

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	埼玉県立小児医療センター 病院長
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・ 臨床検査部 / 小児血液腫瘍研究部・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年目としてほぼ予定通りの進行状況である。1、協議の未作成された5つのクリニカル・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、「リンパ管腫症例調査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。

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、「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（資料5-1）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：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？

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（資料 5-2）。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探すべき課題が明らかになり、2014 年度内に決定された。

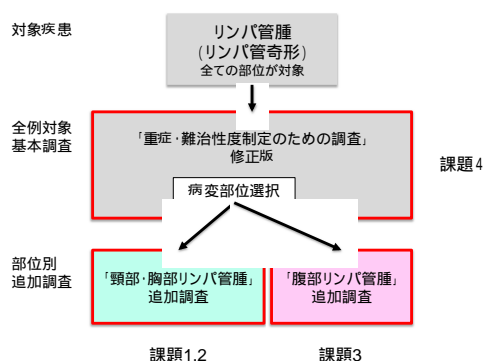
- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討2 乳び胸水に対する外科的治療の現状3 リンパ管腫症・ゴーハム病の実際（範囲は胸部を越えて構わない）4 縦隔内リンパ管腫における治療の必要性 |
|--|

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べく調査項目が選定されていたが、特にリンパ管腫に関する課題 1、4 につき調査が先行して準備され、「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（資料 5-3）、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。

残る 2 課題についても準備が進められている。課題 2 については調査項目の吟味が行われている。また課題 3 については登録ページがほぼ完成しており、2016 年内に調査が開始される予定である。

リンパ管腫調査 2015 の調査項目と対応する課題



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瘤性病変^{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(資料 5-4)。

また難病センターにおける情報公開用資
料を作成した(資料 5-4)。

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、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
が期待される。

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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 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)

2. 学会発表

- 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．縦隔に限局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、橋井佳子、細野亜古、中面哲也、河本博、原 純一、小田義直、田尻達郎、原 寿郎、田口智章．難治性小児固形悪性腫瘍に対する新規治療法の臨床経験．第 52 回日本小児外科学会学術集会．(2015.5 神戸)
- 11) 野坂俊介．教訓例に学ぶ小児救急画像診断と IVR 第 50 回北近畿画像診断 IVR 研究会．(2015.7.11 福知山)
- 12) 藤野明浩．教育講演 10:リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形): 周産期の諸問題．第 51 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 (2015.7.12 福岡)
- 13) 野澤明史、小関道夫、西村沙織、神田香織、堀友 博、川本典生、久世文也、深尾敏幸．高度の難聴が V 字回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の 1 例．第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会 (2015.7.17 東京)
- 14) 小関道夫、神田香織、堀友 博、川本典生、深尾敏幸．KMP を伴う血管性腫瘍に対する mTOR inhibitor 療法の有効性と安全性．第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会 (2015.7.17 東京)
- 15) 木野村依子、小関道夫、西村紗織、野澤明史、堀友 博、久保田一生、山本崇裕、神田香織、川本典生、川本美奈子、松井永子、深尾敏幸．喘鳴・呼吸障害により発見されプロプラノロールが著効した乳児声門下喉頭血管腫の一例．第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会 (2015.7.17 東京)
- 16) 藤野明浩．難治性リンパ管疾患の実態(シンポジウム)．第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会(2015.7.18 東京)
- 17) 小関道夫、西村沙織、野澤明史、神田香織、堀友 博、川本典生、加藤善一郎、深尾敏幸、藤野明浩、黒田達夫、松岡健太郎、野坂俊介．Kaposiform Lymphangiomatosis に合併した凝固異常について．岐阜血友病研究会 (2015.9.4 岐阜)
- 18) 小関道夫、神田香織、堀友 博、川本典生、深尾敏幸．The efficacy of mTOR inhibitor for Kasabach Merritt Phenomenon．第 77 回日本血液学会学術集会 (2015.10.16 金沢)
- 19) 小関道夫、野澤明史、神田香織、堀友博、川本典生、深尾敏幸．頭頸部の複雑型脈管異常に対する新しい薬物療法の選択肢(講演)．第 60 回日本口腔外科学会総会・学術集会 (2015.10.18 名古屋)
- 20) 野坂俊介．多種多様な画像所見から極める common disease 小児．第 44 回日本断層映像研究会 (2015.10.24 東京)
- 21) 藤野明浩．指定演題セッション 2・リンパ管腫(リンパ管奇形)・リンパ管腫症 標準化と新たな試み:リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の治療標準化について．第 31 回日本小児外科学会

- 秋季シンポジウム(2015.10.31 熊本)
- 22) 小関道夫、野澤明史、神田香織、堀友博、川本典生、前川貴伸、藤野明造、深尾敏幸. リンパ管腫(リンパ管奇形)とリンパ管腫症に対する新しい薬物療法. 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム (2015.10.31 熊本)
- 23) 小川雄大、藤野明造、上野 滋、岩中 督、森川康英、黒田達夫. 日本のリンパ管腫患者に対する硬化療法の検討 平成21-23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業結果報告. 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム. (2015.10.31 熊本)
- 24) 木下義晶、三好きな、江角元史郎、永田公二、宗崎良太、宮田潤子、松浦俊治、田口智章. 当科における難治性奇形腫群腫瘍の現状と展望. 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム (2015.10.31 熊本)
- 25) 野澤明史、小関道夫、西村沙織、神田香織、堀友博、川本典生、折居建治、加藤善一郎、深尾敏幸. 内科療法によって重度の難聴が回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の1例. 東海地方会 (2015.11.8 岐阜)
- 26) 吉田 馨、前川貴伸、石黒 精、高橋正貴、藤野明造、阿部 淳、松岡健太郎、北村正幸、野坂俊介. Sirolimus が有効であった難治性乳び胸水を伴うリンパ管腫症の1例. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 (2015.11.27 甲府)
- 27) Ozeki M, Nozawa A, Horii T, Kanda K, Kawamoto N, Fukao T. Clinical efficacy of mammalian target of rapamycin inhibitor for kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会(2015.11.27 甲府)
- 28) 神田香織、野澤明史、堀友博、小関道夫、川本典生、深尾敏幸. 喘鳴・呼吸障害により発見されプロプラノロールが著効した乳児声門下喉頭血管腫の一例. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 (2015.11.27 甲府)
- 29) 野澤明史、小関道夫、西村沙織、神田香織、堀友博、川本典生、折居建治、加藤善一郎、深尾敏幸. 内科療法によって重度の難聴が回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の1例. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 (2015.11.27 甲府)

3. その他

HP：リンパ管疾患情報ステーション

<http://lymphangioma.net>

G . 知的財産の出願・登録状況

なし