

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班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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
研究分担者	近藤 直実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学	教授
	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
研究協力者	野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診療部	部長
	松岡 健太郎	国立成育医療研究センター病理診断部	医長
	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

厚生労働科学研究費補助金(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年度 第1回班会議 プログラム

日時：平成24年8月13日(月)

17:00-18:00

会場：国立成育医療研究センター 会議室41・42(管理棟4階)

出席者(敬称略)：5名

研究代表者 小関道夫

研究分担者 黒田達夫、藤野明浩、近藤直実

研究協力者 松井永子

1. 17:00 - 17:05 開会挨拶

リンパ管腫症研究班 代表研究者 小関道夫

厚生労働省関係 ご挨拶(予定)

2. 17:05 - 17:15

リンパ管腫症の全国症例数把握に向けて；本年度の到達目標と将来の展望

岐阜大学医学部附属病院小児科 小関道夫

質疑応答 5分

3. 17:20 - 17:30

リンパ管腫症の病態解析と新規治療開発について

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 松井永子先生、近藤直実先生

質疑応答 5分

4. 17:35 - 17:45

国内のリンパ管腫患者の実態調査について

慶應義塾大学小児外科 藤野明浩先生

質疑応答 5分

6. 17:50 - 18:00 総合討論、閉会の挨拶

厚生労働科学研究費補助金(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 第1回班会議 プログラム

日時：平成25年7月9日(火)

17:30-20:00 (夕食は当方で用意致します)

会場：じゅうろくプラザ 5階 小会議室1

〒500-8856 岐阜市橋本町1丁目10番地11 TEL. 058-262-0150 (代)

出席者(敬称略)：7名

研究代表者 小関道夫

研究分担者 黒田達夫、藤野明浩

研究協力者 深尾敏幸、神田香織、堀友博、大塚博樹

1. 17:30 - 17:40 開会挨拶

リンパ管腫症研究班 代表研究者 小関道夫

厚生労働省関係 ご挨拶(予定)

2. 17:40 - 18:00 (20分)

リンパ管腫症の全国調査の進捗状況、タイムテーブル、中間解析

岐阜大学医学部附属病院小児科 小関道夫

3. 18:10 - 18:30 (20分)

全国調査から見た診断、治療とその問題点

岐阜大学医学部附属病院小児科 小関道夫

4. 18:40 - 18:50 (10分)

特定疾患認定に向けての動き

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 小関道夫

5. 19:00 - 19:15 (15分)

国内の小児リンパ管疾患患者の二次調査およびホームページ作成状況について

慶應義塾大学小児外科 藤野明浩先生

6. 19:25 - 20:00 総合討論、今後の予定の確認、閉会の挨拶

厚生労働科学研究費補助金(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 第2回班会議 プログラム

日時：平成25年8月27日(火)

17:00-18:00

場所：成育医療研究センター 4F 会議室41・42

出席者(敬称略)：5名

研究代表者 小関道夫

研究分担者 黒田達夫、藤野明浩

研究協力者 松岡健太郎 野坂俊介

1. 17:00 - 17:10 開会挨拶

リンパ管腫症研究班 代表研究者 小関道夫

2. 17:10 - 17:20 (10分)

リンパ管腫症の全国調査の進捗状況、中間解析②

岐阜大学医学部附属病院小児科 小関道夫

質疑応答 5分

3. 17:25 - 17:35 (10分)

リンパ管腫症、ゴーハム病の診断基準作成

岐阜大学医学部附属病院小児科 小関道夫

質疑応答 5分

4. 17:40 - 17:45 (5分)

特定疾患認定に向けての動き

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 小関道夫

質疑応答、厚生労働省関係の方への質問 10分

5. 17:55 - 18:00 閉会の挨拶

V. 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、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(代表) 小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 医員

研究要旨

リンパ管奇形(Lymphatic malformation:LM,)、いわゆるリンパ管腫)は手術や硬化療法による有効率が低く、再発や合併症も多い。またリンパ管腫症は別の病態で、難治で致死的である。そのため、有効かつ安全な治療が求められている。β受容体遮断薬のプロプラノロールはβ受容体を介し血管内皮増殖因子(VEGF)の発現を抑制すると考えられている。本研究は血管新生のみならず、リンパ管新生に関わる VEGF を抑えることによって、これらの疾患に有効性があるかどうか検証した。

リンパ管腫症および LM の計 7 例を対象とし、2mg(リンパ管腫症は 4mg/kg)にて治療を行い、4 週間毎に病変の評価を行い、有効性を評価した。血漿中 VEGF を対照群(健常小児 30 例)と比較、および治療前後で比較した。リンパ管腫症症例は胸水が著明に低下し、有効性を認め、VEGF も低下した。LM は 6 例中 4 例に治療反応を認め、2 例は無効であった。VEGF は対照群と比較して LM が有意に高く、有効例の VEGF は無効例と比較し VEGF が治療後に低下している傾向があった。全例、副作用は無かった。リンパ管腫症や LM に対する新しい治療選択のひとつになり得ることが示唆された。症例数が少ないため、今後さらなる検証が必要である。

共同研究者

近藤直実(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

深尾敏幸(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

加藤善一郎(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

東英一(三重大学医学部附属病院細胞移植療法部)

神田香織(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

A. 研究目的

小児期に発症する稀な先天奇形であるリンパ管奇形(Lymphatic malformation:LM,いわゆるリンパ管腫)やリンパ管腫症は、手術や硬化療法による有効率が低く、再発や合併症も多いため、有効かつ安全な治療が求められている。近年、高血圧や不整脈で使用されるβ受容体遮断薬のプロプラノロールが、乳児血管腫に対する新しい治療として注目されている。プロプラノロールはβ受容体を介し血管内皮増殖因子(VEGF)の発現を抑制すると考えられ、VEGF には血管新生に関わる VEGF-A の他、リンパ管新生に関わる VEGF-C、D がある。我々は、プロプラノロールがリンパ管疾患にも有効ではないかと考え、致死的なリンパ管腫症に対し、世界で初めて本治療を行い、LM への有効性を検証するため、前方視的な臨床研

究を行った。同時に血漿中 VEGF 濃度を測定し、病態や有効性との関連についても検討した。

B. 研究方法

1) 難治性リンパ管腫症患者:13 歳男児。乳び胸による呼吸障害のため、インターフェロンα療法を行っていた。副作用(発熱、頭痛、うつ症状)が強く、治療中断したところ、胸水が急激に増加した。インターフェロン再開したが、1 日 1L 前後の胸水ドレナージが続いた。血漿中 VEGF 高値であり、リンパ管新生を抑制する目的でプロプラノロール療法を考慮した。

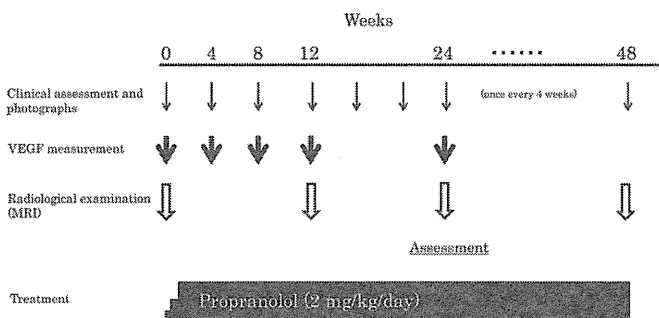
2) i) LM 臨床研究の対象患者:臨床的、画像的に LM と診断された 1 ヶ月から 20 歳までの患者で、本人もしくはご家族から同意が得られた者。喘息、心臓病などの既往がある者は除外した。

ii) 研究プロトコール:本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承認が得られている。治療開始前に臨床症状、心機能、ベースラインの心拍数、血圧と臨床写真を評価した。治療開始時は入院管理とし、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分割投与した。有害事象の評価のため、入院中は最大血中濃度となる投与1時間後に、退院後は4週間毎の外来受診時にバイタルサイン、血糖値を測定した。また研究期間中は本薬剤以外の薬剤は併用しないこととした。有効性は臨床症状と腫瘍縮小率にて評価した。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した。また画像検査（MRI）を治療前、治療後12、24、48週時に行い、冠状断と矢状断それぞれの腫瘍面積を測定、スライス幅を掛けて体積に換算し、治療前と比較して縮小率を算出した。効果判定は24週時に行い、50%以上の縮小はGood Response（GR）、10から50%の縮小はObjective Response（OR）、縮小あるが10%未満、あるいは縮小は無いが何らかの臨床症状の改善が見られた症例はMinimal Response（MR）、腫瘍サイズ、臨床症状の変化が乏しい場合はNo Response（NR）とした。

iii) 血漿中 VEGF 測定：治療前、治療後 4、8、12、24 週時の VEGF-A, C, D を ELISA 法で測定した。また小児 30 例（平均 3.9 歳）を対照とした。

(治療プロトコール)



(倫理面への配慮)

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 Consent）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」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）

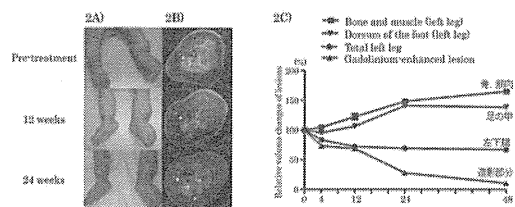
C. 研究成果

1)リンパ管腫症患者:同意取得後、安全性を確認しながら、4mg/kgまで漸増した。徐々に胸水ドレーナージ量が減少し、インターフェロンを中止することができた。復学し、10ヵ月間投与後も胸水の増加は認められない。また血漿中VEGFは治療後に著明に低下した。

2) i) LM患者、有効性、有害事象:同意の得られた LM患者6例(年齢:10ヵ月-19歳, 平均6.7歳)に対して治療を行った。病型は嚢胞型が2例, 海綿型が2例, 混合型が2例であった。24週時に有効性の評価を行い, 2例(患者3, 5)がORと判定した。患者3は10ヵ月の左下腿海綿型LMで, 足関節の可動域制限を認めていたが, 30.6%の腫瘍縮小が得られ, 運動障害も改善した。患者5は1歳の左頸部嚢胞型LMで, 治療後に22.9%の腫瘍縮小を認めた。2例ともMRIガドリニウム(Gd)造影効果部分が縮小ないし消失した。2例(患者1, 6)は8%の腫瘍縮小と臨床症状の改善を認め, MRと判定した。患者6は頸部と口腔内の混合性LMで, 口腔内出血や疼痛を繰り返していたが, 治療後に口腔内出血が改善した。GR例は無く, 2例(患者2, 4)はNRであった。有害事象は, ふらつきが2例, 睡眠中の軽度徐脈が1例あった以外は明らかなものは無く, 全例24週まで治療遂行可能であった。

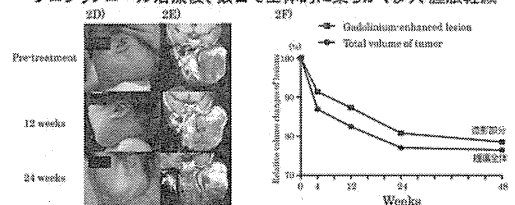
Case 3: 10ヵ月、左下腿、Microcystic LM

治療後、数日で皮膚の緊張が取れ、しわが出現
4週間後には、足関節が曲がるようになる



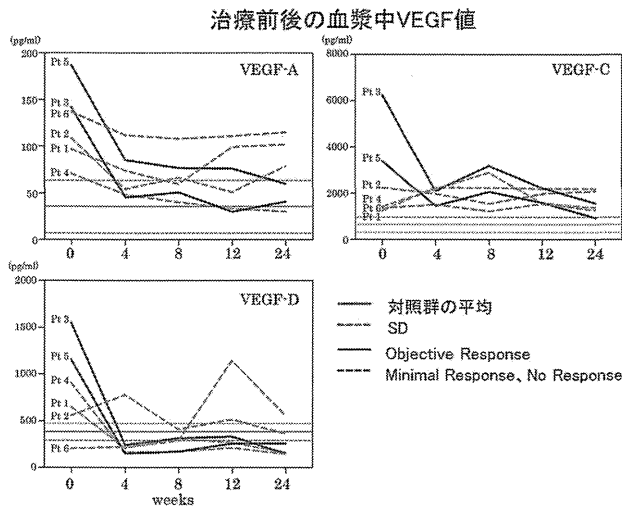
Case 5: 1歳、左頸部、Combined LM

出生時、ピンパニールによる硬化療法を行ったところ、気道閉塞し、気管挿管。
プロプラノロール治療後、数日で全体的に柔らかくなり、腫脹軽減



なし

ii) VEGF: 治療前のVEGF-A,C,Dは対照群と比較して有意に高かった。治療後24週時のVEGF-A,Dは治療前と比較して有意に低下を認めた。VEGF-Cは治療前後で有意な差は認めなかったが、OR2例はMR, NRの4例と比較して低下している傾向がみられた。



D. 考察

リンパ管腫症の症例より、プロプラノロールがVEGFを介してリンパ管新生を抑制する可能性が示唆された。LM治療への応用が期待され、申請者らは臨床研究を計画した。LM患者6例に24週投与し、4例に何らかの有効性を認め、大きな有害事象もなかった。またLM患者の治療前のVEGF-A,C,Dは高く、病態を反映していると考えた。リンパ管腫症症例同様に治療後にVEGFが低下し、治療反応性の指標となる可能性が示唆された。本研究から、プロプラノロールは基礎疾患のない症例に対して安全に施行可能な治療で、LMに対する新しい治療選択のひとつになり得ることが示唆された。またVEGFは病態を反映し、プロプラノロールの薬理作用との関連や治療反応性の指標となる可能性が示唆された。

E. 結論

プロプラノロールは安全に施行可能な治療で、リンパ管腫症やLMに対する新しい治療選択のひとつになり得ることが示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ozeki M, Fukao T, Kondo N: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med.* 364, 1380-1382 (2011).
- 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).

2. 学会発表

- 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 (2012年4月22日 福岡)
- 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 (2012年10月28日 愛知)
- 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15日 長崎)

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

なし

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 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

研究要旨

乳児血管腫 (Infantile Hemangioma: IH) の新しい治療として、 β -blocker であるプロプラノロールが注目されている。2008 年に IH に対する治療例が初めて報告されて以来、多くの文献があり、最近 randomized-controlled trial でその有効性と安全性が実証された。しかし、本邦においてはまだまだまとまった報告はなく、病型または開始時期による有効性の違いなど、まだ不明な点が多い。我々は、IH に対して、プロプラノロール 2mg/kg の有効性および安全性の検討と、病型 (表在型、深部型)、開始時期 (増殖期、退縮期) による有効性に差がないか検討した。

IH12 例を対象とし、漸増法 (初期量 0.5mg/kg/日、数日かけて 2mg/kg まで増量) にて治療開始した。その後は外来で 4週間毎に病変の評価を行った。24 週間以上、治療を行い、副作用および有効性を評価した。全 12 例に有意な治療効果を認め、3 か月で平均 50%、6 か月で平均 80% の改善率であった。乳児血管腫の病型の中で表在型が深部型、混合型と比較して有意に色調の改善、病変の退縮が早かった。また増殖期が退縮期と比較して有意に色調の改善、病変の退縮が早かった。プロプラノロールは乳児血管腫に対し、有効かつ安全な薬剤で第一選択になりえる。今後、症例数を増やし、さらに病型や病期による有効性の差や、薬理作用などを検証する必要がある。

共同研究者

深尾敏幸 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)
加藤善一郎 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)
松井永子 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)
小関道夫 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)
神田香織 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

A. 研究目的

乳児血管腫 (Infantile Hemangioma: IH) はいちご状血管腫と呼ばれる、乳児期に起こる良性の血管性腫瘍である。IH の中で目や口などの臓器にある alarming hemangioma (緊急性のある血管腫) や整容面で醜状を残す恐れのある病変は積極的治療の対象となり、これまでは薬物療法としてステロイドやインターフェロンが使用されていたが、本薬剤はこれらに代わる治療薬として注目されている。

2008 年に New England Journal of Medicine に初めて乳児血管腫に対する新規治療として β 受容体拮抗薬であるプロプラノロールが報告された。使用した全症例に効

果を認め、さらに副作用もほとんどないという画期的な治療薬である。以後 3 年間で 100 を超す治療報告がなされ、現在注目されている薬剤のひとつである。しかし、現時点では、①治療適応基準、②至適投与量や投与期間、中止時期、③薬理作用の解明が不十分、④国内では off-label use のため適応拡大が必要、などといった問題がある。

本研究の目的は、IH に対して、①プロプラノロール 2mg/kg の有効性および安全性の検討と、②病型 (表在型、深部型)、開始時期 (増殖期、退縮期) による有効性に差があるかどうか、検証することである。

B. 研究方法

対象) 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。心疾患、喘息の既往、中枢神経系疾患などのある患者は除外した。

方法) 治療開始前に臨床症状、心機能、ベースライ

ンの心拍数、血圧と臨床写真を評価した。治療開始時は入院管理とし、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分割投与した。有害事象の評価のため、入院中は最大血中濃度となる投与1時間後に、退院後は4週間毎の外来受診時にバイタルサイン、血糖値を測定した。また研究期間中は本薬剤以外の薬剤は併用しないこととした。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した。有効性はBaselineを0とする-10～+10の相対的評価指数であるVisual Analogue Scale (VAS)にて色、大きさのそれぞれを測定した。大きさは、できるだけ面積を測定する、あるいはMRI、エコーなどの画像によって評価した。また各グループ間（表在型と深部型、増殖期と退縮期）の比較は、repeated two-way ANOVAによって解析した。

（倫理面への配慮）

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「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）

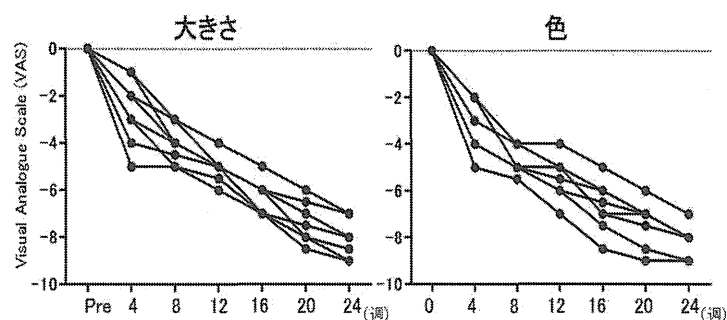
C. 研究成果

患者)12例で、治療開始時は月齢1～22(平均7.6ヵ月)、表在型6例、深部型6例(うち混合型3例を含む)であった。1歳頃までのいわゆる増殖期は7例、退縮期は5例であった。病変部位は様々で、顔面が6名、四肢3例、体幹3例であった。口唇にIHのあった2症例は哺乳障害をきたしており、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。また前治療として6例が

レーザーを施行されていたが、増殖期であった症例は治療中も増大傾向にあり、小児科に紹介された症例だった。

治療効果)全12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、皸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週で平均-5.1(95%CI:-4.0～-6.2)、24週で平均-8.2(95%CI:-7.7～-8.7)であった。また色のVASは、12週で平均-5.4(95%CI:-4.8～-6.0)、24週で平均-8.1(95%CI:-7.7～-8.5)であった。表在型と深部型を比較すると、表在型が有意に改善率が高かった。また増殖期と退縮期を比較すると、増殖期が有意に改善率が高かった。

IH症例のVASの結果



D. 考察

IH12例の解析を行い、本治療の優れた有効性が証明された。全12例に有意な治療効果を認め、3か月で平均50%、6か月で平均80%の改善率であった。さらに乳児血管腫の病型の中で表在型が深部型、混合型と比較して有意に色調の改善、病変の退縮が早いことがわかった。また増殖期が退縮期と比較して有意に色調の改善、病変の退縮が早いことがわかった。

E. 結論

プロプラノロールは乳児血管腫に対し、有効かつ安全な薬剤で第一選択になりえる。表在型、増殖期がより有効性が高い可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 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（2012 年 4 月 22 日 福岡）
2. 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（2012 年 10 月 28 日 愛知）
3. 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 15 日 長崎）

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

なし

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 慶應義塾大学医学部小児外科 教授

分担研究者 藤野 明浩 慶應義塾大学医学部小児外科 講師

（国立成育医療研究センター外科）

研究要旨

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、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。しかし、単報以外の国内にまとまった報告はなく、罹患率などの疫学データは皆無である。また発症原因などに関する基礎的研究もない。リンパ管腫(Lymphangioma)やリンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis)とは、病態は異なっているが、明確な区別がなされていない。診断困難で誤診や原因不明の胸水としてフォローされる症例も多く、治療法も確立されていない。したがって、これらの研究は急務である。

当分担研究では外科的観点から小児外科関連施設を中心として症例調査を行い、日本の症例の外科的治療・管理の点で検討する。またリンパ管腫症・Gorham-Stout 症候群に関する、患者向け、また医療者向けに情報を集めたホームページを作成し、広く患者・一般人への情報提供を行う。一方分担研究者が元々「リンパ管腫」研究において進めていたリンパ管腫の分子生物学的な検討に引き続き、当疾患についても検討が始められた。

共同研究者

特になし

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、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。しかし、単報以外の国内にまとまった報告はなく、罹患率などの疫学データは皆無である。また発症原因などに関する基礎的研究もない。リンパ管腫(Lymphangioma)やリンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis)とは、病態は異なっているが、明確な区別がなされていない。診断困難で誤診や原因不明の胸水としてフォローされる症例も多く、治療法も確立されていない。したがって、これらの研究は急務である。

B. 研究方法

1. リンパ管腫症・ゴーハム病患者の全国調査（小児外科専門施設、日本小児外科学会との連携）

「血管腫」・「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」の研究のベースから、全国の主要な小児外科専門施設や日本小児外科学会と強い連携がある。小児外科を受診した「リンパ管腫症」患者について連結可能匿名化した症例リストアップが存在するため、速やかに2次調査を行うことができる。また、これらを利用した正確かつ豊富な情報収集だけでなく、関連学会での情報公開やホームページとのリンクを行う。

（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2次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。

2. ホームページ作成

リンパ管腫症に関するホームページを作成、疾患の一般的な情報を掲載し、社会的認知度の向上に努める。ホームページは専門の管理会社に依頼して管理する。

当調査研究により集計された患者背景や診断、各治療法の有効性、有害事象などについては当ホームページへ掲載する。

3. リンパ管腫症の組織病理学的検討

分担研究者が当研究班発足前より進めていた「リンパ管腫」の分子生物学的な検討に引き続き、当疾患についても分子マーカーの探索、細胞生存シグナルなどの検討を行う。解析には切除組織より分離した初代培養細胞や固定した組織を用いる。リンパ管疾患における遺伝子発現の差異より、疾患特異的なマーカーを探索し、診断・治療への応用を目指す。

（倫理面への配慮）

リンパ管腫由来内皮細胞を用いた研究計画は倫理審査委員会にて承認された：慶應義塾大学医学部 6月25日承認

C. 研究結果および考察

1) リンパ管腫症、ゴーハム病患者の全国調査

・先行する難治性肝血管腫・リンパ管腫の全国調査における経験を踏まえて、日本小児外科学会認定施設（133施設）を対象として調査準備を進めた。また小児外科専門施設を対象に行われた「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」の研究のベースから、既に24例のリンパ管腫症患者、ゴーハム病患者が抽出されたが詳細な調査はまだ行っていない。平成25年に登録が終了していない残りの施設（約へ再度依頼することになっている。

また外科的治療の果たす役割については現在文献調査中であり、調査結果と合わせて報告することとなる。

・放射線診断科、病理診断科の方面からの症例収集につき、所属する国立成育医療研究センターの専門医に依頼し準備を進めている。国立成育医療研究センターには病理組織、画像検査結果の揃った症例が7例あり、すでに研究計画は倫理審査を経て承認されており、詳細な検討を可能とする準備が整った。

2) ホームページ作成

・本疾患の社会認知度向上を目指して、広報活動としてホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」の改訂作業を進めている。患者・一般向けの疾患の説明、用語説明、Q&Aなどを中心としており、またWeb登録による調査の入り口となる研究用サイトも現在までのWeb調査に追加できるように設定されている。

・昨年まで「リンパ管腫情報ステーション」という名称で「リンパ管腫」に特化して情報を提供していたが、新たに「リンパ管腫症」「その他のリンパ管疾患」とページを拡充し、名称も変更し、平成25年3月中旬にリンパ管腫症に関するページが開設される（図1）。特に用語集やQ&Aページを設けてあり、一般の患者・家族等の疑問に答えることを考慮している。



図1 リンパ管疾患情報ステーションHPの中に新たに「リンパ管腫症」ページを作成。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。

・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」
<http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation.html>を設置し（図2）、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。

また新たに「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。今後相談の窓口として機能すると予想される（図3）。

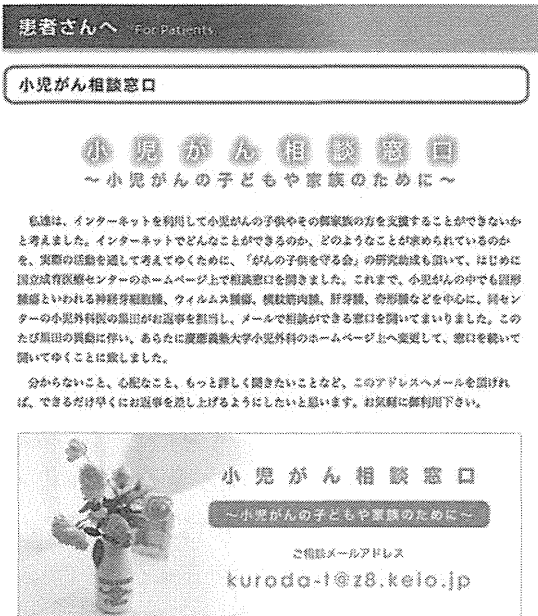


図2 小児がん相談窓口

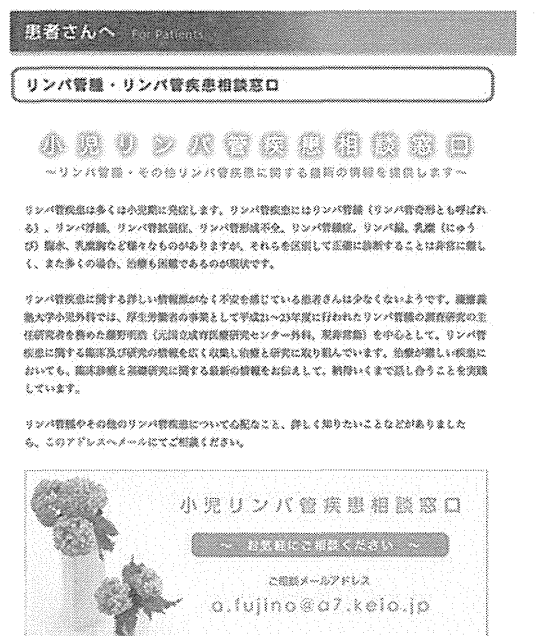


図3 小児リンパ管疾患相談窓口

3) リンパ管腫症の組織病理学的検討

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リンパ管疾患マーカーとなりうる14の遺伝子が挙げられたが、それらの意義につき in vitro 実験が開始された。各遺伝子の病理組織検体における発現検討のための予備染色実験が行われ、検討可能と思われる抗体を選択した（公表未）。またそのうち一つの遺伝子は転写因子であり、病態との関係が強く

示唆されるため、遺伝子のノックアウト実験および遺伝子導入実験が開始された。まだ発表する結果には至っていない。

E. 結論

症例調査研究は1年目に小児外科を通じた症例のリストアップがおおかた終了しており、今後の2次調査への準備は出来たと考えられる。

今まで見られなかった日本語での疾患紹介ページを開設できた。稀少な難治性疾患として一般的認知度のきわめて低い疾患であり、ウェブサイトの開設は今後スムーズな診療や医療の質を高めるためにも多いに役立つと期待される。情報の収集が進めばさらにページを充実させることが出来る。将来的には患者の会を發足し、サイト内で活動出来るように設定することを見込んでいる。

一般に対する双方向性の情報提供サイトは他には非常に珍しく、新たな医療サービスの在り方を考える上で重要と思われた。

診断・治療のレベルを上げるためには現行の基礎的研究の方向は必ずしも近道ではないのが現実である。症例を収集する事が出来る当研究では、疾患に寄り添って基礎研究を進めることが出来る点で有利である。真に有効な治療法を目指すために我々の行っている基礎的研究は必要であり、成果に期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 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 11, 68-77 (2012).
2. 藤野明浩. リンパ管腫. 小児科診療 75(2), 207-212, (2012).
3. 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.

4. Fujino A, Kitamura M, Kuroda T, et al. A study of lymphatic flow in lymphangioma by lymphoscintigraphy. (Submitted)

5. 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).

2. 学会発表

1. 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 (2012年5月16日 横浜)

2. 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 (2012年5月16日 横浜)

3. Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanaka H, Watanabe T, Takeda N, Yamada W, Takahashi M, Yamada K, Ishihama H. Propranolol for intractable lymphatic malformation (lymphangioma): a report of 4 cases. *ISSVA 2012 (International Society of Studying Vascular Anomaly, 国際血管奇形研究学会)* (2012年6月16日-19日 マルメ、スウェーデン)

4. 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. 第9回血管腫・血管奇形研究会 (2012年7月14日 長崎)

5. 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 (2012年9月5日 東京)

6. 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)

7. 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 (2012年11月2日 静岡)

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

なし

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。本研究では全国発症症例数の把握、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。（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。 $(47.3\% vs 69.2\%, log-rank test:P=0.0462)$ 。（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。 $(33.0\% vs 100\%, log-rank test:P=0.0032)$ （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は有意差がなかった。（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。 $(0\% vs 58.5\%, log-rank test:P=0.0015)$ （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。 $(52.1\% vs 53.1\%, log-rank test:P=0.4378)$ （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。 $(27.1\% vs 76.9\%, log-rank test:P=0.2041)$ （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。 $(39.9\% vs 79.8\%, log-rank test:P=0.0139)$ （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。骨病変は髄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