別紙 3

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班；
分担課題　リンパ管疾患の研究

研究分担者
リンパ管疾患担当

藤野　明浩　　国立成育医療研究センター外科　医長

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

研究協力者
森川　康英　　国際医療福祉大学小児外科　教授
出家　亨一　　東京大学小児外科　助教

研究要旨

【研究目的】

当研究班の対象疾患のうちリンパ管腫（リンパ管奇形)、リンパ管腫症・ゴーハム病については以下の 3 点を研究期間内の目的とした。1、リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成。2、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。4、情報の乏しいリンパ管疾患の情報を集約して発信する。

【研究結果】

1，リンパ管疾患分担者の多くが分担研究者となっている他の２つの研究班（「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」(臼井班)、「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」(田口班)）を基盤とする頚部・胸部・腹部の９つ、当研究班において 3 つのクリニカル・クエスチョンに対して推奨文が作成され、全体で協議を行いつつガイドラインが編集された。最終的には、当研究班により年度末に発行される予定である。2，　「リンパ管腫症

例調査 2015」の一部分として 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が終了し解析が行われている。いくつかの論文にまとめるが、来年度の公表となる見込みである。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）。また頚部・顔面巨大リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症/ゴーハム病が難病として認定された。（2015 年７月）。その他、研究期間中に第１回および第２回の小児リンパ管疾患シンポジウムを開催し、患者・医療者間の情報共有と公開を行った。また引き続きリンパ管疾患情報ステーションの管理・更新を行った。

【結論】３つ課題について、成果を残したと考える。年度内に完成しない部分はあるが、診療ガイドラインの作成も調査研究結果のまとめも来年度早期に完結する見込みとなっている。リンパ管腫（リンパ管奇形）は難病指定されたが、部位が限局されたため、同じ疾患名で難治性でありながらも対象から漏れる例がある。この点の改正への作業には踏み込めなかったが、調査研究結果を踏まえて、今後の指定拡大に向けていく。

A．研究目的

1　リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症等）の診療ガイドラインの作成
2　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および難病指定への準備および対応
4　その他　リンパ管疾患の情報発信

当研究班は脈管病変（血管腫瘍、血管奇形、リンパ管奇形等）の診療ガイドラインを作成することを第一の目標としていた。リンパ管疾患については部位特異的に複数の研究班にチームが分散する形になっていたが、メンバーは重複しており、話し合いにより当研究班に情報を統合していくこととなった。

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する。主に体表・軟部組織に病変がある疾患の一つで時に致死的である。リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病、を研究対象としている。これらはいずれも稀少疾患で難治性である。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リンパ管腫・リンパ管腫症が指定されるにあたり（2015 年１月)、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。そして国の難病政策の変化に伴い新たに指定難病として当疾患を提言することも目的となった。

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に則って行われた。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がすすめられた。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予定であった。

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、他に呼吸器の難治性疾患研究班（臼井班)「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」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、頚部・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、いずれも完成時期は2016年度末が目標であったため統合したガイドラインを三村班より刊行することとなっている。

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と考えられる様々な臨床的問題があることが明らかであった。本研究班ではそれらの課題につき実臨床の記録より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った。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、リンパ管腫他リンパ管疾患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った。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った。

当研究については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実施された。

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、当研究班メンバーに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。また当研究班を中心としておこなった難病への提言において関連試料、診断基準作成、内容の確認等をおこなった。

４．

リンパ管疾患の情報は非常に乏しいため、患者・家族からの情報の要求が多いことが認識されていた。当研究期間内に、一般向け、および研究者向けにリンパ管疾患の最新の情報を発信するシンポジウムを2回開催した。また、ウェブサイト「リンパ管疾患情報ステーション」を管理し、情報の普及、および疫学研究の登録窓口として活用している。

C．研究結果

１．

ガイドライン作成メンバーは当初より変更なく作成は進められた。一方、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マ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、昨年度レビューメンバーには新たに6名を加えて16名にて作業が行われた（資料１）。

当研究班ではリンパ管腫（リンパ管奇形）に関して４つのクリニカル・クエスチョンが選定されたが、１つは作業過程で不適として却下されたため、３つのクリニカル・クエスチョンに対して推奨文が作成された。

CQ1：軟部・体表のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する切除術は有効か？

CQ2：軟部・体表のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する適切な手術時期はいつか？

CQ3：顔面ミクロシスティックリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する硬化療法は有効か？

一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マティック・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。2016 年度には、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、推奨文、解説が作成された。CQ 及び推奨文は他の厚労科研 2 班において作成された 9 つの CQ 及び推奨文と統合され、合計 12 の CQ として当班においてまとめられ、「血管腫、血管奇形、リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」として刊行される。2017 年 2 月現在、最終化作業中であり、2016 年度末もしくは 2017 年度初頭に刊行予定である。

２．

調査研究課題については以下の 4 つの大きな課題を元に調査項目が選定された。

１，気道に影響を与えるリンパ管腫症例に対する気管切開の適応基準

２，偶然発見された無症状の縦隔リンパ管腫に対する治療の必要性の有無

３，腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染

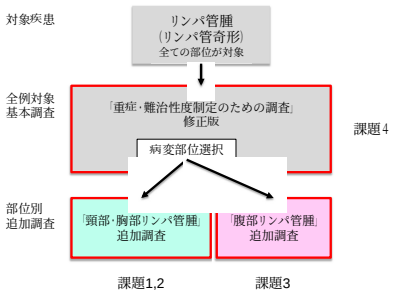
時の治療の選択

4，リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の検証

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、「リンパ管腫症例調査2015」としてWeb調査にて2015年10月28日から2016年1月20の登録期間に1730症例が登録された。2016年度前半にはデータクリーニングが行われ、後半から解析作業が開始された。年度末に邦文・英文による結果報告を行う予定である。また2017年度の学会にて順次報告予定である。

また新たに本研究の対象疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病等）に対する治験が始まる予定となり、登録ページを大幅に改修しているが、2016年度内に登録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・頚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。当研究班、臼井・田口班で協力し診断基準作成を作成し、三村班より提言がなされた。しかしながら、前研究班で疫学研究成果をもとに統計学的に算出された難治制度基準案は、当研究班で数回の会議を経て提案したものの大幅に修正を余儀なくされた。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。難病指定は部位が顔面・頚部に限られたが、当研究班で対象としている腹部病変について同じ程度の重症・難治性の患者がおり、これらに対して、新たに指定範囲を広げることを今後検討して

いきたい。2015 年に行われた症例調査により、実態を明らかにし、国へ提言する。

また難病センターにおける情報公開用資料を作成した。

４．その他.

リンパ管疾患研究チームとして情報の普及活動を続けている。

研究期間内に医療者・患者を対象として第 1 回（2015/2/15)、第 2 回（2016/9/18、会長　岩中督）小児リンパ管疾患シンポジウムを開催した。100 名を越える参加者があり、午前は疾患の研究に関する基礎・臨床の発表と討議、午後は疾患分類・診断など一般の参加者向けにまとめ、さらに公的助成の説明や看護師サイドからの発表が行われた。最後に疾患ごとに患者同士が交流し、また Dr.に質疑応答する場が設けられた。患者サイドからは定期的な開催を求める声が強かった。（資料１）

またホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」の運営、当ウェブサイトを通しての症例調査研究が当研究班において行われた。患者・一般向けの情報が限られている中で情報の集約を行う当研究チームからの情報発信であり、重要なソースとしてコンスタントなページアクセス数を記録している。

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ており今回三村班における研究の一部としてガイドライン作成を進めるとともに従来から継続した調査研究を一歩進めることが出来た。4 つの大きな研究を柱として、小児で腹部に病変のあるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業が進められた。

E．結論

小児で腹部に病変のあるリンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病、乳び腹水）についての初めて大規模な研究であった。先行する研究のアドバンテージを生かして進められ、3 年間の研究期間内に、小児慢性特定疾病に指定され、さらにリンパ管腫は部位が異なるが難病に指定され、リンパ管腫症、ゴーハム病は難病に指定された。さらに他の 2 研究班と共同でガイドラインが作成され、残存する臨床課題に対して調査研究もおこなわれ、いずれも完成する見込みである。

臨床的には難治性疾患として課題は残されており、今後もさらなる研究の発展が期待される。

F．研究発表

1.論文発表

1) 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; 63: 832-8.

2) 藤野明浩, 黒田達夫. 頸部広範囲リンパ管腫（リンパ管奇形）. 小児外科 2016; 48(9):894-900

3) 高橋正貴，藤野明浩，小関道夫，渡邉稔彦，前川貴伸，松岡健太郎，野坂俊介，黒田達夫，渕本康史，金森豊. 難治性胸水の外科治療. 小児外科

2016;48(9):933-937

4) 藤野明浩. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の治療. 小児科臨床 2016;69(11):1773-1779

5) 藤野明浩. リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）周産期の諸問題. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2016; 51(5):1423-1426

6) 加藤源俊, 藤野明浩. リンパ管疾患に対する基礎研究. 小児外科. 2016; 48(12):1241-1246.

7) 小川雄大, 藤野明浩. リンパ管腫に対する OK-432 療法. 小児外科. 2016; 48(12):1275-1280.

8) 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):1320-1328.

9) 藤野明浩. リンパ管疾患に対する小児慢性特定疾病・難病指定. 小児外科. 2016; 48(12):1335-1340.

2.学会発表

1) Akihiro Fujino. From clinical to basic biological study: a strategic approach to new treatment of lymphangioma. 68th Annual Congress of Korean Surgical Society (KSS 2016). Seoul Korea. 2016.11.3.

2) 藤野明浩. リンパ管奇形の診断と治療. 第 8 回日本血管腫血管奇形講習会. 石垣. 2016.5.20.

3) 藤野明浩, 清水隆弘, 阿部陽友, 森禎三郎, 髙橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 山田洋平, 下島直樹, 星野健, 黒田達夫. 難治性リンパ管腫（特に海綿状）に対するブレオマイシン局注療法の実際. 第 13 回日本血管腫血管奇形学会学術集会. 石垣. 2016.5.21.

4) 藤野明浩, Arhans C. Ismael, 加藤源俊, 藤村 匠, 森定 徹, 平川聡史, 梅澤明弘, 黒田達夫. リンパ管腫（一般型・嚢胞状リンパ管奇形）前臨床試験モデルの作成. 第 13 回日本血管腫血管奇形学会学術集会. 石垣. 2016.5.21.

5) 藤野明浩, 清水隆弘, 阿部陽友, 森禎三郎, 髙橋信博, 石濱秀雄, 藤村 匠, 山田洋平, 下島直樹, 星野 健, 黒田達夫. 当院におけるリンパ管腫（リンパ管奇形）に対するブレオマイシン局注硬化療法の検討. 第 53 回日本小児外科学会学術集会. 福岡. 2016.5.25.

6) 藤野明浩, 中原理紀, 清水隆弘, 藤村匠, 阿部陽友, 森禎三郎, 髙橋信博, 石濱秀雄, 山田洋平, 下島直樹, 星野健, 黒田達夫. 胎児水腫からリンパ浮腫へ移行したリンパ管形成不全の 1 例（リンパ管シンチグラフィ所見からの考察）. 第 16 回小児核医学研究会. 東京. 2016.6.18.

7) 松岡健太郎. リンパ管“奇形”かリンパ管“腫”か病院病理医の立場として感じる問題点. 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016.9.18.

8) 藤野明浩, 髙橋正貴. リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）の細胞生物学的検討. 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016.9.18.

9) 藤野明浩. 小児リンパ管疾患研究班. 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム. 東京. 2016.9.18.

10) 木下義晶. リンパ管腫（リンパ管奇形）疾患概要説明. 第 2 回小児リンパ管疾患

シンポジウム.　東京. 2016.9.18.

11) 藤野明浩. リンパ管腫（リンパ管奇形）研究進捗状況. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム.　東京. 2016.9.18.

12) 上野滋. 研究協力のお願い. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム.　東京. 2016.9.18.

13) 出家享一. 第1回シンポジウム(2015年)のアンケート結果. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム.　東京. 2016.9.18.

14) 竹添豊志子, 小川雄大, 朝長高太郎, 野村美緒子, 大野通暢, 渡邉稔彦, 田原和典, 菱木知郎, 藤野明浩, 金森豊. 気道圧迫症状をきたした頚部縦隔神経線維腫の2切除例. PSJM2016　第36回日本小児内視鏡外科･手術手技研究会. 大宮.　2016.10.27.

15) 田原和典, 野村美緒子, 小川雄大, 朝長高太郎, 竹添豊志子, 大野通暢, 渡邉稔彦, 藤野明浩, 金森豊. 重症横隔膜ヘルニアに対し二期的腹壁閉鎖術を行った1例. PSJM2016　第36回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会. 大宮. 2016.10.27.

16) 石濱秀雄, 森禎三郎, 阿部陽友, 高橋信博, 清水隆弘, 山田洋平, 下島直樹, 藤野明浩, 渕本康史, 星野健, 黒田達夫. 先天性嚢胞性疾患に肺分画症を合併していた1症例報告. PSJM2016　第27回日本小児呼吸器外科研究会. 大宮. 2016.10.28.

17) 金森豊, 藤野明浩, 田原和典, 渡邉稔彦, 大野通暢, 竹添豊志子, 朝長高太郎, 小川雄大, 野村美緒子, 菱木知郎, 川崎一輝, 樋口昌孝, 松尾基視.　過剰分葉（Accessory fissire）を認めた先天性嚢胞性肺疾患 9 例の治療経験. PSJM2016　第27回日本小児呼吸器外科研究会.　大宮.　2016.10.28.

18) 清水隆弘, 渕本康史, 藤野明浩, 松本直, 松崎陽平, 池田一成, 森禎三郎, 阿部陽友, 高橋信博, 石濱秀雄, 山田洋平, 下島直樹, 星野健, 田中守, 黒田達夫.　胎児MRIでCongenital pouch colonが示唆された男児の1例. PSJM2016　第73回直腸肛門奇形研究会. 大宮. 2016.10.28.

19) 田原和典, 野村美緒子, 小川雄大, 朝長高太郎, 竹添豊志子, 大野通暢, 渡邉稔彦, 藤野明浩, 金森豊. 越婢加朮湯が奏効した乳児胸背部リンパ管腫の一例. PSJM2016　第21回日本小児外科漢方研究会.　大宮.　2016.10.28.

20) 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 藤野明浩, 黒田達夫, 松岡健太郎, 野坂俊介, 深尾敏幸.　Kaposiform lymphangiomatosis の臨床学的特徴と凝固異常について.　第58回日本小児血液・がん学会学術集会. 東京. 2016.12.15.

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