

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

## 腹部リンパ管疾患

藤野 明浩	国立成育医療研究センター外科 医長
木下 義晶	九州大学小児外科 准教授
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診断部 部長
森川 康英	国際医療福祉大学小児外科 教授
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
松岡 健太郎	北里大学研究所病院・病理診断・医長
出家 亨一	東京大学小児外科 助教

### 【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点である。

- 1, 難病助成対象の拡大（リンパ管腫（リンパ管奇形）の対象部位を、腹部を含む様に拡大修正）、2, 小児慢性特定疾病における対象拡大、3, 症例調査研究のまとめ、4, データベース利用（登録されたデータのオープン利用を目指した整備）、5, 難治性度基準の validation、6, 医療・社会への情報還元（HP充実化）、7, 第3回小児リンパ管疾患シンポジウム開催、8, シロリムス治験への協力（治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している）、9, AMED藤野班（小児リンパ管疾患研究）との協力

#### 【研究結果】

- 1, 7月に腹部を含むリンパ管腫難病認定対象の部位拡大の提言をおこなった。
- 2, 7月に提言をおこない、小慢においてはリンパ管腫とリンパ管腫症は別疾患としてそれぞれ指定され、大分類も脈管奇形という新たな疾患群に分類されるみこみとなった。
- 3, 現在論文発表へ向けてまとめ作業中。
- 4, 登録されたデータのオープン利用を目指した整備作業中。
- 6, 殺風景であったデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て、2018年2月に公開。
- 7, 2018年9月に開催予定で準備開始。
- 8, 10月に治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している）

#### 【結論】

小児で腹部や消化管機能障害を生じうるリンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム

病、リンパ管拡張症等)についての多角的な研究を進めている。先行する研究を引き継いで進められ、3年間の研究期間内に腹部リンパ管腫の治療・管理について臨床上重要な指標となると考えられるデータを公表することが出来る見込みである。

小児慢性特定疾病の疾患整理作業に貢献したが、指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

臨床的には難治性疾患として鑑別診断などには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。

## A. 研究目的

- 1, 難病助成対象の拡大(リンパ管腫(リンパ管奇形)の対象部位を、腹部病変を含む様に拡大修正)
- 2, 小児慢性特定疾病における対象拡大
- 3, 症例調査研究のまとめ
- 4, データベース利用(登録されたデータのオープン利用を目指した整備)
- 5, 難治性度基準のvalidation
- 6, 医療・社会への情報還元(HP充実化)
- 7, 第3回小児リンパ管疾患シンポジウム開催
- 8, シロリムス治験への協力(治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している)
- 9, AMED藤野班(小児リンパ管疾患研究)との協力

当分担研究は、主に小児において消化管通過障害や乳び腹水、リンパ瘻、腹腔内感染等を生じることがある疾患である、リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症・ゴーハム病、リンパ管拡張症そして乳び腹水等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。

前研究班にてこれらの疾患について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したが、ガイドラインを作成でき

なかった臨床課題が多数浮上した。それに対する回答を求める目的にて全国症例調査が行われ、その解析結果が待たれている。

また指定難病・小児慢性特定疾病制度においては、当研究班における対象疾患への対象範囲の拡大が望ましくその提言のためのデータを作成することが重要課題である。

対象疾患に関しては情報源が少ないことが患者団体より訴えられており、対応として我々は疾患のウェブサイトを運営したり、シンポジウムを開催したりしてきた。これらは研究の進捗に従い、さらに押し進めることが望ましい。

また治療においては本年度新たな有効性が期待される治験が始まるが、構築したデータベースをこれに生かす様、研究協力する予定である。

## B. 研究方法

### 1.

#### 研究対象の拡大

これまで腹部リンパ管疾患の中で主に「リンパ管腫(リンパ管奇形)、Common or Cystic LM」と「リンパ管腫症・ゴーハム病、GLA, GSD」を研究対象としてきたが、現時点でこれらとの鑑別が非常に困難である「リンパ管拡張症、Lymphangiectasia」を同時に対象とし、これらの鑑別診断が明確にできるようにしていくことを視野に入れる。また原発性リンパ浮腫は、主に四肢末梢の浮腫が中心となるが、様々な症候群の一つの

## 別紙4-7

症状として発現し、リンパ液の貯留により腹部・消化管への影響を生じることもある。リンパ管疾患の括りで今後は情報を収集する。

### 2 .

#### 難病助成対象の拡大・小慢整理

当研究班を含めた研究班の提言を元に、2015年7月にリンパ管腫は条件付きで難病に指定された。しかしながら、巨大であること、頸部・顔面に限定されるといった認定基準は同じ疾患名の多くの重症患者との矛盾を生じることとなった。当研究班では、上記の認定基準を頸部から腹部へ拡大すべく、情報をまとめて提言していく。

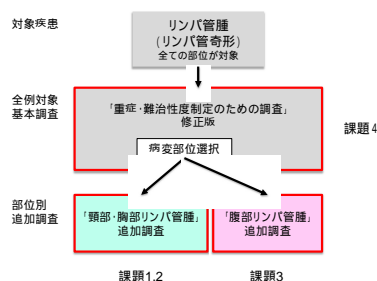
また小児慢性特定疾病においては、現在リンパ管腫はリンパ管腫症と合わせて「リンパ管腫/リンパ管腫症」として2015年1月に慢性呼吸器疾患の一つとして指定された。疾患の本態はリンパ管疾患であり、現在の分類はやや不自然である。またリンパ管腫とリンパ管腫症は近年違いが徐々に明確になりつつあり、別疾患として認定されることが望ましい。他の研究班と協力し、これを是正していきたい。

### 3 .

#### 症例調査研究のまとめ

前研究班にて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。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



## 課題3 腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染時の治療の選択

最重要課題として上記が決定され、対する回答を得るべく調査項目が選定され、2015年に「リンパ管腫全国調査2015」と称して日本小児外科学会関係施設に症例登録を依頼した。調査方法はWeb調査で、「リンパ管疾患情報ステーション内のセキュリティ管理の施された登録サイトより、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。

これらについては前研究班より引き続いて検討し、

- 1 , 上記課題に対する回答をまとめて論文化すること
- 2 , 難治性症例の実際を把握すること
- 3 , それを踏まえて追加の難病指定への資料を作成すること
- 4 , また治療の標準化の根拠を導くことを行っていく。

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ている。

### 4 .

#### 難治性度基準のValidation (リンパ管腫)

前研究班にて全国症例調査の結果より「リンパ管腫の難治性度スコア」を導出した。これに対しては別の症例グループにおいてvalidationを行った上で論文化することが目標とされているが、前研究班においては到達できなかった。本研究班の期間内に新規グループもしくは旧三村班の症例データベースを用いてvalidationを行い論文化する。

### 5 .

#### データベース利用 (オープン化、治験への利用整備)

リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーラム病の登録された症例データのオープン利用を目指して整備を行う。

## 6 .

**医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）**

リンパ管疾患の情報を集約した患者および医療者向けの「リンパ管疾患情報ステーション」は2009年に厚労科研研究班により作成されて既に9年目を迎えているが、殺風景であったデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を行う予定である。

また前研究班時に行われた第2回小児リンパ管疾患シンポジウムに引き続き、2018年度内に第3回シンポジウムを開き、研究者、医療者、患者間での情報交換、患者間の交流の機会を設ける。過去2回のアンケートより、出席者の希望する内容が集められており、十分検討の上企画・実施する。

## 7 .

**シロリムス治験への協力**

難病で現在時に致死的ともなるリンパ管疾患であるが、これに対して国内外でmTOR阻害剤であるシロリムス内服の内科的治療の有効例が多数報告されている。これを受けて当研究班メンバーの多くが関わって治験の準備が進められ、2016年より日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業「複雑型脈管異常に対するシロリムス療法確立のための研究」として、研究代表者小関道夫（岐阜大学医学部附属病院小児科）先生の主導で開始となった。2017年内に治験が開始する見込みであった。この治験においては難治性リンパ管異常に対する治療に既に構築しているリンパ管疾患患者のDBを利用するという形で協力する。

## 8 .

**AMEDエビデンス創出研究との連携**

AMEDの難治性疾患実用化研究事業「難治性リンパ管疾患レジストリを活用したリンパ管疾患鑑別診断法の確立及び最適治療戦

略の導出」研究班と連携を行う。リンパ管疾患の基礎的研究（バイオマーカー探索）を主に行う研究班であり、DBの補強と国際協力・標準化を目指している。厚労科研研究班で行う研究の先の道を作成することとなる。情報共有を行っていく。

## C . 研究結果

## 1 .

本年度は新たな調査をしていない。

## 2 .

**難病助成対象の拡大・小慢整理**

本年度は7月に難病見直しの機会があり、リンパ管腫（リンパ管奇形）については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げるよう提言した。その後審査において提言が採用されてはいないようである。

小児慢性特定疾病においては、同じく7月に見直し機会があり、田口班、秋田班とともに修正作業をおこなった。リンパ管腫とリンパ管腫症/ゴーム病の分離が行われ、リンパ管腫は特に疾患部位を問わず、またいずれも新しい疾患群「脈管疾患」に分類された。

	旧分類	新分類
大分類	慢性呼吸器疾患	脈管奇形
細分類	リンパ管腫/リンパ管腫症	・リンパ管腫 ・リンパ管腫症
疾病の状態の程度	治療が必要な場合	治療が必要な場合

## 3 .

**症例調査研究のまとめ**

課題である「腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染時の治療の選択」について解析作業が行われたが、まだ総括にいたっておらず、学会発表、論文発表ともに行っていない。来年度中に論文化される見込みである。

## 4 .

**難治性度基準のValidation（リンパ管腫）**

本年度は有意な進捗は得られていない。

5 .

### データベース利用（オープン化、治験への利用整備）

データベースの整理、画像、病理写真の収集等が進められている。研究期間内に終えるみこみである。どのような形で一般アクセスを可能とするかについてはまだ検討中である。

6 .

### 医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）

リンパ管疾患情報ステーションは医療者以外の意見を取り入れてデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て、2018年2月28日にリニューアル公開された。



<http://lymphangioma.net>

また第3回小児リンパ管疾患シンポジウムの日程が決定した。2018年9月23日（日）となり、準備が開始された。（場所：国立成育医療研究センター講堂）。

7 .

### シロリムス治験への協力

前述のシロリムス治験は2017年10月に開始となり、研究期間である、岐阜大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、国立成育医療研究センター、京都府立医科大学附属病院、九州大学医学部附属病院の5施設にて現在協力患者リクルート中である。現時点ではDBを利用していないが、対照データとし

て今後用いられる見込みである。

8 .

### AMEDエビデンス創出研究との連携

本年度はAMED研究において国際協力に関する進捗がなかったため、特にデータ共有などは行われていない。

9 . その他

その他に「リンパ管腫の自然退縮に関する検討」「外科的切除に関する検討」などが行われ、日本外科学会、日本臨床外科学会、日本血管腫・血管奇形学会等でその特徴について発表された。

D . 考察

当分担研究班は平成28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。8つの大きな研究を柱として、小児で腹部・消化管に難治性の問題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継続されており、いくつかの成果を挙げている。

前研究班から引き続いての大きな臨床的課題であった「腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染時の治療の選択」に関して調査結果をまとめる作業がまだ進行しており学会発表と論文はなされていない。

一方、一般への情報発信の一環として、リンパ管疾患情報ステーションはリンパ管疾患患者の開くページとしてこれまでも有益であると評価を得てきたが、半年を超える作業により大幅に改訂するに至った。デザインにはデザイン科の学生の力を借り、またアニメーションなども作成して、患者さん向けに様々な資料を提供することとなった。

今後予定している課題を次々にこなすことで学問的・社会的に大きく貢献できると見込まれる。

E . 結論

小児で腹部や消化管機能障害を生じうるリンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫

#### 別紙4-7

症・ゴーハム病、リンパ管拡張症等)についての多角的な研究を進めている。先行する研究を引き継いで進められ、3年間の研究期間内に腹部リンパ管腫の治療・管理について臨床上重要な指標となると考えられるデータを公表することが出来る見込みである。

小児慢性特定疾病の疾患整理作業に貢献したが、指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

臨床的には難治性疾患として鑑別診断などには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) 高橋正貴, 藤野明浩, 石濱秀雄, 出家亨一, 竹添豊志子, 渡邊稔彦, 小川雄大, 黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊.  
【こんなときどうする?(腹部編)】 広範囲な腸間膜リンパ管奇形. 小児外科 49(3):299-301, 2017
- 2) 小川 雄大, 田原 和典, 金森 豊, 竹添 豊志子, 大野 通暢, 渡邊 稔彦, 菱木 知郎, 藤野 明浩, 義岡 孝子.  
【呼吸器症状により発症した巨大胸壁原発脂肪芽腫の1例.】 日本小児外科学会雑誌 53: 1064-1067, 2017
- 3) 藤野 明浩. 【小児外科領域の先端的医療の展開(II):先端治療開発の方向性】 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形に対する新規薬物療法. 小児外科4: 630-634, 2017
- 4) 藤野明浩【頸部腫瘍の診かた 先天性形成異常 リンパ管腫(リンパ管奇形)】小児内科 50(2):222-224,2018  
-2

- 5) 野坂俊介:小児科エコー活用術 胸水・腹水・後腹膜液体貯留.小児科診療. 2017; 80(11): 1422-1428
- 6) Shigeru Ueno, Akihiro Fujino, Yasuhide Morikawa, Tadashi Iwanaka, Yoshiaki Kinoshita, Michio Ozeki, Shunsuke Nosaka, Kentaro Matsuoka, Noriaki Usui. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children:an analysis of a nationwide survey in Japan. Surgery Today. Accepted: 6 February 2018.
- 7) Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kawamoto N, Hirayama M, Azuma E, Fukao T. A Heterozygous CFHR3-CFHR1Gene Deletion in a Pediatric Patient With Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy Who was Treated With Eculizumab. J Pediatr Hematol Oncol (2017) In press
- 8) Kadowaki S, Hori T, Matsumoto H, Kanda K, Ozeki M, Shirakami Y, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T. Prepubertal onset of slipped capital femoral epiphysis associated with hypothyroidism: a case report And literature review. BMC Endocr Disord (2017) 18;17(1): 59-70
- 9) 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
- 10) Matsuzawa-Kinomura Y, Ozeki M, Otsuka H, Orii K, Fukao T. Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. Pediatr Int (201

- 11) 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
- 12) Yoshida N, Sakaguchi H, Muramatsu H, Okuno Y, Song C, Dovat S, Shimada A, Ozeki M, Ohnishi H, Teramoto T, Fukao T, Kondo N, Takahashi Y, Matsumoto K, Kato K, Kojima S. Germline IKAROS mutation associated with primary immunodeficiency that progressed to T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2017) 31(5): 1221-1223
- 13) Narumoto S, Sakamoto S, Uchida H, Sasaki K, Shigeta T, Fukuda A, Nosaka S, Irie R, Yoshioka T, Kasahara M. Necrotizing enterocolitis in the setting of milk allergy after pediatric living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2017;7:[Epub ahead of print]
- 14) Uchida H, Sakamoto S, Fukuda A, Sasaki K, Shigeta T, Nosaka S, Kubota M, Nakazawa A, Nakagawa S, Kasahara M: Sequential analysis of variable markers for predicting outcomes in pediatric patients with acute liver failure. *Hepatol Res.* 2017;47(12):1241-1251
- 15) Imai R, Miyazaki O, Horiuchi T, Asano K, Nishimura G, Sago H, Nosaka S: Ultra-Low-Dose Fetal CT With Model-Based Iterative Reconstruction: A Prospective Pilot Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 ; 208(6):1365

## 2.学会発表

- 1) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、野村美緒子、竹添豊志子、大野通暢、渡邊稔彦、田原和典、菱木知郎、金森豊、杉林里佳、左合治彦。出生前診断されたリンパ管腫（リンパ管奇形）症例における発見時在胎週数と予後の検討。第53回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会（2018.7）
- 2) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、田原和典、後藤倫子、沓掛真衣、大野通暢、渡辺稔彦、金森豊、菱木知郎。当院におけるリンパ管腫（リンパ管奇形）、Klippel-Trenaunay症候群の四肢皮下病変に対する減量手術の検討 第28回日本小児外科QOL研究会 平成29年11月4日
- 3) 木下義晶、川久保尚徳、石井 生、宗崎良太、田口智章。当科におけるリンパ管腫（リンパ管奇形）に対する治療戦略 第54回日本小児外科学会学術集会（2017.5、宮城）
- 4) 宗崎良太、木下義晶、伊崎智子、松浦俊治、江角元史郎、宮田潤子、三好きな、小幡 聡、川久保尚徳、吉丸耕一郎、田口智章。当科における気管切開を行ったリンパ管腫（リンパ管奇形）の検討。第31回日本小児救急医学会学術集会（2017.6、福岡）
- 5) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中 督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗。頭頸部リンパ管腫（リンパ管奇形）に対する気管切開の適応について。 - 全国調査2

別紙4-7

- 015の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会．仙台．2017.5
- 6) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中 督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗．縦隔病変を有するリンパ管腫(リンパ管奇形)に対する適切な治療について． - 全国調査2015の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会．仙台．2017.5
- 7) 藤野明浩、上野滋、岩中督、森川康英、木下義晶、小関道夫、松岡健太郎、野坂俊介、黒田達夫、三村秀文、臼井規朗、田口智章．リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の自然退縮に関する検討－厚労科研難治性疾患等政策研究事業による全国症例調査より－．第117回日本外科学会学術集会(2017.4、横浜)
- 8) 小川雄大、藤野明浩、野坂俊介、他．
- 難治性リンパ管腫等に対するブレオマイシン/OK-432併用局注硬化療法の検討(中間報告)．第54回日本小児外科学会学術集会．仙台．2017.5
- 9) 小川雄大、藤野明浩、他．Klippel-Trenaunay Syndromeの臨床経験．第14回日本血管腫・血管奇形学会学術集会(2017.7 福島)
- 10) 藤野明浩、他、リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する外科的治療戦略．第79回日本臨床外科学会総会(2017.11 東京)
- 3.その他  
ホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」の運営管理  
<http://lymphangioma.net>
- G．知的財産の出願・登録状況  
なし