



ふくざつがた かんじっかん
複雑型リンパ管疾患

(リンパ管腫症・ゴーハム病)

患者さんご家族のためのガイド

ふくざつがた かんしっかん 複雑型リンパ管疾患

とは何ですか？

complex lymphatic anomalies (CLAs)

複雑型リンパ管疾患 (complex lymphatic anomalies: CLA) とは、

はい ひぞう なんぶそしき ほね ふくすう ぞうき
肺や脾臓、軟部組織、骨など複数の臓器に影響を与える可能性のある、
リンパ管の異常な成長によって特徴付けられる、希少疾患のグループです。

CLAには以下が含まれます：

- ゴーハム・スタウト びょう 病 (Gorham-Stout disease: GSD)
- ぜんしんせい 全身性リンパ管異常 (Generalized lymphatic anomaly: GLA)
- がた カポジ型リンパ管腫症 (Kaposiform lymphangiomatosis: KLA)
- ちゅうしんせいどうかん 中心性導管リンパ管異常 (Central conducting lymphatic anomaly: CCLA)
(かんかくちようしやう リンパ管拡張症)

それぞれの疾患には共通の特徴と、疾患特有の特徴があります。

さらに、個々の疾患は患者によって異なる症状となりますので、
同じ診断を受けていても、病気の起こった部位によっては症状が異なる場合もあります。

リンパ系とは何ですか？

リンパ系とは、体中からリンパ液を排出し、その液体を胸部の主要な静脈に戻すか
蓄積させる管、または脈管のネットワークのことです。

四肢の末梢リンパ管は細く、心臓に近づくにつれて太くなります。

リンパ管には特殊な細胞 (リンパ管 かんないひさいぼう 内皮細胞) と弁があり、
リンパを心臓に向けて移動させ続けます。

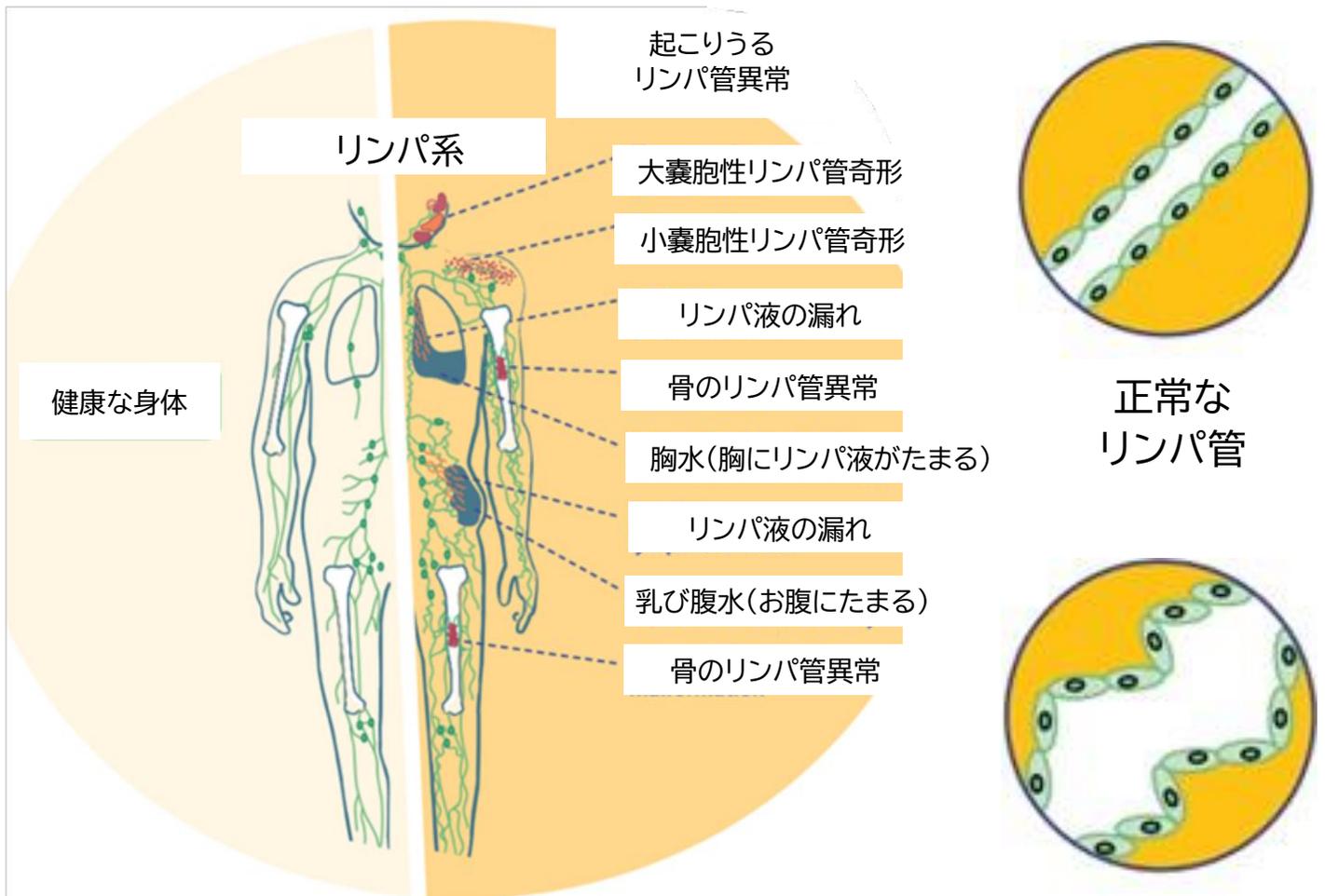
リンパ系の主な目的や役割は・・・

- 体内の液体レベルを維持します
- 消化管から脂肪を吸収します
- かんせん 感染と闘うのを助けます

リンパ系を構成する重要な部分は・・・

- リンパ: どくそ毒素とはいきがつ廃棄物をクリアするのを助ける白血球を含む透明な液体
- リンパ管: 体中にリンパを運ぶ小さな管(くだ)
- リンパ管内皮細胞: リンパ管の構造を維持し、リンパを一方向に保つ弁を持つリンパ管を裏打ちする特殊な細胞

この動画(<https://www.youtube.com/watch?v=MfALHzheD-g>)(英語)はリンパ系について詳しく解説しています



**リンパ管奇形は
リンパ管の異常な成長によって
引き起こされます**

異常な
リンパ管
(リンパ管奇形)

CLAには遺伝子が どのように関与していますか？

CLAの大部分は、^{びょうげんせい}病原性バリエント(以前は突然変異と呼ばれていた)と呼ばれる遺伝子の変化によって引き起こされると考えられています。しかし、すべての患者で原因を特定できるわけではありません。これらの病原性遺伝子バリエントは^{たいさいぼうせい}体細胞性(モザイク、異常と正常が混じった状態)または生殖細胞性の可能性があります。

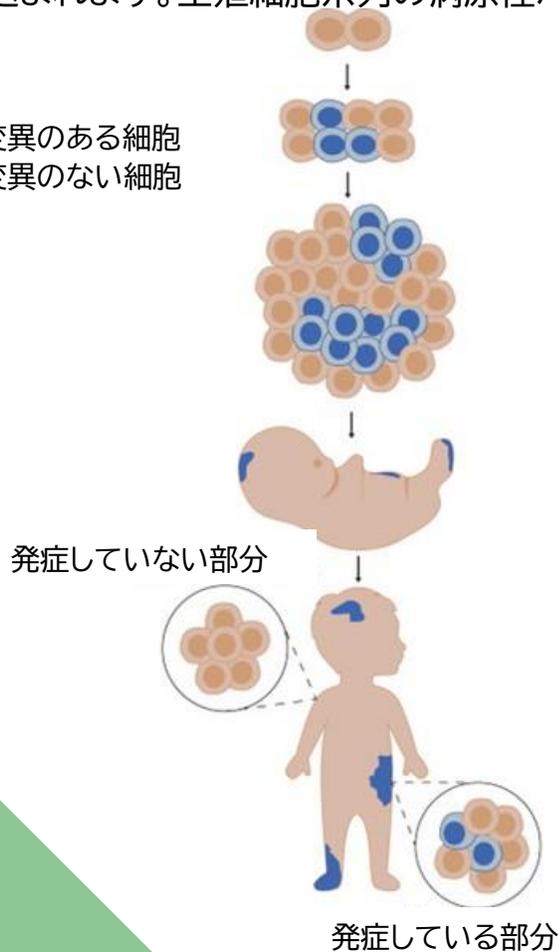
獲得性体細胞バリエントまたは突然変異:

受精(精子と卵子の受精)の後に発生するDNAの変化。獲得性の病原性体細胞バリエントは、生殖細胞(精子と卵子、遺伝情報を引き継ぐ細胞)を除く体のあらゆる細胞で発生する可能性があります、したがって子供に受け継がれません。

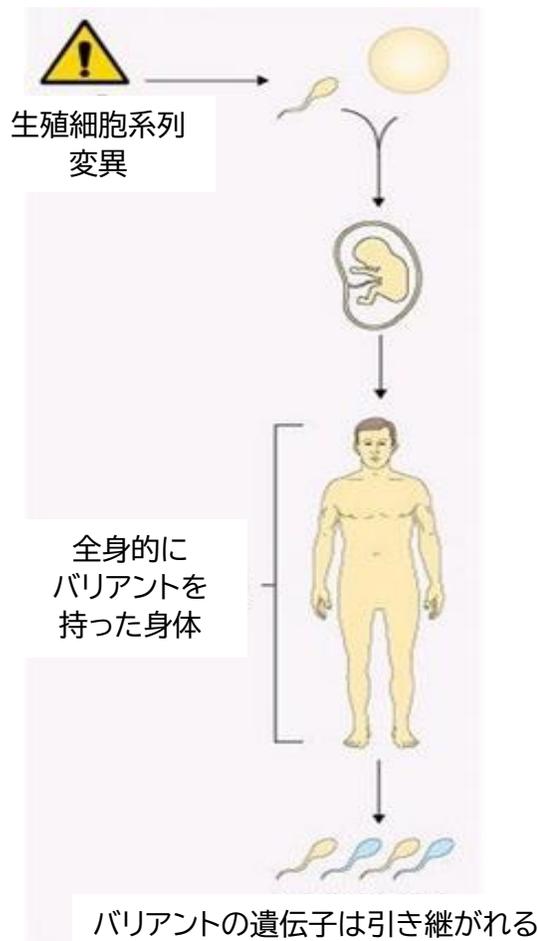
生殖細胞系列(または遺伝性)バリエントまたは突然変異:

体の生殖細胞(卵子または精子)における遺伝子変化で、子孫の体のすべての細胞のDNAに組み込まれます。生殖細胞系列の病原性バリエントは親から子孫に受け継がれます。

青: 変異のある細胞
茶: 変異のない細胞



獲得性体細胞バリエント



生殖細胞系列バリエント

どの疾患がCLAと考えられていますか？

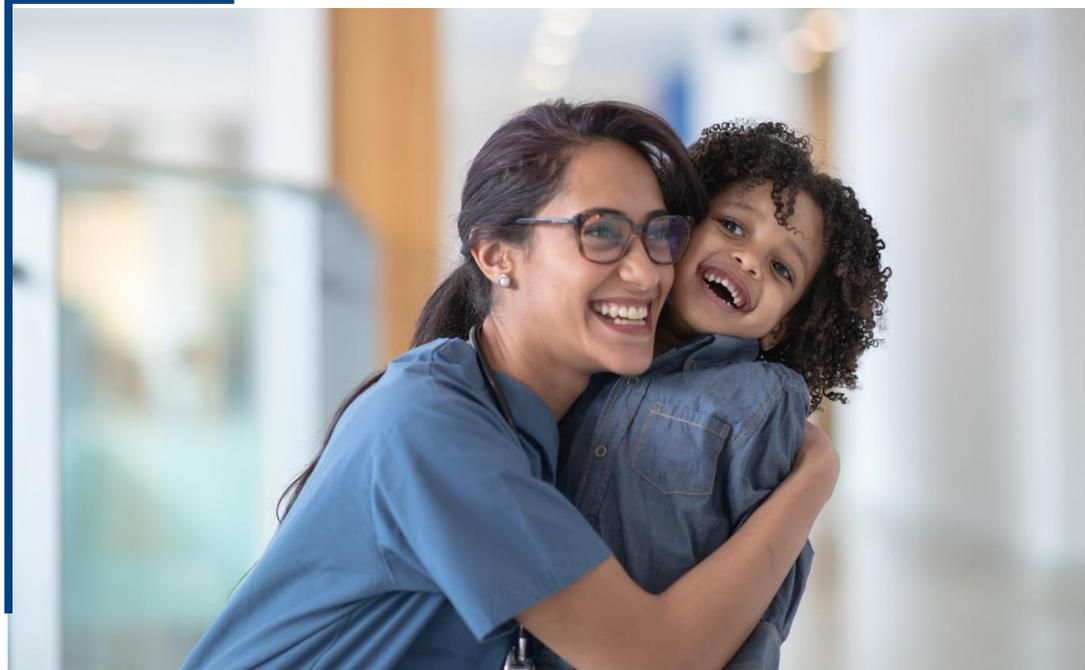
全身性リンパ管異常(リンパ管腫症)Generalized Lymphatic Anomaly (GLA)

以前はリンパ管腫症^{かんしゅしょう}として知られていたGLAは、軟部組織^{なんぶそしき}、骨^{ほね}、脾臓^{ひぞう}などの臓器を含むリンパ管奇形を特徴とし、体の複数の場所に疾患が存在します。

GLAは出生時に現れる可能性があります。小児期や若年成人期により多く発症します。GLAは心臓、肺、または腹部周囲の異常な液体の蓄積(それぞれ心嚢液、胸水、または腹水)を引き起こす可能性があります。また、腸を通じてリンパ液が損失する(タンパク漏出性胃腸症)ことや、感染と闘う細胞の数が少なくなることもあります。

骨疾患はよく見られ、軸骨(頭部と体幹)および付属肢骨(四肢)の複数の骨を含みます。GLAでは肋骨が最も一般的な発症部位で、次いで脊椎です。GLAにおける骨の関与は通常、骨の外側の硬い層(皮質骨^{ひしつこつ})を含まず、髄質骨に起こり、スポンジのように穴が開いた状態となり、進行性の骨消失はまれにしか起こりません。疾患による骨折はまれです。

^{ピクスリーシーエー}
*PIK3CA*遺伝子の体細胞病原性バリエントがGLAを引き起こすと考えられています。



ゴーハム・スタウト病 Gorham Stout Disease (GSD)

Vanishing bone(骨消失)病とも呼ばれるGSDは、骨の硬い外側表面(皮質骨)の進行性の消失を特徴とします。GSDは急速に進行する可能性があります。自然に安定化することもあります。通常、元の疾患部位を超えて広がり、近くの骨を含み、頭部、首、背中、胸部(軸骨)でよく発生します。

GSDによって引き起こされる症状は、骨の外側の硬い層(皮質骨)の消失の程度とその体内の位置によって異なります。疾患による骨折(病的骨折)、肋骨の関与に続発する心臓と肺の周囲の液体の蓄積(心嚢水と胸水)、頭蓋底の損傷による脳脊髄液の漏出、麻痺を含む神経学的症状がすべて報告されています。

ケーラス^{ケラス} KRAS遺伝子の体細胞病原性バリエーションがGSDを引き起こすと考えられています。



カポジ型リンパ管腫症 Kaposiform Lymphangiomatosis (KLA)

KLAは、^{せいぎよふのう}制御不能な^{さいぼうぞうしょく}細胞増殖(新生物)と^{しんせいぶつ}奇形の^{きけい}両方の特徴を持つ複雑なリンパ管異常です。KLAはGLAの攻撃的なサブタイプと考えられ、GLAとCCLAの両方と重複する特徴を持っています。KLAの固有の特徴には、^{ぼうすいけい}紡錘型細胞の存在、急速で進行性の成長、および重大な出血(出血)が含まれます。

さらに、KLAでは胸部の関与がはるかに一般的です。KLAの診断に役立つマーカーには、内皮細胞の成長に関与するタンパク質であるアンギオポイエチン2(Ang2)の血中レベルの上昇が含まれます。

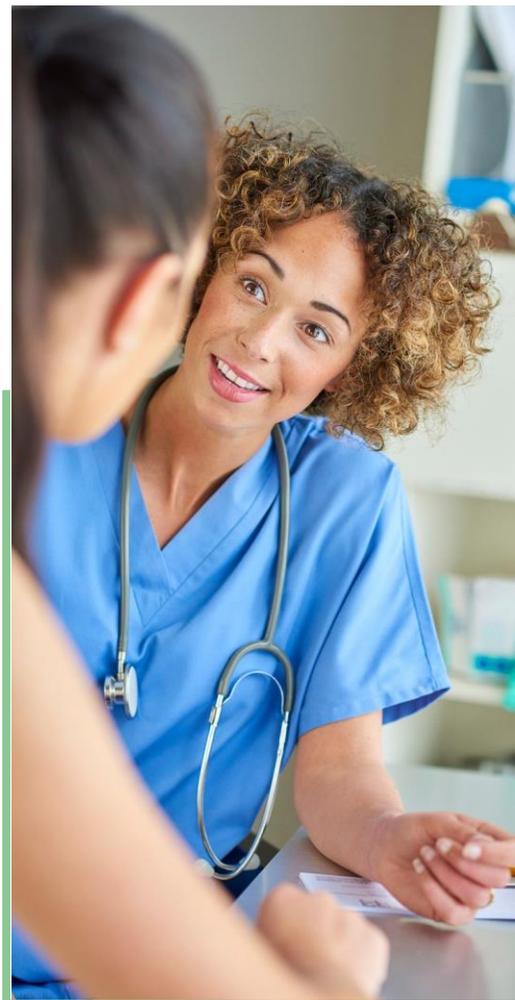
^{エヌラス}NRAS、^{シーブル}CBL、または^{エイチラス}HRAS遺伝子のいずれかの体細胞病原性バリエントがKLAを引き起こすと考えられています。

中心性導管リンパ管異常 (リンパ管拡張症) Conducting Lymphatic Anomaly (CCLA)

CCLAは体幹の拡張し機能不全となったリンパ管を特徴とし、リンパ液が組織に逆流します。この機能不全は、部分的には大きなリンパ管のリンパ弁の異常形成によるものです。

患者はしばしば肺の周囲のリンパ液(^{にゅうびきょうすい}乳糜胸水)、過剰な^{ふくすい}腹水、および腸を通じてのリンパ液の損失(タンパク漏出性胃腸症)と同様に、脚と足の腫れを呈します。

^{イーピーエッチ}EPHB4とMDFICの生殖細胞系列病原性バリエントと、いくつかの異なる遺伝子の体細胞病原性バリエントの両方が、CCLAを引き起こすと考えられています



	全身性リンパ管異常(リンパ管腫症) GLA	ゴーハム・スタウト病 GSD	カポジ型リンパ管腫症KLA	中心性導管リンパ管異常 CCLA
以前からの呼称	リンパ管腫症 びまん性リンパ管腫症	骨消失病 Vanishing bone disease	リンパ管腫症	リンパ管拡張症
症状の違い	全身の浸潤した臓器の症状(胸水、腹水、脾臓の嚢胞など)	進行性の骨溶解	紡錘型細胞 血小板減少 高Ang2血症	異常な構造、機能をしたリンパ管
関連する遺伝子など	体細胞性: <i>PIK3CA</i>	体細胞性: <i>KRAS</i>	体細胞性: <i>NRAS, CBL, HRAS</i>	体細胞性: <i>ARAF, BRAF, KRAS</i> 生殖細胞性: <i>PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, HRAS, BRAF, FOXC2, PIEZO1, GBA, GBE, Trisomy 21, 22q11.2 deletion</i>

CLAの症状は何ですか？

症状は状態や個人によって異なりますが、以下はCLA患者によって最も一般的に報告されている症状です。これらの症状は診断時に現れる場合もあれば、疾患の進行過程で現れる場合もあります。

- 咳、喘鳴、息切れ
- 発症、病変が浸潤している周辺の痛み
- 周辺の腫れ
- 骨折(自然発生または軽度の外傷後)
- 繰り返す感染症または呼吸器疾患
- 腹部または骨盤の痛み
- 皮膚病変
- 内出血

症状は発症した病変部位によって異なり、生活の質に大きな影響を与えるような困難をもたらす可能性もあります。例としては、移動の問題、骨の奇形、神経学的問題があり、これらは永続的になり、生涯にわたる障害につながる可能性があります。

どのように診断されますか？

残念ながら、CLAの診断は通常、単純なプロセスではなく、一部の患者は診断に至るまでに何年もかかることがあります。これは部分的にこれらの疾患がどれほど希少であるかに起因していますが、他の疾患との重複も見られ、特に患者がどの希少なCLAを持っているかを決定するのが非常に困難な場合があります。

医療者は、診断とモニタリングをするために、以下の1つまたは複数の検査を推奨する場合があります

(検査の例)生検(病理検査)、骨のX線検査、気管支鏡検査、CTスキャン、MRI
リンパ管造影、超音波検査、血液検査、遺伝子検査

画像診断

CLAが疑われる場合、最初のスクリーニング画像としてMRIおよび/またはCT画像が推奨されます。

X線撮影が2番目の画像技術、および長期的なモニタリングのために推奨されます。

中心リンパ管を画像化するために、動的造影磁気共鳴リンパ管造影(DCMRL)が必要な場合があります。



臨床検査

以下が含まれます。

- 血球(CBC)、凝固検査、および免疫検査が必要な場合があります。

遺伝子検査

潜在的な原因となる病原性遺伝子バリエントを特定し、標的治療を導くために、病変の組織の遺伝子検査が必要です。以下の点に留意することが重要です:

- 体細胞バリエントの性質(すべての細胞に存在しない)により、発症部位の組織を検査する必要があります。
- 発症部位の組織を遺伝子検査に使用する必要がありますが、病原性バリエントを持つ可能性のある細胞の数は少なく、関連するバリエントの検出が困難になる可能性があります。検査するサンプル数を増やすことで、遺伝子検査の陽性の可能性が高まる可能性があります。
- CCLAのすべての患者と、CLAが症候群の一部として発生すると考えられる患者では、生殖細胞系列検査を考慮する必要があります。

CLAの治療法は何ですか？

現時点では、CLAの治療に標準的なアプローチはありません。

治療はしばしば症状の軽減と緩和を目的としています。多分野にわたるチームによるアプローチと治療が強く推奨されますし、多くの場合、必要となります。

CLAの治療に一般的に使用されている薬剤には以下が含まれます：

- シロリムス
- アルペリシブ(日本では保険適応外です)
- インターフェロン-アルファ2aまたは2b(日本では保険適応外です)
- ビスホスホネート(日本では保険適応外です)

シロリムスで治療を受けているCLA患者は、重度の感染症(ニューモシチス肺炎)を最小限に抑えるために予防的抗生物質が必要な場合があります。

有益な可能性のあるその他の治療には、硬化療法または塞栓術、手術、およびリンパ静脈吻合術(LVA)が含まれます。

栄養

- ・乳糜(脂肪を含むリンパ液)貯留のある患者には、低脂肪食が処方される場合があります。
- ・シロリムスまたはアルペリシブで治療を受けている患者には、両薬剤が血糖値を上昇させる傾向があるため、低炭水化物食が処方される場合があります。





RESOURCES

医療センター

CLAの治療を専門とする可能性のある世界中の血管センターのリストは、私たちのウェブサイト(lgdalliance.org)で見つけることができます。

患者サポート

患者レジストリやサポートグループを含む患者リソースのリストについては、私たちのウェブサイト(lgdalliance.org)をご覧ください。

連絡先

LGDA: www.lgdalliance.org or info@lgdalliance.org

LGDA_Europe: www.lgda.eu or info@lgda.eu for European inquiries