

図 9 縦隔頸部リンパ管腫の画像検査所見

- A: 単純X線正面像。左上縦隔が拡大し胸腔上部へ広がっている。気管を含む縦隔が全体に右方へ偏位 (+)。気管の一部狭窄 (+)。
- B: 胸部造影CT冠状断像。前・中縦隔から左頸部へ広がる内部一部不均一だが造影されない腫瘍性病変。大血管を取り巻いている。心を尾側へ、胸腺を右へ圧排。
- C: 胸部造影CT水平断像。主要な血管を取り巻く中縦隔病変、内部不均一。

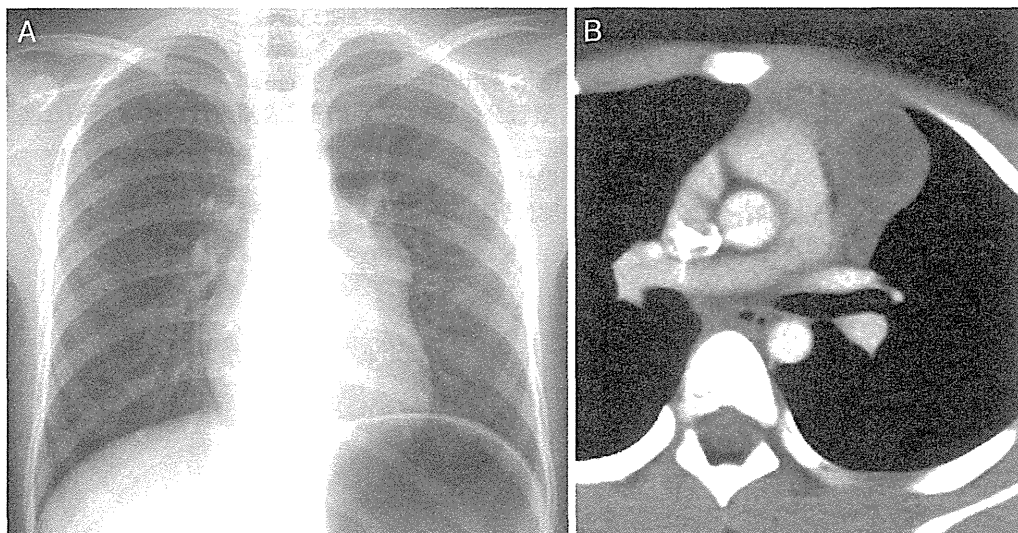


図 10 胸腺腫の画像検査所見

- A: 単純X線正面像。縦隔中部に左へ突出する腫瘍陰影あり。
- B: 胸部造影CT冠状水平断像。胸腺から連続し左方に広がる前縦隔腫瘍を認める。内部に嚢胞性部分あり。

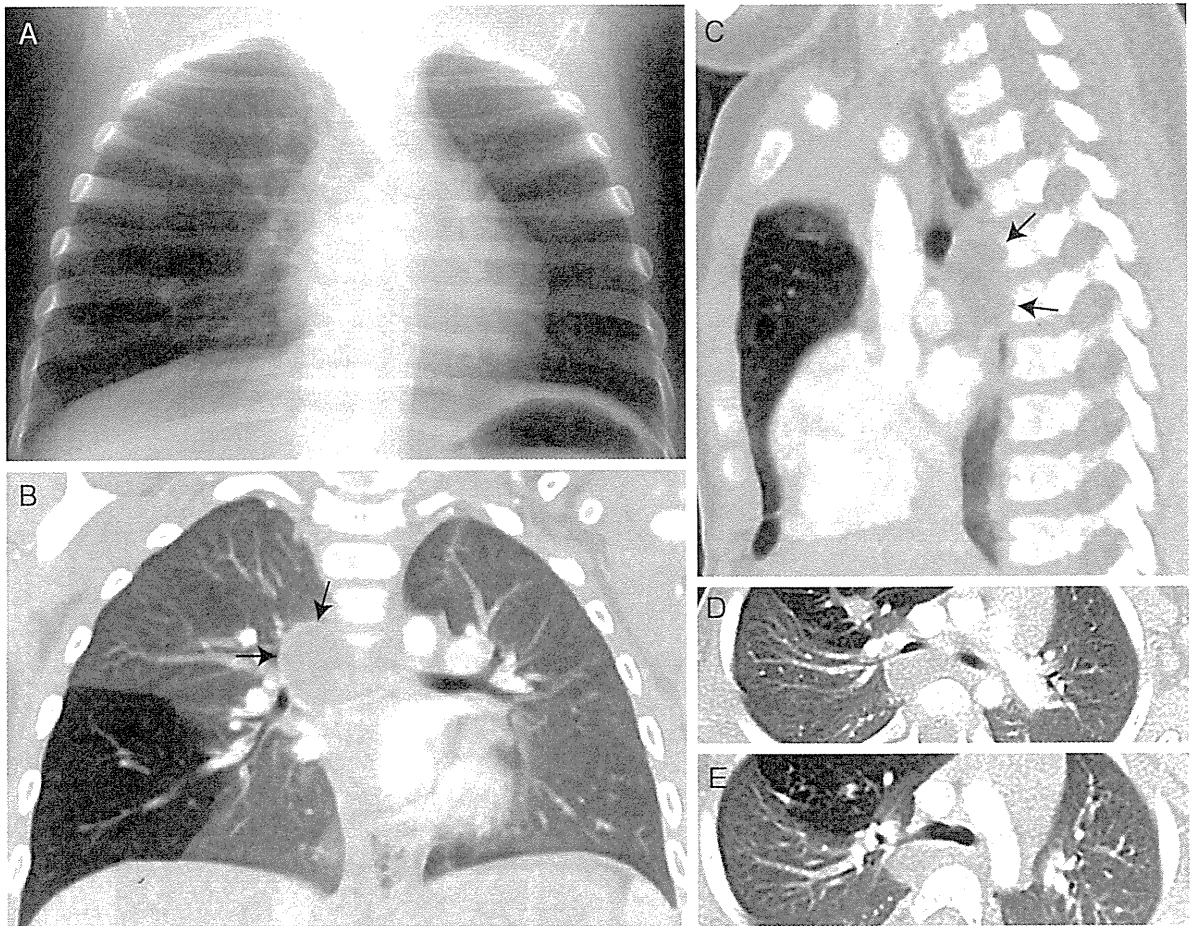


図 11 気管支原性嚢胞の画像検査所見

別に右下葉の気腫性病変を合併している症例。

A: 単純 X 線正面像。右下肺野の透亮像。右肺門部に突出する腫瘍陰影 (+)。

B: 胸部造影 CT 冠状断像。右下肺野の透亮像。気管分岐部の右背側部に内部均一で辺縁平滑な嚢胞性病変あり。壁は造影効果あるが、内腔は増強なし。

C: 胸部造影 CT 矢状断像。椎体前面に接して腫瘍性病変あり。気管を腹側へ圧排している。

D, E: 胸部造影 CT 水平断像。腫瘍は気管分岐部付近にあり気管・右主気管支に接しており、これらを腹側へ圧排している。

\* \* \*

新生児編 疾患：いかに的確に対応するか  
血管腫

田口 智章\* 宗崎 良太\* 黒田 達夫\*\*

はじめに

内臓の巨大血管腫で新生児・乳児期に臨床的に対応を迫られるのは肝臓の血管腫であるため、特に肝血管腫について解説する。

新生児・乳児難治性肝血管腫(critical infantile hepatic hemangioma)は厚生労働省の難治性疾患の班研究(黒田班平成22～平成23年度, 田口班平成24～平成25年度)<sup>1,2)</sup>にとりあげられ検討されてきた。その成果が認められ2015年1月に小児慢性特定疾患に指定された。出生前に肝の腫瘍性病変として発見されることもあるが、出生後、心不全や肝不全や凝固異常など重篤な致死的症状を呈する場合もある。一方、生後無症状で画像診断にて偶然発見されるものもある。

新生児・乳児肝腫瘍の鑑別

新生児・乳児の肝腫瘍は大部分良性であるが、管理面で難治性のものがある。その代表的なものが、肝血管腫である。肝血管腫は自然退縮傾向があるので経過観察で問題ない場合があるが、巨大なものは心不全、凝固異常、呼吸不全、肝不全、甲状腺機能低下症をきたし内科的ならびに外科的治療を必要とする。また、悪性との鑑別のため生検が必要になる場合がある。鑑別診断には画像診断が重要であるが、新生児・乳児の肝腫瘍は血流に富むものが多いため、生検には高いリスクを余儀なくされる。鑑別として肝芽腫が問題となり、これには $\alpha$ -fetoprotein (AFP)が参考になる。新生児では生理的にAFPが高値であるが、この中の

L3分画が肝芽腫では高値になるので鑑別に有効である<sup>3)</sup>。また肝血管腫では皮膚の血管腫を合併することが多いので参考になる。

新生児・乳児の肝腫瘍の鑑別を表1にまとめた<sup>4)</sup>。良性の腫瘍は肝血管腫, Focal Nodular Hyperplasia, 間葉性過誤腫で、悪性は肝芽腫, 横紋筋肉腫, 血管肉腫, 神経芽腫などである。

肝血管腫の分類

肝血管腫は新生児・乳児の肝腫瘍のうち最も頻度が高い<sup>5)</sup>。成人の肝血管腫は肝の静脈奇形であり、病理組織学的には海綿状血管腫で、大型の血液が充満した平坦な内皮細胞にlineされている。それに対して新生児・乳児肝血管腫(Infantile hepatic hemangiomas: IHHs)は真性の血管腫瘍で血管内皮の増殖が主体であるとされる。そのため病理の文献ではhemangioendotheliomaとも呼ばれてきた。また肝臓の動静脈奇形と誤認されている場合もある。一方で新生児期に凝固異常や心不全徴候を呈するような肝血管腫の病理については上述の研究班の中でも十分なデータは得られておらず、血管内皮の腫瘍性増殖と門脈大循環シャント形成の双方がみられた症例も同定されており、今後さらに検討して行く必要がある。

IHHsは、臨床的に無症状で発見されずに経過してしまう場合、出生前診断や新生児期のほかの理由での画像診断で偶然発見される場合、以下のような重篤な症状を呈する場合：新生児期からhigh volumeのshuntにより心不全, Type III iodothyronine deiodinase過産生による甲状腺機能低下症, 急性肝不全, abdominal compartment syndromeや凝固異常・貧血などのカサバツハメ

たぐち ともあき, そうざき りょうた, くらだ たつお  
\*九州大学大学院小児外科学分野  
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1  
E-mail address: taguchi@ped surg.med.kyushu-u.ac.jp  
\*\*慶應義塾大学小児外科

表1 新生児・乳児肝腫瘍の鑑別 (Fernandez-Pineda ら, 2014 より引用改変)<sup>4)</sup>

	臨床所見	検査	治療	予後
肝血管腫	皮膚血管腫	T3, T4低下 病理 Glut-1 positive/negative	観察 Propranolol 塞栓	良好
限局性結節性過形成 (FNH)	出血, 捻転	病理 Glutamine synthetase	観察, 手術	良好
間葉性過誤腫	肝腫大	病理 Vimentin, desmin, a-1 antitrypsin actin, cytokeratines	手術	良好
肝芽腫	肝腫大	AFP 上昇	化学療法, 手術	EFS 30~90%
胆道横紋筋肉腫	黄疸 肝門部腫瘤	胆汁うっ滞	化学療法, 手術 放射線療法	EFS 60~90%
血管肉腫	肝外転移	病理 Glut-1 negative	化学療法, 手術 放射線療法	不良
悪性ラブドイド腫瘍	肝外移巢	病理 INI1/BAF47	化学療法, 手術	不良
未分化胎児性肉腫	肝右葉	病理 SMA, a-ACT, desmin, vimentin	化学療法, 手術	不良
神経芽腫肝転移	肝腫大	カテコラミン系上昇 病理 MYC-N	化学療法, 手術 放射線療法	EFS 50~90%

EFS : event free survival



図1 新生児・乳児肝血管腫の分類 (Christison-Lagay ら, 2007/Kulungowski ら, 2012 より引用改変)<sup>6,7)</sup>

A : Focal (CT), B : Multifocal (MRI T2), C : Diffuse (CT)

リット症候群をきたす場合：などがある。

Christison-Lagay<sup>6)</sup>は2007年に三つのカテゴリー:focal, multifocal, diffuseに分類した(図1)<sup>6,7)</sup>。

### 1) Focal

MRIにて、境界明瞭な単発の球形の腫瘍で、T1でhypointense, T2でhyperintenseで、中央部が壊死や血栓や出血のため抜けてみえる。大部分は無症状で、皮膚病変は伴わないことが多い。出生前のroutine超音波検査で発見されることが多い。病理ではGlut-1免疫染色陰性である。

### 2) Multifocal

MRIにて、多発性の球形の腫瘍で、T1でhypointense, T2でhyperintenseである。大部分

は皮膚病変を合併するので、出生後の超音波検査で発見されることが多い。A-V shuntやP-V shuntのためhigh-output心不全になる場合がある。病理ではGlut-1免疫染色陽性である。

### 3) Diffuse

MRIおよび造影CTにて病変がほぼ肝全体を占める。数多くの中心部がenhanceされない腫瘍の集簇のような形である。重篤な臨床症状を呈するものが多く、肝腫大、呼吸不全、腹部のcompartment syndrome, 多臓器不全などを呈する。またType III iodothyronine deiodinase過産生による甲状腺機能低下症によりmental retardationをきたしたり、心不全や凝固異常を呈する。

表2 新生児・乳児肝血管腫の分類と特徴 (Kulungowski ら, 2012 より引用改変)<sup>7)</sup>

	Focal (n=33)	Multifocal (n=68)	Diffuse (n=20)	P
制差(女性)	16/33 (48.5%)	45/68 (66.2%)	14/20 (70.0%)	0.008
人種				0.13
White	16/28 (57.1%)	48/62 (77.4%)	12/16 (75.0%)	
Black	4/28 (14.3%)	2/62 (3.2%)	1/16 (6.3%)	
Hispanic	7/28 (25.0%)	7/62 (11.3%)	1/16 (6.3%)	
Asian	1/28 (3.6%)	5/62 (8.1%)	2/16 (12.6%)	
出生前診断	9/30 (30%)	0/55	0/15	<0.0001
皮膚血管腫	4/26 (15.4%)	48/62 (77.4%)	8/15 (53.3%)	<0.0001
在胎週数	38.0±2.5 (n=24)	33.8±5.4 (n=53)	37.8±2.5 (n=12)	0.0002
診断日齢	30.3±51.0 (n=32)	127.9±269.6 (n=66)	73.3±56.2 (n=19)	<0.0001
GT-1 発現	0/8	11/11 (100%)	2/2 (100%)	<0.0001
甲状腺機能低下	0/17	9/42 (21.4%)	16/16 (100%)	<0.0001
TSH(μU/mL 正常0.3~6.2)	3.9 (n=9)	7.7 (n=25)	66.4 (n=16)	<0.0001
心拡大	6/27 (22.2%)	9/54 (16.7%)	9/14 (64.3%)	<0.001
心不全	8/30 (26.7%)	11/61 (18%)	10/18 (55.6%)	0.007
シャント	10/26 (38.5%)	9/57 (15.8%)	5/13 (38.5%)	0.04

Christison-Lagay らは登録システムを構築し、15年間に121例を集計し、そのうち119例が三つのカテゴリーに分類された<sup>7)</sup>。その結果を表2に示す。Focalでは出生前診断が30%あったが、MultifocalやDiffuseは1例もなかった。皮膚血管腫はMultifocalで77.4%、Diffuseで53.3%、Focalで15.4%であった。甲状腺機能低下はDiffuseで100%、Multifocalで21.4%に対してFocalでは0%であった。これらよりFocalのものはMultifocalやDiffuseとは明らかに生物学的に異なるものであると考えられた。

### 肝血管腫の治療

新生児・乳児血管腫の自然経過は、三つのステージに分類される<sup>6)</sup>。①proliferating phase: 生後9~12カ月、②involuting phase: 5~7歳までapoptosisがmitosisを上回り、Stromal cellが腫瘍細胞の間に入り込む。③involuted phase: fibrofatty tissueに置換された状態。となるために、症状がない場合は自然経過観察となる。

このように自然退縮が期待されるため、腹部超音波にて経過観察し、退縮が起こることを確認する。有症状の場合は、まず、内科的治療を選択する。最近ではβブロッカーのpropranololの有効性が、重症例でも報告されている<sup>8,9)</sup>。ステロイドはよく用

いられてきたが、最近ではpropranololがfirst choiceになっている。我々の印象でも新生児・乳児期の血管腫はpropranololによく反応する。内科的治療に抵抗性の場合、動脈塞栓術、肝動脈結紮、腫瘍切除、肝臓移植などが必要な場合がある。肝腫大が強くabdominal compartment syndromeを呈する場合は減張開腹が必要な場合もある。治療アルゴリズムを文献6をもとに図2に示す。

### 自験例

最近経験したmultifocal typeの自験例を紹介する。結果的にpropranololが有効であった。

**症例:** 26生日, 女児

**主訴:** 黄疸, 腹部膨満

**現病歴:**

近医にて妊娠初期より管理されていたが、妊娠33週の健診で胎児腸管拡張と羊水過多を認め、総合病院産科を紹介、妊娠35週以後妊娠管理が行われた。妊娠36週0日にnon-reassuring fetal statusの診断で緊急帝王切開にて出生。

出生体重2,888g, Apgar 1/5/7点。新生児仮死であり、出生後すぐに気管内挿管後にNICUへ入室となった。腹部に巨大な腫瘍を認め、肝血管腫が疑われた。出生後、血管腫に対して、βブロッカー投与とステロイドパルスを開始したが、血管

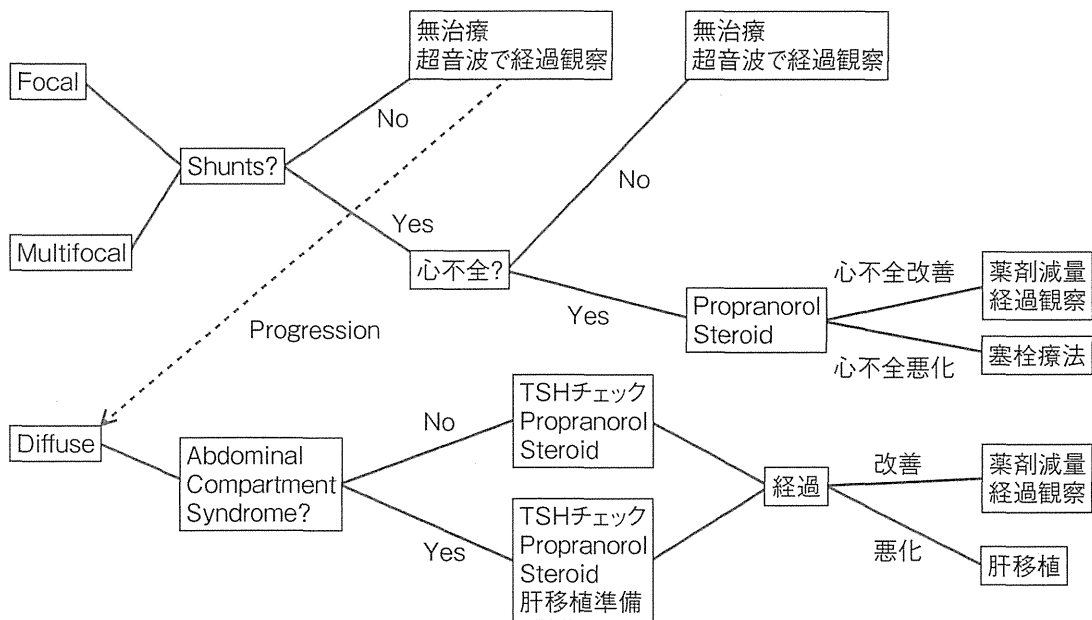


図2 新生児・乳児肝血管腫の治療アルゴリズム (Christison-Lagay ら, 2007 より引用改変)<sup>6)</sup>

腫に伴うDICと心不全を認め、輸血依存状態となり血漿交換やCHDFなどの集中管理が行われた。徐々に状態は安定化を認めたものの、腫瘍の生検や切除は困難と考えられ、引き続きの加療目的に当科へ紹介となった。

**転院時現症：**

BT：36.7℃，BP：93/45 mmHg，HR：131/分，眼球結膜黄染あり。

腹部：膨満，腸蠕動音微弱，上腹部に腫瘍の隆起あり。全身の皮膚に黄疸を認める。

**CBC：**

WBC 9,600/ $\mu$ L，RBC 228万/ $\mu$ L↓，Hb 7.2 g/dL↓，Ht 22.4%↓，PLT 78,000/ $\mu$ L↓

**凝固系：**

Fib 207 mg/dL，TAT 10.2 ng/mL↑，PIC 4.4  $\mu$ g/mL↑，FDP 55.8  $\mu$ g/mL↑，D-ダイマー 35.8  $\mu$ g/mL↑，PT-T 16.9秒，PT-INR (INR) 1.40↑，APTT-T 56.9秒↑

**生化学：**

TP 4.3 g/dL↓，Alb 2.7 g/dL↓，BUN 29 mg/dL↑，Cr 0.56 mg/dL，TBil 44.8 mg/dL↑，DBil 34.1 mg/dL↑，AST 567 U/L↑，ALT 183 U/L↑，LDH 3,753 U/L↑，ALP 149 U/L，G-GTP 83 U/L↑，CRP 1.29 mg/dL↑，Na 136 mmol/L，K 3.7 mmol/L，Cl 100 mmol/L，Fe 230  $\mu$ g/dL↑，TBA 70.2  $\mu$ mol/L↑，NH<sub>3</sub> 60  $\mu$ g/dL

**腫瘍マーカー：**

AFP 6,761.0 ng/mL (AFP-L 3% 13.7%)，PIVKA2 14 mAU/mL

甲状腺ホルモン：TSH 10.37  $\mu$ U/mL↑，F-T3 1.98 pg/mL↓，F-T4 1.40 ng/dL↓

**入院後経過：**

保存的加療を継続する方針とした。当院でも引き続きインデラル投与とステロイドパルスを開始した。入院後も週に2～3回のRCC，PLTの輸血が必要な状態で，Bilは40前後で変動を続けた。

転院後1カ月頃より血球減少は改善傾向となり，輸血を必要としなくなった。徐々にAST，ALTの減少を認めるとともに，Bil値も減少傾向となった。バイタルは大きく変動なく安定化，輸血も必要ない状態となった。ステロイドも漸減し中止した。Bilもほぼ正常化し，生後約4カ月で退院となった(図3経過表参照)。

画像の変化は造影CTで追っているが，multifocal typeで，少しずつではあるが腫瘍の最大径の縮小がみられている(図4)。

**厚生労働省研究の成果**

厚生労働省難治性疾患研究事業(黒田班平成22～平成23年度，田口班平成24～平成25年度)にて調査研究および「診断のてびき」ならびに「重症度」を作成した<sup>1,2)</sup>。まず日本小児外科学会認定

施設ならびに全国の周産期施設を対象に可及的に悉皆的な症例数の調査を行った。日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた調査では

56施設より回答があり、過去10年において、本症と考えられる26症例が同定された<sup>10)</sup>。26例における代表的な症状とその頻度は、心不全26.9%、凝固異常23.1%、呼吸不全15.4%、腫瘍出血・貧血11.5%であった。Propranololや肝移植などの新規治療の導入例が増加する傾向がみられる一方、ステロイドが標準的治療として過半数の症例に投与されていた。観察研究からは腫瘍内出血によるショック進行の危険性や、頸動脈アプローチによる新生児塞栓療法のfeasibilityなどが示唆された。双方向性情報発信システムの運用にあたって、諸種の問題点が検証された。

平成22年度からの先行研究による19例のデータベースと合わせて、致死的风险のある難治性肝血管腫は我が国で年間5~10例程度が発症しているものと考えられた。肝腫瘍は孤立性、多発性、双方の形態がみられ、リスク解析からは心不全徴候よりも凝固傷害が致死の経過と直接に結びついていることが示唆された。症状としては心不全、

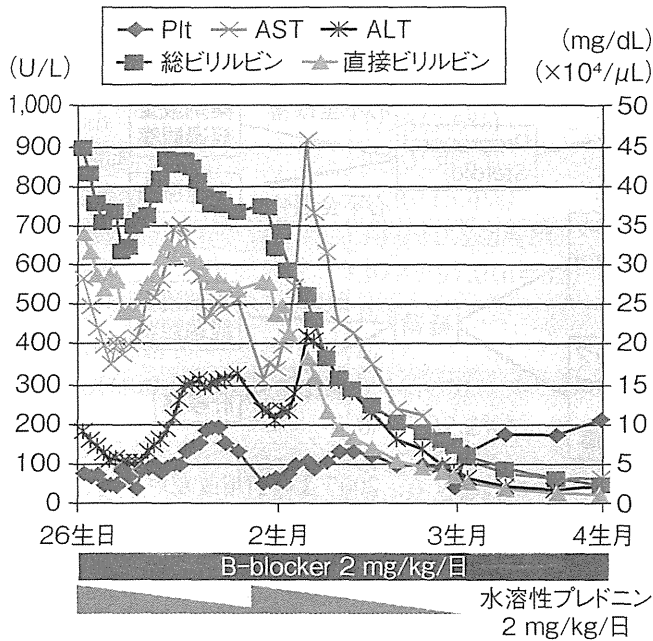


図3 自験例の臨床経過

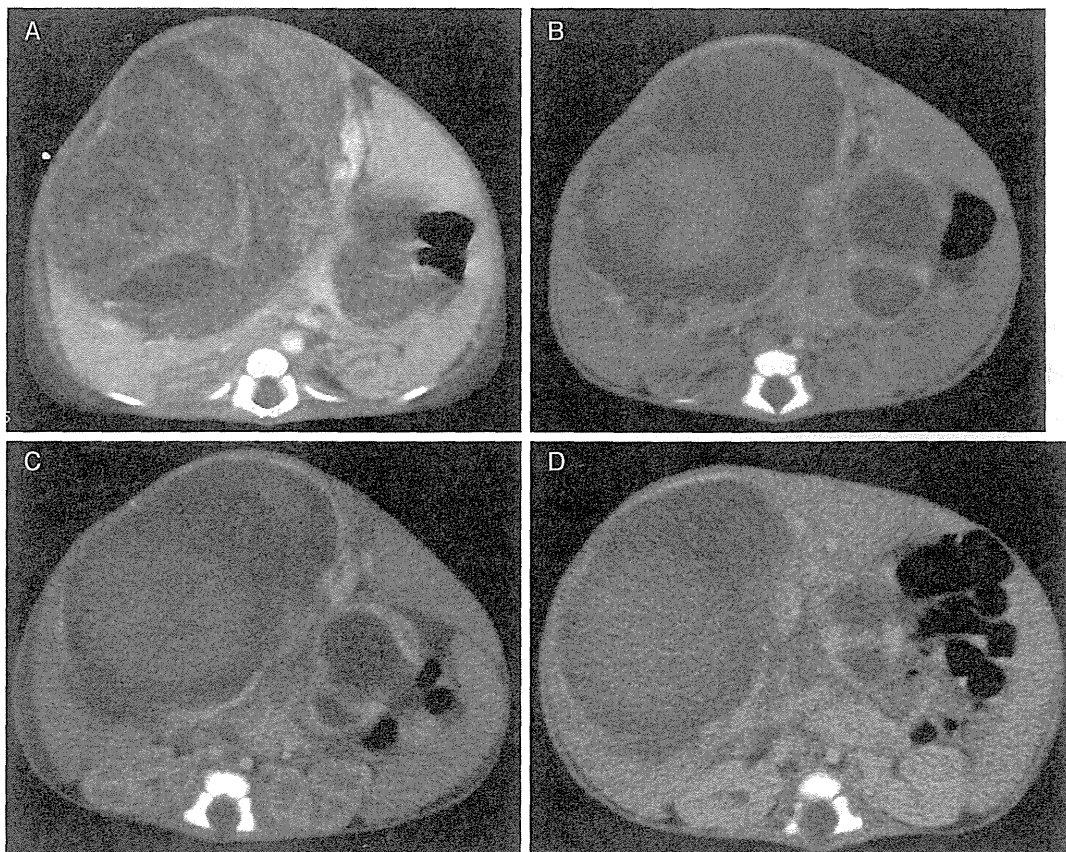


図4 自験例の画像の推移(造影CT)

A: 前医; 出生後, 最大径11.5 cm, B: 転院時; 生後1カ月, 最大径11.7 cm, C: 生後2カ月, 最大径11.1 cm, D: 生後3カ月, 最大径10.4 cm

表3 新生児・乳児難治性肝巨大血管腫の診断基準

肝内血管性病変で以下の1), 2)の双方を満たすもの
1) 肝内に単発で径60 mm以上または多発の血管腫(画像診断)
2) 下にあげるうち一つ以上の症状を呈するもの: 呼吸異常, 循環障害, 凝固異常, 血小板減少, 腎不全, 肝腫大, 肝機能障害, 甲状腺機能低下, 体重増加不良
付記 本症を疑う参考所見 高ガラクトース血症, 高アンモニア血症, 皮膚血管腫

呼吸不全, 凝固障害, 腫瘍内出血などが高頻度かつ重篤な症状としてあらためて注目された。このうち, 心不全徴候は多くの症例でコントロール可能であり, 腫瘍内出血も含めて, 致死経過をとるものは凝固障害であった。死亡例では治療に反応せずに血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以下に低下するか, あるいはプロトロンビン時間が20秒以上に延長している。これより, 重症度として, 生命の危険が迫っている重症例, 放置すれば死亡の危険のある中等症, すぐには生命の危険のないと思われる軽症に分けることが可能である。

これらに基づいて診断の手引きと重症度分類案が策定された。血管腫のISSVA分類を勘案しつつ, 治療抵抗性の症例には内科的, 外科的な新規治療の導入を, 早い時期に考慮すべきである。重症度として, 生命の危険が迫っている重症例, 放置すれば死亡の危険のある中等症, すぐには生命の危険のないと思われる軽症に分けることが可能と思われる。これらを基に難治性肝血管腫の診断基準案(表3), 重症度分類案(表4)を策定した。これらが2015年1月にスタートした小児慢性特定疾患の診断基準および重症度分類になっている。

### おわりに

新生児期に巨大肝腫瘍と心不全, 肝不全, 凝固系異常, 貧血などを認めた場合, 新生児・乳児血管腫の可能性が最も高い。本腫瘍は自然退縮が期待されるため無症状の場合は経過観察でよいが, 有症状の場合はpropranololやステロイドなどの内科的治療を第1選択とする。内科的治療に抵抗性の場合はIVRや外科治療を考慮する。また胎児診断された症例では出生後の重篤な症状の発現を予測して対応する必要がある。

表4 新生児・乳児難治性肝巨大血管腫の重症度分類

・重症: 生命の危険が差し迫っているもの 凝固異常(PT 20秒以上) 血小板減少(血小板数<10万/mm <sup>3</sup> ) Steroid投与に対してPT活性, 血小板数の低下が改善しないもの
・中等症: 放置すれば生命の危険があるもの 下にあげるうち一つ以上の徴候がみられるもの 心機能低下 呼吸障害 肝不全徴候
・軽症: 上記以外

### 文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)「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(代表 黒田達夫)H22・H23年度総括・分担報告書
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)「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) (代表 田口智章)H23・H24年度総括・分担報告書
- 3) Kinoshita Y, Tajiri T, Souzaki R, et al: Diagnostic value of lectin reactive alpha-fetoprotein for neonatal hepatic tumors and malignant germ cell tumors: preliminary study. *J Pediatr Hematol Oncol* **30**: 447–450, 2008
- 4) Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R: Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* **6**: 486–495, 2014
- 5) Meyers RT: Tumors of the liver in children. *Surg Oncol* **16**: 195–203, 2007
- 6) Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al: Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* **42**: 62–68, 2007
- 7) Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al: Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* **47**: 165–170, 2012
- 8) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* **358**: 2649–2651, 2008
- 9) Marsciani A, pericoli R, Alaggio R, et al: Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol. *Pediatr Blood Cancer* **54**: 176, 2010
- 10) Kuroda T, Hoshino K, Nosaka S, et al: Critical hepatic hemangioma in infants: Recent nationwide survey in Japan. *Pediatr Int* **56**: 304–308, 2014



LECTURE

## リンパ管腫症・ゴーハム病の診断と治療

小関 道夫	藤野 明浩	黒田 達夫
濱田健一郎	中村 直子	高橋 正貴
松岡健太郎	野坂 俊介	深尾 敏幸

臨床整形外科

第50巻 第6号 別刷  
2015年6月25日 発行

医学書院

## リンパ管腫症・ゴーハム病の診断と治療

小関 道夫\*<sup>1)</sup> 藤野 明浩\*<sup>2)</sup> 黒田 達夫\*<sup>2)</sup>  
 濱田健一郎\*<sup>3)</sup> 中村 直子\*<sup>4)</sup> 高橋 正貴\*<sup>5)</sup>  
 松岡健太郎\*<sup>6)</sup> 野坂 俊介\*<sup>7)</sup> 深尾 敏幸\*<sup>1)</sup>

## Lymphangiomas and Gorham-Stout Disease: Diagnosis and Treatment

Michio OZEKI\*<sup>1)</sup>, Akihiro FUJINO\*<sup>2)</sup>, Tatsuo KURODA\*<sup>2)</sup>,  
 Kenichiro HAMADA\*<sup>3)</sup>, Naoko NAKAMURA\*<sup>4)</sup>, Masaki TAKAHASHI\*<sup>5)</sup>,  
 Kentaro MATSUOKA\*<sup>6)</sup>, Shunsuke NOSAKA\*<sup>7)</sup>, Toshiyuki FUKAO\*<sup>1)</sup>

臨整外 50 : 531~539, 2015

**Key words** : リンパ管腫症 (lymphangiomas, generalized lymphatic anomaly), ゴーハム病 (Gorham-Stout disease), リンパ管奇形 (lymphatic malformation)

## はじめに

リンパ管腫症 (lymphangiomas, 最近では generalized lymphatic anomaly と呼ばれる) は全身臓器にリンパ管組織が増殖する原因不明の希少性難治性疾患である。小児, 若年者に多く発症し, 症状は浸潤臓器によりさまざまだが, 乳び胸など胸部病変を合併すると予後不良である。骨溶解や乳び腹水, 脾臓浸潤, リンパ浮腫, 血液凝固異常も起こす<sup>1)</sup>。一方, ゴーハム病は 1954 年に Gorham と Stout ら<sup>2)</sup> が最初にまとめた “disappearing bone” を特徴する疾患で, 骨が溶解し, 血管やリンパ管組織に置換する疾患である。1983 年に Hefez ら<sup>12)</sup> が提唱した診断基準 (表 1) では, 内臓への浸潤はないとされているが<sup>12)</sup>, 乳び胸を伴う症例報告も多い。別々の疾患と考えられ

ているにもかかわらず, 臨床的にはリンパ管腫症と明確に区別ができないことが問題である<sup>17)</sup>。

脈管奇形の主要な国際分類である ISSVA (International Society of the Study of Vascular Anomalies) 分類が 2014 年にアップデートされ, これまでリンパ管奇形 (lymphatic malformation) と一括りであったのが, 細かく分類された<sup>3)</sup> (表 2)。近年, リンパ管に関する基礎的研究は大きく進歩してきているが, この 2 疾患については研究が進んでおらず, 病態解明だけでなく, 診断や治療法の確立が急務である。

リンパ管腫症,  
ゴーハム病の特徴とその違い

これまで国内では症例報告が散見されるのみで, 疫学的なデータは存在しなかった。われわれは平

\*<sup>1)</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 [〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1] Department of Pediatrics, Graduate, Gifu University School of Medicine

\*<sup>2)</sup> 慶應義塾大学小児外科

\*<sup>3)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科整形外科

\*<sup>4)</sup> 国立成育医療研究センター研究所生殖・細胞医療研究部

\*<sup>5)</sup> 国立成育医療研究センター外科

\*<sup>6)</sup> 国立成育医療研究センター病理診断部

\*<sup>7)</sup> 国立成育医療研究センター放射線診断部

\* 利益相反 : なし

表1 Heffezらが提唱したゴーハム病の診断基準

- (1) a positive biopsy
- (2) the absence of cellular atypia
- (3) minimal or no osteoblastic response and absence of dystrophic calcification
- (4) evidence of local, progressive osseous resorption
- (5) nonexpansile, nonulcerative lesion
- (6) absence of visceral involvement
- (7) osteolytic radiographic pattern
- (8) negative hereditary, metabolic, neoplastic, immunologic, or infectious etiology

(Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1983)

\* (6)で、内臓病変がないこととしているが、内臓病変を合併している症例報告が多数あり、現在の認識とは異なっている。この診断基準は骨病変のみのゴーハム病を示し、これは「古典的ゴーハム病」と捉えるのが妥当である。

成 24, 25 年度の厚生労働省難治性疾患克服研究事業の「リンパ管腫症の全国症例数把握および診断・治療法の開発に関する研究班」で全国調査を行った結果、リンパ管腫症 42 例、ゴーハム病 40 例が登録され、それぞれの特徴の違いを検討した。

ゴーハム病の骨病変(図 1)は、骨皮質から溶解し、菲薄化、病的骨折のため疼痛を伴い、部位によっては側弯や脱臼による神経麻痺や周辺組織のリンパ浮腫やリンパ漏を起こす。単発性、連続性で、発見された時には既に進行していることが多く、骨端に至ると、関節を破壊することなく相対する隣接骨を侵す。他の溶骨性疾患と違い、骨新生や反応性骨形成などは認められない。一方、リンパ管腫症の約 3 割にも溶骨性病変を認めたが(図 2)、髄質を中心に骨溶解するのが特徴で、

ゴーハム病より病的骨折や側弯の頻度が少なく、骨溶解が皮質に至らず、無症候性の病変もあった。

内臓病変はリンパ管腫症において胸部病変(胸水、乳び胸、縦隔病変、心嚢水)、腹部病変(腹水、脾臓病変)、凝固系検査異常(血小板低下、FDP、D-dimer 高値)が有意に多かった。2 疾患とも、病変部位には D 2-40 陽性のリンパ管内皮細胞によって形成される不規則に拡張したリンパ管を認めていたが、病理学的な特徴の違いは明らかでなかった(リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病の違いを表 3 に示す)。

## 診断

これらの疾患は非常に稀であり、出会う機会は少ないが、“原因不明の骨溶解”の症例では疑うべきである。われわれは全国調査の結果から、リンパ管腫症とゴーハム病の特徴が重複し、明確に区別することが困難であったため、敢えて区別しない「リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準」(表 4)を作成した。血液検査、画像検査で感染症、悪性腫瘍、膠原病、代謝性疾患などを否定し、臨床症状、画像検査、病理診断で確定する。原発性骨腫瘍、転移性骨腫瘍、ランゲルハンス組織球症、化膿性骨髄炎、副甲状腺機能亢進症、線維性骨異形成、先天性偽関節、特発性骨壊死、Sudeck 骨萎縮、Hajdu-Cheney syndrome などは鑑別すべき疾患である<sup>1)</sup>。

表 2 2014 年版 ISSVA 分類のリンパ管奇形(lymphatic malformation)分類と従来からの呼称の比較

2014 年版 ISSVA 分類 Simple vascular malformation II Lymphatic malformations(LM)	従来からの呼称
Common (cystic) LM リンパ管奇形 Macrocytic LM Microcytic LM Mixed cystic LM	Lymphangioma リンパ管腫 Cystic lymphangioma 嚢胞型 Cavernous lymphangioma 海綿状型 Mixed lymphangioma 混合型
Generalized lymphatic anomaly(GLA)	Lymphangiomatosis リンパ管腫症
LM in Gorham syndrome	Gorham-Stout disease ゴーハム病
Channel type LM	(その他、ゴーハム・スタウト症候群、大量骨溶解症、massive osteolysis, vanishing bone disease, phantom bone disease, Gorham's disease, Gorham-Stout syndrome などとも呼ばれる)
Primary lymphedema	
Others	



図1 ゴーハム病の骨病変画像

19歳，右膝痛で発症。皮質から連続性に溶解し，骨折。  
 a：発症時の単純X線 b：発症から4カ月 c：発症から7カ月で骨折 d：3D-CT画像  
 e：MRI(T2強調画像)で病変部位周辺にリンパ浮腫を認める。 f：63歳，第4腰椎椎体の骨溶解

## 骨溶解を起こす機序，病態

骨溶解の機序や病態についてはいまだ不明であるが，これまでの研究からは病変局所に破骨細胞が増えることや，血管内皮細胞，リンパ管内皮細胞，また周辺の間質系細胞やマクロファージ，環境因子，サイトカイン，血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor：VEGF)な

どさまざまな因子が関与していると考えられている<sup>10,18)</sup>(図3)。

患者の破骨細胞を用いた *in vitro* の研究では，破骨細胞産生因子である CSF-1，RANKL に対する感受性が，コントロールと比較し，患者の破骨前駆細胞では上昇していたという報告や<sup>14)</sup>，破骨細胞形成を誘導する IL-6 が患者血清で高値であったという報告がある<sup>1)</sup>。また電子顕微鏡で病変部位の周辺のマクロファージ様の単核球が豊富



図2 リンパ管腫症の骨病変画像

6歳，腰椎の病的骨折で発症．全身骨スクリーニングで無症候性の病変を認めた．  
 a：脊椎CT  
 b：左上腕骨単純X線．骨髓内に病変を認めるが，皮質は破壊されていない(矢頭)  
 c～e：MRI．頭蓋骨，腸骨，大腿骨にT2強調画像で高信号の多発病変を認める．

な酸性ホスファターゼ陽性リソソーム体を持っており<sup>5)</sup>，pH低下によって骨溶解を起こしているとも考えられる．

病変部位に確認されるリンパ管内皮細胞は正常骨髓内に存在しないため，骨外から増殖し浸潤するか，骨髓内の細胞，血管内皮細胞，単核球が分化転換したものではないかと考えられている．その過程において微小環境のVEGF-A，-C，-D，アンジオポイエチン(Ang)1，2などのリンパ管形成に関わる増殖因子やその受容体の発現が活性化し，局所に過剰なリンパ管形成，増殖が起こっ

ているとする報告は多い．実際にゴーハム病患者の血清中のVEGF-A，-Cが上昇しており<sup>2)</sup>，その受容体であるVEGFR-2，-3も周辺のマクロファージに過剰発現し，こうしてリンパ管内皮細胞が増殖ないし拡張し，リンパ液を充満したリンパ管腫様病変が機械的に骨を圧迫することで骨溶解を起こしている可能性もある．いずれにせよ，こうした病態を考慮した治療法を考案することが重要であろう．

表3 リンパ管腫(リンパ管奇形), リンパ管腫症, ゴーハム病の違い

	リンパ管腫(リンパ管奇形)	リンパ管腫症	ゴーハム病
発症年齢	小児(90%は2歳未満, 多くは生下時)	多くは小児期に発症	小児期に多いが, 成人まで幅広い。
自然歴, 予後など	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。	胸部病変(乳び胸など)は予後不良。骨病変, 軟部組織浸潤のみであれば予後良好。発症後, 急速に進行する場合もある。	リンパ管腫症と同様に, 胸部病変は予後不良。骨病変, 軟部組織浸潤のみであれば予後良好。急速な骨溶解を起こすが, 一時停止や稀に自然に寛解する場合もある。
考えられる病因, 病態	不明。胎生期のリンパ管形成期の異常?	不明。全身臓器にリンパ管組織が拡張, 増殖する。	不明。破骨細胞活性化や, 血管, リンパ管内皮細胞やサイトカインなどによる骨溶解や骨新生の欠如などさまざまな説がある。
病変部位, 症状など	大小の単房性もしくは多房性の嚢胞性病変。多くは頸部や縦隔, 腹腔内, 皮下などに発生。	肺, 縦隔, 肝臓, 脾臓, 軟部組織, 骨など全身組織(中枢神経を除く)。症状は病変部位による。乳び胸による呼吸苦や咳, 血痰, 骨病変の疼痛, 腹水, 血液凝固異常など。	骨溶解は全身骨に起こり, 疼痛, 病的骨折, 側弯, 四肢短縮など。病変周囲の軟部組織の浮腫, リンパ管腫病変など。リンパ管腫症同様に, 内臓病変(肺, 脾臓, 腹水など)も合併する。
骨病変の特徴	—	細かい嚢胞のような骨溶解が髄質から起こり, 徐々に皮質に至る。多発性で全身骨に起こるが脊椎に多い。進行は緩やかで病的骨折はゴーハム病より少なく, 無症状の場合もある。	皮質から連続性, 進行性に溶解し, 骨欠損を起こす。関節は越えて隣接する骨に至る。疼痛, 病的骨折, 側弯などの頻度が高い。急速に進行するが, 一時停止や寛解例もある。
病理組織	リンパ管内皮で覆わ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の集簇	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。	骨溶解部位に血管, リンパ管内皮細胞の浸潤。病変周囲に破骨細胞の増殖, 浸潤を認める場合もある。
治療法	外科的切除, 硬化療法	外科的手術, 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)	外科的手術, 放射線治療, 内科療法(ステロイド, インターフェロン, ビスフォスフォネートなど)

表4 リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準

下記(1)のa)~c)のうち1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1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。

「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班」  
「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」

\* 脈管奇形, リンパ管腫(リンパ管奇形)の診断基準も参照すること。

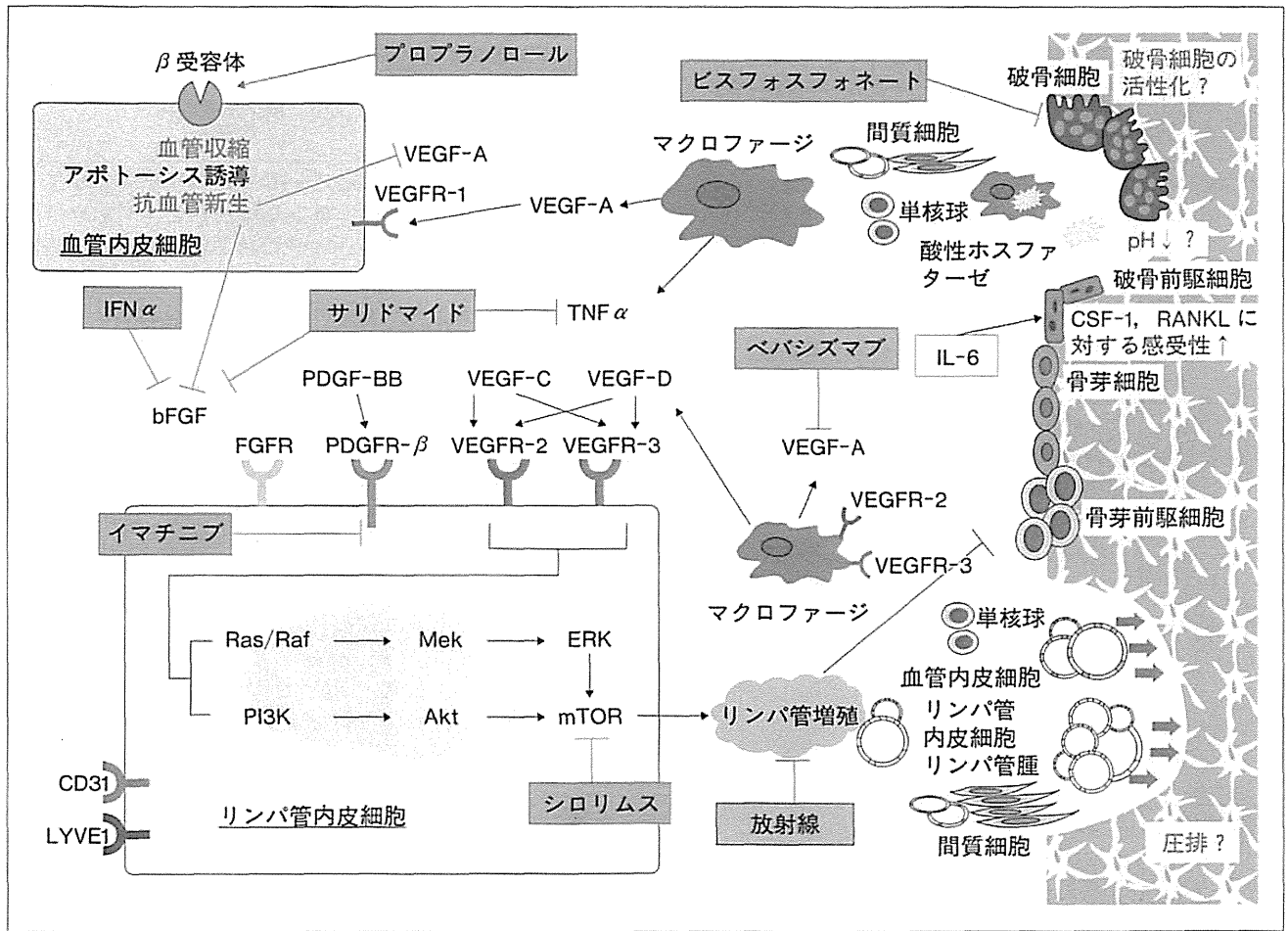


図3 ゴーハム病における骨溶解の予想される病態と治療薬の作用機序

## 外科的治療，放射線治療 (主に骨病変)

骨病変に対する外科的治療は病変部位，程度に応じて行う。一時的な進行停止もあるため，病状が安定していれば，対症療法を第一とするが，病状が進行し，病的骨折を起こした場合などは，整復術や固定術，人工関節置換術などの整形外科的手術を必要とする。可能な限り，病巣を搔爬，切除することが望ましいが，正常組織との境界が不明瞭であったり，術後にリンパ漏などの合併症もしばしば問題となる。また，原病そのものがコントロールできていないため再骨折を繰り返すことが多く，元の機能を取り戻すのは困難である。骨欠損部位は再建術を行うが，病勢の強い状態では，急速に骨溶解が進行したり，移植した骨片も溶解してしまうことが多く，外科的治療効果は限定的である。そのため，病勢が内科療法などでコント

ロールできた状態で，病変部位を搔爬した後に人工骨などの生物学的材料で骨欠損を再建するのが望ましい<sup>16)</sup>(3度の手術を行った症例の術前後の写真を図4に提示)。

放射線照射は古くから試みられており，Heydら<sup>13)</sup>の報告によると，多施設で10例が30～45 Gyの照射を受け，8例が進行停止を認め，過去のレビュー(38文献，44例)においても77.3%に効果があったとしていた。これらの報告のほとんどが成人例であったが，小児例では特に照射後の晩期合併症(骨の成長障害や二次がんなど)を考慮する必要があるため，重症例などに限るべきである。

## 薬物療法

古くからビタミンD，副甲状腺ホルモン，アンドロゲン，カルシウム，副腎ステロイド，ビタミ

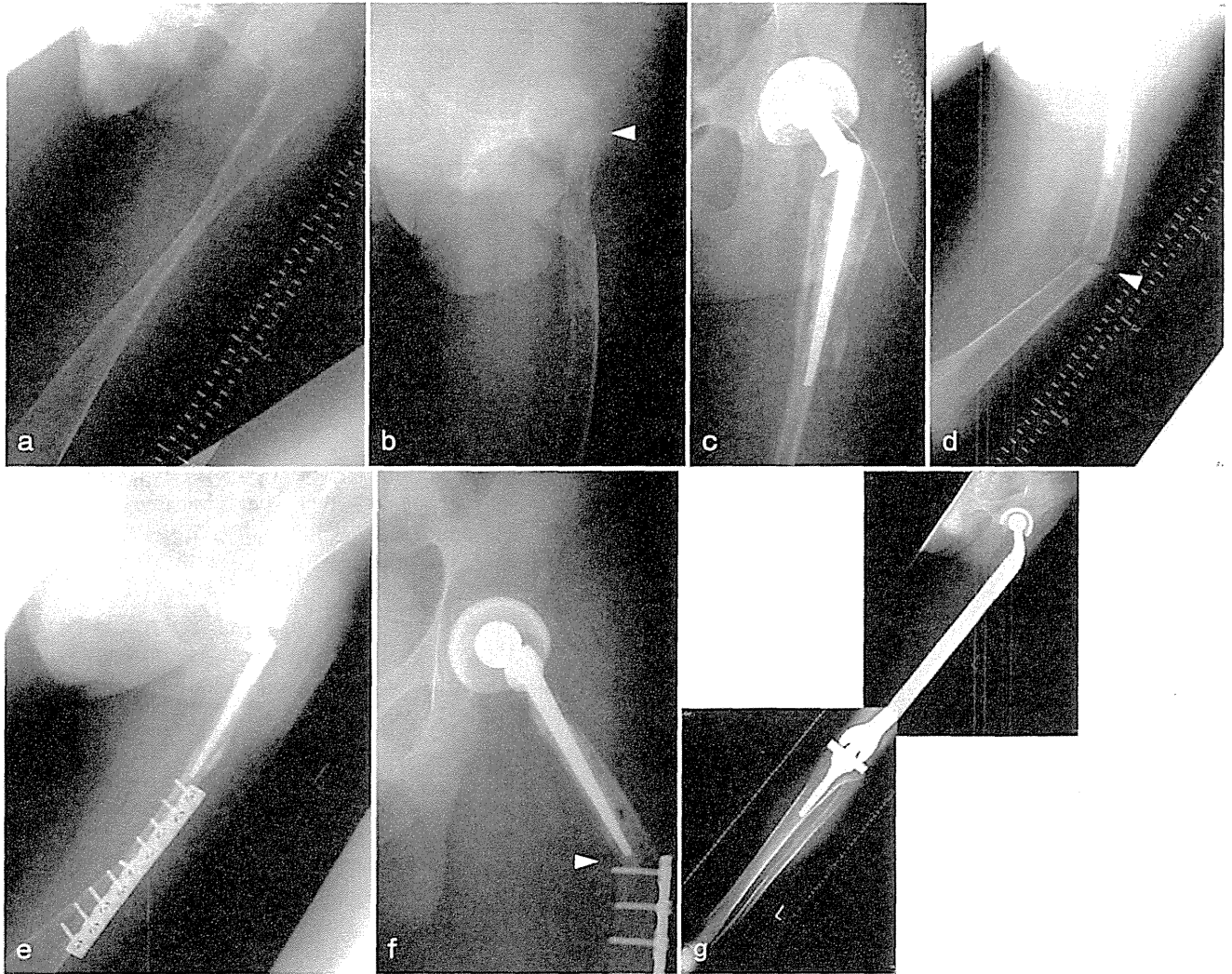


図4 3度の手術を行った症例(21歳, 男性)

- a: 発症時    b: 大腿骨頸部骨折(1回目の骨折, 矢頭)    c: 人工骨頭置換術施行(1回目の手術)  
 d, e: 初回手術から22ヵ月後, 2回目の骨折(矢頭)が生じ手術施行.  
 f, g: 2回目の手術施行後4ヵ月後に3度目の骨折(矢頭)を生じ, 大腿骨全置換術を施行.

ンB12などが試みられてきているが, 効果は限定的である<sup>10)</sup>.

インターフェロン(IFN) $\alpha$ は塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)の産生抑制による抗血管新生作用があり, IFN $\alpha$ 2b単剤あるいは他の治療との併用によって臨床症状が改善したという症例報告は多数あるが<sup>20)</sup>, 発熱や倦怠感のほか, うつ病, 神経麻痺などの重篤な副作用に注意しなければならない. ビスフォスフォネート製剤は抗破骨, 骨形成促進作用があり, 骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移, 骨形成不全などの骨溶解過剰疾患に使用されるが, ゴーハム病でも放射線治療, IFNとの併用例の報告は多い<sup>16)</sup>. サリドマイドは腫瘍壊死因

子(TNF) $\alpha$ やインターロイキン(IL)-12, bFGF阻害による抗血管新生作用を持ち, 多発性骨髄腫に使用されるが, ゴーハム病にも有効であったという報告がある<sup>21)</sup>. プロプラノロールは循環器領域で使用される $\beta$ 受容体拮抗薬で, 2009年に乳児血管腫(いちご状血管腫)に対し有効であることがわかった. 血管収縮作用とVEGF, bFGFの産生抑制, 血管内皮細胞のアポトーシス誘導作用を持つと考えられ, リンパ管腫症, ゴーハム病に対して有効であったとする報告がある<sup>19,21)</sup>.

さまざまな分子標的治療薬ががんなどで臨床的に使用されているが, ゴーハム病では血管増殖因子経路をターゲットとした治療報告がある.



VEGFを抑制するベバシズマブや<sup>8)</sup>、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)- $\beta$ がゴーハム病患者の組織に発現し、血清中にPDGF-BBが上昇していると言われるため<sup>9)</sup>、abl, c-kit, PDGFRのチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブの報告もある。これらは重要な因子を阻害しているが、抑えられていない他の経路が活性化し、不応性となる可能性があると言われている。

mTOR(mammalian target of rapamycin)経路の阻害剤であるシロリムス(商品名:ラパリムス)は他のリンパ管疾患であるリンパ脈管筋腫症に対し2014年に国内で承認が下りたが、海外ではさまざまな血管奇形に対する臨床試験が行われている<sup>11)</sup>。理論的には他剤が受容体やリガンドを阻害するのと比較して、mTOR阻害剤は完全にそのシグナルを阻害するため、効果が高い可能性がある。リンパ管腫症、ゴーハム病に対する治療報告はまだ少ないが<sup>23)</sup>、海外では既に臨床試験が行われている。

残念ながら、ここまで挙げた薬剤のほとんどが、国内では保険適応外であり、容易に使用できない。使用の際には、臨床試験に参加するか、施設の倫理審査が必要である。

## まとめ

リンパ管腫症とゴーハム病は非常に稀な難病であるが、臨床現場では「謎の骨溶解や胸水、腹水」を見つけたら、本疾患を疑うことが重要である。また病態などの研究によって、新しい治療薬が出てきたが、いまだ難治性疾患であることは変わらない。今後さらに研究が進み、予後が改善されることを願う。

## 文 献

- 1) Blei F: Lymphangiomatosis: clinical overview. *Lymphat Res Biol* 9: 185-190, 2011
- 2) Brodzki N, Länsberg JK, Dictor M, et al: A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr* 100: 1448-1453, 2011
- 3) Dasgupta R, Fishman SJ: ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg* 23: 158-161, 2014
- 4) Devlin RD, Bone HG 3rd, Roodman GD: Inter-

leukin-6: a potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1893-1897, 1996

- 5) Dickson GR, Hamilton A, Hayes D, et al: An investigation of vanishing bone disease. *Bone* 11: 205-210, 1990
- 6) Duffy BM, Manon R, Patel RR, et al: A case of Gorham's disease with chylothorax treated curatively with radiation therapy. *Clin Med Res* 3: 83-86, 2005
- 7) Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, et al: Disappearing bones: a rare form of massive osteolysis. Report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med* 17: 674-681, 1954
- 8) Grunewald TG, Damke L, Maschan M, et al: First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child. *Ann Oncol* 21: 1733-1734, 2010
- 9) Hagendoorn J, Padera TP, Yock TI, et al: Platelet-derived growth factor receptor-beta in Gorham's disease. *Nat Clin Pract Oncol* 3: 693-697, 2006
- 10) Hagendoorn J, Yock TI, Borel Rinkes IH, et al: Novel molecular pathways in Gorham disease: implications for treatment. *Pediatr Blood Cancer* 61: 401-406, 2014
- 11) Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et al: Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 57: 1018-1024, 2011
- 12) Heffez L, Doku HC, Carter BL, et al: Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 55: 331-343, 1983
- 13) Heyd R, Micke O, Surholt C, et al: German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). Radiation therapy for Gorham-Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 179-185, 2011
- 14) Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, et al: Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol* 195: 624-630, 2001
- 15) Kothari SS, Sharma S, Bhatt K, et al: Recurrent hemorrhagic pericardial effusion in a child due to diffuse lymphangiohemangiomatosis: A case report. *J Med Case Rep* 4: 62, 2010
- 16) Kuriyama DK, McElligott SC, Glaser DW, et al: Treatment of Gorham-Stout disease with zoledronic acid and interferon-alpha: a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 32: 579-584, 2010

- 17) Lala S, Mulliken JB, Alomari AI, et al: Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly—clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiol* 42:917-924, 2013
- 18) Michael TD, Nupur G, Bjorn RO: Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone* 63:47-52, 2014
- 19) Nir V, Guralnik L, Livnat G, et al: Propranolol as a treatment option in Gorham-Stout syndrome: a case report. *Pediatr Pulmonol* 49:417-419, 2014
- 20) Ozeki M, Funato M, Kanda K, et al: Clinical improvement of diffuse lymphangiomatosis with pegylated interferon alfa-2b therapy: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 24:513-524, 2007
- 21) Ozeki M, Fukao T, Kondo N: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med* 364:1380-1382, 2011
- 22) Puzner R, Mayan H, Waizman A, et al: Successful thalidomide treatment of persistent chylous pleuraleffusion in disseminated lymphangiomatosis. *Ann Intern Med* 146:75-76, 2007
- 23) Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M: The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: A case report. *Laryngoscope* 121:1851-1854, 2011

エビデンスに基づいた診断・治療，患者さんへの説明のよりどころとなる，整形外科医必携のシリーズ。  
文献アブストラクトを収録した CD-ROM 付き。

最新刊



# 日本整形外科学会 診療ガイドライン

文献  
アブストラクト  
CD-ROM付

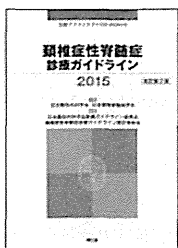
## 骨・関節術後感染予防ガイドライン2015 改訂第2版

- 監修■ 日本整形外科学会 日本骨・関節感染症学会
- 編集■ 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 骨・関節術後感染予防ガイドライン策定委員会

術後創部感染 (SSI) の疫学的事項や術前・術中・術後にいたる周術期全般の感染予防策，またサーベイランスに関して 37 のクリニカルクエスチョンを設け，初版以降の新たなエビデンスを加えて推奨 grade を定めた。整形外科領域だけでなく，周術期感染制御に携わる医療職に必要な知見をまとめた。

改訂出来

■B5判・134頁 2015.5. ISBN978-4-524-26661-6 定価 (本体 3,200円+税)



## 頸椎症性脊髄症診療ガイドライン2015 改訂第2版

- 監修■ 日本整形外科学会 日本脊椎脊髄病学会
- 編集■ 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 頸椎症性脊髄症診療ガイドライン策定委員会

しびれや麻痺を呈する頸椎症性脊髄症について，疫学・自然経過から診断，各種治療法の成績，予後にいたるまで 34 のクリニカルクエスチョンを設け，新たなエビデンスを加えて推奨 grade を定めた。整形外科医をはじめ運動器診療に携わる医療職にとっての必携書。

定価は消費税率の変動によって変動いたします。  
消費税は別途加算されます。

■B5判・116頁 2015.4. ISBN978-4-524-26771-2 定価 (本体 3,000円+税)

南江堂 〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6 (営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230

日本臨牀 第73巻・第10号（平成27年10月号）別刷

## リンパ管腫症・ゴーハム病

小関道夫 藤野明浩 松岡健太郎  
野坂俊介 深尾敏幸

## リンパ管腫症・ゴーハム病

Lymphangiomatosis and Gorham–Stout disease

小関道夫<sup>1</sup> 藤野明浩<sup>2</sup> 松岡健太郎<sup>3</sup>  
野坂俊介<sup>4</sup> 深尾敏幸<sup>1</sup>

## Abstract

Lymphangiomatosis (recently renamed “generalized lymphatic anomaly”) is a rare disease of unknown etiology that features an increase in the number of lymphatic vessels in many different tissues. Gorham–Stout disease (GSD) is a related disease characterized by lymphatic vessels involving the bones and resulting in progressive bone destruction. Respective definitions remain unclear because these conditions largely overlap in the clinical setting and are both associated with pleural effusion and other visceral lesions. These two conditions have recently been differentiated based on imaging findings. GSD is characterized by progressive osteolysis with loss of cortical bone. These diseases present considerable diagnostic and therapeutic challenges. Implementation of basic and clinical research is mandatory to improve understanding of these conditions and optimize management.

**Key words:** lymphangiomatosis, Gorham–Stout disease, lymphatic malformation, generalized lymphatic anomaly, kaposiform lymphangiomatosis

## はじめに

## 1) リンパ管腫症, ゴーハム病とは

リンパ管腫症 (lymphangiomatosis) は中枢神経を除く全身の臓器にリンパ管組織が増殖する希少性難治性疾患である。-matosis という接尾語が腫瘍性増殖を示すため, 最近では generalized lymphatic anomaly (GLA) と呼ばれる。小児, 若年者に多く発症し, 性差はない。胎生 20 週前のリンパ管形成期に起こる異常が原因とされているが, いまだ不明である。浸潤臓器によって骨溶解や乳び胸, 心嚢水, 縦隔病変, 腹水, 肝脾臓浸潤, リンパ浮腫, 血液凝固異常などの多彩な臨床症状を示す<sup>1)</sup> (図 1)。

一方, ゴーハム病 (Gorham–Stout disease: GSD) は全身の骨が溶解する疾患で, 溶解した部位は血管やリンパ管組織に置換する<sup>2)</sup>。1983 年に Heffez らが提唱した GSD の診断基準では, 内臓への浸潤はないとされているが<sup>3)</sup>。乳び胸などの症状を呈する報告が多数あり, 臨床的には GLA との区別が困難な場合がある<sup>4)</sup>。

これらは多彩な症状を呈するため, 受診する科が多岐にわたる。また社会的認知度も低く, ICD-10 コードもない。そのため「特発性骨溶解」, 「特発性胸水」などとして, 診断されていない症例も存在している可能性がある。自然歴はもちろん, 病因, 病態は不明で, 診断, 治療法も確立されていない難病である。

<sup>1</sup>Michio Ozeki, <sup>2</sup>Akihiro Fujino, <sup>3</sup>Kentaro Matsuoka, <sup>4</sup>Shunsuke Nosaka, <sup>1</sup>Toshiyuki Fukao: <sup>1</sup>Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine 岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 <sup>2</sup>Department of Pediatric Surgery, Keio University School of Medicine 慶應義塾大学医学部 小児外科 <sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, National Center for Child Health and Development 国立成育医療研究センター 臨床検査部 <sup>4</sup>Department of Radiology 同 放射線診療部