

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）
総合分担研究報告書

難治性肝血管腫に関する調査研究

研究分担者（順不同） 黒田 達夫 慶應義塾大学小児外科 教授
田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科
総合周産期母子医療センター 教授
田尻 達郎 京都府立医科大学小児外科 教授
前田 貢作 自治医科大学小児外科 教授
土岐 彰 昭和大学小児外科 教授
月森 清巳 福岡市立こども病院産科 部長

【研究要旨】

〔研究目的〕 新生児・乳幼児にみられる一部の肝血管腫は、重篤な病態と致命的な経過から独立した疾患群とする文献が海外で散見される。本研究では、重篤な病態を呈する難治性の新生児・乳幼児肝血管腫の臨床像を詳細かつ広域な調査により把握し、先端的治療手技も包括した総合的治療戦略を提唱することを目的とした。加えて、本症に関する情報発信に関しても研究の一環として検討することを目指した。

〔研究方法〕 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。合わせて関連疾患に関する観察研究を行った。また「小児がん相談窓口」を開設してEメールによる対応を行い、その運用の問題点、有用性などを検証した。

〔研究結果〕 日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた調査では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。プロプラノロールや肝移植などの新規治療の導入例が増加する傾向がみられる一方、ステロイドが標準的治療として過半数の症例に投与されていた。観察研究からは腫瘍内出血によるショック進行の危険性や、頸動脈アプローチによる新生児塞栓療法¹のfeasibilityなどが示唆された。双方向性情報発信システムの運用にあたって、諸種の問題点が検証された。

〔結論〕 平成22年からの先行研究による19例のデータベースと合わせて、致命的リスクのある難治性肝血管腫は本邦で年間5-10例程度が発症しているものと考えられた。肝腫瘍は孤立性、多発性、双方の形態がみられ、リスク解析からは心不全徴候よりも凝固傷害が致命的経過と直接に結びついていることが示唆された。これらに基づいて診断の手引きと重症度分類案が策定された。血管腫のISSVA分類を勘案しつつ、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た。

研究協力者

星野 健 (慶應義塾大学 専任講師)

加藤 稲子

(埼玉医科大学総合医療センター 教授)

Mohamed Hamed Hussein Saleh

(埼玉医科大学総合医療センター新生児科
特任講師)

宗崎 良太 (九州大学大学病院 助教)

A. 研究目的

血管腫は小児肝腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍性病変であり、多くの文献では血管内皮細胞の増殖した良性腫瘍と説明されている。臨床的には多くの肝血管腫は無症状で偶然に発見されるものも多いが、一方で新生児や乳児にみられる肝血管腫の中には、稀少ではあるが、特異な病態から治療抵抗性で致死的経過をとるものがある。新生児の巨大な肝血管腫は、増大した血管床による心負荷による高拍出性心不全や、消費性凝固障害から全身性の播種性血管内凝固障害 (DIC) などの重篤な病態を呈することが1990年代から指摘されており、周産期医療の領域では重要な疾患である。2007年にChristison-Lagayらは新たに重篤な症状を呈する肝血管腫症例をまとめて、特に慢性に肝内にひろがる肝血管腫は最もリスクが高く、無症状の肝血管腫とは異なる独立した疾患群であることを主張した。その後、この疾患群の提唱を支持する文献が散見されるが、大きな症例数における広域規模での検討は見られず、それぞれの報告で若干異なった臨床像が提唱されている。

一方で、“血管腫”と言われる病変について、特に浅在性の病変については皮膚科、形成外科領域でやはり1990年代から、これを血管内皮の増殖した腫瘍性病変と血管奇形・形成異常の2つのカテゴリーに分けて考える概念が提唱されてきた。前者は自然退縮やステロイド、抗

腫瘍剤などへの感受性が期待できるが、後者では期待できない。臨床的に治療に直結した分類概念として、これはその後、International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 分類としてまとめられ、今日、広く普及している。しかしながら、ISSVA分類は基本的に浅在性病変の観察から確立された分類概念であり、肝血管腫のような深部病変に関してこの概念がそのまま導入可能か否かは今後の検討課題となっている。

近年、血管腫に対する新たな治療が導入されつつある。Leaute-Labrezeらは2008年にβ-ブロッカーのプロプラノロールが重症の血管腫に著効を示すことを報告した。さらに新生児に対する血管内治療技術や、急性期病態に対する肝移植などが報告された。出生前診断技術も飛躍的に進歩し、難治性肝血管腫に対する新規治療をどのように選択すべきか、治療指針の策定に向けて大きなシリーズでの臨床像、治療実態の把握が求められている。

これらの背景を受けて、平成22年より厚生労働省の難治性疾患研究事業の一環として研究班が発足し、第一次・第二次の全国調査が行われた。調査では小児外科領域の学会認定施設を対象とし、全国の11施設から過去5年間で19症例の生後1歳未満で治療を要した肝血管腫症例が同定され、その臨床情報がデータベース化された。さらに全国的な症例の洗い出しと、上記の症例も含めた詳細な解析から、難治性肝血管腫のより質の高い臨床像の把握が可能と思われる。

本研究では、新生児、乳幼児の肝血管腫の臨床像をさらに詳細かつ広範囲で検討し、治療実態の把握とともに様々な先端的治療手技の応用可能性を検証することを目的とした。これに基づいて先端的治療手技も包括した総合的治療戦略を提唱することをも目指す。加えて、本症に

関する情報発信の方法に関しても研究班の一環として検討することを目的とした。

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。

3) 情報ステーションの検証的研究

小児がんに対する双方向的な情報ステーションとして、領域リーダー研究者の慶應義塾大学小児外科のホームページ上 (<http://www.pedsurg.med.keio.ac.jp/patients/consultation.html>) に「小児がん相談窓口」を開設し、一般に対してEメールによる対応を行い、その運用の問題点、有用性などを検証した。

（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。

3) 情報ステーションの検証

本症に対する直接の問い合わせはなかったが、関連疾患に関しての問い合わせがあり、双方向性の難治性疾患情報ステーションの需要と有用性が示唆された。一方で利用者の立場、利用目的は多様で、対応は極めて難しいことが検証された。

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ちょうさあ、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。

情報ステーションの検証では、有用性ととも医療情報サービス提供の問題点が浮き彫りにされた。問題の解決のために、ステーションの運用、検証を継続する必要があると思われる。

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事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
下に上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

最後に、平成24-25年度の本研究について、
統合的な評価を以下にまとめる。

1) 達成度について

悉皆性を向上させるための小児外科学会認定
施設における全国調査は達成できた。この解析
により、前調査と合わせてさらに信頼度の高い
情報が得られた。周産期施設への調査や、詳細
調査は完遂に至っていないが、進行中である。
そのほか観察研究や情報ステーションの検証な
ど付帯的な研究を行うことができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義に ついて

本症は時に治療抵抗性で重篤な転帰を来すこ
とから、海外でも関心が高い。英文総説等の形
で研究結果や本症に関する情報発信を続けてい
る。血管腫に関しては国際的な組織 (ISSVA)
による新分類が提唱され、広く普及しつつある
が、深部臓器の血管病変への研究は限定的で、
全国レベルの大規模な調査結果は意義深い。

3) 今後の展望について

小児慢性特定疾患制度や難病治療の公費助成
制度の見直しが進行しており、本研究結果を基
に診断の手引き、重症度分類案などが提唱され
た。今後は、詳細調査、多領域調査の情報をで
きるだけ統合して、治療の均てん化にむけてガ
イドラインの策定へ進む予定である。

4) 研究内容の効率性について

研究の中核をなす全国調査について、学会の
協力を得て効率よく進められた。一方で疾患の
希少性から、症例の洗い出しや詳細情報の収集
には時間を要している。

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
帯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) 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.* 2012; 54(2): 285-7.
- 2) 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

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）
総合分担研究報告書

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
左合 治彦 国立成育医療研究センター 副院長 周産期センター長

【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、今後検討すべき臨床的・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臨床的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」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

☆リンパ管腫の重症・難治性診断基準の作成

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「リンパ管腫の重症・難治性診断基準の作成」の結果をまとめた。

先の予備調査（平成21年）にて重症度・難治性度に関わると考えられる因子が以下のとおり

列挙された。

- # 外観
- # 気道狭窄
- # 経口摂取困難
- # 開口・閉口障害
- # 構音障害
- # 神経麻痺
- # 四肢・体幹等の運動障害
- # 上記以外の腫瘍の存在・圧排による臓器

等の機能障害

- # リンパ漏
- # 出血
- # 疼痛
- # かゆみ
- # 局所の感染

これらを参照としてアンケートを作成し、Web登録システムを作成した。

特に部位については図1のごとく体表の図より選択する方式を採った

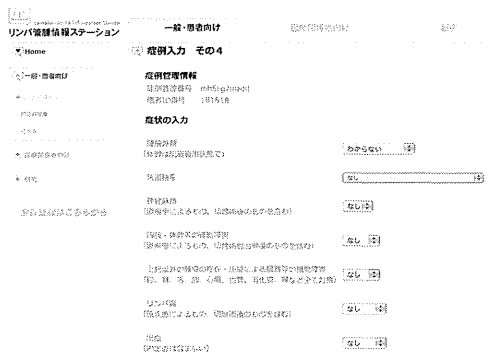


図1、リンパ管腫情報ステーション内の症例登録ページ(例)

病変部位の選択

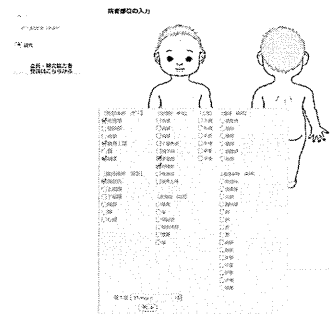


図2、リンパ管腫部位を選択するページ

約半年間で日本小児外科学会会員施設の役半数より1325症例が登録され、そのうちリンパ管腫以外を除外した1277例のデータを統計的に解析した結果、統計的に難治性度と相関の特に強い因子として以下の9因子が挙げられた。

1. 病悩期間
2. リンパ管腫のタイプ (嚢胞性かどうか)
3. 病変の広がるエリア (別図より選択)
4. 病変の最大径
5. 頭頸部病変の有無
6. 治療回数 (手術・硬化療法・全身療法)
7. 治療結果
8. 病変の外科的切除可否
9. 外観上の目立ち具合

これら因子の難治性との相関を示すOdds比より各因子の難治性度への寄与度を点数表示したものをSCOREとし、その合計点をそれぞれの患者の難治性度点数とした。表1に得られた配点を示す。

Intractability Score for lymphangioma

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

Intractability is represented by the sum of the SCOREs.

表1、リンパ管腫の難治性度スコア

登録症例のスコアと難治性診断

SCORE	難治性でない	どちらともいえない	難治性である
5未満	217(96.44)	5(2.22)	3(1.33)
5-10未満	138(89.61)	8(5.19)	8(5.19)
10-15未満	80(94.12)	4(4.71)	1(1.18)
15-20未満	94(81.74)	12(10.43)	9(7.83)
20-25未満	81(76.42)	15(14.15)	10(9.43)
25-30未満	42(84.00)	3(6.00)	5(10.00)
30-35未満	47(69.12)	9(13.24)	12(17.65)
35-40未満	15(36.59)	9(21.95)	17(41.46)
40-45未満	12(25.00)	12(25.00)	24(50.00)
45-50未満	5(13.89)	1(2.78)	30(83.33)
50-55未満	10(28.57)	4(11.43)	21(60.00)
55-60未満	7(22.58)	2(6.45)	22(70.97)
60-65未満	1(5.26)	2(10.53)	16(84.21)
65-70未満	2(12.50)	0	14(87.50)
70以上	0	0	52(100.0)

表2、難治性度診断とスコア

この難治性度スコア(表1)より各患者の難治性度が点数として表示されるが、この点数と担当が登録した元の難治性度診断を対比したのが表2である。

また図に変換したものが図3の分布図である。

表2より35点を難治性の診断ラインを仮に設定してその妥当性を検討すると図3上では担当医の診断とはほぼ一致する難治性診断がなされることが考えられた。

感度特異度を確認すると(表3)感度80%、特異度90%と妥当な値が得られた。

難治性度を示す良い指標となることが考えられた。

難治性診断とスコアの分布

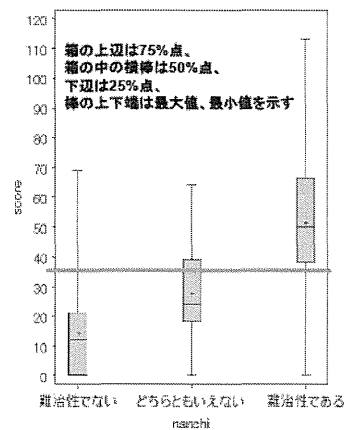


図3、難治性診断とスコアの分布図

スコアを2分類した場合の感度と特異度

	難治性でない どちらともいえない	難治性である
35点未満	755	48
35点以上	82	196
	特異度=90.2%	感度=80.3%

表3、難治性度スコアの感度・特異度

☆腹部リンパ管腫に対する重症・難治性診断基準の設定

前項の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同様の手法にて式を導くと(図4、5)、感度・特異度ともに約80%が最高となり、腹部のみを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
罹病期間(年) × 1	5	66.3	87.9	154.2
+	6	74.8	84.8	159.6
(病変数3以上) × 6	7	77.7	78.8	156.5
+	8	82.2	78.8	161.0
(治療効果わずかに縮小・不変・増大) × 5	9	86.1	69.7	155.8
+	10	88.1	69.7	157.8
(完全切除不能・部分切除不能) × 3	11	90.6	66.7	157.3
	12	93.6	66.7	160.2
	13	95.5	66.7	162.2
	14	87.5	57.6	145.1
	15	87.5	51.5	149.0
	16	87.5	45.5	143.0
	17	88.0	45.5	143.5

図4、腹部リンパ管腫における難治性度スコアリング

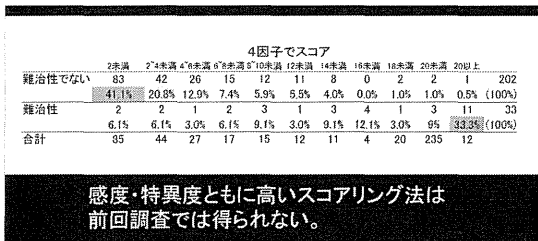


図5、難治性スコアリング結果の評価

☆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	9	韓国	2012	23	9ヶ月~10歳	膵臓、大網、後腹膜	Clinical feature
2	8	ベトナム	2012	47	平均42歳	腹部	ラパロで切除
3	12	米国	2012	13	平均8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	ラパロで切除
6	26	インド	2010	2	3歳、4歳	膵臓	Clinical feature
7	35	米国	2011	21		膵臓	Clinical feature
8	39	中国	2010	22	平均42歳	消化管、膵臓	臨床診断
9	58	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		腹部	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	ラパロで切除
14	115	インド	2005	5	4歳~38歳	腸間膜	Clinical feature
15	132	台湾	2004	12	8歳日~9歳	腹部	Clinical feature
16	165	イスラエル	2002	6		腹部	臨床診断
17	172	チエコ	2000	10	平均5.8歳	腹部	Clinical feature
18	170	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

表4、腹部リンパ管腫関連文献検索結果

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

【予後】

- # 26 胎児期発見のリンパ管腫はまず待機的に経過観察か？
- # 27 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？
- # 28 腹部リンパ管腫による死亡数はどれくらいか？
- # 28 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？
- # 29 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？
- # 30 出生時身長体重は？（体重はあてにならない？）
- # 31 治療時の身長体重は？（体重はあてにならない？）

【出生前診断】

- # 26 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カ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。

患者さんへ For Patients

リンパ管腫・リンパ管疾患相談窓口

小児リンパ管疾患相談窓口

～リンパ管腫・その他の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（リンパ管畸形とも呼ばれる）、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、リンパ腫、乳癌（にょうび）乳癌、乳癌術後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もなく不安を感じている患者さんは少なくないようです。慶徳大学小児外科では、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者を務めた藤野明浩（高岡立成育医療研究センター外科、奥平啓彦）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提供し治療と研究に取り組んでいます。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、物陰いくまで話し合うことを実現しています。

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、このアドレスにメールにてご相談ください。

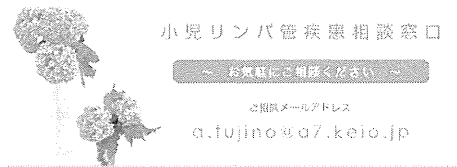


図4、小児リンパ管疾患相談窓口

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性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・難治性度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
2. 藤野明浩. リンパ管腫. 小児科診療 75(2), 207-212, 2012
3. 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
4. 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2例. 日本小児科学雑誌117, 1483-1488, 2013.
5. 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

1. 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)
2. 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)
 3. 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)
 4. 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(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. 当院における乳嚕胸水に対する治療. 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

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。

（倫理面への配慮）

この調査は日本小児外科学会学術先進医療検討委員会および日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員長長の承諾を得て実施した。

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

1. 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）
総合分担研究報告書

胎児診断例の検討

研究分担者 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〕 消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する実態を把握することによって、これら疾患の胎児期における診断・治療の可能性を検証することを目的とした。

〔研究方法〕 文献的研究により消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する国内外における現状の把握と問題点の抽出を行った。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により、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した。胎児期に診断された肝血管腫の全国調査のための準備を進めた。

〔研究結果〕 消化器系の希少難治性疾患群のなかで胎児診断が報告されているものは胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫であった。胎児治療については、肝血管腫のために心不全に進行した胎児に対して副腎皮質ステロイドを投与し、奏功した報告例があった。文献的研究および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。全国調査は症例調査票の作成、倫理審査申請、関連学会への協力要請の働きかけなどを進めた。

〔結論〕 研究計画に沿って、各々のプロジェクトが進められた。希少な疾患だけに出生前診断された症例数が少なく、今後全国規模での調査や胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報の集積を行うことが必要であると考えられた。

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)

疾患の胎児期における診断・治療の可能性を検証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閉鎖症や肝血管腫などの消化器系の希少難治性疾患群が発見される症例が増加している。消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する実態を把握することによって、これら

B. 研究方法

1) 文献的研究

医学文献データベースMEDLINEを用いて消化器系の希少難治性疾患群(ヒルシュスプルング病類縁疾患、新生児胆汁うっ滞症候群、巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫)に関する文献を検索し、これら疾患の胎児診断・胎児治療に関する国内外における現状の把握と問題点の抽出を