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

腹部リンパ管腫

藤野 明浩　国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科　診療部長
木下 義晶　新潟大学医歯学系　准教授
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

研究協力者
小関 道夫　　岐阜大学小児科　講師
上野 滋　　岡村一心堂病院　非常勤医師
松岡 健太郎　東京都立小児総合医療センター検査科　部長
出家 亨一　　北里大学一般・小児・肝胆膵外科学　助教

【研究要旨】

【研究目的】

腹部リンパ管疾患分担班の目的は以下の点である。

１，難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積（令和４年度末）。２，症例調査研究のまとめ（令和３年度末）。３，ガイドライン改訂（厚労科研秋田班中心の改訂作業の腹部リンパ管疾患を担当）（令和３年度末）。４，データベース利用及び拡充（オープン化、Radder-Jとの連結）（令和４年度末）。５，医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）（令和４年度末）。

【研究結果】

１，現在難病指定されている顔面・頚部巨大リンパ管奇形の部位拡大により腹部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。

２，９月に日本小児外科学会学術集会にて「腹部リンパ管腫（リンパ管奇形）の臨床像について―全国調査の結果から―」として概要の報告を行った(資料１)。現在論文化の準備中である。

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。前回と同様に腹部リンパ管疾患部を本研究班にて担当する。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が決定した。本チームでは２つCQを担当する。現在システマティック・レビューの準備中である。

４，データベースのオープン化に向けての準備について、本年度は報告すべき進捗はない。

５，これまで３回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」令和２年９月に開催する予定であったが、新型コロナウィルス感染拡大の社会状況を考慮し中止とした。HPの更新は適宜行っている。

【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・ゴーハム病、リンパ管拡張症等）についての多角的な研究が進められている。多くの課題で３年間の計画の１年目としての進捗を得たが、２年目以降に成果が出てくる見込みのものが多い。

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（令和４年度末）。
２，症例調査研究のまとめ（令和３年度末）。
３，ガイドライン改訂（厚労科研秋田班中心の改訂作業の腹部リンパ管疾患を担当）（令和３年度末）。
４，データベース利用及び拡充（オープン化、Radder-Jとの連結）（令和４年度末）。
５，医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）（令和４年度末）。

当分担研究は、主に小児において重篤な消化器通過障害、感染症、貧血、低タンパク症等を生じることがある疾患である、腹部（腹腔内、後腹膜）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・ゴーハム病、そして乳び腹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、診療ガイドラインを作成したが、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、その解析結果が待たれている。

また指定難病制度においては、当研究班における対象疾患への対象範囲の拡大が望ましいと考えられ、その提言のためのデータとして全国調査の結果をまとめ論文化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、新たな有効性が期待される薬の治験が始まり、当研究班で構築し維持しているデータベースをこれに生かすことを模索している。

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・頚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。厚労科研臼井班では胸部・縦隔、秋田班では体表・軟部を対象としてそれぞれ研究を勧めているが、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。

Ｂ．研究方法

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難病に指定された。しかしながら、巨大であること、頚部・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、頚部から胸部・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。小慢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、研究期間内の令和４年に提言できるように準備する。

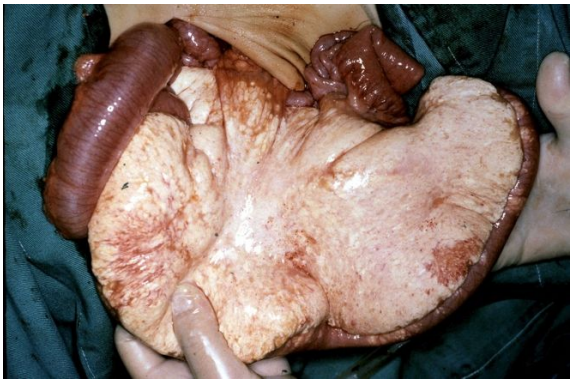


図１，腸間膜リンパ管拡張症
（リンパ管腫症？リンパ管腫？）

２）症例調査研究のまとめ

前研究班にてガイドライン作成過程におけるCQ選定作業と平行して、調査研究にて回答を探すべき課題が明らかになり、2014年度内に決定された。

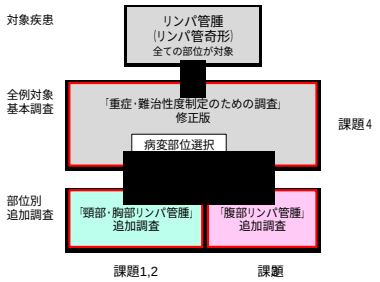
１　頚部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討
２　乳び胸水に対する外科的治療の現状
３　リンパ管腫症・ゴーハム病の実際（範囲は胸部を越えて構わない）
４　縦隔内リンパ管腫における治療の必要性

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・学術集会発表すること
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

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



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。

３）ガイドライン改訂（厚労科研秋田班中心の改訂作業の腹部リンパ管疾患を担当）

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、当研究班で腹部リンパ管疾患の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。前版に引き続き腹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３月の完成を目標に作業を行う。

４）データベース利用及び拡充（オープン化、Radder-Jとの連結）

リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病の登録された症例データのオープン利用を目指して整備を行う。 秋田班においては脈管疾患の大規模な登録事業Radder-Jが開始されており、広く症例登録がなされる予定である。前研究班にて作成したデータベースは寄り詳細な調査がなされており、今後はRadder-Jの二次調査的な役割をが期待されこの連携を計画する。

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回を開催する。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。

(倫理面への配慮)
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。

C．研究結果
１）難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積
これまでに２回、2017年は７月に難病見直しの機会があり、リンパ管腫（リンパ管奇形）については対象を頚部・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月に特に腹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・頚部）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（腹部・後腹膜病変）などの形として提言するよう方向転換することになった。
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。具体的は2015年の全国症例調査のまとめであり、その手始めとして2020年９月に第57回日本小児外科学会学術集会にて腹部病変の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）を提言する。

２）症例調査研究のまとめ
課題である「腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染時の治療の選択」について解析作業が行われており、まだ論文発表に至っていないが、2020年９月に行われた日本小児外科学会学術集会で集計結果が発表された（資料A）。腹部は219例の登録があり、予後として不変・増大が67例と約30%は経過が思わしくないことなどが示された。
本集計結果は先に示した課題の解析とともに論文化に向けて引き続き準備中である。

３）ガイドライン改訂（厚労科研秋田班中心の改訂作業の腹部リンパ管疾患を担当）
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。統括委員長に本研究分担者の木下義晶先生が就任し、全体をまとめている。ガイドライン作成にあたっては、前回と同様に腹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。本チームでは以下の２つCQを担当する。
CQ29：腹部リンパ管奇形に有効な治療は何か？
CQ30：難治性乳び腹水に対して有効な治療は何か？
現在システマティック・レビューの準備中であるが、2022年３月の完成を目標として作業が進められている。

４）データベース利用及び拡充（オープン化、Radder-Jとの連結）
データベースの整理、画像、病理写真の収集等が進められている。別の研究でリンパ管疾患病理ライブラリーと画像ライブラリーを作成中であり、総合的な症例データベースとして、認証の上アクセス許可を与えてリンパ管疾患情報ステーション内でオープン化するシステム構築中であるが本年度は大きな進捗を得ていない。
秋田班においては脈管疾患の大規模な登録事業Radder-Jが開始されており、リンパ管奇形を含めて広く症例登録がなされる予定であり、すでに症例登録は進んでいる。前研究班にて作成したデータベースは寄り詳細な調査がなされており、今後はRadder-J登録症例の二次調査的な役割が期待される。この連携を研究期間内に構築したい。

５）医療・社会への情報還元（HP充実、シンポジウム開催）
これまで３回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」の第４回目を令和２年９月に開催する予定であったが、新型コロナウィルス感染拡大の社会状況を考慮し中止とした。令和３年度にはwebを用いた開催を計画している。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45万件を超え、「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。

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。８つの大きな研究を柱として、小児で腹部・消化管に大きな症状・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が継続されており、いくつかの成果を挙げている。

前研究班から引き続いての大きな臨床的課題であった「腹腔・後腹膜腔内のリンパ管腫の感染時の治療の選択」に関して調査結果をまとめる作業がまだ進行しており、本年度に一次集計の学会報告がなされた。今後課題について改正の上論文発表となる。難病指定の提言に向けて、またガイドラインに資するような成果となるであろう。

一方、一般への情報発信の一環として、HP「リンパ管疾患情報ステーション」を引き続き継続している。また「第４回小児リンパ管疾患シンポジウム」の開催を予定していたが、新型コロナウィルス蔓延に伴い中止とした。しかしその間にweb会議などの技術が広く発達し、一般化したため来年度はweb開催を中心として計画している。いずれも患者・家族への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。

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、さらに症例登録データの詳細な解析から診療指針の細かい提案ができると考えられるため進めて行きたい。また国に難病としての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

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

指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

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

F．研究発表

1．論文発表

1) Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. Jpn J Radiol. 2020 Apr;38(4):287-342. doi:10.1007/s11604-019-00885-5.

2) Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K,Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T,Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. Pediatr Int. 2020 Mar;62(3):257-304. doi:10.1111/ped.14077.

3) Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S,

Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. J Dermatol. 2020 May;47(5):e138-e183. doi:10.1111/1346-8138.15189.

4) 藤野明浩:【日常診療に役立つ新生児外科系疾患の知識】小児外科　リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形).周産期医学 2020;50(2): 209-213

5) 藤野明浩,田原和典, 山田洋平, 森禎三郎, 沓掛真衣, 藤田拓郎, 三宅和恵, 工藤裕実, 金森豊, 菱木知郎, 金子剛, 吉田和恵, 守本倫子, 関敦仁, 伊藤裕司, 左合 治彦, 野坂俊介, 義岡孝子:【小児外科における多診療科連携】脈管(リンパ管・血管)疾患に対する診療チーム構築と治療戦略.小児外科 2020;52(3): 249-253

6) 藤野明浩:「もう迷わない　血管腫・血管奇形」(編著 尾崎峰)　嚢胞状（microcystic）リンパ管奇形, 克誠堂出版,2020.5, 155-163

7) 藤野明浩:【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】血管腫・血管奇形・リンパ管奇形.小児外科2020;52(6)：646-649

8) 藤野明浩：【小児がん手術の問題点-わたしはここを重視している】リンパ管腫（嚢胞状リンパ管奇形）.　小児外科 2020;52(12):1321-1325

9) Sakamoto K, Osumi T, Yoshimura S, Shimizu S, Kato M, Tomizawa D, Fukuda A, Sakamoto S, Nakano N, Yoshioka T, Miyazaki O, Nosaka S, Deguchi T, Kiyokawa N, Kasahara M, Matsumoto K: Living-donor liver transplantation providing an adequate chemotherapy for a pediatric patient with anaplastic large cell lymphoma complicated with liver failure due to the aggravation of biliary hepatopathy by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Int J Hematol. 2020 Jul. doi:10.1007/s12185-020-02949-z

10) 宮坂実木子, 野坂俊介:【小児外科医が習得すべき検査-手技と診断】リンパ管腫・血管腫(超音波、穿刺造影). 小児外科,2020;52(8); 890-898

11) 野坂俊介：小児急性腹症へのアプローチ.（野坂俊介編）レジデントのための腹部画像教室 小児急性腹症の見方, 日本医事新報社, 2020；2-14

12) 野坂俊介：小児の腹部画像の見方.（野坂俊介編）レジデントのための腹部画像教室 小児急性腹症の見方, 日本医事新報社, 2020；16-51

2. 学会発表

1) 木下義晶：リンパ管腫（リンパ管奇形）の臨床と研究動向　新潟大学皮膚科特別セミナー,WEB開催, 2020.8.12

2) 木下義晶, 藤野明浩, 小関道夫, 野坂俊介, 松岡健太郎, 上野滋, 岩中督, 森川康英, 田口智章, 小児期から移行期・成人期を包括する希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究(田口班)：腹部リンパ管腫（リンパ管奇形）の臨床像について　―全国調査の結果から―　第57回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2020.9.19

3) 藤野明浩：出生前診断された児の治療の実際「出生前診断症例の外科治療」.第56回日本周産期・新生児医学会学術集会, WEB開催, 2020.11.29

（その他）
HP：リンパ管疾患情報ステーション
http://lymphangioma.net

G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし
3. その他　なし