

- ・ KIF11 遺伝子はキネシン蛋白ファミリーに属する双極紡錘を確立するために必要な運動蛋白質をコードする。キネシン蛋白ファミリーは微小管に沿って運動する性質を持ち、細胞分裂や細胞内物質輸送に重要な働きをしている。この機能が阻害されると、細胞分裂の停止およびアポトーシスが誘導される。脳の高次機能、神経回路網形成、体の左右軸の決定、腫瘍形成の抑制等の重要な生命現象に関与している。
- ・ PTPN14 遺伝子は非受容体型チロシンホスファターゼをコードする。細胞成長、分化、分裂期、癌化などに関与する。PTPN14 はリンパ脈管新生に必要な受容体型チロシンホスファターゼ VEGFR3 に結合する。本遺伝子はリンパ管新生に重要であり、欠損や変異が Choanal atresia and lymphedema にみられる。また、TGF β 遺伝子発現を調節したり、腫瘍のサプレッサートして機能する。
- ・ PIK3CA 遺伝子は PI3K の α サブタイプ (p110 α) をコードする。PIK3 は PIP2 を PIP3 にリン酸化する脂質キナーゼであり、触媒サブユニットである p110 と制御サブユニットのヘテロ二量体である。PIP3 は下流の PDK1 や Akt を介し増殖シグナルとして伝達される。PI3K シグナルは、細胞の成長・増殖・遊走・蛋白合成・細胞内物質の輸送・細胞の生存など、多くの細胞の活性に重要である。
- ・ AKT1 は AKT1 キナーゼをコードする。この蛋白は体内のあらゆる細胞にみられ、一方で多くのシグナル経路に重要な役割を担う。AKT1 キナーゼは細胞の増殖・成熟・分化・生存の調整、およびアポトーシスをコントロールする。AKT1 に関連するシグナルは神経系の正常の発達や機能に欠かせない。また、癌遺伝子としてよく知られている。

II 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）
難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

平成26年度 分担研究報告書
リンパ管奇形（リンパ管腫）に関する研究

藤野 明浩	慶應義塾大学小児外科 講師
小関 道夫	岐阜大学小児科 助教
上野 滋	東海大学小児外科 教授
岩中 督	東京大学小児外科 教授
森川 康英	国際医療福祉大学小児外科 教授
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診断部 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
木下 義晶	九州大学小児外科 准教授
秋田 定伯	長崎大学形成外科 講師
佐々木 了	KKR札幌医療センター斗南病院形成外科 血管腫・血管奇形センター長

研究要旨

【研究目的】先天性リンパ管疾患（特に嚢胞性リンパ管奇形＜リンパ管腫＞、リンパ管腫・ゴーハム病）は異なる病態の疾患が混同され、診断・治療を困難にしており、現時点でこれら疾患に関わる情報を整理し、診断基準・診療ガイドラインを作成することは意義が大きい。又、これら疾患に関しては十分な研究成果がないこともあり継続的な調査研究・病態に関わる研究が必要である。また国の難病政策に則り、新たに指定すべき難病のひとつとして該当疾患を提言する。当研究班の分担研究として上記の課題について取り組んでいる。

【研究進捗状況】3年計画の1年目としてほぼ予定通りの進行状況である。1，ガイドライン作成作業においては組織の編成がなされ、新たに体表・軟部組織におけるリンパ管腫について2つの臨床的・クエスチョンについて、システマティック・レビューがなされ推奨文が作成された。2，リンパ管腫について行われた平成22年の全国調査に基づいて難治性度を示すSCOREが作成されたが、validationを行うための調査の準備を進めている。一方リンパ管腫症・ゴーハム病についてもWeb登録システム構築作業中であり年度内に完成し、来年度調査を開始する見込みである。3，小児慢性特定疾患の慢性呼吸器疾患としてリンパ管腫・リンパ管腫症が新たに認定された（平成27年1月）が、これに引き続き、リンパ管奇形（リンパ管腫）として一部の重症・難治性患者を診断すべき基準等の提言をおこなった。

【結論】当初予定通りの進捗状況である。臨床上非常に有益な情報提供がなされると同時に国民の疾患への理解の糸口を見いだすことが期待される

A. 研究目的

- 1 体表・軟部リンパ管奇形（リンパ管腫）の診療ガイドラインの作成
- 2 リンパ管疾患に関する調査研究
- 3 リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病の難病指定への提言

管奇形＜リンパ管腫＞、リンパ管腫・ゴーハム病）は、胎児のcystic hygromaやリンパ管拡張症、先天性リンパ浮腫など異なる病態の疾患が混同され、リンパ管腫と診断される傾向が認められ、その後の治療を困難にしている現状がある。リンパ管腫については平成21-23年度難治性疾患等克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者

先天性リンパ管疾患（特に嚢胞性リンパ

（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」藤野班の対象疾患として、また21-23年度佐々木班、24-25年度の三村班、平成24-25年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」田口班の分担研究の対象疾患として、研究が進められてきた。24-25年度にはリンパ管腫との鑑別を一つの目的として「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班」小関班にてリンパ管腫症・ゴーハム病について、初めて国内で全国調査が行われ、貴重な情報が得られた。これらの疾患は特定疾患の4条件を満たしているが未指定である。世界的にも近年注目されている疾患群であり、現時点でこれら疾患に関わる情報を整理し、診断基準・診療ガイドラインを作成することは意義が大きい。

又、これら疾患に関しては世界的にもまだ十分な研究成果がないこともあり継続的な臨床調査研究・病態に関わる研究が今後の医療の質を上げ、患者QOLを向上するためにも必要である。前調査班により構築されつつあった症例調査システムを完成させ、永続的な研究基盤とすることはこの研究班の課題となる。

また現在精力的に進められている国の難病政策に則り、新たに指定すべき難病のひとつとしてこれらのリンパ管疾患を提言する。リンパ管腫は多くの症例が難病には当

たらないことは知られているが、治療困難な一部の患者については難病とするのがふさわしいと考えられる。

平成27年1月に新たに小児慢性特定疾患としてリンパ管腫・リンパ管腫症が指定されたが、続いて20歳を越えても闘病が必要な、慢性患者に対する補助も考慮し難病指定疾患として提言し、指定へむけて診断基準作成や重症・難治性度基準を作成し、行政側と折衝を行うことも当研究班の課題である。

B. 研究方法

1,

リンパ管奇形（リンパ管腫）については2013年に血管腫・血管奇形ガイドラインとして、その一部に診療ガイドラインが掲載されたが、内容は十分とはいえず大きな内容の改訂が必要である。当研究班においては改訂にあたり、基本的にMindsの診療ガイドライン作成の手引き2014に則ってガイドラインを刷新する。すなわち、分担研究者を中心としてガイドライン作成チームが編成され、SCOPEを作成の上、システマティック・レビューを行い、その結果に沿ってガイドライン作成へと進む。本年度は組織が編成され、新たに2つのクリニカル・クエスションについてシステマティック・レビュー、推奨文作成の作業が行われた。3年の研究期間内に完成した改訂版ガイドラインを関係各学会の承認、パブリックコメントも集めたうえで公開する。

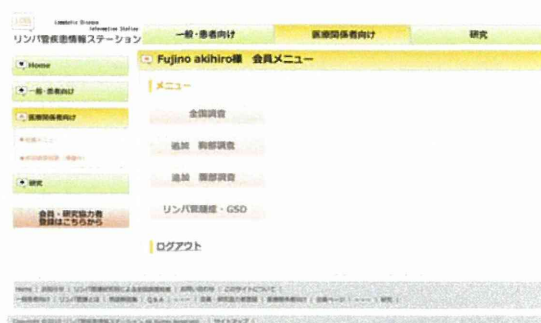
対象の中心となっているリンパ管腫、リンパ管腫症については、他に頸部・胸部の難治性疾患研究班（臼井班）「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」において頸部・胸部の呼吸障害を生じるリンパ管疾患に対する診療ガイドライン、腹部の難治性疾患研究班（田口班）「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」において腹部リンパ管疾患の診療ガイドライン作成をおこなっており、腹部と頸部・胸部のガイドライン作成は作業時期を揃えて進められている。軟部・体表におけるリンパ管腫の診療ガイドラインを作成しつつあるため、これら3つの整合性につき配慮がなされて進められる。いずれも完成時期は2016年度末が目標である。

2,

リンパ管腫については平成22年度に重症度・難治性度基準を作成するために全国調査が行われた。登録された約1400例の統計結果より難治性度を評価するSCOREが作成された。ただしこれは日本小児外科学会を中心として行われたため、他にリンパ管腫診療にたずさわる形成外科医、耳鼻科医、皮膚科医、病理医、などの各科診療医の意見が反映されていない。そこでこのSCOREのvalidationを行うため、新たに調査システムを構築し、より実際に即した広

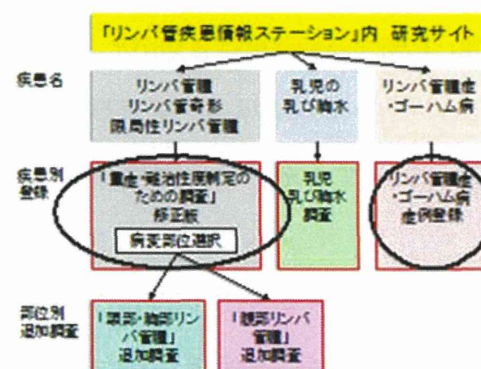
いコンセンサスを得たデータを作ることが目標とされた。調査項目を一部追加、修正し、入力後の合計点数が表示されるよう症例登録ページを修正した。平成26年度内の完成ののち27年度には新規登録を開始する。結果を踏まえて、日本のリンパ管腫診療にたずさわる医師の判断による重症・難治性度の基準が完成する。

同様にリンパ管腫・ゴーハム病についても症例登録ページを作成する。当疾患は症例数が少ないため、1例ごとに要する情報量は多い。Web入力ページでは、前方視的に症例経過を追えるよう、システムを構築している。平成26年度末に完成し、27年度より登録が行われる予定である。



<症例登録システム入り口>

リンパ管疾患調査研究構図



3,

難病指定への提言においては前調査研究班の研究結果を基に、小児慢性特定疾患の診断基準を参考として作成する。研究班内でコンセンサスを得たのちに関連各学会（日本小児外科学会、日本形成外科学会、日本IVR医学会等）の審議を受け、整合性を得たものを提言する。

（倫理面への配慮）

調査研究についてはすでに研究の中心となる国立成育医療研究センター（承認番号：596）、慶應義塾大学医学部（承認番号：20120437）にて倫理審査を経ている。

C. 研究結果

1,

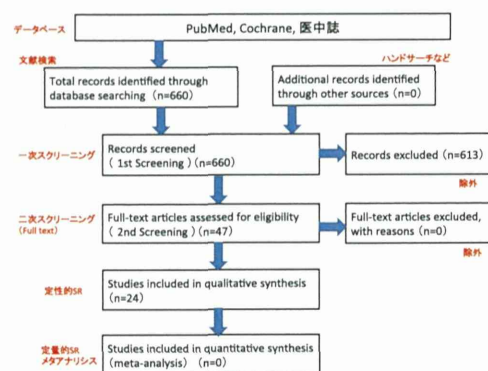
ガイドライン作成メンバー及びシステマティック・レビュー作業メンバー（別紙1）が決定した。クリニカル・クエスチョンについては7月の班会議にて以下の2つが選択された。

CQ1：体表・軟部のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する切除術は有効か？

CQ2：体表・軟部のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する適切な手術時期はいつか？

同時にSCOPEの作成を進め平成26年末にはSCOPEは完成した（別紙2）。文献検索については9-10月に日本医学図書館協

会に依頼しておこなわれ、10-11月にシステマティック・レビュー・チームにより文献レビュー作業が行われ（下図）、サマリ



ーが提出された（別紙3）。

12月の班会議以降に推奨文が検討され一つにつき作業が行われた（別紙4）が、SCOPE見直しも行われ推奨文決定の手順の最中であり、最終的な決定には至っていない

2,

リンパ管腫（リンパ管奇形）の前調査研究項目に修正と新項目を追加し、以下に列挙する項目が選択された。平成27年3月末にウェブページとして登録開始出来るようになる予定である。

★ 調査項目（項目のみ）

性別、生年月、初診月、最終受診月、前医の有無、発見時期、診断名、病変部位（部位数、部位）、最大径、初診時の重症度、治療回数、治療効果、縮小・消失後の再発、外科的切除、硬化療法、硬化剤の選

扱、レーザー有無、全身療法の有無、全身療法の種類、症状（最終診察時点）、外観、限局性リンパ管腫病変の有無、気道狭窄症状、経口摂取困難、神経麻痺、運動障害、臓器等の機能障害、リンパ漏、出血、疼痛、痒み、感染、以下主治医の判断による原病変に対する治療経過、最終受診時の重症度、最終受診時の難治性について、これまでの診療における公的助成の必要性について、今後の診療における公的助成の必要性について、今後の治療の必要性について

＜リンパ管腫症例登録ページ 1＞

新たな登録システムでは小児外科医による新たな症例登録と、形成外科医、耳鼻咽喉科医による登録も加えて、前調査で導かれた難治性度 SCORE の検証を行い、統計学的処理の後、より実情に沿う難治性度基準を制定する。

リンパ管腫症・ゴーハム病の登録シス

テムは、平成 24,25 年に行われた小関班での全国調査項目を基本とし、Web 入力により症例登録、年次追加入力が出来るシステムとして構築された。

平成 26 年度中に完成し平成 27 年度に症例登録と予後調査が開始される予定である。

＜リンパ管腫症・ゴーハム病登録ページ＞

3,

小児慢性特定疾患の新規呼吸器疾患として「リンパ管腫・リンパ管腫症」が認定され平成27年1月に発効した。当研究班では小児慢性特定疾患における診断基準に修正を加え、リンパ管腫とリンパ管腫症・ゴーハム病は別々の疾患として診断基準を作成した。難病申請においては重症度が重要であるが、特にリンパ管腫の重症度基準について関係各科の整合性を取ることが重要視され、平成21-23年度の藤野班研究で導かれた難治性度SCOREと平成24-25年度に三村班にて作成された脈管奇形に対する重

症度分類のどちらを採用するか、議論がくりかえされたが、実際の症例を用いて検証し、難治性をより反映する難治性度SCOR Eをもって提言することが選択された。診断基準、難治性基準案はその後日本小児外科学会、日本形成外科学会、日本IVR学会にて承認され、平成26年度末に厚労省へ難病指定の申請を行った（別紙6）。

D. 考察

当分担研究班は平成25年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の複数の調査研究班を継承して結成された。ガイドライン作成を中心に将来へ続く基盤の整備を大きな目的の一つとして進めている。1年目はガイドライン作成の基盤づくりと調査研究ウェブサイトの作成が行われ、また難病指定への提言がおこなわれた。3年の研究期間内に予定通り進められると考える。

E. 結論

小児の腹部リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病、乳び胸水）について初めて大規模な調査研究が始められた。先行する研究のアドバンテージを生かして、スムーズな1年目の進捗が得られた。残り2年の研究期間に改訂ガイドラインの作成、調査研究ともに完成する見込みである。

F. 研究発表

1.論文発表

藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 渕本康史, 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(2): 105-110, 2014

藤野明浩, 森定徹, 梅澤明弘, 黒田達夫: ヒトリンパ管腫モデル動物の作成. 小児外科46(6):635-638, 2014.

藤野明浩, 上野滋, 岩中督, 木下義晶, 小関道夫, 森川康英, 黒田達夫: リンパ管腫. 小児外科 46(11):1181-1186, 2014.

2. 学会発表

Michio Ozeki, Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Eiko Matsui, Toshiyuki Fukao, Naomi Kondo, Kentaro Matsuoka, Shunsuke Nosaka, Akihiro Fujino, Tatsuo Kuroda, Nationwide Study of Lymphangiomas 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, メルボルン, オーストラリア)

高橋正貴, 藤野明浩, 黒田達夫, 他. 難治性リンパ管腫症 (lymphangiomas) の集学的治療における外科の役割. 第114回日本外科学会学術集会 (2014年4月3日,

京都)

彦坂信, 金子剛, 長島隼人, 藤野明浩. 顔面リンパ管腫の手術経験. 第57回日本形成外科学会総会・学術集会 (2014年4月9-11, 長崎)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫: リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告. 第117回日本小児科学会学術集会 (2014年4月13日 愛知)

藤野明浩, 黒田達夫, 他. 我が国における「リンパ管腫」と「ISSVA分類におけるリンパ管奇形」の現況. 第51回日本小児外科学会学術集会 (2014年5月10日, 大阪)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫: リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告. 第51回日本小児外科学会学術集会 (2014年5月10日 大阪)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 加藤善一郎, 深尾敏幸: 当科における乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の臨床的検討 第114回日本皮膚科学会 (2014年5月29日 京都)

藤野明浩, 青木一憲, 黒田達夫, 他. 急性呼吸障害を生じた頸部・縦隔リンパ管腫症例の検討. 第28回日本小児救急医学会学術集会 (2014年6月7日, 横浜)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫: リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告. 第51回日本小児外科学会学術集会 (2014年7月18日 大阪)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫: リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告. 血管腫血管奇形研究会 (2014年7月20日 松本)

小関道夫, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 加藤善一郎, 深尾敏幸: 当科における乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の臨床的検討 第114回日本皮膚科学会 (2014年5月29日 京都)

Michio Ozeki, Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Eiko Matsui, Toshiyuki Fuka o, Naomi Kondo, Kentaro Matsuoka, Shunsuke Nosaka, Akihiro Fujino, Tatsuo Kuroda, Nationwide Study of Lymphangiomatosis and Gorham-Stout

disease in Japan. 第56回日本小児血液がん学会(2014年11月30日、岡山)

高橋正貴, 松岡健太郎, 小関道夫, 藤野明
浩, 他. リンパ管関連疾患診断基準策定のための臨床病理学的検討. 第103回日本病理学会総会 (2014年4月25日, 広島)

松岡健太郎, 高橋正貴, 藤野明浩, 他. リンパ管奇形(Lymphatic malformation)の病理学的鑑別. 第34回日本小児病理研究会 (2014年9月6日, 岡山)

松岡健太郎, 高橋正貴, 野坂俊介, 他. 縦隔腫瘍の一例. 第128回関東東海地区小児病理カンファレンス (2014年6月20日, 東京)

木下 義晶. 新生児の難治性良性腫瘍の現状と展望 奇形腫. 第 32 回周産期学シンポジウム プレコングレス 奇形種 (平成 26 年 2 月 7-8 日福岡)

木下 義晶, 代居 良太, 川久保 尚徳, 宗崎良太, 田口 智章. 小児の難治性の良性腫瘍に対する治療戦略 難治性小児胚細胞腫瘍の解析と治療戦略. 第 113 回日本外科学会 (平成 26 年 4 月 3 日・5 日 京都)

木下 義晶, 江角 元史郎, 宗崎 良太, 永田公二, 林田 真, 家入 里志, 田口 智章. 新生児外科手術における臍部アプローチ. 第 51 回日本小児外科学会 (平成 26 年 5 月 8 日・10 日 大阪)

3.その他

☆講演

藤野明浩. リンパ管腫・血管腫. 第30回日本小児外科学会卒後教育セミナー (2014年5月11日, 大阪)

☆特集

日経メディカル 「複数の診療科で遭遇する「リンパ管腫症」の実像」 (小関道夫) 2014/7/25掲載
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201407/537642.html>

G. 知的所有権の出願・登録状況 1. 1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

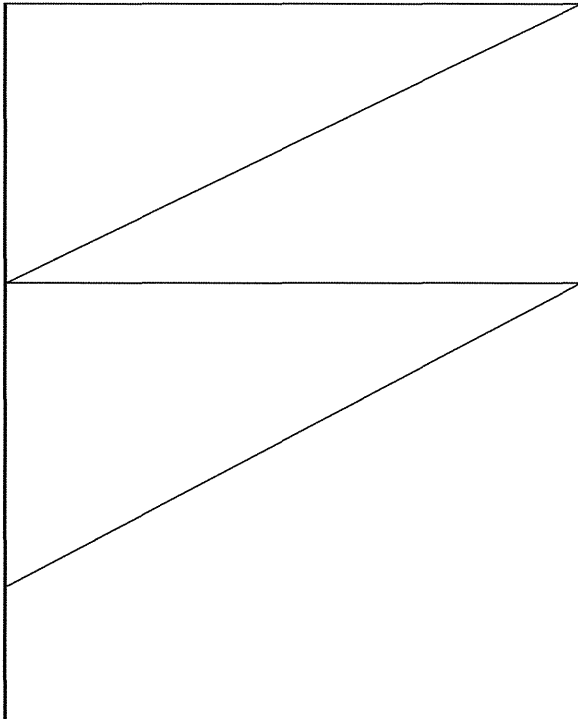
なし

3. その他

なし

氏名	所属機関/専門分野
木下義晶	九州大学/小児外科
日比将人	オーシャンキッズクリニック/小児科・小児外科
樋口恒司	京都府立医科大学/小児外科
前川貴伸	国立成育医療研究センター/小児科総合診療部
宮田潤子	九州大学/小児外科
山田洋平	慶應義塾大学/小児外科
山本裕輝	都立小児総合医療センター/小児外科
狩野元宏	慶應義塾大学/小児外科
出家亨一	東京大学/小児外科
加藤基	東京大学/形成外科

		三村班
1, 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
1 タイトル		体表・軟部組織リンパ管奇形(リンパ管腫)診療ガイドライン
2 目的		体表・軟部組織のリンパ管奇形に対して、現時点で最適の治療を行うための指針を作成すること。
3 トピック		体表・軟部組織、リンパ管奇形、リンパ管腫
4 想定される利用者、利用施設		☆一般:患者、患者家族、医療従事者、その他 ☆診療科:形成外科、小児外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、放射線診断・治療科、病理診断科 ☆施設:大学病院、小児病院、周産期・小児センターなど
5 既存ガイドラインとの関係		国外では系統的に作成されたガイドラインは存在しない。本邦では、従来「リンパ管腫」といわれていた疾患は、平成24年に本邦において発行された「血管腫・血管奇形ガイドライン」において「リンパ管奇形」として一部分に示された。「リンパ管奇形」は国際潮流となりつつあるISSVA分類に則った疾患名であり、混乱を避けるため、今後国内でのコンセンサスを得て統一されることが望ましい。現時点では「リンパ管奇形(リンパ管腫)」と併記する。 「血管腫・血管奇形ガイドライン第1版」では、特に部位を限らず硬化療法に関するクリニカルクエストとそれに対する推奨が示された。このたび体表・軟部のリンパ管腫およびリンパ管関連疾患についてガイドラインを作成するに至ったのは、生命予後に関わる重大な疾患の一つとして、リンパ管関連疾患をまとめてとらえることが必要であったからである。 「血管腫・血管奇形ガイドライン」が全身の体表・軟部を対象としているのに対して、より絞られた領域を対象としているが、内容的にはほとんど重ならないため、お互いに補填するような意義を持つ。また同様に、現在頸部・胸部とは別に「腹部リンパ管疾患診療ガイドライン」を同時に作成しつつある。最終的にはリンパ管奇形(リンパ管腫)の部門を統合する。
6 重要臨床課題	重要臨床課題1	外科的切除はリンパ管奇形(リンパ管腫)の治療の大きな柱である。全摘除により根治しうが、悪性病変ではないため必ずしも根治を要さない。外科的切除の目的は整容性、機能性、症状の改善であり、外科切除術による正常組織の損傷や術創の発生などマイナス面とのバランスを重視した術式が選択される。特に体表・軟部など浅層の病変に対しては整容性の問題が大きい。 切除による効果は当然期待できるが、実際には個々の症例に応じて判断されているのが実情である。いかなる場合も切除術が選択され得るのか、選択すべき適応基準は存在するのか、また状況に応じて合併症発生や治癒率、再発率などに差があり、異なる条件で適応をかんがえるべきであるのか、その有効性は異なるのかなどを文献をもとに検討する。
	重要臨床課題2	リンパ管奇形(リンパ管腫)は悪性病変ではないため、緊急の改善を要する症状が無い限り、治療を行う時期を選択することが出来る。特に出生時すでに発症している症例においては、早期の経過には個人差が大きく、自然縮小傾向を示す場合もあるが、一方で、急速な腫脹により種々の機能的問題を生ずる場合もある。 外科的切除の選択には切除時の適応となる条件の他に、最良の結果を得るためには、切除によるメリットとデメリットのバランスを十分考える必要がある。現時点ではこれを明確に示すガイドラインは存在しないため、適切な手術時期がいつであるのかをエビデンスを元に検討する。
	重要臨床課題3	

重要臨床課題4		
重要臨床課題5		
重要臨床課題6 重要臨床課題7 重要臨床課題8		
7 ガイドラインがカバーする範囲		
		軟部・体表のリンパ管奇形(リンパ管腫) 体幹の深部、すなわち、胸腔内・縦隔や腹腔内・後腹膜の 病変は除外する(他班にて検討)。
8 CQリスト	CQ1	CQ1: 軟部・体表のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する切除 術は有効か？
	CQ2	CQ2: 軟部・体表のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する適切 な手術時期はいつか？
	CQ3	
	CQ4	
	CQ5	
	CQ6	
	CQ7	
	CQ8	
	CQ9	
2, システマティックフェビュールに関する事項		
1 実施スケジュール		開始: 平成26年10月 一次スクリーニング: 平成26年10月末まで 二次スクリーニング: 平成26年11月末まで SR総括提出: 平成26年12月上旬
2 エビデンスの検索		利用するエビデンスのタイプ
		・コクランライブラリー・システマティックレビュー(SR)/メタア ナリシス(MA)論文、個別研究論文、症例報告、エキスパート オピニオンをこの優先順位で検索する。優先順位の高いエビ デンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そ こで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。ただ し該当する疾患領域ではエビデンスレベルの高い文献は非 常に少ないと予想される。 ・個別研究論文としては、ランダム化比較試験(RCT)、非ラン ダム化試験(CCT)、観察研究を検索の対象とする。偶発症な ど症例報告の検索が必要なものについては、ケースシリー ズ、症例報告まで検索対象とする。

利用するデータベース		・SR/MAについては、英文はCochrane ReviewとPub Med、和文は医中誌とする ・個別研究については、英文はPub Med、和文は医中誌とする ・既存の診療ガイドラインについては、英文はGuideline International NetworkのInternational Guideline Library、和文は日本医療機能評価機構EBM普及推進事業(Minds)とする
文献検索の期間		？～2014年9月末
3 文献の選択基準、除外基準	選択基準	RCTやMA、SR論文が存在すれば採用する。 1例報告も除外しない。
	除外基準	会議録や本文のない文献は除外する。
4 エビデンスの評価と統合の方法		Minds診療ガイドライン作成の手引き2014に基づき、エビデンス総体の評価と統合を行う。ただし、適当なPICOを設定できないCQIについては、キーワードを元に検索した文献を総合的に勘案してエビデンスを評価する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項		
1 推奨作成の基本方針		☆ Minds診療ガイドライン作成の手引き2014年則って作成する。 ☆ 文献検索を行ってもエビデンスレベルの高い文献はほとんど無いと予想されている。システマティックレビューでは実際に検索を行い、それを確認する。その上で、研究班メンバーを中心としたエキスパート・オピニオンにより推奨文及び解説文を作成し、研究班の作成グループの審議により決定する。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ☆ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「症例の多様性」、「患者の価値観の多様性」にも考慮して、推奨とその強さを決定する。
2 最終化		
3 外部評価の具体的方法		☆ 推奨・ガイドライン形式の妥当性について、Minds担当者に評価を受ける。 ☆ 日本小児外科学会、日本形成外科学会、日本IVR学会のガイドライン担当部門に科学的妥当性や推奨の適応・実現可能性等につき評価を受ける。 AGREEIIに則り作成方法の評価を行う 公開後もリンパ管疾患情報ステーション等で常に評価を受ける
4 公開の予定		Mindsのサイト、リンパ管疾患情報ステーション、冊子

軟部・体表のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する切除術は有効か？

【文献検索とスクリーニング】

本 CQ に対して((リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (切除/AL or 摘出/AL or SH=外科的療法) and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and PT=症例報告除く and CK=ヒト and DT=1980:2014)、("lymphangioma"[MH] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND (resection[TIAB] OR excision[TIAB] OR "surgery"[SH]) AND ("Treatment Outcome"[MH] OR "Cohort Studies"[MH] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (1980[PDAT] : 2014[PDAT]) の検索式で PubMed、Cochrane、医中誌からの検索により、邦文 105 例、欧文 555 例の文献が検索され、これらに対して 1 次スクリーニングを行い、5 篇の邦文、42 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は Systematic review、Random controlled study などのエビデンスレベルの高いものは全くなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。従って、本 CQ に対する推奨文の検討においてはこれらそれぞれの症例集積における結果、考察を統合し、エビデンスには乏しいが、推奨文を作成するのに有用と思われるものをレビューデータとして記載することとする。

【症例集積の評価】

切除術の有効性をどのように評価するかについては、文献スクリーニングを行うことによって、リンパ管奇形(リンパ管腫)の切除術に対する評価項目が以下のようないくつかの視点で行われていることが判明した。

- ① 切除術を行うことによる生命予後への有効性→「生存率 survival rate または 死亡率 mortality」、
- ② 病変の切除率 resectability
- ③ 切除による機能的予後 function
- ④ 再発率 recurrence
- ⑤ 合併症 complication

これらの視点で切除術の有効性をまとめた。

また文献によっては先に切除の適応基準を決めて切除術を行った症例の結果を検討したものや、結果の検討により切除の適応基準を考察しているものの両者が混在しているため、文献で述べられている切除の基準が一定であると言い難く、切除の有効性の評価に関しても対象の背景に違いがあることは考慮しなければならない。

① 生命予後（死亡率 *mortality*：手術例に対する死亡例で算出）

顔面から頸部におよぶ巨大リンパ管奇形 16 例中 13 例に対して切除術を行った Greinwald J Jr¹³⁾らの報告では呼吸障害などの合併症により 3 例(23.1%)が死亡している。また頭頸部の頭頸部の 65 例中 49 例に対して切除術を行った Orvidas LJ²⁴⁾らの報告では 2 例(4.1%)は切除後も病変の拡大、腫大があり死亡している。一方、頭頸部、体幹・四肢、胸腔内、腹部臓器を含めた 186 例に切除術を行った Alqahtani A²⁵⁾らの報告によれば感染を繰り返した 1 例(0.5%)が死亡したとしている。このように生命予後に関する結果は幅があり、部位や病変の大きさ、広がりにより、生命予後は大きく影響を受けると考えられる。切除術の生命予後に対する影響というよりは原疾患の症状そのものが直接影響を与えると思われる。

② 病変の切除率 *resectability*

切除率に言及した多くの文献では Complete resection(CR:90%以上の切除)、Marked lesion resection (MR:50%以上、90%未満の切除)、Partial resection (PR:50%未満の切除)の3段階で評価しているものが多く見られた。また嚢胞状か海綿状かによっても切除率が異なるため、分けて評価している文献はそれを記載する。

Orvidas LJ²⁴⁾らは腫瘍の性状(嚢胞状か海綿状か)は不明であるが、36 例中 23 例(63.9%)が 90%以上の Complete resection を行うことができたとしている。Alqahtani A²⁵⁾らは 186 例中 145 例(78.0%)は 90%以上の CR、10 例(0.6%)は MR が可能であったとしている。

Bajaj らは頭頸部の 118 例中 53 例に手術を行っているが、嚢胞状の 31 例中 30 例(96.8%)、海綿状の 9 例中 2 例(22.2%)、また嚢胞状、海綿状混在のいわゆる mixed type は 13 例中 10 例(76.9%)が 50%以上の切除が達成されている。一方、Okazaki¹⁷⁾らは初回治療で硬化療法を行ったが奏功しなかった 18 例(嚢胞状 1 例、海綿状 16 例)に対して手術を行ったところ、16 例には奏功したと報告している。

部位別では頭頸部原発では限局性のもの 23 例では 50%以上の切除率は全例(100%)で行えており、高い切除率であるが、周囲に浸潤しているものでは 30 例中 19 例(63%)と低くなる。特に口腔病変を合併する症例は諸々の治療に対する不応例が多く、複数種類、複数回の治療(手術および硬化療法)を要することが多い⁸⁾。また治療に対する工夫として、切除前に fibrin glue を注入することにより海綿状症例 27 例が切除可能であったとする報告もある²³⁾。

③ 切除による機能的予後 *function*

本項目について客観性データをもって評価された論文はほとんどない。切除前に気道閉塞などの合併症状に対してあらかじめ行われた気管切開が、後に腫瘍を切除することによって離脱できたという症例が Bajaj Y⁷⁾らの報告で 15 例中 7 例に、Padwa BL³⁵⁾らの

11 例の 5 例に報告されている。また、特に眼窩原発の症例では視力改善^{4),14)}や眼球突出などの整容性の改善⁴⁾と視覚や整容性にかかわる機能的予後の改善が認められるという点で、直接的な結果が顕著なためか患者の満足度は 75%に達した²⁷⁾。機能的障害や出血、感染などの症状の改善に関して客観的に数値化して評価するのが難しいと思われ、適切な文献は見つからなかった。また整容性に対する満足度も切除後の症例で検討された文献も見つからなかった。おそらく硬化療法などの非侵襲的治療法に関する検討において整容性に関する満足度は高いのではないかと推測される。

④ 再発率 recurrence

病変が複数領域にまたがるものは再発率が高いとする論文が多い^{16),24),31)}。口腔内や顔面に病変がある症例は頸部症例よりも再発率が有意に高く、117 例中 21 例(17.9%)での再発率を報告している。

性状では嚢胞状の 22%、海綿状 23%に再発と有意差は認められなかったとする報告³¹⁾はあるが、有意差を認めた報告はない。一方、病変部位を舌骨上下と片側、両側で分ける staging system により、切除後の再発率や合併症の発生率に関するリスクの層別化が可能であるとする Serres らの staging system によると再発率は以下のように stage が上がるにつれ再発率も上昇するデータが示されている³⁶⁾。

Stage	病変占拠部位	再発率
I	片側舌骨下	0
II	片側舌骨上	29%
III	片側舌骨上下	40%
IV	両側舌骨上	60%
V	両側舌骨上下	100%

以上より Raveh E³¹⁾らは切除後の再発因子として有意なものは新生児期発症例、腫瘍以外の随伴症状を有するもの、病変が頭頸部にあるもの、病変部の進展が 3 領域にまたがるものを挙げている。

⑤ 合併症 complication

頭頸部の領域で切除後の合併症は比較的多い。多くの文献で顔面神経麻痺、血腫、感染、醜形、唾液瘻、嚥声、気道閉塞、不正咬合など critical な合併症が報告されている^{6),7),12),16),17),22),24),26)32),35),36)}。特に耳下腺領域で周囲組織まで浸潤しているものは切除により顔面神経麻痺を来しやすい⁶⁾。

耳下腺領域のリンパ管腫は完全切除ができれば有効であるが、周囲組織まで浸潤しているものは切除により顔面神経麻痺をおこしやすい。病変が広範囲特に 3 領域以上を占拠するものは 2 領域以下を占拠するものより有意に再発率が高いとする報告もある¹⁶⁾。

Serres らの staging system による切除後の合併症の発生率は以下のようになっている。

Stage	病変占拠部位	合併症発生率
I	片側舌骨下	11%
II	片側舌骨上	33%
III	片側舌骨上下	75%
IV	両側舌骨上	該当症例なし
V	両側舌骨上下	100%

Serres らの Staging system による合併症発生率の予測は Hamoir M²²⁾らの結果によっても支持されている。これらの合併症に対する対策として顔面神経の mapping¹⁰⁾や口唇、口腔領域の症例の手術は頬口唇部からの皮切による減張術 (melolabial debulking) により顔面神経麻痺などの合併症の軽減につながるという報告がある³⁴⁾。

手術適応について

いくつかの文献から挙げられている手術の適応について以下に列挙する。

- 1) 診断のための生検
- 2) 限局性の病変
- 3) 嚢胞状病変
- 4) 硬化療法の不応例 (海綿状病変)
- 5) 気道閉塞症状など緊急性のある臨床徴候があるもの
- 6) 骨分離/浸潤、嚥下障害など著しく機能を障害する症状があるもの
- 7) 醜形など美容上の問題があるもの

【まとめ】

「軟部・体表のリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対する切除術は有効か？」という CQ を考察するにあたり、切除術を行うことによる生命予後への有効性 (死亡率) mortality、病変の切除率 resectability、切除による機能的予後 function、再発率 recurrence、合併症 complication という 5 つの視点から分析を行った。エビデンスの高い論文は全く見つからなかったが、それぞれ、性状 (嚢胞状か海綿状か) による違い、原発部位による違い、他の治療との関係性などで機能的予後や再発率、合併症の内容や発生率においてある一定の傾向は認められた。広範囲に病変が占拠するもの、気道閉塞などの症状があるものは機能的予後が悪く、切除後の再発率、合併症の発現率も高いという結果を示した論文が多かったが、逆に嚢胞状病変や硬化療法による不応例に対して切除の有効性を唱える論文もあり、切除の有効性の検討のためには今後 RCT などのデザインでの検討が必要と思われた。

軟部・体表のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する適切な手術時期はいつか？

【文献検索とスクリーニング】

本 CQ に対して、(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (切除/AL or 摘出/AL or SH=治療,外科的療法,薬物療法,放射線療法) and (開始/TA or 時期/TA or 治療成績/TH or 年齢因子/TH or 縦断研究/TH or 成績/TA or 評価/TA) and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1980:2014、"lymphangioma"[MH] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MAJR] AND (resection[TIAB] OR excision[TIAB] OR "surgery"[SH]) AND ("Outcome Assessment (Health Care)"[MH] OR "Time factors"[MH] OR "Age Factors"[MH]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (1980[PDAT] : 2014[PDAT]) の検索式で PubMed、Cochrane、医中誌からの検索により、邦文 67 例、欧文 242 例の文献が検索され、これらに対して 1 次スクリーニングを行い、5 篇の邦文、42 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は Systematic review、Random controlled study などのエビデンスレベルの高いものは全くなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。従って、本 CQ に対する推奨文の検討においてはこれらそれぞれの症例集積における結果、考察を統合し、エビデンスには乏しいが、推奨文を作成するのに有用と思われるものをレビューデータとして記載することとする。

【症例集積の評価】

この CQ に対して適切な手術時期という観点で分析を行っている論文はほとんど見つからなかった。手術時年齢のデータはあるが、それに対して適切かどうかという評価はほとんどの論文ではなされていない。少ない検索データの中から手術時期について述べている論文について以下に示す。

手術のタイミング（年齢）に関してはサイズが小さい、呼吸障害などの急を要す症例でなければ、自然退縮を期待、あるいは手術時の周囲構造物の認識が容易、出血のコントロールが容易、術後管理が簡便などの理由で手術は 3 歳まで待った方がよいとしている³²⁾。

また、手術の至適時期について言及しているわけではないが、頭頸部の病変や巨大な病変に対して新生児期の管理の優先順位は気道確保と適切な栄養管理、幼児期には出血や感染のコントロール、構音障害や歯科的な問題に対する対策、学童期における骨格、整容性の問題など、年齢に応じて変化していく問題を考慮したうえでの手術時期の決定が必要である³⁵⁾。また成人してから出現するような late-onset の表在性の病変 (lymphangioma circumscriptum) は限局性の病変であれば皮下組織とともに切除を行うことで再発なく治

癒する可能性が高いとする報告もある³⁷⁾。

【まとめ】

「軟部・体表のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する適切な手術時期はいつか？」という CQ を考察するにあたり、文献検索を行った結果、切除時期に関する記載はあるものの、時期に関する妥当性に関して検討している論文はほとんどなかった。

言及している論文が 3 論文あったためこれを中心に分析を行ったが、これらのみの分析では手術時期に関する一般論を述べていることには全くなならない。従って、適切な手術時期の検討のためには今後 RCT などのデザインでの検討が必要と思われるが、現時点では本 CQ をガイドラインの 1 CQ としてとりあげ、検討する妥当性そのものを論じる必要があると思われる。