

腹部リンパ管疾患（リンパ管腫・リンパ管腫症）

研究分担者 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 慶應義塾大学小児外科 講師
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

【研究要旨】

[研究目的] 腹部リンパ管疾患分担班の目的は以下の3点である。1、腹部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成。2、腹部リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究。3、小児慢性特定疾患指定への準備および対応

[研究進捗状況] 3年計画の1年目として予定通りの進行状況である。1、ガイドライン作成組織の編成、SCOPE作成がなされシステマティックレビュー作業が進行中。2、調査研究課題が設定され調査項目が選定された。Web登録システム構築作業中で年度内に完成し、来年度調査を開始する見込み。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）。

[結論] 当初予定通りの進捗状況であり、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。

研究協力者
出家 亨一（東京大学）

A. 研究目的

- 1 腹部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成
- 2 腹部リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究
- 3 小児慢性特定疾患指定への準備および対応

小児期からの希少難治性消化管疾患は、H類縁、H病、非特異性多発性小腸潰瘍症、先天性

吸収不全症、仙尾部奇形腫、腹部リンパ管腫など、胎児期・新生児期や小児期に発症し成人に至る慢性的な経過をとるものが多い。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ため診断基準や重症度分類や治療のガイドラインの確立が急務である。腹部リンパ管腫及び関連疾患には感染により急性腹症を来とし、長期間の蛋白漏出や腸閉塞による成長障害をきたす難治性症例が存在する。当分担研究は、5年来厚生労働科研究費難治性疾患克服研究事業で進まれてきたいくつかの難治性疾患研究

(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(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、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、平成24-25年度「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)を再編したもののひとつに相当し、主に小児において腹部に生じることがある疾患の一つである、リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び腹水を研究対象とする。これらはいずれも稀少疾患であり難治性である。現時点で得られる情報を集積し、診療ガイドラインを作成することは非常に意義があり、これを大目的のひとつとする。

また同時に、国内でこれらの疾患診療において、現時点の情報では解答の得られないどのような問題があるかを検討した上で、実際の診療がどのように行われているかについてアンケート調査を行い、症例の集積により解答を求めるといった調査研究を行うことをもうひとつの目的とする。

また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る機会が得られていたが、そのための診断基準作成作業、また必要な提言を行い、行政側と折衝を行い、小児慢性特定疾患指定への準備を行うことも分担研究班の主要な目的となった。

B. 研究方法

1, ガイドラインの作成は基本的にMindsの診療ガイドライン作成の手引き2014に則って行っている。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。3年の研究期間内に完成した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症例に対する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る。また、形成外科医、放射線科医が中心となっている三村班「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」においては軟部・体表における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いる。いずれも完成時期は2016年度末が目標である。

2, 一方、ガイドライン作成作業において重要臨床課題が検討されるが、そこでは実際に文献を参照しても正解を得られない様々な問題が挙げられることとなる。本研究班ではそれらの課題につき回答を求めることを目的としてWeb登録システムによる症例調査研究を行う。調査対象は日本小児外科学会会員施設、その他関連する各学会へ依頼を行い、登録医の認証を行った上でログイン可能とするシステムを用い、腹部のリンパ管腫、リンパ管腫症患者につき連結可能匿名化にて臨床情報に関する調査を行う。web調査には既に稼働している「リンパ管疾患情報ステー

ション」の研究者向けページを用いる。

当研究についてはすでに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。

- 3、小児慢性特定疾患の診断基準作成においては先行する研究班においてすでに吟味がなされており、小児慢性特定疾患事業の主旨と整合性が取れるように改編する作業を行う。また生ずる問題に対して研究班にて協議の上対応する。

C. 研究結果

- 1、ガイドライン作成メンバー及びシステムティックレビュー作業メンバーが決定した（別紙1）。重要臨床課題については5月から7月にかけて主にメール審議にて話し合いを進め、10あまりの臨床課題より4つのクリニカルクエスチョンを選定した。

CQ1：腹部リンパ管腫に硬化療法は有用か？

CQ2：臨床症状の乏しい腹部リンパ管腫は治療すべきか？

CQ3：難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？

CQ4：腹部リンパ管腫における合併症はどのようなものか？

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日本医学図書館協会と文献検索に関する条件につき覚え書きを交わし検索作業が開始されている。

- 2、調査研究課題については前研究班「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」においてすでにガイドライン用CQ選定作業が開始されており、同時に診療上ヒントになると考えられる調査課題は以下の32項目が選定されていた。

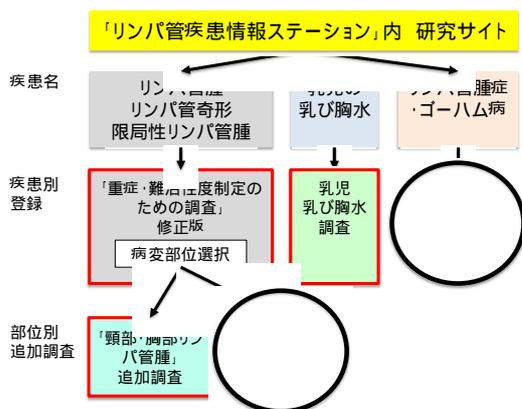
- 1、腹部リンパ管腫の種類と頻度は？ 2、腹部リンパ管腫の難治性度の評価・診断基準は？ 3、腹部リンパ管腫と診断した根拠は？ 4、腹部リンパ管腫の症状・合併症は何か？ 5、臨床症状、臨床所見と難治度は関連するか？ 6、腹部リンパ管腫の画像診断にはMRIを行うべきか？ 7、腹部リンパ管腫のフォローはMRIで行うべきか？ 8、腹部リンパ管腫の診断（病態の把握）に用いられる検査は？ 9、臨床検査所見と難治度は関連するか？ 10、腹部リンパ管腫の治療に手術は有用か？ 11、腹部リンパ管腫の手術に腹腔鏡手術を積極的に導入するべきか？ 12、腹部リンパ管腫の治療にOK432局注は有用か？ 13、腹部リンパ管腫の治療にプレオマイシン局注は有用か？ 14、腹部リンパ管腫の治療にリンパ管静脈吻合は有用か？ 15、腹部リンパ管腫の治療方法にはどのような方法があるか？ 16、腹部リンパ管腫に対する有効な治療法は何か？ 17、腹部リンパ管腫の手術適応はどのような場合か？ 18、広範な腸間膜リンパ管腫は局注療法を第一選択とする？ 19、難治性乳糜腹水、リンパ管腫症に対してミノマイシン注入は有用か？ 20、難治性乳糜腹水、リンパ管腫症に乳糜叢結紮は有用か？ 21、腹部リンパ管腫の感染時には抗生剤投与を第一選択とするか？ 22、小児腹部リンパ管腫のわが国における発生頻度（数）は？ 23、腹部リンパ管腫の成因は？ 24、出生前発見例の頻度（数）は？ 25、腹部リンパ管腫の性差はどうなっているか？ 26、胎児期発見のリンパ管腫はまず待機的に経過観察か？ 27、腹部リンパ管腫は臨床症状がなけ

れば待機的に経過観察でよいか？ 28、腹部リンパ管腫による死亡数はどれくらいか？ 29、腹部リンパ管腫の治療合併症にはどのようなものがあるか？ 30、腹部リンパ管腫のある患児の成長はどうなっているのか？ 31、出生時身長体重は？（体重はあてにならない？） 32、治療時の身長体重は？（体重はあてにならない？）

本年度はこれらのquestionに対する回答を得ることを目的とした調査項目の選定が行われた（別紙3）。

調査項目は本年度内にウェブ登録システムとして構築されて、他の研究班（臼井班）における頸部・胸部の調査と同時に平成27年度の幕開けとともに調査が開始となる予定である。各調査と平成22-23年度に行われた「重症・難治性診断基準作成のための調査」との関係は以下の図の通りである。

腹部リンパ管疾患調査研究構図



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」が認定された。診断基準はそれぞれの疾患境界を明確にしないものとした。これは既に平成27年1月に発効している（意見書：資料4）。

<リンパ管腫・リンパ管腫症診断基準>

リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞もしくは拡張したリンパ管が病変内に集簇性（しゅうぞくせい）もしくは散在性に存在する腫瘍性病変註1」であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

A, 嚢胞内にリンパ液を含む註2。（生化学的診断）

B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。（病理診断）

C, 他の疾患が除外される。（画像診断）

部位：病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。

（註1）：リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘤を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解（ゴーハム病）などを呈することもある。

（註2）：病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む 病理組織検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRIの所見を総合して診断する

D. 考察

当分担研究班は平成25年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承して結成された。小児の腹部リンパ管疾患の情報を集積して総括する作業が順調に進んでいる

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。小児慢性特定疾患として新たにリンパ管腫・リンパ管腫症が認定され、2015年1月より施行された。当疾患が広く国民に理解された第一歩であると考え。残り2年の研究期間を加えて、ガイドライン作

成、調査研究とともに完成する見込みであり、今後が期待される。

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 , 淵本康史 , 星野健 , 黒田達夫 : 気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除 . 小児外科 46(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.

Budiant IR , Tan HL , Kinoshita Y , Tamba RP , Ieiri S , Taguchi T . Role of laparoscopy and ultrasound in the management of “impalpable testis” in children. Asian J Surg 37: 200-204, 2014

Yuniartha R , Aratas FS , Nagata K , Kuda M , Yanagi Y , Esumi G , Yamaza T , Kinoshita Y , Taguchi T . Therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. Pediatr Surg Int 30: 907-914, 2014

Kinoshita Y , Tanaka S , Souzaki R , Miyoshi K , Kohashi K , Oda Y , Nakatsura T , Taguchi T . Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors. Eur J Pediatr Surg 25: 138-144, 2015

Budianto IR , Obata S , Kinoshita Y , Yoshimaru K , Yanagi Y , Miyata J , Nagata K , Ieiri S , Taguchi

T. Reevaluation of Acetylcholinesterase Staining for the Diagnosis of Hirschsprung’s Disease and Allied Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Dec 16. [Epub ahead of print]

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 Fukao, Naomi Kondo, Kentaro Matsuoka, Shunsuke Nosaka, Akihiro

Fujino, Tatsuo Kuroda, Nationwide Study of Lymphangiomas 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/re
port/201407/537642.html](http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201407/537642.html)

G．知的財産権の出願・登録状況

なし