

201324092A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小 関 道 夫

平成 26 (2014) 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、ゴーハム病 診断基準・重症度分類案

II. 分担研究報告

1. リンパ管腫症およびゴーハム病の全国調査結果

分担研究者：小関道夫 ----- 19

2. リンパ管腫症およびゴーハム病の診断基準・治療指針作成

分担研究者：小関道夫 ----- 33

3. 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法と血漿中 VEGF 値

分担研究者：小関道夫 ----- 40

4. 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 ----- 44

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 51

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 53

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(ゴーハム病)の全国調査と診断基準・治療指針作成
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 助教

研究要旨

本研究の目的は、リンパ管腫症、ゴーハム病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と診断、治療指針の作成、新規治療の開発である。

昨年度に小児科学会認定指導施設、小児外科専門施設に症例調査を行い、35 施設から79 例の情報を頂いた。リンパ管腫症が42 例、ゴーハム病が37 例で約8割が小児期までに発症していた。ゴーハム病は骨病変、溶骨病変、病的骨折の頻度が高く、リンパ管腫症は胸部病変(胸水、縦隔病変、心嚢水)、腹部病変(腹水)、凝固異常、FDP/D-dimer 異常値、血小板減少、DIC の頻度が高かった。15 例が死亡し、死因は全例が胸部病変に関連していた。予後解析より胸部病変、特に骨病変の持たない症例、血小板低下が、予後不良因子であることがわかった。画像検査、病理組織所見によって診断する「リンパ管腫症(ゴーハム病)診断基準案・重症度分類」を作成した。内科療法としてはインターフェロン、ステロイドなど様々使用され、ある程度の効果を認めた薬剤もあったが、薬剤の種類や投与量、レジメンは様々であった。外科療法は多くが有効性を示したが、根治的ではなく、対症療法であった。

臨床上鑑別が重要なリンパ管腫とリンパ管腫症の病理学的検討および疾患由来細胞培養による基礎研究や疾患発生との関連が強く疑われる遺伝子の詳細な検討も行った。乳児血管腫やリンパ管腫症に対するプロプラノロール、インターフェロン療法の臨床研究も行った。

「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を開設し、患者・家族など一般への情報公開も進めた。また患者会と連携し、「リンパ管腫症・ゴーハム病の患者家族の集まり」を主催した。

本研究で得られた疫学的データや臨床情報を基に、本疾患の診断と治療を臨床現場や一般患者に情報公開し、さらに世界に発信、展開できる研究を行うことができた。

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

(現 平成医療短期大学 学長)

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 講師

共同研究者

松岡健太郎 国立成育医療研究センター病理診断部 医長

野坂俊介 国立成育医療研究センター放射線診療部 部長

深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

加藤善一郎 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

松井永子 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 臨床准教授

堀友博 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 助教

神田香織 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 医員

A. 研究目的

リンパ管腫症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ある。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。一方、ゴーハム病(Gorham-Stout disease)は骨に血管やリンパ管が浸潤し骨溶解を起こす疾患であるが、乳び胸などの内臓病変を合併する症例も多く報告されており、近年ではこれらは同様のスペクトラムを持つオーバーラップした疾患群として捉えられている。これらの疾患は社会的認知度が低く、診断困難であり、また治療法も確立されていない。

昨年に続き、これらの国内症例の調査を行い、本疾患のデータベースの作成と情報提供、診断、治療指針の作成、また基礎的研究を行うことが目標である。

B. 研究方法

1. 全国調査の集計、解析

(a) 全国調査の集計：

平成 24 年度に全国の小児科研修指導認定 520 施設に一次調査として、2000 年以降に「リンパ管腫症」「ゴーハム病」と診断されている症例の有無を調査し、回答が得られた施設に対して、二次調査を行う。また「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班」にて小児外科専門施設を対象に行われた調査のデータベースの中でリンパ管腫症症例を登録した施設と、過去 10 年に遡り、国内から学会発表および文献で症例報告されている施設にも調査の依頼を行う。

(b) 調査の解析：

二次調査では、1) 基礎情報：生年月、性別、出生地、発症時年齢、確定診断日、確定診断までの期間、診断した施設、関わっている診療科、既往歴、家族歴、2) 発症時の症状：骨、胸部（肺、縦隔）、腹部（肝臓、脾臓など）、皮膚、神経、血液、その他、3) 経過中に出現した症状、4) 診断に使用した画像検査、病理検査、5) 治療（内科療法、支持療法、栄養療法、外科療法など）、6) 予後、改善度、公費の状況、必要性について調査する。

集計には岐阜大学の専門クラークに依頼し、一括して行う。集計し次第、各項目について解析する。疫学的データ、特徴的な臨床症状、診断に使用された検査および所見、治療法とその効果、予後や生存期間を後方視的に検討し、有用な情報を抽出する。

2. 診断基準、治療指針作成

(a) 診断基準作成：

解析された患者情報を基に、確定に至った診断方法を分析し、重要な検査値、画像および病理組織所見を明らかにする。調査で集められた画像検査で閲覧可能なものを研究協力者である国立成育医療研究センター放射線診療部の野坂俊介部長にレビューして頂く。また他疾患との鑑別に有用な超音波検査や RI 検査などの画像診断法についても検討する。本疾患の診断基準は世界的にも存在しないため、基準案を作成後、各

専門分野の研究者などから意見を募り、最終的に学会および学術雑誌にて案を公表する。

(b) 病理診断、診断システムの確立：

病理診断においては、研究協力者である国立成育医療研究センター病理部の松岡健太郎医長に調査で集められた病理標本で閲覧可能なもののレビューを依頼する。リンパ管腫とリンパ管腫症の臨床病理学的検討を行う。具体的には切除されたリンパ管関連疾患の標本より、その病理所見の差を検討した。また形態のみでなく、リンパ管内皮細胞のマーカーや発生に関連したマーカーによる免疫組織所見の差を検討する。

(c) 重症度分類・治療指針の作成：

全国調査の結果を客観的評価した上で、重症度分類を作成し、重症度に合わせた治療アルゴリズムを提唱する。本疾患の治療法は確立されていないが、外科療法、内科療法、放射線治療などの様々な治療がなされ、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。

3. 疾患由来細胞培養による基礎研究、遺伝子解析

リンパ管腫症などの切除標本から得られた組織を培養する。その細胞株を用い、細胞の発現する遺伝子プロファイルの解析や薬物添加後の生存解析などを行う。リンパ管腫との病理学的差異や遺伝子発現を解析し、疾患特異的なマーカーの検索や診断治療への応用を目指す。また次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行い、発症に相関すると考えられる候補遺伝子を解析する。

4. 一般への全国調査の情報公開、ホームページ作成、患者会との交流

(a) 全国調査の情報公開

全国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、客観的評価を得る。具体的には、平成 25 年度の小児血液がん学会、平成 26 年度の小児科学会総会、小児外科学会、日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学会、International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies にて発表する。その後、

国内および海外に向けて論文発表する。これらは作成されたホームページ上でも公開する。

(b) ホームページ作成、患者会との交流

「小児リンパ管疾患情報ステーション」内に本疾患の情報提供をするホームページの開設を行う。患者向けに疾患の説明や Q&A、本研究で得られた全国調査の情報公開を行う。Web より患者登録し、前方視的に調査や検体収集を行えるように設定する。

また岐阜大学通院中のリンパ管腫症・ゴーハム病の患者同士が横の繋がりを持たれ、患者の会を結成の予定であり、支援し、意見交換会を行う。また特定疾患の認定のため、本疾患の患者家族に病気や生活状況、要望などについてのアンケートを行う。

5. 新規治療法開発

・乳児血管腫に対するプロプラノロール療法

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。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 分割投与する。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する。有効性は Base line を 0 とする -10~+10 の相対的評価指数である Visual Analogue Scale (VAS) によって評価し、治療前後の血漿中 VEGF も測定する。各グループ間（表在型と腫瘍型、治療開始時期）の VAS および血漿中 VEGF 値を統計学的に解析する。

・リンパ管腫症、ゴーハム病に対するプロプラノロール、ペグインターフェロン療法

難治性リンパ管腫症およびゴーハム病患者に対し、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。治療開始時は入院管理とし、プロプラノロールは漸増法にて経口で 3 分割投与した。ペグインターフェロンは週に 1 回 1.5 μ g/kg で開始し、治療効果や有害事象をみて漸増する。有効性は臨床症状や腫瘍縮小率にて評価した。治療前後の血漿中 VEGF を ELISA 法で測定した。

（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。現計画では倫理問題に抵触する研究は含まれないと考えられるが、研究計画は研究に協力する各施設における倫理審査委員会へ必ず提出し、厳正な審理の後に承認を受けた上で実行に移す。また施行後も岐阜大学倫理審査委員会により、定期的な監査・モニタリングがおこなわれる。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）

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）等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充分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で実施される。また倫理面でも、結果による不利益は全く生じないように配慮が充分になされ、対象（患者およびコントロール）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。

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. 全国調査の集計、解析

(a) 全国調査の集計：

一次調査は平成25年度までに、アンケートを行った施設のうち、420施設（80.7%）から回答を得た。「リンパ管腫症」「ゴーハム病」が有りと答えた施設は、49施設90例であった。また過去10年に遡り、国内から学会発表および文献で症例報告された施設へも二次調査を依頼し、平成26年2月末現在で、35施設、79例に二次調査を実施することができた。

(b) 調査の解析：

・基礎情報について

自施設診断（主治医による診断名、患者に説明した病名）はリンパ管腫症が41例、ゴーハム病が34例であった。発症時年齢は0か月から64歳と全年齢にまたがっていたが、平均12.6歳、中央値が6歳で81.3%が小児期までに発症していた。リンパ管腫症とゴーハム病と診断名別に分け、発症時年齢を比較したが、特に違いはなかった。診断までの期間は0か月から108か月（9年）で、平均は9.3か月であった。ほとんどが症状や画像、病理検査によって診断に至っていたが、なかには特徴的な診断がそろわず、診断までに時間を要したり、骨溶解像からランゲルハンス組織球症と誤診をされていた症例もあった。診断名による診断までの期間の差は認めなかった。性別、出身地はとくに偏りはなかった。リンパ管腫症の家族歴はなく、他の腫瘍性疾患や希少疾患の合併も見られなかった。既往歴としては、早産、未熟児、単純性血管腫、脳出血などであった。関わっている診療科

の割合は小児科が最も多く、次いで整形外科、小児外科、放射線科、胸部外科、脳外科、耳鼻科であった。

・発症時および経過中の臨床症状

発症時の症状、臓器と頻度は、骨病変（57.3%）、胸部（49.3%）、血液検査異常（46.6%）、腹部（36%）、皮膚（22.7%）、神経（8%）の順であった。経過中に、骨病変（68%）、胸部（66.6%）、血液検査異常（61.3%）、腹部（48%）、皮膚（32%）とそれぞれ増加した。もともと本疾患は中枢神経に浸潤しないが、頭蓋骨や脊椎に病変があった時に二次的に起こり、頻度は増加していなかった。

骨病変は骨溶解が53/55（96.3%）、病的骨折が16/55（29%）、側彎が10/55（18.1%）、脚長差が6/55（10.9%）であった。溶骨部位は脊椎が最も多く、45%で四肢が40%、頭蓋骨が25%、骨盤、腸骨が21%、肋骨21%であった。胸部病変は52/79（66%）に認め、そのうち乳び胸も含む胸水が43/52（82.6%）、縦隔病変が18/52（34.6%）、心嚢水が14/52（26.9%）、心不全4/52（7.6%）、心タンポナーデ2/52（3.8%）であった。腹部病変は全36例で脾臓病変（脾腫、脾内腫瘍など）が69.4%、腹水44.0%、肝脾腫11.1%、消化管出血5.6%であった。皮膚病変は全28例でリンパ漏57.1%、出血斑25.0%で、主となる症状ではなく、診断には寄与しなかった。神経、頭蓋内病変は全28例で、髄液漏40%、髄膜炎30.0%、脳神経症状20.0%で、主に頭蓋骨、頭蓋底病変に関連したものであった。血液検査異常は全体の49/79（62%）に認め、凝固異常は43/49（88%）と多く、FDP、D-dimer異常値が39/49（79.5%）、10万以下の血小板数低下が15/49（30.6%）、フィブリノーゲン低下が7/49（14.3%）、DICが8/49（16.3%）であった。その中で凝固異常、FDP/D-dimer異常、重症血小板減少、DICにおいてリンパ管腫症の方が有意に多かった。

診断名と浸潤臓器から、本疾患と診断されている症例の中で明らかにオーバーラップしている症例が存在し、明確に区別されていないことがわかった。そのためこれまでの診断名よりも浸潤臓器に着目したグループ分けが重要でないかと考えた。骨のみの群（Aとする）、骨病変と他の臓器病変を伴う群B、骨が無く、胸部が主体の群C、骨も胸部の無い群Dに分けられた。Aはいわゆるゴーハム病と診断される症例である（古典的ゴーハム

病と呼ぶ)。Bはリンパ管腫症とも呼び、ゴーハム病とも呼ばれる。Cは骨が無いリンパ管腫症またはびまん性肺リンパ管腫症で、最も死亡率が高かった。Dは骨も胸部もないが、乳び腹水や皮膚症状など全身にリンパ組織が増殖しており、リンパ管腫症と呼ばれていた。

・予後解析

全症例の生存率は53.8%で、死因は全例が胸部病変に関連していた。診断名で分けると、リンパ管腫症と診断された症例がゴーハム病と診断された症例と比較して有意に低かった。胸部病変の有無で比較すると、胸部病変ありの症例が無しの症例と比較して有意に生存率が低かった。20歳以下の小児65例中、胸部病変を持っていたのは44例でそのうち11例(25%)が死亡していた。胸部病変をもつリンパ管腫症とゴーハム病を比較したところは有意差が無かった。また骨病変ありの胸部病変と、骨病変の合併していない胸部病変の症例では、骨病変の無い症例の方が有意に生存率が低かった。また溶骨病変のタイプ別に生存率を比較したが、タイプによる予後に違いはなく、やはり溶骨病変の無い症例は予後不良であった。脾臓病変の有無によって生存曲線を比較したが、有意差はなかった。また凝固異常の有無によっても生存曲線を比較したが、有意差はなかった。しかし、血小板数10万以上と以下で生存率を比較したところ、血小板減少のある方が有意に生存率が低かった。以上より、①リンパ管腫症との診断、②胸部病変、特に骨病変の持たない症例、③重症血小板低下(10万以下)が、予後不良因子であることがわかった。診療状況は主に入院が35例で、半々が7例と53.1%は入院加療を必要としていた。また治癒率は2.5%(2/79)と異常に低く、診療が継続的に必要な症例は89.8%(71/79)、深刻な状態もしくは致死的な症例は55.6%(44/79)であった。重症例が多く、長期に渡り、診療が必要な症例が多いことがわかった。

・診断、治療について

診断法は画像のみが14例で他は画像と病理検査によって診断していた。骨はX線、CT、MRI、骨シンチグラフィ、胸部はX線、CT、MRIで特にヘリカルCTが有用であった。その他、リンパ管造影やシンチグラフィ、PETなども使用されていた。病理検査では腫瘍や骨病変にて診断していた。その所見は統一されたものはなく、

CD34、CD31、D2-40などで血管・リンパ管内皮細胞を同定されているものや除外診断にてリンパ管腫症と診断されているものと様々であった。

骨病変に対しては、切除や固定術などの局所療法がほとんどで時に放射線治療が行われ、効果的であった。内科療法(ステロイド、プロプラノロール、インターフェロン、骨吸収抑制剤など)も様々試されていたが、有効性はまちまちであった。胸部病変に関しては、胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術など様々な外科療法が行われ、有効性は確認されているが、根治的ではない症例も多く、放射線治療や内科療法(ステロイド、プロプラノロール、インターフェロン)も試されていた。栄養療法は無効の症例がほとんどであった。

・公費、患者会などについて

公費については、54例中19例(25例は不明)が何らかの補助を受けており、小児慢性特定疾患が最も多く、次いで特別児童扶養手当、育成医療、身体障害者手帳などであった。病名はリンパ管腫症ではなく、クリッペルトレノネー症候群や慢性特発性血小板減少性紫斑病、慢性肺疾患など症例に応じて申請されているケースも見られた。患者から治療中に公費の希望があったのは79例中39例で、無かったのは15例、不明は25例であった。主治医に公費が必要な疾患かどうか尋ねたところ、全例が必要と答えた。重症で長期に渡り医療が必要な疾患で、必要性を患者も主治医も感じているにも関わらず、公費助成を受けている例が少なかった。小児慢性特定疾患にてリンパ管腫症が認められているが、周知されていない可能性がある。また成人以降も慢性的な症状が続くため、何らかの公的助成が必要と思われる。

2. 診断基準、治療指針作成、病理組織の解析

(a) 診断基準作成、画像レビュー:

調査結果から「リンパ管腫症」と「ゴーハム病」と診断されている症例は厳密に区別することができないが、症状によって4つのグループに分けられた。その中で骨病変のみのグループはいわゆる(古典的)ゴーハム病であり、診断基準は1983年にHefezが提唱しているものを参考とする。内臓への浸潤を認めないことを診断基準のひとつとしているが、「ゴーハム病に乳び胸が合併して

いる」という症例報告が多数あり、これらは総じてリンパ管腫症（骨のみのゴーハム病を含む）と考え、画像検査、病理組織所見によって診断する「リンパ管腫症（ゴーハム病）診断基準（案）」を作成した。

画像検査に関しては骨および肺など特徴的な所見や分布、経時的変化、モダリティ別の所見を検討した。野坂らがゴーハム病8例について画像所見を後方視的にまとめた。骨病変は全例に認められ、部位別では椎体4例と最多で、四肢3例、頭蓋骨と肋骨がそれぞれ2例、下顎骨1例であった。骨以外の病変として脾病変を5例（脾臓が確認可能であった7例中）に認めた。脾病変に次いで胸水4例、肺実質病変2例、心嚢水1例の順であり、脾病変の頻度が高いことが判明した。

(b) 病理診断、診断システムの確立：

病理検査は松岡らがこれまでリンパ管関連疾患について臨床病理学的な検討を行い、リンパ管腫とリンパ管腫症を病理組織学的に鑑別することは困難であることがわかった。このため、病理組織学的所見以外にも発生部位、広がりなど画像所見をあわせた、病変の浸潤・増生を考慮した診断基準を策定し、治療に結びつけていく必要があると考えられた。

国立成育医療研究センター開設後の2002年から2013年3月までの11年間に、病理組織学的に不規則なリンパ管の拡張を認めた、リンパ管関連疾患73例について、後方視的に臨床経過および病理学的検討を行った。また、一部の症例についてリンパ管内皮細胞の増殖の有無について検討した。摘出検体は上肢13例、下肢4例、口腔15例、躯幹8例、顔面7例、骨4例、その他22例であった。全例で免疫組織学的にD2-40陽性のリンパ管の増生よりなっており、部位による組織学的差異は明らかではなかった。また、Ki-67は全例で1%未満と陰性であった。臨床経過分類ではリンパ管腫・リンパ管腫症・どちらにも属さない分類困難にわけた。単発のリンパ管腫は63例で、ほとんどが出生時に認められていた。リンパ管腫症は8例全例に症状の進行を認めた。また、症状出現時年齢は幅広く分布していた。治療法は確立されておらず、難治性であった。分類困難は2例でいずれも難治性であった。リンパ管関連蛋白でリンパ管腫とリンパ管腫症を比較するとリンパ管腫症のリンパ管内皮細胞および周囲に関して細胞の核が有意に染色され、有用なマーカーと

なる可能性が示唆された。（未発表）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挙げられたリンパ管疾患マーカーとなりうる遺伝子のうち一つにつき、組織における発現をリンパ管腫症、リンパ管腫、正常リンパ管内皮において検討を開始した。既に染色プロトコルを確立し、保存検体における検討を開始した。現時点では結果は公表できない。

(c) 重症度分類・治療指針の作成：

胸部病変の有無が予後に関わっており、呼吸症状によって重症度分類を作成することとした。具体的には安静時動脈血ガス、症状、呼吸機能検査によって最重症のIV度は、極めて強い呼吸症状がある、常に酸素を必要とする、 PaO_2 が60Torr未満（ spO_2 90%未満）、 FEV1\% は70%未満、 FEV1 は30%未満とした。

内科療法は骨病変では、インターフェロン、ビスフォスフォネート、ステロイド、プロプラノロール、抗癌剤、ビタミンなどであった。投与量や薬剤などは様々で、有効性は主治医の判断であるが、インターフェロンは21例中13例が何らかの効果を示した。ビスフォスフォネートは6例、ステロイドは5例、プロプラノロールは8例、抗癌剤は1例であった。胸部、腹部など全身病変に対する内科療法は、骨病変のみとやや違い、ステロイド、プロプラノロール、IFN、オクトレオチド、抗癌剤、抗凝固療法などであった。投与量や種類は骨病変とほぼ同じであったが、有効性はインターフェロンが10例、プロプラノロール8例、IFN12例、オクトレオチド3例、リコモジュリン1例に何らかの効果があつた。これらの治療は保険適応外使用のものも多く含まれているが、現時点ではこれらの薬剤を使用可能な範囲で使用することが勧められる。

栄養療法は胸水、腹水貯留に対する脂肪制限が主で、有効であった症例はほとんどなく、勧められる治療法とは言えない。

外科療法について、骨病変は病巣搔把や切除、整復固定、人工骨、髄内釘、除圧などの整形外科的処置、硬化療法、頭蓋底修復などの脳外科的手術であった。有効であったと評価された症例が多く、病巣搔把、切除では8例、整形外科的処置では5例、硬化療法は2例、脳外科手術は2例であった。胸部、腹部など全身病変

に対する外科療法としては、穿刺（胸腔穿刺、腹腔穿刺、心嚢穿刺）、病巣搔把、切除、硬化療法、癒着術、胸管結紮術、経カテーテル的肝動脈塞栓術などであった。有効と評価された症例は胸腔穿刺13例、腹腔穿刺5例、心嚢穿刺3例、病巣搔把、切除が9例、硬化療法、癒着術5例、胸管結紮術1例、経カテーテル的肝動脈塞栓術1例であった。中には根治的となる場合もあるが、多くは対症療法である。しかし、現時点では最も有効な治療であり、病変部位、症状に合わせて施行することが勧められる。

放射線治療について、骨病変はそれぞれの病変部位に6～58Gyを照射し、症例によって非常に幅があった。胸部は主に縦隔に10Gy照射することが多く、胸壁に病変があった新生児例では直接胸壁に照射していた。腹部は脾臓、後腹膜に照射していた。有効性は、骨3例、腹部病変2例と有効性が高かったが、胸部は3例であった。有効例もあり、局所的で施行可能な場合は勧められるが、小児例が多く、合併症が問題となる。したがって他の治療が有効ではない場合の治療選択となると考えられる。

3. 疾患由来細胞培養による基礎研究、遺伝子解析

リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞株の確立により、正常リンパ管内皮細胞との遺伝子発現プロファイル比較が可能となり、15種類のリンパ管腫細胞株プロファイルと6種類の正常リンパ管内皮遺伝子プロファイルを比較する全90通りで共通した差異を認める遺伝子が列挙された。その中で特にリンパ管腫細胞に発現が強い転写因子(未公表)を選択し、リンパ管腫の病態との関連の検討を開始した。まず同遺伝子のマイクロアレイ結果は定量的RT-PCRによりvalidationが行われ確認された。現在リンパ管腫由来細胞株においてshRNAによる遺伝子ノックダウンモデルの作成を行っている。遺伝子の病態への関与が明らかにされる可能性が考えられる。同遺伝子の病変組織における発現については、松岡らが染色プロトコルを確立し、リンパ管腫、リンパ管腫症の病理組織における免疫染色を試みている(未発表)。

またリンパ管腫症の原因遺伝子を同定するため、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を研究協

力者である東北大学遺伝病学青木洋子准教授に依頼した。現在までに6例について進めている。

4. 一般への全国調査の情報公開、ホームページ作成、患者会との交流

(a)全国調査の情報公開

全国調査の解析結果は平成25年度に小児がん学会、平成26年にその他の国内の主要関連学会(小児科学会総会、小児外科学会、日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学会)にて発表の予定である。さらに平成26年4月にInternational Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)がメルボルンで開かれるため、発表する。世界中の専門家が集まる学会であり、リンパ管腫、リンパ管奇形(Lymphatic malformation)、リンパ管腫症(Generalized lymphatic anomaly)とゴーハム病はISSVA分類の中でも整備されるべき重要な課題となっており、注目される。各学会にて幅広く意見を聴取、客観的評価を得た後、平成26年中に作成されたホームページ上で公開する。

(b)ホームページ作成、患者会との交流

「小児リンパ管疾患情報ステーション」内にリンパ管腫症およびゴーハム病の最新情報と患者家族向けの用語集やQ&Aを掲載した。また患者や医療従事者から症例のWeb登録が可能となるように設定されている。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。また「リンパ管腫・リンパ管疾患相談窓口」を開設し、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。

岐阜大学通院中のリンパ管腫症・ゴーハム病の患者同士で「リンパ管腫症・ゴーハム病の患者家族の集まり」として集まり、座談会を4回行い、最新の情報などを講演した。(平成25年6月29日、7月30日、8月17日、11月10日)また患者家族内でアンケートを作成し、「ゴーハム病の会」という患者会ホームページなどで公表し11月までに8名から回答を得た。発症年齢は10歳以下が5名、10-20歳が2名、20歳以上が1名で、病状が不安定であ

るのが4名、安定しているが2名、どちらともいえないが2名であった。全例が国・公共団体などの公的機関による治療費軽減の措置が必要であると答え、将来について不安なことは病状6名、経済的負担6名、学習、就職など7名、保険に入れるかどうか5名、知能3名、運動能力5名であった。ほとんどの患者が診断と治療に苦慮されており、専門医の育成と治療法の開発を望まれていた。それらの結果と共に平成25年11月17日、田村厚生労働大臣宛てに患者家族会（5名の連名）より「特定疾患治療研究事業等の対象拡大に伴う『リンパ管腫症・ゴーハム病』の認定についての要望」を提出した。

5. 新規治療法開発

・乳児血管腫に対するプロプラノロール療法

患者は25例で発症は月齢0～1か月（平均0.8か月）、治療開始時は月齢1～20（平均7.6か月）、表在型14例、腫瘤型11例（深部、皮下）であった。治療開始時期は平均6.1か月で5か月までが12例で早期治療群とし、6か月以降が13例で後期治療群とした。病変部位は様々であったが、顔面、頭部が18例と最も多く、四肢3例、体幹4例であった。眼周囲で弱視の危険性があった症例が8例で、口唇の3例は哺乳障害をきたしていた。また耳下腺周囲に巨大な腫瘤を形成していた症例では難聴の可能性もあるなど、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。

全25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、皰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週時平均-5.6、24時平均-7.6であった。また色のVASは、12週時平均-6.2、24週時平均-8.0であった。治療開始時の月齢別の改善度は有意な差を認めなかった。表在型と腫瘤型の改善度は有意な差を認めなかった。また治療反応良好群と不良群を表在型と腫瘤型で分けると、反応良好の表在型は10例、腫瘤型は8例、反応不良群の表在型は1例、腫瘤型は6例であり、Fisher's exact testsで解析したが、有意差は見られなかった。治療反応良好例と不良例の治療前のVEGF値を解析したところ、有意な差はみられなかった。

・リンパ管腫症およびゴーハム病に対するプロプラノロール、インターフェロン療法

リンパ管腫症2例、ゴーハム病3例に対して、プロプラノロール単剤を2例、併用療法を3例に施行した。リンパ管腫症症例は脊椎圧迫骨折で発症し、乳び胸で加療していた1例、心嚢水で発症し、乳び胸で加療していた1例であった。ゴーハム病症例は頭蓋底骨溶解により髄液漏と髄膜炎を繰り返し顔面神経麻痺、難聴をきたした1例、前頭骨骨溶解1例、右大腿骨骨溶解1例でそれぞれ進行性に皮質欠損を伴っていた。乳び胸例はプロプラノロール投与後から約5-6か月で乳び胸の貯留がほぼ停止した。1例は約4年経過し、安定している。1例は1年経過し、現在もペグインターフェロン3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を週に1回投与中である。ゴーハム病症例は、併用療法後3か月で突然聴力が回復し、顔面神経麻痺などの症状も改善した。画像上も髄液漏の減少と骨病変の改善、骨化を認めている。1年経過し、ペグインターフェロン2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を10日間毎に投与中である。全例ともインターフェロン後に発熱や倦怠感などを認める以外は特に有害事象は認めていない。

D. 考察

これまでの文献では世界でも数百例の報告しかなく、国内では症例報告程度であったが、本研究によって予想よりも診断治療されている症例が多いことがわかった。どの症例も臨床症状や画像、病理などより診断されていたが、中には診断に苦慮されている症例があり、診断基準作成が重要な課題である。同時にまだ診断されていない症例も多く存在する可能性が高い。また二次調査で回収した症例の中にリンパ管腫症とリンパ管腫と混同されて回答されていた例があり、現実的には「リンパ管腫」と「リンパ管腫症」を区別することが重要な課題である。そのため、リンパ管腫とリンパ管腫症の病理学的差異を検討し、さらに双方の診断基準案も作成した。さらに今後、基礎研究や遺伝子解析を進めることによって、病因や病態などについて明らかになっていくだろう。

全国調査よりリンパ管腫症およびゴーハム病のそれぞれの特徴が浮き彫りとなった。これらは個々の症例のみだと非常に共通した臨床症状を持つため、厳密に区別することは困難であった。本疾患の症例がこれほどまで多数例が集計し解析されたことは、世界でもほとんどないといえる。臨床的な特徴や画像診断、病理学的所見

をさらに検討する必要がある。また本研究は後方視的解析であり、症状が無い臓器、例えば脾臓や凝固異常など、検索されていない症例も含まれており、研究の限界と考えられる。今後は本疾患症例を前方視的に調査し、さらに有用な情報を集計したり、検体等を収集することが重要である。そのために、社会的認知度を高め、ホームページなどで患者登録も行っていく予定である。

治療は局所のコントロールのために外科的治療や放射線治療を行うことが多く、有効である。しかし多くの治療困難な症例に対しては、何らかの全身的な治療が必要となる。文献で試されている様々な内科的治療やエビデンスの少ない実験的な治療も試されていた。本研究においても、プロプラノロールとインターフェロンの研究を行い、有効性を認めた。今後、LAMや海外で使用されているシロリムスを始めとする治療薬の臨床研究を進めることや、本疾患の病態などの基礎研究を進めることでより有効性の高い治療の開発が望まれる。

全国調査にて主治医から公費の状況や患者会、公費の希望を調べ、十分な状態ではないということが判明した。診療状況の調査からも9割の患者が長期的な診療を必要としていた。また患者会が中心に行ったアンケートからも重症患者が多く、長期の診療を必要としていることがわかった。致命的なのは胸部病変を持つ症例であるが、ゴーハム病の中で骨溶解のみの患者は致命的となる可能性は少ないとしても、一生何らかの治療や介護が必要になる可能性がある。現時点では、小児慢性特定疾患で認定されているが、成人以降は特に公的補助はないため、今後は社会保障の整備も求められる。患者数が少ない疾患であり、これらの患者の直接の声が十分に伝わることは通常は困難である。しかし、本研究期間内に患者家族からの希望によって、患者家族の集いが開催された。さらに患者同士のアンケート調査を行い、それぞれの意見を基に厚労省に意見書を提出することが出来た。こうした活動は難病に苦しむ患者自身が病気に立ち向かい、さらに社会を動かす原動力になると思われる。

E. 結論

本研究によって、これまで明らかではなかった本疾患の疫学的データおよび臨床的な特徴が判明し、ホームページや学会で公開した。さらに診断基準、治療指針を作成し、今後の一般診療に還元できるものと思われる。また患者会と連携し、疾患の情報提供と共有および対策について検討する活動を行い、社会に貢献出来た。

最後に、二次調査、臨床研究、遺伝子解析など御協力頂いた多くの施設・診療科の先生方に深謝致します。また患者会などの活動に加わって頂いた患者様とご家族に感謝いたします。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kanda K, Ozeki M, Mizuta K, Hirose Y, Kaneko H, Kondo N. Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive kaposiform hemangioendothelioma of the temporomastoid region: Case report and review of the literature. *Head Neck*. doi: 10.1002/hed.23107 (2012).
2. 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).
3. 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. *日本小児科学会雑誌* 117, 1483-1488 (2013).
4. 藤野明浩. 【頭頸部炎症疾患の画像診断と治療】頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症. *小児科* 54, 1221-1228 (2013).
5. 藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 淵本康史, 星野健, 黒田達夫. 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. 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) (平成24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) (平成24年10月10日 ソウル、韓国)
3. 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 太平洋小児外科学会) (平成25年4月7-11日、シドニー、オーストラリア)
4. 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 欧州小児外科学会) (平成25年6月5-8日、ライブツヒ、ドイツ)
5. 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 (平成25年10月13-16日、ベルリン、ドイツ)
6. Ozeki M, Hori T, Kanda K, Matsui E, Fukao T, Kondo N, Matsuoka K, Nosaka S, Fujino A, Kuroda T, Nationwide Study of Lymphangiomatosis and Gorham-Stout disease in Japan. The 20th International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (2014年4月2日予定、メルボルン、オーストラリア)
7. 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 (平成24年4月22日 福岡)
8. 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 (平成24年5月16日 横浜)
9. 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 (平成24年7月14日 長崎)
10. 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)
11. 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)
12. 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 (平成24年10月28日 愛知)
13. 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 (平成24年11月2日 静岡)
14. 小関道夫、神田香織、川本典生、森本将敬、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: 乳児血管腫とリンパ管腫に対する

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

Propranolol療法および血漿中血管新生因子の意義
日本小児血液がん学会(平成24年12月1日 横浜)

[http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/
patients/consultation_lymph.html](http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation_lymph.html)

15. 小関道夫:乳児血管腫に対するプロプラノロール療法とその応用 中部形成外科学会(特別講演)(平成25年7月6日 岐阜)

16. 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、淵本康史、金森豊、中村知夫、伊藤裕司. 当院における乳癭胸水に対する治療. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会(平成25年7月14日 横浜)

17. 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(平成25年7月19日岩手)

18. 小関道夫、堀友博、神田香織、川本典生、森本将敬、折居建治、寺本貴英、松井永子、加藤善一郎、深尾敏幸: 当科で経験した Lymphangiomatosis/Gorham-Stout diseaseの3例 血管腫・血管奇形研究会(平成25年7月19日 岩手)

19. 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、淵本 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 (平成25年10月5日 福岡)

20. 小関道夫、堀友博、神田香織、川本典生、加藤善一郎、深尾敏幸: 当科で経験したLymphangiomatosis/Gorham-Stout diseaseの3例 日本小児血液がん学会(平成25年12月1日 福岡)

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

「リンパ管疾患情報ステーション」

<http://lymphangioma.net>

「小児がん相談窓口」 kuroda-t@z8.keio.j、

<http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/>

「リンパ管腫・リンパ管疾患相談窓口」

リンパ管腫症（ゴーハム病）診断基準・重症度分類案

(2013年8月25日作成)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「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」

岐阜大学医学部附属病院小児科 小関道夫 堀友博 神田香織 加藤善一郎 深尾敏幸

慶應義塾大学小児外科 藤野明浩 黒田達夫

国立成育医療研究センター病理診断部 松岡健太郎

国立成育医療研究センター放射線診療部 野坂俊介

【要旨】

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ある。一方、骨に血管やリンパ管が浸潤し骨溶解を起こすゴーハム病 (Gorham-Stout disease) という疾患概念があるが、乳び胸を合併することが知られ、同様のスペクトラムを持つ疾患として捉えられている。

本邦において平成 24、25 年度に行った全国調査を基に診断基準（案）の作成に至った。本症は小児、若年者に多く発症し、症状や予後は浸潤臓器により様々だが、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、致死率が高い。また骨に浸潤し、疼痛や骨折も起こす。その他、多くの臓器に浸潤し（乳び）腹水や、脾臓病変、皮膚のリンパ漏、凝固系異常などを起こす。画像検査では特徴的な所見を認めるが、早期は診断が困難であり、病理組織診断が重要である。しかし小児例や肺浸潤や呼吸障害の強い場合は組織診断が困難な場合もあり、他の臓器の病変検索や鑑別疾患の除外が必要である。

【はじめに】

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ある。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だが、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、致死率が高い。また骨に浸潤し、疼痛や骨折も起こす。その他、多くの臓器に浸潤し（乳び）腹水や、脾臓病変、皮膚のリンパ漏、凝固系異常などを起こす。一般に小児の頸部、皮膚、軟部組織によく見られるリンパ管腫 (Lymphangioma) とは区別する。

一方、ゴーハム病 (Gorham-Stout disease) は 1955 年に Gorham と Stout が骨に血管やリンパ管が浸潤し骨溶解を起こす症例を Massive osteolysis としてまとめ、診断基準は 1983 年に Hefez が最初に提唱している。Hefez は内臓への浸潤を認めないことを診断基準のひとつとしているが、乳び胸などの内臓病変を合併する症例も多く報告されており、近年ではこれらは同様のスペクトラムを持つオーバーラップした疾患群として捉えられている。また画像検査、病理組織所見も同様の所見であり、臨床的には診断・治療とも区別する必要性がないことより、「リンパ管腫症（ゴーハム病）診断基準」とした。

胸部に浸潤すると予後不良であるが、全国調査において骨病変を伴わない胸部病変を持つ症例（いわ

ゆる肺リンパ管腫症)はその中でも有意に予後不良であった。そのため、骨病変のみの症例(古典的ゴーハム病)、骨病変と他の臓器浸潤を持つ症例、骨病変を持たない症例と浸潤臓器によって病型を分類することとした。

I. 主要事項

(1) 年齢と性別、地域差、既往歴など

年齢分布は1歳未満～60歳台にわたるが、小児期に約8割が発症する。性差、地域差は明らかでない。明らかな遺伝性はない。

(2) 主要症状および臨床所見

症状は病変部位による。多いのは骨病変と胸部病変であるが、腹部病変、皮膚病変や神経症状、血液異常など様々な症状を呈することがある。

(2)-1 骨病変は頭蓋骨から脊椎、骨盤、四肢骨と全身に骨溶解を起こし、最初は無症状であるが、進行すると骨痛、病的骨折や骨溶解による脚長差や欠損などの様々な症状を起こす。全身検索にて無症候性骨病変(Asymptomatic bone lesions)を検出することがある。

(2)-2 胸部病変では、胸水や血胸、乳び胸、縦隔病変、心嚢水による息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦、心不全を起こす。

(2)-3 腹部病変は腹水や脾臓病変、皮膚病変は限局性リンパ管腫病変、リンパ漏、リンパ浮腫、神経症状としては頭蓋骨溶解による脳神経麻痺症状や髄膜炎などを起こす。また血液検査にて慢性凝固異常(FDP、D-dimer上昇、フィブリノーゲン、血小板数低下)や貧血などの異常を認める。

(3) 各病変部位の特徴、画像検査所見

(3)-1 骨病変：一つあるいは複数の焦点を中心にその近傍の骨を巻き込んで骨融解が進行する。骨髄内や骨皮質下に境界不鮮明な斑点状骨萎縮として始まり、骨全体に拡がり骨は消失する。骨皮質は菲薄化し完全に消失するか、殻状にわずかに残る例もある。関節は破壊されることなく、それを越えて相対する骨に波及してゆく。管状骨は萎縮して細くなり、いわゆる先細り、sucked candy像を示す。通常の骨リンパ管腫(血管腫)とは異なり、膨隆像、soap bubble像、骨新生や反応性骨形成等は認められない。

① 骨単純エックス線写真：骨融解、溶解像、菲薄化、病的骨折、脚長差。

② CT：骨融解、溶解像。骨新生像は認めない。

③ MRI：病変は血管構造や線維化組織によりさまざまな画像を呈する。骨溶解部は通常、T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号。

④ 骨シンチグラフィ：骨欠損像、病変部位に軽度の取り込みを認める例もある。

(3)-2 胸部病変：肺内、縦隔、胸膜のリンパ管がびまん性に障害されることが特徴である。リンパ路に沿って、複雑に吻合する拡張リンパ管が浸潤性、進行性に増生する。びまん性肺リンパ管腫症

(Diffuse pulmonary lymphangiomatosis) と呼ばれる。

- ①胸部単純エックス線写真：軽症例では異常を検出し得ないことがある。両側にびまん性に広がる肥厚した間質影と縦隔影の拡大。胸水貯留、心嚢水貯留など。
- ②胸部CT検査：高分解能CT 撮影（スライス厚1～2mm）が推奨される。胸水貯留、気管支血管束や小葉間隔壁の肥厚、肺野ではリンパ管の増生とリンパ液の貯留によって小葉間隔壁や気管支血管束が平滑に肥厚する。間質浮腫や肺泡出血を反映したすりガラス様の吸収値上昇域を認めることもある。縦隔は増生するリンパ管によって浮腫状に腫脹するが、既存構造に対する圧排効果を示さない。胸膜肥厚、胸水貯留も認める。
- ③呼吸機能検査（スパイロメトリーなど）：拘束性換気障害と閉塞性換気障害を同時に起こし、混合型喚起障害のパターンとなる。そのため、肺活量（VC）、1秒量（FEV_{1.0}）、1秒率（FEV_{1.0}/FVC）、全肺気量（TLC）、残気量（RV）、残気率（RV/TLC）が異常となる。
- ④リンパ管造影、シンチグラフィーなど：リンパ管造影はリンパ管腫と他のアンギオーマなどを区別するのに有用で詳しい形態などもわかるが、肺合併症のリスクがある。リンパ管シンチグラフィーは最小の侵襲で行うことが出来、病気の進行や治療の手引きともなる。

(3) -3 その他の臓器病変

- a. 腹部病変：脾臓病変の頻度が高い。CT、MRI、超音波にて、脾臓内に単発もしくは多発性嚢胞性病変、脾腫を認める。また腹水貯留、肝脾腫、消化管出血などがある。
- b. 血液検査異常：凝固系検査異常を示すことが多く、血小板、フィブリノーゲンの低下やFDP、D-ダイマーの上昇をきたす。原因はよくわかっていないが、異常な血管内で慢性的な凝固因子を消費するためだと考えられている（Localized intravascular coagulopathy: LIC）。その他、貧血やDIC、肝機能障害なども認める。
- c. 皮膚病変：リンパ漏、リンパ浮腫の他、出血斑など。
- d. 神経症状：中枢神経系には浸潤しないため、これらが単独で起こることはないが、頭蓋骨や椎体骨病変に関連して起こる。例えば、頭蓋底骨病変によって髄液漏や髄膜炎、脳神経麻痺症状（顔面神経麻痺、難聴、平衡能異常）を起こす。また脊椎病変による麻痺やしびれなども認める。

(4) 病理学的所見

リンパ管腫症はリンパ管腫 (Lymphangioma) に似ており、正常なリンパ管組織が増生した良性腫瘍である。リンパ管拡張症はリンパ管の拡張はあるが、増殖はなく、吻合パターンもない。

(4) -1 HE 染色

1層の内皮細胞が不規則もしくは拡張した管腔構造を形成する。血管内皮細胞もしくはリンパ管内皮細胞が増殖しているが、破骨細胞の増多や細胞の異型はない。また紡錘形細胞が不規則な束となってみられる。しばしば肺実質組織間にヘモジデリン沈着マクロファージが存在する。病変によっては炎症細胞の浸潤などを認める。

(4) -2 免疫組織化学的所見

内皮細胞は血管内皮細胞とリンパ管内皮細胞を検出するため、CD34、CD31、D2-40を用いる。またLAMの鑑別に抗 α -smooth muscle actin (α -SMA) 抗体、抗HMB45 抗体、抗estrogen receptor (ER) 抗体、抗progesterone receptor (PR) 抗体などが参考となる。

* 古典的ゴーハム病の診断基準、同義語について

ゴーハム病の診断基準は、1983年にHeffezらが最初に提唱している。原著では、以下の8つの項目で定義されている。

(1) a positive biopsy (生検陽性)、(2) the absence of cellular atypia (細胞異型なし)、(3) minimal or no osteoblastic response and absence of dystrophic calcification (骨芽細胞反応、異栄養性石灰化がない)、(4) evidence of local, progressive osseous resorption (局所、進行性の骨吸収像)、(5) nonexpansile, nonulcerative lesion (非拡大性、非潰瘍性病変)、(6) absence of visceral involvement (内臓浸潤がない)、(7) osteolytic radiographic pattern (X線上の骨溶解パターン)、(8) negative hereditary, metabolic, neoplastic, immunologic, or infectious etiology (遺伝性、代謝性、悪性疾患、免疫性、感染性疾患がない)

またゴーハム病は多くの同義語がある。(Gorham-Stout disease, Gorham disease, Massive osteolysis, disappearing bone disease, Vanishing bone disease, Phantom bone disease)

* リンパ管脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis : LAM) との違い

リンパ管腫症、LAMともリンパ管系に浸潤するが、病因、自然歴が違う。リンパ管腫症はリンパ管内皮細胞の増殖、拡張、肥厚を認める。リンパ管細胞の周りに膠質、筋線維、紡錘状細胞があり、マクロファージが肺間質に存在する。LAMにみられる嚢胞性病変はリンパ管腫症にはない。LAMの平滑筋様紡錘状細胞はHMB45陽性であるが、リンパ管腫症では紡錘状細胞は陰性である。リンパ管腫症に性差はないが、LAMは圧倒的に女性である。

II. 鑑別すべき疾患

以下のような全身性リンパ疾患や多種の骨融解性疾患と鑑別が必要である。

リンパ管拡張症、リンパ管腫、リンパ管脈管筋腫症、乳糜漏出症候群(Chyle leak syndromes)、悪性疾患を含む溶骨性疾患(Disorders associated with osteolysis including malignancies)、ランゲルハンス細胞組織球症(histiocytosis X)、線維性異形成(fibrous dysplasia)、線維性皮質欠損症(fibrous cortical defect)、非化骨性線維腫(non-ossifying fibroma)、類骨骨腫(osteoid osteoma)、遺伝性先端骨溶解症(Hajdu-Cheney syndrome)、特発性多中心性溶骨性腎症(Idiopathic multicentric osteolysis with nephropathy)、遺伝性溶骨症候群(Heritable osteolysis syndrome)

Ⅲ. 病型分類、診断基準

(i) 病型分類

リンパ管腫症（ゴーハム病）は全国調査やこれまでの文献を参考に、病変部位によって4つの病型に分けた。またそれぞれの病態に合った呼称を示した。

	病変部位	呼称例
A	骨病変単独	(古典的) ゴーハム病
B	骨病変に他の臓器浸潤（胸部、腹部）を合併	ゴーハム病もしくはリンパ管腫症
C	胸部病変が主	(狭義の) 肺リンパ管腫症
D	腹部病変が主（骨、胸部病変なし）	リンパ管腫症

(ii) 診断基準

1、病理確定診断例

I. 主要事項の(1)があり、(2)のいずれかの項目があり、(3)の特徴および画像所見があり、(4)の病理所見があり、IIをすべて除外できる。

2、臨床診断例

鑑別診断を含めて病理診断を行うことが推奨される。しかし小児例や胸部病変などは生検が困難なことも予想され、以下を満たせば、臨床的診断は可能とする。

I. 主要事項の(1)があり、(2)のいずれかの項目があり、(3)の特徴および画像所見があり、IIを臨床的にほぼ除外できる。

Ⅳ. 参考事項

- 1) これまでの報告例の主要臓器は骨、胸部、腹部である。そのため、参考症状である凝固系異常や皮膚病変のみの症例は他の臓器の検索、もしくは鑑別を行うべきである。
- 2) リンパ管腫症は全身疾患であると考えられるため、診断された場合は無症状であっても発症予知、発症予防のために、以下の所見があるかどうかを検索するべきである。
 - ・無症候性骨病変 (Asymptomatic bone lesion:ABL)
 - ・凝固系異常：FDP、D-dimer高値、フィブリノーゲン低値、DICなど
 - ・脾臓病変：脾腫、脾内単純性嚢胞性病変、多発

IV. 重症度分類

リンパ管腫症は浸潤する各臓器によって様々な症状があり、重症度も多彩である。そのため、予後に最も関連している胸部病変、呼吸機能に関する重症度分類の目安を示す。経過中に最も悪化した時点での値で評価し、小児では施行困難な場合は、症状で判定してもよい。また PaO₂ は spO₂ で代用してもよい。

* 安静時動脈血ガス (PaO₂)

重症度	所見
I度 (軽症)	軽い呼吸症状がある、画像上所見がある、時々、胸水が溜まる 80Torr ≤ PaO ₂ (spO ₂ 95以下) FEV ₁ / FVC < 70%、FEV ₁ ≥ 80%予測値
II度 (中等度)	労作性呼吸障害がある、時々酸素を必要とする 常に胸水が貯留し、穿刺などを必要とする 70Torr ≤ PaO ₂ < 80Torr 90%未満 FEV ₁ / FVC < 70%、50% ≤ FEV ₁ < 80%予測値
III度 (高度)	強い呼吸症状がある、常に酸素を必要とする 常に胸水が貯留し、穿刺を必要とする 60Torr ≤ PaO ₂ < 70Torr 90%未満 FEV ₁ / FVC < 70%、30% ≤ FEV ₁ < 50%予測値
IV度 (極めて高度)	極めて強い呼吸症状がある、常に酸素を必要とする PaO ₂ < 60Torr (spO ₂ 90%未満) FEV ₁ / FVC < 70%、FEV ₁ < 30%予測値、