

## Ⅱ. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

リンパ管腫症およびゴーハム病の全国調査結果  
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

リンパ管腫症、ゴーハム病は症例報告以外に国内にまとまった報告がなく、研究が急務である。本研究では全国発生症例数の把握、データベースの作成のため、全国調査を施行した。

小児科学会認定指導施設 520 施設を対象に、一次調査を行い、420 施設 (80.7%) の回答を得た。その後、二次調査を行い、35 施設、79 例について情報を得た。リンパ管腫症が 42 例、ゴーハム病が 37 例で発症時年齢は全年齢にまたがっていたが、82.2%が小児期までに発症していた。骨病変が 69.6%と最も多く、胸部病変 64.5%、血液検査異常 60.7%、腹部病変 46.8%、皮膚病変 32%であった。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)、血液検査異常の中の凝固異常、FDP/D-dimer 異常値、血小板減少(10 万以下)、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、リンパ管腫症との診断、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。約 6 割は入院加療を必要とし、治癒率は 2.5%と異常に低く、診療が継続的に必要な症例は 9 割に及んだ。診断は画像および病理でなされていたが、特異的な所見が乏しく、診断に苦慮している症例が多かった。治療も外科的治療から内科療法まで様々行われていたが、有効である治療法は少なかった。

本研究結果を基に、リンパ管腫症およびゴーハム病の特徴や差異の検討、また診断基準および治療指針の作成をする予定である。

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  
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 (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、致命率が高い。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) とは異なっているが、明確な診断基準などはない。

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。

これらの疾患は世界的には 1990 年代の報告では約 200 例程度であると言われているが、国内からの報告は症例報告程度で疫学的データもない。

今回、我々は国内の小児科関連施設を対象に全国調査を行った。これによって国内症例の臨床症状や予後が判明したため、報告する。

## B. 研究方法

平成24年10月に全国の小児科研修指導認定520施設に一次調査を行った。一次調査では、「リンパ管腫症」「ゴーハム病」と診断された症例の有無を確認し、有りとなされた施設に対して、二次調査を行った。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った。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：骨、胸部（肺、縦隔）、腹部（肝臓、脾臓など）、皮膚、神経、血液、その他、④診断に使用した画像検査、病理検査：使用した画像検査の種類、所見、病理所見、⑤治療：内科療法、支持療法、栄養療法、外科療法など⑥予後、公費：予後、改善度、公費の状況、必要性について、回答して頂いた。

リンパ管腫症、ゴーハム病はオーバーラップした疾患であり、診断名は現れる症状や病変部位、検査結果などによって主治医が判断された診断を、自施設診断名とした。また海外の文献を参考に、本来のゴーハム病の診断基準を「皮質の骨欠損や進行性の骨溶解を示す骨病変を持った症例をゴーハム病」とし、それ以外の骨病変（髄質を主とした骨溶解）や骨病変のないものをリンパ管腫症（lymphangiomatosis、generalized lymphatic anomaly）と区別した。

発症時の症状から経過中の症状は著しく変化することが多く、別々に解析した。経過中の症状や検査所見などは最も悪化した時を記載して頂いた。基礎情報の他、臨床症状の特徴をまとめ、リンパ管腫症とゴーハム病の臨床症状や特徴的所見を比較し、どちらの疾患により頻度が高いかを Fisher's exact test を用いて解析した。また骨病変の数などは the unpaired t test で解析した。予後規定因子の解析のため、様々な因子（病名毎、骨病変のタイプ別、胸部病変の有無、

凝固異常の有無、血小板減少の有無）に関して、グループ毎に Log-rank test にて解析を行った。それぞれ  $p=0.05$  以下の時に統計学的に有意差があると判定した。

## C. 研究結果

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80.7%から回答を得て、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。

### 1) 基礎情報

・診断名：主治医による診断は、リンパ管腫症が42例、ゴーハム病が37例であった。また骨病変の所見を基にゴーハム病とリンパ管腫症を分けたところ、リンパ管腫症が42例、ゴーハム病が37例と実数は同じであったが、主治医の診断がリンパ管腫症とされていてゴーハム病であったのが5例、主治医がゴーハム病としていてリンパ管腫症に振り分けられたのが、6例であった。

・発症時年齢：0か月から64歳と全年齢にまたがり、平均が12.6歳で中央値が6歳であった。65例（82.2%）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発症時年齢を比較したが、特に違いはなかったが、1歳未満の発症が17例と多く、リンパ管腫症が14例、ゴーハム病が3例とリンパ管腫症が多かった。（図1 全症例の発症時年齢、図2 各疾患の発症時年齢）

・診断までの期間：0か月から108か月で、平均は9.3か月、中央値は0か月であった。ほとんどが症状を基に、画像や病理検査を行い、診断に至っていた。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り、診断基準、方法を確立するべきである。病名による差は特に認めなかった。

・性別、出身地、家族歴：とくに偏りはなかった（図3 患者の出身地、性別）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、脳出血などがみられた。

### 2) 臨床症状について

・発症時の症状：浸潤臓器と頻度は、骨病変(59.4%)、胸部(46.8%)、血液検査異常(46.8%)、皮膚(22.6%)、腹部(36%)、神経(8%)の順であった。経過中に、骨病変(69.6%)、胸部(64.5%)、血液検査異常(60.7%)、腹部(46.8%)、皮膚(32%)とそれぞれ増加した。神経病変は増加なかった。もともと中枢神経に浸潤せず、頭蓋骨や脊椎に病変があった時に二次的に起こっていた。(図4 発症時および経過中に出現した浸潤臓器の割合)全体と各疾患のそれぞれの割合、比較結果を表1に示す。(表1 全体、疾患毎の病変の割合)

・骨病変はリンパ管腫症が42.8%であったのに対して、ゴーハム病では骨病変は100%であった。反対に胸部病変、腹部病変の頻度はリンパ管腫症と診断された症例の方が頻度の高い傾向があった。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。

骨病変について、リンパ管腫症とゴーハム病との差を解析した。骨溶解、病的骨折はゴーハム病が有意に多く、側彎、四肢短縮は差が無かった。骨溶解病変の特徴として、皮質が欠損するタイプと髄質が溶解するタイプとあり、主治医の診断を基に解析すると、皮質欠損はやはりゴーハム病が有意に多かった。(リンパ管腫症4/14、29%、ゴーハム病30/34、88%:p=0.0001) 反対に骨髓腔内はリンパ管腫症の頻度が高かった。(リンパ管腫症9/14、64%、ゴーハム病4/34、12%:p=0.0005)

溶骨病変の数は全体53例で平均6.0(IQR 1.0-7.0)で、リンパ管腫症は平均7.4(IQR 1.0-142.0)、ゴーハム病は5.7(IQR 1.5-6.6)で有意差はなかった。(図5 骨病変数) 骨病変をAxial skeleton(頭蓋骨、脊椎、肋骨)とAppendicular skeleton(鎖骨、肩甲骨、骨盤、四肢骨)とに分けたところ、全体ではAxial skeletonが38/53(72%)に病変を認め、リンパ管腫症とゴーハム病で差はなかった。Appendicular skeletonでは全体で26/53(53%)に認め、ゴーハム病で有意に多かった。また頭蓋骨、脊椎、肋骨、鎖骨、肩甲骨、骨盤、四肢で分けたところ、統計学的有意差は認めなかったが、ゴーハム病に四肢骨が多い傾向がみられた。また骨病変周囲の軟

部組織にリンパ漏や浮腫を合併する症例を21/53(39.6%)認めたが、ゴーハム病の方が頻度が高かった。(リンパ管腫症1/16%、6%、ゴーハム病20/37、54%:p=0.0016)

・胸部病変は52/79(65.8%)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。乳び胸も含む胸水はゴーハム病では13/37(38%)であったのに対して、リンパ管腫症で30/42(71.4%)であり、高頻度であった(p=0.0016)縦隔病変、心嚢水もリンパ管腫症が頻度が高かったが、心不全、心タンポナーデは双方に差は認めなかった。

・腹部病変は37/79(47%)に認め、リンパ管腫症が有意に多かった。(リンパ管腫症27/42、64%、ゴーハム病8/37、22%:p=0.0001)。腹水は21/79(27%)に認め、リンパ管腫症の頻度が高かった。(腹水:リンパ管腫症17/42、40%、ゴーハム病4/37、11%:p=0.004)脾臓病変(脾腫、脾内腫瘤など)は全体で28/79(35%)で、肝脾腫、消化管出血ともに差が無かった。

・皮膚病変は全体で27/79(34%)でリンパ漏、リンパ浮腫、皮下出血などで分けたが、病名による差はなかった。神経、頭蓋内病変では、4例に髄液漏、髄膜炎を認め、随伴した顔面神経麻痺や難聴などの脳神経症状を認めた。

・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。(凝固異常:リンパ管腫症29/42、69%、ゴーハム病14/37、38%:p=0.007、FDP、D-dimer異常:リンパ管腫症26/42、62%、ゴーハム病13/37、35%、p=0.024、重症血小板減少:リンパ管腫症14/42、33%、ゴーハム病1/37、3%、p=0.0004、DIC:リンパ管腫症8/42、19%、ゴーハム病0、p=0.006)

・骨病変の部位と関連する病変部位を解析した。特に肋骨病変は胸部病変、胸水などに関連していると言われている。その他、鎖骨、肩甲骨、脊椎、骨盤なども同

様に解析したところ、肋骨病変を持つ症例が有意に胸部病変を持っていることがわかった。 $(p=0.004, RR 9.020, 95\% CI 1.27-64.06)$ その他の骨病変と臓器病変の相関で有意なものはない。 (表2 各骨病変の部位と関連する浸潤臓器部位)

・脾臓病変と凝固異常との関連が考えられるため、脾臓病変をもつ症例と持たない症例の凝固異常の相関をみたところ、血小板減少とFDP、D-dimer異常、低フィブリノーゲン血症と相関があった。(血小板減少: $p=0.01$ 、RR 2.65、95% CI 1.319-5.323、FDP、D-dimer異常: $p<0.001$ 、RR 3.17、95% CI 1.641-6.127、低フィブリノーゲン血症: $p=0.002$ 、RR 6.00、95% CI 1.779-20.23) (表3 浸潤臓器部位と各症状との関連性)

・経過中の病変部位の変化について、図6に示す。(図6 病変部位の経過中の変化)発症時より骨、胸部に病変を認めた症例は20例のみで、骨単独は30例、胸部単独は15例であった。最後まで骨単独であったのが20例、胸部のみであったのが8例で、その他は経過中に様々な病変部位を合併していた。これら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慢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。(図7 症状によるグループ分け)

・全症例のKaplan-Meier生存曲線を図8に示す。生存率は53.8%で、死因は全例が胸部病変に関連していた。(図8 全症例のKaplan-Meier生存曲線)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。 $(47.3\% vs 69.2\%, \log\text{-rank test:}P=0.0462)$ 。(図9 診断名別の生存率)胸部病変の有無で比較すると、胸部病変有りの

症例が無しの症例と比較して有意に生存率が低かった。 $(33.0\% vs 100\%, \log\text{-rank test:}P=0.0032)$  (図10 胸部病変の有無による生存曲線)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有意差がなかった。(図11 胸部病変のある各疾患の生存曲線)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。 $(0\% vs 58.5\%, \log\text{-rank test:}P=0.0015)$  (図12 胸部病変の中の骨病変合併の有無によって分けた生存曲線)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。(図13 溶骨病変のタイプおよび溶骨病変を持たない症例の生存曲線)

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。 $(52.1\% vs 53.1\%, \log\text{-rank test:}P=0.4378)$  (図14 脾臓病変の有無による生存曲線)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。 $(27.1\% vs 76.9\%, \log\text{-rank test:}P=0.2041)$  (図15 凝固異常の有無による生存曲線)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 $(39.9\% vs 79.8\%, \log\text{-rank test:}P=0.0139)$  (図16 重症血小板低下の有無による生存曲線)

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命的な症例は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。

・診断について

診断法は画像のみが12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

で診断していた。その所見は統一されたものではなく、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。

#### ・治療について

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74例中34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、70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た。

#### 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ろう。いずれにしても今後、画像や病理学的な解析だけでなく、基礎研究、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。

骨病変は一番頻度が高く、特に溶骨が特徴的であり、溶骨性疾患の重要な鑑別疾患のひとつである。調査例の中には症状はないが、画像上認めた無症候性骨病変（Asymptomatic bone lesions:ABS）もあった。診断的な価値以外に、その後の骨折などを予防するために症状が無くてもABSの検索は重要であると思われた。ゴーハム病の溶骨病変は皮質欠損が特徴的で、病的骨折も多いため、より厳重な管理が必要であろう。胸部病変は予後に関わる重要な症状であるが、無症状であっても、胸部X線で偶然、縦隔や肺門部浸潤影などが見つかった症例もあり、症状が無くとも胸部X線などでスクリーニングするべきである。胸水、乳び胸が多いが、縦隔の病変や、肺実質への浸潤、心嚢水など、その症状は多彩である。原因不明の胸水、乳び胸、心嚢水の鑑別疾患にも挙げられるべきである。腹部病変は脾臓病変と腹水が多く特徴的である。脾臓病変自体は無症状であることが多いが、頻度の高い重要な参考症状となるため、必ず超音波や腹部CTにて検索するべきである。もともと中枢神経には浸潤しないため、神経症状は主に頭蓋骨、頭蓋底病変に関連したもので、これのみ単独では出現しないが、頭蓋骨、脊椎病変のある症例では注意すべき症状である。皮膚へはリンパ漏、リンパ浮腫などをきたし、特にゴーハム病の骨病変の周辺に多く出現しやすい。予後には関わらないが、QOLを著しく低下させ、コントロールが重要である。血液検査の中で、凝固異常が際立って多かった。おそらく病変部位の異常な細胞の増殖によるKasabach-Merritt現象ではないかと考えられるが不明である。

浸潤臓器や症状の解析によってリンパ管腫症とゴーハム病の特徴が浮き彫りとなった。リンパ管腫症は胸部や腹部など全身的なリンパの浸潤がメインとなり、凝固異常も多い。骨病変は髓腔を主とした溶骨を多く認め、反対にゴーハム病は皮質が欠損し進行性である。また

ゴーハム病はリンパ管腫症同様の胸部病変や腹部病変も認められたが、頻度は少なかった。これらの内臓病変はどちらの疾患かを区別することは困難であり、現時点では骨病変の特徴によって、両者を区別するのが最も病態に則した考え方である。しかし、これらの疾患のそれぞれの病態や原因、なぜ予後にも違いがあるかどうかなど不明な点が多く、これらが病理学的あるいは遺伝子などで区別ができると、より本質に迫れるのではないかと考えられた。

胸部病変を持つ症例は予後不良であることは文献でも知られているが、その他の予後不良因子や病態との関連についてはまだよくわかっていない。本研究では凝固異常に着目し解析したところ、重症血小板減少のあった症例で明らかに予後不良であった。しかし本疾患と関連が無くても、重症化した際には凝固異常、DIC、血小板減少が起こる可能性があるため、病態を反映しているといえるかどうかは不明である。

これまでの文献的には肺リンパ管腫症（Diffuse pulmonary lymphangiomatosis: DPL）と呼ばれる病態があり、非常に予後不良と言われている。また最近の海外からの報告で、いわゆるGeneralized lymphatic anomalyの中で、胸部病変や凝固異常などを示し、特徴的な病理所見がある予後不良な1群をKaposiform lymphangiomatosisと呼ばれ注目されている。我々の症例の中の予後不良な群と同じ特徴を示し、おそらく病理学的にも違いがあるのではないかと推測される。これまで世界的にも、リンパ管腫症、ゴーハム病と呼ばれていた症例の中で、このようにbiologyに違いがある群があることが我々の研究でも判明し、これらは積極的な治療が必要と考えられるため、臨床的には区別することが良いと思われた。

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るが、本疾患の病態などの解明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。

本研究だけでなく、患者のアンケートからも長期に診療を必要としている症例が多いことがわかった。骨溶解

のみの患者は致死的ではないが、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。

## 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た。リンパ管腫症とゴーハム病は未だ病因や病態が不明であるが、本研究データを基にさらに研究が進むことが望まれる。（二次調査、臨床研究、遺伝子解析などに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。施設・診療科名を付表の最後に挙げさせて頂きました）

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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).

### 学会発表

1. 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)
2. 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14日 長崎）
3. 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（2013年7月19日 岩手）

4. 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（2013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



(附表)

図1 全症例の発症時年齢

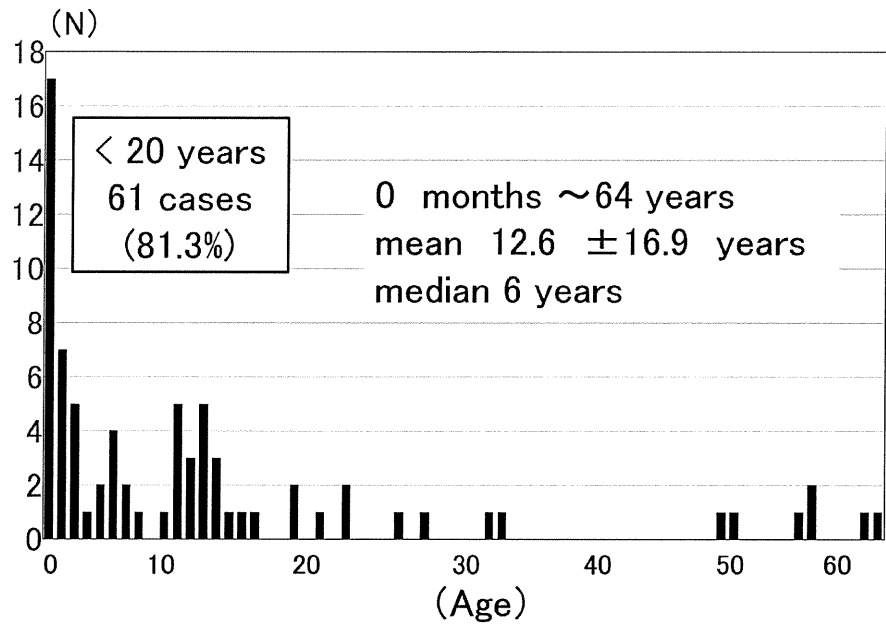


図2 各疾患の発症時年齢

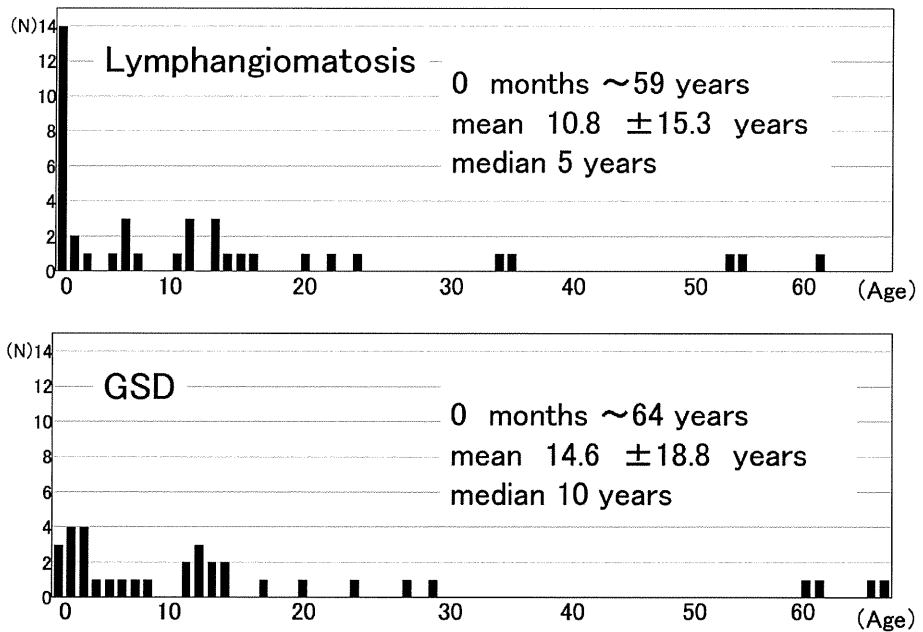


図3 患者の出身地、性別

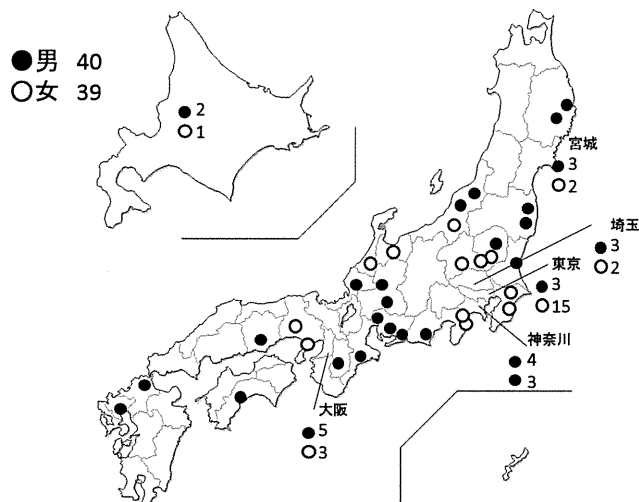


図4 発症時および経過中に出現した浸潤臓器の割合  
(上が発症時、下が経過中に出現した症状の割合)

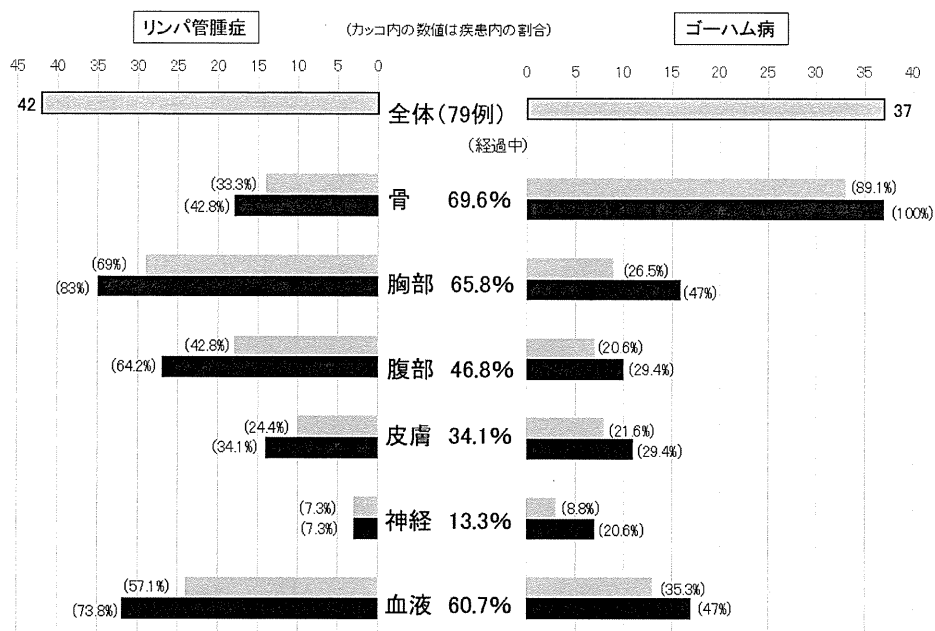


図5 骨病変数

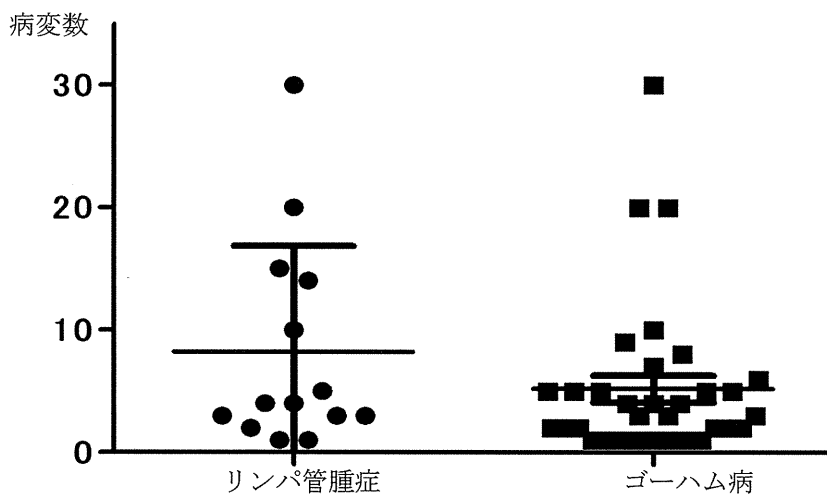


図6 病変部位の経過中の変化

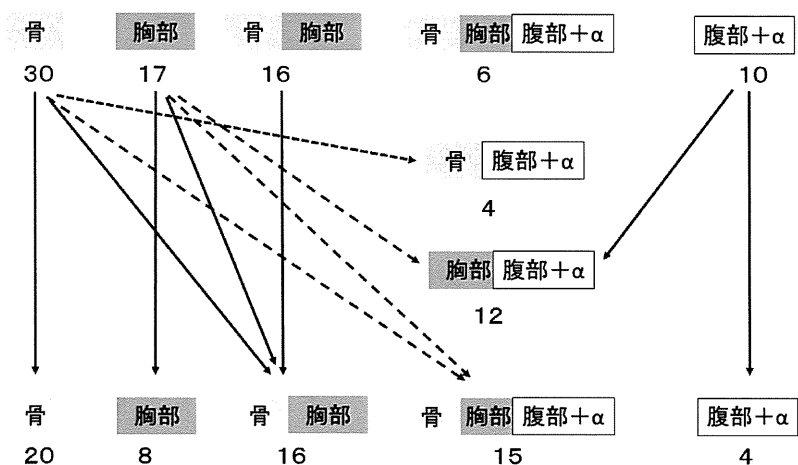


図7 症状によるグループ分け

浸潤臓器			例数	死亡例	グループ
骨	胸部	腹部			
○			17	0	A
○	○		15	3	B
○	○	○	15	0	B
○		○	4	0	B
	○		8	2	C
	○	○	12	9	C
		○	4	0	D

図8 全症例の Kaplan-Meier 生存曲線

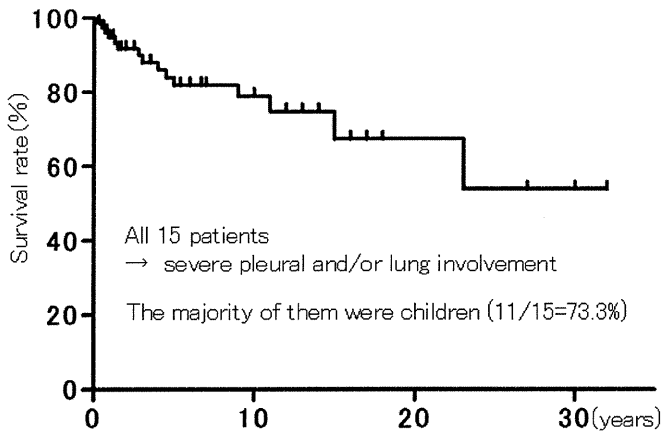


図9 診断名別の生存率

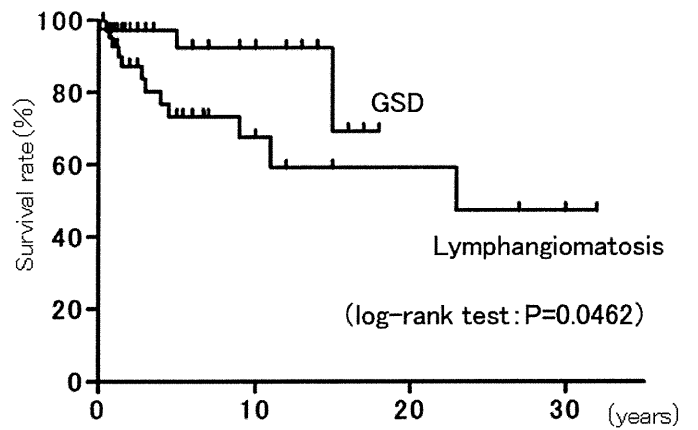


図10 胸部病変の有無による生存曲線

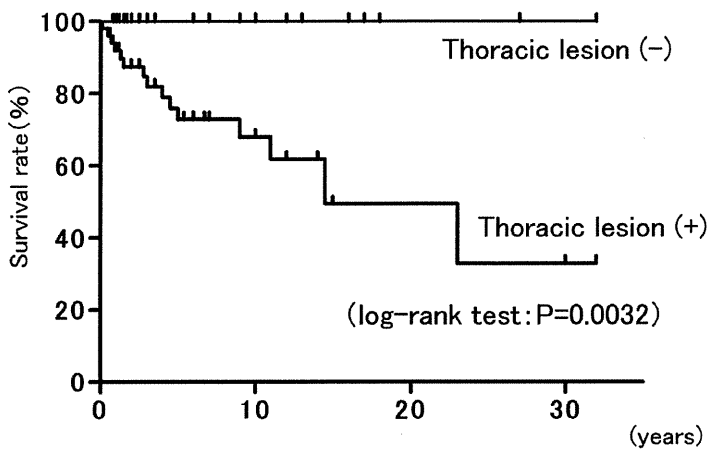


図11 胸部病変のある各疾患の生存曲線

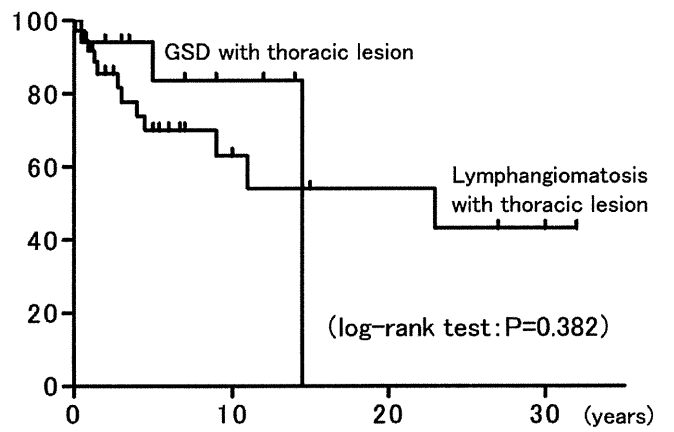


図 12 胸部病変の中の骨病変合併の有無  
によって分けた生存曲線

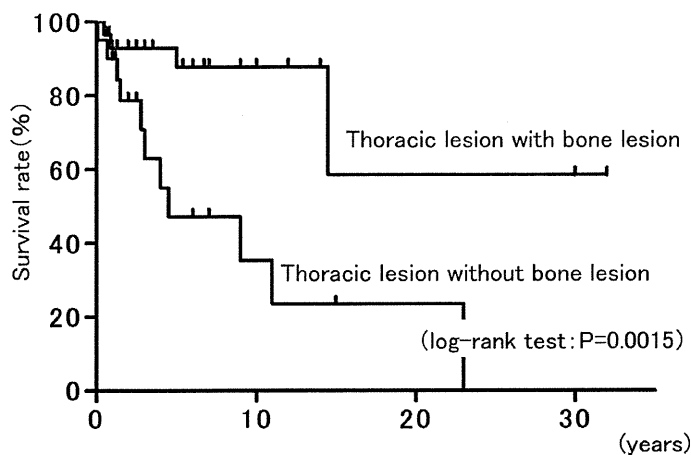


図 13 溶骨病変のタイプおよび溶骨病変  
を持たない症例の生存曲線

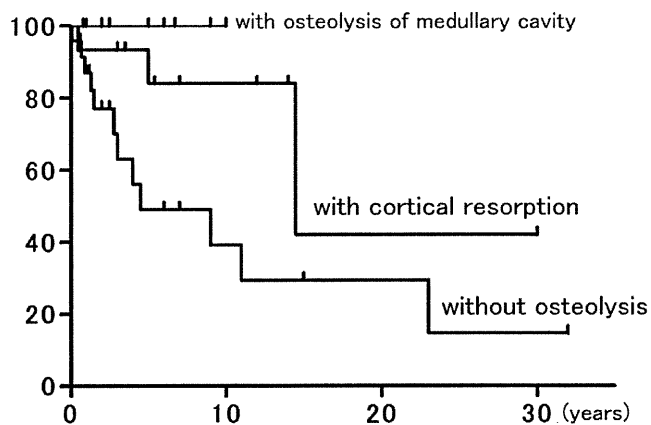


図 14 脾臓病変の有無による生存曲線

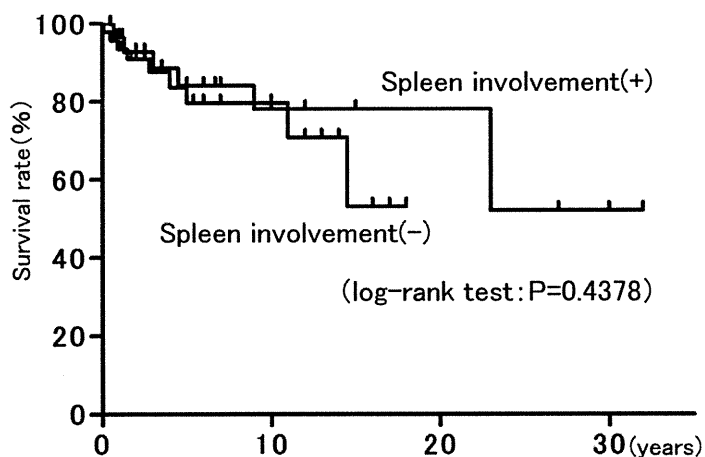


図 15 凝固異常の有無による生存曲線

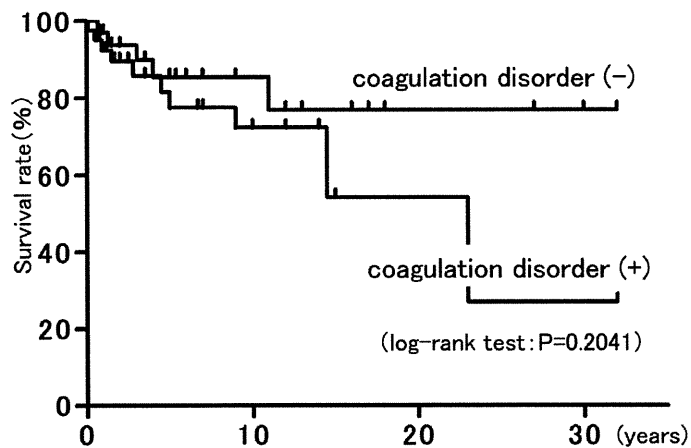


図 16 重症血小板低下の有無による生存曲線

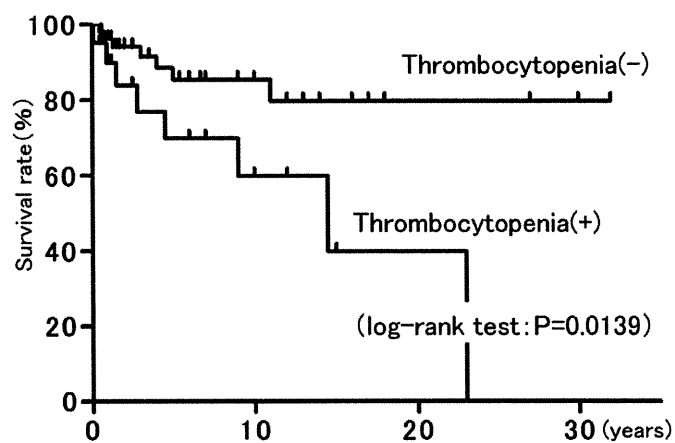


表1 全体、疾患毎の病変の割合

(1) 骨病変

	Total (n=79)	Lymphangiomatosis (n=42)	GSD (n=37)	P value
Bone lesions	55 (70%)	18 (43%)	37 (100%)	<.0001
Osteolysis	53 (67%)	16 (38%)	37 (100%)	<.0001
Pathological fracture	16 (20%)	1 (2%)	15 (40%)	<.0001
Lateral curvature	10 (13%)	4 (10%)	6 (16%)	.502
Leg length discrepancy	6 (8%)	1 (2%)	5 (14%)	.093

(2) 溶骨病変

(Osteolysis lesions)

	Total (n=53)	Lymphangiomatosis (n=16)	GSD (n=37)	P value
Soft tissue infiltration	21 (40%)	1 (6%)	20 (54%)	.0016
Number of bones involved (median) (IQR)	6.0 (1.0-7.0)	7.4 (1.0-12.0)	5.7 (1.5-6.6)	0.466
<b>Axial skeleton</b>	38 (72%)	12 (75%)	26 (70%)	1
Skull	13 (25%)	2 (13%)	11 (30%)	.298
Spine	24 (45%)	9 (56%)	15 (41%)	.1372
Rib	11 (21%)	3 (19%)	8 (22%)	1
<b>Appendicular skeleton</b>	26 (49%)	4 (25%)	22 (59%)	.035
Scapula, clavicle	4 (8%)	1 (6%)	3 (8%)	1
Pelvis, ilium	11 (21%)	3 (19%)	8 (22%)	1
Four limbs	21 (40%)	3 (19%)	18 (49%)	.066

(3) 胸部病変

	Total (n=79)	Lymphangiomatosis (n=42)	GSD (n=37)	P value
<b>Thoracic lesions</b>	52 (66%)	34 (81%)	15 (41%)	<.0001
Pleural effusion (chylothorax)	43 (57%)	30 (71%)	13 (35%)	.0016
Mediastinal lesion	18 (23%)	16 (38%)	4 (11%)	.0009
Cardiac effusion	14 (18%)	12 (29%)	3 (8%)	.0081
Heart failure	4 (5%)	4 (10%)	1 (3%)	.119
Cardiac tamponade	2 (3%)	2 (5%)	0	.496

(4) 腹部病変

	Total (n=79)	Lymphangiomatosis (n=42)	GSD (n=37)	P value
<b>Abdominal lesions</b>	37 (47%)	27 (64%)	8 (22%)	.0001
Spleen involvement	28 (35%)	17 (54%)	10 (27%)	.241
Ascites fluid	21 (27%)	17 (40%)	4 (11%)	.004
Splenohepatomegaly	5 (6%)	3 (7%)	2 (6%)	1
Gastrointestinal hemorrhage	2 (3%)	2 (5%)	0	.498

## (5) 皮膚病変

	Total (n=79)	Lymphangiomas (n=42)	GSD (n=37)	P value
Skin lesions	27 (34%)	14 (33%)	13 (35%)	1
Lymphorrhea	7 (9%)	4 (10%)	3 (8%)	1
Lymphedema	16 (20%)	7 (17%)	9 (24%)	.575
Subcutaneous bleeding	7 (9%)	4 (10%)	3 (8%)	1

## (6) 神経病変

	Total (n=79)	Lymphangiomas (n=42)	GSD (n=37)	P value
Neurological disorder	4 (5%)	0	4 (12%)	.038
Spinal fluid leakage	4 (5%)	0	4 (12%)	.038
Meningitis	4 (5%)	0	4 (12%)	.038
Facial palsy	2 (3%)	0	2 (6%)	.202
Deafness	2 (3%)	0	2 (6%)	.202
Cerebral stroke	1 (1%)	0	1 (3%)	.453

## (7) 血液検査異常

	Total (n=79)	Lymphangiomas (n=42)	GSD (n=37)	P value
Abnormal laboratory values	49 (62%)	30 (71%)	19 (51%)	.103
Coagulation disorder	43 (54%)	29 (69%)	14 (38%)	.007
Elevated FDP / D-dimer	39 (49%)	26 (62%)	13 (35%)	.024
Thrombocytopenia (less than $10 \times 10^9$ cells/l)	15 (19%)	14 (33%)	1 (3%)	.0004
Low fibrinogen (less than 150 mg/dL)	7 (9%)	6 (14%)	1 (3%)	.114
DIC	8 (10%)	8 (19%)	0	.006

表 2 各骨病変の部位と関連する浸潤臓器部位

Bone lesion	Visceral involvement	P value	RR	95%CI
Rib	Thoracic	.004	9.020	1.27 - 64.06
	Abdominal	1	0.938	0.523 - 1.684
Scapula, clavicle	Thoracic	.315	1.489	1.264 - 1.755
	Abdominal	.660	1.309	0.613 - 2.795
Spine	Thoracic	.790	0.937	0.650 - 1.351
	Abdominal	.805	0.927	0.543 - 1.580
Pelvis, ilium	Thoracic	.480	1.238	0.865 - 1.772
	Abdominal	.203	1.455	0.937 - 2.257

表3 浸潤臓器部位と各症状との関連性

		P value	RR	95%CI
Spleen	Coagulation disorder	.096	1.45	0.974 - 2.157
	Thrombocytopenia	.010	2.65	1.319 - 5.323
	Elevated FDP/D-dimer	<.001	3.17	1.641 - 6.127
	Low fibrinogen	.002	6.00	1.779 - 20.23
	DIC	.088	2.94	0.943 - 9.150
Thoracic	Spleen	.314	1.50	0.739 - 3.045
	Ascites fluid	.134	2.58	0.785 - 8.503
	Coagulation disorder	.006	2.29	1.179 - 4.432
Pleural effusion	Ascites fluid	.034	2.791	1.023 - 7.615
	Coagulation disorder	.159	1.435	0.910 - 2.263

【二次調査、臨床研究、遺伝子解析に御協力頂いた施設・診療科】(順不同)

旭川医科大学小児科、産業医科大学小児科、嬉野医療センター小児科、埼玉医科大学小児科、成田赤十字病院小児科、天使病院小児科、横浜市立病院形成外科、国立成育医療研究センター総合診療部、嬉野病院小児科、群馬大学小児外科、整形外科、東京医療センター救命救急科、愛知県コロニー小児外科、東北大学整形外科、放射線科、静岡県立こども病院小児外科、刈谷豊田病院整形外科、横浜市立みなと赤十字病院呼吸器内科、淀川キリスト教病院小児外科、大阪労災病院小児科、島根大学小児科、金沢医科大学小児外科、りんくう総合医療センター小児科、大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科、久留米大学小児外科、春日井市民病院小児科、大阪府立母子保健総合医療センター整形外科、昭和大学横浜北部病院呼吸器センター外科、札幌医科大学整形外科、新潟大学小児科、京都府立医科大学小児外科、さいたま市立病院小児外科、済生会川口病院小児科、埼玉小児医療センター血液腫瘍科、東京都立大塚病院新生児科、岐阜市民病院、聖路加国際病院小児科、小児外科、岡山大学小児科、東京大学小児科、鳥取大学小児科、松坂中央総合病院小児科、岐阜県総合医療センター小児科

疾患関連の遺伝子解析に御協力頂きました東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野の青木洋子先生、新堀哲也先生に深謝致します。

## 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 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

リンパ管腫症およびゴーハム病の診断基準および治療指針を作成するため、全国調査で得られた臨床検査および治療についてのデータベースを作成した。

診断のために全例が画像検査もしくは病理検査を行っていた。用いられていた検査は単純X線、CT、MRIなどルーチンで行うものが主で、骨病変は特徴的な骨溶解や皮質欠損、病的骨折、胸部病変は縦隔浸潤、胸水などを認めた。その他、血液検査にて凝固異常、血小板数低下を認めた。骨シンチグラフィ、リンパ管造影、PET検査などを行っている症例もあったが、補助的な検査であった。病理検査では、腫瘍病変や骨病変などから血管およびリンパ管内皮細胞の拡張や増殖を認め、悪性疾患などを除外して最終的に確定診断されていた。

治療は内科療法としては、インターフェロンの他、ステロイド、プロプラノロール、ビスフォスフォネート、オクトレオチド、抗癌剤など様々使用され、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。栄養療法は有効性がほとんどなかった。放射線治療は症例が少なく、照射量もばらつきがあるが、有効であった症例もみられた。

これらの結果を基に、今後、診断基準と治療指針を作成する予定である。

### 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  
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

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。

本疾患は社会的認知度が低く、また症状や検査所見が特異的で無い場合も多く、診断が困難である。他の骨溶解性疾患、例えば、ランゲルハンス組織球などに誤診されている症例も少なからず存在している。したがって、本疾患に特徴的な臨床症状と検査所見を抽出し、診断基準を作成することが本研究の目的である。またこれまでの症例の治療法より、より有効性の高い治療を抽出し、治療指針を作成することを目的とする。

### A. 研究目的

リンパ管腫症(lymphangiomatosis)は、中枢神経系を除く軟部組織や骨、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、致命率が高い。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)とは異なっているが、明確な診断基準などはない。

### B. 研究方法

「リンパ管腫症・ゴーハム病の全国調査」にて得られた情報を基に、以下の項目をまとめた。



- ① 確定診断に用いた検査法
- ② 血液検査：異常であった項目、特徴
- ③ 画像検査の種類、その所見、その他の生理機能などの検査所見
- ④ 病理検査の所見、使用された免疫染色法
- ⑤ 内科療法：種類、量、有効性など
- ⑥ 栄養療法：種類、量、有効性など、支持療法について栄養療法：種類、量、有効性など
- ⑦ 外科療法：種類、量、有効性など
- ⑧ 放射線治療：場所、量、有効性など

検査所見に関しては、記載されたとおりにまとめた。記載がないものに関しては省いた。治療の有効性に関しては、臨床症状および検査データによって主治医に判断して頂いた。

◎ 著効（その治療によって明らかに改善、寛解状態となった。腫瘍サイズ、もしくは改善率が50%以上）

○ 有効（ある程度の効果があったが、寛解とはなっていない。腫瘍サイズ、もしくは改善率が10~50%）

△ 反応あり、やや有効（やや症状の改善を認めたが、有効までとはいえない。改善率が0~10%）

× 不変（その治療による症状の改善を認めなかった。改善率0%）

? 判断できない（その治療によって、症状が改善したか、していないか判断できない場合）の4段階（+不明）に分類した。

### C. 研究結果

#### ①確定診断に用いた検査法

65例は画像と病理にて診断、14例は画像のみで診断されていた。病名で分けると、リンパ管腫症は病理と画像が40例、画像のみは5例、ゴーハム病は病理と画像が35例、画像のみは7例で疾患での差はなかった。画像のみで診断されている症例は手術不能であったか、画像が典型的で十分診断可能であった。

#### ②血液検査：異常であった項目、特徴

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。

#### ③画像検査の種類、その所見、その他の生理機能などの検査所見

用いられていた検査は、単純X線79例(100%)、CT検査79例(100%)、MRI74例(94%)、リンパ管シンチ9例(12%)、PET3例(4%)、リンパ管造影、骨シンチ、脳槽シンチ2例(2.6%)、Gaシンチ、Tc-HSAシンチ(消化管タンパク漏出シンチ)1例(1.3%)であった。

骨病変は主に単純X線、CT、MRIで診断されているが、特徴的な溶解像、透亮像を示した。多くは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、骨全体に拡がっていた。骨皮質が菲薄化し完全に消失するか、皮質まで到達せずに髄腔内で留まっている例も多かった。骨が変形し、萎縮や病的骨折を起こすが、関節破壊は無く、連続性に進展した。MRIで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が、骨溶解部はT1強調画像で低信号もしくは高信号、T2強調画像で高信号、辺縁などに造影効果を認める症例もあった。骨シンチでは骨欠損像、病変部位に軽度の取り込みを認める例もあった。

胸部病変は単純X線写真とCT、MRIで評価され、全身的にリンパ管シンチやPETを行われている症例もあった。X線では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や胸水貯留、心嚢水貯留などを認めた。CTでは胸水貯留の他、気管支血管束や小葉間隔壁の肥厚や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していた。間質浮腫や肺胞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った。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。リンパ管シンチグラフィーでは縦隔、胸水などに異常集積する症例もみられた。PETは集積のみられる症例はなかった。

その他の生理機能などの検査では、呼吸機能検査で、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った。また腹部病変では超音波にて脾臓内に単発もしくは多発性嚢胞性病変、脾腫を認めた。

#### ④病理検査の所見、使用された免疫染色法

病理では、38例が腫瘍病変、23例が骨病変を生検、摘出し、用いていた。また脾臓4例、胸水2例、胸膜2例、肺1例、心膜1例も用いていた。

病理診断はレポート上、リンパ管腫症とはっきりと診断されている症例から、リンパ管腫の疑いや、リンパ管奇形など、ばらつきがあり、総合的に主治医が診断されていると考えられた。

腫瘍病変では、拡張したリンパ管と血管が増殖しているという所見が多かった。骨病変も、不整形に拡張したリンパ管の増生の増生、線維性肉芽組織、リンパ管の骨浸食と表現され、破骨細胞の増生や悪性所見が無いことが共通した特徴であった。免疫染色ではD2-40 (Podoplanin、リンパ管内皮細胞マーカー)を16例が使用し、他はCD34(細胞膜貫通型シアル化糖蛋白、血管内皮細胞マーカー)9例、CD31(血小板に存在する細胞接着分子、マクロファージ、血管内皮細胞)9例であった。他はリンパ管脈管筋腫症の診断に用いられるSMA ( $\alpha$ -smooth muscle actin)、HMB45が1例、Prox-1(リンパ管内皮前駆細胞)、抗Estrogen receptor(ER)抗体、抗Progesterone receptor抗体なども使用されていた。

#### ⑤内科療法:種類、量、有効性など

内科療法は51例に行われており、リンパ管腫症が28例、ゴーハム病は23例であった。

骨病変では、インターフェロン(IFN)21例、ビスフォスフォネート16例、ステロイド8例、プロプラノロール4例、抗癌剤3例(ビンクリスチン、シクフォスファミド、多剤併用化学療法)、ビタミンD3例、ジアスルフォン、カルシトニン1例であった。投与量や薬剤などは様々で、IFNはほとんどが $\alpha$ を用い、通常のIFN $\alpha$ (イントロンA、スミフェロン)もしくはペグインターフェロン $\alpha$ 2b(ペグイントロン)で、投与量は肝炎の量もしくは最大量に準じていた。ビスフォスフォネートはアレディアを用いている施設が多かった。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。(付表1)

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、ステロイドが21例、プロプラノロールが20例、IFNが19例、オクトレオチド5例、抗癌剤(ビンクリスチン、多剤併用化学療法)3例、抗凝固療法2例、抗ヒスタミン薬(アレジオン)2例、ベバシズマブ、サリドマイド、利尿剤1例であった。投与量や種類は骨病変とほぼ同じであった。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。(付表2)

#### ⑥栄養療法:種類、量、有効性など、支持療法について

栄養療法は24例に行われ、リンパ管腫症19例、ゴーハム病5例であった。胸水、腹水貯留に対する脂肪制限が主であった。低脂肪、脂肪制限が18例、絶食、完全静脈栄養が12例、中鎖脂肪酸が6例、水分制限が1例であった。具体的な指示に関しては調査できていないが、有効であった症例はほとんどなかった。支持療法は記載があった範囲で、輸血(RCC、PC)15例、ガンマグロブリン12例、アルブミン6例などであった。重症化した際などに使用した可能性が高く、それぞれについては検討していない。

#### ⑦外科療法:種類、量、有効性など

骨病変に対する外科的治療は、病巣搔把や切除が11例、整復固定、人工骨、髓内釘、除圧などの整形外科的処置が8例、硬化療法が4例(OK432)、頭蓋底修復などの脳外科的手術が2例であった。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。(付表3)

胸部、腹部など全身病変に対する外科療法としては、穿刺28例(胸腔穿刺17例、腹腔穿刺8例、心嚢穿刺3例)、病巣搔把、切除が15例、硬化療法、癒着術13例、胸管結紮術4例、経カテーテル的肝動脈塞栓術2例であった。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。（付表4）

#### ⑨ 放射線治療：場所、量、有効性など

骨病変は4例、胸部病変は7例、腹部病変は2例であった。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。（付表5）

#### D. 考察

本研究の最終的な目的は、「診断基準作成と治療指針作成」であるが、本疾患に関しては世界的にも存在せず、また症例も少ないため、まず全国調査の結果から診断に用いられた検査や所見、また治療内容についてまとめた。主治医らはこれまでの文献や治療経験を基に、様々な除外診断を行い、最終的に本症と診断されたと推定されるが、社会的認知度が低く、通常の医学書にはほとんど記載がないため、苦慮されたことと改めて感じた。また国内にもまだ診断に至っていない症例も多く存在する可能性もあり、本研究がそれらの診療の一助となればと考える。

診断の根拠となった検査のみ抽出すると、現時点では特別な画像診断モダリティは必要とせず、通常の診療でほぼルーチンで行う検査で診断は可能ではないかと思われる。病理検査においては血管、リンパ管などの変化や免疫染色で診断されているが、はっきりと根拠を示すことが出来ず、あいまいな答えにならざるを得ず、最終的には除外診断とされている症例も多い。本疾患の病態、病因の理解が進むことでさらに有用なマーカーや所見が判明する可能性がある。

内科的治療に関しては、十分なエビデンスがある治療は現時点で存在しないため、文献などを参考に治療を行っている。主治医の判断であるが、有効性を認めた症例もあり、この結果を基に現時点で治療指針を作成することは可能であると思われる。しかし、インターフェロンを始めとするほとんどの薬剤が保険適応外使用であり、これらの治療薬が使用可能となることが望まれる。外科

的治療に関しては、根治的ではなく対症療法である場合が多いが、本疾患をコントロールするために必要な手段である。栄養療法は胸水、腹水コントロールのためによくなされる治療法であるが、残念ながらほとんど効果が得られていない。放射線治療は多くの文献報告があるが、今回の調査においても有効であった症例が多かった。しかし、一番問題となる胸部病変には有効例が少なかった。小児例が多いため、合併症も重要な問題である。

また本研究結果とこれまでの文献などを基に、診断基準案、重症度分類案を作成した。今後、さらに検討していく。

#### E. 結論

本研究によって、国内の症例の診断に至った検査とそれぞれの治療法についてまとめることができた。これを基に、診断基準および治療指針を作成していく予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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）．

##### 学会発表

1. 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）

2. 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