

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

呼吸器系先天異常疾患の診療体制構築とデータベースおよび診療ガイドライン
に基づいた医療水準向上に関する研究：頸部・胸部リンパ管疾患
(リンパ管腫・リンパ管腫症・ゴーハム病・リンパ管拡張症)

研究分担者

藤野 明浩	国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部小児外科	診療部長
小関 道夫	岐阜大学医学部附属病院小児科	講師
平林 健	弘前大学医学部附属病院小児外科	准教授

研究協力者

森川 康英	国際医療福祉大学病院小児外科	教授
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診療部	統括部長
松岡 健太郎	東京都立小児総合医療センター検査科	部長
木下 義晶	新潟大学医歯学系小児外科	教授
出家 亨一	北里大学一般・小児・肝胆膵外科学	助教
森 禎三郎	国立成育医療研究センター小児外科	医員
高橋 正貴	国立成育医療研究センター小児外科	医員
狩野 元宏	国立成育医療研究センター小児外科	医員
橋詰 直樹	国立成育医療研究センター小児外科	医員
小林 完	国立成育医療研究センター小児外科	医員

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点である。

- 1, 難病助成対象の拡大 (巨大リンパ管奇形に胸部を含む) へ向けてデータの蓄積、2, 症例調査研究の新規課題、3, ガイドライン改訂 (厚労科研秋田班中心の改訂作業の胸部リンパ管疾患を担当) 4, 重症度・難治性度基準の論文化、5, 医療・社会への情報還元 (HP 充実、シンポジウム開催)、6, シロリムス治験への協力、7, その他

【研究結果】

1. 現在難病指定されている顔面・頸部巨大リンパ管奇形の部位拡大により胸部・縦隔病変を追加で指定することを提言してきたが、これまでは指定に至っていない。昨年度は症例調査研究データのまとめ等を通して再び提言する準備を開始したが、論文発表の後に、腹部病変と同時に追加指定を考えており、現在待機中で

ある。2022年度末に一度まとめる予定。

2. 昨年、症例調査研究の新規課題1、「治療後の長期経過に関する検討」、2、「硬化療法後の効果予測に関する研究」、3、「出生前診断・新生児期診断例の検討」の検討を開始したが、予備調査にて方向を修正し、課題1については、長期経過中の大きな合併症の一つである、患部の感染（蜂窩織炎）に関する検討を開始、季節性に関する有意なデータが得られた。課題2については、診断時期（出生前、直後、その後）における、治療、予後の差を導くことによって治療戦略の指針を作成すべく、200例弱の調査を行った。診断時期による明らかな治療戦略の違い、予後の差が認められた。課題3については、新生児の頸部・胸部の気道周囲病変について、主に気道確保のタイミングと治療戦略ごとの成績・予後を検討した。これらにより新生児期の治療選択における指針を示すことを目標としている。いずれも2020年5月の日本小児外科学会学術集会で報告すると同時に論文発表の予定である（結果未公表）将来のガイドラインの参考資料となるべき研究成果となることが期待される。
3. 2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて開始された。前回と同様に胸部・縦隔リンパ管疾患部を本研究班にて担当している。本チームでは4つのCQ「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？」「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？」「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？」「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？」を担当している。現在システマティック・レビューが終わり（資料5-1）、推奨文の確定作業中である。順調に進んでおり、2022年度内に出版される見込みである。
4. すでに重症度・難治性度判定基準は完成しているが、別の症例グループを用いてのvalidationが行われていない。それが済めば投稿できる見込みであるが、本課題は本年度進んでいない。
5. 令和3年10月に第4回小児リンパ管疾患シンポジウムをWEB開催（証拠書類1）し、新しい治療薬、漢方薬についての最新情報や小児慢性特定疾患に関する説明など、主に患者・患者家族向けの内容で発信を行った。本シンポジウムはメディアにも取り上げられ、日本医事新報に掲載された（証拠書類2）。HP「リンパ管疾患情報ステーション」に「患者さん体験ページ」患者さんの疑問に患者さんが体験談で答えるページを新設した。誤情報が掲載されないように医療的な部分は医療従事者が事前にチェックをし、今後、質問・回答ともに患者さんに募集しながら内容の充実を図っていく。

6. シロリムス（ラパリムス錠）の治験を終えて、2021年9月末に対象疾患のリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症の適応拡大が承認された。本研究班もシンポジウム等を通じて情報発信をしている。また本剤の使用開始に伴い、既存の治療法に加わる新たな治療戦略として整理していく必要が生じたため、新たな臨床研究の計画の検討を開始した（国立成育医療研究センター）。多施設共同の介入研究で、2022年4月の開始に向けて、臨床研究推進部と共同で準備を開始した（【Con_2021_115】）（証拠書類4）。一つはシロリムスと硬化療法の単独比較、もう一つは併用療法のパイロット研究である。
7. その他に胸部（横隔膜）のリンパ管の解剖学的異常のある疾患の症例報告を行い論文を出版した。（Mori et al. Surg Case Rep 2021, 7(1) 181. doi: 10.1186/s40792-021-01266-9.

【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・ゴーハム病、リンパ管拡張症等）について、前研究班から引き継ぎ、ガイドラインの改定、データベース利用研究、HP/シンポジウムによる情報公開等、多角的に研究を進めている。3年間の研究期間内達成する予定で選定された課題のため、2年目に終了してはいないが順調に経過している。

A. 研究目的

- 1, 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積
- 2, 症例調査研究の新規課題
- 3, ガイドライン改訂
- 4, 重症度・難治性度基準の論文化
- 5, 医療・社会への情報還元 (HP 充実、シンポジウム開催)
- 6, シロリムス治験への協力
- 7, その他

当分担研究は、主に小児において主に呼吸障害を生じることがある疾患である、頸部・胸部に病変をもつリンパ管疾患のリンパ管腫 (リンパ管奇形)、リンパ管腫症・ゴーム病、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。

2 期前の研究班 (田口班・臼井班・秋田班) 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、診療ガイドライン第2改訂版を作成した (2017 年版) が、ガイドラインに至らない多くの臨床課題が浮上した。それに対する回答を求める目的にて全国症例調査が 2015 年より行われており、その解析結果によりこれまでに 2 編の重要な論文が出されている。(①Ueno S. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today. 2019、②Ueno S. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in

Japan. SurgToday. 2018)。これらは現在行われている第3改訂版の作成において重要論文として挙げられている。

また指定難病・小児慢性特定疾病制度においては、小慢で指定疾患となっているものの、難病では当研究班における研究対象疾患が部位の制限により対象外となっている。対象疾患への対象範囲の拡大が望ましいと考えられ、これまでも提言を行って来たが現時点では認められていない。提言のため承認に十分な証拠のそろったデータを作成することが重要な課題である。

本研究の対象疾患は難病として世界各国で研究者が取り組んでいる結果として、特定の遺伝子変異の存在を中心として最近急速に様々なことが明らかになりつつある。一方、一般に得られる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と考えられ、恒常的に続けている。

また治療においては、有効性が期待されていた薬 (シロリムス) の治験が進められ、当研究班で構築し維持しているデータベースが生かすことが一つの目的であったが、治験は無事終了し、手続きが進められた結果、2021 年 9 月に難治性リンパ管疾患が適応として承認され、シロリムス内服薬 (ラパリムス錠 1mg) を臨床の場で保険治療として用いることが出来るようになった。

先にも示したが、本研究の対象疾患であるリンパ管腫 (リンパ管奇形) は先に顔面・頸部の巨大病変のみが独立した疾患として

難病指定されているが、腹部やその他体表・軟部病変など全身に難治性病変として発生し、治療にまた日常生活に難渋している患者さんがいる。厚労科研田口班では腹部、秋田班では体表・軟部を対象としてそれぞれ研究を進めているが、疾患の根本は共通であり、お互い情報交換をしてガイドラインの作成においては密接に連携して情報共有し、対象疾患に対する治療戦略の向上を目指している。



図1，肺リンパ管拡張症（リンパ管腫症？現在では完全な鑑別ができない）

B. 研究方法

本研究の対象疾患は、頸部・胸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」「リンパ管拡張症、lymphaniectasia」（図1）等である。最終的に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大きな目的の一つとして視野に入れる。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症状として発現し、リンパ液の貯留により呼吸への影響を生じることがある。リンパ管疾患の括りで今後は情報を収集する。

1. 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積

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指定難病に指定された。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間に矛盾を生じることとなった。図1の

ような症例は決して根治を得ることができず、長期にわたり生活の制限と、時折集中治療を要する感染を生じ、難病と指定されるにふさわしい。当研究班では、現在の難病の認定基準の部位限定を拡大し、頸部から胸部・腹部も含めるように提言したい。

小児慢性特定疾病においては、リンパ管腫はリンパ管腫症/ゴーハム病とは分離され部位に関わらず、治療を要する場合に認定されるという形で指定が改正されている。小児慢性特定疾病と難病制度の解離を是正することも必要と考えられる。

前研究班における症例調査の結果をまとめ、難治症例の実態の詳しい情報をまとめ、学会・論文発表を経た上で、厚労科研田口班・秋田班における担当範囲（腹部・体表・軟部）を含めて、研究期間内の令和4年に適応拡大を提言できるように準備する。

2. 症例調査研究

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

回答を採すべき課題が明らかになり、2014年度内に決定された。

- 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る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、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, 上記各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。

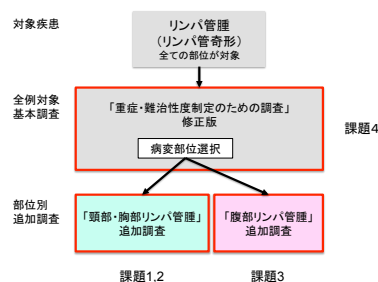
当研究については中心となる国立成育医療研究センター（承認番号：596）、慶應義塾大学医学部（承認番号：20120437）にて倫理審査を経て実施されている。

またこれらの課題に加えて、新たに解決

の必要な課題を挙げ研究を行うことを検討する。

3. ガイドライン改訂

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」においては、作成中心となった三村班と協力し、当研究班で胸部リンパ管疾患の4つのクリニカルクエスチョンを担当した。発行から5年を目標としての改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて開始された。前版に引き続き胸部リンパ管疾患の項目においては当研究班で担当する形となる。2023年度内の完成を目標に作業を行う。

4. 重症度・難治性度基準の論文化

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. 医療・社会への情報還元 (HP充実、シンポジウム開催)

これまで3回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」に引き続き、第4回を令和3年10月にWEB開催を企画した。今後も2年に一度のペースで開催し、新規情報の発信を行っていく。また現在では、リンパ管疾患のweb検索で常に上位に位置するホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」を他の研究班と共同運営、更新していく。

6. シロリムス治験への協力

難病で現在時に致命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2017年内に治験が開始され、2019年に終了した。現在シロリムスの顆粒剤の治験が行われている最中である。この難治性リンパ管異常に対する治療治験においては対照および候補者の選択に、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している。

C. 研究結果

前研究班から継続的に行われている課題ばかりであるが、それぞれ問題があり、本年度は進んだ研究と準備のみとなった課題

とがあった。

1. 難病助成対象の拡大・小慢整理

これまでに2回、2017年は7月に指定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が、採用されなかった。そこで2019年度は11月に特に胸部病変の難病として矛盾ないと思われる症例の提示、および全国調査の結果を提示し、再度、部位を削除した診断基準での指定を提言した。しかしながら、承認は見送られたことが報告された。理由としては先に難病指定された巨大リンパ管奇形(顔面・頸部)は独立した疾患ということであったため、とのことで疾患定義に関わることが問題であった。すなわち対象範囲をただ拡大するということはできないということであった。従って、今後は独立した疾患として巨大リンパ管奇形(胸部・縦隔病変)などの形として提言するよう方向転換することも検討する必要がある。

本年度は症例調査研究データのまとめ等を通して再び提言する準備を開始した。具体的には2015年の全国症例調査のまとめと次に示す症例調査研究である。3年の研究期間に症例データベースの解析、予後調査を加えて、難病指定の枠の拡大(病名変更を必要とすると考えられる)を再び提言する準備を開始したが、論文発表の後に、腹部病変と同時に追加指定を考えており、現在待機中である。2022年度末に進行程度にあわせて、一度まとめる予定である。

2. 症例調査研究

一昨年度は胸部・縦隔リンパ管疾患における4つの臨床課題のうち1つ（気切条件の検討）についての研究結果の論文が公開された(Ueno S. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today. 2019 May;49(5):410-419.)。この課題は気管切開の適応を後方視的に客観的に検討したもので、その適応条件の現状を示した。病変が気道に半周以上接していることが非常に大きなリスクとなることが示され、臨床的に重要な指標として今後役立つことが見込まれたが、実際現在改訂作業中のガイドラインにも重要参考論文として収載される見込みである。日本外科学会の優秀論文として2020年8月に第120回日本外科学会学術集会において表彰されている。

これまでの成果に加え、昨年より3年間の研究期間に新たな重要臨床課題に対して調査研究を行う計画が立てられた。

A「治療後の長期経過に関する検討」

B「硬化療法後の効果予測に関する研究」

C「出生前診断・新生児期診断例の検討」

の3つである。

課題Aは、ホームページを利用した患者QOLの直接調査とこれまでの登録症例の二次調査として、前回調査の2015年からの経過を確認するもので準備を開始したが、本年度は進んでいない。この結果は最終的に難病指定提言への資料として用いることが見込まれる。ただし、長期経過中の合併症のうち最も問題となる患部の感染（蜂窩織炎）に関する調査研究を行った。蜂窩織炎の発症は夏季が約40%を占め有意に多く ($p<0.05$)、秋季に最も少なかった。ただ

し入院日数は季節間で差がなく、蜂窩織炎の重症度と発症季節には関連性がないと考えられた ($p=0.97$)。季節性に関する有意なデータが得られ、患者の日常のケアにおける重要な注意喚起の根拠になると考えられた。課題Bは、手術療法もしくはその他の治療法とのコンビネーションにおける硬化療法の役割と適応を再考するもので、国立成育医療研究センターの症例について、診断時期（出生前、直後、その後）における、治療、予後の差を導くことによって治療戦略の指針を作成すべく、147例の調査を行った。診断時期による明らかな治療戦略の違い ($p<0.001$)、予後の差 ($p<0.05$) が認められた。出生後発症例の方が、出生時以前の診断例より経過が良い傾向があることが示唆された。2021年以降学会発表を行うつつ、最終的には、新たに前向きな症例登録研究を行うことを計画している。課題Cは分担研究者平林が中心となり、2015年症例データベースを利用して新生児の頸部・胸部の気道周囲病変について、主に気道確保のタイミングと治療戦略ごとの成績・予後が検討された。その中で、胎児診断例では表在の症例でも気切の危険性を念頭におく必要があること、硬化療法も適応に注意する必要があること、治療の結果気切から離脱可能な症例も認められたが満足いく結果ではなく m-TOR 阻害薬など新たな治療法を検討する必要性があることが示唆された。いずれの課題も2022年5月の日本小児外科学会学術集会で報告すると同時に論文発表の予定である（結果未公表）。将来のガイドラインの参考資料となるべき研究成果となることが期待される。

3. ガイドライン改訂

2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の改訂については、木下義晶先生が統括委員長に就任して厚労科研秋田班において開始された。ガイドライン作成にあたっては、前回と同様に頸部・胸部リンパ管疾患に関する部分を本研究班分担者にて担当する。

ガイドライン作成委員会が編成され、改訂ガイドラインで採用するCQが2020年内に決定した。本臼井班リンパ管疾患チームでは4つのCQ「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？」「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？」「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？」「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？」を担当している。現在システマティック・レビューが終わり（資料5-1）、推奨文の確定作業中である。順調に進んでおり、2022年度内に出版される見込みである。

4. 重症度・難治性度基準の論文化

前研究班にて作成した難治性度・重症度基準についての validation の段階で停止しており本年度は新たな進捗はない。旧三村班データベースを用いての validation 作業に加えて、新たに上海第九人民医院における validation を進めることが決定しており、3年間の研究期間内に論文化したい。

5. 医療・社会への情報還元（HP 充実、シンポジウム開催）

令和3年10月に第4回小児リンパ管疾患シンポジウムをWEB開催（資料5-2）し、新しい治療薬、漢方薬についての最新情報や小児慢性特定疾患に関する説明など、主に患者・患者家族向けの内容で発信を行った。終了後にはさらにHPリンパ管疾患情報ステーション内よりシンポジウム講演の後日配信を1ヶ月間おこなった。本シンポジウムはメディアにも取り上げられ、日本医事新報に掲載されている（資料5-3）。

HPリンパ管疾患情報ステーション（<http://lymphangioma.net>）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現在ホームページアクセス数は76万件を超え、「リンパ管腫」「リンパ管奇形」「リンパ管」等のkeywordによる検索で常に上位に上がるwebページとして広く一般に利用されている。（下図）

新リンパ管疾患情報ステーションhome



今年度は、HP内に2021年10月に薬事承認された「シロリムス関連ページ」と、患

者さんの疑問に患者さんが体験談で答える「患者さん体験ページ」を新設した（資料5-4）。「患者さん体験ページ」については、誤情報が掲載されないように医療的な部分は医療従事者が事前にチェックをし、今後、質問・回答ともに患者さんに募集しながら内容の充実を図っていく。

一方、分担研究者小関は2021年10月1-3日に第17回日本血管腫血管奇形学会学術集会および第12回血管腫・血管奇形講習会を開催し、その中で市民公開講座を開催し情報発信を行った。

6. シロリムス治験への協力

前述のシロリムス治験（AMED小関班）は2017年10月に開始となり、2018年7月に予定数の患者エントリーが終了し、2019年秋に観察期間が終了し治験を無事終了した。11症例の52週間の検討にて病変縮小への有効性が証明されたため、2021年9月末に対象疾患の難治性リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）の適応拡大が承認された（ラパリムス錠（1mg）、ノーベルファーマ）。有害事象としてはGrade4以上の重篤なものはないが、Grade3としては、皮膚感染、肺炎、貧血、高トリグリセリド血症、腹部膨満、口内炎、急性肝炎、ざ瘡様皮膚炎、疼痛及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が、1、2例に認められ、また口内炎、ざ瘡様皮膚炎、下痢が半数以上に認められた。

また、小児患者が多い中本剤は錠剤であったため、顆粒剤の開発が進められ、2020年12月より治験（錠剤・顆粒剤の血管・リンパ管疾患に対する医師主導治験（SIVA））が開始されている。登録は済ん

でおり、解析終了後22年度中に薬事承認申請することを見込んでいる。また皮膚病変に対しては既に存在しているゲル剤の適応拡大が検討され、2021年12月より「脈管異常の皮膚病変に対するシロリムスゲルの多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較医師主導第II相治験」が開始されている。結果によっては、数年内に皮膚病変に対する適応拡大が見込まれる。

これらの研究に対しては、本研究班もデータベースを利用した患者リクルート、HP（リンパ管疾患情報ステーション参照）、シンポジウムにおける薬剤の説明等を通じて情報発信をしている。また本剤の使用開始に伴い、既存の治療法に加わる新たな治療戦略として整理していく必要が生じたため、新たな臨床研究の計画の検討を開始した（国立成育医療研究センター）。多施設共同の介入研究で、2022年4月の開始に向けて、臨床研究推進部と共同で準備を開始した（【Con_2021_115】）（資料5-5）。一つはシロリムスと硬化療法の単独比較、もう一つは併用療法のパイロット研究である。

7. その他

その他に胸部（横隔膜）のリンパ管の解剖学的異常のある疾患の症例報告を行い論文を出版した。（Mori et al. Surg Case Rep 2021, 7(1) 181. doi: 10.1186/s40792-021-01266-9.

またデータベースを用いた「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」につき引き続き投稿準備中である。また国立成育医療研究センター等に

て行われている特定臨床研究の「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」および「限局性リンパ管腫 (lymphangioma circumscriptum) に対する無水エタノール局注硬化療法のパイロット研究」も本研究にてサポートしている。

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た。前研究班では 8 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を行い、大きな臨床的課題であった「無症状の縦隔病変に対する治療の是非」「気管切開の適応」に関する論文報告など、いくつかの重要な成果を挙げた。

作年度よりリニューアルした本研究班では前研究班から引き続いて 1, 難病助成対象の拡大 (巨大リンパ管奇形に胸部を含む) へ向けてデータの蓄積、2, 症例調査研究、3, ガイドライン改訂 (厚労科研秋田班中心の改訂作業の胸部リンパ管疾患を担当) 4, 重症度・難治性度基準の論文化、5, 医療・社会への情報還元 (HP 充実、シンポジウム開催)、6, シロリムス治験への協力等を課題としている。

上記項目に 1, 4 は十分進んだとはいえないが、その他の課題は順調に進み、十分な成果を挙げた。2, 3 については来年度に完成すべく進められている。

一方、一般への情報発信の一環として、ホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」を拡充し、また昨年は新型コロナウイ

ルス蔓延に対応して中止を余儀なくされた「第 4 回小児リンパ管疾患シンポジウム」を WEB 会議形式で実施した。内容はシロリムス、漢方、医療費助成と日本の第一人者が講演を担当し、非常に有意義であったと評価が高かった。後日配信もおこなったが、患者・家族からの要求の声は高く、情報提供と交流ということにおいて非常に有意義であることが医療者・患者双方において確かめられているので、今後も継続して行われることとなっている。

今後も当初からの予定課題を達成していくことに加えて、あらたな臨床課題への挑戦として症例登録研究が計画されており、そのデータの詳細な解析から診療指針に関わる結果を導出できるよう進めて行きたい。また引き続き本研究の対象疾患を国に難病として指定されるべく提言を進めて行きたい。引き続きこの研究は学問的・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、リンパ管拡張症等) について、前研究班から引き継ぎ、ガイドラインの改定、データベース利用研究、HP/シンポジウムによる情報公開等、多角的に研究を進めている。3 年間の研究期間内達成する予定で選定された課題のため、2 年目に終了してはいないが順調に経過している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高橋正貴, 藤野明浩: 【出生前診断された小児外科疾患の鑑別と周産期管理】リンパ管腫・血管腫. 小児外科. (2021) 53(2): 211-217
- 2) 高橋正貴, 金森豊, 沓掛真衣, 山岸徳子, 古金遼也, 小林完, 森禎三郎, 狩野元宏, 米田光宏, 藤野明浩: 【必携!外傷と外科疾患への対応】ていねいな診療を必要とする疾患 頸部腫瘍 第4咽頭溝由来瘻孔. 小児内科. (2021) 53(2): 298-302
- 3) 藤野明浩: 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】リンパ管腫(リンパ管奇形). 小児外科 (2021) 53(3): 278-281
- 4) 藤野明浩: 【周産期診療の新しい方向性】小児外科疾患を抱えたAYA世代の妊娠・出産・産後の対応. 小児外科 (2021) 53(7):718-722
- 5) 藤野明浩:小児リンパ管疾患に対する最近の研究. 日本小児放射線学会雑誌 Jpn Soc Pediatr Radiol; (2021) 37(2): 121-126
- 6) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Noguchi K, Kanayama T, Tomita H, Aoki Y, Ohnishi H. Characterization of kaposiform lymphangiomatosis tissue-derived cells. *Pediatr Blood Cancer*. (2021) Apr 29:e29086.
- 7) Miyazaki T, Ozeki M, Sasai H, Ohnishi H. Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Int* (2021) 63(6):724-725.
- 8) Yasue S, Ozeki M, Endo S, Ishihara T, Nishiguchi-Kurimoto M, Jinnin M, Kawamura M, Seishima M, Ohnishi H. Validation of measurement scores for evaluating vascular anomaly skin lesions. *J Dermatol*. (2021) 48(7):993-998.
- 9) Mori T, Fujino A, Takahashi M, Furugane R, Kobayashi T, Kano M, Yoneda A, Kanamori Y, Suzuki R, Nishi K, Kamei K, Itamura M. Successful endoscopic surgical treatment of pleuroperitoneal communication in two infant cases *Surgicla Case Report*. (2021) 8. 7: 181-181
- 10) Nakamura F, Kato H, Ozeki M, Matsuo M. CT and MRI Findings of Focal Splenic Lesions and Ascites in Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *J Clin Imaging Sci* (2021) 14(11): 44.
- 11) Kuwabara Y, Ozeki M, Hira K, Fujisaki H, Ohnishi H. A case of sirolimus treatment of kaposiform hemangioendothelioma in the neck. *Pediatr Int* (in press)

2. 学会発表

- 1) 高橋正貴, 藤野明浩, 松岡健太郎, 野坂俊介, 宮坂実木子, 小関道夫, 黒田達夫, 上野滋, 義岡孝子, 出家享一, 梅澤明弘, 金森豊: リンパ管疾患の病理学的な嚢胞形態の検討. 第58回日本小児外科学会学術集会 横浜, 2021. 4. 28
- 2) 小関道夫: 乳児血管腫治療における Children Firstの実践. 第124回日本小児科学会学術集会, WEB. 2021. 4. 17
- 3) 小関道夫: リンパ管腫、血管腫. 第36回日本小児外科学会卒後教育セミナー, WEB, 2021. 5. 1
- 4) 平林 健, 斎藤 傑, 小林 完, 木村俊郎, 袴田健一: 頸部リンパ管腫気管切開症例の検討 最近の5例から得られた気道管理のピットフォール. 第58回日

- 日本小外科学会学術集会 横浜, オンデマンド 2021. 5. 14~5. 28
- 5) 高橋正貴, 森禎三郎, 藤野明浩, 西健太郎, 鈴木竜太郎, 亀井宏一, 古金遼也, 狩野元宏, 沓掛真衣, 小林完, 山岸徳子, 米田光宏, 金森豊: 乳幼児の横隔膜交通症に対するICG蛍光ナビゲーション手術の有用性. 第58回日本小児外科学会学術集会 横浜, オンデマンド 2021. 5. 14~5. 28
 - 6) 藤野明浩: 嚢胞状リンパ管奇形(リンパ管腫)の発生と進展に関する臨床的考察. 第45回日本リンパ学会, シンポジウム2「発生遺伝学と形態学からリンパ管異常症を診る」, WEB開催, 2021. 6. 4
 - 7) 小関道夫, 安江志保, 遠渡沙緒理, 清島真理子, 大西秀典: 乳児血管腫患者家族のQOL調査の妥当性検討および前方視的解析. 第45回日本小児皮膚科学会学術大会, 東京, 2021. 7. 4
 - 8) 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, 渡辺 稔彦, 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班(臼井班): 頭頸部リンパ管腫の診断と治療 頭頸部および縦隔に及ぶリンパ管腫に対する気管切開の適応について 全国調査結果から. 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術集会シンポジウム5・大阪, 2021. 7. 9
 - 9) 小関道夫: 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法(シンポジウム). 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会, 大阪, 2021. 7. 9
 - 10) 藤野明浩, 高橋正貴, 加藤源俊: 頭頸部リンパ管腫の診断と治療 リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形)の発生と治療. 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術集会シンポジウム5・大阪, 2021. 7. 9
 - 11) 藤野明浩: 講義7「リンパ管奇形」.(第17回日本血管腫血管奇形学会学術集会)第12回血管腫血管奇形講習会, 岐阜・WEB参加, 2021. 10. 2
 - 12) 小関道夫: 難治性血管腫血管奇形に対する新しい分子標的治療法「シロリムス」(市民公開講座). 第17回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 岐阜, 2021. 10. 3
 - 13) 小関道夫: 難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの有効性及び安全性を検討する多施設共同医師主導治験(SILA study). 第17回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 岐阜, 2021. 10. 3
 - 14) 小関道夫: 第12回血管腫・血管奇形の薬物療法. 血管腫血管奇形講習会. 岐阜, 2021. 10. 3
 - 15) Ozeki M: The research for complex lymphatic anomalies in Japan (LGDA Founder's Awards). LGDA/LMI International Conference on Complex Lymphatic Anomalies. 岐阜, 2021. 10. 3
 - 16) 小関道夫: 新しい治療薬・シロリムス療法について. 第4回小児リンパ管疾患シンポジウム, WEB, 2021. 10. 17
 - 17) 小関道夫: 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法(特別講演). 第2回JASMIN研究会, 東京, 2021. 10. 23
 - 18) 藤野明浩: 世界初の薬物療法 難治性リンパ管疾患の治療に新たな選択肢, ノーベルファーマ主催「難治性リンパ管疾患治療の最新動向に関するWebセミナー」, WEB開催, 2021. 10. 26
 - 19) 藤野明浩, 高橋正貴, 橋詰直樹, 小林完, 古金遼也, 森禎三郎, 狩野元宏, 渡辺栄一路, 米田光宏, 金森豊: リンパ管腫(嚢胞状リンパ奇形)の治療戦略とQOLに関する検討. 第31回日本小児外科QOL研究会 川崎, 2021. 11. 6

- 20) 小関道夫：難治性リンパ管疾患の病態と最新治療. 第83回日本臨床外科学会総会, WEB. 2021. 11. 19
- 21) 小関道夫：小児難治性リンパ管疾患に対するシロリムスへの期待(特別講演). 第63回日本小児血液がん学術集会, WEB. 2021. 11. 25
- 22) 小関道夫：Effects of sirolimus for localized intravascular coagulopathy of slow-flow vascular malformations. 第63回日本小児血液がん学術集会, WEB, 2021. 11. 25
- 23) 小関道夫：難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法(特別講演). 第3回小児リンパ勉強会, WEB, 2021. 12. 11

3. その他

- 1) 第4回小児リンパ管疾患シンポジウム開催 2021. 10. 17 WEB開催
- 2) HP：リンパ管疾患情報ステーション <http://lymphangioma.net> 「シロリムス関連ページ」、「患者さん体験ページ」新設
- 3) 世界初の薬物療法 難治性リンパ管疾患の治療に新たな選択肢, ノーベルファーマ主催「難治性リンパ管疾患治療の最新動向に関するWebセミナー」, WEB開催, 2021. 10. 26 講演

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

CQ31.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？

【文献検索とスクリーニング】

本 CQ に対して(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and 縦隔/AL and (気道疾患/TH or 呼吸/TA or 気管/TA or 気道/TA) and DT=1980:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト、(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND (mediastinum[TW] OR mediastinal[TW]) AND ("Respiratory Tract Diseases"[MH] OR airway[TW] OR respiratory[TW] OR Respiration[TW] OR breath[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])、("lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "lymphatic abnormalities":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("mediastinum":ti,ab,kw or "mediastinal":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("respiration":ti,ab,kw or "airway" or "respiration" or "breath" (Word variations have been searched)) and (Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)) の検索式により、邦文 169 篇、欧文 278 篇 (PubMed 277 篇、Cochrane 1 篇) の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 8 篇の邦文、33 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は Randomized controlled study を 1 篇認めたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。ただし、RCT や症例集積も、本 CQ を直接分析している論文は無く、縦隔にも病変があり、かつ気道狭窄を生じている報告は、症例集積の一部症例と症例報告が多くを占めていた。したがって、本 CQ に対する SR まとめ文の検討においては、邦文 4 篇、欧文 20 篇それぞれの症例報告における結果、考察を統合した。エビデンスには乏しいが、推奨文を作成するのに有用と判断された文献をレビューデータとして記載した。

【症例集積および症例報告の評価】

文献スクリーニングにより、縦隔内のリンパ管奇形に対する各治療の有効性に関する記述内容をまとめた。ただし、硬化療法が外科的治療の前後や術中に行われているといった、複数の治療を組み合わせている報告が多数認められ、単独での治療成績を報告した文献は、特に硬化療法において少なかった。また、無治療経過観察、硬化療法、外科的治療を直接比較した文献はなかった。

縦隔病変のみに限って分析している論文は少なく、その多くは他の領域を含む病変であった。さらに、縦隔内でも前縦隔や上縦隔など異なる部位を区別せず検討されている論文も見受けられた。また、縦隔病変を含めても、他の領域と区別せず検討されているために、縦隔症例に関して検討ができない症例は除外した。さらに、これらの文献の中で、気道狭窄を生じている報告は一層限られていた。

嚢胞型や海綿状、混合型といったリンパ管奇形の性状の違いやその定義、治療基準 (手術や硬化療法の適応、硬化療法の薬剤の種類や使用方法、投与回数など)、治療時期なども文献によってばらつきがあり、それぞれを区別して検討した文献はほとんどなかった。以上の点を踏まえて検討した結果、縦隔リンパ管奇形に対する治療は、外科的治療、穿刺ドレナージ、硬化療法 (OK-432、ブレオマイシン、ドキシサイクリン、エチブロック、無水エタノールなど)、内科的治療 (漢方薬、ステロイド) などであり、無治療経過観察している報告も見られた。これらのうちで比較的多数の症例について検討されているのが外科的治療と硬化療法であった。漢方やステロイド等の内科的治療については、わずかな症例報告のみであったため、主に外科的治療と硬化療法の症例報告例についてまとめたものを以下に述べる。

以下治療法別に述べる。

外科的治療に関して

縦隔内のリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対する外科的治療の有効性に対する評価は、以下のような視点で行われていることが判明した。

①治療効果 (病変の縮小率、症状)

②合併症

これらの視点をもとに対象となる文献をまとめた。

外科的治療は、病変に対して全摘、亜全摘あるいは部分切除を施行した症例が報告されていた。また、気道狭窄をきたすため気道確保のために気管切開を施行している症例を認めたため、それらについても検討した。

ただし、患者背景や手術の術式による治療効果や合併症の違いを検証した論文はほとんど認めなかった。そのため、外科的治療の有効性を評価する上では、このような患者背景や治療の内容の違いがあることを考慮しなければならない。

① 治療効果 (病変の縮小率や症状の改善に関して)

縦隔内のリンパ管奇形に対して外科的治療を行った報告は 58 例あり 18, 19, 22, 94, 98, 100, 101, 102, 107, 111, 90, 92, 93,

95, 旧 103, 旧 105, 旧 106, 旧 108, 旧 112, 旧 113, 旧 115、その中で気道狭窄を生じている症例に対して外科的治療を行った報告が確認できたのは 14 例であった 18, 22, 94, 98, 旧 100, 旧 101, 旧 102, 旧 107, 旧 111。それらの性状は嚢胞性病変（多発嚢胞性病変を含む）や混合型であった。また、その多くが複数回に及ぶ切除術を行ったり、硬化療法を組み合わせられていた 18, 22, 98, 旧 100, 旧 101, 旧 111。切除範囲については、最終的に全摘（亜全摘含む）されている、あるいは、再発なしといった記載が、14 例中 10 例に確認された。ただし、術後のフォロー期間が数か月～10 年程度と幅があり、留意する必要がある。

症状は、気道狭窄を生じている症例のため、呼吸障害（呼吸困難、咳嗽、喘鳴など含む）を発症していたが、切除により改善や消失したとの報告が 14 例中 12 例に確認された 18, 22, 94, 98, 旧 100, 旧 101, 旧 102, 旧 107。ただし、部分切除後に、再増大による気道狭窄や、残存病変からの出血や感染を発症した症例も認めている 22, 旧 111。

Park らは、気道狭窄についての言及はないものの、12 例の縦隔のリンパ管奇形に対し外科的治療を行った報告をしている旧 108。その内 7 例は呼吸困難を認めた。3 例は無症状であったが、病変の増大傾向にて手術適応としてした。4 名の患者（33%）は、初回手術後平均 3.6 年で計 5 回の再発を認めたが、全例再切除で寛解を得たとしている。周術期死亡例は認めず、過去の症例を合わせた計 25 例の検討では、手術による Over-all survival は検討期間 11.5 年で健常者の生存率と差は見られないとしている。

② 合併症

縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形に対して外科的治療を施行した場合の合併症は、横隔神経損傷 2 例、リンパ漏（乳び胸）4 例、縦隔炎 1 例などが認められた 18, 旧 101, 旧 107。

Simone らは、気道狭窄について言及はないものの、縦隔病変を含む 12 症例に対して 6 例に外科処置が必要であったが、4 例に手術による合併症を生じ、その内 3 例に長期的な神経障害を認めたとしている旧 115。また、全体のうちで 15% に気管切開管理が必要であったとしている。92% の症例で完全寛解またはほぼ完全寛解を認めたが、縦隔病変の外科治療は高頻度に合併症を引き起こすことを理由として、気道狭窄を生じている、または生じるリスクがある場合のみに適応とすべきであると論じている。

・硬化療法に関して

硬化療法で用いられた薬剤は、OK-432、プレオマイシン、ドキシサイクリン、エチブロック、無水エタノール、1%ポリドカノールなどと多岐に渡っていた。縦隔リンパ管奇形の硬化療法において薬剤の種類による有効性の違いや各薬剤の投与方法や投与回数などを検証した論文は認めなかった。

硬化療法の有効性を評価する上では患者背景やこのような治療内容の違いを考慮しなければならない。本 CQ を考察するにあたり、特にリンパ管奇形の組織型の違い、硬化療法の薬剤の違いにより分別はしなかった。

気道狭窄を生じている縦隔リンパ管奇形に対して硬化療法を施行した文献は 8 件で 14 例あった 18, 22, 98, 99, 旧 104, 旧 109, 旧 111, 旧 113。ほぼ全て症例報告ではあるが、その中で最も多く報告されている薬剤は OK-432 であった。

OK-432 による硬化療法が行われたものは 9 例あり、そのほとんどが外科的治療と組み合わせた症例であったため、単独での治療効果に言及することは困難であったが、5 例で縮小が得られ、5 例で症状が改善していた 18, 22, 98, 旧 111, 旧 113。ただし、どの程度の縮小が得られたのかは明らかでない。

気道狭窄について言及されていないものの、Smith らは縦隔の 16 例に対して OK-432 による局所注入を行い、13 例（81%）で 60% 以上の縮小効果を得られたと報告している 16。また、組織型による治療反応性についても述べており、Macrocytic では有効例（完全またはほぼ完全寛解）が 94%、Mixed では 63%、Microcystic では 0% であったと報告しており、Macrocytic な病変に対しては OK-432 による治療が良い適応となるとしている。気道狭窄という観点ではないが、過去の文献の検討と合わせて OK-432 による治療は外科的切除よりも有効性が高く、また重大な合併症も少ないと論じている。

プレオマイシンによる硬化療法が行われたものは 2 例報告があったが、病変の縮小や症状の改善が得られたとの記載は確認できなかった 99, 旧 111。Usui らは、縦隔病変に言及してはいないものの、気道周囲に認めるリンパ管奇形 11 例について、内視鏡下にプレオマイシンの局所注射を施行した報告をしている 267。治療回数は 1-4 回と症例により異なるものの、縮小率は不明だが全例で縮小が得られ、症状のあった 10 例全てで呼吸サポートが不要、あるいは、気管切開を離脱し、治療に関連した重篤な合併症はなかったと報告している。

ドキシサイクリンによる硬化療法が行われた報告は 2 例のみであった 18, 22。いずれも手術前後に使用されており、単独での治療効果を判定するのは困難であった。

合併症については、気道周囲の病変に対して OK-432 やプレオマイシンを用いた硬化療法を施行したところ、処置後に周囲病変の腫脹により気道狭窄をきたしやすかったため注意を要するとの報告を複数認めた 22, 99, 旧 109, 旧 113。

・気道確保について

縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形に対して外科的治療や硬化療法などの治療を施行した19例中、処置前や複数の処置の最中などに気管切開や気管内挿管を施行した症例は16例（84%）に及んでおり、高率で何らかの気道確保の処置が行われていた18、22、94、98、99、旧100、旧101、旧102、旧104、旧107、旧111、旧113。

Uenoらは、国内の全国調査で縦隔にあるリンパ管奇形の治療法や成績についてまとめている19。全84例中、気管切開を必要とした20例全ての患者において病変が気道に接触していたが、気管切開を必要としなかった患者64例で見ると、病変が気管に接触していた症例は34例（約55%）であった。縦隔病変が気道に接触している範囲が広くなるにつれて、気管切開の必要性が高くなる傾向があると述べており、気道狭窄をきたす可能性がある場合、早期に気管切開やEXITなどによる気道確保を考慮すべきとしている。一方、22らは、気管切開を施行しても、縦隔病変が気切部より末梢の気道を圧迫する症例においては、気切が有効でないことがあり注意を要するとも述べている。

【まとめ】

以上から、「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？」というCQを考察するにあたり、その治療法についての検討を行ったが、エビデンスの高い文献はなかった。外科的治療や硬化療法について少数ながら症例報告でその効果について言及しているものが散見されるに限られている上、両者を組み合わせた治療法が多く見受けられた。また、外科的治療と硬化療法、あるいは他の治療法とを比較した文献はなく、その優劣明らかでない。

外科的治療に関しては、全摘や亜全摘を行った症例報告が比較の見受けられ、病変の縮小や症状の改善に至っていたが、重篤な合併症も報告されている。一方、硬化療法については、OK-432を中心に様々な薬剤が使用されているが、いずれも症例報告にとどまっていた。その治療効果については、縮小が得られたとする報告もあるが、気道周囲に縦隔病変がある場合は、処置後の気道狭窄を助長する報告も認められた。

また、それら治療の前後では呼吸障害の出現に留意して気道確保（気管内挿管や気管切開）の適応を常に検討することが必要である。ただし、縦隔病変の場合、末梢の気道を圧迫する症例もあるため注意を要する。

以上より、治療としては外科的治療あるいは硬化療法を選択、もしくは両方を組み合わせているが、その優先順位や他の治療法との優位性を示すことはできず、現状は個々の状況により治療法を選択していた。その有効性や安全性について、具体的な数値をもとに提示することは困難であり、本CQの治療法の検討には今後RCTなどのデザインでの検証が必要と思われた。

CQ32. 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、乳児期から治療を行うべきか？行う場合はどの治療が望ましいか？

【文献検索とスクリーニング】

本 CQ に対して(((((((リンパ管腫/TH or リンパ管腫/AL) or (リンパ管奇形/TA) or ("lymphatic malformation"/TA)) and ((頸部/TH or 頭頸部腫瘍/TH) or (気道/TA)))) and (DT=1980:2020 and PT=会議録除く)) and (SH=治療的利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法)) or ((((((リンパ管腫/TH or リンパ管腫/AL) or (リンパ管奇形/TA) or ("lymphatic malformation"/TA)) and ((頸部/TH or 頭頸部腫瘍/TH) or (気道/TA)))) and (DT=1980:2020 and PT=会議録除く)) and ((治療/TH or 治療/AL)))) and (新生児/AL or 乳児/AL), (("lymphatic abnormalities"[MeSH Terms] OR "lymphangioma"[Text Word] OR "lymphatic malformation"[Text Word] OR "lymphatic vessels/abnormalities"[MeSH Terms]) AND ("neck"[Text Word] OR "neck injuries"[MeSH Terms]) AND "therapy"[MeSH Subheading] AND ("systematic"[Filter] OR "Meta-Analysis"[Publication Type])) OR (("lymphatic abnormalities"[MeSH Terms] OR "lymphangioma"[Text Word] OR "lymphatic malformation"[Text Word] OR "lymphatic vessels/abnormalities"[MeSH Terms]) AND ("neck"[Text Word] OR "neck injuries"[MeSH Terms]) AND "therapy"[MeSH Subheading] AND ("epidemiologic studies"[MeSH Terms] OR "treatment outcome"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "Epidemiologic Methods"[MeSH Terms])) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language]) AND 1980/01/01:2020/12/31[Date - Publication]の検索式により、邦文 113 篇、欧文 235 篇（PubMed 230 篇、Cochrane 5 篇）の文献が検索され、これらに対して 1 次スクリーニングを行い、20 篇の邦文、93 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングで対象文献となった。その中で、本 CQ について言及された文献は 8 篇の邦文、54 篇の欧文であった。その内訳は Systematic Review (SR) を 1 篇、Randomized controlled study (RCT) を 1 篇、Prospective Study (PS) を 3 篇、後ろ向きコホート研究を 4 篇、横断研究を 2 篇認めたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。したがって、本 CQ に対する推奨文の検討においては、これら SR、RCT、PS、後ろ向きコホート研究、横断研究、症例集積より成る 2 篇の邦文、19 篇の欧文の結果、考察を統合した。エビデンスには乏しいが、推奨文を作成するのに有用と判断された文献をレビューデータとして記載した。

【症例集積の評価】

Adams MT ら 1) の SR で個人データが判明している 277 例中 13 例が死亡している（死亡率 4.7%）。本 SR では頭頸部全体でのリンパ管奇形について検討されているため、気道周囲に存在するリンパ管奇形についてのみ検討されたものではなく、本 CQ の回答としての適合性は不完全である。しかしながら、13 例全例が 1 歳未満で死亡しており、気道閉塞、声帯麻痺による誤嚥等、気道の機能障害による死亡と判断されるものが 8 例、侵襲的治療合併症による死亡と判断されるものが少なくとも 1 例含まれていることから、乳児期に何らかの治療介入を推奨するデータになりうる。文献スクリーニングにより、頸部の気道周囲のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対し行われている治療法は、以下のとおりであった。

- ・硬化療法
- ・外科的治療
- ・内科的治療

それぞれの治療法についての概要、治療効果、合併症について述べる。

硬化療法

概要：今回の文献検索で用いられた硬化剤は、OK-432、プレオマイシン、エタノール、ドキシサイクリン、STS (Sodium Tetradecyl Sulfate)、フィブリン糊など多岐に渡るが、中でも OK-432 およびプレオマイシンもしくはそれらの併用を行った文献が多い。ただし、頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形のみに限って分析している論文はわずかであり、多くは頸部だけでなく頭部～顔面や全身の他の領域を含んで検討されているか、嚢胞型や混合型といった性状の異なるリンパ管奇形を含めて報告していた。また、この点に加えて、海綿状の定義や硬化療法の治療基準（使用方法や投与回数など）などは文献によって一定であるとは言い難く、硬化療法の有効性を評価する上でこれら対象の背景に違いがあることは考慮しなければならない。なお硬化療法は主に病変に対する経皮的アプローチが選択されるが、近年では経皮的アプローチが難しい気道周囲の深部組織（傍咽頭や後咽頭など）の病変に対し、経口的に喉頭鏡や内視鏡で観察下に硬化剤を注入する方法も報告されている。

治療効果：

病変の縮小率に言及した文献では、①Excellent もしくは Complete(90%以上の縮小)、②good もしくは substantial (50%以上、90%未満の縮小)、③fair もしくは intermediate (20%以上、50%未満の縮小)、④poor もしくは none (20%未満の縮小) の 4 段階に分類評価しているものが多く見られた。気道周辺に病変が存在し、気道狭窄症状を来した症例に対する硬化療法の病変縮小率について記載のあ

る報告は複数散見された。Ravindranathan H ら 2) によると頸部～顔面のリンパ管奇形 5 例（生後 4 ヶ月～19 ヶ月）全例に対して OK-432（2 例では fibrovein 添加）による硬化療法を施行し、good: 1 例(20%)（嚢胞性）、partial: 1 例(20%)（海綿状）、poor: 3 例(60%)（海綿状 2 例（気管切開へ）、嚢胞性 1 例（外科的切除で good へ））と報告している。ただし、Good、partial、poor の評価基準についての記載はない。

小河ら 3) は、頸部リンパ管奇形に対して OK-432 硬化療法を施行した 9 例を報告しているが、うち 8 例(88.9%)は病変がほぼ消失し著効、1 例も 50%以上縮小の有効と評価されている。著効の 8 例中 1 例は混合型、7 例は嚢胞性。有効の 1 例は混合型であった。（年齢は幼児 5 例、学童 2 例、成人 2 例）

Nahra D ら 4) は頭頸部のリンパ管奇形 11 例（嚢胞性 7 例、嚢胞性と海綿状の混合型 4 例。2 生日～生後 21 ヶ月）に対して、ドキシサイクリンによる硬化療法（うち 3 例は後に外科的切除併用）を施行し、嚢胞性 7 例全例で excellent: 5 例(全体の 45.5%)、satisfactory: 2 例(全体の 18.2%)。混合型 4 例は poor: 4 例(全体の 36.4%)（混合型全例）と報告している。特に混合型 4 例中 3 例は出生後早期に気管内挿管を要し、挿管下に硬化療法を施行されているが、いずれも効果は poor であり、1 例は外科的切除の追加、別の 1 例は外科的切除を検討中である。

症状の改善に関して、治療後に気道狭窄症状、嚥下困難症状の変化について報告している文献は散見された。

Leung M ら 5) の頭頸部のリンパ管奇形 8 例、静脈奇形 5 例（生後 2 ヶ月～11 歳）に関する報告では、治療前の症状として、腫瘤や腫脹（10 例(77%)）、出血後疼痛（2 例(15%)）、皮膚の変色（青）（1 例(8%)）、上気道閉塞症状（6 例(46%)）、摂食障害（1 例(8%)）を認めたと、いずれにも硬化療法（リンパ管奇形にはドキシサイクリン、静脈奇形には STS foam）を施行して改善している。

Nahra D ら 4) は頭頸部のリンパ管奇形 11 例（嚢胞性 7 例、嚢胞性と海綿状の混合型 4 例。2 生日～生後 21 ヶ月）のうち、混合型 4 例中 3 例で出生後早期に呼吸障害を来し、気管挿管管理を行ったが、ドキシサイクリンによる硬化療法を（1～3 回（中央値 1.6 回））施行して、全例抜管したと報告している。

合併症：

気道周辺領域の治療に伴う合併症として、多くの文献で発熱、局所の腫脹や疼痛、嚢胞内出血、感染といった硬化療法に伴う一過性の合併症が報告されているほか、気道狭窄・閉塞による呼吸障害、神経麻痺といった頭頸部病変に対する治療の影響によると思われる合併症も散見されている。小河ら 3) は 1 歳 5 ヶ月の頸部嚢胞性リンパ管奇形に対する OK-432 硬化療法にて気道浮腫を来し、治療後 3 日間の気管挿管を要した症例を報告しており、低年齢（特に 2 歳未満）での気道周辺への硬化療法は注意を要すると述べている。

硬化剤による合併症として、Cahill AM ら 6) はドキシサイクリン、STS、無水エタノールによる治療を行い、ドキシサイクリン投与後の溶血性貧血 2 例、低血糖+代謝性アシドーシスの新生児 3 例、無水エタノール注入中の低血圧、ドキシサイクリン漏出による表皮剝離等の早期合併症に加え、ホルネル徴候、一過性左口唇減弱、右顔面神経麻痺、一過性左横隔膜神経麻痺の晩期合併症を経験したと報告している。エタノール局注による治療で永続的な声帯麻痺 7)、OK-432 による重篤な合併症の報告として肺塞栓による死亡例 8)、ブレオマイシン治療後に肺合併症による死亡例 9)、10)、ブレオマイシンによる白血球減少例 11) の報告がある。

外科的治療

概要：気道周囲の病変に限定していないが、Adams MT ら 1) の SR で個人データが判明している頭頸部リンパ管腫 277 例のうち外科的切除が 39%、外科的切除+他の治療法が 20% であり、半数以上の例で外科的切除(+他の治療法)を選択している。ただし硬化療法や内科的治療の後に施行されている報告も散見される。

治療効果：Bonilla-Velez J ら 12) によると外科的切除のみを行った頭頸部リンパ管腫 63 例(De Serres Stage I 30 例、II 23 例、III 8 例、IV 1 例、V 1 例)のうち、初回手術後に完全消失が 59 例、部分消失が 4 例であった。長期的には 90.5%が初回手術で CR(complete reaction)、4.8%が複数回の手術で CR を得られた。再発や残存病変のために再手術が必要となるリスクは、Stage IV or V および術後初回フォロー時の病変残存を挙げている。また Wang S ら 13) は 128 例の頭頸部リンパ管腫のうち 87 例に全切除、41 例に部分切除を行い、completely controlled 47 例(36.7%)、Almost completely controlled 44 例(34.4%)、partially controlled 36 例(28.1%)の良好な成績を報告している。その中でも嚢胞性病変の方が海綿状病変より成績が良く合併症も少なく治療反応が良いとしている。

合併症：前述の Bonilla-Velez J ら 12) の報告では 63 例中合併症なし 52 例(82.5%)、神経障害 4 例(6.3%)、感染 1 例(1.6%)、血腫 6 例(9.5%)としている。また Wang S ら 13) は合併症発生率を 13.8%(17 例/128 例)としている。その内訳は死亡 1 例、リンパ漏・血腫 6 例、一過性顔面神経麻痺 2 例、呼吸困難 3 例、感染 1 例、一過性反回神経麻痺 3 例、食事困難 1 例であった。

内科的治療

概要：全体的に内科的治療が行われている文献は少ない。今回の文献検索で用いられた内科的治療としては薬物が主であった。用いられた薬物はシルデナフィル 14)、15)、越婢加朮湯 16)、シロリムス 17)-19)であった。ただしこれらはいずれも薬物単体で用いられている症例はほとんどなく、外科的治療や硬化療法、他の薬物と併用されている症例が多い。また以下の治療効果・合併症の記述は乳児期の気道周囲の病変に限定しているものではないことに注意が必要である。

治療効果：これらの薬物のうち、治療効果として著明な縮小・評価 PR(partial reaction)以上・症状の改善のうちいずれかが認められた症例はシロリムスにおいて 19 例中 4 例 17)、20 例中 10 例 18)、7 例中 6 例 19)であった。同様にシルデナフィルでは 21 例中 9 例 14)、5 例中 4 例 15)であった。越婢加朮湯では 10 例中 6 例で 50%以上の縮小率を認めた 16)。

合併症：シロリムスでは湿疹、口内炎、脂質異常症、嘔気、関節痛、蜂窩織炎、肺炎、腫瘍内出血 17)-19)、シルデナフィルでは下痢、出血、感染があった 14)、15)。

硬化療法と外科的治療の比較

Adams MT ら 1) の頭頸部リンパ管奇形に関する SR によると、頭頸部リンパ管奇形に対する硬化療法による神経損傷合併率は 1 例/123 例中 (0.8%)、術後感染合併率も 1 例/123 例中 (0.8%) であった。一方、手術による神経損傷合併率は 12 例/118 例中 (10.2%)、術後感染合併率は 7 例/118 例中 (5.9%) であったことから、硬化療法が手術治療に比較して合併症発症率が低いと判断できる。

一方、Balakrishnan K ら 20) の頭頸部リンパ管腫 174 例の後ろ向きコホート研究では初回治療における外科的治療群と硬化療法群の成績を比較している。1 年以内に追加治療を必要としなかった結果を 1st アウトカムとして評価、CDS(Cologne Disease Score)の変化を 2nd アウトカムとして評価しており、1st アウトカムは外科的治療群 75.3%、硬化療法群 83.6%で有意差なし、2nd アウトカムでも 2 群間に有意差は認めず、初回治療における手術治療と硬化療法は、初回治療後の追加治療の必要性において有意差なしという結論であった。

また Olímpio Hde O ら 21) の 29 例(うち頭頸部 28 例)の横断研究では嚢胞性リンパ管腫のほとんどの患者は、治療が外科的治療であるか硬化療法を伴うかにかかわらず、最初の治療後に完全な消失は得られにくい。病変の完全消失を達成するには、複数の治療あるいは手術と硬化療法を組み合わせる必要があるとしている。

【まとめ】

『CQ32. 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、乳児期から治療を行うべきか? 行う場合はどの治療が望ましいか?』という CQ を考察するにあたり、その治療法や開始時期についての検討を行った。乳児期の気道周囲のリンパ管奇形による呼吸障害等のリスクを述べた文献も散見され、リスクが高い場合や症状が出現した場合には乳児期においても治療介入は必要であると考えられる。その治療法は主に硬化療法、外科的治療、内科的治療があるが、これらのうち内科的治療のみでの改善は難しく、硬化療法もしくは外科的治療に併せて内科的治療を進めることが推奨される。硬化療法と外科的治療の比較ではその成績の優劣を示す高いエビデンスレベルを有する文献は存在しない。ただし Adams MT ら 1) の SR では硬化療法が手術治療に比較して合併症発症率が低いと判断できるため、より低侵襲な硬化療法からの介入が推奨される。ただし硬化療法は病型によりその有効性に多少の差があり、海綿状や混合型の場合には嚢胞性と比較して、有効性が劣る報告がみられる。また、気道周囲の病変に対する硬化療法では病変の反応性腫大による気道狭窄症状増悪のリスクがある。特に 2 歳未満では呼吸障害を合併するリスクが高いことから、乳児期の気道周囲病変に対する硬化療法では気道確保ならびに呼吸管理のための十分な準備を行ったうえで治療にあたる必要がある。

文献

1. Adams MT, Saltzman B, Perkins. Head and neck lymphatic malformation treatment: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 147(4) 627-39
2. Ravindranathan H, Gillis J, Lord. Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *Pediatr Crit Care Med* 2008 9(3) 304-9
3. 小河 孝夫, 柴山 将之, 清水 猛史. 頸部リンパ管腫症例の臨床的検討 OK-432 局注療法を中心として. *耳鼻咽喉科臨床* 2010 103(3) 249-255
4. Nehra D, Jacobson L, Bames P, Mallory B, Albanese CT, Sylvester. Doxycycline sclerotherapy as primary treatment of head and neck lymphatic malformations in children. *J Pediatr Surg* 2008 43(3) 451-60

5. Leung M, Leung L, Fung D, Poon WL, Liu C, Chung K, Tang P, Tse S, Fan TW, Chao N, Liu. Management of the low-flow head and neck vascular malformations in children: the sclerotherapy protocol. *Eur J Pediatr Surg* 2014 24(1) 97-101
6. Cahill AM, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N, Hedrick H, Jacobs I, Low. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg* 2011 46(11) 2083-95
7. Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS, Azizkhan. Noninterventional treatment of selected head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg* 2008 43(5) 869-73
8. Hogeling M, Adams S, Law J, Wargon. Lymphatic malformations: clinical course and management in 64 cases. *Australas J Dermatol* 2011 52(3) 186-90
9. Acevedo JL, Shah RK, Brietzke. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 138(4) 418-24
10. Kim KH, Sung MW, Roh JL, Han. Sclerotherapy for congenital lesions in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 131(3) 307-16
11. Niramis R, Watanatitan S, Rattanasuwan. Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients. *Eur J Pediatr Surg* 2010 20(3) 178-82
12. Bonilla-Velez J, Moore BP, Cleves MA, Buckmiller L, Richter GT. Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020 134 110013
13. Wang S, Du J, Liu Y, Zhang J, Ge W, Zhang Y, Guo Y, Li Y, Zhang X, Li X, Yu Y, Jin Y, He Y, Shi J, Tai J, Ni X. Clinical analysis of surgical treatment for head and neck lymphatic malformations in children: a series of 128 cases. *Acta Otolaryngol* 2019 139(8) 713-719
14. Wang S, Zhang J, Ge W, Liu Y, Guo Y, Liu Y, Wang N, He Y, Tai J, Ni X. Efficacy and safety of oral sildenafil in treatment of pediatric head and neck lymphatic malformations. *Acta Otolaryngol* 2017 137(6) 674-678
15. 臼井 秀仁, 新開 真人, 新保 裕子, 武 浩志, 北河 徳彦, 望月 響子, 益田 宗孝. 頸部リンパ管腫に対するシルデナフィル製剤の使用と作用機序解明に関する研究. *こども医療センター医学誌* 2015 44(3) 150-155
16. Goto Y, Yamashita M, Kakuta K, Mahchino K, Ogata S, Mimori K, Shimizu H, Tanaka H. A single institution experience of Eppikajutsuto for the treatment of lymphatic malformations in children. *J Pediatr Surg* 2019 54(12) 2617-2620
17. Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Itrace AL, Padua H, Trenor CC 3rd. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope* 2018 128(1) 269-276
18. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis* 2019 14(1) 141
19. Triana P, Miguel M, Díaz M, Cabrera M, López Gutiérrez JC. Oral Sirolimus: An Option in the Management of Neonates with Life-Threatening Upper Airway Lymphatic Malformations. *Lymphat Res Biol* 2019 17(5) 504-511
20. Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, Magit AE, Perkins JA. Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014 140(1) 41-5
21. Olímpio Hde O, Bustorff-Silva J, Oliveira Filho AG, Araujo KC. Cross-sectional study comparing different therapeutic modalities for cystic lymphangiomas in children. *Clinics (Sao Paulo)* 2014 69(8) 505-8

CQ34. 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？』

＜文献検索とスクリーニング＞

本 CQ に対して、chylorthorax/therapy[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[Title/Abstract] OR "neonat"[Text Word] OR "newborn"[Text Word]) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language]) AND 1980/01/01:2020/12/31[Date - Publication]、((((乳び胸/AL or 乳糜胸/TA) and (((外科手術/TH or 外科/AL)) or (手術/TA))) and (新生児/AL)) or ((乳び胸/AL or 乳糜胸/TA) and (新生児/AL) and (((リンパ管造影/TH or リンパ管造影/AL)) or (インターベンショナルラジオグラフィ/TH) or (リンパ管塞栓/AL)))) and (DT=1980:2020 and PT=会議録除く) の検索式で、邦文 127 篇、欧文 351 篇 (PubMed 349 篇、Cochrane 2 篇) の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 8 篇の邦文、27 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その中に外科的治療を検討項目としたシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、エビデンスには乏しいが、推奨文を作成するのに有用と判断されたそれぞれの症例集積における結果、考察を統合した。

＜観察研究（症例集積）の評価＞

新生児期の乳び胸水に対する外科治療の有効性に対する文献の評価は、治療効果 response、合併症 complication を視点として行った。

☆検討結果

①治療効果 response

新生児期の乳び胸に対する外科治療は、MCT (Middle Chain Triglyceride) ミルクでの栄養療法や完全静脈栄養、オクトレオチド投与などの内科的治療に加え、胸腔ドレナージを施行しても治療効果が不十分である症例において施行されている。

今回の文献検索において挙げられた外科的介入方法は、OK-432 投与、フィブリン胸腔内注入、ポピドニョード投与による胸膜癒着療法などのほかに胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどがあり、胎児期から指摘されているものでは胸腔羊水腔シャントを施行された症例も認められた。また、開胸による胸管結紮に加え、胸腔鏡下での胸管結紮、フィブリン胸腔内塗布、胸膜クリッピング 1) などの低侵襲治療を施行された症例が報告されている。近年では新生児期でも鼠径リンパ節からのリンパ管造影、リンパ管塞栓術が施行されており、改善した報告がみられているが成功例は全て後天性の乳糜胸水であり、先天性リンパ管形成異常症での有効性は低いものと推測される 2), 3)。

外科治療にすむ前段階に行われた治療、期間は一定ではない。また、外科手術後に発生した乳び胸水と先天的な乳び胸症例があり、有効性を判定する上で、多様な背景を持つことを考慮する必要がある。

外科治療を受けた症例で、乳び胸水の消失、呼吸器症状の改善、人工呼吸器からの離脱が可能となった症例が報告されている 4), 5)。また、再発、再燃を認めていないこともポイントと考えられた 4)-7)。Cleveland K ら 8) は Total Parenteral Nutrition (完全静脈栄養: 以下 TPN)、オクトレオチド、利尿剤投与などの保存的療法を最大とし、反応不良例の内、保存加療を続けた群 5 例では死亡率 80%、手術加療を追加した 4 例は死亡率 0% と、死亡率の減少に手術加療が寄与していると述べている。Church ら 9) は乳糜胸水に対して外科手術介入が必要であった症例は、最初の 24hr のドレナージ量が >20 cm³/kg/day、リンパ球数 1000 cells/uL が将来外科手術を要する規定因子として挙げている。Buttiker ら 10) が示した小児乳び胸治療のガイドラインでは TPN などの保存療法は 3 週間程度続ける価値はあるが、それ以上は栄養障害や易感染、肝障害などのリスクもあり続けるべきでないとしているが、加地らは外科的治療の有効性や成功率が不明であるだけに、保存療法の治療期間を明確に設けることは困難と述べている 11)。

なお、胎児期に診断された先天性の症例では、胸腔穿刺や胸腔羊水腔シャントなどの胎児治療を積極的に行うことで、出生時の Apgar スコアの改善、呼吸管理期間の短縮、敗血症や血栓症合併率を低下することが示されている 12)。

②合併症 complication

硬化剤による合併症として、OK-432 投与による発熱、炎症反応上昇のほか、肺膿瘍、肋間神経損傷によると思われる一過性的上腹部弛緩、突出を認めた症例の報告があった。また、胸腔腹腔シャント術を行った症例において腹腔側からの乳びの漏出を認めているが、致命的合併症などの報告はなかった。リンパ管塞栓術では塞栓物質が肺動脈を塞栓した症例を 1 例に認めている 3)。

☆制限事項

報告されているほとんどの症例で保存的加療での治療効果が得られない場合に外科治療が行われていた。したがって、本 CQ における検討結果は保存的加療が行われた状態での外科的治療の有効性を検討したデータであることが前提である。

<まとめ>

新生児期の乳び胸水に対する積極的な外科介入の有効性に関して、治療効果、合併症という視点から文献の検討を行ったが、エビデンスレベルの高い客観的な研究はみられなかった。報告されているほとんどの症例で保存的加療での治療効果が得られない場合に外科治療が行われていた。したがって、外科治療と他の治療法との比較は困難であり、外科治療前の保存的加療の期間についても十分検討されたとはいえない。しかしながら3週間を保存的治療の1つの区切りとしてそれ以降の外科的介入を提案している文献があった。

以上より、新生児期における乳び胸水に対する外科的介入は、有効である場合もあるが、現時点では他の治療法で改善しない際に検討されるべき治療法という位置づけとし、「保存的療法が無効な新生児期の乳び胸水に対して胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャント、リンパ管造影などの外科的介入は有効なことがある。」を推奨文とした。

【引用文献】

- 1, Clark ME, Woo RK, Johnson SM. Thoracoscopic pleural clipping for the management of congenital chylothorax. *Pediatr Surg Int.* 2015, 31(12): 1133-7.
- 2, Majdalany BS, Saad WA, Chick JFB, Khaja MS, Cooper KJ, Srinivasa RN. Pediatric lymphangiography, thoracic duct embolization and thoracic duct disruption: a single-institution experience in 11 children with chylothorax. *Pediatr Radiol.* 2018, 48(2): 235-240
- 3, Srinivasa RN, Chick JFB, Gemmete JJ, Hage AN, Srinivasa RN. Endolymphatic Interventions for the Treatment of Chylothorax and Chylous Ascites in Neonates: Technical and Clinical Success and Complications. *Ann Vasc Surg.* 2018, 50: 269-274
- 4, 鈺持 孝博, 武田 義隆, 中村 久里子, 立石 格. OK-432による早期の胸膜癒着療法が奏効した先天性乳び胸の1例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2013, 48(4):945-950
- 5, 谷 岳人, 奥山 宏臣, 窪田 昭男, 川原 央好. 低出生体重児の先天性乳糜胸に対して胸腔鏡下胸管結紮術を施行した1例. *日本小児外科学会雑誌* 2011, 47(5):844-847
- 6, Miura K, Yoshizawa K, Tamaki M, Okumura K, Okada M. [Congenital chylothorax treated with video-assisted thoracic surgery.] *Kyobu Geka* 2008, 61(13):1149-1151
- 7, 雨海 照祥, 中村 博史, 金子 道夫, 杉浦 正俊, 濱田 洋実. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 新生児乳糜胸に対する胸腔-腹腔シャントの意義と問題点. *小児外科* 2001, 33(2): 201-207
- 8, Cleveland K, Zook D, Harvey K, Woods RK. Massive chylothorax in small babies. *J Pediatr Surg* 2009, 44(3):546-550
- 9, Church JT, Antunez AG, Dean A, Matusko N, Deatrck KB, Attar MA, Gadepalli SK. Evidence-based management of chylothorax in infants. *J Pediatr Surg.* 2017, 52(6): 907-912.
- 10, Buttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in Children: Guidelines for Diagnosis and Management. *Chest* 1999, 116(3):682-687
- 11, 加地 真理子, 坂内 優子, 吉井 啓介, 関 亜希子, 谷 諭美, 岸 崇之, 世川 修, 大澤 眞木子. 内科的治療が奏功せず外科的治療を必要とした生後2ヵ月の乳糜胸の1例. *東京女子医科大学雑誌.* 2013, 83: E366-370.
- 12, Carr BD, Sampang L, Church JT, Mon RA, Gadepalli SK, Attar MA, Perrone EE. Fetal intervention for congenital chylothorax is associated with improved outcomes in early life. *J Surg Res.* 2018. 231: 361-365.

CQ35 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?

【文献検索とスクリーニング】

本 CQ に対して(リンパ管腫症/TA or リンパ管症/TA or 骨溶解-本態性/TH or ゴーハム/TA or 骨溶解/TA) and (乳び胸/AL or 乳糜胸/TA or 心膜液貯留/TH or 心のう液貯留/TA or 心嚢液貯留/TA or 液体貯留/TA or 心嚢浸出液/TA or 心嚢水腫/TA or 心膜水腫/TA or 乳び心膜/TA or 乳糜心膜/TA or 気道疾患/TH or 呼吸/TA or 換気/TA) and DT=1980:2020 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト、(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH] OR "Osteolysis, Essential"[MH] OR gorham[TIAB]) AND ("Respiratory Tract Diseases"[MH] OR hydropericardium[TIAB] OR chylopericardium[TIAB] OR chylothorax[TW] OR "Respiration Disorders"[MH] OR respiratory[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2020"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])、 ("chylous pleural effusion":ti,ab,kw or "chylothorax":ti,ab,kw or "hydropericardium":ti,ab,kw or "chylopericardium":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("respiration":ti,ab,kw or "respiratory":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "osteolysis":ti,ab,kw or "gorham":ti,ab,kw or "lymphatic vessel":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and (Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials)の検索式により、邦文 311 篇、欧文 793 篇 (PubMed 774 篇、Cochrane 19 篇) の文献が検索され、これらに対して 1 次スクリーニングを行い、17 篇の邦文、55 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その中で、本 CQ について言及された文献は 7 篇の邦文、45 篇の欧文であった。1~14 例の症例集積が 51 文献であり、和文総説が 1 文献であった。さらに、("lymphangiomatosis" OR "systemic lymphangiomatosis" OR "generalized lymphangiomatosis" OR "generalized lymphatic anomaly" OR ("osteolysis, essential"[MeSH Terms] OR "gorham"[Title/Abstract])) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language]) AND 1980/01/01:2020/12/31[Date - Publication] Filters: from 2014 - 2020) を検索式としてハンドサーチを行い、欧文 210 編の文献が検索された。これらに対して 1 次、2 次スクリーニングを行い、1 篇の観察研究、1 篇のコホート研究、2 篇の症例集積を対象文献に加えた。本 CQ に対する推奨文の検討においては、多数例の症例集積、観察研究の結果に、それぞれの症例報告の結果、考察を統合した。エビデンスには乏しいが、推奨文を作成するのに有用と判断された文献をレビューデータとして記載した。

【症例集積の評価】

評価対象文献内での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行われている治療法は、以下のとおりであった。

- ・ 外科的治療：腫瘍切除、胸腔穿刺、胸膜剥皮術、胸管結紮術、心膜穿刺、心膜開窓術、肺移植、リンパ管静脈吻合術
- ・ 胸膜癒着術（硬化療法）(OK-432、ミノサイクリン、タルク、Viscum album 抽出物、オルダミン)
- ・ 放射線治療
- ・ 栄養療法：絶食、高カロリー輸液、中鎖脂肪酸食、低脂肪食
- ・ 薬物療法：シロリムス、インターフェロン α 、ステロイド、オクトレオチド、分子標的薬（イマチニブ、スニチニブなど）、プロプラノロール、抗癌剤(ビンクリスチンなど)、ビスホスフォネート、低分子ヘパリン、利尿剤、気管支拡張剤、免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤
- ・ その他：リンパ管塞栓術、リンパ管静脈シャント、胸腔静脈シャント、胸腔腹腔シャント

ほとんどの報告が単独治療ではなく、これらを組み合わせて治療していた。

以下では、治療法別に述べる。

- ・ 外科的治療に関して

乳び胸水に対する外科的治療は、胸腔穿刺、胸腔ドレナージ、胸管結紮術、胸膜剥皮術、

胸膜癒着術などが行われており、局所病変に対しては外科的切除が行われていた。ほとんどの症例で胸腔穿刺、胸腔ドレナージが行われていたが、それ自体で乳び胸水が改善することはなかった。合併症として、循環血流量減少性ショックになり、輸血、カテコラミンの投与を必要とした症例があった 1)。

胸管結紮術を行った文献のうち 3), 4), 5), 6), 7), 8), 9), 10), 11), 12), 13), 14), 15), 16), 17), 18), 40)、乳び胸水が著明に改善したものは 4 例認められたが 6), 8), 14), 16)、3 例とも他の外科的治療や放射線治療、ビスホスホネートと組み合わせて行われていた。また乳び胸水の改善は見られなかったものの、呼吸障害が改善したものが 1 例あった 12)。胸管結紮術の合併症として、脾腫とリンパ漏出症 11)、左胸水貯留 3), 11)があった。

胸膜剥皮術を行った文献のうち 1), 2), 7), 9), 10), 11), 14), 19), 20), 21)、乳び胸水が著明に改善したものは 3 例認めたが 1), 11), 14)、3 例とも他の外科的治療や硬化療法と組み合わせて行われ、合併症の記載はなかった。

脾摘を含めた局所病変の外科的切除を行った文献のうち 2), 3), 6), 11), 14), 20), 22), 23), 24)、乳び胸水が著明に改善したものは 4 例認めたが 2), 6), 11), 14)、3 例 6), 11), 14)は他の外科的治療と組み合わせて行われていた。合併症として多量の出血があった 22)。

その他、胸腔腹腔シャント術 9) や肺移植 25) が行われており、肺移植の症例は呼吸障害の改善を認めた。また、control 不良の血胸、喀血に対し、肺動脈塞栓および肺切除を行った報告があったが、内科的治療と合わせて効果が認められた 20)。

14 例の持続的な胸水を伴うリンパ管拡張症 (CCLA) に対してリンパ管静脈吻合術を行い、うち 5 例で完全寛解 (CR)、2 例で部分寛解 (PR) を得たとの報告があった 50)。本 CQ の対象疾患であるリンパ管腫症やゴーハム病に関連する乳び胸水に対しても同様であるかどうかの知見が待たれる。

心嚢液貯留に対する外科的治療は、心嚢穿刺が行われており 2), 26), 27), 28), 29)、心嚢穿刺で心嚢液貯留のコントロールがつかない場合は、心膜開窓術 2), 28), 29)が行われていた。文献 29)。

では、心嚢液のみならず、乳び胸水の改善も同時に認めた。合併症の記載はなかった。

このように様々な外科的治療が行われていたが、報告例が少なく治療効果に関するエビデンスレベルは低いと考えられた。

・硬化療法に関して

乳び胸水に対する硬化療法として様々な薬剤を用いた胸膜癒着術が行われていた 1), 3), 4), 5), 10), 14), 17), 18), 20), 23), 28), 30), 31), 32), 33), 34), 35), 36), 40)。硬化剤として、OK-432 1), 4), 5), 17), 24), 33), 40)、タルク 14), 21), 35)、Viscum album 抽出物 18)、ミノサイクリン 23)、オルダミン 33)、が使用されていた。乳び胸水が著明に改善したものは 5 例あり 1), 4), 14), 17), 23)、そのうち 3 例は胸膜剥皮術などの外科的治療と組み合わせて行われていた 1), 4), 14)。乳び胸水は改善しないものの呼吸障害が改善したものを 1 例認めたが、局所放射線治療 (30.6Gy) と組み合わせて行われていた 24)。硬化療法の合併症の記載はなかった。いずれにしても、単報のみで報告例が少なく、治療効果に関するエビデンスレベルは低いと考えられた。

・放射線治療に関して

乳び胸水や局所病変に対し、局所 (腫瘍部位、胸管領域など) および胸部への放射線治療が行われていた 5), 6), 8), 9), 10), 15), 22), 23), 24), 27), 28), 31), 35), 37), 38), 39), 40)。照射量は 9~40Gy とかなり幅がみられた。乳び胸が著明に改善した 3 例のうち 6), 8), 26)、2 例は 40Gy であった 8), 26)。また乳び胸水の著明な改善はないものの、呼吸障害が改善した 2 例は 30Gy であった 21), 24)。効果を認めた 5 例のうち 3 例は、その他の治療と組み合わせて治療されていた 6), 8), 24)。合併症として、放射線肺臓炎の報告があった 21)。1 例は total40Gy の照射が計画されたが、呼吸不全の進行があり 25Gy で中断されていた 39)。いずれにしても、単報のみで報告例が少なく、治療効果に関するエビデンスレベルは低いと考えられた。

・栄養療法に関して

絶食、高カロリー輸液 1), 2), 4), 5), 6), 9), 11), 14), 35), 41) や中鎖脂肪酸食 (medium-chain triglyceride :MCT) 1), 2), 4), 11), 29), 35), 36), 40), 41), 43) が用いられていた。また、両方を組み合わせていることが多かった 1), 2), 4), 11), 27), 35), 41)。高カロリー輸液と MCT を組み合わせて、乳び胸水が減少したという報告は 1 例のみであった 27)。低脂肪食/脂肪制限食も試みられていた 21), 29), 42), 44), 45)。いずれにしても、単報のみで報告例が少なく、治療効果に関するエビデンスレベルは低いと考えられた。

・薬物療法に関して

乳び胸水に対する薬物療法には、シロリムス、インターフェロン α 、ステロイド、プロプラノロール、分子標的薬、抗癌剤 (ビンクリスチンなど)、ビスフォスフォネート、オクトレオチド、低分子ヘパリンなどが用いられていた。

シロリムスに関して、1 篇の観察研究、2 篇の症例集積が報告された。Ozeki らは、KLA3 例、GLA3 例、GSD6 例、CCLA3 例を含むリンパ管疾患 20 例に対し、シロリムス投与 (目標血中濃度 5-10ng/ml) を行い、症状スコア、QOL スコアにおいて有意に改善を認めたと報告した 46)。有害事象を 16/20 例に認め (胃炎、感染、高脂血症)。うち Grade3 は感染症 (上気道感染、蜂窩織炎、肺炎) が 3 例であった。シロリムス内服の中止を要するものはなかった。また、Triana らは 41 例 (うち GLA6 例、GSD7 例、KLA1 例)、Ricci らは 18 例 (全例 GSD) のシロリムス投与例について、それぞれ 33 例/41 例、15 例/18 例に部分奏功を認めた、と報告した 47), 48)。有害事象については、Triana らは 1 例で高脂血症、肝酵素上昇 (スタチン投与)、1 例でリンパ球減少、感染を認めた、と報告した。Ricci らは骨髄抑制の頻度が高く、その他口内炎/胃腸症状、高脂血症が起こったと報告した。

また、症例報告においても、シロリムス使用例が多数報告されている(21), 26), 33), 42), 44), 45), 49), 50), 51), 52)。呼吸障害が改善した報告が4例あり(21), 26), 47), 51)、胸水の減量が確認された報告(21)や、胸壁の病変の退縮を認めた報告(33)もあった。シロリムスによる薬物療法の合併症として高血圧(26)、高脂血症(21), 33)、口内炎(21)、下痢(33)が報告された。

インターフェロン α を使用した文献も散見され(1), 2), 3), 4), 6), 7), 9), 21), 27), 33), 39), 41), 44), 49)、そのうち乳び胸が改善した報告は7例あったが(1), 3), 6), 9), 41), 44), 49)、のちに再燃したものも存在した(44)。そのなかでプロプラノロールと組み合わせて使用したものが1例(1)、低分子ヘパリンや局所放射線治療(15Gy)と組み合わせて使用したものが1例(6)、ビスフォスホネートと併用したものが2例あった(44), 46)。インターフェロン α による薬物療法の合併症として、発熱(41)、嘔気と頭痛(39), 41)、血小板減少(3)、肝障害(3), 44)、溶血性貧血(44)があった。

ステロイドを使用した文献(1), 5), 9), 21), 27), 33), 44), 47), 49)や、オクトレオチドを使用した文献(1), 3), 4), 6), 9), 11), 21), 35), 40), 42), 44), 45), 49)も多かったが、どれもほかの治療と併用で行われていた。オクトレオチド、プロプラノロール、放射線を組み合わせて治療された症例で乳び胸水が改善したという報告があった(35)。

分子標的薬を使用した文献も散見された。スニチニブ(36)、ソラフェニブ(20)、イマチニブ(20)などが使用され、イマチニブ投与により胸痛、呼吸不全、喀血の改善がみられた(20)。スニチニブ投与は呼吸不全の改善がみられたが、のちに再燃した(36)。

まとまった症例集積や前向き研究が得られたものは、シロリムスのみであり、現時点ではもっとも情報が蓄積された治療であると考えられた。しかし、症例数の少ない観察研究および症例集積であり、エビデンスレベルは高くないと考えられた。ほかの薬剤は単報のみで報告例が少なく、治療効果に関するエビデンスは低いと考えられた。

・その他

リンパ管塞栓術を新生児乳び胸水の3例に行った報告があった(53)。術後の乳び胸には効果を認めたものの、先天性乳び胸水の1例は改善がなかった。胸腔静脈シャントを行った文献では、一定期間の改善を認めたが、その後再燃した(54)。いずれにしても、単報のみで報告例が少なく、治療効果に関するエビデンスレベルは低いと考えられた。

また Ozeki らは、本邦におけるリンパ管腫症、ゴーハム病をアンケートにて調査し計85例をレビューしている。治療に関する有効性等の詳細な報告は無かったが、本邦の貴重なデータのためまとめる。症例の内訳はKLA9例、GSD41例、GLA35例であり、骨病変、胸部病変(胸水、縦隔のmass、心嚢水など)、腹部病変(脾臓、腹水など)、皮膚病変を認めていた。治療には薬物投与、外科的治療、放射線治療、栄養療法が行われていた。胸水に対しての外科的介入は、胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮が行われた。胸部病変に対する薬物療法は、コルチコステロイド、プロプラノロール、IFN- α 、オクトレオチド、mTOR阻害薬が行われた。放射線治療は16例(6例:GSDに伴う骨病変、10例:胸部病変)に対し行われた。平均観察期間7年における mortality rate は20% (17/85例)であり、すべてが胸部病変による死亡であった。胸部病変のない症例に死亡例はなかった。また、69例の小児例のうち50例が胸部病変を認め、うち13例が死亡していた。リンパ管腫症、ゴーハム病において、乳び胸水をはじめとする胸部病変のコントロールの重要性が示唆された(55)。

<まとめ>

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する治療として、外科的治療(胸膜剥皮術、胸管結紮術、リンパ管静脈吻合術など)、胸膜癒着術(OK-432など)、薬物治療(シロリムス、インターフェロン α 、ステロイドなど)、放射線治療、栄養療法、その他(リンパ管塞栓術など)が行われていた。

このうち、観察研究や多数の症例集積が得られたのは、シロリムス投与のみであった。シロリムス投与においては、Response rate が80%前後と高い有効性が報告されたものの、総症例数は1841例と少なく、エビデンスレベルが高いとはいえなかった。副作用は高脂血症、感染、血球減少など概ね軽微であった。

そのほかの治療については、個々の症例報告で行われたものを集計した。様々な治療を組み合わせで行われた症例報告が多く、個々の治療効果に関するエビデンスレベルは低いと考えられた。

参考文献

- 芳賀 大樹, 問田 千晶, 六車 崇, 藤野 明浩 集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の2例 日本小児科学会雑誌 2013 117(9) 1483-1488

- 2 Chen YL, Lee CC, Yeh ML, Lee JS, Sung Generalized lymphangiomatosis presenting as cardiomegaly. *J Formos Med Assoc* 2007 106(3 Suppl) S10-4
- 3 Pfleger A, Schwinger W, Maier A, Tauss J, Popper HH, Zach Gorham-Stout syndrome in a male adolescent-case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006 28(4) 231-3
- 4 Noda M, Endo C, Hoshikawa Y, Ishibashi N, Suzuki T, Okada Y, Kondo Successful management of intractable chylothorax in Gorham-Stout disease by awake thoracoscopic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013 61(6) 356-8
- 5 Fukahori Suguru, Tsuru Tomomitsu, Asagiri Kimio, Nakamizo Hiroataka, Asakawa Takahiro, Tanaka Hiroaki, Tanaka Yoshiaki, Akiba Jun, Yano Hirohisa, Yagi Minoru Thoracic Lymphangiomatosis with Massive Chylothorax After a Tumor Biopsy and with Disseminated Intravenous Coagulation: Lymphoscintigraphy, an Alternative Minimally Invasive Imaging Technique: Report of a Case. *Surgery Today* 2011 41(7) 978-982
- 6 Brodzski N, Lansberg JK, Dictor M, Gyllstedt E, Ewers SB, Larsson MK, Eklund A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr* 2011 100(11) 1448-53
- 7 Deveci M, Inan N, Corapcioglu F, Ekingen Gorham-Stout syndrome with chylothorax in a six-year-old boy. *Indian J Pediatr* 2011 78(6) 737-9
- 8 Seok YK, Cho S, Lee Early surgical management of chylothorax complicated by Gorham's disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010 58(8) 492-3
- 9 Kose M, Pekcan S, Dogru D, Akyuz C, Ozcelik U, Ozsurekci Y, Gulhan B, Demircin M, Kiper Gorham-Stout Syndrome with chylothorax: successful remission by interferon alpha-2b. *Pediatr Pulmonol* 2009 44(6) 613-5
- 10 Boyle MJ, Alison P, Taylor G, Lightbourne A case of Gorham's disease complicated by bilateral chylothorax. *Heart Lung Circ* 2000 17(1) 64-6
- 11 Burgess S, Harris M, Dakin C, Borzi P, Ryan C, Cooper Successful management of lymphangiomatosis and chylothorax in a 7-month-old infant. *J Paediatr Child Health* 2006 42(9) 560-2
- 12 Underwood J, Buckley J, Manning Gorham disease: an intraoperative case study. *AANA J* 2006 74(1) 45-8
- 13 Fujii K, Kanno R, Suzuki H, Nakamura N, Gotoh Chylothorax associated with massive osteolysis (Gorham's syndrome). *Ann Thorac Surg* 2002 73(6) 1956-7
- 14 Chavanis N, Chaffanjon P, Frey G, Vottero G, Brichon Chylothorax complicating Gorham's disease. *Ann Thorac Surg* 2001 72(3) 937-9
- 15 Liu Y, Zhong DR, Zhou PR, Lv F, Ma DD, Xia WB, Jiang Y, Wang O, Xing XP, Li M Gorham-Stout disease: radiological, histological, and clinical features of 12 cases and review of literature. *Clin Rheumatol* 2016 35(3) 813-23
- 16 Jiang Y, Hou G, Cheng W 99mTc-SC lymphoscintigraphy and SPECT/CT findings in a case report of Gorham-Stout disease presenting with chylothorax and bone pain. *Medicine (Baltimore)* 2019 98(14) e15023
- 17 Wang P, Liao W, Cao G, Jiang Y A rare case of Gorham-stout syndrome involving the thoracic spine with progressive bilateral chylothorax: a case report. *BMC Musculoskelet Disord* 2019 20(1) 154
- 18 Kim JH, Yoon DH, Kim KN, Shin DA, Yi S, Kang J, Ha Y Surgical Management of Gorham-Stout Disease in Cervical Compression Fracture with Cervicothoracic Fusion: Case Report and Review of Literature. *World Neurosurg* 2019 129 277-281
- 19 Konez O, Vyas PK, Goyal Disseminated lymphangiomatosis presenting with massive chylothorax. *Pediatr Radiol* 2000 30(1) 35-7
- 20 Libby LJ, Narula N, Fernandes H, Gruden JF, Wolf DJ, Libby DM Imatinib Treatment of Lymphangiomatosis (Generalized Lymphatic Anomaly). *J Natl Compr Canc Netw* 2016 14(4) 383-6
- 21 前川 貴伸 【リンパ管奇形のすべて】ゴーム病に対するシロリムスによる治療経験 *小児外科* 2016 48(12) 1325-1328
- 22 森田 圭一, 福本 弘二, 光永 眞貴, 矢本 真也, 納所 洋, 三宅 啓, 金城 昌克, 漆原 直人 呼吸困難および出血症状を来し治療に難渋した胸部リンパ管腫症の1例 *日本小児血液・がん学会雑誌* 2013 50(4) 644-649
- 23 Kitami Akihiko, Suzuki Takashi, Suzuki Shuichi, Usuda Ryosuke, Kamio Yoshito, Kadokura Mitsutaka Gorham's Disease Complicated by Chyloma of the Chest Wall. *The Japanese Journal of THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY* 2006 54(7) 311-313
- 24 Lee S, Finn L, Sze RW, Perkins JA, Sie Gorham Stout syndrome (disappearing bone disease): two additional case reports and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 129(12) 1340-3
- 25 Kinnier CV, Eu JP, Davis RD, Howell DN, Sheets J, Palmer Successful bilateral lung transplantation for lymphangiomatosis. *Am J Transplant* 2008 8(9) 1946-50

- 26 Reinglas J, Ramphal R, Bromwich The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. *Laryngoscope* 2011 121(9) 1851-4
- 27 Tamay Z, Saribeyoglu E, Ones U, Anak S, Guler N, Bilgic B, Yilmazbayhan D, Gun Diffuse thoracic lymphangiomatosis with disseminated intravascular coagulation in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005 27(12) 685-7
- 28 Duffy BM, Manon R, Patel RR, Welsh A case of Gorham's disease with chylothorax treated curatively with radiation therapy. *Clin Med Res* 2005 3(2) 83-6
- 29 Du H, Xiong M, Liao H, Luo Y, Shi H, Xie C Chylothorax and constrictive pericarditis in a woman due to generalized lymphatic anomaly: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2018 13(1) 59
- 30 Huang SY, Lee YM, Tzeng ST, Su CP, Huang SF, Wu YK, Lan Gorham syndrome with postoperative respiratory failure and requiring prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 2013 58(11) e144-8
- 31 Lee WS, Kim SH, Kim I, Kim HK, Lee KS, Lee SY, Heo DS, Jang BS, Bang YJ, Kim Chylothorax in Gorham's disease. *J Korean Med Sci* 2002 17(6) 826-9
- 32 藤原 拓也, 栗山 啓子, 井上 敦夫, 高村 学, 細見 尚弘, 崔 秀美, 高見 康二, 上田 孝文 Gorham 病の 2 例 臨床放射線 2015 60(6) 845-850
- 33 古川 泰三, 文野 誠久, 坂井 宏平, 東 真弓, 青井 重善, 木村 修, 田尻 達郎 【リンパ管奇形のすべて】難治性リンパ管腫症に対する everolimus(mTOR 阻害剤)による治療経験 小児外科 2016 48(12) 1329-1333
- 34 Kotaru AC, Rajput AK Chylothorax From Gorham-Stout Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2018 25(4) 340-342
- 35 Jha V, Jha A Unusual case of chylothorax with unilateral limb swelling. *BMJ Case Rep* 2020 13(2)
- 36 Rössler J, Saueressig U, Kayser G, von Winterfeld M, Klement GL Personalized Therapy for Generalized Lymphatic Anomaly/Gorham-Stout Disease With a Combination of Sunitinib and Taxol. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015 37(8) e481-5
- 37 Fontanesi Radiation therapy in the treatment of Gorham disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 25(10) 816-7
- 38 Yoo SY, Goo JM, Im Mediastinal lymphangioma and chylothorax: thoracic involvement of Gorham's disease. *Korean J Radiol* 2002 3(2) 130-2
- 39 Kim MK, Hong JR, Kim SG, Lee SK Fatal Progression of Gorham Disease: A Case Report and Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2015 73(12) 2352-60
- 40 Nakagawa T, Koizumi T, Oiwa K, Inomoto C, Ogura G, Masuda R, Yamashita T, Nakamura N, Iwazaki M Sudden death of a 14-year-old girl with lymphangiomatosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016 64(2) 116-9
- 41 Timke C, Krause MF, Oppermann HC, Leuschner I, Claviez Interferon alpha 2b treatment in an eleven-year-old boy with disseminated lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 48(1) 108-11
- 42 Spier AB, Kurtz J, Sears D A novel case of lymphangiomatosis in HIV. *Exp Mol Pathol* 2017 102(2) 251-254
- 43 Maurac A, Debray MP, Crestani B, Taillé C Thoracic involvement of diffuse lymphangiomatosis successfully treated with sildenafil. *BMJ Case Rep* 2019 12(4)
- 44 Ludwig KF, Slone T, Cederberg KB, Silva AT, Dellinger M A New Case and Review of Chylothorax in Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease. *Lymphology* 2016 49(2) 73-84
- 45 McCormick A, Rosenberg S, Trier K, Balest A A Case of a Central Conducting Lymphatic Anomaly Responsive to Sirolimus. *Pediatrics* 2016 137(1)
- 46 Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 14(1) 141
- 47 Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, González MD, Lopez-Gutierrez JC. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017 27(1) 86-90
- 48 Ricci KW, Hammill AM, Mobberley-Schuman P, Nelson SC, Blatt J, Bender JLG, McCuaig CC, Synakiewicz A, Frieden IJ, Adams DM. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 66(5) e27614
- 49 García V, Alonso-Claudio G, Gómez-Hernández MT, Chamorro AJ Sirolimus on Gorham-Stout disease. Case report. *Colomb Med (Cali)* 2016 47(4) 213-216
- 50 Liu S, Zhou X, Song A, Kong X, Wang Y, Liu Y Successful treatment of Gorham-Stout syndrome in the spine by vertebroplasty with cement augmentation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018 97(29) e11555

- 51 前田 真範, 神波 信次, 辻本 弘, 芳山 恵, 鈴木 啓之 急性肺炎で発症し、特徴的な脾病変から診断にいたったリンパ管腫症の1例
小児内科 2018 50(6) 1016-1020
- 52 Laforgia N, Schettini F, De Mattia D, Martinelli D, Ladisa G, Favia V Lymphatic Malformation in Newborns as the First Sign of Diffuse Lymphangiomas: Successful Treatment with Sirolimus. Neonatology 2016 109(1) 52-5
- 53 Srinivasa RN, Chick JFB, Gemmete JJ, Hage AN, Srinivasa RN Endolymphatic Interventions for the Treatment of Chylothorax and Chylous Ascites in Neonates: Technical and Clinical Success and Complications. Ann Vasc Surg 2018 50 269-274
- 54 Taghinia AH, Upton J, Trenor CC 3rd, Alomari AI, Lillis AP, Shaikh R, Burrows PE, Fishman SJ Lymphaticovenous bypass of the thoracic duct for the treatment of chylous leak in central conducting lymphatic anomalies. J Pediatr Surg 2019 54(3) 562-568
- 55 Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomas, and Gorham-Stout Disease. Pediatr Blood Cancer. 2016 63(5) 832-8
- 56 藤野 明浩 【新薬が変える子ども医療-薬物の使い分けと作用機序】新しく開発された薬 血液疾患・腫瘍性疾患 リンパ管腫症、Gorham 病、難治性血管奇形 シロリムス 小児内科 2018 50(10) 1500-1503

第4回小児リンパ管疾患シンポジウム総括

「皆さんとつくる リンパ管疾患のこれから」

目的：小児リンパ管疾患に関する最新の研究状況、シロリムス、HP 上での新しい取り組み等について情報共有し、疾患克服に向けて、患者さん・ご家族、医療従事者、研究者による更なる連携の強化を目指す。

- 【日時】：2021年10月17日（日） 14:00-16:15
- 【開催方法】：Zoom ウェビナー
- 【対象】：患者さん・ご家族・医療従事者（どなたでも参加可）
- 【参加者数】：137人（アクセス数）
- 【主催】：小児リンパ管疾患研究班
 - ・AMED 難治性疾患実用化研究事業（小関班）
 - ・厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業（田口班、臼井班、秋田班）
 - ・成育医療研究開発費（藤野班）

【企画責任者】：藤野明浩（国立成育医療研究センター小児外科）

【事務局】：小児リンパ管疾患シンポジウム事務局
 国立成育医療研究センター内
 電話：03-3416-0181
 E-mail：2021PLDS@gmail.com

藤野明浩（国立成育医療研究センター小児外科）
 小関道夫（岐阜大学大学院医学系研究科小児科学）
 高橋正貴（国立成育医療研究センター小児外科）
 加藤源俊（慶應義塾大学医学部外科学（小児））
 出家亨一（北里大学医学部一般・小児・肝胆膵外科小児外科）
 斉藤貴子（国立成育医療研究センター小児外科：実務）
 小野塚祐佳子（リンパ管疾患情報ステーション編集部）

【プログラム】

司会：国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部小児外科	高橋 正貴
慶應義塾大学医学部外科学（小児）	加藤 源俊
開会の辞	藤野 明浩
1. リンパ管疾患と研究について	
国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部外科	藤野 明浩
2. 新しい治療薬・シロリムス療法について	
岐阜大学大学院医学系研究科小児科学	小関 道夫
3. リンパ管疾患と漢方薬について	
広島大学病院総合内科・総合診療科漢方診療センター	小川 恵子
4. シンポジウムと研究チームの歴史について	
国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部小児外科	藤野 明浩
5. 指定難病と小児慢性特定疾病について	
国立成育医療研究センター研究所小児慢性特定疾病情報室	盛一 享徳
6. リンパ管疾患情報ステーション HP～患者さん体験ページについて～	
北里大学医学部一般・小児・肝胆膵外科小児外科	出家 亨一
7. 参加者からの質問に対する回答	
閉会の辞	藤野 明浩

☆交流会

シンポジウム終了後、リンパ管腫（リンパ管奇形）とリンパ管腫症の 2 つの疾患グループに分れて、Zoom による交流会を開催した。シンポジウムでは、視聴者の発言の機会はチャットによる質問に限られたが、交流会では、お互いの顔を見ながら、患者さんと医師、患者さん同士が直接会話することができる有意義な機会となった。この交流会を機に患者さん同士の SNS のグループも作成され、患者さん同士のネットワーク作りにも貢献した。

☆後日配信

当日、参加ができなかった方やもう一度じっくりと講演内容を聴きたい方のために、11/2～11/28 まで期間限定で、後日配信を行った。（アクセス数 95）

☆川崎医療福祉大学学生によるポスター制作

必要な情報をわかりやすく発信し、患者さんと共有していくために、より効果的なビジュアル表現の実現に向け、2017 年度より川崎医療福祉大学医療福祉デザイン学科に協力を依頼している。

第 3 回に続き今回も、同学科の学生にシンポジウムポスターを募り、最優秀作品をシンポジウムポスターに採用した。今回は、17 作品の応募があった。

☆参加者の反応（アンケート結果より）

- ・参加者からはチャットによる質問を随時受け付けた。多くの質問が寄せられ、プログラム7の「質問に関する回答」は、大幅な時間超過となった。
- ・参加人数は、過去の3回の実地開催よりも大幅に増えた。アンケート結果（回答数60）からも今後のシンポジウム実施方法は、参加のしやすさを理由にWeb配信を希望する方が圧倒的多数となった。
- ・講演内容を患者さん向けに絞ったことにより、シンポジウム後のアンケート結果（回答数60）でも、約9割超の方が内容に満足、理解度についても約8割の方がよく理解できた、または理解できたとの回答を得たことから、患者さんに向けてのわかりやすい情報発信が達成できたといえる。

☆その他

シンポジウムの取材の申込が2件あり、シンポジウムの一部の講演が一般に報道された。

- ・日本医事新報社
- ・(株)ファーマインターナショナル

第4回

小児リンパ管疾患シンポジウム



皆さんとつくる
リンパ管疾患のこれから

2021

10月17日

14:00~16:00

終了後、交流会開催予定

参加無料

対象：患者さん・ご家族 どなたでも参加可能

接続方法：Zoom ウェビナー

参加申込：小児リンパ管疾患シンポジウム事務局
(メールアドレス：2021plds@gmail.com)

主催：小児リンパ管疾患研究班
AMED 難治性疾患実用化研究事業（小児班）
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
(田口班、白井班、秋田班)
成育医療研究開発費（藤野班）

Design：川崎医療福祉大学 医療福祉デザイン学科 島村京花

mTOR阻害剤「ラパリムス錠」承認で 難治性リンパ管疾患治療はどう変わるか？

●小児リンパ管疾患研究班がシンポ開催

リンパ脈管筋腫症の治療薬として使用されてきたmTOR阻害剤「ラパリムス錠1mg」（一般名：シロリムス）への「難治性リンパ管疾患」の適応追加が9月27日に承認され、これまで外科的切除や硬化療法が中心だった同疾患の治療に新たな選択肢が加わった。10月17日にオンラインで開催された小児リンパ管疾患シンポジウム（主催：小児リンパ管疾患研究班）では、日本医療研究開発機構（AMED）の「難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法確立のための研究」代表者の小関道夫氏（岐阜大大学院小児科学臨床准教授）が実臨床でのラパリムス錠の使い方などについて解説した。

リンパ管疾患は、全身に広がるリンパ管に何らかの異常が生じることで起きる疾患の総称で、多くは先天性あるいは小児期に発症する。

ラパリムス錠の効能・効果に追加された難治性リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）は、全身のリンパ管の異常を起因として頸部・胸部のリンパ嚢胞による呼吸困難、気道圧迫、経口摂取困難などを併発したり、大量の胸水や腹水の貯留、骨溶解による様々な症状を来すなど難治性を示すことがある希少疾患。国内患者数は約700例

と推定されている。

難治性リンパ管疾患はPI3K/AKT/mTOR系のシグナル伝達の異常が確認されており、mTOR（哺乳類ラパマイシン標的タンパク質）の異常活性を抑制するシロリムスを有効成分とするラパリムス錠が治療薬候補として注目され、開発が進められてきた。

手術が難しい場合や希望がある場合に投与

10月17日にオンラインで開催されたシンポでは、シロリムス療法開発を主導してきた小関氏が、ラパリ

ムス錠の治験で確認された効果や副作用、ラパリムス錠をどのような患者に使用するべきかについて解説した。

リンパ管腫、リンパ管腫症またはゴーハム病の患者11例を対象にラパリムス錠の有効性・安全性を検討した多施設共同第3相医師主導治験では、完全奏効に至った例はなかったものの、投与開始52週後の標的病変の部分奏効（20%を超える縮小を示したもの）が中止例1例を除き6例に上り（奏効率54.5%）、小関氏はこの結果に基づいて承認されたと説明。

主な副作用には口内炎（88.9%）、ざ瘡様皮疹（30.2%）、脂質異常（22.2%）、間質性肺疾患（3.7%）、感染症（63.3%）があり、感染症予防のため子どもにはST合剤の予防内服をする場合があるとしながら、小関氏自身の臨床経験では「中止しなければな



mTOR阻害剤「ラパリムス錠1mg」の製品概要

一般名	シロリムス
効能・効果	●リンパ脈管筋腫症 ●下記の難治性リンパ管疾患 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
用法・用量	〈リンパ脈管筋腫症〉 通常、成人には2mgを1日1回経口投与。患者の状態により適宜増減（最大1日1回4mg）。 〈難治性リンパ管疾患〉 通常、体表面積が1.0㎡以上の場合は2mg、1.0㎡未満の場合は1mgを開始用量とし、1日1回経口投与。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節（最大1日1回4mg）。
薬価	1308.80円（1mg 1錠）
製品情報サイト	https://rapalimus.nobelpark.jp/
製造販売元	ノーベルファーマ

難治性リンパ管疾患

●リンパ管腫(リンパ管奇形)

主に小児(多くは先天性)に発生する大小のリンパ管腫を主体とした腫瘍性病変。腫瘍性を示さず生物学的にはリンパ管形成異常と考えられている。全身どこにでも発生し得るが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発。稀に年長児や成人期発症例もある。

●リンパ管腫症/ゴーハム病

リンパ管腫症は、中枢神経系を除く全身の臓器に拡張したリンパ管組織が浸潤する稀な疾患。ゴーハム病は、全身の骨が連続性、破壊性に溶解する稀な疾患で、溶解した部位は血管、リンパ管組織に置換する。

●リンパ管拡張症

リンパ管の狭窄・閉塞に基づくリンパ管内圧の上昇の結果、リンパ管の著明な拡張とリンパ液の漏出を来す疾患と考えられている。リンパ管拡張症をリンパ管腫症、リンパ管腫と明確に分ける診断基準はない。

(難治性血管腫・脈管奇形・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「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」より)

表 どんな患者さんにシロリムスを使用すべきか?

難治?	状態	治療、管理の資料 5-3
非難治	体表で小さな単発の囊胞病変	経過観察(自然に縮小するのを待つ)、もしくは硬化療法、切除(完全切除可能であれば)、もしくは、希望があれば外科的処置に代わりシロリムスを選択。
	頸部(気道周囲)で小さい囊胞	症状が乏しければ経過観察でいいが、何らかの症状がある、あるいは整容面等の問題で家族の希望などがあれば、シロリムスを投与。効果が乏しく、治療の必要があれば、硬化療法、切除を考慮。あるいは、縮小後に治療を目指して硬化療法、切除を行う。
難治	頸部(気道周囲)で大きい囊胞	最初にシロリムスを投与する。6カ月投与して効果がなければ、(中止もしくは併用にて)気管切開してから硬化療法を繰り返す、あるいは部分切除。舌など機能面にも影響のある病変は、部分切除すると機能改善の見込みあり。
	縦隔、腹部など	症状や何らかのリスクがあり、治療が必要と判断されれば、最初にシロリムスを投与する。6カ月投与して効果がなければ、(中止もしくは併用にて)手術、硬化療法を追加する。もしくは縮小後に完治を目指して手術、硬化療法を追加する。

(小関氏の発表資料より)

らないような副作用はほとんど経験していない」と述べた。

どのような患者に使用すべきかについては、一般的な使い方として、状態に応じた治療・管理の選択順を示し(表参照)、「頸部(気道周囲)で大きい囊胞」がある場合や「縦隔・腹部」のリンパ管腫でリスクがある場合などは「最初にシロリムス(ラバリムス錠)を投与する」との見解を示した。

「手術や硬化療法のみで治る場合はそうした治療を優先されればいいが、(家族などの)希望があれば、シロリムスを使って小さくして、その後手術という選択もあるかもしれない。手術が難しい方には、まずシロリムスを投与し、小さくなったところで手術をして、落ち着いたらシロリムス投与をやめるという場合もある」(小関氏)

投与上注意することとしては「生ワクチンを同時に打てない」点や「妊婦または妊娠している可能性のある女性は禁忌」である点を強調した。

顆粒剤やゲル剤の開発も進行中

小関氏はシロリムス研究の最新の進捗状況も紹介し、錠剤の開発に続いて「小さい子でも飲めるように」血管・リンパ管疾患に対する顆粒剤の医師主導治験も進行中で、2022年春には終了予定と説明。難治性脈管異常の皮膚病変に対するゲル剤の医師主導治験も進められているとした。

小関氏は、mTOR阻害剤以外にも新しい治療薬の開発が進められているとし、「シロリムスはこの病気に付き合い続けるための1つの選択肢として考えていただくといいと思う」と述べた。

越婢加朮湯による奏効例も紹介

シンポではこのほか、広島大病院総合内科・総合診療科漢方診療センター長の小川恵子氏がリンパ管腫(リンパ管奇形)に対するもう1つの選択肢として漢方療法について解説した。

小川氏は「mTOR阻害剤は非常に効果が高いが、副作用などもあり、初期治療や経過観察中の治療としては漢方薬も選択肢に入る」と述べ、越婢加朮湯えっぺいかじゅつとうと黄耆建中湯おうぎけんちゅうとうの併用で奏効した症例を紹介。

漢方療法はエビデンスが確立されていないため、現在、AMEDで「リンパ管奇形に対する越婢加朮湯の効果を評価する臨床研究」を進めているとした。

質疑応答の中で小川氏は、黄耆建中湯を併用する場合の判断について「(効果を上げるためには)越婢加朮湯を増量するのが第一選択。第二が黄耆建中湯併用」と回答。シロリムスと漢方薬の併用についても質問が出され、「私自身は全く問題ないと思っている。本来こういう病気の治療が1つの薬だけで完結するとは考えていない」(小関氏)、「漢方医としても併用は問題ない」(小川氏)と、小関氏、小川氏とも併用可能との見解を示した。

新承認！シロリムス **NEW**


 患者さん体験談 **NEW**

用語集

Q&A

医療費助成について

研究協力をお願い

シンポジウムについて 

お知らせ

リンク

問い合わせ・相談窓口

会員メニュー

当サイトについて

動画で知ろう！



絵本で知ろう！



076411819

体験ページ コンセプト

このページは、**患者さんの疑問に患者さんが答えるページ**です。

全ての質疑に医療従事者が目を通し、医学的に間違った情報は掲載していませんが、あくまでもある患者さんのご意見・体験談であり、**一例にすぎない**ことをご承知おきください。

今は質問数・回答数共に少ないですが、皆さまのお力を借りながら内容を充実させていきたいと、**各質問への回答を募集しています**。

同じ経験をした、全く違う経験をした等他の患者さんにとっては全てが貴重な情報なので、ぜひ皆さまの体験談を教えてください。

(今後、質問も増やしていく予定です。)

ただし、回答いただいてもすぐにページに反映されるわけではありません。

医学的に間違いがないか、他の方を傷つける内容が含まれていないか等、HPスタッフが掲載可否を判断いたします。

回答を必ず掲載するとお約束するものではありません。この点をご容赦ください。

目次

頸部・頬部・顔面

- 意思疎通ができず、腫れに痛みがあるかわかりません。
- 腫れた患部に冷えピタを貼ってもいいですか？

舌部・口腔内

上肢・下肢

胸部・腹部

臀部

発熱

気管切開

- どんな生活になりますか？
- 幼稚園・保育園には入れますか？

痛み

治療

病院探し

- 病院を変えたい場合、どうやって探していますか？

診察

- 研修医の先生が苦手です。

発育

生活

- 小学校に行けますか？
- 一生病院に通うのでしょうか？

医療費

臨床研究相談

日時：2021年11月16日 14:00-15:20

場所：臨床研究推進センター

出席：佐古、菊池、藤野

議案

・リンパ管腫患者に対するシロリムス内服治療の保険承認により今後想定される臨床課題に対する臨床研究計画の相談

・背景として、シロリムスの治験が終了し、有効性が証明されリンパ管腫が適応疾患として承認されたため、今後シロリムス内服治療を優先して治療する例が出てくると予想されるが、従来有効な治療として確立されている硬化療法とどちらを選択すべきかは全く不明である。いずれの治療も長所・短所があるが、治療効果がどの程度異なるかを知ることは大きな意義がある。一方、これらは併用することが物理的には可能であるが、その安全性・有効性に関する検討も今後の重要な課題と考えられる。ここに指針を与えるべく厳密な臨床研究を行いたい。

・藤野想定 of 3群（①シロ単独、②シロ+硬化、③硬化単独）の比較は難しい。

・話し合った結果

1, 上記①と③の比較試験（RCT）

2, 上記②単群の探索的試験

と別の試験に分けることとなった。

上記試験1の各群症例数、例えば15%の有効率の差を出すためには各群80例ずつぐらいの登録が必要かも、との予測あり。場合によっては2段階でまず10例ずつ程度の検討を行った上で目標を設定し直して計画を立てる方が良いかもしれないと示唆有り。いずれにしても生物統計の先生と協議して考えていく。

・硬化療法には保険承認剤のOK-432のみを用いる計画の方が良いだろう。

・年度内に倫理審査を終えて研究開始に運ぶことは可能だろう。

・研究計画立案相談及び準備・遂行に関する費用については、成育研究開発費に予算を取っており、それを充当する。

・本研究の準備について、2022年5月の日本小児外科学会学術集会にて発表することの承諾を得た。生物統計の先生は推進センターの方から推薦して頂くこととなった。

以上 藤野明浩