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小児外科系専門診療部小児外科　診療部長
木下 義晶　新潟大学医歯学系　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。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、bの論文発表を元に提言することを見込んでおり、現在待機中である。

２，2020年9月に第57回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。詳細な報告については現在論文化の準備中である。また並行して、「後腹膜病変の診療アルゴリズム」作成と「硬化療法後の効果予測に関する研究」を開始した。

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つのCQを担当する。現在システマティック・レビューが終わり（資料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，データベースのオープン化に向けての準備については、本年度現時点では報告すべき進捗はない。データベースの検討論文の完了を待ってオープン化する予定である。

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（資料２）、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（資料３）。

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」（資料３）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。

【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２年目としての進捗を得たが、最終年に統括を行う。

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その一部が難治性であることが知られる。

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（2017年）が、ガイドラインではCQとして掲載されない多くの臨床課題が浮上している。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、その順に解析が進められており、結果が待たれる。

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（腹部リンパ管腫（リンパ管奇形））が部位として対象外になっているが、頸部・顔面と同様に難治性である腹部の巨大病変については、対象範囲の拡大により難病指定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、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・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をに関わらず、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。

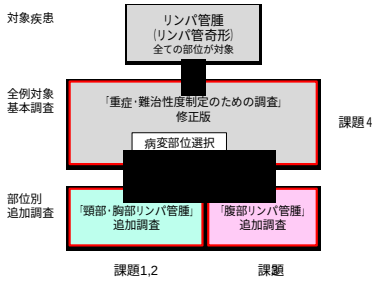
１　頚部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討
２　乳び胸水に対する外科的治療の現状
３　リンパ管腫症・ゴーハム病の実際（範囲は胸部を越えて構わない）
４　縦隔内リンパ管腫における治療の必要性

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っている。2022年内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回を令和3年10月にWEB開催（資料１）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。

(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。

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。症例調査研究データのまとめ等（論文発表を含む）を元に提言することを見込んでおり、現在待機中である。

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。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。

特に後腹膜病変については別に検討して報告する見込みである（下図）。

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。

後腹膜病変の解析

- 腹部病変登録　219例　　後腹膜病変　108例　（49%）
- 治療
  - 外科的切除 38例 （25%） → 難治性11例（切除2回以上　8例）
  - 硬化療法　22例 （20%） → 外科的切除あり　9例
  - 無治療　40例　　いずれも軽症・消失
- 転帰
  - 難治性　23例 （21%）
- Etc.

↓

診療アルゴリズム作成に向けての検討・解析

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を担当している。

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・レビューを終え（資料１）推奨作成から確定の作業中であるが、2022年内の完成（出版）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続いている。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よ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。

データベースのオープン化に向けての準備については、本年度現時点では報告すべき進捗はない。データベースの検討論文の完了を待ってオープン化する予定である。

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）

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。

新リンパ管疾患情報ステーションhome

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、昨年度に一次集計の学会報告がなされた。論文発表が遅れているが、そのまとめが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ことが見込まれている。

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・拡充している。また前年度は「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、一般化したため本年度は10月にZoomウェビナーを用いて完全webのシンポジウムを開催した。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。

ガイドラインの改定においては、厚労科研秋田班と連携して作業が進めており、現在推奨文の確定の作業中である。研究期間内に出版されるペースで作業は進んでいる。

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継続的に進められている。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) ○髙橋正貴，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．2021小児外科．53(2): 211-217
2) ○髙橋正貴，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　頸部腫瘤　第4咽頭溝由来瘻孔．2021小児内科.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).2021小児外科;53(3): 278-281
4) ○藤野明浩:小児リンパ管疾患に対する最近の研究．2021日本小児放射線学会雑誌 Jpn Soc Pediatr Radiol; 37(2): 121–126
5) ○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
6) ○Takahashi Y, Kinoshita Y, Kobayashi T, Arai Y, Ohyama T, Yokota N, Saito K, Sugai Y, Takano S.Management of refractory chylothorax in the neonatal intensive care unit: A 22-year experience.Pediatr Int. 2021 Oct 27. doi: 10.1111/ped.15043. Online ahead of print.PMID: 34706149

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) ○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

3) ○髙橋良彰，木下義晶，小林　隆，荒井勇樹，大山俊之，横田直樹，斎藤浩一：当院NICU で経験した乳び胸症例の検討.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

4) ○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

5) ○藤野明浩：小児腸重積の診療ガイドラインの改訂に向けて　CQ34、37超音波下悲観血整復術は有効か？について．第34回日本小児救急医学会学術集会　シンポジウム３　奈良市，2021.6.4

6) ○上野滋，藤野明浩，木下義晶，岩中督，森川康英，小関道夫，野坂俊介，松岡健太郎，臼井規朗，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

7) ○西健太朗，鈴木竜太郎，高橋正貴，森禎三郎，横田俊介，灘大志，村越未希，加納優治，佐藤舞，小椋雅夫，藤野明浩，亀井宏一 :腹膜透析中に発症した横隔膜交通症の乳幼児例に対する外科的治療．第56回小児腎臓病学会学術集会　高知，2021.7.9

8) ○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

9) ○藤野明浩：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　大阪市，2021.7.9

10) ○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

11) ○高橋正貴，金森豊,森禎三郎，古金遼也，小林 完,橋詰直樹,狩野 元宏，渡辺栄一郎，米田 光宏,藤野明浩：全結腸型・小腸型ヒルシュスプリング病の4例.第50回日本小児外科代謝研究会　東京，2021．10.29

12) ○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

(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

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