京大学大学院医学系研究科小児外科 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」研究において行った症例調査の結果を用いて「リンパ管腫の重症・難治性度診断基準」を作成すべく統計学的処理に基づいた難治性度スコアを作成した。今後関連各科との整合性をはかり難病としての提言へ向けて情報を整える。またリンパ管腫の診断基準（案）を作成した。腹部リンパ管疾患に関しては、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、腹部リンパ管疾患の重症・難治性度診断基準の試作、今後検討すべきクリニカル・クエスチョンを設定したが調査を完遂出来なかった。

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）
住江 正大（国立成育医療研究センター）

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」において収集したデータの詳細な検討を追加し、難治性度を点数化する

ことを試みる。またリンパ管腫の診断基準を設定する。

腹部症例については特に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。

リンパ管疾患に関する情報のハブとしてホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」を拡充する。

(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

☆リンパ管腫診断基準（案）の作成

リンパ管腫の臨床上的扱いの問題点としては

- ・リンパ管腫の定義はあいまい。
- ・異なる病態の疾患の混在
- ・症候群のひとつの徴候としてのリンパ管腫が存在する

などがあり、これらを克服した診断基準を設けることが必要であった。これに対し、

- ・現実の臨床診断に即して定める
- ・異なる病態は可能な限り除外
- ・症候群は除外

という方針にて診断基準を作成した。

<リンパ管腫診断基準案>

リンパ管腫とは、「1〜複数の嚢胞が病変内に集簇あ性もしくは散在性に存在する病変」であり、その「病変の分布域は様々だがひとつの連続病変（脾臓を除く）」であり、「病変の膨らみは増減することがあるが病変の範囲は拡大しない」のものであり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

- A, 嚢胞内にはリンパ液を含む。
 - B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。
 - C, 他の疾患が除外される。
- 鑑別疾患として以下の様な疾患が挙げられる。

<リンパ管疾患>

リンパ管腫症、リンパ管拡張症、腸管リンパ管拡張症、リンパ浮腫、リンパ管形成不全、リンパ管形成異常、胎児期のcystic hygroma

<症候群>

Klippel-Trenaunay症候群、Gorham-Stout症候群、プロテウス症候群、青色ゴム腫様母斑症候群、Maffucci's症候群

<その他の腫瘍性疾患>

奇形腫、神経線維腫、血管腫症、静脈奇形、海綿状血管腫

☆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。

難治性度スコア =	cutoff (未満/ 以上)	特異度	感度	特異度+感度
5	68.3	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	89.7	155.8	
10	88.1	89.7	157.8	
11	89.6	88.7	157.3	
12	89.6	86.7	160.2	
13	95.5	86.7	162.2	
14	97.5	57.8	155.1	
15	97.5	51.5	149.0	
16	97.5	45.5	143.0	
17	98.0	45.5	143.5	

図1、腹部リンパ管腫における難治性度スコア

リング

難治性でない	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	18未満	18未満	20未満	20以上	
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

☆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。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した。

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	臍間膜、大網、後腹膜	Clinical feature
2	6	ベトナム	2012	47	平均4.9歳	腹部	ラパロで切除
3	12	英国	2012	13	平均8歳		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	ラパロで切除
6	28	インド	2010	2	3歳、4歳	臍間膜	Clinical feature
7	35	英国	2011	21		臍間膜	Clinical feature
8	39	中国	2010	22	平均4.2歳	消化管、臍間膜	画像診断
9	56	インド	2009	8	18ヶ月~10歳	臍間膜	Clinical feature
10	70	日本	2009	9		大網、後腹膜	外科治療
11	81	英国	2008	5			先天性血管奇形
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	ラパロで切除
14	115	インド	2005	5	4歳~38歳	臍間膜	Clinical feature
15	132	台湾	2004	12	8生日~6歳	腹部	Clinical feature
16	165	イスラエル	2002	6		腹部	画像診断
17	172	チェコ	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	8ヶ月~6歳	腹部	Clinical feature

Evidence levelの高い文献は皆無

☆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

また「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) を開設し、リンパ管腫及びリンパ管疾患患者からの相談窓口となっている。現在2件/月程度の問い合わせがあり、分担研究者が対応している。情報が十分であればそのままアドバイスし、不十分であれば直接診察をした上で地域の専門医を紹介したりしている。



小児リンパ管疾患相談窓口

～リンパ管腫・その他リンパ管疾患に関する最新の情報を提供します～

リンパ管疾患は多くは小児期に発症します。リンパ管疾患にはリンパ管腫（リンパ管奇形とも呼ばれる）、リンパ浮腫、リンパ管拡張症、リンパ管形成不全、リンパ管腫瘍、リンパ嚢、乳嚢（にゅうび）嚢水、乳嚢嚢など様々なものがありますが、それらを区別して正確に診断することは非常に難しく、また多くの場合、治療も困難であるのが現状です。

リンパ管疾患に関する詳しい情報がなく不安を感じている患者さんは少なくないようです。慶應義塾大学小児外科では、厚生労働省の事業として平成21～23年度に行われたリンパ管腫の調査研究の主任研究員を務めた藤野明彦（福岡立成育医療研究センター・外科、現非専勤）を中心として、リンパ管疾患に関する臨床及び研究の情報を広く収集し治療と研究に取り組みしています。治療が難しい疾患においても、臨床診療と基礎研究に関する最新の情報をお伝えして、納得いくまで話し合うことを実践しています。

リンパ管腫やその他のリンパ管疾患について心配なこと、詳しく知りたいことなどがありましたら、このアドレスへメールにてご相談ください。

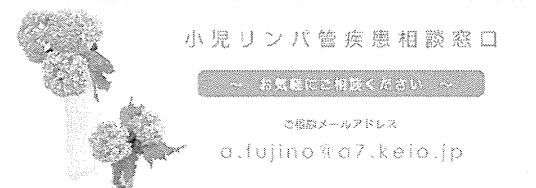


図4、小児リンパ管疾患相談窓口

D. 考察

☆リンパ管腫診断基準案および重症度・難治性度診断基準の設定においては成果が得られたが、小児外科の中で作成した本基準が他科に承認される必要性があり、その調整が難航している。他の研究班にオーバーラップする部分があり、これを調整して初めて難病として提言が可能になると考えられる。その上で関連学会（小児外科、形成外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、放射線科、病理診断科）の承認をうけ、さらに患者意見を反映するため患者会が現在存在しないことを受けて、webサイト上で意見求めることを今後必要とする。

☆関連文献検索の結果、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。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したが、本調査の結果と統合して初めて意味をなすと考えられた。

☆臨床上非常に重要と考えられるクリニカル・クエスチョンが設定され、web上の調査システムが作成されたが、実際の調査を開始出来なかった。これは腹部のみの調査を行う前にリンパ管腫全体の輪段基準を作成することが優先されたからである。準備が整っているため、今後続けて行っていきたい。

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. 結論

1) 達成度について

当疾患について腹部に絞った調査の形で進行していたが、難病として提言する際の基準として、他の部位により多く存在するなか腹部についてのみ基準を設ける妥当生について議論がなされ、結果としてリンパ管腫全体に対する検討が主に進められた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

リンパ管腫の重症・難治性に関する客観的な評価基準は世界にない。その上で本研究により得られた重症度・難治性度基準は大きな意義がある。場合により国際的にも用いられる可能性があると考えられる。

3) 今後の展望について

リンパ管腫のうち重症・難治性の基準を満たす場合に難病として補助を受けることを提言することが目標であるが、その上で他の研究班と整合性をとり、共通の基準を設ける必要がある。また関連学会（小児外科、形成外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、放射線科、病理診断科）の承認をうける必要がある。このために、研究班の構成において関連する研究班の統合を図る。

さらに患者意見を反映するため患者会が現在存在しないことを受けて、webサイト上で意見求めることを行う。

調査研究は重要であるが、現時点では特効治療はなく、本質的には病態解明と治療法の開発が課題である。分担研究者らはこれを平行して

行っているが、こちらにも力をいれるべきである。

4) 研究内容の効率性について

腹部リンパ管腫の問題点として非常に鑑別の困難なリンパ管腫症が存在している。この両者を明確に区別することが、難治性診断基準を応用するために非常に重要であるが、リンパ管腫症については現在他の研究班において精力的に研究が進められている。また脈管奇形の一部としてリンパ管腫の調査をしている研究班もあり、基準制定においては、リンパ管腫の診断基準の地点から根本的に考え方を異としており、整合性を図ることに難渋した。

5) 最後に

腹部リンパ管腫のみならずリンパ管腫全体の診断基準及び重症度・難治性度診断基準案の策定がおこなわれた。基準案は完成したが、平行して同じ疾患、及び非常に近く鑑別が困難な疾患を研究している研究班がありその整合性を取るに到らなかった。今後3年間でこれを行い、さらに関連する複数の学会、及び患者側の意見を十分取り入れて難治疾患として提言したい。

腹部につき特別に行っている調査は今後も引き続き行い、まとめていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

口頭発表	9件
原著論文による発表	3件
それ以外（レビュー等）の発表	2件
そのうち主なもの	

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 2012(11), 68-77

- 藤野明浩 リンパ管腫. 小児科診療 75(2), 207-212, 2012
- 藤野明浩 頭頸部炎症疾患の画像診断と治療 5 「頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症」. 小児科 54,1221-1228, 2013
- 芳賀大樹, 問田千晶, 六車崇, 藤野明浩. 集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の1例. 日本小児科学雑誌 117, 1483-1488, 2013.
- 藤野明浩, 他. 気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除. 小児外科46 105-110, 2014.

学会発表

- 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（平成24年5月16日 横浜）
- 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（平成24年7月14日 長崎大学）
- 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（平成24年9月5日 東京大学）
- 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継続

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（平成24年11月2日 静岡）

5. 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, 瀧本康史, 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(限局性リンパ管腫)に対するエタノール局注療法. 日本小児外科学会雑誌. 2013; 49(1): 156.
6. 高橋正貴, 松岡健太郎, 大喜多肇, 中澤温子, 藤野明浩. リンパ管関連疾患の臨床病理学的検討. 日本病理学会会誌. 2013; 102(1): 476.
7. 和田友香, 藤野明浩, 兼重昌夫, 花井彩江, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 瀧本康史, 金森豊, 中村知夫, 伊藤裕司. 当院における乳糜胸水に対する治療. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会（2013/7/14-16, 横浜）
8. 藤野明浩, 大庭真梨, 森川康英, 上野滋, 岩中督. 小児外科医によるリンパ管腫の重症・難治性の臨床診断基準. 第10回血管腫・血管奇形研究会（2013/7/19-20, 盛岡）
9. 藤野明浩, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 高橋信博, 藤村匠, 富田紘史, 星野健, 黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊. リンパ漏を呈する限局性リンパ管腫に対する無水エタノール局注療法. 第24回日本小児外科QOL研究会（2013/10/, 福岡）

2) 海外

口頭発表	5件
原著論文による発表	1件
それ以外（レビュー等）の発表	0件

そのうち主なもの

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).

学会発表

1. Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanka 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)
2. 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)
3. Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. 4th World Congress of Pediatric Surgery (2013/10/13-16, Berlin, Germany)
4. Takahashi M, Fujino A, Suzuhigashi M, Tanaka H, Watanabe T, Satou K, Ohno M, Yamada W, Yamada K, Fuchimoto Y,

Kanamori Y, Umezawa A. Direct effects of each drugs (especially OK-432) for human lymphangioma derived lymphatic Endothelial Cell. PAPS 2013 (Pacific Association of Paediatric Surgeons, Annual Meeting) (2013.4.7-11, Sydney, Australia)

5. Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. EUPSA 2013 (European Pediatric Surgical Association, Annual Meeting), (2013/6/5-8, Leipzig, Germany)

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

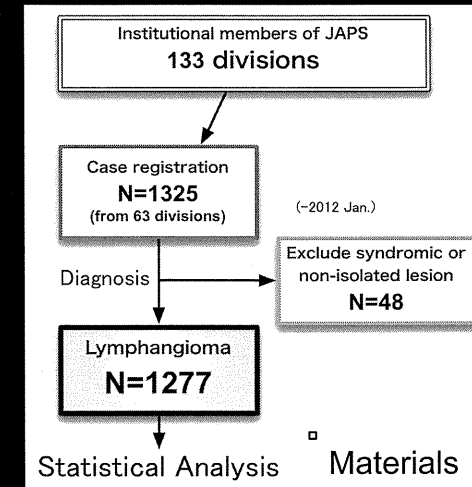
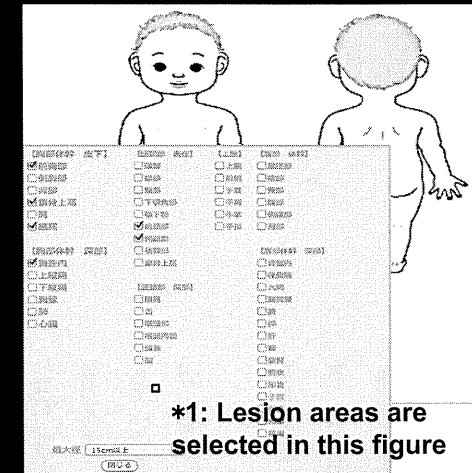
Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare's definition of "the intractable disease"

- 1) diseases that have resulted from an unidentifiable cause and, without a clearly established treatment, have a considerably high risk of disability,
- 2) diseases that chronically develop and require a significant amount of labor for the patient's care, causing a heavy burden on other family members of the patient, both financially and mentally.

Intractability Score for lymphangioma

Estimate: log(Odds Ratio)

Factors	Variables	Estimate	*SCORE	
1	Duration of illness	N x 1	0.078	N
2	Type of lymphangioma	Not cystic type	1.1428	11
		Cystic type		0
3	Number of involved areas	≥ 4	0.9373	9
		≤ 3		0
4	Maximum diameter of the lesion	15 ≤	1.76	18
		10 ≤, <15	1.0147	10
		5 ≤, <10	0.7077	7
		< 5		0
5	Head or neck involvement	Yes	1.8001	18
		No		0
6	Number of attempted therapies	5 ≤,	1.1853	12
		≤ 4		0
7	Outcome of the therapies	Enlarged, No change, Slightly reduced	1.4439	14
		Significantly reduced or disappeared		0
8	Surgical resectability of the lesion	Not resectable, Not clear	0.9963	10
		Resectable		0
9	Gross appearance of the lesion	Outstanding, Apparent	0.9626	10
		Hardly or not recognizable		0



Intractability is represented by the sum of the SCOREs.

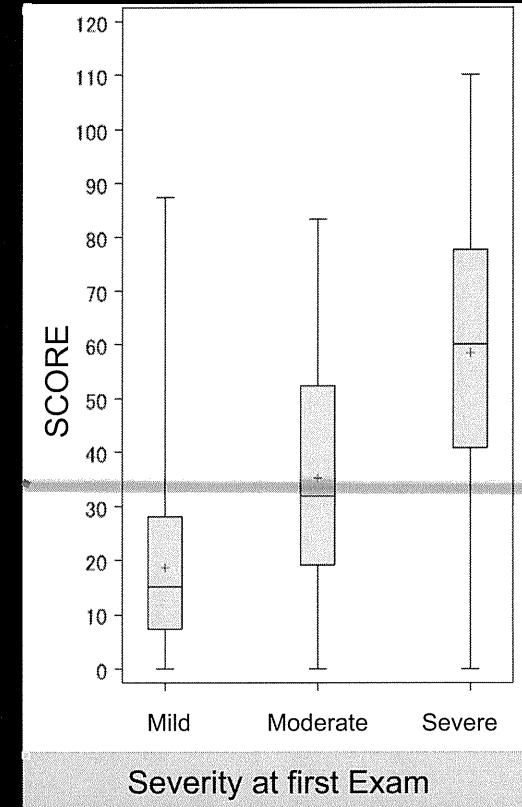
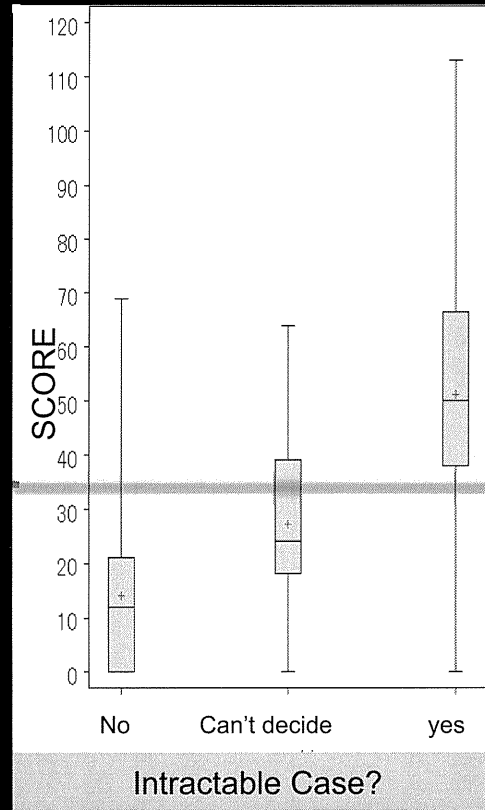
Factors for intractability were selected according to single-variable logistic regression analysis on each characteristics and clinical variables. Then Multi-variable analysis was performed introducing the SCORE based on the estimate of the Odds Ratio.



The Intractability Score well represents the condition of lymphangioma patient.

35 point reasonably divides patients group by intractability.

SCORE	Intractable case?		
	No	Can't decide	Yes
<5	217 (96.44)	5 (2.22)	3 (1.33)
5≤, <10	138 (89.61)	8 (5.19)	8 (5.19)
10≤, <15	80 (94.12)	4 (4.71)	1 (1.18)
15≤, <20	94 (81.749)	12 (10.43)	9 (7.83)
20≤, <25	81 (76.42)	15 (14.15)	10 (9.43)
25≤, <30	42 (84.00)	3 (6.00)	5 (10.00)
30≤, <35	47 (69.12)	9 (13.24)	12 (17.65)
35≤, <40	15 (36.59)	9 (21.95)	17 (41.46)
40≤, <45	12 (25.00)	12 (25.00)	24 (50.00)
45≤, <50	5 (13.89)	1 (2.78)	30 (83.33)
50≤, <55	10 (28.57)	4 (11.43)	21 (60.00)
55≤, <60	7 (22.58)	2 (6.45)	22 (70.97)
60≤, <65	1 (5.26)	2 (10.53)	16 (84.21)
65≤, <70	2 (12.50)	0	14 (87.50)
70≤	0	0	52 (100.0)



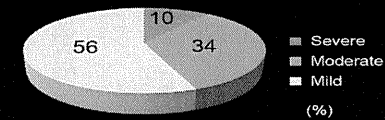
Frequency Table and Box plot of the Intractability Score

Severity & Intractability Score

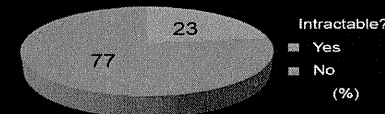
SCORE	Not intractable or Can't decide (n)	Intractable (n)	Total (n)	Sensitivity = 80.3%
<35	755	48	803	Specificity = 90.2%
≥35	82	196	278	Prevalence = 18.1%
	837	244	1081	

Sensitivity and Specificity of the Intractability Score

Q. Severity at the first examination?



Q. Intractable case?



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

顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍

研究分担者 (順不同) 中島 淳 横浜市立大学附属病院 内視鏡センター 教授
位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科 部長
牛島 高介 久留米大学医療センター小児科 准教授
内田 恵一 三重大学消化管・小児外科 准教授

【研究要旨】

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍瘢痕の混在した病変を認め、潜在性あるいは顕性出血による高度な貧血を特徴とする小腸潰瘍症である。成人領域・小児領域いずれにおいても非常に稀少かつ難治性の疾患である。病因は未解明な点が多く、今回は小児科・小児外科領域の専門施設を中心にアンケートをFAXにて送付し、本邦における臨床像や治療の実態調査を行った。本邦小児症例は、クローン病や潰瘍性大腸炎に準じた治療法（サリチル酸製剤、ステロイド剤、免疫調整剤、栄養療法）が試みられていることが本研究より明らかとなった。少数ではあるが（特に）稀少である小児症例を集積したという点で非常に価値ある研究である。

研究協力者

関 祥孝 (久留米大学 助教)
池田 佳世 (大阪大学小児科 医員)
(埼玉医科大学総合医療センター 教授)
恵谷 ゆり
(大阪府立母子保健総合医療センター 部長)
山田 寛之
(大阪府立母子保健総合医療センター
診療主任)
江角 元史郎 (九州大学医学研究院 助教)

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍瘢痕の混在した病変を認め、潜在性あるいは顕性出血による高度な貧血を特徴とする小腸潰瘍症である。成人領

域・小児領域いずれにおいても非常に稀少かつ難治性の疾患である。病因は未解明な点が多く、今回は小児科・小児外科領域の専門施設を中心にアンケートをFAXにて送付し、本邦における臨床像や治療の実態調査を行った。

B. 研究方法

本邦における小児栄養消化器肝臓学会運営委員施設30施設と小児外科学会認定・教育関連施設138施設（重複2施設）に1次アンケートをFAXし、返信があった施設にはさらに2次アンケートにて患者背景や臨床像、治療に関して調査をおこなった。

また、非特異性小腸潰瘍症に関しては3次調査を行った。

C. 研究結果

登録された12症例の内訳は以下の通りであった。

10施設から12症例が集計された。初期検討において非該当症例を除外すると、単純性潰瘍症例は2症例、非特異性多発性小腸潰瘍症例は4症例、その他の原因不明の小腸潰瘍症例は1症例、顕微鏡的大腸炎は無かった。

単純性潰瘍症例は、発症年齢が7歳11か月と8歳で、回盲部に単発で打ち抜き状の潰瘍を形成し、ベーチェット病兆候を認めず、腸管・腸管外合併症を認めなかった。5ASAで寛解導入された症例と抗TNF α 製剤が使用されている症例があった。

非特異性多発性小腸潰瘍症例は、4例という少数例であるが疾患の特徴を把握するには有益な情報でありのちに詳述する。

その他の原因不明の小腸潰瘍症例では、既往に肺動脈狭窄症を有する5歳発症症例が、空腸に単発で輪状に広がる潰瘍を認め、鉄剤投与を受けていた。

非特異的小腸潰瘍症の検討において、平成21年度の日比班による「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究」班の、「非特異性多発性小腸潰瘍症コンセンサスステートメント」の診断基準の項目に関して、合致するかを再確認し、家族歴・血族結婚の有無を質問した。結果を以下に示す。

4例の性別は、女兒3例男児1例、発症年齢が1歳、1歳8か月、4歳8か月、7歳で、初発症状は、貧血、低蛋白血症、腹痛であった。臨床経過中に、貧血、低蛋白質血症、便鮮血は全例陽性の既往があった。他には、成長障害、糖尿病、メッケル憩室切除の既往があった。聞き取り調査では、家族歴、血族結婚は認めなかった。2例に十二指腸潰瘍の既往があった。

小腸の潰瘍の特徴は、3～30個の浅い円形地図状潰瘍が、おもに回腸に存在し、輪走・斜走していた。生検で肉芽種は認めず、結核、ベーチェット、アレルギー腸炎などの所見は無かった。

治療は鉄剤投与などの対症療法が主体であるが、栄養療法、中心静脈栄養、そして、5-ASA、アザチオプリン、インフリキシマブなどの投与がされていた。初発時からの経過が10年を超えている2例では、回腸切除や回腸狭窄解除術がされていた。

現在の症状は、2例では貧血や低蛋白血症も改善し、2例で貧血が認められている。鉄剤や胃酸分泌抑制剤などの対症療法が継続されている。

D. 考察

非特異性多発性小腸潰瘍症は原因不明の難治性疾患であり対処療法が主体とされる。本邦小児症例は、クローン病や潰瘍性大腸炎に準じた治療法（サリチル酸製剤、ステロイド剤、免疫調整剤、栄養療法）が試みられていることが本研究より明らかとなった。本邦における推定患者160人程度と極めて稀少であり標準的治療は未確定であるため、本調査は少数ではあるが（特に）小児症例を集積したという点で非常に価値ある研究である。

E. 結論

難治性稀少疾患である本疾患の病態解明には症例集積および実態調査は必要不可欠であり、今後さらなる症例集積が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

英文論文を予定している。

2. 学会発表

平成26年5月の第51回日本小児外科学会での
発表を予定している。

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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

胎児診断例の検討

研究分担者（順不同） 月森 清巳 福岡市立こども病院 産科科長
左合 治彦 国立成育医療研究センター 周産期センター長

【研究要旨】

〔研究目的〕 胎児期に総胆管嚢腫と診断した症例の後方視的観察研究を介して、先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症を胎児期に鑑別できるか否か検討することを目的とした。

〔研究方法〕 2006年1月から2013年12月に国立成育医療研究センターで出生前に胎児総胆管嚢腫と診断され、妊娠・分娩管理した9症例を対象とし、胎児超音波所見、出生後の所見、術後診断について診療録より後方視的に調査した。

〔研究結果〕 胎児総胆管嚢腫と診断された9症例のうち8例は出生後に手術療法を受け、6例は先天性胆道拡張症、2例は胆道閉鎖症と診断された。胎児超音波検査では先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症はともに肝下面右側の球形嚢腫が特徴的な所見であった。胆嚢あるいは胆管との連続性は先天性胆道拡張症では6例中3例(50%)、胆道閉鎖症では2例中1例(50%)にみられた。胎児期の嚢腫の最大径が2cm以上であったものは、先天性胆道拡張症では6例中6例(100%)、胆道閉鎖症では2例中1例(50%)であった。また、妊娠週数の進行に伴い嚢腫のサイズが増大したものは、先天性胆道拡張症では6例中4例(67%)、胆道閉鎖症では2例中0例(0%)であった。

〔結論〕 胎児期の先天性胆道拡張症は胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく(最大径2cm以上)、経時的に増大する傾向があることが示された。

研究協力者

中並 尚幸（福岡市立こども病院 医師）
住江 正大
（国立成育医療研究センター 医員）

今回、胎児期に総胆管嚢腫と診断した症例の胎児超音波所見と出生後の所見を後方視的に観察することによって、先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症を胎児期に鑑別できるか否か検討することを目的とした。

A. 研究目的

最近では胎児超音波検査により胎児期に胆道拡張が発見される症例が増加している。胆道拡張をきたす疾患としては先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症があるが、胎児超音波検査では両疾患ともに肝門部の嚢腫を呈し、胎児期における両疾患の鑑別は困難であるとの報告が多い。

B. 研究方法

2006年1月から2013年12月に国立成育医療研究センターで出生前に胎児総胆管嚢腫と診断され、妊娠・分娩管理した9症例を対象とした。胎児超音波所見として嚢腫の存在部位、胆嚢・胆管との連続性、形状、嚢腫径とその経時的な

変化を、また出生後の所見として分娩週数、分娩様式、出生体重、性別、出生後の経過と治療、術後診断について診療録より後方視的に調査した。

(倫理面への配慮)

データ解析は、匿名化された情報を用いて行われ、個人情報保護に厳重な配慮がなされた。

C. 研究結果

胎児総胆管嚢腫と診断された9症例の胎児超音波所見と出生後の所見を表1、2に示す。胎児の異常を指摘された時期は妊娠17～36週で、胎児総胆管嚢腫と診断した時期は妊娠20～36週であった。9症例全て正期産で、低出生体重児はなかった。出生後に9例のうち8例は手術療法(術式はすべて胆管空腸吻合)を受け、6例は先天性胆道拡張症、2例は胆道閉鎖症と診断された。

胎児超音波検査では先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症はともに肝下面右側の球形嚢腫を特徴的な所見として有するが、なかには嚢腫にくびれのあるものや、十二指腸閉鎖と鑑別が困難であった症例もあった。胆嚢あるいは胆管との連続性は先天性胆道拡張症では6例中3例(50%)、胆道閉鎖症では2例中1例(50%)にみられた。

先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症における嚢腫の最大径とその経時的な変化を表3に示す。胎児期の嚢腫の最大径が2cm以上であったものは、先天性胆道拡張症では6例中6例(100%)、胆道閉鎖症では2例中1例(50%)であった。また、妊娠週数の進行に伴い嚢腫のサイズが増大したものは、先天性胆道拡張症では6例中4例(67%)、胆道閉鎖症では2例中0例(0%)であった。

ついで嚢腫の最大径と両疾患の頻度について検討すると、胎児期の嚢腫の最大径が2cm以上であった7例のうち6例(85.7%)は先天性胆道拡張

症で、残りの1例(14.3%)は胆道閉鎖症であった(表4)。胎児期の嚢腫の最大径が2cm未満であったものは胆道閉鎖症1例のみであった。また、胎児期に嚢腫のサイズが増大した4例はすべて先天性胆道拡張症であった。逆に、胎児期に嚢腫のサイズが不変あるいは消失した4例は先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症が各々2例(50%)であった。

D. 考察

胎児期における先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症との鑑別については、胎児超音波検査にて嚢腫と肝内胆管との連続性をみれば先天性胆道拡張症と診断できるとの報告がある¹⁾。今回の観察研究では、先天性胆道拡張症の50%の症例で嚢腫と胆嚢・胆管との連続性がみられたが、胆道閉鎖症においても嚢腫と胆嚢・胆管との連続性がみられた。また、出生前より肝内胆管との連続性がある胆道閉鎖症の報告もあり²⁾、嚢腫と肝内胆管との連続性は先天性胆道拡張症に特異的な所見であるとは言い難い。

一方、われわれは先天性胆道拡張症14例と胆道閉鎖症23例の胎児診断に関する文献的研究から、胎児期の先天性胆道拡張症では胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく(2～3cm以上)、経時的に増大する特徴があることを前年度の本研究成果として報告した³⁾。今回の観察研究においても同様の所見が得られた。しかし希少な疾患だけに出生前診断された症例数が少なく、今後全国的規模での調査や症例の集積を行い、嚢腫のサイズとその経時的な変化が両疾患の鑑別診断に有用な指標となるのか否か検証することが必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Schroeder D, Smith L, Prain HC. Antenatal diagnosis of choledochal cyst at 15 weeks'

gestation: etiologic implications and management. J Pediatr Surg. 24(9):936-938, 1989.

- 2) 武浩志, 渡井有, 西寿治, 山本弘, 大浜用克: 出生前より胆管拡張を認めたI-cyst型胆道閉鎖症. 小児外科 26(9):1089-1093, 1994
- 3) 月森清巳, 左合治彦: 胎児診断例の検討。小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成: 平成24年度総括・分担研究報告書: 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) 98-101, 2013.

E. 結論

出生前診断した胎児総胆管嚢腫を対象とした観察研究から、胎児期の先天性胆道拡張症は胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく(最大径2cm以上)、経時的に増大する傾向があることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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
3. その他
なし

表1 胎児総胆管囊腫の超音波所見

症例	指摘時期(週)	紹介初診(週)	紹介理由	超音波所見					超音波診断	MRI診断	
				存在部位	胆嚢・胆管との連続性	形状	初診時囊腫径	囊腫径の変化			最大径
1	28週	31週	腹腔内囊胞	肝下面	あり	球形囊腫	25×16mm	増大	34mm	総胆管囊腫	総胆管拡張
2	36週	36週	卵巣囊腫疑い	膀胱と肝臓の間	なし	球形囊腫	41×39×39mm	増大	56mm	総胆管囊腫	囊腫型胆道拡張症
3	19週	28週	腹部囊胞 卵巣腫瘍疑い	肝下面	あり	球形囊腫	34×25×22mm	不変	35mm	総胆管囊腫	総胆管囊腫
4	20週	29週	腹部腫瘍	肝下面	あり	球形囊腫	11×11×13mm	増大	32mm	総胆管囊腫	先天性胆道拡張症
5	30週	31週	腹部囊胞	肝下面	あり	球形囊腫	12×11×15mm	不変	21mm	総胆管囊腫	総胆管囊腫
6	17週	20週	増大する腹部囊胞	膀胱上部～肝下面	なし	囊腫内くびれ	18×28×34mm	増大	37.7mm	総胆管囊腫	十二指腸閉鎖 or 総胆管囊腫
7	20週	28週	胃の右側の囊胞性病変	胃の右側	なし	double bubble sign	-	増大	49.3mm	十二指腸閉鎖	総胆管囊腫 or 胆道閉鎖
8	32週	33週	腹腔内囊胞	胃の右側	あり	球形囊腫	19×19mm	不変	22.8mm	総胆管囊腫	総胆管囊腫
9	20週	27週	腹部囊胞	肝下面	なし	球形囊腫	15×14mm	消失	16.7mm	総胆管囊腫	総胆管囊腫

表2 胎児総胆管囊腫の出生後の所見

症例	分娩週数	分娩様式	出生体重	性別	出生後の経過	術後診断
1	39週2日	経膈分娩	3120g	女児	(希望にて転医)	—
2	38週5日	経膈分娩	2640g	女児	日齢22に肝内胆管外ろう増設 体重増加を待って日齢83で手術	先天性胆道拡張症
3	38週5日	経膈分娩	3250g	女児	日齢81に待機的手術	胆道閉鎖症
4	39週6日	緊急帝王切	3428g	女児	閉塞性黄疸となり日齢27に手術	先天性胆道拡張症
5	38週4日	経膈分娩	3010g	女児	1歳3ヶ月で待機的手術	先天性胆道拡張症
6	39週0日	緊急帝王切	2790g	男児	直接ビリルビン上昇し日齢7に手術	先天性胆道拡張症
7	37週2日	経膈分娩	2508g	女児	生後1ヶ月で囊腫が6cmに増大 嘔吐も出現し日齢46に手術	先天性胆道拡張症
8	38週5日	経膈分娩	2830g	女児	生後8カ月で手術 メッケル憩室合併	先天性胆道拡張症
9	39週3日	経膈分娩	2901g	男児	生後1カ月で手術	胆道閉鎖症(Ⅲ型)

表3 胎児胆道閉鎖症と胆道拡張症における囊腫の最大径と経時的な変化

疾患	囊腫の最大径			囊腫サイズの変化		
	≥ 2cm	< 2cm	計	増大	不変・消失	計
胆道閉鎖症	1 (50%)	1 (50%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
先天性胆道拡張症	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	4 (67%)	2 (33%)	6 (100%)

表4 囊腫の最大径と経時的な変化からみた胎児胆道閉鎖症と胆道拡張症の占める割合

疾患	囊腫の最大径		囊腫サイズの変化	
	≥ 2cm	< 2cm	増大	不変・消失
胆道閉鎖症	1 (14.3%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (50%)
先天性胆道拡張症	6 (85.7%)	0 (0%)	4 (100%)	2 (50%)
計	7 (100%)	1 (100%)	4 (100%)	4 (100%)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表