

201324092B

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 24、25 年度 総合研究報告書

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) リンパ管腫症とは

リンパ管系疾患（特に胸部に発生する）の臨床的、病理学的特徴、鑑別点

リンパ管腫症全国一次調査票、リンパ管腫症 二次調査個人票

リンパ管腫症、ゴーハム病 診断基準・重症度分類案

II. 疾患概要----- 37

III. 班員名簿----- 38

IV. 班会議、プログラム----- 39

V. 分担研究報告

1. リンパ管腫症、リンパ管奇形に対する新規治療開発に関する研究

分担研究者：小関道夫 ----- 43

2. 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法について

分担研究者：近藤直実 ----- 46

3. 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----- 49

4. 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 ----- 53

5. 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 ----- 67

6. 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 ----- 74

7. 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----- 78

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 85

VII. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 89

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 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 助教

研究要旨

リンパ管腫症は、全身、特に肺や縦隔にリンパ管組織が異常増殖し、窒息や感染症により死に至る非常に稀な原因不明の予後不良疾患であるが、症例報告以外は国内にまとまった報告はない。本研究の目的は、(1)本疾患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、(2)診断、治療指針の作成、新規治療の開発、である。

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%) の回答を得て、35 施設から 79 例の情報を提供頂いた。リンパ管腫症が 42 例、ゴーハム病が 37 例で 8 割が小児期までに発症していた。症状は多彩で、死亡した 15 例の死因は全て胸部病変に関連していた。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。治療は症状に応じた外科的治療が主で、栄養療法や内科療法なども行われていたが、有効なものは少なかった。治癒率は 2.5% と低く、患者の約 6 割は入院加療を必要とし、9 割が継続的な診療を必要とした。診断に苦慮している症例も多く、全国調査結果を基に、画像検査、病理組織所見による「リンパ管腫症(ゴーハム病)診断基準案」を作成した。

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。臨床的にリンパ管腫と鑑別が重要であり、リンパ管腫の診断基準を作成した。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。

社会的認知度の向上および情報公開のため、「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ホームページを開設した。「小児がん相談窓口」「リンパ管腫・リンパ管疾患相談窓口」を開設し、全国から相談を受けている。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、その中で患者アンケートを行った。

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(Lymphangiomatosis)は希少難治性疾患で、中枢神経系を除く骨、肝臓、肺などにリンパ管組織が異常増殖する原因不明の疾患である。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Staut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Heffezが最初に提唱している。Heffez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。

1990年代の報告では世界で約200例程度とされていたが、国内からは症例報告程度で疫学的データもない。原因不明で診断困難例が多く、治療法も確立されていない。本研究の目的は、(1)本疾患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、および(2)診断、治療指針の作成、新規治療の開発である。

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」「ゴーム病」と診断されている症例の有無を調査する。一次調査で症例が有り、回答可能と答え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スクに依頼し、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てレビューする。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公表、承認を得る。

(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閲覧可能な病理標本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。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。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(平成 26 年 4 月 メルボルン)にて発表の予定である。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。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（表在型と腫瘤型、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 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 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。

・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。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で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。

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た。

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:

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、経時的变化、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（第102回日本病理学会総会）。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）

(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分類した。

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、髓内釘、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つた。胸部は主に縦隔に10Gy照射することが多く、胸壁に病変があつ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例と有効性が高かつたが、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細胞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4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、最新の情報などを交換した。（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」という患者家族が作成された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、皺が出現し柔らかくなった。経時的に症状は改善し、全症例の大きさのVASは12週時平均-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瘍型で分けると、反応良好の表在型は10例、腫瘍型は8例、反応不良群の表在型は1例、腫瘍型は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 μ g/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 μ g/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を集計し解析されたことは、世界でもほとんどない。臨床的な特徴や画像診断、病理学的所見をさらに検討し、その特徴を公表する。本研究は主治医に対するアンケートを用いた後方視的解析であり、診断法や治療効果の判定などのデータにばらつきがある。データが十分残っていない症例や症状が無い臓器、例えば脾臓や凝固異常などは検索されていない症例も含まれており、これは本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たことがわかった。致死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死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、重症度分類を作成し、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その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. Ozeki M, Fukao T, Kondo N: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med*. 364, 1380-2 (2011).
2. Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T, Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y: Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach- Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society* 54, 285-287 (2012).
3. 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).
4. 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).
5. 藤野明浩. リンパ管腫(リンパ管奇形)の診断・治療戦略. *PEPARS* 71, 血管腫・血管奇形治療マニュアル 11, 68-77 (2012).
6. 藤野明浩 リンパ管腫. *小児科診療* 75, 207-212 (2012).
7. 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).
8. 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).
9. 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議) (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 欧州小児外科学会議)(平成25年6月5-8日、ライプツヒ、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)
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(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、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 (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」

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

patients/consultation_lymph.html

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)、ゴーハム病(Gorham-Stout 病)とは

1. 概要

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す。血管やリンパ管が単発もしくは多発性に骨に浸潤するゴーハム病という病気も類似した疾患と考えられています。本邦において症例報告はなされていますが、正確な患者数は把握されておりません。また発症要因などに関してもわかっていません。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ですが、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、多くは致命的です。また骨に浸潤し、疼痛や骨折も起こします。これらは外科療法や内科療法(インターフェロン、化学療法など)を行いますが、非常に難治です。

2. 疫学

現時点では、国内での症例数の詳細は不明です。小児、若年者に多く、ほとんどが 20 歳までに発症すると言われています。

3. 原因

リンパ管系の異常発生による稀な新生物であると考えられています。原因はほとんど明らかになっていません。またリンパ脈管腫症(Lymphangiomyomatosis, LAM)など、類似したリンパ管系疾患もあり、混同や誤診されることが多いです。血管やリンパ管が単発もしくは多発性に骨に浸潤するゴーハム病も類似した疾患として知られており、リンパ管腫症と同様に乳び胸を合併し、共通した点が多いです。これらの病気の根本的な原因は不明であり、さらに研究が必要です。

4. 症状

症例の 75%が多臓器に浸潤を認めます。症状は腫瘍の浸潤部位によります。主な症状としては、胸水、乳び胸による息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦です。また骨病変による疼痛、病的骨折、脊椎神経の障害などがあります。胸水が貯留すると、多くは致命的となり、特に小児例は予後不良と言われています。

5. 合併症

前述の通り、胸水、乳び胸、腹水、骨折、皮膚病変、熱、内出血、気道閉塞、呼吸障害、局所の感染症、リンパ浮腫などがあり、特に胸水は致命的となります。

6. 診断方法

最も多い浸潤臓器は骨と肺です。そのため、原因不明の溶解性骨病変と乳び胸がある症例は本疾患を疑う必要があります。骨病変は全身のどの骨でも起こると言われ、X 線では溶解性骨病変、病的骨折などの所見があります。他の疾患と鑑別するために MRI 検査が有用です。肺病変は高分解能 CT スキャンが有用で、縦隔、肺門軟部組織のびまん性の液貯留や小葉間中隔肥厚、すりガラス陰影、胸水などが検出されます。最終的には、骨病変などの病理組織から拡張したリンパ管内皮細胞を同定することによって確定診断が可能です。最近では、免疫染色法で D2-40、LYVE-1、Prox-1 といったリンパ管内皮細胞に特異的なマーカーを使用します。また縦隔、肺、肝臓や脾臓など様々な臓器に浸潤することがあるため、疑われた場合は全身検索が必要です。

7. 治療法

残念ながら、標準的治療はありません。局所病変に対しては、外科的切除や放射線治療、硬化療法が選択となります。胸水に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、胸腔腹腔シャント、放射線治療などを行いますが、治癒困難なことが多いです。また、高カロリー輸液、中鎖トリグリセリド、高タンパク食を行ったり、化学療法、インターフェロン α 2b 療法、放射線治療、サリドマイド、プロプラノロールなどの治療報告もありますが、治療効果は限られており、確立された治療法はありません。

リンパ管系疾患(特に胸部に発生する)の臨床的、病理学的特徴、鑑別点

	リンパ管腫症 (Lymphangioma tosis)	リンパ管腫 (Lymphangioma) リンパ管奇形 (Lymphatic malformation)	リンパ管拡張症 (Lymphangiectasis)	リンパ異形症候群 (Lymphatic dysplasia syndrome)
発症年齢	新生児は稀。多くは20歳までに発症	小児(90%は2歳未満)	Primary:新生児 Secondary:多くは小児期	成人(20歳以上が最も多い)
性差	なし	なし	男>女	女>男
自然歴	肺病変(胸水など)は予後不良。骨病変、軟部組織浸潤のみであれば予後良好。	自然寛解はない。サイズの変化はしばしば二次感染に関係している	Primary:重症肺障害は致死性。 Secondary:重症度は誘発因子に依存する	胸部病変、胸水、気管支拡張症を繰り返す。予後は気管支拡張症の重症度による。
胸部病変の兆候	縦隔、肺、胸壁のリンパ管腫。胸水、乳び胸をよく認める。	縦隔腫瘍、気管支内、肺内腫瘍、胸水、心のう水	Primary:肺リンパ管びまん性浸潤。 Secondary:慢性リンパ管閉塞による肺内リンパ管拡張	乳び胸、乳び心のう水、気管支拡張症
病理学的特徴	複雑に吻合したリンパ管の増殖	管腔、嚢胞状のリンパ管上皮性の良性増殖。周囲に多彩な間質系組織を認める。	拡張した肺内のリンパ管 (数は増えていない)	慢性胸水、線維化、拡張したリンパ管
治療	食事療法、胸腔穿刺、外科療法 硬化療法、内科療法など	外科的切除、硬化療法など	食事療法など	食事療法、胸腔穿刺など

(Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1037-1046, 2000 など参考)

リンパ管腫症全国調査（一次調査票）

本調査票は実態把握にのみ使用し、個人情報には目的以外には利用いたしません。

以下の各質問につきまして、ご回答をお願いいたします。

貴施設名：

記載者氏名：

記載年月日：平成 24 年 月 日

E-mail：

1. 2000 年以降貴施設で診療されたリンパ管腫症もしくは Gorham-Stout 病 の患者様が
おられますか？（疑い症例も含めてお答え下さい）

はい ・ いいえ

“はい”とお答え頂いた場合、二次調査にご協力頂けますか？

はい ・ いいえ

2. 2000 年以降貴施設で診療された小児リンパ管異常疾患の患者様が
おられますか？

（小児リンパ管異常疾患とは、リンパ管腫症以外に、リンパ管拡張症、リンパ異形症候群、
リンパ管形成不全、腸リンパ管拡張症、CLOVES 症候群、Klippel-Trenaunay 症候群、
Blue-Rubber-Bleb Nevus 症候群、Proteus 症候群、Maffucci 症候群、Noonan 症候群などに
合併した乳び胸やリンパ管異常、特発性乳び胸、乳び腹水などです。）

（ここでは、いわゆるリンパ管腫、二次性リンパ浮腫は除きます。）

はい ・ いいえ

“はい”とお答え頂いた場合、二次調査にご協力頂けますか？

はい ・ いいえ

ご協力ありがとうございました。

返信締切り：平成 24 年 10 月 22 日

問い合わせ先
岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 小関 道夫
〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1
TEL: 058-230-6386 FAX: 058-230-6387
E-mail: michioo@gifu-u.ac.jp

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)、Gorham-Stout 病(GSS) 第二次調査個人票

貴施設名： _____ 診療科： _____
 記載医師氏名： _____ E-mail： _____

(提出方法について)

本用紙に直接記入後、同封致しました返信用封筒にて、あるいはメールに添付致しました Word ファイル、PDF ファイルにてご回答をお願い致します。画像検査所見、病理検査所見、経過などは別紙にて添付頂いても構いません。その際は、患者名、生年月日などの患者情報は省いて頂きますよう、よろしくお願い致します。可能であれば、画像などが含まれた学会発表スライドなどの PowerPoint ファイルを添付して頂けると幸いです。

(診断病名について)

リンパ管腫症と Gorham-Stout 病は、非常に似た病態で、厳密に区別することは困難です。中には、どちらの病名を付けるか、判断に迷う症例も御座います。その場合は、貴施設における診断名(患者さんに説明されていた診断名)でお願い致します。

該当するものをチェック、もしくは語句を入力してください。

診断名 (貴施設における診断)							
<input type="checkbox"/> リンパ管腫症 <input type="checkbox"/> Gorham-Stout 病 <input type="checkbox"/> 疑い例/診断困難例							
症例 No. (貴施設内で複数の患者がみえる場合、番号を割り振って下さい)							
<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 ()							
基礎情報							
生年月	西暦	年	月	性別	男 女	出生地	都・道・府・県
発症年月	西暦	年	月	貴施設初診年月		西暦	年 月
診断した医療機関	貴施設 他施設 ()			確定診断年月		西暦	年 月
関わっている診療科	<input type="checkbox"/> 小児科 <input type="checkbox"/> 小児外科 <input type="checkbox"/> 内科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 皮膚科 <input type="checkbox"/> 放射線科 その他 ()						

家族歴 (3親等内)	1) リンパ管腫症の家族歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
	2) 腫瘍性疾患、希少疾患などの家族歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
既往歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()

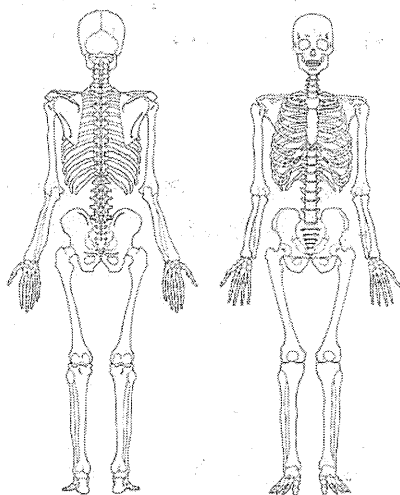
1、発症時の臨床症状、検査異常所見について

発症時（②本症として、最初に症状が出現した時。貴院ではない、あるいは診断に至っていないくても、問題ありません）にあった病変の症状、所見を全てチェックし、下の欄に病変部位、詳細な所見などを可能な範囲で御記載願います。検査異常のみの場合もその所見を記載して下さい。

本症に関連のあると考えられる病変のみで結構です。

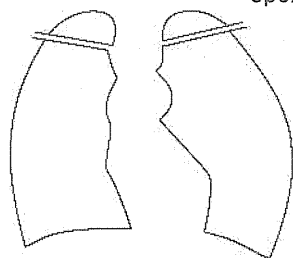
1、骨病変（頭蓋骨含む）（ あり なし）
 骨痛 病的骨折 骨変形 側弯 骨溶解 四肢短縮 画像検査異常のみ
 その他（ _____ ）

病変に該当する部位を下図で記して下さい



2、胸部、肺、縦隔病変（ あり なし）
 呼吸困難 胸痛 背部痛 喘鳴 咳 息切れ 痰 血痰 喀血 画像検査異常のみ
 胸水 乳び胸 心のう水 肺出血 心不全 不整脈
 その他（ _____ ）

主となる病変部位： 縦隔 肺門 気管支（主気管支まで） 肺野 胸腔内
 心臓（心のう水、心膜など）
 SpO2（ _____ %）、呼吸機能検査の結果など



胸部 X 線写真

3、腹部病変（肝臓、脾臓、膵臓、腎臓など）（ あり なし）
 腹痛 下痢 腹部膨満 肝腫大 黄疸 脾腫大 腹水 画像検査異常のみ
 その他（ _____ ）

主となる病変部位： 肝臓 胆道系 脾臓 膵臓 腎臓 膀胱、尿路系 後腹膜
 腸管膜 腸管（大腸、小腸） 大網

4、皮膚病変 (<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし)					
<input type="checkbox"/> 皮疹 <input type="checkbox"/> 出血斑 <input type="checkbox"/> 蕁麻疹 <input type="checkbox"/> 浮腫 <input type="checkbox"/> リンパ浮腫 <input type="checkbox"/> リンパ漏 その他 ()					
5、神経症状、頭蓋内(脳内)病変 (<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし)					
<input type="checkbox"/> しびれ <input type="checkbox"/> 麻痺 <input type="checkbox"/> 末梢神経障害 <input type="checkbox"/> 頭蓋内病変(出血、梗塞など) <input type="checkbox"/> 髄膜炎 <input type="checkbox"/> 髄液漏 <input type="checkbox"/> 画像検査の異常のみ その他 ()					
6、血液検査の異常 (<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし)					
(正常であっても測定されていれば、下記の欄に具体的な数値を記入してください)					
<input type="checkbox"/> 白血球数異常 <input type="checkbox"/> 貧血 <input type="checkbox"/> 血小板数低下 <input type="checkbox"/> 凝固異常 <input type="checkbox"/> 炎症反応上昇 <input type="checkbox"/> 肝酵素上昇 <input type="checkbox"/> 腎機能異常 <input type="checkbox"/> 高ALP <input type="checkbox"/> 骨代謝マーカー異常値 <input type="checkbox"/> 腫瘍マーカー異常値 <input type="checkbox"/> その他 ()					
採血結果をお願いします					
WBC	/ μ l	Hb	g/dl	Plt	$\times 10^4$ / μ l
PT	%	APTT	秒	FDP	μ g/ml
D-dimer	μ g/ml	Fib	mg/dl	ATⅢ	%
T. Bil	mg/dl	AST	IU/l	ALT	IU/l
LDH	IU/l	CRP	mg/dl	PCT	ng/ml
ALP	IU/l	骨型ALP	IU/l	sIL2R	U/ml
IL-6	pg/ml	TNF- α	pg/ml	VEGF	pg/ml
7、その他の症状、合併症、異常検査所見(下の欄に症状、所見を記載して下さい)					