

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

**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：頸部・胸部リンパ管疾患**

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	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

研究協力者

出家 亨一 東京大学小児外科 助教

**研究要旨**

**【研究目的】**頸部・胸部リンパ管疾患分担班の目的は以下の3点である。1、頸部・胸部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成。2、頸部・胸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呼吸障害を生ずるリンパ管腫・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。

## A . 研究目的

- 1 頸部・胸部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成
- 2 頸部・胸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

わが国における小児呼吸器形成異常・低形成疾患（以下本症）に対する治療の標準化、診療の均てん化、high volume center への症例の集約化を目的として、実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析する。さらに診断基準（診断の手引き）や重症度分類を作成したうえで、主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成する。その結果、本症の治療成績の向上に加え、難病指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症に対する社会保障制度の充実が期待される。

当分担研究は、5年来厚生労働科研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、主に小児において呼吸障害を生じることがある疾患の一つである、頸部・胸部に病変をもつリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び胸水を研

究対象としている。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う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の呼吸器疾患として呼吸障害のある重症リンパ管腫・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、システム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」において腹部の診療ガイドライン作成をおこなっており、頸部・胸部と腹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。本研究班ではこ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、頸部・胸部のリンパ管腫、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（資料 5-1）。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、100あまりの臨床課題より5つのクリニカルクエスチョンを選定した。

-----  
CQ1：縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して効果的な治療法は何か？

CQ2：頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

CQ3：舌のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して外科的切除は有効か？

CQ4：新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？

CQ5：難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か？

-----  
同時に SCOPE の作成を進め平成 26 年末には SCOPE は完成した（資料 5-2）。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も研究班結成と同

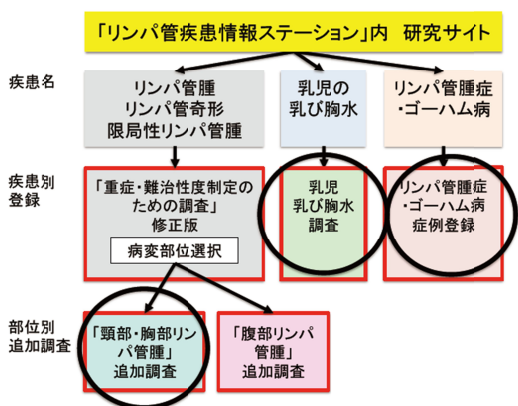
時に吟味が開始された。ガイドライン作成過程における CQ 選定作業と平行して、調査研究にて回答を採すべき課題が明らかになった。

- |   |
|---|
| 1, 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討<br>2, 乳び胸水に対する外科的治療の現状<br>3, リンパ管腫症・ゴーハム病の実際(範囲は胸部を越えて構わない)<br>4, 縦隔内リンパ管腫における治療の必要性 |
|---|

課題は以上の4点とし、それぞれの課題に対する回答を得るべく調査項目が選定された(資料5-3)

平成26年度内にWeb調査ページが完成し、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年度に行われた調査との関係は以下の図の通りである。

### 胸部・頸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(資料5-4)。

### <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瘤性病変<sup>註1</sup>」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<sup>註2</sup>。(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

担当担研究班は平成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。小児で呼吸障害を生じうる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

小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リンパ管疾患(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、調査研究ともに完成する見込みであり、今後が期待される。

## G . 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.

Budianto 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

高橋正貴, 藤野明浩, 黒田達夫, 他. 難治性リンパ管腫症 (lymphangiomatosis) 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)

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）

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）

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/report/201407/537642.html>

**H．知的財産の出願・登録状況**

なし