

○は単一選択、□は複数選択可です

治療

特異的治療

これまでに使用したもの

現在使用しているもの

- 低脂肪・高蛋白食
- 中鎖脂肪酸 (MCT)
- Ca製剤
- 脂溶性ビタミン
- 経静脈的脂肪乳剤
- 経静脈的アルブミン製剤
- 経静脈的グロブリン製剤
- その他の薬物療法

- 低脂肪・高蛋白食
- 中鎖脂肪酸 (MCT)
- Ca製剤
- 脂溶性ビタミン
- 経静脈的脂肪乳剤
- 経静脈的アルブミン製剤
- 経静脈的グロブリン製剤
- その他の薬物療法

一般的治療

これまでに使用したもの ○無し ○有り

現在使用しているもの ○無し ○有り

- タンニン酸アルブミン
- アドソルビン
- ロペラミド塩酸塩
- プロバイオティクス
- シンバイオティクス
- ポリカルボフィル
- 漢方薬 他

- タンニン酸アルブミン
- アドソルビン
- ロペラミド塩酸塩
- プロバイオティクス
- シンバイオティクス
- ポリカルボフィル
- 漢方薬 他

経腸栄養剤/治療乳 1  ○終了 ○継続中 3  ○終了 ○継続中  
 2  ○終了 ○継続中

原疾患に対して行われた外科的治療

○無し ○有り

手術日

これまでに使用した経口・経管栄養経路

- 経口摂取
- 経鼻胃管
- 経鼻小腸チューブ
- 胃瘻
- 空腸瘻

中心静脈栄養 (PN) の施行 ○無し ○有り

PN導入時期  歳  ヶ月 PN離脱 or 継続 ○終了 ○継続中

PN離脱時期  歳  ヶ月 現在のPN依存比率 約  %

転帰

転帰  生存  小腸移植  死亡 死因

就学・就労  普通学級  特別支援学校  未就労  特別支援学級  療育施設  就労

思春期発来 ○あり ○未発来

現在の診療科  小児科  小児外科  内科  外科

医療状況 ○主に入院 ○外来通院 過去1年間の入院回数  回

貴施設以外の医療機関での診療が有ればご記入下さい

前医療機関名1  年 月 ~ 年 月

前医療機関名2  年 月 ~ 年 月

紹介先医療機関名  年 月 ~ 年 月

腸リンパ管拡張症の診断に関する特異的事項

【疾患背景】

1. 静脈圧あるいは門脈圧の上昇をきたす基礎疾患（Fontan手術、右心不全、肝硬変など）がありますか。

○無し ○有り 疾患名

2. リンパ管周囲からの圧迫による機械的狭窄あるいは閉塞をきたす基礎疾患（悪性腫瘍、感染症、膠原病、炎症性腸疾患、後腹膜線維症など）がありますか。

○無し ○有り 疾患名

【主要症状】

下痢  嘔吐  末梢の浮腫  胸水  腹満（腹水貯留）  易感染性

【検査所見】

診断時 \_\_\_\_\_ 年 月 日 ( \_\_\_\_\_ 歳 \_\_\_\_\_ ヶ月)

総蛋白 \_\_\_\_\_ g/dL アルブミン \_\_\_\_\_ g/dL IgG \_\_\_\_\_ mg/dL

白血球数 \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup> リンパ球数 \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup>

プロトロンビン時間 \_\_\_\_\_ 秒 %PT \_\_\_\_\_ % PT\_INR \_\_\_\_\_ aPTT \_\_\_\_\_ 秒

フィブリノーゲン \_\_\_\_\_ mg/dL

便α1ATクリアランス \_\_\_\_\_ mL/日 便α1AT1回法 \_\_\_\_\_ mg/mL

腹部CT  未実施  実施 所見 \_\_\_\_\_

蛋白漏出シンチグラフィー  未実施  実施 所見 \_\_\_\_\_

リンパ管シンチグラフィー  未実施  実施 所見 \_\_\_\_\_

上部消化管内視鏡  未実施  実施 所見 \_\_\_\_\_

下部消化管内視鏡  未実施  実施 所見 \_\_\_\_\_

ダブルバルーン内視鏡  未実施  実施 所見 \_\_\_\_\_

カプセル内視鏡  未実施  実施 所見 \_\_\_\_\_

最近のデータ \_\_\_\_\_ 年 月 日 ( \_\_\_\_\_ 歳 \_\_\_\_\_ ヶ月)

総蛋白 \_\_\_\_\_ g/dL アルブミン \_\_\_\_\_ g/dL IgG \_\_\_\_\_ mg/dL

白血球数 \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup> リンパ球数 \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup>

プロトロンビン時間 \_\_\_\_\_ 秒 %PT \_\_\_\_\_ % PT\_INR \_\_\_\_\_ aPTT \_\_\_\_\_ 秒

フィブリノーゲン \_\_\_\_\_ mg/dL

便α1ATクリアランス \_\_\_\_\_ mL/日 便α1AT1回法 \_\_\_\_\_ mg/mL

以上です。お忙しい中ご協力いただき誠にありがとうございました。

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）  
分担研究報告書

## 仙尾部奇形腫

研究分担者 田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 教授  
白井 規朗 大阪府立母子保健医療センター小児外科 部長  
田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター  
小児科・総合周産期母子医療センター 教授  
左合 治彦 成育医療研究センター周産期・母性診療センター センター長  
小野 滋 自治医科大学 小児外科 教授  
野坂 俊介 成育医療研究センター放射線診療部 部長  
米田 光宏 大阪市立総合医療センター小児外科 部長  
宗崎 良太 九州大学病院先端医工学診療部 助教

### 【研究要旨】

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生する奇形腫であり、時に巨大となり、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致命的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至っても、長期的にみて再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、適正な医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務である。本研究班は厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「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」のなかの一斑であり、仙尾部奇形腫に関して、先行研究「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」（H23-難治一般-042）の結果をうけて、3年間の間に「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を行うことを目的とする。

ガイドライン作成の流れとしては、SCOPEをMINDSに基づいて作成しCQを設定、5名のガイドライン作成チームと、7名のシステマティックレビューチームにより、ガイドライン案を作成し、public opinion求めて関係者を集めた公聴会を経て、最終的に学会の認定を得て確立させる予定である。

仙尾部奇形腫は、周産期治療の成績向上により患児の長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症の存在などが臨床上クローズアップされるようになってきた。そのような事実を背景に施行される仙尾部奇形腫に関する診断治療ガイドラインの作成は、我が国初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的意義は、極めて大であり、患児の予後の改善と医療経済の節約につながると考えられる。

研究協力者

文野 誠久（京都府立医科大学）

東 真弓（京都府立医科大学）

坂井宏平（京都府立医科大学）

側島久典（埼玉医科大学総合医療センター）

高橋 健（国立成育医療研究センター）

杉浦 崇浩（静岡済生会総合病院）

#### A. 研究目的

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生する奇形腫で、臀部より外方へ突出または骨盤腔内・腹腔内へ進展し、充実性から嚢胞性のものまで様々な形態をとる。尾骨の先端に位置する多分化能を有する細胞（Hensen's node）を起源として発生すると考えられており、3胚葉由来の成分を含むため、骨・歯牙・毛髪・脂肪・神経組織・気道組織・消化管上皮・皮膚などあらゆる組織を含むことがある。腫瘍が巨大になる場合も多く、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致死的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至っても、長期的にみて再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。

しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、適正な治療および医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務である。

本研究班は厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「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」（代表：田口智章）のなかの一班であり、仙尾部奇形腫に関して、先行研究「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」（H23-難治一般-042）の結果をうけて、「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を目的とする。

研究期間は、平成26年～28年の3年間である。

#### B. 研究方法

Mindsに指導を仰ぎながら、必要に応じた調査研究、診断基準と重症度分類、ガイドラインの作成を実施する。遠隔期とくに、移行期や成人期医療に関する提言も行う。医療経済的には、ガイドライン整備により診断治療指針が標準化され、試行錯誤のための多くの医療資源を投入しなくても済み、医療経済の節約に貢献できる、また難病の集約化にも貢献できると考えられる。

##### 【ガイドライン作成の流れ】

- ・SCOPE をMINDSに基づいて作成しCQを設定する。
- ・診療ガイドライン作成に係る役割分担としては、ガイドライン統括委員会に田尻（班長）が該当し、ガイドライン作成チームとして、田尻（班長）、臼井（副班長）、田村、左合、野坂があたり、システムティックレビュー（SR）チームに米田、加藤、杉浦、左、宗崎、東、文野が当たる。
- ・スケジューリングとしては、平成26年中にSCOPE を完成させるとともに、CQ に基づいて文献検索を行い、平成27年にシステムティックレビューおよびガイドライン案を作成し、平成28年にpublic opinion求めて関係者を集めた公聴会を経て、最終的に学会の認定を得て確立させる。

##### （倫理面への配慮）

本研究は、代表者である田口智章の施設の倫理委員会の承認の元を実施する。

情報収集を行う場合は、患者番号で行い患者の特定ができないようにし、患者や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払う。

また、患者やその家族のプライバシーの保

護に対しては十分な配慮を払い、当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従う。

なお本研究は後方視的観察研究であり。介入的臨床試験には該当しない。

### C. 研究結果

先行研究である「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」(H23-難治-一般-042)では、国内主要施設で出生前診断された仙尾部奇形腫についての治療の実態と自然歴に関するデータが収集され、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積して、患児を合併症なく救命するための集学的治療指針の作成が行われた。結果としては、生命予後不良因子として、31週未満出生、腫瘍に充実部分が多い、未熟奇形腫、腫瘍サイズ、腫瘍増大速度、胎児水腫、腫瘍径/児頭大横径比などが挙げられ、手術例の約16%に周術期合併症を認め、退院例の約18%に排尿・排便障害や下肢運動障害などの術後後遺症を認めた。再発例は生存退院例の9.7%に認められた。これらの結果を受けて、英文としては、”Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey” (Yoneda et al. *Pediatr Surg Int*, 2013), ”Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey” (Usui et al. *J Pediatr Surg*, 2012)の2編が、和文では、「本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討」(金森ら. *日小外誌*, 2012)、「胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後」(宗崎ら. *小児外科*, 2013)の2編が発表された。そして、これらの

結果を十分に検討した上で、今後のガイドライン作成計画が立案された。

平成27年度の研究進捗については、概ね予定どおりに進行した。以下、それぞれの進捗と今後の予定を示す。

1) 平成27年2月：聖路加国際大学学術情報センター図書館にて、作成した以下のCQ6題に沿って文献検索を行った。

CQ1：生命予後に関わるリスク因子はなにか？

CQ2：骨盤外腫瘍病変に対して、帝王切開をした場合は予後が改善するか？

CQ3：外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？

CQ4：IVRは補助的治療手段として有用か？

CQ5：治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？

CQ6：治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？

収集文献数は全部で1,388であった。

2) 平成27年3月～4月：収集した文献に対して、一次スクリーニングを行った。・SRチーム2名が独立して一次スクリーニングを行う・タイトル、アブストラクトがCQと明らかにあっていないものを除外する・抄録から判断できないものは原則として残す・ここではフルテキストは参照しない、という方法論で行い、結果文献数は354となった。

(資料1：一次スクリーニング結果)

3) 平成27年8月2日：第2回仙尾部奇形腫班会議（聖路加国際病院）を行った。一次スクリーニングの結果および今後のスケジュールを決定。

(資料2：議事録参照)

4) 平成27年8月～9月：文献フルテキスト収集を行った。京都府立医科大学、大阪大学、九州大学で主に収集し、在庫にないものは

他学図書館よりコピーを入手した。

- 5) 平成27年9月～11月：二次スクリーニングを行った。・原則としてSRチーム2名が独立してフルテキストを読み・選択基準に合った論文を選び・2名の結果を照合しますが、2名の意見が異なる場合は第三者の意見を取り入れ・採用論文を決定する、という方法論で行い、結果文献数は119（重複あり）となった。この時点での問題点として、検索論文にSRやメタアナリシス、ランダム化・非ランダム化比較試験は一切なく、大部分が、症例蓄積研究・症例報告であり、エビデンスレベルとしては低くなることが判明した。  
(資料3：二次スクリーニング結果)
- 6) 平成28年2月～3月：システマテック・レビューおよび推奨文草案作成を現在行っている。
- 7) 平成28年3月18日～19日（予）：第3回仙尾部奇形腫班会議（京都府立医科大学）にて、推奨度・推奨文決定予定。
- 8) 平成28年中に：仙尾部奇形腫診療ガイドラインの日本小児外科学会での承認予定。

#### D. 考察

仙尾部奇形腫は、周産期治療の成績向上により患児の長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症の存在などが臨床上クローズアップされるようになってきた。そのような事実を背景に施行される仙尾部奇形腫に関する診断治療ガイドラインの作成は、我が国初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的意義は、極めて大である。しかし、稀少疾患であるため、十分なエビデンスレベルが担保された文献や資料は多くない。実臨床においては必ずしもエビデンスレベルの高さが推奨の強さになるわけではなく、本疾患独自の問題点であ

る、腫瘍栄養血管の先行処理やIVR治療、長期予後などを包括して、和文や症例報告なども盛り込んで、レビューを行っていく必要があることが認識された。

#### E. 結論

胎児期・新生児期や小児期に発症し、成人に至るまで排便障害などの消化管障害をきたし慢性的な経過をとることがある本疾患では、重症度分類や治療のガイドラインの確立が急務である。しかし、消化管の希少難治性疾患は各施設の症例数が少なく、診断法と治療法が確立されておらず試行錯誤している症例が多い。本研究により全国調査のデータに基づく重症度による治療法の階層化およびガイドラインが確立されれば、患児の予後の改善と医療経済の節約につながると考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 田尻達郎、文野誠久：第2章小児がん D 小児がんにおける治療法〔外科治療〕 3 内臓固形腫瘍. 小児血液・腫瘍学 日本小児血液・がん学会編 診断と治療社, 東京：pp158-161, 2015.
  - 2) 米田光宏：第4章支持療法 1がん救急 a 心, 胸郭. 小児血液・腫瘍学 日本小児血液・がん学会編 診断と治療社, 東京：pp209-211, 2015.
  - 3) 米田光宏：第4章支持療法 1がん救急 b 消化器. 小児血液・腫瘍学 日本小児血液・がん学会編 診断と治療社, 東京：pp211-213, 2015.
  - 4) 田尻達郎：日本における小児悪性固形腫瘍の治療とグループスタディの現状. チャイルドヘルス 18：21-25, 2015.
  - 5) 宗崎良太、永田公二、木下義晶、田口智

- 章：出生前診断された胎児仙尾部奇形腫に対する治療戦略. 周産期医学 45: 950-953, 2015.
- 6) Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *J Pediatr Surg* 50: 2102-2106, 2015.
- 7) Furukawa T, Kimura O, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T: Surgical intervention strategies for pediatric congenital cystic lesions of the lungs: A 20-year single-institution experience. *J Pediatr Surg* 50: 2025-2027, 2015.
- 8) Furukawa T, Aoi S, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: Successful laparoscopic extirpation of a large omental lipoblastoma in a child. *Asian J Endosc Surg* 9: 473-476, 2015.
- 9) Inamura N, Usui N, Okuyama H, Nagata K, Kanamori Y, Fujino Y, Takahashi S, Hayakawa M, Taguchi T: Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia in Japan. *Pediatr Int* 57: 682-686, 2015.
- 10) Oue T, Miyoshi Y, Hashii Y, Uehara S, Ueno T, Nara K, Usui N, Ozono K: Problems during the Long-Term Follow-Up after Surgery for Pediatric Solid Malignancies. *Eur J Pediatr Surg* 25: 123-127, 2015.
- 11) Uehara S, Oue T, Nakahata K, Nara K, Ueno T, Owari M, Usui N, Miyamura T, Hashii Y: Perioperative Management after High-Dose Chemotherapy with Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Solid Tumors. *Eur J Pediatr Surg* 25: 118-122, 2015.
- 12) Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T: Risk Factors for the Recurrence of the Congenital Diaphragmatic Hernia-Report from the Long-Term Follow-Up Study of Japanese CDH Study Group. *Eur J Pediatr Surg* 25: 9-14, 2015.
- 13) Yamamichi T, Oue T, Yonekura T, Owari M, Nakahata K, Umeda S, Nara K, Ueno T, Uehara S, Usui N: Clinical application of indocyanine green (ICG) fluorescent imaging of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 50: 833-836, 2015.
- 14) Terui K, Nagata K, Ito M, Yamoto M, Shiraishi M, Taguchi T, Hayakawa M, Okuyama H, Yoshida H, Masumoto K, Kanamori Y, Goishi K, Urushihara N, Kawataki M, Inamura N, Kimura O, Okazaki T, Toyoshima K, Usui N: Surgical approaches for neonatal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 31: 891-897, 2015.
- 15) Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Usui N, Fukuzawa M: Causal relationship between delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux in patients with neurological impairment. *Pediatr*

- Surg Int 31: 917-923, 2015.
- 16) Owada K, Miyazaki O, Matsuoka K, Sago H, Nosaka S: Unusual signal intensity of congenital pulmonary airway malformation on fetal magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 45: 763-766, 2015.
  - 17) Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H: Can Image-Defined Risk Factors Predict Surgical Complications in Localized Neuroblastoma? *Eur J Pediatr Surg* 26: 117-122, 2016.
  - 18) Takama Y, Yoneda A, Nakamura T, Nakaoka T, Higashio A, Santo K, Kuki I, Kawawaki H, Tomiwa K, Hara J: Early Detection and Treatment of Neuroblastic Tumor with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Improve Neurological Outcome: A Review of Five Cases at a Single Institution in Japan. *Eur J Pediatr Surg* 26: 54-59, 2016.
  - 19) Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, Kawakubo N, Obata S, Jimbo T, Koga Y, Hashizume M, Taguchi T: Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on preoperative CT images. *J Pediatr Surg* 50: 2112-2115, 2015.
  - 20) Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, Hayashida M, Koga Y, Shirabe K, Hara T, Maehara Y, Hashizume M, Taguchi T: Three-dimensional liver model based on preoperative CT images as a tool to assist in surgical planning for hepatoblastoma in a child. *Pediatr Surg Int* 31: 593-6, 2015.
2. 学会発表
    - 1) Furukawa T, Kimura O, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T: Surgical intervention strategies for pediatric congenital cystic lesionz of the lungs: A 20-year single-institution experience. 2015 May 17-21; Jeju Island, South Korea.
    - 2) Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2015 May 17-21; Jeju Island, South Korea.
    - 3) Usui N, Nakahata K, Zenitani M, Umeda S, Nara K, Soh H, Okuyama H, Matsuoka K: Prenatal differential diagnosis between bronchial atresia and congenital pulmonary airway malformation on fetal ultrasonography. 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2015 May 17-21; Jeju Island, South Korea.
    - 4) Hara H, Minosaki Y, Ishiguro R, Tsutsumi Y, Nosaka S, Kuwashima S: Fetal MR findings of rare airway malformation presenting with polyhydroamnios. European Society of



- Pediatric Radiology, 2015 June 2-6; Graz, Austria.
- 5) Nosaka S: Congenital portosystemic shunt: Diagnosis and intervention. The 5th Asian congress of abdominal radiology, 2015 June 21; Hamamatsu, Japan.
  - 6) Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H: Can image-defined risk factors predict surgical complications in localized neurblastoma? 16th EUPSA, 2015 June 17-20; Ljubljana, Slovenia.
  - 7) Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H: Ca neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image defined risk factors at the time of diagnosis? 28th International Symposium for Pediatric Surgical Research, 2015 Sep 24-26; Dublin, Ireland.
  - 8) Yoneda A, Tajiri T, Hiyama E, Iehara T, Hishiki T, Sugito K, Hayashi Y, Maeda K, Yonekura T: Changes in the clinical features of neuroblastoma 10 years after the cessation of mass screening in Japan. 47th SIOP, 2015 Oct 8-11; Cape Town, South Africa.
  - 9) Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, Kawakubo N, Jimbo T, Obata S, Koga Y, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Hara T, Hashizume M, Taguchi T: Efficacy of three-Dimensional printing Model based on preoperative CT images for the surgery of pediatric malignancies. 47th SIOP, 2015 Oct 8-11; Cape Town, South Africa.
  - 10) 文野誠久、坂井宏平、東 真弓、青井重善、古川泰三、家原知子、細井 創、田尻達郎：小児腫瘍性疾患に対する鏡視下手術の拡大と限界【パネルディスカッション】；小児外科疾患に対する低侵襲手術の拡大と限界】．第115回日本外科学会定期学術集会 2015年4月17日；名古屋.
  - 11) 古川泰三、坂井宏平、東 真弓、文野誠久、青井重善、田尻達郎：当院における出生前診断された新生児卵巣嚢腫の検討．第115回日本外科学会定期学術集会 2015年4月17日；名古屋.
  - 12) 古川泰三、木村 修、坂井宏平、東 真弓、文野誠久、青井重善、田尻達郎：当院で20年間に経験した先天性肺嚢胞性疾患の検討．第52回日本小児外科学会学術集会 2015年5月30日；神戸.
  - 13) 文野誠久、木村幸積、西村元喜、中村聡明、家原知子、宗崎良太、西江昭弘、田口智章、細井 創、田尻達郎：限局性神経芽腫に対するIDRFに基づいた外科治療ガイドラインの妥当性と有用性：西日本における2施設からの報告．第52回日本小児外科学会学術集会 2015年5月29日；神戸.
  - 14) 文野誠久、山岸正明、木村幸積、田中智子、坂井宏平、東 真弓、青井重善、古川泰三、家原知子、細井 創、田尻達郎：小児縦隔原発胚細胞腫瘍に対する外科治療戦略．第57回日本小児血液・がん学会学術集会 2015年11月28日；山梨.
  - 15) 臼井規朗、野村元成、曹 英樹、森 大樹、児玉 匡、野口侑記、和田誠司、左合治彦：胎児鏡下気管閉塞術 (FETO) を

施行された先天性横隔膜ヘルニア症例の  
治療経験. 第52回日本小児外科学会学術  
集会 2015年5月30日 ; 神戸.

16) 臼井規朗、野村元成、奈良啓悟、曹 英  
樹、佐々木隆士、田附裕子、窪田昭男、  
奥山宏臣 : 先天性気道閉塞疾患に対する  
外科治療. 第51回日本周産期・新生児医  
学会学術集会 2015年7月10-12日 ; 福  
岡.

17) 米田光宏 : 新生児悪性固形腫瘍. 第51回  
日本周産期・新生児医学会学術集会  
2015年7月10-12日 ; 福岡.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当事項なし

# 一次スクリーニングにおける文献数の推移

		エビデンス 収集		一次スクリー ニング
CQ1	生命予後に関わるリスク因子はなにか？	290	→	110
CQ2	骨盤外腫瘍病変に対して、帝王切開をした場合は予後が改善するか？	106	→	44
CQ3	外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？	180	→	47
CQ4	IVRは補助的治療手段として有用か？	211	→	15
CQ5	治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？	304	→	63
CQ6	治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？	287	→	75
レビュー		10	→	0
合計		1,388	→	354

「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」  
第2回仙尾部奇形腫班会議・議事録

日 時：平成27年8月2日(日) 13:00～14:00

場 所：聖路加国際病院旧館5階研修室A

出席者：田尻達郎，臼井規朗，田村正徳，左合治彦，小野 滋，米田光宏，宗崎良太  
(以上分担研究者)，側島久典，左 勝則，高橋 健，文野誠久(研究協力者)  
欠席者：野坂俊介(分担研究者)，杉浦崇浩，東 真弓，坂井宏平(研究協力者)

I. 報告事項

1) 昨年度までの進捗状況

臼井副班長に SCOPE および CQ 作成を行っていただき，2014年12月に完成した．CQ は以下の6題とした．

CQ1：生命予後に関わるリスク因子はなにか？

CQ2：骨盤外腫瘍病変に対して，帝王切開をした場合は予後が改善するか？

CQ3：外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？

CQ4：IVR は補助的治療手段として有用か？

CQ5：治療後の再発のフォローアップのためには，どのような検査が推奨されるか？

CQ6：治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？

これをもとに，文献検索を行った．検索数は全部で1,388であった．

2) 一次スクリーニング

レビューチームで一次スクリーニングを行った．結果文献数は354となった．これから2次スクリーニングに向けて，フルテキスト収集に当たる．

II. 審議事項

1) 文献収集

まず京都府立医科大学で収集を行い，入手不能分は大阪大学，九州大学にお願いする．それでも難しいものは，京都府立医科大学図書館を通してコピーを入手する．全ての文献をPDF化する．

2) 2次スクリーニング

班員全員で分担して，CQ 毎に選択基準にあった論文を選択していく．除外したものは除外理由を記載する．1つの文献を2名で判断するので，708の文献を15人で分けるので一人あたり約50ほどの予定である．基準として，動物実験は除外，症例報告は含める．同じ論文が異なるCQに対して重複して出てくる場合は，CQに沿って判断する(同一論文でもCQが異なれば採用されたり除外されたりする可能性がある)．

3) 今後のスケジュール

・文献収集：8月中

・2次スクリーニング：11月までに

- ・エビデンス総体の評価：3月までに（杉浦先生にマネジメントをお願いする）
- ・推奨作成：2016年3月18-19日に京都で班会議を行い作成する。（作成しやすいCQを優先して作成する。積み残しは、平成28年度に作成する。）
- ・草案作成・外部評価・パブリックコメント：平成28年度中に、先行の他グループと同様に行う。

以上

# 二次スクリーニングにおける文献数の推移

		一次スクリー ニング		二次スクリー ニング
CQ1	生命予後に関わるリスク因子はなにか？	110	→	50
CQ2	骨盤外腫瘍病変に対して、帝王切開をした場合は予後が改善するか？	44	→	14
CQ3	外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？	47	→	14
CQ4	IVRは補助的治療手段として有用か？	15	→	10
CQ5	治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？	63	→	21
CQ6	治療後の長期合併症（後遺症）にはどのようなものがあるか？	75	→	32
合計		354	→	119

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）

分担研究報告書

## 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後の対応と難病指定への対応

〔研究進捗状況〕 3年計画の2年目としてはほぼ予定通りの進行状況である。1、協議の末作成された5つの臨床的・クエスチョンに対して文献検索がなされ、システマティックレビュー作業が終了した。現在推奨文作成が進行中である。2、「リンパ管腫両例調査2015」の一部としてWeb登録が開始され、約1700例の症例登録がなされた。現在データクリーニング作業中である。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（2015年1月）。また頸部・顔面巨大リンパ管奇形（リンパ管腫）が難病として認定された。（2015年7月）。当研究の成果を反映した情報公開を行っている。

〔結論〕 3つ課題について、当初予定通り2016年度の研究完遂へ向けて進捗している。最終的に、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後の対応と難病指定への対応 |

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、国内でこられる疾患診療において、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後方視的な症例調査を行い、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た（2015年1月）。続いて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いうで公開する。

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年度末が目標であり、まとめたものが完成物となる見込みである。

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、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、「リンパ管腫症例調査2015」としたリンパ管腫全般に対する調査研究の一部として行われる。

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いたが、当研究班においてもまとめの作業を行い、申請した結果、2015年1月に「慢性呼吸器疾患」の一疾患として「リンパ管腫、リンパ管腫症」が認定された。また三村班を中心としておこなった難病への提言において内容の確認

等、協力した。

### C. 研究結果

1. 本年度ガイドライン作成メンバーは変更なく、他の研究班における同じ疾患の他部位に関する診療ガイドライン作成と作業が重なることよりシステムティックレビュー作業の負担が非常に大きくなることが予想されたため、レビューメンバーには新たに6名を加えて16名（別紙1）にて作業が行われた。

昨年度は重要臨床課題について討議を重ね、列挙された約100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：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？  
-----

昨年度中に作成されたSCOPEに基づき、日本図書館協会の協力を得て2014年度末より文献検索が開始され、邦文・英文その他の外国語論文約4,500が列挙された。2015年度は引き続いてシステムティック・レビューチームにより作業が進められた。列挙された論文の一次スクリーニングの結果、約250の論文が残り、それぞれのCQに対してレビューのまとめが作成された（別紙2）。2015年度末現在、ガイドライン作成チームによる推奨文作成作業が行われている。

2016年度内にガイドラインとしてまとめる予定である。

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。

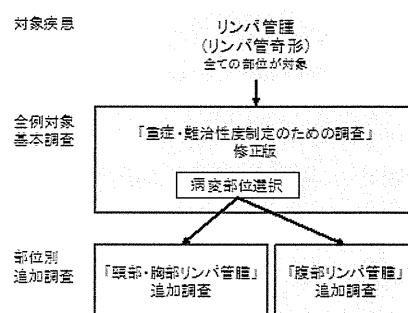
- 
- 1、腹部リンパ管腫の種類と頻度は？
  - 2、腹部リンパ管腫の難治性度の評価・診断基準は？
  - 3、腹部リンパ管腫と診断した根拠は？
  - 4、腹部リンパ管腫の症状・合併症は何か？
  - 5、臨床症状、臨床所見と難治度は関連するか？
  - 6、腹部リンパ管腫の画像診断にはMRIを行うべきか？
  - 7、腹部リンパ管腫のフォローはMRIで行うべきか？
  - 8、腹部リンパ管腫の診断（病態の把握）に用いられる検査は？
  - 9、臨床検査所見と難治度は関連するか？
  - 10、腹部リンパ管腫の治療に手術は有用か？
  - 11、腹部リンパ管腫の手術に腹腔鏡手術を積極的に導入するべきか？
  - 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ブ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か？
  - 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のか？ 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？）

---

昨年度までに、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ていたが、「リンパ管腫症例調査2015」として調査用のWeb調査ページが完成し（別紙3）、テスト入力を経て10月28日より症例登録が開始された。2016年1月20日の締め切りまでに1686症例が登録された。現在データクリーニングを行っている。2016年内にそれぞれの課題について調査結果をまとめ邦文・英文による結果報告を行う予定である。

### リンパ管腫調査2015の調査項目と対応



3. 2015年1月に、小児慢性特定疾病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て以下の通りとなっている。

#### <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<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

-----

また2015年7月には難病として顔面・頸部巨大リンパ管奇形（リンパ管腫）とリンパ管腫症・ゴーハム病が認定された。提言は三村班によってなされたが、診断基準作成においては当研究班も協力した。研究成果をもとに提言したものは大幅に修正を余儀なくされたが、最終的には他の血管奇形疾患と調整された診断基準・重症度分類が採択された（別紙4）。

また難病センターにおける情報公開用資料を作成した（別紙4）。

#### 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。3つの大きな研究を柱として、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、乳び腹水）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、順調に進んでいる。残り1年の研究期間で、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、今後の期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for primary intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy. *Pediatrics* (2015) In press
- 2) Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. *J Pediatr Hemato Oncol* (2015) In press
- 3) Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base with Hearing Loss: Dramatic Recovery and Anti-Angiogenic Therapy. *Pediatr Blood Cancer* (2015) In press
- 4) Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T.

- Propranolol treatment for infantile hemangioma: Effectiveness and effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatric International*. Accepted.
- 5) Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jan 25.
  - 6) 藤野明浩、小関道夫、上野 滋、岩中 督、木下義晶、野坂俊介、松岡健太郎、森川康英、黒田達夫. リンパ管腫とリンパ管腫症・ゴーハム病の成人例の実際. *小児外科* (2015) 47(7):775-782
  - 7) 藤野明浩. 縦隔腫瘍. *小児内科* (2015) 47(6):907-916
  - 8) 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. Lecture リンパ管腫症・ゴーハム病の診断と治療. *臨床整形外科* (2015) 50(6):531-539
  - 8) 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. *日本臨床* (2015) 73(10):1777-1788
  - 9) 野坂俊介. 救急画像診断の全て 総論 小児救急疾患. *臨床放射線*. (2015) 60(11 臨時増刊号): 1394-1398
2. 学会発表
- 1) Kato M, Fujino F, Ismael A, Morisada T, Takahashi N, Kano M, Fujimura T, Yamada Y, Hoshino K, Kuroda T. A preliminary study of the effect of kampo medicine on the human lymphoma derived lymphatic endothelial cells. EUPSA 2015 (European Pediatric Surgical Association, Annual Meeting), (2015. Jun 17-20. Ljubljana, Slovenia )
  - 2) 野坂俊介. 一度見たら忘れない小児の画像診断. 多摩画像医学カンファレンス. (2015. 2. 7 東京)
  - 3) 藤野明浩. リンパ管腫? リンパ管腫症? ゴーハム病? ~小児リンパ管疾患の実態~. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015. 2. 15 東京)
  - 4) 小関道夫. リンパ管腫症・ゴーハム病. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015. 2. 15 東京)
  - 5) 野坂俊介. リンパ管疾患の画像所見について. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015. 2. 15 東京)
  - 6) 松岡健太郎. リンパ管疾患の病理. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015. 2. 15 東京)
  - 7) 小関道夫、神田香織、堀友博、川本典生、深尾敏幸. リンパ管腫症に対するエベロリムス療法. 第118回日本小児科学会学術集会 (2015. 4. 18 大阪)
  - 8) 小関道夫. 小児リンパ管疾患の最近の話題について (講演). 第3回京都岐阜小児外科カンファレンス (2015. 4. 24 岐阜)
  - 9) 上野 滋、藤野明浩、岩中 督、森川康英、木下義晶、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎. 縦隔に局限するリンパ管腫に対する適切な治療について. 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査. 第52回日本小児外科学会. (2015. 5 神戸)
  - 10) 木下義晶、代居良太、川久保尚徳、宗崎良太、竜田恭介、島健太郎、古賀友紀、久田正昭、三好きな、孝橋賢一、橋井佳