

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

Lymphatic malformations の鑑別法および診断基準、重症度分類作成に関する研究

研究分担者氏名 小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 講師

研究要旨

脈管異常の国際分類である International Society for the Study of Vascular Anomalies(ISSVA) 分類において、いわゆるリンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症は Lymphatic malformations (LMs) に分類されているが、これらの臨床症状はオーバーラップしており、鑑別が困難な場合が多い。これらの疾患を理解し、正確に鑑別することは的確な治療方針の決定に結び付く。我々はこれらの疾患の特徴をまとめ、診断基準および重症度分類を作成することが目的である。

昨年度までに収集したリンパ管腫症症例のデータより、Generalized lymphatic anomaly (GLA)、Gorham-Stout disease(GSD)、Kaposiform lymphangiomatosis(KLA)、Central conducting lymphatic anomaly(CCLA)に分け、その臨床症状の特徴、予後をまとめた。特に GLA と KLA を比較すると、KLA は縦郭病変、血性の心嚢水、胸水が多く、腹水は認めなかった。また重篤な血小板減少、凝固異常を合併し、GLA と比較して予後不良であった。

また GLA、KLA、GSD、CCLA を対象としたリンパ管疾患レジストリをリンパ管疾患情報ステーションにシステムを構築し、平成 30 年 1 月より登録開始した。本レジストリでは全国症例の情報収集し、各疾患毎の診断基準を作成することと、「難治性血管・リンパ管疾患の重症度スコア」の検証も行うことが目的である。

新たな診断基準作成には至っていないが、これらの結果については平成 30 年 5 月に開かれる ISSVA 総会で発表し、その後論文公表する予定である。来年度は新たな診断基準を提言する予定である。

A . 研究目的

脈管異常の国際分類である International Society for the Study of Vascular Anomalies(ISSVA)分類において、いわゆるリンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症は Lymphatic malformations(LMs) に分類されているが、これらの臨床症状はオーバーラップしており、鑑別が困難な場合が多い。我々は「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、リンパ管腫症およびゴーハム病の特徴より、「リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準」を作成した。両者は異なる疾患であると認識しているが、現時点では明確に区別することはできていない。

最近、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。またこれまでリ

ンパ管拡張症とされていた疾患も Channel type、Central conducting lymphatic anomaly(CCLA)と呼ばれ、GLA などとは区別された疾患概念とされている。

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。これらの疾患を理解し、正確に鑑別することは的確な治療に結び付けることが出来る。我々はこれらの疾患の特徴をまとめ、診断基準作成することが目的である。また重症度分類についても、診断基準作成時点で明確なものが無かったため、現在は「modified Rankin Scale」が使用されているが、本疾患に最適なものとはいえない。明確な指定難病の対象の決定や、重症度に応じた最適な治療法を選択できるように、本疾患に適した重症度分類を作成する。

B . 研究方法

1 . LMs の調査研究

(a) 全国調査の解析

平成 24、25 年度に行った全国調査以後に情報収集した Generalized lymphatic anomaly (GLA)、Gorham-Stout disease(GSD)、KLA、CCLA について、以下の情報を解析する。

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。

(b) 各疾患の鑑別点の検討

GLA、GSD、KLA、CCLA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. リンパ管疾患レジストリ作成

前の全国調査結果を基に、新たな調査項目によって、明確な診断基準作成ができるよう、難治性リンパ管疾患(リンパ管腫症、ゴーム病、その他のリンパ管関連疾患含む)レジストリを作成する。具体的には、基礎情報の他、それぞれの臓器毎の臨床症状、特に KLA、GLA、CCLA については、各疾患の診断基準作成のためにこれまで明らかとなっている特徴的な所見を拾えるように作成した。また「難治性血管・リンパ管疾患の重症度スコア」の妥当性を検証するため、各項目と Performance states など様々な評価項目を全例が回答するようにした。来年度に1次解析をまとめる予定である。

(倫理面への配慮)

全国調査は複数の医療機関に依頼し、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「難治性血管・リンパ管疾患患者のレジストリシステム構築に関する研究」「難治性血管・リンパ管疾患患者の臨床学的特徴に関する後方視的研究」として承認済みである。

C. 研究結果

1. LMsの調査研究

(a) 全国調査の解析

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」班で施行したデータに合わせ、追加してGLA、KLAを持つ施設に調査を依頼し、回答を得た。

GLA42例、KLA12例に対して基礎情報、臨床症状、予後を解析し、統計学的に両者に違いがあるかどうか検証した。

1) 基礎情報：

GLAは男13例、女29例に対し、KLAは男9例、女3例と有意に男性が多かった($p=0.0089$)。その他、発症時年齢(GLAの平均は11.6歳、KLA6.2歳)、1歳未満の症例の割合(GLA 34.3%、KLA22.2%)、発症から診断までの期間(GLA 9.7 ± 23.4 か月、 0.4 ± 1.0 か月)と有意差はなかった。また家族歴、既往歴は特記すべきことは無かった。

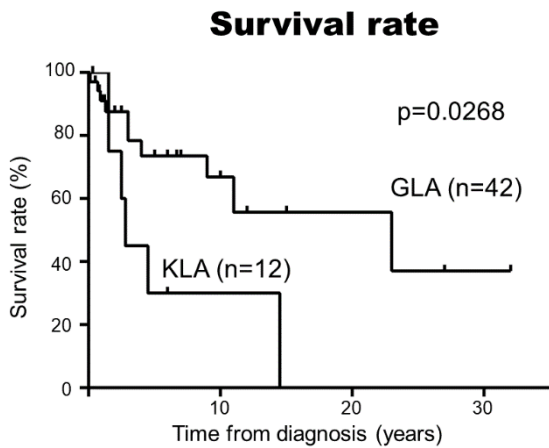
2) 臨床症状：

骨病変はGLAの40.5%、KLAの50%に認められたが、その特徴に差はなく、骨髄にびまん性に多発する骨溶解病変を認め、骨折は稀であった(GLA2.4%、KLA0%)。胸部(肺、縦隔)病変については、GLAの85.7%、KLAの100%に認めた。KLAは縦郭病変がGLAよりも有意に多かった(GLA28.6%、KLA75%、 $p=0.0063$)。さらに血性の心嚢水、胸水はKLAに有意に多かった(GLA14.3%、KLA66.7%、 $p < 0.001$)。腹部(肝臓、脾臓など)については、GLAの76.2%、KLAの50%に認めた。多くは脾臓病変であったが、KLAで腹水を認めた症例は無かった。

臨床検査については、特に凝固異常を認めることや多かったが、KLAは100%に認められたのに対して、GLAは59.5%と有意にKLAに多かった($p=0.004$)。FDP、D-dimerの上昇以外に、重篤な血小板減少(5万/uL以下)の症例はKLAに有意に多かった(GLA11.9%、KLA66.7%、 $p < 0.001$)。予後はKLAが有意に悪かった($p=0.0268$)(図1)。

(図1 GLA と KLA の全生存率)

2. リンパ管疾患レジストリ作成



リンパ管疾患の鑑別診断方法、診断基準作成のため、対象疾患毎(リンパ管腫症、特に Generalized lymphatic anomaly、Kaposiform lymphangiomatosis、またリンパ管拡張症、Central conducting lymphatic anomaly)の基礎情報、初発、経過中の臨床症状、症状の分布を回答する項目を作成した。また診断に至った画像検査、病理検査などの所見に関する項目も作成した。

疾患毎の臨床学的特徴、診断に至った検査の解析より、「疾患を明確に区別する診断基準」および、疾患毎に最適な重症度分類を作成するため、各症例の診療状況、Performance States(PS)、ペインスケール、予後、生死の情報を収集する項目を作成した。臓器毎の重症度の解析によって、本患者群の重症度分類を作成するため、臓器毎、重症度毎の治療法、内容、治療効果および、初診から12か月経過時の診療状況、PS、ペインスケール、予後、生死の情報を収集する項目を作成した。重症度分類は「難治性血管・リンパ管疾患の重症度スコア」を利用した。

システムはリンパ管疾患情報ステーション内に作成し、平成30年1月より登録ができる状態である(図2-4)。現在までにテストを繰り返し、来年度に全国の主要な小児病院(小児科学会専門施設)に依頼をする予定である。

(図2 登録サイトの入り口)

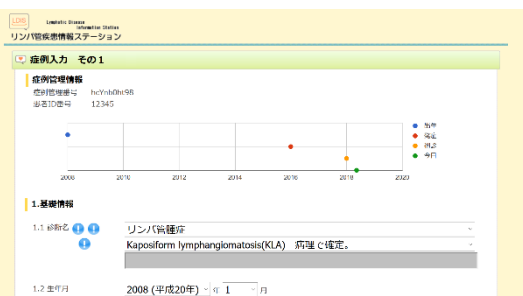
(図3 登録ページ)

(図4 胸部病変の入力ページ)

D. 考察



LMsは希少疾患であり、国内では症例報告程度のみであったが、今回の研究から



GLA と KLA を区別する臨床学的特徴が明確となった。また GSD、CCLA についても、



同様に解析していきたい。また今後の収集するレジストリでは、新たにわかってきた臨床的特徴を基に、再度情報を収集することが可能であり、より重要なデータをなると考える。

これらの結果を基に、来年度以降に疾患毎の診断基準・重症度分類を提唱することが出来るのではないかと考えられる。これは世界的にも意義が深いと思われる。また本研究結果は国際学会および、国際的な診療ガイドラインの会議の中でも発表する予定である。前向き調査研究などで得られた新たなエビデンスより、今後は診療アルゴリズムの作成などに繋げることが今後の課題である。

E. 結論

本研究によって、GLA と KLA の臨床学

的差異が判明した。今後、診断基準作成に活かせるだろう。また新たなレジストリシステムの構築によって、来年度以降にさらに情報収集することが出来るため、より質の高いエビデンスを得られることが予想される。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. Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today. 2018 Feb 26. doi: 10.1007/s00595-018-1640-0.
2. Matsuzawa-Kinomura Y., Ozeki M., Otsuka H., Orii K., Fukao T. Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. Pediatr Int. 2017, 59(8), 935-936, doi: 10.1111/ped.13308.
3. 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, 39(6), e328-e331, doi: 10.1097/MPH.
4. Kato H., Ozeki M., Fukao T., Matsuo M. MR imaging findings of vertebral involvement in Gorham-Stout disease, generalized lymphatic anomaly, and kaposiform lymphangiomatosis. Jpn J Radiol. 2017, 35(10), 606-612, doi: 10.1007/s11604-017-0674-3.
5. Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Chest imaging in generalized lymphatic anomaly and kaposiform lymphangiomatosis. Pediatr Int. (accepted)
6. 小関 道夫: 乳児血管腫(いちご状血管腫)に対する新しい治療法—プロプラノロール療法—。小児科診療 UP-to-DATE. 2017, 24, 23-28.
7. 小関道夫, 深尾敏幸:【頸部腫瘍の診かた】先天性形成異常 血管性病変 . 小児内科 . 2018, 50, 226-230.

2 . 学会発表

1. Kasabach-Merritt 現象を伴った血管性腫瘍の乳児例, 口頭, 熊谷千紗, 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 角田治美, 深尾敏幸, 岐阜 Haemophilia seminar, 2017年4月7日, 岐阜.
2. 乳児血管腫患者家族のプロプラノロール療法前後の QOL 調査, ポスター, 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 深尾敏幸: 日本小児科学会学術集会(第 120 回) 2017年4月14日-16日, 東京.
3. 当院におけるリンパ管腫症・ゴーハム病の頭蓋骨病変の比較検討, ポスター, 野澤

明史, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 深尾敏幸, 加藤博基, 宮崎龍彦, 日本小児科学会学術集会(第 120 回) 2017年4月14日-16日, 東京.

4. 乳児血管腫の病態と治療, 口頭, 小関道夫, 桑名木曜サロン(第 348 回) 2017年5月11日, 桑名市.
5. 急性腭炎と大量胸水を認めたリンパ管腫症について, 口頭, 安江志保, 小関道夫, 松澤依子, 野澤明史, 堀友博, 棚橋裕吉, 川田紘資, 木村豪, 深尾敏幸, 岐阜小児血液免疫アレルギー難治疾患研究会(第 14 回) (2017年6月27日 岐阜市)
6. 発症時に急性腭炎を認めたリンパ管腫症の 1 例, 口頭, 安江志保, 小関道夫, 松澤依子, 野澤明史, 堀友博, 棚橋裕吉, 川田紘資, 深尾敏幸, 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第 14 回) (2017年7月15日 郡山市)
7. 当院におけるリンパ管腫症・ゴーハム病の頭蓋骨病変の比較検討, 口頭, 野澤 明史, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 深尾敏幸, 加藤博基, 宮崎龍彦, 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第 14 回) (2017年7月15日 郡山市)
8. Kasabach-Merritt phenomenon を伴ったカポジ型血管内皮腫に対する mTOR 阻害剤の有効性, ポスター, 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 深尾敏幸, 日本臨床腫瘍学会(第 15 回)(2017年7月27日 神戸市)
9. 急性腭炎と大量胸水で発症し、シロリムスが有効であったリンパ管腫症の 1 例, ポスター, 安江志保, 小関道夫, 松澤依子, 野澤明史, 友博, 棚橋 裕吉, 川田紘資, 深尾敏幸, 日本小児血液・がん学会(第 59 回) (2017年11月9-11日 松山市)
10. 小児科医が知っておきたい乳児血管腫の診断と治療 ~プロプラノロール療法の押さえておくべきポイント~, 口頭, 小関道夫, 日本小児科学会学術集会(第 120 回) (2017年4月14日-16日 東京)
11. 難治性血管腫・リンパ管疾患に対するシロリムス療法について, 口頭, 小関道夫, 日本 IVR 学会(第 15 回)(2017年5月19日 岡山)
12. 血管腫・血管奇形の薬物療法, 口頭, 小関 道夫, 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第 14 回) (2017年7月15日 郡山市)
13. 脈管異常に合併する凝固異常について, 口頭, 小関道夫, 東海小児血液懇話会(第 74 回) (2017年9月19日 名古屋市)
14. 乳児血管腫の病態と治療, 小関道夫, 口頭, 北勢地区小児臨床懇話会(第 406 回)(2017年9月13日 四日市市)
15. 乳児血管腫の病態と治療, 小関道夫, 口頭, 伊勢地区小児科医会(第 233 回) (2017年9月20日 伊勢市)
16. 難治性脈管異常に対する薬物療法, 小関道夫, 口頭, 東京小児がんグループ (TCCSG) セミナー (2017年10月29日

東京)

17. 乳児血管腫の病態と治療, 小関道夫, 口頭, 西濃小児科医会学術講演会(第46回)(2017年11月11日 大垣市)

18. 小児難治性脈管異常の診断と薬物療法, 小関道夫, 口頭, 九州大学母子総合研究リサーチコアカンファレンス (2017年12月4日 福岡市 演者)

19. リンパ管腫・リンパ管腫症の管理と治療, 小関道夫, 口頭, 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」市民公開講座

(2018年3月3日 福岡市 演者)

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