

症例1 リンパ管腫症患者（縦隔病変、胸水、心嚢水、脾臓病変、骨病変）（患者さんから画像提供の許可を得て掲載しています）[クリックで拡大]

—— このほどまとまった研究報告書を見ますと、2013年から2014年までに、36施設から82症例が集まっています。この数字は事前の予想より多かったのでしょうか。

小関 これまでの文献では、世界でも数百例の報告しかありませんでしたので、わが国で診断治療されている症例は予想よりも多いという結果でした。

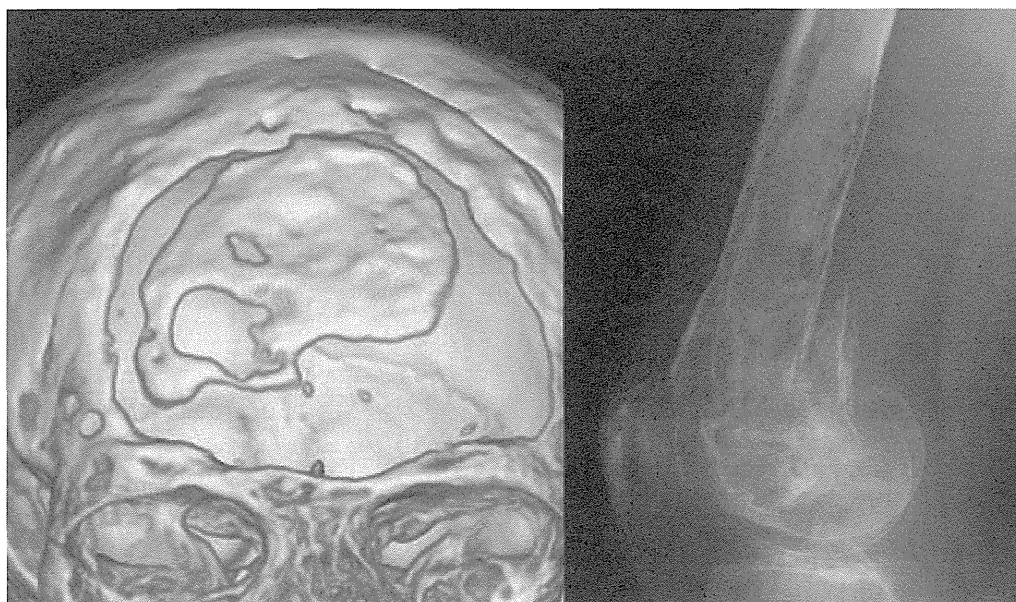
—— 82例については二次調査を行い、患者背景をはじめ、臨床症状、予後、さらに診断と治療について、詳しく解析されています。

小関 いくつかポイントをお話ししますと、まず診断名は、リンパ管腫症が42例で、ゴーハム病が40例でした。発症時の年齢は、0カ月から64歳と幅がありました。ただ、平均年齢は12.6歳、中央値が6歳で、81.7%が小児期に発症しているという特徴がありました。リンパ管腫症とゴーハム病に分けて発症年齢を比較しましたが、特に違いはありませんでした。

診断までの期間は、0カ月から108カ月（9年）で、平均9.3カ月でした。ほとんどは、症状や画像、病理検査によって診断に至っていました。それでも、特徴的な診断がそろわなかったために診断までに時間がかかったり、骨溶解像からランゲルハンス細胞組織球症と診断されていた症例もありました。

—— リンパ管腫症とゴーハム病とは、どこが違うのでしょうか。

小関 この2つは、全く別の病気ではないと考えられていますが、まだよく分かっていません。ゴーハム病は、1955年にGorham氏とStout氏が初めて論文報告した骨に血管やリンパ管が浸潤し骨溶解を起こす病気です。骨皮質が欠損することが特徴ですが、リンパ管腫症と同じように乳び胸を合併することもあり、臨床症状がリンパ管腫症とオーバーラップしており、明確な区別が困難な場合が多いです。そのため本研究では同時に調査を行い、これらの疾患の違いを検討しました。（症例2、3）。



症例2、3 ゴーハム病患者の骨溶解像（左；頭蓋骨、右；大腿骨）[クリックで拡大]

症例に関わっている診療科は多数

—— 性別や出身地といった点はいかがですか。

小関 性別、出身地にとくに偏りは見られませんでした。リンパ管腫症の家族歴は

なく、ほかの腫瘍性疾患や希少疾患の合併例もありませんでした。

また、これは今後に生かしていかなければならない点ですが、症例に関わっている診療科を見ると、小児科が最も多く、整形外科や小児外科、放射線科、さらには胸部外科、脳外科、耳鼻科などもありました。

—— 色々な診療科が関わっていますが、なぜなのでしょう。

小関 症状が多彩なためです。病変部位として多いのは胸部病変（65.9%）と骨病変（67.0%）で、臨床検査値異常（62.2%）、腹部病変（48.8%）、皮膚病変（39.0%）、神経系（12.2%）と続きます。胸部病変では胸水、乳び胸、心嚢水による息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦、骨病変は進行すると骨痛や病的骨折、側弯、四肢短縮、頭蓋骨が溶解し髄液漏、髄膜炎、また腹水や脾臓病変、凝固異常（FDP、D-dimer上昇、血小板数低下）、リンパ漏、リンパ浮腫などが特徴的な症状です。

—— 小児期での発症が多いことから小児科を受診することが多く、症状によっては小児科以外の診療科も受診しているということですか。

小関 骨病変の頻度が高いことは整形外科の受診につながりますし、小児外科、胸部外科、皮膚科、形成外科、脳外科にも受診の可能性があるわけです。

—— 「今後に生かしていかなければならない」と指摘されたのは、どうしてですか。

小関 関わる可能性の高い診療科の先生方に、リンパ管腫症のことをもっと知ってもらいたいと思うからです。私自身、小児科関連の学会だけでなく、整形外科や形成外科などほかの診療科の学会で発表する機会をいただくことが増えてきました。これからも、これまでの研究成果を可能な限り説明していきたいと思います。

まず本症を疑うことが重要、診断基準案も作成

—— いろんな診療科にまたがるということは、それだけ診断も難しいということでしょうか。

小関 今回の研究では、どの症例も臨床症状や画像、病理検査などから診断されていました。しかし、中には診断に苦慮されている症例もあり、診断基準の作成が必要であることが課題として浮かび上がりました。実際、「原因不明の骨溶解症、乳び胸」としてフォローされたまま、診断されていない症例が埋もれている可能性も

あります。また、リンパ管腫（Lymphangioma）と混同されやすいため、リンパ管腫症とリンパ管腫を区別することも重要課題となります。

—— それで診断基準の作成が必要だったわけですね。

小関 患者さんは骨や肺の症状などが出現した際に、病院を受診します。非常に稀な病気であり、また人によって症状が違うことから、最初から病状や検査結果だけで診断がつくことは難しいと言えます。病状が進行しないと見つからない症例も珍しくありません。

さきほども触れましたが、最も多い浸潤臓器は骨と胸部です。このため、原因不明の溶解性骨病変と胸水、心嚢水がある症例ではリンパ管腫症を疑う必要があります。骨病変は全身のどの骨でも起こり、X線では溶解性骨病変（ゴーム病では骨皮質が欠損、リンパ管腫症は骨髓質に浸潤するのが特徴）、病的骨折などの所見があります。リンパ管腫など他の疾患と鑑別するためには、MRI検査が有用です。

胸部病変、特に肺病変は高分解能CTスキャンが有用で、縦隔、肺門軟部組織のびまん性の液貯留や小葉間中隔肥厚、すりガラス陰影、胸水などが検出されます（表1）。最終的には、病変部位の組織から増殖したリンパ管を同定することによって確定診断が可能となります。また様々な臓器に浸潤するため、疑われた場合は全身検索をする必要があります。

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>表1 （胸部に発生する）リンパ管疾患の臨床的、病理学的特徴、鑑別点 （Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1037-1046, 2000など参考）[クリックで拡大]</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | リンパ管腫症 (ゴーハム病含む) (Lymphangiomatosis) | リンパ管腫 (Lymphangioma) | リンパ管拡張症 (Lymphangiectasis) | リンパ管脈管筋腫症 (Lymphangi leiomyomatosis) |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 発症年齢/性差 | 新生児は稀。多くは20歳までに発症/性差なし | 小児(90%は2歳未満、多くは生下時)/性差なし | Primary:新生児、Secondary:多くは小児期/男>女 | 生殖可能年齢の女性。結節性硬化症に合併する場合は稀に男性 |
| 自然歴 | 肺病変(胸水など)は予後不良。骨病変、軟部組織浸潤のみであれば予後良好 | 自然寛解は稀。サイズの変化はしばしば二次感染に関係している | Primary:重症肺障害は致命的、Secondary:重症度は誘発因子に依存する | 平滑筋様細胞(LAM細胞)が肺や骨盤腔、後腹膜腔、縦隔に増殖、肺嚢胞を起こし、進行性 |
| 胸部病変の兆候など | 胸水、乳び胸、縦隔浸潤、肺浸潤、心嚢水、心タンポナーデ、心不全など | 単房性(もしくは多房性)の嚢胞病変。縦隔腫瘍、気管支内、肺内腫瘍、稀に胸水、心のう水など | Primary:肺リンパ管びまん性浸潤、Secondary:慢性リンパ管閉塞による肺内リンパ管拡張、びまん性網状陰影 | 気胸、胸水、乳び胸。境界明瞭な嚢胞が両側性、びまん性に肺に認める |
| その他の臓器異常 | 骨溶解、病的骨折、腹水、脾内病変、凝固異常(FDP、D-dimer上昇、血小板減少)、リンパ浮腫、リンパ漏など多彩 | 頸部嚢胞性病変、腹腔内嚢胞性病変、乳び腹水、四肢などの海綿状病変など | 腸管は蛋白漏出性胃腸症、下痢、腹水など | 乳び腹水、腎血管筋脂肪腫、後腹膜や骨盤腔のlymphangi leiomyoma |
| 病理学的特徴 | 複雑に吻合、拡張したリンパ管の増殖 | 管腔、嚢胞状のリンパ管上皮性の良性増殖。周囲に多彩な間質系組織を認める | 胸膜下、浸潤臓器に拡張したリンパ管(数は増えていない) | 平滑筋様細胞(LAM細胞)が肺やリンパ管等で増殖 |
| 治療 | 栄養療法(低脂肪食、中鎖脂肪酸など)、外科療法(胸腔穿刺、胸管結紮術など)、硬化療法、放射線治療、内科療法(ステロイド、インターフェロン、プロプラノロール、シロリムスなど) | 外科的切除、硬化療法など | 栄養療法など | ホルモン療法、気管支拡張療法、胸膜癒着術、栄養療法、シロリムスなど |

—— 診断基準案のポイントは。

小関 今回の研究結果を踏まえ、研究班では、「リンパ管腫症(ゴーハム病)診断基準・重症度分類案」を作成しました。リンパ管腫症とゴーハム病は現時点では区別が困難ですが、臨床的には診断、治療はほぼ同じであるため、2疾患は同じ診断基準であるべきと考えました。そのため病変部位によって主要症状を明確にし、そ

それぞれの特徴と画像所見、病理所見による診断基準案を作成しました。

診断にあたっては、鑑別診断を含めた病理検査が推奨されますが、小児例や胸部病変などの場合は、生検が困難なことも予想されます。そのような場合は、病理所見以外の項目を満たし、鑑別すべき疾患が除外されれば、臨床的診断は可能としました。また重症度は予後に関わる呼吸器症状の程度によって分類しました。

胸部病変を持つ症例の予後は不良

—— 先生方の研究では予後の解析もされています。

小関 調査時の死亡例は82例中16例で、死因は全例が胸部病変に関連していました。生存率はリンパ管腫症のほうがゴーラム病より有意に低く、胸部病変の有無では、胸部病変ありが有意に低いという結果でした。

年齢に注目すると、20歳以下の小児65例中、胸部病変があったのは44例で、うち11例が死亡していました。解析したところ、(1)リンパ管腫症との診断、(2)胸部病変(特に骨病変を持たない胸部病変)あり、(3)血小板数低値(10万以下)の3つが予後不良因子であることが分かりました。

—— 有効な治療法はあるのでしょうか。

小関 様々な治療が行われていましたが、症状に応じた外科的治療が主でした。また多くの症例がステロイドやインターフェロンなどの内科療法を試されていましたが、有効なものは少なかったです。その他、放射線治療や乳び胸水、腹水に対し、栄養療法も行われていました。残念ながら、世界的にも確立された治療法は無いのが現状です。

—— 治癒した症例はあるのでしょうか。

小関 治癒した症例は82例中2例で、継続的な治療が必要な症例は約9割にのぼり、半数以上が深刻な状態もしくは致死的な症例でした。つまり、重症例が多く、長期に渡って治療が必要な症例が多いことが明らかになりました。

—— 研究班では新しい治療法の開発にも取り組んでいます。

小関 プロプラノロール療法やインターフェロン療法の研究を行い、一定の有効性を確認しています。今後も、海外で使われているシロリムスをはじめとする新規治

療薬の臨床研究に取り組む予定です。

—— 稀な病気ということで、患者さんやその家族の方々が困っていることは多いと思います。

小関 主治医の調査などからは、公費による支援が十分な状態にはないことが判明しています。小児慢性特定疾患としてリンパ管腫症が認められていますが、周知されていない可能性も高いのです。また、成人以降も慢性的な症状が続くことから、成人例への何らかの公的助成も必要な状況にあり、難病指定が望まれます。

—— 研究の一環でホームページでの情報発信にも取り組まれています。

小関 慶應義塾大学医学部小児外科の藤野明浩先生らが「リンパ管疾患情報ステーション」（図1）を立ち上げられて、積極的に社会に発信しています。社会的認知度の向上を目指した広報活動の一環ですが、一般の人はもちろんですが、医療関係者にもぜひ利用してほしいと思います。

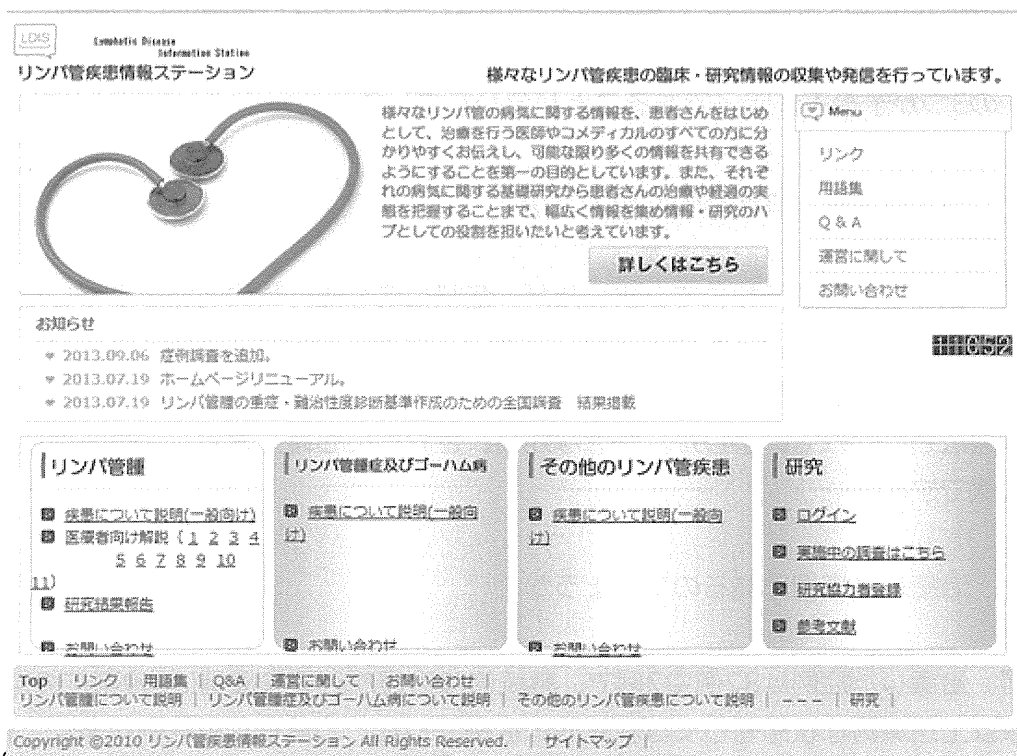


図1 「リンパ管疾患情報ステーション」のホームページ

