

文献

1	Schoinohoriti OK, Theologie-Lygidakis N, Tzerbos F, Iatrou	Lymphatic malformations in children and adolescents.	J Craniofac Surg	2012	23(6)	1744-7
2	Gilony D, Schwartz M, Shpitzer T, Feinmesser R, Kornreich L, Raveh	Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach.	J Pediatr Surg	2012	47(10)	1837-42
3	Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, Luo QF, Fan XD, Su LX, Wang YA, Qin	Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck.	Oral Oncol	2011	47(12)	1105-9
4	Kahana A, Bohnsack BL, Cho RI, Maher	Subtotal excision with adjunctive sclerosing therapy for the treatment of severe symptomatic orbital lymphangiomas.	Arch Ophthalmol	2011	129(8)	1073-6
5	Sanger C, Wong L, Wood J, David LR, Argenta	Giant facial lymphangioma.	J Craniofac Surg	2011	22(4)	1271-4
6	Wiegand S, Zimmermann AP, Eivazi B, Sesterhenn AM, Werner	Lymphatic malformations involving the parotid gland.	Eur J Pediatr Surg	2011	21(4)	242-5
7	Bajaj Y, Hewitt R, Ifeacho S, Hartley	Surgical excision as primary treatment modality for extensive cervicofacial lymphatic malformations in children.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2011	75(5)	673-7
8	Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ, Hartley	Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	2010	136(3)	270-6
9	Oosthuizen JC, Burns P, Russell	Lymphatic malformations: a proposed management algorithm.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2010	74(4)	398-403
10	Chiara J, Kinney G, Slimp J, Lee GS, Oliaei S, Perkins	Facial nerve mapping and monitoring in lymphatic malformation surgery.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2009	73(10)	1348-52
11	Bloom DC, Perkins JA, Manning	Management of lymphatic malformations and macroglossia: results of a national treatment survey.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2009	73(8)	1114-8
12	Chen WL, Zhang B, Wang JG, Ye HS, Zhang DM, Huang	Surgical excision of cervicofacial giant macrocystic lymphatic malformations in infants and children.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2009	73(6)	833-7
13	Greinwald J Jr, Cohen AP, Hemanackah S, Azizkhan	Massive lymphatic malformations of the head, neck, and chest.	J Otolaryngol Head Neck Surg	2008	37(2)	169-73
14	Gunduz K, Kurt RA, Erden	Well-circumscribed orbital venous-lymphatic malformations with atypical features in children.	Br J Ophthalmol	2009	93(5)	656-9
15	Michail O, Michail P, Kyriaki D, Kolindou A, Klonaris C, Griniatsos	Rapid development of an axillary mass in an adult: a case of cystic hygroma.	South Med J	2007	100(8)	845-9
16	Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao	Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod	2007	104(3)	338-44
17	Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka	Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases.	J Pediatr Surg	2007	42(2)	386-9
18	Burezaq H, Williams B, Chitte	Management of cystic hygromas: 30 year experience.	J Craniofac Surg	2006	17(4)	815-8
19	Ozen IO, Moralioglu S, Karabulut R, Demirogullari B, Sonmez K, Turkylmaz Z, Basaklar	Surgical treatment of cervicofacial cystic hygromas in children.	ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec	2005	67(6)	331-4

	AC, Kale					
20	Erol O, Ozcakar L, Inanici	Cystic hygroma in the quadriceps muscle: a sanguine diagnosis for knee pain.	Joint Bone Spine	2005	72(3)	267-9
21	Greene AK, Burrows PE, Smith L, Mulliken	Periorbital lymphatic malformation: clinical course and management in 42 patients.	Plast Reconstr Surg	2005	115(1)	22-30
22	Hamoir M, Plouin-Gaudon I, Rombaux P, Francois G, Cornu AS, Desuter G, Clapuyt P, Debauche C, Verellen G, Beguin	Lymphatic malformations of the head and neck: a retrospective review and a support for staging.	Head Neck	2001	23(4)	326-37
23	Honig JF, Merten	Surgical removal of intra- and extraoral cavernous lymphangiomas using intraoperative-assisted intralesional fibrin glue injections.	J Craniofac Surg	2000	11(1)	42-5
24	Orvidas LJ, Kasperbauer	Pediatric lymphangiomas of the head and neck.	Ann Otol Rhinol Laryngol	2000	109(4)	411-21
25	Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge	25 years' experience with lymphangiomas in children.	J Pediatr Surg	1999	34(7)	1164-8
26	Riechelmann H, Muehlhay G, Keck T, Mattfeldt T, Rettinger	Total, subtotal, and partial surgical removal of cervicofacial lymphangiomas.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	1999	125(6)	643-8
27	Tunc M, Sadri E, Char	Orbital lymphangioma: an analysis of 26 patients.	Br J Ophthalmol	1999	83(1)	76-80
28	Alaminos-Mingorance M, Sanchez-Lopez-Tello C, Castejon-Casado J, Valladares-Mendias JC, Martinez-Meca	Scrotal lymphangioma in children.	Urol Int	1998	61(3)	181-2
29	Yasui T, Akita H, Kobayashi K, Kohri	Scrotal lymphangioma.	Urol Int	1998	61(3)	178-80
30	Hamada Y, Yagi K, Tanano A, Kato Y, Takada K, Sato M, Hioki	Cystic lymphangioma of the scrotum.	Pediatr Surg Int	1998	13(5-6)	442-4
31	Raveh E, de Jong AL, Taylor GP, Forte	Prognostic factors in the treatment of lymphatic malformations.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	1997	123(10)	1061-5
32	Fageeh N, Manoukian J, Tewfik T, Schloss M, Williams HB, Gaskin	Management of head and neck lymphatic malformations in children.	J Otolaryngol	1997	26(4)	253-8
33	Wright JE, Sullivan TJ, Garner A, Wulc AE, Moseley	Orbital venous anomalies.	Ophthalmology	1997	104(6)	905-13
34	Witt PD, Martin DS, Marsh	Aesthetic considerations in extirpation of melolabial lymphatic malformations in children.	Plast Reconstr Surg	1995	96(1)	48-57
35	Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken	Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy.	Plast Reconstr Surg	1995	95(6)	951-60
36	de Serres LM, Sie KC, Richardson	Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	1995	121(5)	577-82
37	Kocer U, Atakan N, Aksoy HM, Tiftikcioglu YO, Aksoy B, Astarci	Late-onset superficial lymphatic malformation: report of a case and review of the literature.	Dermatol Surg	2003	29(3)	291-3
38	Patel GA, Schwartz RA	Cutaneous lymphangioma circumscriptum: frog spawn on the skin.	Int J Dermatol	2009	48(12)	1290-5

39	Mordehai J, Kurzbart E, Shinhar D, Sagi A, Finaly R, Mares AJ	Lymphangioma circumscriptum.	Pediatr Surg Int	1998	13(2-3)	208-10
40	Colbert SD, Seager L, Haider F, Evans BT, Anand R, Brennan PA	Lymphatic malformations of the head and neck-current concepts in management.	Br J Oral Maxillofac Surg.	2013	51(2)	98-102
41	Schneider LF, Chen CM, Zurada JM, Walther R, Grant RT	Surgical management of a dermal lymphatic malformation of the lower extremity.	Can J Plast Surg	2008	16(4)	236-8
42	Thissen CA, Sommer A.	Treatment of lymphangioma circumscriptum with the intense pulsed light system.	Int J Dermatol	2007	46 Suppl 3	16-8
43	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	【プロが見せる手術シリーズ(4):難易度の高い腫瘍の手術】気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除	小児外科	2014	46(2)	105-110
44	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	2013	54(9)	1221-1228
45	沼田 勉	【顔面・頸部疾患診療における論点】リンパ管腫の治療は? 手術治療の立場から	JOHNS	2011	27(10)	1644-1647
46	田口 智章, 水田 祥代, 上杉 達	【胎児診断・治療と患児の予後】出生時および出生直後から治療介入した巨大頭頸部腫瘍患児の追跡結果	小児外科	2004	36(12)	1468-1476
47	比企 さおり, 山高 篤行, 小林 弘幸, 岡田 安弘, 宮野 武	小児リンパ管腫 105 例の臨床的検討 発生部位・病型別治療評価	順天堂医学	2003	48(4)	476-483

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？

推奨文（案）

有効な治療法のひとつであるが、生命予後、機能的予後、切除可能性、再発・合併症発生の可能性を総合的に検討して選択すべきである。

MCQ 1 解説文

外科的切除は一般的にリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して行われる治療の柱のひとつである。

一般的に切除率は高く、病変の90%以上の切除が概ね60%以上の場合に可能であるとされる^{7,24,25)}。病変の頻度の高い頭頸部においても同様である⁷⁾。しかし組織型が、嚢胞型、混合型、海綿型と移行するにつれ切除される病変の割合は下がる⁷⁾。

多くのリンパ管奇形は皮膚、皮下脂肪織に浸潤性に分布し、また筋・血管・神経等を取り巻くように分布を示すため、病変の切除は様々な程度に正常組織の切除を伴う。

頭頸部の領域で複雑な分布をする病変では切除後の合併症は比較的多くなる。神経麻痺、血腫、感染、醜形、唾液瘻、嗄声、気道閉塞、不正咬合など重大な合併症が報告されており^{6,7,12,16,17,22,24,26,32,35,36)}、特に耳下腺領域で浸潤性のものは切除により顔面神経麻痺を来しやすい⁶⁾。部位における合併症発生率は片側より両側、舌骨の下側より上側、また両側、舌骨上下と広がるほど高くなる^{22,36)}。頸部病変の重症例について術後死亡の可能性もあるが、外科的切除の影響の程度は明らかでない^{13,24,25)}。

また術後の再発は、病変の分布による切除の可否と関連が強く、範囲が広く、また浸潤性が強く切除しにくい場合に、再発につながる³⁶⁾。

外科的切除が明らかに可能である場合は優先して行われることもあるが、一般に硬化療法を中心とした他の治療法も吟味した上で、他の治療法が無効の場合や、明らかに外科的切除に優位性を認める場合に切除が選択される。外科的切除の病変減量効果は明らかであるが、病変の分布や組織型によって改善する要素（腫瘍の縮小・消失、整容性の改善、機能の回復、症状の改善等）と合併症、再発可能性などはある程度の予測ができるため、十分な検討の上に切除範囲を決めることが重要である。

＜リンパ管奇形(リンパ管腫)診断基準＞

リンパ管奇形(リンパ管腫)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行なう。鑑別疾患は除外する。

(I) 脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれるが、指定難病の対象疾患としては毛細血管奇形単独例を除外する。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例)静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医源性動静脈瘻、動脈瘤など

(II) 細分類 リンパ管奇形(リンパ管腫) 診断基準

以下の1および2の所見を認め、かつ3の(a)～(c)のいずれかを満たす病変

1. 理学的所見

- ・圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変である。
- ・深部にあり外観上明らかなことがないことがある。
- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがある。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛をきたすことがある。

2. 画像所見

- ・超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。皮膚ではダーモスコープにより嚢胞性病変を認める。

3. 補助所見

(a) 病理学的所見

- ・肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状または海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。

(b) 嚢胞内容液所見

- ・リンパ(液)として矛盾がない。
- ・嚢胞内に血液を混じることがある。

(c) 他の疾患の否定

- ・奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定的である。

4, 特記事項

- ・上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準参照。
- ・上記のリンパ管病変を有するが同じ病変内に他の血管奇形病変を有する場合には混合型脈管奇形と診断する。混合型脈管奇形診断基準参照。

★ 以下の「リンパ管奇形(リンパ管腫)の重症度・難治性度診断表」の9項目の合計点が「40点以上」の者を対象とする。

項目	定義	変数	点数
1, 病脳期間	「発症から現時点まで」の年数。ただし20年以上はすべて20点とする。 1年未満は切り捨てる。	N (年) × 1	N
2, 病変のタイプ	「治療前」の病変全体について画像、理学的所見にて診断する。 リンパ嚢胞がほとんどを占める嚢胞型か、海綿状、混合型、血管リンパ管腫など単純な嚢胞型以外か。	嚢胞型以外	12
		嚢胞型	0
3, 病変エリア数	「治療前」の病変の分布。 別紙に示す病変の存在する領域の個数。	4力所以上	10
		3力所以下	0
4, 病変の最大径	「治療前」の病変の最大径。 体表に広がる場合など病変が曲面状の場合には形成する面の最大径。 理学的および画像検査にて計測する。	15 cm以上	18
		10 cm以上15 cm未満	10
		5 cm以上10 cm未満	7
		5 cm未満	0
5, 頭頸部病変の有無	「治療前」の頭頸部病変の有無。 胸部以下の病変の有無は問わない。	あり	18
		なし	0
6, 総治療回数	「全経過中」の硬化療法、外科的切除など原病に対する治療の回数。 感染・出血に対する抗生剤投与・輸血等の二次的な症状に対する治療は含まない。	5回以上	12
		4回以下	0
7, 治療効果	「最初の治療前と現時点」を比較する。 現時点で未治療の場合には0点。 成長と同じ比率での病変の増大は不変とする。	増大	14
		不変	
		わずかに縮小	0
		著明に縮小	
8, 外科的切除の可否	「現時点」の病変に対して、物理的な切除の可否のみではなく、合併症発生の可能性なども含めて判断する。切除後であっても判定する。完全切除後は0点。 「手術可能」とは切除により著明に縮小もしくは消失の効果を見込め、メリットがデメリットを大きく上回ることを示す。「切除しない方が良い」はメリットがデメリットを上回るとは言い切れないこと、「切除不能」は明らかにデメリットが上回ることを加味して判断する。	切除不能	10
		切除しない方が良い	0
		切除可能	
9, 病変の外観	初診時ではなく「現時点」での判断。 左右非対称、腫瘤の膨隆など、日常生活において衣類等で隠すことが可能な病変かどうか等の観点で判断する。	非常に目立つ	10
		すぐにわかる	0
		よく見るとわかる	
		わからない	

重症・難治性度診断 _____ 点

注：リンパ管奇形(リンパ管腫)診断基準を満たす者が対象となる。

注：病変が著明に縮小もしくは消失し、関連する症状が改善して治療が不要となった場合は対象外とする。

注：上記の重症・難治性度診断で40点以下であっても高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

病変の存在する部位を選択してください。

頭頸部表在		胸部体幹皮下		腹部 体幹		上肢	
頭部		前胸部		鼠径部		上腕	
前額部		側胸部		陰部		前腕	
頬部		背部		臀部		手首	
鼻部		鎖骨上窩		腹部		手背	
口唇		腋窩		側腹部		手掌	
下顎角部				背部		手指	
前頸部							
側頸部		胸部体幹深部		腹部 深部		下肢	
後頸部		胸腔内		骨盤内		大腿	
	上縦隔	後腹膜		膝部			
	下縦隔	大網		下腿			
	胸腺	腸間膜		足首			
	肺	脾		足背			
頭頸部深部		心臓		臍		足底	
眼窩				肝		足趾	
舌		腎					
喉頭部		副腎					
咽頭周囲		膀胱					
頭蓋		尿管					
脳		子宮					
		卵管					
		卵巢					
		精巢					
☆ 病変がかかっている部位に数値を入れてください。							
☆ 病変がない場合には0、左右がある部位で片側であれば1，両側の場合には2。							

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

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準・重症度分類作成に関する研究 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 兼任講師

研究要旨

リンパ管腫症・ゴーハム病は、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かった。そのため、平成 24、25 年度に全国調査を行い、国内症例数や特徴を明らかにした。本研究の目的は、その結果を基に、診断基準および重症度分類を作成することである。

全国調査では 82 例の情報を得て、その臨床的特徴や診断方法、予後を解析した。リンパ管腫症が 42 例、ゴーハム病が 40 例で、82.2%が小児期までに発症していた。骨病変や胸部病変、血液検査異常、腹部病変、皮膚病変など症状は多彩であったが、骨、胸部、腹部病変を必ず持ち、主要症状と考えた。リンパ管腫症とゴーハム病はそれぞれに特徴があったが、明確な鑑別が困難な症例があり、主治医の診断名も一致しておらず、現時点では明確に分けた診断基準を作成することは困難であり、かつ臨床現場にそぐわないと判断した。診断は主に臨床症状と画像所見、最終的には病理学的に他の鑑別疾患を除外することが中心であった。死亡した 15 例の死因は全て胸部病変に関連しており、予後に最も関連していたため、呼吸器症状を中心とした重症度分類を作成した。こうして「リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準および重症度分類」を作成し、平成 26 年 12 月末までに各関連学会で承認を得た。また本研究で得られた疫学的データや臨床情報、診断基準をホームページ上で公開し、医療従事者や一般患者に情報提供することができた。

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 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

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かったため、平成 24、25 年度に「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」にて全国調査を行い、国内症例の患者情報をまとめた。

本研究の目的は、全国調査のデータを基に、診断基準および重症度分類を作成し、一般に情報公開、認知度を高めることである。

B. 研究方法

1. 全国調査症例の解析

(a) 全国調査の集計

平成 24、25 年度に行った全国調査より、1) 基礎情

報：生年月、性別、発症時年齢、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) 予後についてピックアップして解析する。

画像検査に関しては、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レビューして頂き、リンパ管腫症とゴーハム病の画像所見の差を検討する。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た病理標本で閲覧可能なもののレビューを依頼する。リンパ管腫症とゴーハム病の病理所見の差を検討する。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。

またリンパ管腫症、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と区別した。

(b) リンパ管腫症とゴーハム病の鑑別点の検討

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 を用いて解析する。また骨病変の数などはthe unpaired t test で解析する。

(c) 予後不良因子の抽出

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 にて解析を行う。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する。

2. 診断基準・重症度分類の作成

(a) 主要臓器、臨床症状の選定

本疾患は多臓器に渡り、多彩な症状を示すため、全ての臨床症状を以て診断基準とすることは困難である。そのため全国調査結果より、主要な臓器を抽出し、

その臨床症状の特徴を捉え、診断基準案を作成する。現在、診断されている症例が全例診断可能となることを前提とした。

(b) 画像、病理の特徴の選定

これまでに診断に使用された画像、病理検査より、多くの症例が根拠とされたものを選んだ。また病理検査がなされていない場合に診断の根拠とした事項を抽出した。指定難病の認定の際に用いることを想定し、臨床医にわかりやすく、診断可能なものとするように努めた。

(c) 予後規定因子より重症度分類の作成

全国調査症例の予後規定因子より、最も予後に関わったと考えられた臓器、症状を中心に重症度分類を作成する。

(d) 研究班内の検討、各関連学会の承認

作成した診断基準・重症度分類を研究班内で検討し、推敲した。主要な関連学会である「日本小児外科学会」、「日本小児呼吸器学会」、「日本小児血液がん学会」に提出し、承認の申請を行う。

3. 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（一般および医療者）

全国調査の解析結果をホームページおよび小児リンパ管疾患シンポジウムで公表する。また関連学会および学術論文にて公表する。

(b) ホームページ作成、患者会との交流

調査結果を関連ホームページ上で公開する。また「リンパ管腫症・ゴーハム病患者の集い」の患者、患者家族と交流を持ち、患者会活動の支援をする。

（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)

C. 研究結果

1. 全国調査症例の解析

(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9月までに、39施設、100例に二次調査を実施することができた。そのうち、情報不足や画像などの評価が困難な症例、明らかに他のリンパ管疾患(リンパ管腫など)であった症例を除外し、82例で解析を行った。

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39例、ゴーハム病が43例であったが、骨X線画像のレビューを小児放射線科医である野坂俊介先生を含む研究協力者3人で行ったところ、骨病変の特徴からゴーハム病でないと考えられる症例や、骨病変が無いにも関わらずゴーハム病と診断されている症例などもみられ、最終的にはリンパ管腫症42例、ゴーハム病40例となった。

男女比は1.1(男43/女39)、診断年齢は、全体で平均12.3歳(リンパ管腫症9.27歳、ゴーハム病15.4歳)、1歳未満の症例は、全体で18例(21.9%)であったが、ゴーハム病4例に対して、リンパ管腫症に14例と多かった。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。

症状、臓器と頻度は、骨病変(67%)、胸部(65.9%)、血液検査異常(62.2%)、腹部(48.8%)、皮膚(32%)、神経(12.2%)の順であった。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っていた。全症例が、骨病変か胸部、腹部病変を必ず持ち、骨病変のみの症例は19例(23.2%)、胸部病変のみが7例(8.5%)、腹部病変のみの症例が3例(3.7%)であった。それ以外の53例(64.6%)は複数の臓器に病変を認めた。

骨病変は骨溶解が53例(64.6%)、病的骨折が16例(22%)、側彎が10例(12.2%)、脚長差が4例(4.9%)であった。溶骨部位は脊椎が最も多く、43.4%で四肢、肋骨が34%、頭蓋骨が22.6%、骨盤、腸骨が17%であった。胸部病変は乳び胸も含む胸水が48例(58.5%)、縦隔病変が19例(23.2%)、心嚢水が14例(17.1%)、心不全4例(4.9%)、心タンポナーデ2例(2.4%)であった。腹部病変は全40例で脾臓病変(脾腫、脾内腫瘍など)が31例(37.8%)、腹水18例(24%)であった。皮膚病変は全32例でリンパ浮腫が21例(28%)、リンパ漏が10例(13%)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10例で、髄液漏4例(4.9%)、髄膜炎4例(4.9%)、脳神経麻痺症状2例(2.4%)で、主にゴーハム病の頭蓋骨、頭蓋底病変に関連したものであった。血液検査異常は51例(62.2%)に認め、凝固異常は46例(56%)と多く、10万以下の血小板数低下が26例(31.7%)であった。

(b) リンパ管腫症とゴーハム病の鑑別点の検討

リンパ管腫症とゴーハム病の臨床的特徴を比較した。性別、全体の発症年齢、診断までの期間は差が無かったが、発症が1歳未満の例が、リンパ管腫症に有意に多く、死亡例もリンパ管腫症は13例(31.0%)であったのに対して、ゴーハム病は3例(7.5%)と有意にリンパ管腫症の方が多かった。

骨病変ではゴーハム病は皮質骨から進行性に溶解し、消失するパターンを示していたのに対して、リンパ管腫症は、骨髓内から多発性嚢胞性に起こっているのが特徴であった。また浸潤骨病変数はリンパ管腫症が平均9.39であったのに対してゴーハム病は3.68と少なく、単発で連続性であることを示していた。また病的骨折の頻度も高かった(ゴーハム病17例、42.5%、リンパ管腫症1例、2.9%)。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 41 例/53 例 (77.3%) 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 27 例/53 例 (50.9%) 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、リンパ管腫症は脊椎 (9 例/13 例)、ゴーハム病に四肢骨 (19 例/40 例) が多かった。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 22 例/53 例 (26.8%) 認めたが、ゴーハム病の方が頻度が高かった。

胸部病変では乳び胸も含む胸水はゴーハム病では 15 例/40 例 (37.5%) であったのに対して、リンパ管腫症で 33 例/42 例 (78.6%) であり、高頻度であった ($p<0.001$) 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。またゴーハム病の中でも肋骨に病変を持つ症例の胸水合併率が有意に高かった。

腹部病変の中でも脾臓病変(脾腫、脾内腫瘍など)が全体で 31 例/82 例 (37.8%) 認め、リンパ管腫症が有意に多かった。(リンパ管腫症 21 例/42 例、50%、ゴーハム病 10 例/40 例、25%: $p<0.001$)。腹水は 18 例/82 例 (24%) 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 14 例/42 例、33.3%、ゴーハム病 4/40、10%: $p=0.016$) 血液検査異常は凝固異常、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。

(c) 予後不良因子の抽出

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: $P=0.0032$) 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。(0% vs 58.5%, log-rank test: $P=0.0015$) 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。(52.1% vs 53.1%, log-rank test: $P=0.4378$) また凝固異常の有無、血小板数10万以上と以下で生存率を比較したところ、凝固異常あり、血小板減少のある方が有意に生存率が低かった(血小板減少 39.9% vs 79.8, log-rank test: $P=0.0139$)。

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凝固異常、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。

2. 診断基準・重症度分類の作成

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かった。骨病変のみの症例はいわゆる(古典的)ゴーハム病であり、診断基準は1983年にHeffezが提唱しているものを参考とすることは可能である。この中で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、骨病変だけでなく、内臓病変を持つ症例が多数あり、現在の認識では合わない。そのため、これらは総じてリンパ管腫症またはゴーハム病と考え、臨床症状と画像検査、病理組織所見によって診断する「リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準」を作成した。

(a) 主要臓器、臨床症状の選定

全症例が骨、胸部および腹部病変を持ち、かつ皮膚病変、中枢神経病変、臨床検査値異常のみでは診断に直接結びつかないことが判明した。そのため、主要臓器を骨、胸部、腹部の3つとし、その臨床的特徴をまとめ、診断基準を作成した(資料1、リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準)。症状は様々であるが、主要臓器にリンパ組織やリンパ液が貯留することが特徴であるとし、主要臓器の1つ以上を満たすことを必須とした。骨病変は、「骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)」とし、リンパ管腫症とゴーハム病の双方とも診断可能とした。また胸部は「肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または胸腔内にリンパ液貯留」、腹部は「肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または腹腔内にリンパ液貯留」とすることとした。

(b) 画像、病理の特徴の選定

症例は画像と病理検査によって診断され、鑑別診断を病理検査で否定することが重要であった。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。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。ゴーハム病に特徴的な骨病変を持つ症例とそうではない症例でリンパ管腫症と分けることが出来たが、胸部病変や腹部病変などの差はなかった。

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はなかったが、拡張ないし複雑化したリンパ管と一部に紡錘状の細胞を認めていた。D2-40などでリンパ管内皮細胞を同定することが重要であると考えられた。また骨病変は挫滅した細胞や腫瘍そのものを掴めないことが多く、診断困難例もあった。最終的には除外診断にてリンパ管腫症、ゴーハム病と診断されていた。またリンパ管腫症とゴーハム病と診断された症例のそれぞれの所化の特徴を検討したが、それぞれ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。そのため、病理学的所見としては、「組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある」とし、それぞれの疾患が診断できるようにした。また症例によっては生検が不可能な場合があり、その場合は一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を否定できる場合に限り、診断可能とした。

臨床症状に加え、画像検査および病理検査の役割としては、鑑別するべき疾患を否定することが重要である。具体的には、悪性腫瘍を含む溶骨性疾患、腫瘍性疾患、ランゲルハンス細胞組織球症である。また臨床像なども含め、リンパ管拡張症、リンパ管腫、リンパ管脈管筋腫症、乳糜漏出症候群線維性異形成、線維性皮質欠損症、非化骨性線維腫、類骨骨腫、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群は否定するべきである。またリンパ管腫（リンパ管奇形）との鑑別点についても、明らかに多発性もしくは浸潤拡大傾向のある場合はリンパ管腫症とした。

(c) 予後規定因子より重症度分類の作成

予後規定因子の中で診断基準にも関わり、最も重要

なものは胸部病変、特に乳び胸などによる呼吸障害であった。そのため、呼吸障害に関する症状、酸素療法、人工呼吸器および気管切開の必要性和呼吸機能検査などについて、他の疾患の重症度分類を参考に作成した。呼吸器以外の症状も網羅するべきであるが、骨病変や腹部病変など浸潤臓器が多彩でその症状の多岐に渡るため、療養の状態、必要性によって相当の重症度とすることとした。具体的には、0度は「症状がほとんど無く、治療の必要性が無い」場合とし、1度は「何らかの症状、障害があり、日常生活に支障をきたす状態、通院もしくは何らかの治療が必要な場合。（軽い呼吸器症状がある、時々、胸水が溜まるなど）」、2度は「呼吸障害などによって、入院管理を必要とする状態。（労作性呼吸障害がある、時々酸素を必要とするなど。低酸素血症 $\text{PaO}_2 \leq 80\text{Torr}$ 、 $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ ）」、最重症の3度は「強い呼吸障害などによって、生命の危険がある状態。（常に酸素を必要とする、常に胸水が貯留し、穿刺を必要とする。低酸素血症 $\text{PaO}_2 \leq 60\text{Torr}$ 、 $\text{SpO}_2 \leq 90\%$ ）」とした。（資料2 リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類）

(d) 研究班内の検討、各関連学会の承認

作成した診断基準・重症度分類を研究班内で検討し、推敲した。平成26年12月までに主要な関連学会である「日本小児外科学会」、「日本小児呼吸器学会」、「日本小児血液がん学会」に提出し、承認の申請を行い、承認を得た。

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計画通り、平成25、26年度に関連学会および学術論文にて発表した。（International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies、日本小児科学会学術集会、日本小児外科学会学術集会、血管腫血管奇形研究会、日本小児血液がん学会、日本骨軟部腫瘍学会にて）

(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。（図1）また投稿中の全国調査結

果の国際論文が受理された後、その結果を掲載する予定である。また前方視的に症例登録、解析をする目的



で、医療従事者からの症例Web登録を同ホームページ内に平成26年度内に解説する予定である。

(図1 小児リンパ管疾患情報ステーション)

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い」として集まり、座談会を6回行い、最新の情報などを講演した。(平成25年6月29日、7月30日、8月17日、11月10日、平成26年5月12日、12月13日)また患者家族代表者が指定難病の要望書を作成し、平成27年2月18日、塩崎恭久厚生労働大臣宛てに「『リンパ管腫症・ゴーハム病』の指定難病への認定に関する要望について」を提出した。また平成27年2月15日に開かれた「第1回小児リンパ管疾患シンポジウム」内で患者、患者家族から署名を集め、同時に提出した。

D. 考察

本研究において、これまで世界的にも症例報告程度しかなかったリンパ管腫症、ゴーハム病に対し、国内症例数およびその臨床的特徴に関するアンケート調査を行った。世界的にもこのような研究は皆無であった。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と考え、調査症例が診断に至った過程、方法を解析し、診断基準を作成することを目的とした。しかし、いくつかの問題点があった。

一つ目の問題点としては、「リンパ管腫症」と「ゴーハム病」の臨床症状の類似点が多いことや診断基準がないため、各主治医の診断名が混乱していたことである。

すなわち、現時点では明確に区別することは困難であると考えられた。調査では骨病変の特徴やその他の症状で区別することも可能であるということが判明したが、現段階では、両疾患を一括りとした疾患群と捉え、診断できるようにする方が良いと考えた。画像、病理診断法だけでなく、治療法も区別されていないため、分けることのメリットは少ない。しかし今後は、画像や病理学的な鑑別法や基礎研究、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れば、2つの疾患として独立される可能性もある。また病態解明によって治療法も分けられる可能性があるだろう。こうした研究を今後進めていく予定である。

E. 結論

昨年までの研究によって、2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た。現時点では、まだ疾患の理解や一般の認識が十分でないため、2つの疾患を並列に診断できる基準とした。これらは今後の一般診療に還元できるものと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 2014; 46(11):1181-1186.

学会発表

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

2. 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)
3. 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)
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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. Michio Ozeki, Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Eiko Matsui, Toshiyuki Fukao, 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)

その他

日経メディカル 「複数の診療科で遭遇しうる「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>

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>

＜リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準＞

資料1

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行なう。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれるが、指定難病の対象疾患としては毛細血管奇形単独例を除外する。

鑑別疾患

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類 リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準

下記(1)のa)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2)の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を否定できる場合に限り、診断可能とする。

(1)主要所見

- a) 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)
- b) 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または胸腔内にリンパ液貯留
- c) 肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または腹腔内にリンパ液貯留

(2)病理学的所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。

特記事項

- ・除外疾患:リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患。(皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。)
- ・リンパ管奇形(リンパ管腫)が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。リンパ管奇形(リンパ管腫)診断基準参照。

リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類

本症の病変は多臓器に渡り、様々な障害を永続的に残す。本重症度分類は、予後に最も関連している呼吸器症状を主とした重症度を記載しているが、他の臓器においても同等と判断された場合は、その重症度と判定することとする。また病状は治療介入等で変化するため、過去１年間で最も悪化した時点の病状、所見で評価する。

重症度	症状、所見など
0 度	症状がほとんど無く、治療の必要性が無い。
1 度	何らかの症状、障害があり、日常生活に支障をきたす状態、通院もしくは何らかの治療が必要な場合。（軽い呼吸器症状がある、時々、胸水が溜まるなど）
2 度	呼吸障害などによって、入院管理を必要とする状態。（労作性呼吸障害がある、時々酸素を必要とするなど。低酸素血症 $\text{PaO}_2 \leq 80\text{Torr}$ 、 $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ ）
3 度	強い呼吸障害などによって、生命の危険がある状態。（常に酸素を必要とする、常に胸水が貯留し、穿刺を必要とする。低酸素血症 $\text{PaO}_2 \leq 60\text{Torr}$ 、 $\text{SpO}_2 \leq 90\%$ ）

上記分類を用いて重症度分類 1 以上を助成対象とする。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

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

乳児巨大肝血管腫に関する研究

黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授

研究要旨

肝血管腫のなかで低年齢で発症して呼吸循環障害や血液凝固障害などの重篤な臨床徴候を呈し、時に致死的な経過をとる一群の症例が知られる。本研究班では、昨期までの研究班で集積した本邦の調査データを見直して、再解析を行い、それに基づいてこのような症例を「乳児巨大肝血管腫」として、その疾患概念を規定した。診断の手引きでは1歳未満に諸種の症状で発症する、単発性あるいは多発性の肝内血管性病変をもつ症例と規定された。死亡例の検討から、重症度評価は血液凝固障害の強いものを生命の危機が迫っているものとして重症と規定した。さらに生命維持に関わる臓器の症状のあるものを中等症、それ以外を軽症と規定した。MINDSの診療ガイドライン作成の手引き2014年版に沿って、今年度は診断、治療、長期予後にわけてクリニカルクエッションをあげ、PICO事象を併記した。さらにガイドライン策定作業を進める予定である。

A. 研究目的

血管腫は小児肝腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍性病変であり、従来の多くの文献では血管内皮細胞の増殖した良性腫瘍と記述されてきた。臨床的には肝血管腫の大部分は無症状であり偶然に発見されるものも多いが、新生児や乳児にみられる肝血管腫の中には、稀少ではあるが、特異な病態から治療抵抗性で致死の経過をとるものがある。これらは巨大な単発性病変であったり、肝の相当の領域を選挙する瀰漫性の病変であったりする。新生児や乳児においてはこうした病変が、増大した血管床による心負荷による高拍出性心不全や、消費性凝固障害

から全身性の播種性血管内凝固障害（DIC）などの重篤な病態を呈することが1990年代から指摘されており、周産期のハイリスク疾患として認識されている。2007年にChristison-Lagayらは新たに重篤な症状を呈する肝血管腫症例をまとめて、瀰漫性に肝内にひろがる肝血管腫は最もリスクが高く、肝血管腫の大多数を占める無症状の病変とは異なる独立した疾患群であることを主張した。その後、この疾患群の提唱を支持する文献が散見されるが、大きな症例数における広域規模での検討は見られず、それぞれの報告で若干異なった臨床像が提唱されている。加えてこれらは深部臓器の血管性

病変であり、出血傾向などの臨床徴候を伴うことから、こうした病変を生検する機会ほとんどなく、組織学的な裏付けも極めて乏しい状態であった。

“血管腫”と言われる病変については、特に浅在性の病変については皮膚科、形成外科領域でやはり1990年代から、これを血管内皮の増殖した腫瘍性病変と血管奇形・形成異常の2つのカテゴリーに分けて考える概念が提唱されてきた。前者は自然退縮やステロイド、抗腫瘍剤などへの感受性が期待できるが、後者では期待できない。臨床的に治療に直結した分類概念として、これはその後、International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 分類としてまとめられ、今日、広く普及している。しかしながら、ISSVA分類は基本的に浅在性病変の観察から確立された分類概念であり、肝血管腫のような深部臓器の血管性病変に関してこの概念がそのまま導入可能か否かは未確立の問題となっている。

疾患概念が完全には確立されない一方で、近年、血管腫に対する新たな治療が提唱され、注目を集めている。Leaute-Labrezeらは2008年に β -ブロッカーのプロプラノロールが重症の血管腫に著効を示すことを報告した。さらに新生児に対する血管内治療技術や、急性期病態に対する肝移植なども報告された。出生前診断技術も飛躍的に進歩し、周産期医療の課題の一つとして、難治性肝血管腫に対する新規治療をどのように選択すべきか、臨床像、治療実態の把握とそれに基づいた治療指針の策定が求められている。

こうした背景から平成21年より厚生労働省の難治性疾患研究事業の一環として研究

班が発足し、小児外科領域の学会認定施設を対象とし、第一次・第二次の全国調査が行なわれた。調査では全国の11施設から過去5年間で19症例の生後1歳未満で治療を要した肝血管腫症例が同定され、その臨床情報がデータベース化された。これに続く平成24年からの研究班では、さらなる症例の洗い出しと、上記の症例も含めてより詳細な臨床情報の解析が継続された。その結果、本邦における新生児、乳幼児の肝血管腫の臨床徴候や、過去10年間の治療実態が明らかにされた。これらの調査結果から、本邦においては「乳児巨大肝血管腫」という独立した疾患概念を規定して行くことが提唱された。Christison-Lagayらの主張とはやや異なり、「乳児巨大肝血管」は単発性の病変でも大きなものは重篤な徴候を呈しうることが示された。また、予後と関連する因子として、病態制御手段のより豊富な心不全よりも、制御の難しい血液凝固異常がハイリスク因子であることも示された。さらにこれらの研究事業の成果の中で興味ある事柄として、血管内皮のマーカーであり乳児血管腫の診断に用いられるGLUT-1は肝血管腫の検討例では半数しか発現していないことが明らかにされた。また、プロプラノロールやステロイドによる治療に反応して退縮したことから血管内皮の腫瘍性増殖と考えられていた病巣が、後に門脈大循環系シャントを形成して非代償性の肝機能障害を呈する症例も発見された。こうした所見は、肝血管腫として一括される病変の中にいくつかの異なる病理組織学的な背景を持った疾患が含まれる可能性を示唆している。しかしながらその解明や詳細な分析はまだ研究の緒に着いたばかりで詳細は全く

分かっていない。

今年度より肝血管腫研究グループは、表在性の血管性病変に対する治療ガイドラインの策定を目指した研究班に包含されることとなった。肝血管腫は上述の様に病理学的背景が多様な複数の疾患群であり、疾患概念がかなり確立している表在性の血管性病変とは大きな違いがあるが、血管性病変として治療手段や診断手技には共通点が多く、またお互いを合併することが多い。深部臓器や深部器官における血管性病変は肝血管腫に限らないが、臨床的に最も重篤な経過を呈する一群があること、他の深部臓器に比較してこれまでの研究が最も進んでおり、臨床実態もより把握されていることから、他の深部臓器の血管性病変に先駆けて「乳児巨大肝血管腫」について、他の表在性血管性病変のガイドライン策定と平行して診療ガイドライン策定に着手することとが目指された。研究の初年度である本年度においては、これまでの調査で構築された臨床データベースの見直しや新規の解析を行い、それに基づいて「乳児巨大肝血管腫」の診断指針、重症度評価などの基礎的事項を確立してゆくことを第一の目的とした。さらにMINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに沿って治療ガイドラインの大枠をスコープとしてまとめることをめざし、その手がかりとして、クリニカルクエッションを洗い出して整理することを第二の目的とした。将来的には病理組織学的な検討など基礎的な検討も加え、それらの結果も踏まえて、肝血管腫といわれるものの中に病理組織学的にはどのような病変が含まれるのかを明らかにしてゆくことが課題であると考えている。そのそれぞれに応じたより細かい

治療ガイドラインの策定が必要になる可能性もある。そこで本研究班では既集積の臨床情報に基づいた診療ガイドライン策定を進めつつ、平行して基礎的な研究を行い、基礎的知見に基づいてその都度、改訂を行う形でガイドラインの完成度を高めてゆくことを目指す。

B. 研究方法

1) 全国調査データの見直しと利用

「新生児および乳幼児肝血管腫に対する新規治療の実態把握ならびに治療ガイドライン作成に関する研究（H21-難治-一般-130）」、「新生児および乳児肝血管腫に対する治療の実態把握ならびに治療ガイドライン作成の研究（H22-難治-一般-153）」研究班、および「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（H24-難治等（難）-一般-037）」研究班における調査結果、構築されたデータベースを見直し、さらに必要に応じて追加解析を行い、肝血管腫に対する診断、評価書式策定の基礎データとした。

2) 診断基準、重症度評価の策定

これまでの診断基準案、重症度評価案も勘案して、「乳児巨大肝血管腫」の疾患概念を規定し、診断の手引きと重症度分類案を策定した。

3) クリニカルクエッションの検討

MINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルを遵守して診療ガイドラインを作成する方針とし、「乳児巨大肝血管腫」に関するクリニカル・クエッションを挙げてその整理を検討した。