

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

のみの患者は致命的ではないが、一生何らかの治療や介護など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

(付表)

図1 全症例の発症時年齢

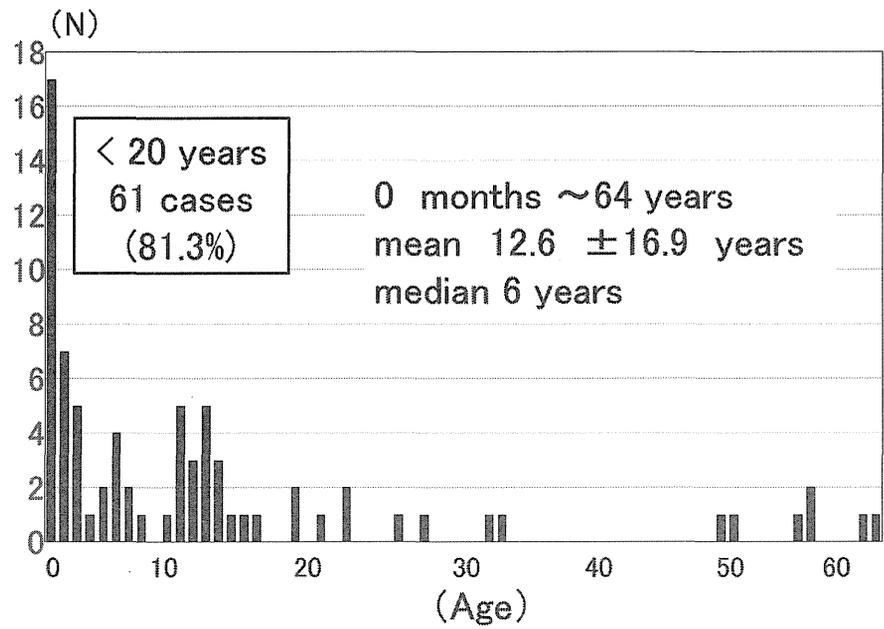


図2 各疾患の発症時年齢

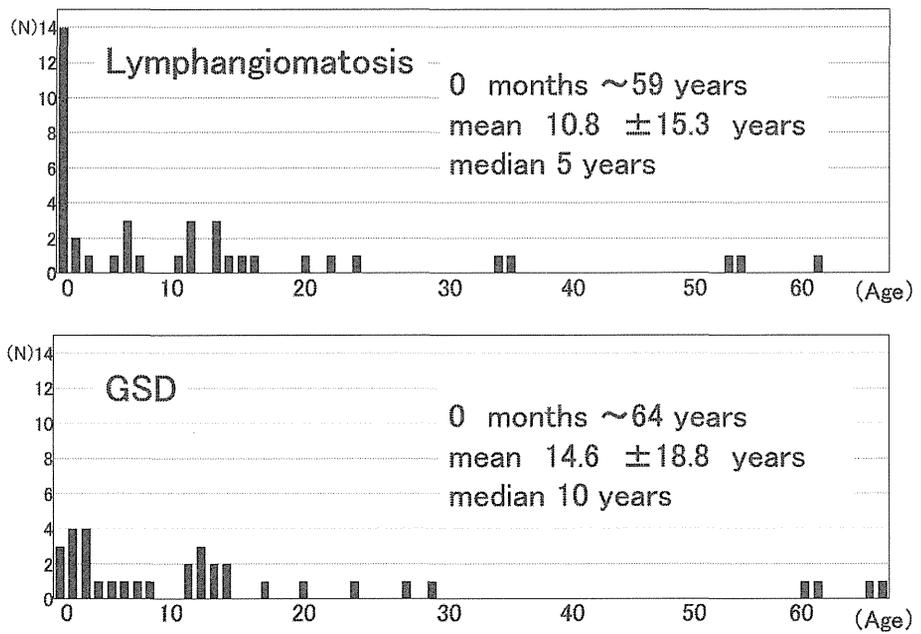


図3 患者の出身地、性別

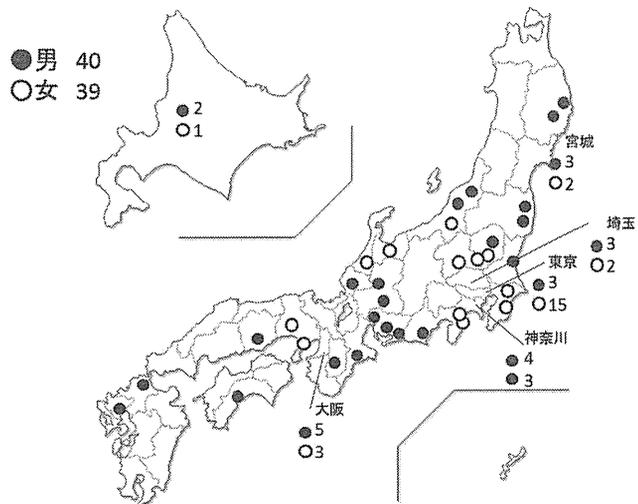


図4 発症時および経過中に出現した浸潤臓器の割合
(上が発症時、下が経過中に出現した症状の割合)

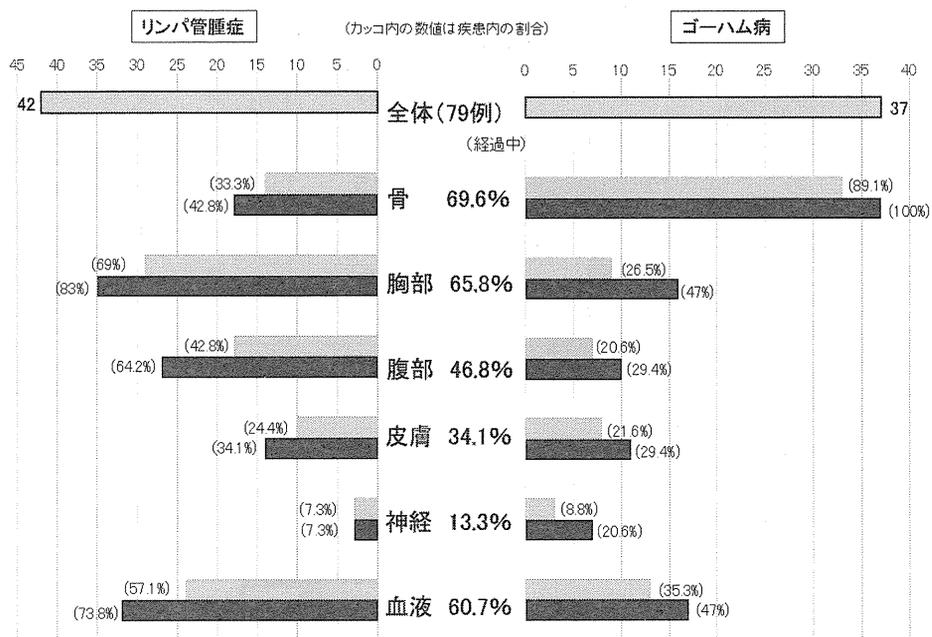


図5 骨病変数

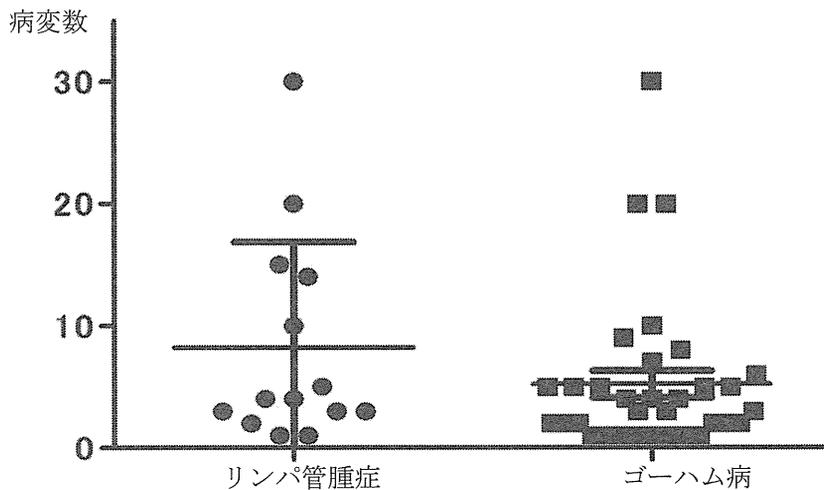


図6 病変部位の経過中の変化

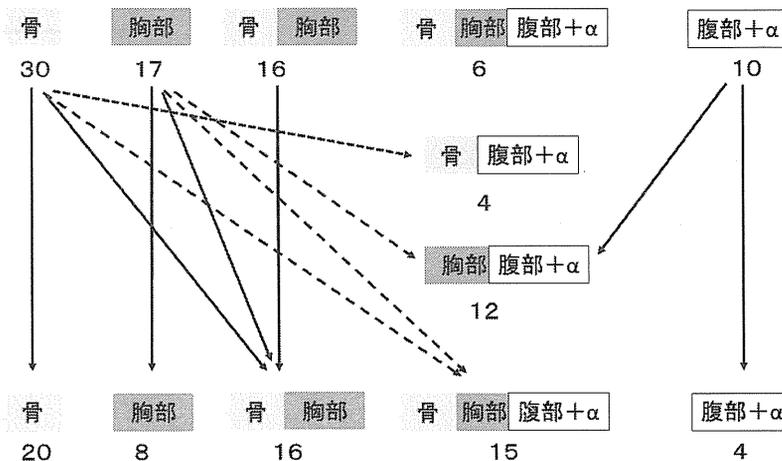


図7 症状によるグループ分け

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

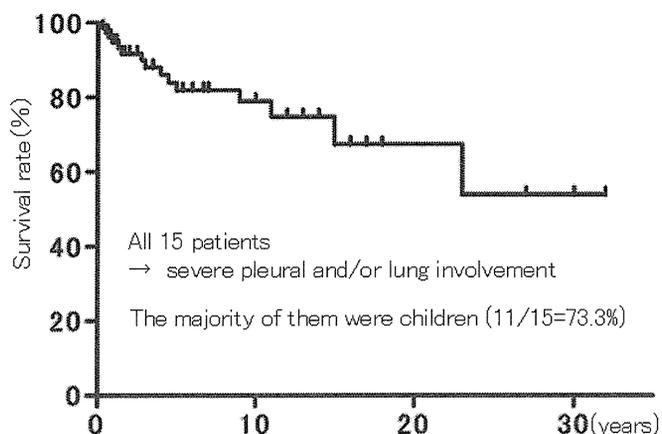


図9 診断名別の生存率

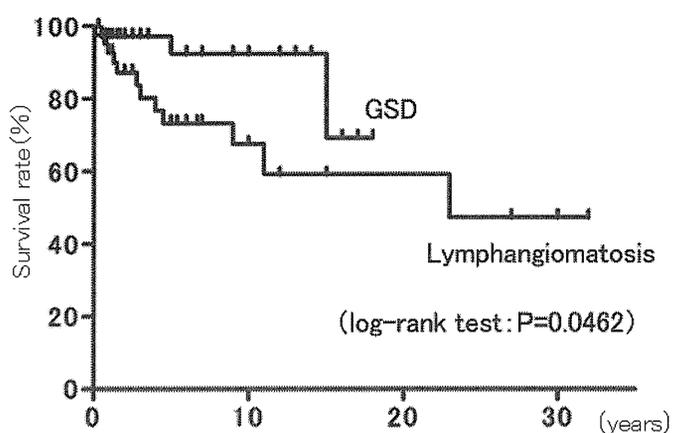


図10 胸部病変の有無による生存曲線

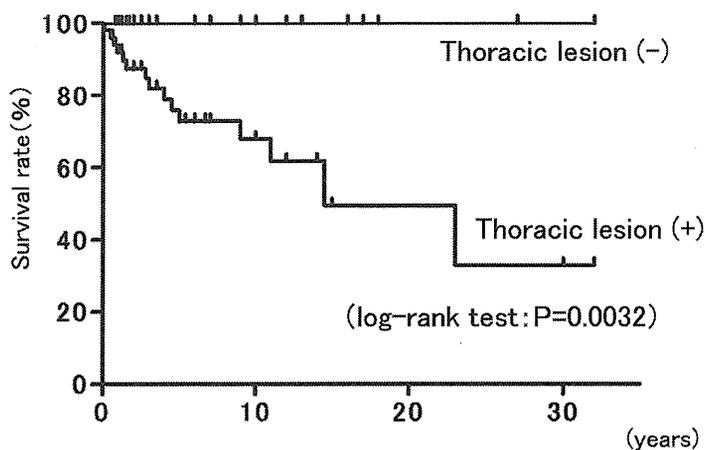


図11 胸部病変のある各疾患の生存曲線

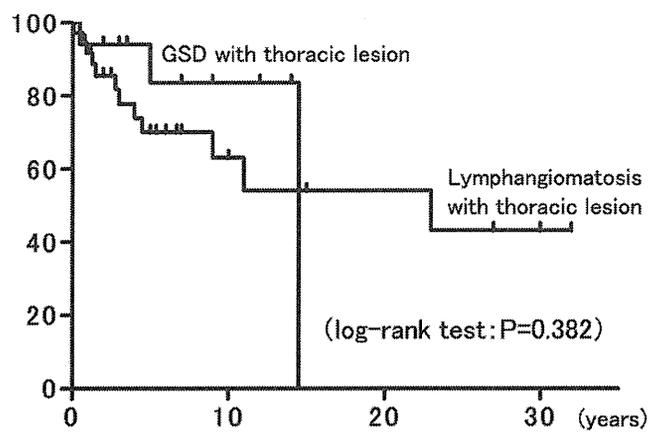


図 12 胸部病変の中の骨病変合併の有無
によって分けた生存曲線

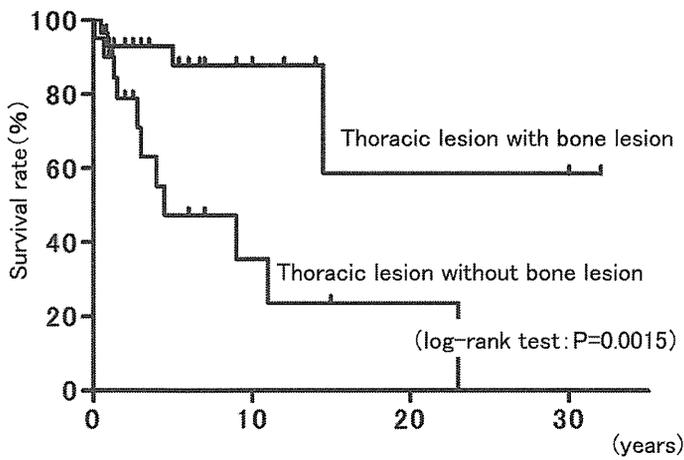


図 13 溶骨病変のタイプおよび溶骨病変
を持たない症例の生存曲線

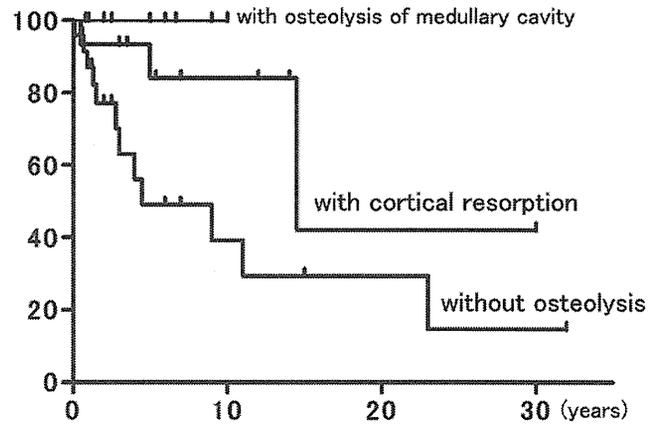


図 14 脾臓病変の有無による生存曲線

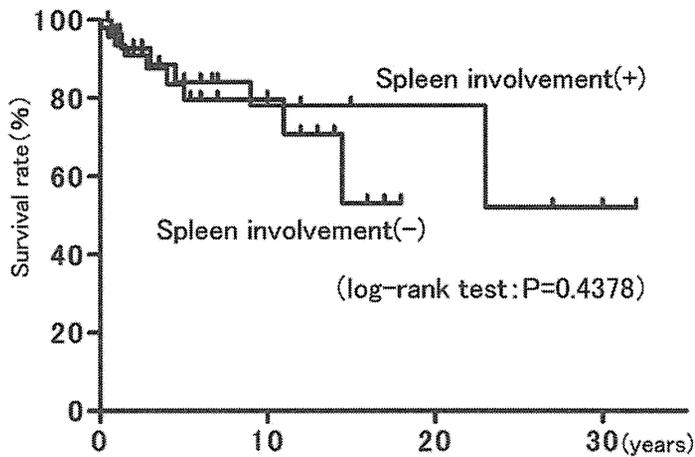


図 15 凝固異常の有無による生存曲線

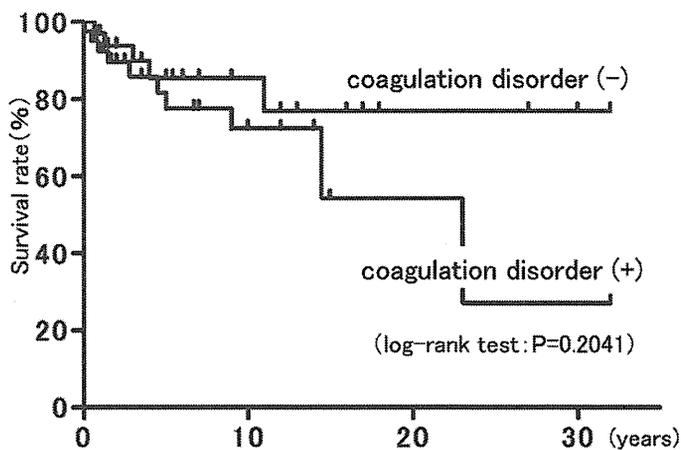


図 16 重症血小板低下の有無による生存曲線

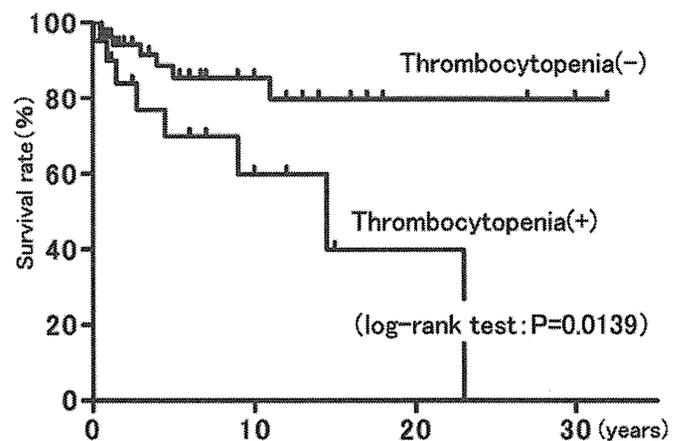


表 1 全体、疾患毎の病変の割合

(1) 骨病変

	Total (n=79)	Lymphangiomatosis (n=42)	GSD (n=37)	<i>P</i> 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)	<i>P</i> 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
Axial skeleton	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
Appendicular skeleton	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)	<i>P</i> value
Thoracic lesions	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)	<i>P</i> value
Abdominal lesions	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	15 (19%)	14 (33%)	1 (3%)	.0004
(less than 10×10^9 cells/l)				
Low fibrinogen	7 (9%)	6 (14%)	1 (3%)	.114
(less than 150 mg/dL)				
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

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。

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。

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 (79.5%)、10万以下の血小板数低下が15/49(30.6%)、
- ② 血液検査：異常であった項目、特徴 フィブリノーゲン低下が7/49(14.3%)、DICが8/49
- ③ 画像検査の種類、その所見、その他の生理機能な (16.3%)であった。その中で凝固異常、FDP/D-dimer
- ④ 病理検査の所見、使用された免疫染色法 異常、重症血小板減少、DICにおいてリンパ管腫症の
- ⑤ 内科療法：種類、量、有効性など 方が有意に多かった。
- ⑥ 栄養療法：種類、量、有効性など、支持療法につ ③画像検査の種類、その所見、その他の生理機能など
- ⑦ 外科療法：種類、量、有効性など の検査所見
- ⑧ 放射線治療：場所、量、有効性など 用いられていた検査は、単純X線79例(100%)、CT検

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

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 (α -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 α を用い、通常のIFN α (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 α 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つた範囲で、輸血(RCC、PC)15例、ガンマグロブリン12例、アルブミン6例などであつた。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、髄内釘、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

付表1 骨病変に対する内科療法

種類	例数	効果 (かっこ内の数は有効例)	内容、量など
インターフェロン	21	◎◎○○○○○○△△△△△ ××××???? (13)	IFN α イントロン A、スミフェロン、 PEGIFN α 2b1.5 μ ~2 μ g/kg
ビスフォスフォネー ト	16	○○○○○△ ××××???? (6)	アレディア 5mg アレディア 15mg、45mg、0.05mg/kg、
ステロイド	8	○○○○△ (5) ××	PSL1-2mg/kg、2mg/kg、パルス、10~60mg
プロプラノロール	4	○○○△△△△△ (8) ×××××××????	2~4mg/kg
抗癌剤	3	◎×× (1)	ビンクリスチン、エンドキサン、多剤併 用 (ビンクリスチン、ステロイドなど)
ビタミンD	3	×??	
ジアスルフォン	1	×	
カルシトニン	1	?	

付表2 胸部、腹部など全身病変に対する内科療法

種類	例数	効果 (かっこ内の数は有効例)	内容、量など
ステロイド	21	○○○○○△△△△△ (10) ×××××××× (パルス) ○○× (2)	PSL1~2mg/kg、パルス、60mg/m ²
プロプラノロール	20	○○○△△△△△ (8) ×××××××××??	2~4mg/kg
インターフェロン	19	◎◎○○○○○○△△△△ (12) ××××????	IFN α イントロン A、スミフェロ ン、PEGIFN α 2b1.5 μ ~2 μ g/kg
オクトレオチド	5	○○○ (3) ××	2 μ g/kg
抗癌剤	3	×××	ビンクリスチン、エンドキサン、多剤併 用 (ビンクリスチン、ステロイドなど)
抗凝固療法	2	○? (1)	リコモジュリンなど
アレジオン	2	××	
ベバシズマブ	1	?	
サリドマイド	1	×	
利尿剤	1	?	

付表3 骨病変に対する外科療法など

種類	例数	効果 (かっこ内の数は有効例)	内容、量など
病巣搔把、切除	11	◎○○○△△△△×?? (8)	
整形外科的手術	8	◎○○○△×?? (5)	整復固定、人工骨、髄内釘、除圧
硬化療法	4	○○×× (2)	OK432
脳外科的手術	2	○○ (2)	頭蓋底修復など

付表4 胸部、腹部病変など全身病変に対する外科療法

種類	例数	効果 (かっこ内の数は有効例)	内容、量など
穿刺	28	胸 ○○○○○○○○△△△△△×××× (13) 腹 ○○○○△××× (5) 心 ○○△ (3)	
病巣搔把、切除	15	胸 ○○? (2) 腹 (脾摘) ◎◎◎◎○○× (6) 皮下 ◎? (1)	
硬化療法、癒着術	13	胸 ◎○○××××?? (3) 腹 ○ (1) 皮下 ◎×? (1)	ブレオ、OK432 OK432 OK432、ブレオ
胸部外科的手術	4	胸管結紮 ○××× (1)	
経カテーテル的	2	腹部 ×	
肝動脈塞栓術		脾臓 △ (1)	

付表5 骨、胸部腹部に対する放射線治療

部位	例数	効果	照射部位、照射量など
骨	4	○ △頸部痛の改善 △ ×別の部分に出現	肩甲骨 58Gy 頸椎 36Gy 大腿骨 26Gy、胸椎 6Gy 肋骨 40Gy
胸	7	◎ ○当てた範囲の縦隔腫瘍の縮小、胸水減少 ○ × × × ×	胸壁 10Gy 縦隔 18Gy 縦隔 10Gy 縦隔 9Gy 縦隔 21Gy 縦隔 10Gy 縦隔 10Gy
腹部	2	◎ ○	脾臓 10Gy 後腹膜 25Gy

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 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

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、①治療開始月齢による治療反応性の差、②治療反応不良例の特徴、および③血漿中 VEGF 値の推移について検討を行った。

IH25 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 週の治療を行い、副作用および有効性を評価した。全例に有意な治療効果を認めた。なかには改善度の不良な症例もあり、病変の病型や治療開始時期などを比較したが、差はみられなかった。VEGF は治療前の IH では高値である症例が多かったが、治療後は有意に低下していた。また治療前に高い症例と高くない症例を比較したが、治療反応性などには差がみられなかった。血漿中 VEGF 値と治療についての相関関係は今後さらに検討が必要である。

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 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

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。

本年度は、昨年から患者数を 25 例と増やして解析した。その中で、①治療開始月齢による治療反応性の差、②治療反応不良例の特徴、および③血漿中 VEGF 値の推移について検討を行った。

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。

昨年度、本研究班によってプロプラノロール 2mg/kg の有効性および安全性を検証し、12 例でその有効性と安全性が確認された。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

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。開始時月齢は5ヵ月までを早期治療群、6ヵ月以降を後期治療群とした。血漿中 VEGF 値は、治療前および治療後 4、8、12、24 週時に末梢血管より血液を採取し、すぐに血漿を分離し、凍結保存した。その検体を用いて ELISA 法にて血漿中 VEGF-A を測定した。

統計法：各グループ間（表在型と腫瘍型、治療開始時期）の VAS の比較は、repeated two-way ANOVA によって解析した。また血漿中 VEGF 値は治療前と治療後 4 週時を paired t-test にて解析した。

また 24 週時に VAS が-6 以上の症例を治療反応不良群、-7 以下の症例を治療反応良好群とし、型を Fisher's exact test で解析した。また VEGF 値などを比較した。(治療前と 24 週で Mann-Whitney test で VAS に有意差が出たため、-6 をカットオフとした)

(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) 25 例で発症は月齢 0～1 ヵ月(平均 0.8 ヵ月)、治療開始時は月齢 1～20(平均 7.6 ヵ月)、表在型 14 例、

腫瘍型 11 例(深部、皮下)であった。性別は男児 5 例、女児 20 例と女児が多かった。治療開始時期は平均 6.1 ヵ月で 5 ヵ月までが 12 例で早期治療群とし、6 ヵ月以降が 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瘍を形成していた症例では難聴の可能性があるので、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。

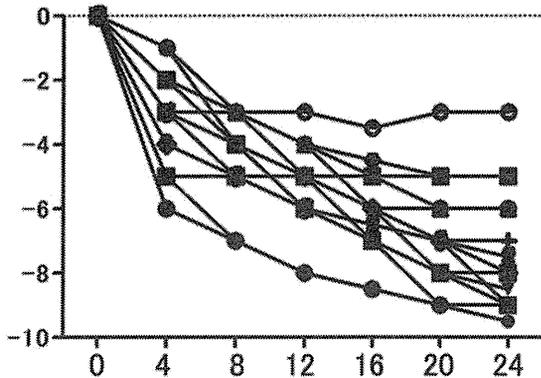
治療効果) 全 25 例に明らかな有効性を認めた。投与数日で表面の赤みが改善し、皰が出現し柔らかくなった。経時的に症状は改善し、全症例の大きさの VAS は 12 週時平均-5.6、24 週時平均-7.6 であった。また色の VAS は、12 週時平均-6.2、24 週時平均-8.0 であった。

治療開始時の月齢別では、5 ヵ月前の大きさの VAS は 12 週時平均-5.9、24 週時平均-7.8 であった。また色の VAS は、12 週時平均-6.6、24 週時平均-8.1 であった。6 ヵ月以降の大きさの VAS は 12 週時平均-5.3、24 週時平均-7.3 であった。また色の VAS は、12 週時平均-5.8、24 週時平均-7.8 であった。2 群の改善度は有意な差を認めなかった。(図 1 全症例の VAS(大きさ)、図 2 全症例の VAS(色))

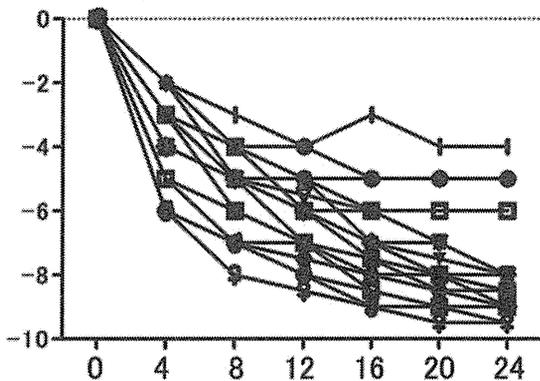
表在型と腫瘍型を比較すると、表在型の大きさの VAS は 12 週時平均-5.5、24 週で平均-8.0 であった。また色の VAS は、12 週時平均-6.1、24 週時平均-8.2 であった。腫瘍型の大きさの VAS は 12 週時平均-5.6、24 週で平均-7.2 であった。また色の VAS は、12 週時平均-6.3、24 週で平均-7.8 であった。2 群の改善度は有意な差を認めなかった。

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 test s で解析したが、有意差は見られなかった。(p=0.09、95%CI 0.9739-2.599、RR 1.591) 治療反応良好例と不良例の治療前の VEGF 値を Mann-Whitney test で解析したところ、有意な差は

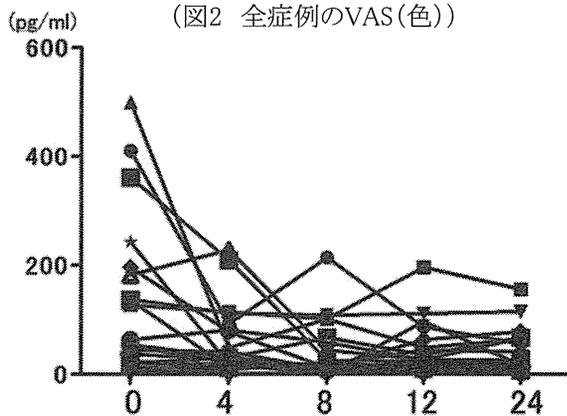
みられなかった。また治療後4週時、24週時のVEGF値をMann-Whitney testで解析したが、有意な差はみられなかった。（図3 治療反応良好例のVEGF値、図4 治療反応不良例のVEGF値）



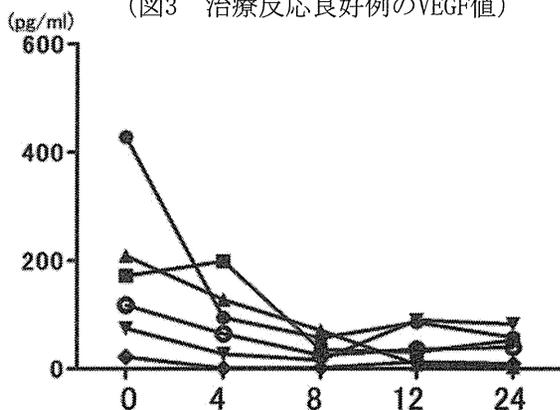
(図1 全症例のVAS(大きさ))



(図2 全症例のVAS(色))



(図3 治療反応良好例のVEGF値)



(図4 治療反応不良例のVEGF値)

D. 考察

IH25例の解析を行い、本治療の優れた有効性が証明された。全例に有意な治療効果を認めたが、改善度の不良な症例もあった。病変の病型や治療開始時期などで改善度を比較したが、有意な差はみられなかった。しかし、反応不良例は明らかに腫瘤型に多く、腫瘍の大きさや皮下に存在する組織が多いほど、治療に対する反応は不良となったり、残存する可能性も示唆された。

また血漿中VEGF値を治療前、治療後に定期的に測定した。治療前のIHでは高値である症例が多かったが、治療後は有意に低下していた。また治療前に高い症例と高くない症例を比較したが、治療反応性などには差がみられなかった。VEGFが本治療の薬理作用に大きく関与していると考えられるが、血漿中VEGF値と治療についての相関関係は今後さらに検討が必要である。

E. 結論

プロプラノロールは乳児血管腫に対する有効な治療法である。治療には全例反応がみられるが、その機序や臨床的な反応の個体差、VEGFの関与など、まだ不明な点も多く、今後さらに症例の蓄積が必要である。

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（平成24年4月22日 福岡）

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（平成24年7月14日 長崎）

3. 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）

4. 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（2012年12月1日 横浜）

5. 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）

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