

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

岩中 督	東京大学医学部 小児外科 名誉教授
森川 康英	国際医療福祉大学 小児外科 病院教授
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
上野 滋	社会医療法人岡村一心堂病院 非常勤医師
木下 義晶	新潟大学大学院 小児外科 教授
藤村 匠	NHO 埼玉病院 小児科・小児外科 小児外科部長
金森 洋樹	慶應義塾大学医学部 小児外科 助教
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター 再生医療センター センター長
出家 亨一	埼玉県立小児医療センター小児 医長
加藤 源俊	慶應義塾大学医学部 小児外科 助教
山田 洋平	慶應義塾大学医学部 小児外科 講師
義岡 孝子	国立成育医療研究センター 病理診断部 統括部長
小林 完	弘前大学医学部附属病院 小児外科 助教
高橋 正貴	国立成育医療研究センター 細胞医療研究部 研究員
藤雄木亨真	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 医員
渡辺栄一郎	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 医員
橋詰 直樹	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 専門修練医
齋藤 健	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 専門修練医
小関 元太	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 専門研修医

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。本年度は厚労省健康局難病対策課と、胸部病変へのリンパ管腫の難病指定の範囲拡大の申請がこれまで承認を得られなかったことの間緯として新規でなく修正申請していたことの問題を指摘いただき、また今後再度申請する際には手続き上の間違いのないように準備段階で、軌道修正を頂くことが可能であることを教えて頂いた。今年度はもともと新規申請の機会がなかったため、来年度以降の持ち越しとなった。
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」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ため、現在まとめている。課題 2 については、診断（発症）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。いずれも 2022 年 5 月の学術集会で報告し、いずれも現在論文再投稿中である。
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 を担当し、推奨文を作成した（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？」 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、乳児期から硬化療法を行うべきか？」 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？」

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ム病に対して有効な治療法は何か?」(資料 5-1)。また疾患の解説としてリンパ管奇形(リンパ管腫)の総説を担当した。すでに全編の最終の校正を行っている段階であり、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。本課題は本年度以降への持ち越しとなる。
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。また第 5 回小児リンパ管疾患シンポジウムを 2023 年 1 月 22 日(日)PM に Zoom ウェビナー形式(+会場開催)で開催した(資料 5-2)。

HP: リンパ管疾患情報ステーションについては、2021 年秋に患者用ページが開設され、患者の体験の共有・対話の場が設けられた。2022 年 5 月に、項目を大幅拡充し、公開している。閲覧 100 万回を超えた。

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ある。シロリムスと硬化療法の併用療法のパイロット研究であり、特定臨床研究として行う。2023 年度月上旬の開始に向けて、臨床研究推進部と共同で準備を進めている(【Con_2021_115】)。
7. その他現在投稿中の 2 論文がある。

【結論】

小児で大きな障害を生じうる腹部リンパ管疾患(リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーム病、リンパ管拡張症等)についての多角的に研究が進められた。未完の項目も残るが、ガイドライン改訂、シンポジウム開催、データベース解析の初回報告を済ますことができた。本対象疾患の難病指定が持ち越した大きな課題であるが、提言の準備を進めている。

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 (*PIC3CA*) 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もある。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。

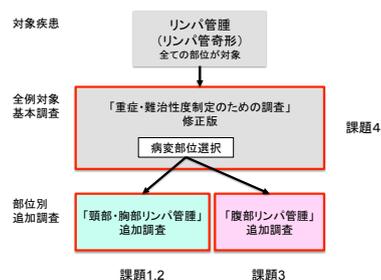
当研究については中心となる国立成育医療研究センター（承認番号：596）、慶應義塾大学医学部（承認番号：20120437）にて倫理審査を経て実施されている。

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。2022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4回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」に引き続き、第5回を令和5年2月にZoom ウェビナー形式(+現地会場) (資料5-2) で開催した。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HP「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 (AMED) 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。

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。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待機していた。

本年度は厚労省健康局難病対策課と、胸部病変へのリンパ管腫の難病指定の範囲拡大の申請がこれまで承認を得られなかったことの経緯として新規でなく修正申請し

ていたことの問題を指摘いただき、また今後再度申請する際には手続き上の間違いがないように準備段階で、軌道修正を頂くことが可能であることを教えて頂いた。今年度はもともと新規申請の機会がなかったため、来年度以降の持ち越しとなった。

2. 症例調査研究

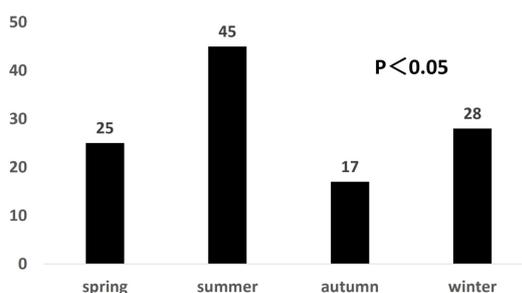
一昨年度は胸部・縦隔リンパ管疾患における4つの臨床課題のうち1つ（気切条件の検討）についての研究結果の論文が公開された(Ueno S. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today. 2019 May;49(5):410-419.)。この課題は気管切開の適応を後方視的に客観的に検討したもので、その適応条件の現状を示した。病変が気道に半周以上接していることが非常に大きなリ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



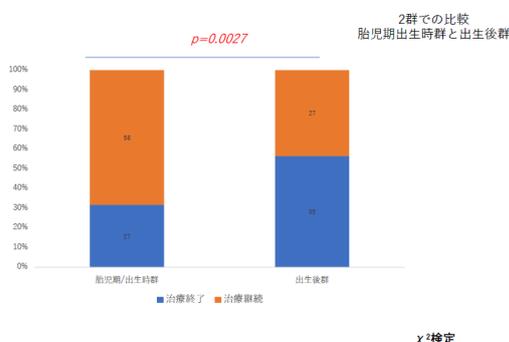
えられた（ $p = 0.97$ ）。

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。本研究は2022年5月に行われた日本小児外科学会学術集会で発表した後、現在論文投稿中であり、新年度早期の出版が見込まれている。

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。診断時期の違いによる予後の有意差があったことは2022年5月に行われた日本小児外科学会学術集会で発表し、さらに検討を加えて現在投稿中である。

2023年度課題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し論文作成中である。いずれも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を担当し、推奨文を作成した(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は何か?」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、乳児期から硬化療法を行うべきか?」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?」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は何か?」)(資料5-1)。また疾患の解説としてリンパ管奇形(リンパ管腫)の総説を担当した。

すでに全編の最終の校正を行っている段階であり、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

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。本課題は本年度以降への持ち越しとなる。

5. 医療・社会への情報還元(HP充実、シンポジウム開催)

第5回小児リンパ管疾患シンポジウムを2023年1月22日(日)PMにZoomウェビナー形式(+会場開催)で主に患者・患者家族向けの内容で開催した。今回のテーマは、「リンパで繋がる!リンパ管疾患の今とこれから」とされた。新潟大学薬理学平島正則教授による【特別講演】「リンパ管の構造と機能」他、「シロリムスについ

て～難治性リンパ管疾患適応承認後1年を経て～」、「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン」がトピックとして取り上げられた。講演内容は期間限定で2月にHPリンパ管疾患情報ステーション内で後日配信もおこなっている。(資料5-2)。

昨年度リニューアル、コンテンツの全面改訂を行ったHPリンパ管疾患情報ステーション (<http://lymphangioma.net>) は、現在ホームページアクセス数は100万件を



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)昨年度、患者の体験の共有・対話の場として増設した「患者さん体験ページ」の質疑項目を大幅に拡充した5月頃からは、アクセス数が急増した。またシンポジウム後のアンケートでもこのページへの新たな質疑項目の要望が寄せられ、ページへの期待度がうかがえる。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. シロリムス治験への協力

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1年が経過した。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、「硬化療法とシロリムス内服の併用療法」の計画が練られており、2023年度に開始予定である。本疾患のデータベースをヒストリカルコントロールとして用いる。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かったが、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、疼痛及びブー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た。

2021年9月末にシロリムス（ラパリムス錠）の治験を終えて、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。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ある。シロリムスと硬化療法の併用療法のパイロット研究であり、特定臨床研究として行う、2023年度上旬の開始に向けて、臨床研究推進部と共同で準備を進めている（【Con_2021_115】）。

7. その他

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」は本年度で終了となり論文化を進めている。

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1、4以外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少し食い込むが順調に進んだ。現在の診療ガイドラインに加えられた論文と次期ガイドラインにおいて採用が見込まれる重要な研究であり意義が大きかったと考えられ

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後の試みとして「第5回小児リンパ管疾患シンポジウム」をWEB会議+現地開催のハイブリット形式で実施した。リンパ管の発生に関する分かりやすい講義やシロリムス市販後の最新情報の共有、改訂ガイドラインの説明と一般の方に非常に有意義であったと評価が高かった。後日配信を2月に期間限定で行っている。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いきたい。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いきたい。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。

指定難病としての部位基準見直しへの提言などには難治性の基準など具体的なデータをさらに提示する必要があると思われるが、前述の調査研究結果のまとめをもって、来年度以降の難病見直しの機会に新規難病として提言する機会を待つ。

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望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nozawa A, Fujino A, Yuzuriha S, Suenobu S, Kato A, Shimizu F, Aramaki-Hattori N, Morimoto A, Ozeki M, Sasaki S, Baba N, Kuwano Y, Kaneko T. Severe hypoglycemia in propranolol treatment for infantile hemangiomas. *Pediatr Int.*2022 64(1), e15278 .
- 2) Kuwabara Y, Ozeki M, Hira K, Fujisaki H, Ohnishi H. A case of sirolimus treatment of kaposiform hemangioendothelioma in the neck. *Pediatr Int.*2022 64(1), e15000.
- 3) 加藤源俊, 藤野明浩, 城崎浩司, 山岸徳子, 工藤裕実, 梅山知成, 金森洋樹, 高橋信博, 山田洋平, 黒田達夫:【外来で役立つ知識:頭頸部・体幹・四肢の疾患】リンパ管腫(リンパ管奇形).2022 小児外科; 54(1): 78-81
- 4) 野坂俊介: II 読影のコツ(マネージメントのコツ含む)10 全身疾患におけるコツ 難治性リンパ管疾患. 2022 小児科診療; 85(増刊号):396-401
- 5) Muromoto J, Sugibayashi R, Ozawa K, Wada S, Fujino A, Miyazaki O, Ito Y,

- Sago H. A fetus with large mediastinal cystic lymphatic malformation managed with prenatal serial thoracocentesis and postnatal sclerotherapy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Dec;48(12):3308–3313. doi: 10.1111/jog.15436.
- 6) Watanabe E, Hashizume N, Yoneda A, Kasahara M, Ozeki G, Saito T, Fujiogi M, Kano M, Yamamoto Y, Miyazaki O, Maekawa T, Nakano N, Yoshioka T, Fujino A, Kanamori Y. Infantile Kaposiform hemangioendothelioma in a female patient complicated with severe obstructed jaundice: a case report. *Surg Case Rep.* 2022 Dec 29;8(1):225. doi: 10.1186/s40792-022-01581-9.
- 7) Nozawa A, Fujino A, Yuzuriha S, Suenobu S, Kato A, Shimizu F, Aramaki-Hattori N, Kuniyeda K, Sakaguchi K, Ohnishi H, Aoki Y, Ozeki M. Comprehensive targeted next-generation sequencing in patients with slow-flow vascular malformations. *J Hum Genet.* 2022 Dec;67(12):721–728. doi: 10.1038/s10038-022-01081-6.
- 8) Takahashi Y, Kinoshita Y, Kobayashi T, Arai Y, Ohyama T, Yokota N, Saito K, Sugai Y, Takano S. The usefulness of OK-432 for the treatment of postoperative chylothorax in a low-birth-weight infant with trisomy 18. *Clinical Case Reports.*10(5):e05844, 2022
- 9) Kuwata D, Hirabayashi T, Saito T, Kasai D, Hakamada K. Partial resection of a face and neck lymphatic malformation after tracheostomy: A case of difficult airway management. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 82, July 2022, 102305
- 10) 小関道夫: 血管腫・血管奇形(脈管異常). *小児疾患診療のための病態生理* 3. 2022 小児内科 .;54(増刊号):1105–1110.
- 11) 小関道夫. 頭頸部リンパ管腫の診断と治療 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法. *小児耳* 2022; 43 (1): 29–34.
- 12) Hori Y, Hirose K, Ozeki M, Hata K, Motooka D, Tahara S, Matsui T, Kohara M, Higashihara H, Ono Y, Tanaka K, Toyosawa S, Morii E. Correction: PIK3CA mutation correlates with mTOR pathway expression but not clinical and pathological features in Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA). *Diagn Pathol.* 2022 May 2;17(1):43.
- 13) 小関道夫: 【母斑・母斑症の診療 update-基礎から実践まで-】青色ゴムまり様母斑症候群・Klippel-Trenaunay 症候群・その他の脈管腫瘍・脈管奇形. *Derma.*(317), 25–34 (2022).
- 14) Komamizu S, Ozeki M, Hayashi D, Endo S, Hori-Hirose Y, Sasaki S, Ohnishi H. Pediatric case of acquired progressive lymphatic anomaly treated with sirolimus. *Pediatr Int.* (in press)
- 15) Nagao D, Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Sasai H, Endo S, Kato T, Hori Y, Ohnishi H. A Case of Multifocal Lymphangioendotheliomatosis With Thrombocytopenia and Changes in Coagulopathy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Nov 21.

2. 学会発表

- 1) 矢賀勇志, 前川貴伸, 坂本慧, 諸岡進太郎, 中尾寛, 藤野明浩, 宮寄治, 小関道夫, 窪田満, 石黒精: 2度の生検で診断に至ったカポジ型血管内皮腫の4ヵ月男児例.第125回日本小児科学会学術集会, 東京, 2022.4.16, ポスター
- 2) 小関道夫:症例から学ぶ!小児科医のためのリンパ管疾患の最新治療.第125回日本小児科学会学術集会, 郡山,2022,4,17. 口頭
- 3) 長尾大輝, 小関道夫, 林大地, 安江志保, 笹井英雄, 遠渡沙緒理, 加藤充純, 廣瀬由美子, 大西秀典: 発熱後に血小板減少を起す Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia(MLT)の一例. 第125回日本小児科学会学術集会, 郡山,2022.4.17. 口頭
- 4) 駒水清乃, 小関道夫, 長尾大輝, 林大地, 安江志保, 笹井英雄, 遠渡沙緒理, 大西秀典, 廣瀬由美子, 佐々木了: シロリムスが有効であった Acquired progressive lymphatic anomaly の一例. 第125回日本小児科学会学術集会, 郡山, 2022.4.17. 口頭
- 5) Fujino A, Kuniyeda K, Nozaki T, Ozeki M, Nomura T, Hayashi A, Nagao M, Suenobu S, Kato A, Aramaki N, Hattori, Imagawa K, Ishikawa K, Ochi J, Horiuchi S, Dr. Ohyama T, xxx, Kurume Biostatistics Center, Dr. Sato I, xxx, The University of Tokyo, Dr. Kamibepu K, xxx, The University of Tokyo, Dr. Kanmuri K, xxx, CTD Inc. Mr Nakamura K, xxx, CTD Inc. Dr. Kobayashi F, CEO, CTD Inc. Dr. Tanaka A, Vice President, ARTham Therapeutics Inc. Dr. Uemura A, Professor, Oita University, Dr. Nagabukuro H, CEO, ARTham Therapeutics Inc.: The prospective observational study of patients with intractable venous malformation or Klippel Trenaunay Syndrome to guide designing a proof of-concept clinical trial for novel therapeutic intervention. ISSVA2022, Vancouver, Canada, 2022.5.10-13, ポスター
- 6) 藤野明浩, 佐古まゆみ, 菊地佳代子, 三上剛史, 宮坂実木子, 高橋正貴, 橋詰直樹: リンパ管腫の治療戦略に関する臨床研究: 新たな臨床課題への研究計画立案から実施まで. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, 口頭
- 7) 出家亨一, 藤野明浩, 小関道夫, 高橋正貴, 加藤源俊: コロナ禍におけるリンパ管疾患患者家族の新たな交流の場を求めて~小児リンパ管疾患研究班の取り組み~. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, 口頭
- 8) 小林完, 藤野明浩, 古金遼也, 橋詰直樹, 森禎三郎, 狩野元宏, 渡辺栄一郎, 高橋正貴, 米田光宏, 金森豊: リンパ管奇形病変に発生する蜂窩織炎の季節性の検討. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, ポスター
- 9) 平林健, 藤野明浩, 小関道夫, 白井規朗: 『胎児診断ならびに新生児期発症の頭頸部縦隔領域リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床像について: 全国調査の結果

- から』. 第 59 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, 口頭
- 10) 橋詰直樹, 藤野明造, 高橋正貴, 古金遼也, 小林完, 森禎三郎, 狩野元宏, 渡辺栄一郎, 米田光宏, 金森豊: 当科における嚢胞状リンパ管奇形の症状発症時期による臨床的特徴, 第 59 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.19, 口頭
 - 11) 古金遼也, 小川雄大, 藤野明造, 小林完, 橋詰直樹, 森禎三郎, 渡辺栄一郎, 狩野元宏, 高橋正貴, 米田光宏, 宮寄治, 野坂俊介, 金森豊: 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. 第 59 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.20, 口頭
 - 12) 藤野明造: リンパ管疾患の病態発生から考える、これからの治療法. 第 59 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.20, 口頭
 - 13) 高橋正貴, 藤野明造, 橋詰直樹, 渡辺栄一郎, 古金遼也, 小林完, 森禎三郎, 狩野元宏, 米田光宏, 金森豊: リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する効率的な硬化療法: ICG と造影剤の併用による術中ナビゲーション. 第 59 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022.5.20, 口頭
 - 14) 小関道夫: こどものリンパ管疾患の最新情報. 第 6 回むくみゼミナール. Web, 2022.5.29
 - 15) 橋本玲奈, 持丸奈央子, 新関寛徳, 藤野明造, 福原康之, 柳久美子, 要 匡, 吉田和恵: FLT4 遺伝子変異を認めた先天性両下肢リンパ浮腫の 1 例. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2022.6.2, 口頭
 - 16) 小関道夫: 脈管異常に伴う血液凝固異常. 静岡県血液疾患セミナー. 2022 年 7 月 1 日; 静岡(ハイブリッド), 2022.7.1
 - 17) 小関道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 第 8 回日本 HHT 研究会 HHT JAPAN2022, 久留米(ハイブリッド), 2022. 7.2, 口頭
 - 18) 小関道夫: 治療すべき乳児血管腫とそのタイミングとは? おおさか小児皮膚疾患治療フォーラム, 大阪(ハイブリッド), 2022.7.30, 口頭
 - 19) 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 1: 難治性リンパ管疾患への薬物療法. 第 18 回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉市(ハイブリッド), 2022.9.16, 口頭
 - 20) 藤野明造: リンパ管奇形、リンパ管腫症への薬物療法. 第 18 回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 2022.9.16, 口頭
 - 21) 藤野明造: シロリムス内服療法と外科的治療の併用について—これからの展望を中心に—. 第 18 回日本血管腫血管奇形学会学術集会, ノーベルファーマ株式会社共催シンポジウム, 千葉, 2022.9.16, 口頭
 - 22) 加藤源俊, 藤野明造, 山岸徳子, 黒田達夫: 限局性リンパ管腫 (lymphangioma circumscriptum) に対する無水エタノール注入硬化療法の有用性. 第 18 回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉, 2022.9.16, 口頭
 - 23) 藤野明造, 佐古まゆみ, 菊地佳代子, 三上剛史, 宮坂実木子, 橋詰直樹, 加藤源俊, 高橋正貴: 難治性嚢胞状リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する最適な

- 治療戦略の探索. 第 13 回血管腫・血管奇形講習会・第 18 回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉, 2022.9.16, 口頭
- 24) 小川恵子, 酒井清祥, 大須賀慶悟、野崎太希, 田附裕子, 上原秀一郎, 佐伯勇, 藤野明浩, 星玲奈, 大山慧, 野村元成: リンパ管奇形に対する越俾加朮湯の検討～後向き研究から前向き研究へ. 第 18 回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉, 2022.9.16, 口頭
- 25) 木下義晶: 血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン改訂について. 第 18 回日本血管腫血管奇形学会学術集会 ランチョンセミナー2, 千葉, 2022.9.17, 口頭
- 26) 藤野明浩: 低速流型脈管奇形を対象とした新規 PI3Ka 阻害薬(ART-001)の研究開発. 第 18 回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉, 2022.9.17, 口頭
- 27) 小関道夫: 乳児血管腫の早期治療の必要性について. 乳児血管腫診療連携の会. 富山(ハイブリッド), 2022.9.24, 口頭
- 28) 小関道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法研究の進捗. 第3回シロリムス新作用研究会. 東京(ハイブリッド), 2022.10.1, 口頭
- 29) 大山俊之、木下義晶、小林隆、高橋良彰、荒井勇樹、菅井佑、濱崎祐: 当科における漢方療法とリンパ管奇形の臨床像の検討. 第 26 回日本小児外科漢方研究会 パネルディスカッション(リンパ管奇形の治療), 岡山, 2022.10.28, 口頭
- 30) Ozeki M, Yasue S, Endo S, Maekawa T, Fujino A, Fumino S, Furukawa T, Takemoto J, Tajiri T, Ohnishi H. Effects of sirolimus for localized intravascular coagulopathy of slow-flow vascular malformations. International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2022 , Vancouver, Canada ,2022.11.5
- 31) 小関道夫: 血管腫血管奇形診療の最新の知見 難治性血管腫血管奇形に対する最新の薬物療法. 第 64 回日本脈管学会学術総会, 横浜, 2022.10.26, 口頭
- 32) 小関道夫: 難治性脈管異常に対する新たな治療戦略～ラパリムスの位置づけ～. Hokkaido LM Expert Seminar. 北海道, 2022.11.12, 口頭
- 33) 木下義晶: 改訂 診療ガイドライン2022. 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金 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市民公開講座, Web 開催, 2022.11.20, 口頭
- 34) 小関道夫, 林大地, 安江志保, 遠渡沙緒理, 文野誠久, 古川泰三, 武本淳吉, 田尻達郎, 大西秀典: 脈管異常のシロリムス療法に関連したバイオマーカー検索. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2022.11.25, 口頭
- 35) 小関道夫: 難治性血管腫・血管奇形に対する新たな治療選択. 第 85 回信州形成外科学会, 長野, 2022.12.3, 口頭

3. その他

- 1) 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」 質疑項目の拡充

- 2) 第5回小児リンパ管疾患シンポジウム
開催 2023.1.22 ハイブリッド開催

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

CQ 31：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？

推奨文：

外科的切除と硬化療法はともに病変縮小と症状改善に有効であるが合併症を生ずる可能性もある。それらの優劣は明らかでなく、また併用されることも多いが、個々の症例の状況により治療法を選択すべきである。

推奨の強さ	2（弱い）
エビデンス	D（非常に弱い）

推奨作成の経過

1. CQ が重要な臨床課題である旨の背景

リンパ管奇形(リンパ管腫)の中でも気道周囲に発生するものは、気道狭窄を生じ呼吸困難により生命に危険を及ぼすものもある。特に縦隔リンパ管奇形は、気管や気管支を圧迫し気道狭窄を生じ、呼吸障害を発症することがある。このような症例には治療が必要であるが、症例に合わせて有効かつ安全な治療法を選択することには難渋することが多い。

2. エビデンス評価

<検索>

検索の結果、邦文 113 編、欧文 235 編の文献が検索され、これらに対して1次スクリーニングを行い、邦文 20 編、欧文 93 編が2次スクリーニングの対象文献となった。その内訳はランダム化比較試験を1編認めたものの、残りの多くの文献は症例集積あるいは症例報告であった。

ただし、気道狭窄をきたす縦隔病変は、ランダム化比較試験や症例集積では直接対象として分析されておらず、症例集積の一部症例と症例報告が多くを占めた。最終的に、エビデンスは乏しいが推奨文を作成するのに有用と判断された症例報告(邦文 4 編、欧文 22 編)の結果・考察を統合し、レビューデータとして記載した。

<評価>

文献より、縦隔リンパ管奇形に対する各治療の有効性に関する記述をまとめた。複数の治療を組み合わせている症例を報告した文献が多数認められ、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、縦隔病変のみに限って分析している文献は少なく、多くは他の領域を含

む病変を分析した文献であった。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している文献もあった。マクロシスティックやミクロシスティック、両者の混合型といったリンパ管奇形の病型の違いやその定義、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、整理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たのが外科的治療と硬化療法であった。漢方やステロイドなど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。

<検討結果>

・外科的治療に関して

縦隔リンパ管奇形に対する外科的切除の有効性に対する評価は、治療効果(病変の縮小率、症状)・合併症の視点で行った。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文献はほとんど認めなかった。

①治療効果

縦隔リンパ管奇形に対して外科的切除を行った報告は 58 例あり¹⁻²⁰⁾、その中で気道狭窄を生じた症例に対して外科的切除を行った報告が確認できたのは 14 例であった^{1,3-9)}。それらの病型はマクロシスティックや混合型であった。また、その多くが複数回に及ぶ切除術および硬化療法を組み合わせで施行されていた^{1,3-6,9)}。切除範囲については、最終的に全摘(亜全摘含む)された、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ヶ月～10 年程度と幅があり、留意する必要がある。

切除により気道狭窄症状の改善や消失したとの報告が 14 例中 12 例に確認された^{1,3-8)}。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た^{3,9)}。

Park らは、縦隔リンパ管奇形に対し外科的切除を行った 12 例を報告していた¹⁷⁾。そのうち 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いた。4 例(33%)で、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 例の検討した文献では、手術による全生存率は検討期間 11.5 年で健常者の生存率と差はないと報告していた。

②合併症

縦隔内で気道狭窄をきたしたリンパ管奇形に対して外科的切除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 例などの報告があった^{1,6,8)}。

Boardman 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、そのうち 3 例に長期的な神経障害を認めたと

報告していた²⁰⁾。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な寛解を認めたが、縦隔病変の外科的切除は高頻度に合併症を引き起こすことを理由に、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た。

・硬化療法に関して

硬化療法で用いられた薬剤は、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、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文献は認めなかった。そのため、本CQを考察するにあたり、特にリンパ管奇形の病型の違い、硬化療法の薬剤の違いを区別しなかった。

①治療効果

縦隔内で気道狭窄をきたしたリンパ管奇形に対して硬化療法を施行した報告文献は8件で14例あった^{1,3,5,9,19,21-23)}。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切除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例で縮小を認め、5例で症状の改善が報告されていた^{1,3,5,9,19)}。ただし、縮小の程度は明確には報告されていなかった。

ブレオマイシンによる硬化療法の報告が2例あったが、病変の縮小や症状の改善に関する記載はなかった^{9,10,21)}。

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^{1,3)}。いずれも手術前後に使用されており、単独での治療効果判定は困難であった。

気道狭窄について言及されていないが、Smithらは、縦隔リンパ管奇形の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た²⁴⁾。また、病型による治療反応性についても述べており、マクロシスティックリンパ管奇形では有効例(完全またはほぼ完全寛解)が94%、混合型リンパ管奇形では63%、ミクロシスティックリンパ管奇形では0%であったと報告しており、マクロシスティックリンパ管奇形はOK-432による治療の良い適応であるとしていた。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た。

また、Usuiらは、縦隔病変に言及していないが気道周囲に認めたリンパ管奇形11例に対する内視鏡下ブレオマイシンの局所注射を報告していた²⁵⁾。治療回数は1~4回と症例ごとに異なり、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た。

②合併症

気道周囲の病変に対するOK-432やブレオマイシンを用いた硬化療法は、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報告した文献を複数認めた^{3,19,21,23)}。

・気道確保について

縦隔内で気道狭窄を生じた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^{1,3-9,19,21,22)}。

Ueno らは、国内の全国調査で縦隔リンパ管奇形の治療法や成績についての考察を報告していた²⁾。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がるにつれて、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、早期に気管切開や分娩時に帝王切開にて胎児循環下に気道を確保する EXIT(ex utero intrapartum treatment)による気道確保を考慮すべきとしている。一方、Ghaffarpour らは、気管切開を施行しても、縦隔病変が気管口より末梢の気道を圧迫する症例においては、気管切開が有効でないことがあり注意を要するとも述べていた³⁾。

<総合>

「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 に対して検討を行ったが、エビデンスの高い文献は存在しなかった。外科的切除や硬化療法について少数の症例報告でその効果について言及しているものに限られている上、両者を組み合わせた治療例が多く見受けられた。また、外科的切除と硬化療法、あるいは他の治療法とを単独で比較した文献はなく、その優劣は明らかでない。

外科的切除に関しては、全摘や亜全摘を行った症例報告が比較的に見受けられ、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も認めた。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した報告も認めた。

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は明らかでなく、個々の症例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ランダム化比較試験などのデザインでの検証が必要と思われた。

3. 益と害のバランス評価

外科的療法と硬化療法とでは優劣は不明であるが、それぞれ症状の改善に効果的で益はある。硬化療法はミクロシスティックリンパ管奇形には効果が少ないと考えられる。外科的療法の方が硬化療法より

も合併症は多く害の要素が大きい可能性がある。

4. 患者の価値観・希望

外科的療法および硬化療法によって症状の緩和や、腫瘍の縮小により切除術が可能になることは患者の希望に一致する。外科的療法および硬化療法における合併症が、患者の生命を脅かすものや、生活の質(quality of life, QOL)を著しく低下させるものでなければ縦隔リンパ管奇形への外科的療法および硬化療法は患者の価値観・希望に一致すると考えられる。

5. コスト評価、介入の外的妥当性評価

リンパ管奇形に対する治療法として、外科的切除は保険承認された治療法としてすでに確立されている。硬化療法も保険承認された治療法であるが、硬化剤として薬事承認を得ている OK-432 の使用がセットとなっている。2021 年 9 月にシロリムスが難治性リンパ管疾患に対して適応承認されたが、本 CQ の検討においては直結するデータはなく、今後の報告が待たれる。

文献検索式

検索 DB: 医中誌 Web

検索日: 2021 年 1 月 11 日

検索式:

(((((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 ((縦隔/TH or 縦隔/AL)) and (気道疾患/TH or 呼吸/TA or 気管/TA 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 ((縦隔/TH or 縦隔/AL)) and (気道疾患/TH or 呼吸/TA or 気管/TA or 気道/TA))) and (DT=1980:2020 and PT=会議録除く)) and ((治療/TH or 治療/AL)))

検索 DB: PubMed

検索日: 2021 年 1 月 11 日

検索式:

("lymphatic abnormalities"[MeSH Terms] OR "lymphangioma"[Text Word] OR "lymphatic malformation*"[Text Word] OR "lymphatic vessels/abnormalities"[MeSH Terms]) AND ("mediastinum"[Text Word] OR "mediastinal"[Text Word]) AND ("respiratory tract diseases"[MeSH Terms] OR ("airway"[Text Word] OR "respiratory"[Text Word] OR "respiration"[Text Word] OR "breath"[Text Word])) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language]) AND 1980/01/01:2020/12/31[Date - Publication]

文献

- 1) Nam SH, Kwon KA. Treatment of giant cervico-mediastinal lymphatic malformations: a case series. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):167. doi:10.1186/s13256-018-1705-0
- 2) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, et al. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today.* 2018;48(7):716-725. doi:10.1007/s00595-018-1640-0
- 3) Ghaffarpour N, Burgos CM, Wester T. Surgical excision is the treatment of choice for cervical

- lymphatic malformations with mediastinal expansion. *J Pediatr Surg*. 2018;53(9):1820–1824. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.10.048
- 4) Diaz-Manzano JA, Pelegrin-Hernandez JP, Minguez-Merlos N, Cegarra-Navarro MF. Oropharyngeal approach as a surgical alternative for cervical lymphatic malformation with airway compression. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(7):1176–1178. doi:10.1016/j.ijporl.2014.04.010
 - 5) 藤野明浩. 頸部リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形). *小児外科*. 2019;51(1):80–85.
 - 6) Drebov R, Stoichev R, Argirova M, Mitev P, Gagov E. Emergency surgical treatment of cervico-mediastinal lymph-haemangioma in a 2-month-old infant, indicated by acute inner tumour haemorrhage. *Khirurgija (Sofia)*. 2013;(1):47–55.
 - 7) Xu Y, Xu D, Chen Z. Giant lymphatic malformations of the mediastinum in children: report of three cases. *Clin Imaging*. 2012;36(5):606–608. doi:10.1016/j.clinimag.2011.11.010
 - 8) Cozzi DA, Zani A, d'Ambrosio G, Pisera A, Roggini M, Cozzi F. One-stage excision of massive cervicomedial lymphangioma in the newborn. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(3):1027–1029. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.04.108
 - 9) 高安幸弘, 長井今日子, 安岡義人, 鈴木則夫, 丸山健一. OK-432による硬化療法後段階的腫瘍切除を行い長期呼吸管理良好であった小児頭頸部巨大リンパ管腫の1症例. *小児耳鼻*. 2005;26(1):36–40. doi:10.11374/shonijibi1980.26.1.36
 - 10) Sokouti M, Rostambeigi N, Halimi M, Rasihashemi SZ. A huge lymphangioma mimicking pleural effusion with extension to both chest cavities: a case report and review of literature. *Iran J Med Sci*. 2015;40(2):181–184.
 - 11) Ahmad K, Vad H, Christensen TD. Mediastino-hepato-renal cystic lymphangiomas—diagnostic and surgical considerations. *J Thorac Dis*. 2014;6(9):E173–175. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.47
 - 12) Sadrizadeh A, Bagheri R, Afghani R, Molaei M. Video-assisted mediastinoscopic resection of mediastinal cyst (lymphangioma). *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22(9):1119–1121. doi:10.1177/0218492313505749
 - 13) Kuramochi M, Ikeda S, Onuki T, Suzuki K, Inagaki M. Acute onset of mediastinal cystic lymphangioma in the puerperium. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(9):526–529. doi:10.1007/s11748-013-0326-1
 - 14) Pham NM, Alexander PM, Chow CW, Jones BO, d'Udekem Y, Konstantinov IE. Anterior mediastinal lymphangioma in an infant: diagnosis and surgical management. *Heart Lung Circ*. 2012;21(5):289–291. doi:10.1016/j.hlc.2012.02.006
 - 15) Kanzaki M, Kikkawa T, Obara T, Onuki T. Successful excision of an isolated mediastinal cystic lymphangioma with bilateral thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(6):570–572. doi:10.5761/atcs.cr.10.01542

- 16) Teramoto K, Suzumura Y. Mediastinal cavernous lymphangioma in an adult. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(2):88-90. doi:10.1007/s11748-007-0198-3
- 17) Park JG, Aubry MC, Godfrey JA, Midthun DE. Mediastinal lymphangioma: Mayo Clinic experience of 25 cases. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(9):1197-1203. doi:10.4065/81.9.1197
- 18) 川嶋寛, 岩中督. 頸部・縦隔・胸腔を占拠したリンパ管腫の外科的治療. *小児外科.* 2002;34(12):1393-1397.
- 19) Ravindranathan H, Gillis J, Lord DJ. Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):304-309. doi:10.1097/PCC.0b013e31817287de
- 20) Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ, Hartley BE. Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(3):270-276. doi:10.1001/archoto.2010.6
- 21) 臼井秀仁, 新開真人, 北河徳彦, 望月響子. リンパ管腫に対する病態解明および新たな治療法確立のための研究. *こども医療センター医誌.* 2018;47(4):212.
- 22) Ogawa-Ochiai K, Sekiya N, Kasahara Y, et al. A case of mediastinal lymphangioma successfully treated with Kampo medicine. *J Altern Complement Med.* 2011;17(6):563-565. doi:10.1089/acm.2010.0562
- 23) Desir A, Ghaye B, Duysinx B, Dondelinger RF. Percutaneous sclerotherapy of a giant mediastinal lymphangioma. *Eur Respir J.* 2008;32(3):804-806. doi:10.1183/09031936.00014407
- 24) Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, et al. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. *Laryngoscope.* 2009;119(1):107-115. doi:10.1002/lary.20041
- 25) Usui H, Shinkai M, Kitagawa N, et al. Lymphatic malformations compromising the upper airway in children: ultrasound-guided intralesional focal sclerotherapy with bleomycin targeting culprit lesions. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(9):1047-1054. doi:10.1007/s00383-020-04715-y

一般向けサマリー

縦隔リンパ管奇形(リンパ管腫)では、病変が小さく積極的に治療を必要としないこともありますが、一方、病変が直接的もしくは間接的に気管や気管支を圧迫して気道が狭くなるため呼吸障害を生ずることがあり、その場合は速やかに治療が必要です。治療法として代表的なものに外科的切除、硬化療法があります。外科的切除は有効で比較的良好な成績を得られることが多いですが、合併症の発生率は比較的高いです。硬化療法は多くの症例に有効であり、合併症も比較的少ないとされていますが、ミクロスティック(海綿状)症例には有効でないことが知られています。普遍的な治療選択基準はなく、患者さんごとに病変の大きさや部位などに合わせて治療を選択する必要があります。

CQ 3 2 : 頰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？

推奨文：

病変による気道狭窄症状がある場合、もしくは症状出現リスクが高い場合は乳児期においても治療介入が必要である。外科的切除、硬化療法ともに効果を期待できるが、いずれも合併症のリスクがあり、個々の症例に応じて治療を選択する必要がある。また治療時には気道狭窄症状の増悪に備える必要がある。

推奨の強さ	2（弱い）
エビデンス	D（非常に弱い）

推奨作成の経過

1. CQ が重要な臨床課題である旨の背景

頰部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）では、気道狭窄が重要な問題である。

硬化療法はマクロシスティック病変に対しては有効であるが、治療後に一過性に局所の腫脹を呈するため、気道狭窄症状出現や増悪が懸念される。外科的切除では術中の神経損傷に注意を要するとともに、手術後の整容性が極めて重要であり、また、残存病変からのリンパ漏・リンパ液再貯留や再発も懸念される。

加えて、上気道は成長に従って拡大し脆弱性が改善するため、狭窄症状を起こしにくくなる傾向がある。従って頰部気道周囲のリンパ管奇形を有する乳児期に積極的に治療を進めるべきかどうかについて判断に苦慮することがある。

2. エビデンス評価

<検索>

系統的文献検索により、邦文 113 編、欧文 235 編が検索され、1 次スクリーニングを行った。その結果、邦文 20 編、欧文 93 編が 2 次スクリーニングの対象となった。その中で、本 CQ について言及された文献は邦文 8 編、欧文 54 編であった。その内訳はシステマティックレビューを 1 編、ランダム化比較試験を 1 編、前向き研究を 3 編、後向きコホート研究を 4 編、横断研究を 2 編認めたものの、残りの多くの文献は症例集積あるいは症例報告であった。

<評価>

Adams らのシステマティックレビューは、頭頸部全体でのリンパ管奇形について検討しているため気

道周囲に存在するリンパ管奇形についてのみ検討したのではなく、本 CQ の回答としての適合性は不完全である¹⁾。本システムティックレビューにおいて 277 例中死亡が 13 例であった(死亡率 4.7%)。しかも、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など、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 例含まれていた。従って本システムティックレビューは乳児期の何らかの治療介入を推奨するデータとなりえた。

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に対し行われている治療法は、硬化療法・外科的治療・内科的治療があげられた。

・硬化療法

今回、検索された文献で用いられていた硬化剤は、OK-432、プレオマイシン、エタノール、ドキシサイクリン、テトラデシル硫酸ナトリウム(sodium tetradecyl sulfate, STS)、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かった。

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による病変縮小率について検討した報告は複数認めた。OK-432 硬化療法を施行例の報告では比較的良好な縮小率が得られているが^{2,3)}、ドキシサイクリンによる硬化療法を施行した症例の報告では効果が乏しいとした報告があった⁴⁾。

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た文献は散見された。いずれもドキシサイクリンによる硬化療法施行例の報告で、症状の改善を報告していた^{4,5)}。

気道周辺病変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たほか、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みられていた。特に、低年齢での気道周辺への OK-432 硬化療法は注意を要するとの報告もあった³⁾。

その他の硬化剤による重篤な合併症の報告として、エタノール局注による治療で永続的な声帯麻痺⁶⁾、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⁷⁾、プレオマイシンによる治療後に肺合併症による死亡例^{8,9)}および白血球減少例¹⁰⁾の報告があった。

・外科的治療

Adams らのシステムティックレビューでは、半数以上の例で外科的切除(+他の治療法)を選択していた¹⁾。ただし硬化療法や内科的治療の後に施行されていた報告もあった。

治療効果は良好な成績が報告されていた^{11,12)}。その中でもマクロシスティックリンパ管奇形の方がミクロシスティックリンパ管奇形より成績が良く、合併症も少なく治療反応が良いとしていた。

合併症の発生率は 17.5%¹¹⁾、13.8%¹²⁾と報告されており、神経障害、感染、血腫、リンパ漏、一過性顔面神経麻痺、一過性反回神経麻痺、食事困難、さらには死亡例も 1 例報告されていた。

・内科的治療

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

イル^{13,14)}、越婢加朮湯¹⁵⁾、シロリムス¹⁶⁻¹⁸⁾であった。

それぞれ比較的良好な成績が報告されていたが、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たことに注意を要する。

合併症として、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、腫瘤内出血、シルデナフィルでは下痢、出血、感染が報告されていた。

・硬化療法と外科的治療の比較

Adams らのシステマティックレビューによると、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た¹⁾。

頭頸部リンパ管奇形 174 例の後向きコホート研究¹⁹⁾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た。初回治療における手術加療と硬化療法は、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。

<統合>

以上をまとめると、乳児期の気道周囲のリンパ管奇形による呼吸障害など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 らのシステマティックレビュー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¹⁾。しかし、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上で治療にあたる必要がある。

3. 益と害のバランス評価

硬化療法(特に OK-432 による)および外科的治療、いずれも症状の改善、病変の縮小が認められた。硬化療法と外科的治療の比較では、その有効性の優劣は判断しがたいが、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。生命に直結する症状に対する治療として、いずれの治療法も益が害よりも上回ると考えられる。

4. 患者の価値観・希望

硬化療法によって症状の緩和や、腫瘍の縮小により切除術が可能になることは患者の希望に一致する。硬化療法における合併症が、患者の生命を脅かすものや、生活の質(quality of life, QOL)を著しく低

下させるものでなく、かつ外科的治療よりも低いものであれば、乳児期の気道周囲のリンパ管奇形への硬化療法は患者の価値観・希望に一致すると考えられる。

5. コスト評価、介入の外的妥当性評価

リンパ管奇形に対する硬化療法に薬剤で、現在、日本で保険承認されているものは OK-432 のみである。外科的切除は承認されている治療である。2021 年 9 月にシロリムスが難治性リンパ管疾患に対して適応承認されたが、まだ本 CQ の検討に直結するデータはなく今後の報告が待たれる。それぞれの介入の妥当性は個々の症例の状態に応じて検討が必要である。

文献検索式

検索 DB: 医中誌 Web

検索日: 2021 年 1 月 11 日

検索式:

(((((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=治療の利用,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)

検索 DB: PubMed

検索日: 2021 年 1 月 11 日

検索式:

((("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]

文献

- 1) Adams MT, Saltzman B, Perkins JA. Head and neck lymphatic malformation treatment: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(4):627-639. doi:10.1177/0194599812453552
- 2) Ravindranathan H, Gillis J, Lord DJ. Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):304-309. doi:10.1097/PCC.0b013e31817287de
- 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—. *耳鼻臨床.* 2010;103(3):249-255. doi:10.5631/jibirin.103.249
- 4) Nehra D, Jacobson L, Barnes P, Mallory B, Albanese CT, Sylvester KG. Doxycycline sclerotherapy

- as primary treatment of head and neck lymphatic malformations in children. *J Pediatr Surg.* 2008;43(3):451–460. doi:10.1016/j.jpedsurg.2007.10.009
- 5) Leung M, Leung L, Fung D, et al. Management of the low-flow head and neck vascular malformations in children: the sclerotherapy protocol. *Eur J Pediatr Surg.* 2014;24(1):97–101. doi:10.1055/s-0033-1354585
 - 6) Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS, Azizkhan RG. Noninterventional treatment of selected head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg.* 2008;43(5):869–873. doi:10.1016/j.jpedsurg.2007.12.029
 - 7) Hogeling M, Adams S, Law J, Wargon O. Lymphatic malformations: clinical course and management in 64 cases. *Australas J Dermatol.* 2011;52(3):186–190. doi:10.1111/j.1440-0960.2011.00777.x
 - 8) Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(4):418–424. doi:10.1016/j.otohns.2007.11.018
 - 9) Kim KH, Sung MW, Roh JL, Han MH. Sclerotherapy for congenital lesions in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(3):307–316. doi:10.1016/j.otohns.2004.02.018
 - 10) Niramis R, Watanatittan S, Rattanasuwan T. Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20(3):178–182. doi:10.1055/s-0030-1247548
 - 11) 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. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110013
 - 12) Wang S, Du J, Liu Y, et al. 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. doi:10.1080/00016489.2019.1616818
 - 13) Goto Y, Yamashita M, Kakuta K, et al. A single institution experience of Eppikajutsuto for the treatment of lymphatic malformations in children. *J Pediatr Surg.* 2019;54(12):2617–2620. doi:10.1016/j.jpedsurg.2019.08.025
 - 14) 臼井秀仁, 新開真人, 新保裕子, 他. 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誌.* 2015;44(3):150–155.
 - 15) Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor CC, 3rd. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope.* 2018;128(1):269–276. doi:10.1002/lary.26780
 - 16) Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, et al. 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. doi:10.1186/s13023-019-1118-1
 - 17) 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. doi:10.1089/lrb.2018.0068

- 18) 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):41-45. doi:10.1001/jamaoto.2013.5849
- 19) 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):505-508. doi:10.6061/clinics/2014(08)01

一般向けサマリー

頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)は、気道狭窄を生じることがあります。呼吸困難症状がすでにある場合や症状出現のリスクが高いと考えられる場合には新生児期・乳児期にも速やかに治療が必要です。外科的切除、硬化療法ともに効果を期待できるが、いずれも合併症のリスクはある。外科的切除と硬化療法が治療の中心となりいずれも効果があり優劣は分かりません。いずれも合併症のリスクがあることが知られておりますが、硬化療法の方が合併症発症率は低いという報告もあり、より体への負担の少ない硬化療法を先に選択されることが多いです。硬化療法も特に乳児では腫脹による気道狭窄悪化の可能性があり呼吸管理のための十分な準備を行った上で治療を行う必要があります。その他に薬物による内科的治療がありますが、硬化療法もしくは外科的治療に併せて行うことが推奨されます。

CQ 3 4 : 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？

推奨文：

胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的治療法が報告されているが、有効性については十分なエビデンスはなく、保存的治療が全て無効な場合にのみ考慮すべきである。

推奨の強さ	2 (弱い)
エビデンス	D (非常に弱い)

推奨作成の経過

1. CQ が重要な臨床課題である旨の背景

新生児期に認められる乳び胸水は難治性であることが多く、救命できないこともある。胸水貯留による呼吸不全に対しては胸腔ドレナージが行われるが、同時に乳び胸水の軽快まで栄養療法、ステロイド、オクトレオチド療法などの保存療法が行われる。これらの治療で軽快しない難治例に対しては胸管結紮、胸膜癒着術などの外科的介入が行われることがあるが、その効果については十分なコンセンサスはない。いつ外科的介入を行うべきか、またどの病態に対して積極的な外科的介入が有効なのか、などの問題について現時点での知見を総合的に検討した。

2. エビデンス評価

<検索>

系統的検索の結果、邦文 127 編、欧文 351 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち邦文 8 編、欧文 27 編が 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。したがって、エビデンスには乏しいが、本 CQ に対する推奨文の作成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。

<評価>

新生児期の乳び胸水に対する外科的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、胸腔ドレナージの上で完全静脈栄養や中鎖脂肪酸 (medium-chain tryglyceride, MCT)ミルクでの栄養療法、オクトレオチド投与などの内科的治療にて治療効果が得られない難治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、ポピドンヨ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、胎児診断例に対しては、胎児治療として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。近年では新生時期でも単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、成功例は多くが後天性の乳び胸水であり、先天性リンパ管形成異常での有効性は低いものと推測される^{2,3)}。

外科的治療に進む前に行われた治療、期間は一定ではない。また、外科手術後に二次性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。

外科的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らは完全静脈栄養(total parenteral nutrition, TPN)、オクトレオチド、利尿剤投与などの保存療法を最大とし、反応不良例の内、保存療法を続けた群 5 例では死亡率 80%、外科手術を追加した 4 例は死亡率 0%と、死亡率の減少に外科手術が寄与していると述べている⁸⁾。Churchらは乳び胸水に対して外科手術介入が必要であった症例は、術後最初の 24 時間のドレージ量が $>20 \text{ cm}^3/\text{kg}/\text{日}$ 、リンパ球数 $1000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ が将来外科手術を要する予測因子として挙げている⁹⁾。Buttikerら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¹⁰⁾、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による、出生時のアプガースコアの改善、呼吸管理期間の短縮、敗血症や血栓症合併率の低下が示されている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の上腹部弛緩、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療法での治療効果が得られない場合に外科的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療法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的介入の有効性に関して、治療効果、合併症の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。ほとんどの報告例で保存療法での効果が得られない場合に硬化療法(胸膜癒着術)を含む外科的治療が行われていた。したがって、外科的治療と他の治療法との比較はされていない。外科的治療前の保存療法の期間についても十分検討されたとは言えないが、3週間の保存療法の後に外科的介入を提案する文献があった。

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、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である。

3. 益と害のバランス評価

新生児期の乳び胸水に対する胸膜癒着術、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの益の程度は評価が難しく一定でないと考えられる。一方、害の要素は発生した場合比較的大きい。外科的介入を行う際は十分検討することが必要である。

4. 患者の価値観・希望

新生児期の乳び胸水は確実に有効な治療法がなく治療は長期にわたることが多い。まずは保存療法・内科的治療を行い、無効の場合には侵襲度は高く合併症発生の危険はあるが、外科的治療が選択することはやむを得ず、患者の価値観・希望には合致すると考えられる。

5. コスト評価、介入の外的妥当性評価

外科的治療は確たるエビデンスがないが、他の治療が無効の場合には選択をせざるを得ない。介入の侵襲度の低い順に治療を選択し、必要時には外科的治療を行うことは妥当であると考えられる。

文献検索式

検索 DB: 医中誌 Web

検索日: 2021年1月11日

検索式:

((((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ー/TH) or (リンパ管塞栓/AL)))) and (DT=1980:2020 and PT=会議録除く)

検索 DB: PubMed

検索日: 2021年1月11日

検索式:

chylothorax/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]

文献

- 1) Clark ME, Woo RK, Johnson SM. Thoracoscopic pleural clipping for the management of congenital chylothorax. *Pediatr Surg Int*. 2015;31(12):1133-1137. doi:10.1007/s00383-015-3760-6
- 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. doi:10.1007/s00247-017-3988-5
- 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. doi:10.1016/j.avsg.2018.01.097
- 4) 釧持孝博, 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. *日周産期・新生児会誌*. 2012;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. *日小外会誌*. 2011;47(5):844-847. doi:10.11164/jjsps.47.5_844
- 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. 新生児乳糜胸に対する胸腔-腹腔シヤ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. doi:10.1016/j.jpedsurg.2008.08.008
- 9) Church JT, Antunez AG, Dean A, et al. Evidence-based management of chylothorax in infants. *J Pediatr Surg*. 2017;52(6):907-912. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.03.010
- 10) Büttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in children: guidelines for diagnosis and management. *Chest*. 1999;116(3):682-687. doi:10.1378/chest.116.3.682
- 11) 加地真理子, 坂内優子, 吉井啓介, 他. 内科的治療が奏功せず外科的治療を必要とした生後 2 ヶ月の乳糜胸の 1 例. *東女医大誌*. 2013;83(臨増):E366-E370.
- 12) Carr BD, Sampang L, Church JT, et al. Fetal intervention for congenital chylothorax is associated with improved outcomes in early life. *J Surg Res*. 2018;231:361-365. doi:10.1016/j.jss.2018.05.082

一般向けサマリー

新生児期の乳び胸水は確実に有効な治療がなく治療は長期にわたることが少なくありません。まずは呼吸改善のために必要な場合には、胸腔ドレナージを行い、胸水を排液する必要があります。その後胸水を止める治療としては、体への負担の少ない完全静脈栄養、中鎖脂肪酸などの栄養療法やオクトレオチド投与などの保存的療法・薬物療法を行います。効果が十分でない場合には、胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的治療が考慮されますが、体への負担が大きく合併症発生の危険もあります。乳び胸水に対する外科的治療の有効性は確実なものではないので、通常は他の治療法で改善しない場合にのみ検討されるべき治療法です。

**CQ 3 5 : 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？**

推奨文 :

栄養療法、薬物療法、外科的治療、硬化療法、放射線治療などの治療が必要に
応じて組み合わせて行われる。その中でもシロリムス療法は、優先的に考慮される
治療である。

推奨の強さ	2 (弱い)
エビデンス	D (非常に弱い)

推奨作成の経過

1. CQ が重要な臨床課題である旨の背景

全身に多彩な症状を起こす難治性疾患であり診断も難しいリンパ管腫症 (generalized lymphatic anomaly, GLA)・ゴーハム病 (Gorham-Stout disease, GSD) は、胸部に病変が存在する場合に特に致死率が高い。

多彩な胸部病変のうち治療を要する病態である乳び胸水・心嚢液はしばしば難治性であり、時に致死
的となる。稀少疾患であるため極めて情報が少ない中で、慢性症例の外来での管理、重症例に対する
集中治療が行われているが、世界的に症例報告が蓄積されつつあり、さらに近年ではシロリムスをはじ
めとする薬物療法が盛んに研究されている。

現時点では、この難治性疾患に対する根治的治療法は知られていないが、重要課題として有効な治
療法は何であるのかについて知見をまとめた。

2. エビデンス評価

< 検索 >

系統的文献検索の結果、1,104 編 (邦文 311 編、欧文 793 編) の文献が一次スクリーニングの対象とな
った。一次スクリーニングの結果、72 編 (邦文 17 編、欧文 55 編) の文献が二次スクリーニングの対象と
なった。二次スクリーニングの結果、51 編 (邦文 6 編、欧文 45 編) の文献を採用した。さらにハンドサー
チを行い、欧文 210 編の文献より、1 編の観察研究、1 編のコホート研究、2 編の症例集積を対象文献
に加えた。

< 評価 >

難治性の GLA や GSD に対する各治療法について、生命予後、画像所見の改善の有無、症状の改善の有無、気道狭窄の改善の有無、病変の増大、縮小、治療による合併症の有無、再発、再燃、を有効性の指標として評価した。乳び胸水、心嚢液貯留の原因は、主に縦隔や胸膜などに浸潤したリンパ管組織病変からのリンパ漏であり、肋骨や脊椎骨の骨溶解病変からのリンパ漏もみられた。呼吸障害の原因は、胸水、乳び胸水、心嚢液貯留や縦隔、肺への直接浸潤であった。

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 GLA や GSD 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、ヤドリギ抽出物、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(medium-chain tryglyceride, MCT)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。以下に、治療法別に評価を述べる。

•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、胸腔ドレナージを行われていたが、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、循環血液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²⁻¹⁸⁾、乳び胸水が著明に改善したものを4例認めたが^{5,7,13,15)}、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た治療が行われていた。また乳び胸水の改善はみ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¹¹⁾。胸管結紮術の合併症として、脾腫とリンパ漏出症¹⁰⁾、左胸水貯留^{2,10)}があった。

胸膜剥皮術を行った文献のうち^{1,6,8-10,13,19-22)}、乳び胸水が著明に改善したものは3例認めたが^{1,10,13)}、3例とも他の外科的治療や硬化療法と組み合わせた治療を行われ、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^{2,5,10,13,20,22-25)}、乳び胸水が著明に改善したものは4例認めたが^{5,10,13,22)}、3例は他の外科的治療と組み合わせた治療が行われていた^{5,10,13)}。合併症として多量の出血があった²³⁾。

その他、胸腔腹腔シャント⁸⁾や肺移植²⁶⁾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、コントロール不良の血胸、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(central conducting lymphatic anomaly, 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、2例で部分寛解を得たとの報告があった²⁷⁾。本CQの対象疾患であるGLAやGSD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^{22,28-31)}、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^{22,30,31)}が行われていた。Duらの文献³¹⁾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^{1-4,9,13,16-18,20,24,30,32-38)}。硬化剤として、OK-432^{1,3,4,16,18,25,36)}、タルク^{13,21,32)}、ヤドリギ抽出物¹⁷⁾、ミノサイクリン²⁴⁾、オルダミン³⁶⁾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^{1,3,13,16,24)}、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た治療が行われていた^{1,3,13)}。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)と組み合わせた治療が行われていた²⁵⁾。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^{4,5,7-9,14,18,23-25,29,30,32,34,39-41)}。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^{5,7,28)}、2例は40Gyであった^{7,28)}。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^{21,25)}。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^{5,7,25)}。合併症として、放射線肺臓炎の報告があった²¹⁾。1例は40Gy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⁴¹⁾。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^{1,3-5,8,10,13,22,32,42)}やMCT食が用いられていた^{1,3,10,18,22,31,32,38,42,43)}。また、両方を組み合わせていることが多かった^{1,3,10,22,29,32,42)}。高カロリー輸液とMCT食を組み合わせて、乳び胸水が減少したという報告は1例のみであった²⁹⁾。低脂肪食/脂肪制限食も試みられていた^{21,31,44-46)}。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編の観察研究、2編の症例集積が報告された。Ozekiらは、カポジ型リンパ管腫症(kaposiform lymphangiomatosis, KLA) 3例、GLA 3例、GSD 6例、CCLA 3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 5~15 ng/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⁴⁷⁾。有害事象を16例/20例に認め(胃炎、感染、高脂血症)。うちGrade 3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GLA 6例、GSD 7例、KLA 1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例に部分奏効を認めたと報告した^{48,49)}。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⁴⁸⁾。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⁴⁹⁾。

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^{21,27,28,36,44-46,50-52)}。呼吸障害が改善した報告が4例あり^{21,28,48,51)}、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³⁶⁾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²⁸⁾、高脂血症^{21,36)}、口内炎²¹⁾、下痢³⁶⁾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^{1-3,5,6,8,21,22,29,36,41,42,45,50)}、そのうち乳び胸が改善した報告は7例あったが^{1,2,5,8,42,45,50)}、のちに再燃したものも存在した⁴⁵⁾。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⁵⁾(6→5に変更)、ビスフォスホネートと併用したものが2例あった^{45,47)}。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⁴²⁾、嘔気と頭痛^{41,42)}、血小板減少²⁾、肝障害^{2,45)}、溶血性貧血⁴⁵⁾があった。

ステロイドを使用した文献^{1,4,8,21,29,36,45,48,50)}や、オクトレオチドを使用した文献^{1-3,5,8,10,18,21,32,44-46,50)}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³²⁾。

分子標的薬を使用した文献も散見された。スニチニブ³⁸⁾、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³⁸⁾。

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 GLA、GSD 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などの詳細な報告はなかったが、本邦の貴重なデータであるためまとめる。症例の内訳は KLA 9 例、GSD 41 例、GLA 35 例であり、骨病変、胸部病変(胸水、縦隔の腫瘍、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、インターフェロン α 、オクトレオチド、シロリムスが行われた。放射線治療は 16 例(6 例:GSD に伴う骨病変、10 例:胸部病変)に対して行われた。平均観察期間 7 年における死亡率は 20%(17 例/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。GLA、GSD 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⁾。

<統合>

難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈する GLA や GSD 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、奏効率が 80%前後と高い有効性が報告されたものの、総症例数は 18~41 例と少なく、エビデンスレベルが高いとは言えなかった。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。

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 GLA や GSD に対して有効な治療法は何か？」という CQ を考察するにあたり分析を行ったが、前版である血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017 作成時と同様に、いずれも症例報告、症例集積がほとんどであった。外科的治療を始め、硬化療法、放射線治療、栄養療法、薬物療法などの治療がなされているが、対象が稀少疾患であり症状の多様性もあるため、症例数の十分なエビデンスレベルの高い研究が存在しなかった。その中でもシロリムス療法の観察研究、臨床試験が多数実施されており、奏効率が 80%前後と高い有効性が報告されていたが、完全寛解に至った症例の報告はなかった。また総症例数は 18~41 例と少なく、エビデンスレベルが高いとは言えなかった。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。

本疾患は極めて難治で、致死的な病態であるため、根治的でなくとも、胸水量の減少や臨床症状を改善させる治療法は患者にとって有益である。1つの治療法のみでは治癒は困難であるが、中でも有効な治療法を選択することは、奏効率を上昇させ、有益である。より低侵襲で副作用、合併症の少ない治療法を選択することは、患者にとって益であるが、シロリムスの副作用は概ね軽微であるとする報告が多く、エビデンスレベルは高くないものの、シロリムス療法は奏効率が高く、本疾患に対して唯一、薬事承認が得られた薬剤であり、第一選択薬となり得ると考えられた。しかし、重篤な副作用や長期的な合併症のリスクなど、まだ不明な点もあり、今後のエビデンスの蓄積が必要である。

3. 益と害のバランス評価

本疾患は極めて難治であり、致死的な病態である。根治的でなくとも、胸水量の減少や臨床症状を改善させる治療法は患者にとって有益である。治療法は栄養療法、薬物療法、外科的治療が挙げられるが、難治例では、自ずと複数の治療を組み合わせて用いられる。その中で、より低侵襲で副作用、合併症の害の要素の少ない治療法を選択することが益となる。外科的治療は合併症による害の要素の可能性があるため、選択には特に慎重な検討が必要である。シロリムス療法は奏効率が高く、副作用は概ね軽微であるとする報告が多く、益が害を上回ることが多いと考えられる。しかし重篤な副作用や長期的な合併症のリスクなど、まだ不明な点もあり、今後のエビデンスの蓄積が必要である。

4. 患者の価値観・希望

難治な病態であり、高い有効性を持つ治療法を選択することは、患者の価値観、希望に一致すると考えられる。より高い有効性を求めることによって、致死的な状態からの改善や、救命率の向上が得られるものの、侵襲度の高い治療や長期的な副作用が不明な治療を選択することは、患者の価値観、希望に一致しない場合もある。

5. コスト評価、介入の外的妥当性評価

外科的治療、硬化療法、ステロイドなどは保険診療であり、医療経済的にも大きな負担となるものではない。薬物療法の中では、有効性が証明されたシロリムスが難治性リンパ管疾患(リンパ管奇形、GLA、GSD、CCLA)に対して適応承認があるが、オクトレオチド、インターフェロン α 、プロプラノロールなどは適応がなく、使用に際しての妥当性は慎重な検討が必要である。

文献検索式

検索 DB: 医中誌 Web

検索日: 2021年1月11日

検索式:

(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

検索 DB:PubMed

検索日:2021年1月11日

検索式:

(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])

検索 DB:PubMed

検索日:2021年11月29日(追加)

検索式:

("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 2014/01/01:2020/12/31[Date - Publication]

文献

- 1) 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. *日小児会誌*. 2013;117(9):1483-1488.
- 2) Pflieger A, Schwinger W, Maier A, Tauss J, Popper HH, Zach MS. Gorham-Stout syndrome in a male adolescent—case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(4):231-233. doi:10.1097/01.mph.0000203721.83566.e6
- 3) Noda M, Endo C, Hoshikawa Y, et al. Successful management of intractable chylothorax in Gorham-Stout disease by awake thoracoscopic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(6):356-358. doi:10.1007/s11748-012-0130-3
- 4) Fukahori S, Tsuru T, Asagiri K, et al. 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. *Surg Today*. 2011;41(7):978-982. doi:10.1007/s00595-010-4383-0
- 5) Brodzki N, Lansberg JK, Dictor M, et al. A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr*. 2011;100(11):1448-1453. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02361.x
- 6) Deveci M, Inan N, Corapcioglu F, Ekingen G. Gorham-Stout syndrome with chylothorax in a six-year-old boy. *Indian J Pediatr*. 2011;78(6):737-739. doi:10.1007/s12098-010-0328-2
- 7) Seok YK, Cho S, Lee E. Early surgical management of chylothorax complicated by Gorham's disease. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58(8):492-493. doi:10.1055/s-0030-1250158
- 8) Kose M, Pekcan S, Dogru D, et al. Gorham-Stout syndrome with chylothorax: successful remission by interferon alpha-2b. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(6):613-615. doi:10.1002/ppul.20849
- 9) Boyle MJ, Alison P, Taylor G, Lightbourne BA. A case of Gorham's disease complicated by

- bilateral chylothorax. *Heart Lung Circ.* 2008;17(1):64–66. doi:10.1016/j.hlc.2007.01.009
- 10) Burgess S, Harris M, Dakin C, Borzi P, Ryan C, Cooper D. Successful management of lymphangiomatosis and chylothorax in a 7-month-old infant. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(9):560–562. doi:10.1111/j.1440-1754.2006.00924.x
 - 11) Underwood J, Buckley J, Manning B. Gorham disease: an intraoperative case study. *AANA J.* 2006;74(1):45–48.
 - 12) Fujii K, Kanno R, Suzuki H, Nakamura N, Gotoh M. Chylothorax associated with massive osteolysis (Gorham’s syndrome). *Ann Thorac Surg.* 2002;73(6):1956–1957. doi:10.1016/s0003-4975(02)03413-6
 - 13) Chavanis N, Chaffanjon P, Frey G, Vottero G, Brichon PY. Chylothorax complicating Gorham’s disease. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(3):937–939. doi:10.1016/s0003-4975(00)02417-6
 - 14) Liu Y, Zhong DR, Zhou PR, et al. Gorham–Stout disease: radiological, histological, and clinical features of 12 cases and review of literature. *Clin Rheumatol.* 2016;35(3):813–823. doi:10.1007/s10067-014-2780-2
 - 15) 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. doi:10.1097/MD.00000000000015023
 - 16) 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. doi:10.1186/s12891-019-2542-z
 - 17) Kim JH, Yoon DH, Kim KN, et al. 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. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.235
 - 18) Nakagawa T, Koizumi T, Oiwa K, et al. Sudden death of a 14-year-old girl with lymphangiomatosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(2):116–119. doi:10.1007/s11748-014-0450-6
 - 19) Konez O, Vyas PK, Goyal M. Disseminated lymphangiomatosis presenting with massive chylothorax. *Pediatr Radiol.* 2000;30(1):35–37. doi:10.1007/s002470050010
 - 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):383–386. doi:10.6004/jnccn.2016.0045
 - 21) 前川貴伸. ゴーハ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) Chen YL, Lee CC, Yeh ML, Lee JS, Sung TC. Generalized lymphangiomatosis presenting as cardiomegaly. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(3 Suppl):S10–14. doi:10.1016/s0929-6646(09)60359-4
 - 23) 森田圭一, 福本弘二, 光永眞貴, 他. 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. *日小児血がん会誌*. 2013;50(4):644-649.
- 24) Kitami A, Suzuki T, Suzuki S, Usuda R, Kamio Y, Kadokura M. Gorham's disease complicated by chyloma of the chest wall. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54(7):311-313.
doi:10.1007/pl00022261
- 25) Lee S, Finn L, Sze RW, Perkins JA, Sie KC. Gorham Stout syndrome (disappearing bone disease): two additional case reports and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(12):1340-1343. doi:10.1001/archotol.129.12.1340
- 26) Kinnier CV, Eu JP, Davis RD, Howell DN, Sheets J, Palmer SM. Successful bilateral lung transplantation for lymphangiomatosis. *Am J Transplant*. 2008;8(9):1946-1950.
doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02340.x
- 27) 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. doi:10.1097/MD.00000000000011555
- 28) Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. *Laryngoscope*. 2011;121(9):1851-1854. doi:10.1002/lary.21927
- 29) Tamay Z, Saribeyoglu E, Ones U, et al. Diffuse thoracic lymphangiomatosis with disseminated intravascular coagulation in a child. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(12):685-687.
doi:10.1097/01.mph.0000193476.14493.06
- 30) Duffy BM, Manon R, Patel RR, Welsh JS. A case of Gorham's disease with chylothorax treated curatively with radiation therapy. *Clin Med Res*. 2005;3(2):83-86. doi:10.3121/cmr.3.2.83
- 31) 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.
doi:10.1186/s13019-018-0752-3
- 32) Jha V, Jha A. Unusual case of chylothorax with unilateral limb swelling. *BMJ Case Rep*. 2020;13(2):e230379. doi:10.1136/bcr-2019-230379
- 33) Huang SY, Lee YM, Tzeng ST, et al. Gorham syndrome with postoperative respiratory failure and requiring prolonged mechanical ventilation. *Respir Care*. 2013;58(11):e144-148.
doi:10.4187/respcare.02355
- 34) Lee WS, Kim SH, Kim I, et al. Chylothorax in Gorham's disease. *J Korean Med Sci*. 2002;17(6):826-829. doi:10.3346/jkms.2002.17.6.826
- 35) 藤原拓也, 栗山啓子, 井上敦夫, 他. Gorham 病の2例. *臨放*. 2015;60(6):845-850.
- 36) 古川泰三, 文野誠久, 坂井宏平, 他. 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.
- 37) Kotaru AC, Rajput AK. Chylothorax from Gorham-Stout disease. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018;25(4):340-342. doi:10.1097/LBR.0000000000000506
- 38) 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):e481–485. doi:10.1097/MPH.0000000000000436
- 39) Fontanesi J. Radiation therapy in the treatment of Gorham disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(10):816–817. doi:10.1097/00043426-200310000-00016
- 40) Yoo SY, Goo JM, Im JG. Mediastinal lymphangioma and chylothorax: thoracic involvement of Gorham’s disease. *Korean J Radiol*. 2002;3(2):130–132. doi:10.3348/kjr.2002.3.2.130
- 41) 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):2352–2360. doi:10.1016/j.joms.2015.06.154
- 42) Timke C, Krause MF, Oppermann HC, Leuschner I, Claviez A. Interferon alpha 2b treatment in an eleven-year-old boy with disseminated lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(1):108–111. doi:10.1002/pbc.20461
- 43) Maurac A, Debray MP, Crestani B, Taillé C. Thoracic involvement of diffuse lymphangiomatosis successfully treated with sildenafil. *BMJ Case Rep*. 2019;12(4):e228523. doi:10.1136/bcr-2018-228523
- 44) Spier AB, Kurtz J, Sears D. A novel case of lymphangiomatosis in HIV. *Exp Mol Pathol*. 2017;102(2):251–254. doi:10.1016/j.yexmp.2017.02.003
- 45) 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.
- 46) McCormick A, Rosenberg S, Trier K, Balest A. A case of a central conducting lymphatic anomaly responsive to sirolimus. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20152694. doi:10.1542/peds.2015-2694
- 47) Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, et al. 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. doi:10.1186/s13023-019-1118-1
- 48) Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(1):86–90. doi:10.1055/s-0036-1593383
- 49) Ricci KW, Hammill AM, Mobberley–Schuman P, et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham–Stout disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27614. doi:10.1002/pbc.27614
- 50) García V, Alonso–Claudio G, Gomez–Hernandez MT, Chamorro AJ. Sirolimus on Gorham–Stout disease. Case report. *Colomb Med (Cali)*. 2016;47(4):213–216.
- 51) 前田真範, 神波信次, 辻本弘, 芳山恵, 鈴木啓之. 急性脾炎で発症し、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 lymphangiomatosis: successful treatment with sirolimus. *Neonatology*. 2016;109(1):52–55. doi:10.1159/000440939

- 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. doi:10.1016/j.avsg.2018.01.097
- 54) Taghinia AH, Upton J, Trenor CC, 3rd, et al. 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. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.08.056
- 55) 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(5):832–838. doi:10.1002/pbc.25914

一般向けサマリー

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は極めて治療が難しく、致死的な病態です。それに対しては、栄養療法、薬物療法をはじめとして、外科的治療、硬化療法、放射線治療などの治療が併用されていますが、確実な有効性が証明されている治療法はありません。その中ではシロリムス内服療法は、概ね軽微な副作用の中で高い有効性が報告されており優先的に行うことが検討されます。本疾患に対して唯一薬事承認が得られた薬剤であり、第一選択薬となり得ると考えられます。しかし、完全寛解の報告はなく、重篤な副作用や長期的な合併症のリスクなど、まだ不明な点については今後明らかにして行く必要があります。

第5回小児リンパ管疾患シンポジウム総括

「テーマ：リンパで繋がろう！リンパ管疾患の今とこれから」

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、診療ガイドライン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】：2023年1月22日（日） 14:00-16:30

【開催方法】：ハイブリッド開催（現地会場+Web）

現地会場：国立成育医療研究センター研究棟2階 セミナールーム

Web：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】：現地参加数14人・Web参加数68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、白井班、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：2023plds@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（岐阜大学医学部附属病院小児科）

高橋正貴（日本赤十字医療センター小児外科）

加藤源俊（慶應義塾大学医学部小児外科）

出家亨一（埼玉県立小児医療センター小児外科）

大塚由美子（国立成育医療研究センター小児外科：実務）

【プログラム】

	司会：日本赤十字社医療センター小児外科	高橋 正貴
	慶應義塾大学医学部小児外科	加藤 源俊
開会の辞		藤野 明浩
1. 当シンポジウムについて	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. 【特別講演】リンパ管の構造と機能	新潟大学大学院医歯学総合研究科 薬理学分野	平島 正則
3. リンパ管疾患総論	日本赤十字社医療センター小児外科	高橋 正貴
	慶應義塾大学医学部小児外科	加藤 源俊
4. シロリムスについて～難治性リンパ管疾患適応承認後 1 年		
(1) シロリムス療法の効果、副作用について	岐阜大学医学部附属病院小児科	小関 道夫
(2) シロリムスについて最新論文のまとめ	東北大学病院遺伝科	野澤 明史
5. 血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン 2022	新潟大学小児外科	木下 義晶
6. リンパ管疾患情報ステーション HP 及びアンケートについて	埼玉県立小児医療センター小児外科	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・ゴーハム病の2つの疾患グループに分れて、現地会場と Zoom 参加者を繋ぎ交流会を開催した。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、直接・画面越しにお互いの顔を合わせながら、患者さんと医師、患者さん同士が会話することができる有意義な機会となった。2018 年秋以来、約 4 年ぶ

りの現地開催となり現地参加の患者さん方は積極的に医師に質問したり、患者さん同士でお話しする姿がみられ、現地開催の意義が改めて実感された。

☆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、2月初旬～2月末の期間限定で、リンパ管疾患情報ステーション内より後日配信を行う。

☆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。

今回も、同学科の学生にシンポジウムポスターを募り、14作品の応募があったが、その中から最優秀作品を選出しシンポジウムポスターに採用した。

☆参加者の反応（アンケート結果より）

・シンポジウム後のアンケート結果（回答数 27）によると、全員が必要な情報や最新の情報を得られて、内容に満足したとの回答であった、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考えられる。

・現地参加者は 13 名と少なかったものの、現地参加者からは、他の患者さんや医師と直接会える貴重な機会でありがたかったとの声があった。一方で、アンケート結果（回答数 27）では遠方からの出席が困難なことや、子供がいても安心して参加できる Web 開催の要望も多いことから、今後の開催も、現地+Web のハイブリッド形式で行うことを検討する必要があると考えられた。

2023

1/22 SUN

14:00～16:00

終了後、交流会開催予定

現地会場 + Zoom 開催
参加無料

第5回

小児リンパ管疾患 シンポジウム

—リンパで繋がろう！リンパ管疾患の今とこれから—



〈対象〉 患者さん・ご家族・他ご興味のある方々
(どなたでもご参加いただけます)

〈会場〉 国立成育医療研究センター

〈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: 2023plds@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 (小関班)

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)



HP

Design: 川崎医療福祉大学 医療福祉デザイン学科 難波史佳