

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

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

分担課題

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準およびガイドライン作成に関する研究

小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 併任講師

研究要旨

リンパ管腫症・ゴーハム病は、全身にリンパ管組織が浸潤し、骨溶解や胸水、心嚢水、腹水を起こし、窒息や感染症により死に至る非常に稀な原因不明の予後不良疾患である。平成24、25年度に行った全国調査を基に、国内症例数や特徴をまとめた。本研究の目的は、その結果を基に、診断基準および重症度分類を作成すること、および関連疾患の診療ガイドラインを作成することである。

平成26年度に全国調査より85症例の臨床症状、画像および病理結果、予後をまとめた。Generalized lymphatic anomaly (GLA)、Gorham-Stout disease (GSD)、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) に分けた新しいISSVA分類を参考に、症例を各疾患群に振り分けた。その疾患群毎の特徴や画像所見、予後などを解析したところ、骨病変の特徴によって各疾患が鑑別可能なこと、KLAが最も予後不良で、特に胸部病変、凝固異常がリスク因子であることが判明した。また画像および病理組織所見によって診断する「複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズム」を作成した。この結果を論文化し、国際誌に報告した(PBC 2016)。

リンパ管腫症・ゴーハム病は多彩な臨床症状を示すが、特に問題となる胸部病変、腹部病変、骨病変の共通する臨床症状に注目し、「リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準」を作成し、核関連学会に承認され、厚労省に提出し、指定難病となった。また予後因子の解析結果より、胸部病変に関連しており、予後に最も関連していたため、呼吸器症状を中心とした「リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類」も作成した。また本研究で得られた疫学的データや臨床情報、診断基準をホームページ上で公開、病情報センターへの資料提供を行い、医療従事者や一般患者に情報提供することができた。

診療ガイドライン作成についてはリンパ管腫症を含むリンパ管奇形に関するCQに対するガイドラインを作成に携わった。またリンパ管腫症・ゴーハム病、乳児血管腫の薬物療法に関する総説を担当した。平成28年度末にガイドライン2017草案が完成し、各関連学会の承認を受けた。

平成28年6月に米国アトランタで開かれた 2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Diseaseにガイドライン作成委員として招待され、様々な分野の専門家とともに本疾患に関する国際診療ガイドラインを作成する会議を開いた。本研究の結果も重要文献として取り上げられた。

A. 研究目的

リンパ管腫症およびゴーハム病は希少難治性疾患で、中枢神経系を除く骨、肝臓、肺などにリンパ管組織が浸潤する原因不明の疾患である。主に小児期に罹患し、胸水により半数以上が窒息死し、予後不良である。国内からは症例報告程度で疫学的データもなかったため、平成24、25年度に「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」にて全国調査を行い、国内症例の患者情報をまとめた。

本研究の目的は、全国調査のデータを基に、

診断基準および重症度分類を作成すること、および関連疾患の診療ガイドラインを作成することである。

B. 研究方法

1. リンパ管腫症全国調査

(a) 全国調査の解析

平成24、25年度に行った全国調査より、1) 基礎情報：生年月、性別、発症時年齢、既往歴、家族歴、2) 発症時の症状：骨、胸部（肺、縦隔）、腹部（肝臓、脾臓など）、皮膚、神経、血液、その他、3) 経過中に出現した症状、4)

診断に使用した画像検査、病理検査、5) 予後についてピックアップして解析する。

リンパ管腫症およびゴーハム病は新しいISSVA分類の中のLymphatic malformationの中のGeneralized lymphatic anomaly (GLA)、Gorham-Stout disease (GSD) に分類されている。またリンパ管腫症と診断されていた症例の中で、血胸、凝固異常を起こし、組織に紡錘型細胞の集簇を伴う予後不良な疾患群があることが最近判明したが、新しいISSVA分類ではまだ分類不能であるということで、Provisionally unclassified vascular anomaliesにKaposiform lymphangiomatosis (KLA) として分類されている。この新たな疾患も含め、症例の画像検査、病理学的特徴を参考に、各疾患群に分類する。

画像検査に関しては、調査で集められた画像検査で閲覧可能なものを研究協力者である国立成育医療研究センター放射線診療部の野坂俊介部長にレビューして頂く。病理診断においては、研究協力者である国立成育医療研究センター病理部の松岡健太郎医長に調査で集められた病理標本で閲覧可能なもののレビューを依頼する。

(b) 各疾患の鑑別点の検討

GLA、GSD、KLAの臨床症状や特徴的所見を比較し、どの疾患により頻度が高いかをFisher's exact testを用いて解析する。また骨病変の数などはthe unpaired t testで解析する。

(c) 予後不良因子の抽出

予後規定因子の解析のため、様々な因子(病名毎、骨病変のタイプ別、胸部病変の有無、凝固異常の有無、血小板減少の有無)に関して、グループ毎にLog-rank testにて解析を行う。それぞれ $p=0.05$ 以下の時に統計学的に有意差があると判定する。

2. 診断基準・重症度分類、複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズムの作成

(a) 主要臓器、臨床症状の選定

本疾患群は多臓器に渡り、多彩な症状を示すため、全ての臨床症状を以て診断基準とすることは困難である。そのため全国調査結果より、主要な臓器を抽出し、その臨床症状の特徴を捉え、診断基準案を作成する。現在、診断されている症例が全例診断可能となることを前提とし

た。

(b) 画像、病理の特徴の選定

これまでに診断に使用された画像、病理検査より、多くの症例が根拠とされたものを選ぶ。また病理検査がなされていない場合に診断の根拠とした事項を抽出する。指定難病の認定の際に用いることを想定し、臨床医にわかりやすく、診断可能なものとするように努める。

(c) 予後規定因子より重症度分類の作成

全国調査症例の予後規定因子より、最も予後に関わったと考えられた臓器、症状を中心に重症度分類を作成する。

(d) 複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズムの作成

画像所見および病理所見より、各疾患を診断するアルゴリズムを作成する。

(e) 研究班内の検討、各関連学会の承認

作成した診断基準・重症度分類を研究班内で検討し、推敲した。主要な関連学会である「日本小児外科学会」、「日本小児呼吸器学会」、「日本小児血液がん学会」に提出し、承認の申請を行う。

3. 全国調査の情報公開、ホームページ作成、患者会との交流

(a) 全国調査の情報公開 (一般および医療者)
全国調査の解析結果をホームページおよび小児リンパ管疾患シンポジウムで公表する。また関連学会および学術論文にて公表する。

(b) ホームページ作成、患者会との交流

調査結果を関連ホームページ上で公開する。また「リンパ管腫症・ゴーハム病患者の集い」の患者、患者家族と交流を持ち、患者会活動の支援をする。

4. 診療ガイドラインの改訂、総説作成

リンパ管奇形に関する診療ガイドラインCQおよび推奨文をタイムテーブルに沿って、作成する。同時並行に、リンパ管腫症・ゴーハム病および乳児血管腫の薬物療法に関する総説を作成する。

5. リンパ管疾患の前向き症例登録システムの構築

リンパ管疾患のホームページであるリンパ管疾患情報ステーション内で、前方視的症例登録

システムを作成する。

6. 国際診療ガイドライン策定

本疾患の国際診療ガイドライン策定のための2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Diseaseに参加し、ガイドライン作成委員として国際診療ガイドライン策定に携わる。

(倫理面への配慮)

全国調査は複数の医療機関に依頼し、リンパ管腫症診療情報を調査・集計し、解析して患者数、実際の治療、予後、社会生活レベル等を明らかにし、現在の考え得る最善の治療指針を作成し、また医療全体における当疾患の位置づけを行うことを目的としており、厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」の適応範囲に合致する。集計されるデータは、「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等を用いない」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものであると考えられる。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」に準拠しており、プライバシーの保護、不利益・危険性の排除については特に厳守した研究計画を作成する。現計画では倫理問題に抵触する研究は含まれないと考えられるが、研究計画は研究に協力する各施設における倫理審査委員会へ必ず提出し、厳正な審理の後に承認を受けた上で実行に移す。また施行後も岐阜大学倫理審査委員会により、定期的な監査・モニタリングがおこなわれる。本疫学研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会にて「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」として承認済みである。(平成24年9月5日)

C. 研究結果

1. リンパ管腫症全国調査

(a) 全国調査の解析

我々は、全国発症症例数の把握、データベースの作成のため、平成24、25年度に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))において、「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」班で全国調査を施行した。

小児科学会認定指導施設520施設を対象に、一次調査を行い、420施設(80.7%)の回答を得た。その後、二次調査を行い、35施設、85例について情報を得た。

画像および病理検査によって、リンパ管腫症が44例、ゴーハム病が41例と診断されていた。発症時年齢は全年齢にまたがり(0ヶ月~63歳)、平均年齢は 12.0 ± 16.9 歳で、81.2%(69/85)が小児期(20歳まで)に発症していた。

診療状況としては約6割は入院加療を必要とし、治癒率は2.5%と異常に低く、診療が継続的に必要な症例は9割に及んだ。診断は画像および病理でなされていたが、特異的な所見が乏しく、診断に苦慮している症例が多かった。

(b) 各疾患の鑑別点の検討

リンパ管腫症、ゴーハム病に共通する症状として骨溶解が挙げられるが、それぞれ特徴がある。ゴーハム病は連続性、破壊的に進展し、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していた。多くは進行性だが、自然に進行が停止する症例もある。四肢、頭蓋骨、脊椎、肋骨に多く、病変周辺のリンパ浮腫などの軟部組織浸潤を認めていた。

これまでリンパ管腫症と呼ばれていた集団の中でも、GLAとKLAというタイプに分けられることが分かってきた。我々は、病理所見によって明確に分け、それぞれの特徴を世界で初めて見出した。カポジ型リンパ管腫症は通常のリンパ管腫症と比較すると、縦隔浸潤や胸水、肺浸潤、凝固異常が多く、予後不良であったことがわかった。凝固異常の種類としては、カサバツハメリット現象の播種性血管内凝固(DIC)の病態に近く、これらはカポジ型リンパ管腫症に特徴的な紡錘形のリンパ管内皮細胞の集簇によるものではないかと考えられた。

(c) 予後不良因子の抽出

解析可能な症例のうち、17例(20%)が死亡していたが、死因は全例が胸部病変に関連していた。またその他の解析より、KLAの診断、胸部病変、特に骨病変の持たない症例、血小板低下が、予後不良因子であることがわかった。

2. 診断基準・重症度分類、複雑型リンパ管異

常の診断アルゴリズムの作成の作成

(a) 主要臓器、臨床症状の選定

(b) 画像、病理の特徴の選定

本疾患群の骨病変は多彩であるが、それぞれに特徴があった。ゴーハム病は全身骨の骨溶解によって、局所の疼痛、腫脹、脆弱性、病的骨折、側彎、四肢短縮を起こしていた。四肢、頭蓋骨、脊椎、肋骨に多く、病変周辺の軟部組織浸潤も認めた。連続性、破壊的に進展し、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ことが特徴である。画像上は骨髓内や骨皮質下に、境界不鮮明なX線透過性の亢進した病変として始まり、徐々に拡大、融合する。単純X線写真上は先細りや薄い殻状となる。リンパ管腫症も約40%に骨病変を持ち、脊椎、四肢、骨盤、肋骨などに多いが、病変数はゴーハム病より有意に多く、髄質を中心に散在性に骨溶解するのが特徴である。骨折などの症状は乏しいが、無症候性の骨病変を持っている可能性があるため、本症と診断した際にはX線写真などで全身骨病変の検索を行い、早期診断と骨折リスクの回避が重要である。

胸部病変は65.8%に認め、リンパ管腫症は86.3%とゴーハム病(43.9%)と比較して有意に頻度が高かった。咳、喘鳴、胸水、心嚢水、縦隔浸潤などを起こし、胸部病変のあった56例のうち17例(30.4%)が死亡しており、胸部病変は予後不良因子であった。特にKaposiform fociを持つKLAは血性の胸水、心嚢水を55.6%(5/9)に持ち、予後と関連していると考えられた。

腹部病変は、脾臓へのリンパ管浸潤、嚢胞性リンパ管奇形などが38.8%、腹水を21.2%、腹腔内リンパ管奇形を8.2%に認めた。脾臓病変はほとんどが無症状であるが、診断的価値が高いため、本疾患を疑った場合はエコー、CTなどでスクリーニングするべきである。血小板減少やFDP、D-dimer上昇などの凝固異常を51.8%に認め、重度の血小板減少を来した症例は血胸などの出血症状を起こす症例もあり、注意するべきである。

これらの結果より、主要臓器は、骨、胸部、腹部とし、「リンパ管腫症、ゴーハム病の診断基準」を作成した。

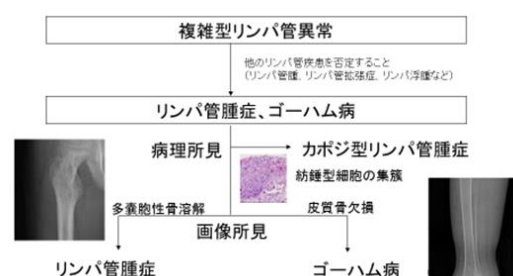
(c) 予後規定因子より重症度分類の作成

予後不良因子の抽出より、胸部病変を一番の因子とし、「リンパ管腫症、ゴーハム病の重症度分類」を作成した。

(d) 複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズムの作成

これまでの症例の特徴を小児病理診断医、小児放射線科医とともに検討し、特徴的な所見を見出した。それによって、我々は世界で初めて画像所見および病理所見によってこれらを区別する診断アルゴリズムを作成し、小児血液がんの国際誌に受理された。

(図1)



(図：複雑型リンパ管異常の診断アルゴリズム)

(e) 研究班内の検討、各関連学会の承認

作成した診断基準・重症度分類は主要な関連学会である「日本小児外科学会」、「日本小児呼吸器学会」、「日本小児血液がん学会」に承認された。

3. 全国調査の情報公開、ホームページ作成、患者会との交流

(a) 全国調査の情報公開 (一般および医療者)
全国調査の解析結果をホームページおよび小児リンパ管疾患シンポジウムで公表した。また関連学会および学術論文にて公表した。

(b) ホームページ作成、患者会との交流

リンパ管疾患情報ステーションを活用し、患者への情報提供を行った。またリンパ管疾患シンポジウム(第1回 2015年2月15日 第2回 2016年9月18日)において、リンパ管腫症・ゴーハム病の患者会と交流することが出来た。

第1回では患者家族代表者が指定難病の要請書を作成し、「リンパ管腫症・ゴーハム病の指

定難病への認定に関する要望について」を提出した（平成27年2月18日、塩崎恭久厚生労働大臣宛て）。

第2回も同様に患者家族代表者らによって小児リンパ管疾患の研究開発の要望、およびパブリムス（シロリムス）の早期の研究開発の署名活動が行われ、要望書が提出された（平成28年11月2日 厚生労働省健康局難病対策課宛）。

4. 診療ガイドラインの改訂、総説作成

タイムテーブルに沿って、リンパ管奇形に関する診療ガイドラインCQおよび推奨文を作成することが出来た。また同時並行に、リンパ管腫症・ゴーハム病および乳児血管腫の薬物療法に関する総説を作成した。

5. リンパ管疾患の前向き症例登録システムの構築

全国調査の結果、症例の長期予後解析や前向き調査の必要性が出てきた。そのた、え。リンパ管疾患情報ステーション内で、リンパ管腫症・ゴーハム病および関連疾患の前方視的症例登録システムを作成することとした。平成28年度に調査項目を確定し、ウェブ上で登録システムの確認を行っている。平成29年度内に前向き症例調査が開始可能となる予定である。

6. 国際診療ガイドライン策定

2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease は、GLA、GSDおよびその関連のリンパ管疾患を対象とした国際会議の第2回目として開催され、約60名の様々な分野の専門家（小児科医、血液腫瘍科医、放射線科医、小児皮膚科、外科医、耳鼻科、整形外科、病理医、遺伝子、基礎研究専門の科学者など）が集まった。今回は診療ガイドライン作成を大きな目標され、各分野ごとのグループに分かれ、文献や意見によってガイドラインの骨格が話し合われた。小関は内科領域を担当した。また本研究結果をまとめた我々の文献も重要文献として取り上げられた。本会ではまとまらなかったため、次回再度検討されることとなった。

D. 考察

リンパ管腫症・ゴーハム病は希少疾患であり、

これまで国内では症例報告程度のみであったが、本研究によって、国内症例の特徴がわかり、さらに質の高い画像および病理所見の解析によって、臨床的特徴が判明した。診断基準・重症度分類だけでなく、世界で初めて診断アルゴリズムを提唱することが出来、意義深かった。社会的には難病に指定され、様々な方法で情報公開することが出来た。また診療ガイドライン改訂時には研究結果を総説としてまとめることが出来た。また本研究結果は国際診療ガイドラインの会議の中でも取り上げられ、世界的にも注目された結果であった。

本疾患については、KLAなどまだ不明な点が多いことが問題である。今後は、前向き調査の必要性があるが、本研究期間中は調査の体制を整えることに留まった。来年度に調査を開始し、新たなエビデンスを得ることが今後の課題である。

E. 結論

本研究によって、本疾患の疫学的データおよび臨床的な特徴が判明し、診断基準、重症度分類および診断アルゴリズムを作成した。これらの成果はホームページや学会、国際誌で発表した。これらは今後の一般診療に還元できるものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 小関道夫, 藤野明浩, 深尾敏幸 リンパ管腫症・ゴーハム病について 小児外科 2016; 48; 12: 1320-1324.
2. 高橋正貴, 藤野明浩, 小関 道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊【シリーズ:こんなときどうする?(頭頸部・胸部編)】 難治性胸水の外科治療(解説/特集) 小児外科 2016; 48;9: 933-937.
3. 小関道夫, 深尾敏幸 リンパ管腫症/ゴーハム病の診断と治療 指定難病最前線 新薬と臨牀 2016; 65; 6: 857-862.
4. 小関道夫, 深尾敏幸 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法中のリスクマネジメント Pharma Medica 2016; 34; 12: 86-90.
5. Ozeki M, Nozawa A, Kanda K, Hori T,

Nagano A, Shimada A, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Treatment of Pseudomyogenic Hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Jan 24.

6. 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 Hematol Oncol.* 2016 Nov;38(8):e322-e325.

7. Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly. *Neuroradiology.* 2016 Aug;58(8):801-6.

8. Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int.* 2016 Nov;58(11):1130-1135.

9. Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. *Pediatrics.* 2016 Mar;137(3):e20152562.

10. 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 May;63(5):832-8.

11. 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 Antiangiogenic Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 May;63(5):931-4.

2. 学会発表

1. 小関道夫 複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性 日本小児科学会 (2016年5月15日)

2. 小関道夫 Kaposiform lymphangiomatosisの臨床学的特徴と凝固異常について 日本血管

腫血管奇形学会 (2016年5月20日)

3. 小関道夫 血管腫・血管奇形の薬物療法 日本血管腫血管奇形学会 (2016年5月20日)

4. 小関道夫 複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性 日本血管腫血管奇形学会 (2016年5月21日)

5. 小関道夫 乳児血管腫 (いちご状血管腫) に対するプロプラノロール療法 中部日本小児科学会 (2016年8月21日)

6. 小関道夫 リンパ管腫症・ゴーハム病他 各論、臨床的疑問点 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

7. 小関道夫 リンパ管腫症・ゴーハム病 ～疾患概要・最新の研究動向～ 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

8. 小関道夫 難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法 ～医師主導治験を目指して～ 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

9. 小関道夫 リンパ管腫症・ゴーハム病 ～最新の研究動向について～ 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

10. 小関道夫 2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム (2016年9月18日)

11. 小関道夫 小児の骨軟部腫瘍の診断と治療～血管性腫瘍・血管奇形の最新情報～ 東海小児骨軟部腫瘍研究会 (2016年10月29日)

12. 小関道夫 複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性 日本小児血液がん学会 (2016年12月14日)

13. 小関道夫 Kaposiform lymphangiomatosisの臨床学的特徴と凝固異常について 日本小児血液がん学会 (2016年12月14日)

G. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1 特許取得
なし

2 実用新案登録
なし

3 その他