

長期経過

FREQ プロシジャ

表 : NANCHISEI * JIKAKU4

NANCHISEI (難治性) JIKAKU4 (自覚_知覚鈍麻)

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	119 97.54	3 2.46	122
2でない	428 99.77	1 0.23	429
合計	547	4	551

欠損値の度数 = 69

表 : NANCHISEI * JIKAKU5

NANCHISEI (難治性) JIKAKU5 (自覚_その他)

度数 行のパーセント	0	1	合計
1難治性	32 51.61	30 48.39	62
2でない	33 76.74	10 23.26	43
合計	65	40	105

欠損値の度数 = 515

自覚症状あり、その他書き込み

OBS	JIKAKU5_X
14	腹痛
24	腫痛
26	浸出液
40	腕、手の色の左右差
77	出血
125	出血
134	不明
149	舌の痛み
162	出血
163	出血
164	出血
188	腫脹のみ
209	時々腫脹する
211	臭和感
221	嘔声、呼吸音
222	異感
243	下血
285	ランドセルを背負うのがつらい
378	出血
414	腫脹増大
420	舌腫大
432	口内炎の頻発、出血
434	ホルネル症候群
437	会陰部からの分泌物
453	かゆみ
469	腫脹
494	外観
503	呼吸困難
520	頻尿？
529	嚔下障害
531	しびれ
538	呼吸困難
539	喘鳴
541	出血
544	リンパ瘻
550	左上肢の軽度の運動制限
601	咬合不全
603	重い
605	リンパ瘻
616	口内炎
618	発音

「重症・難治性リンパ管腫診断基準案作成のための全国調査項目」

平成 21-23 年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成」研究表

「重症・難治性リンパ管腫診断基準」作成のための全国調査

リンパ管腫はいわゆる「難病」には相当しない症例が大多数を占める疾患ですが、一部には非常に病期期間が長く日常生活にも大きな支障を生じており、「重症」「難治性」と診断される症例が存在します。重症・難治性リンパ管腫はいわゆる「難病」として扱われるにふさわしく、「難病度」に応じた公的保障が考慮されるべきであると考えられます。

このような背景の中、平成 21 年度に厚生労働省科学研究費難治性疾患克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成」が始まりました。その主な目的はリンパ管腫患者の中で重症度別の患者数分布や実際の治療経過、QOLなどを把握し、「難病度」に応じた保障制度に向けて提言を行うことです。

平成 21 年度には全国の 16 小児外科施設を対象に「リンパ管腫患者の全国実態調査のための予備調査」が行われました。予備調査結果より重症度・難治性度の指標となる項目が選定されましたが、これらの項目につき、ここに全国調査を行いたいと存じます。症例毎の調査結果を集計・解析し、整合性を検討の上、平成 23 年度末に診断基準として公表する予定です。その後、この調査結果及び診断基準を元に、基準適合患者への公的助成の必要性の提言を行って参りたいと存じます。

ご依頼申し上げますのは、小児外科医としてリンパ管腫の診療にあたっている全国の先生方に、症例登録と、客観的及び主観的な調査項目に回答して頂くことです。

「リンパ管腫」という疾患の医療・基礎研究に対して、国の助成が得られる機会はなかなか訪れないと考えられます。この限られた期間の当研究の機会に、是非ともリンパ管腫に苦しむ患者さんの力になる結果を得たいと存じます。お忙しいことは重々存じ上げますが、日々診療にて苦勞されている先生方のご回答を持って初めて得られる結果であるため、何卒お願い申し上げます。

研究班 藤野明浩
森川康英
上野 滋
岩中 誓

<難治性疾患克服研究事業>

根本的な治療法が確立しておらず、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない難治性疾患について、病状の進行の阻止並びに患者の身体機能の回復及び再生を目指した画期的な診断法及び治療法の研究開発の推進に資することを目的とする研究

症例基本情報

★ 性別

- 1 男
- 2 女
- 3 不明

★ 生年月

- 0 西暦 年もしくは昭和・平成 年 月
- 1 不明

★ 初診日

- 0 年 月 日
- 1 不明

★ 最終受診日

- 0 年 月 日
- 1 不明

★ 前医

- 0 前医なし
- 1 前医あるが治療無し
- 2 前医あり治療あり
- 3 前医あるが治療不明
- 4 前医の有無が不明

患者さんの重症度、病変の難治性について診療・調査を担当された先生の主観的印象でお答え頂きますようお願い申し上げます。

★ 初診時の重症度について

- 0 軽症
- 1 中等症
- 2 重症

★ 最終受診時の重症度について

- 0 軽症
- 1 中等症
- 2 重症

★ 難治性について

- 0 難治性でない
- 1 難治性である
- 2 どちらともいえない

★ これまで及び今後の診療における公的助成の必要性について

- 0 不要と思われる
- 1 どちらともいえない
- 2 必要と思われる

診断

- A、囊胞性リンパ管腫
- B、混合型（嚢胞・海綿）リンパ管腫
- C、海綿状リンパ管腫
- D、血管リンパ管腫（リンパ管血管腫）
- E、リンパ管腫症
- F、Gorham 病にともなうリンパ管腫（症）
- G、Klippel-Trenauney 症候群に伴うリンパ管腫
- H、その他のリンパ管腫

病変部位（全経過中に現れた独立病変について）

- ★ 数
 - 1 1カ所
 - 2 2カ所
 - 3 3カ所
 - 4 4カ所以上
 - 5 不明
- ★ 部位（経過中の最大時点での範囲）

図示
身体地図上への入力ソフト別で作成中

- 3 10<
- 4 不明

- ★ 外科的切除
 - 0 なし
 - 1 あり（1回）
 - 2 あり（2～5回）
 - 3 不明

- ★ 硬化療法
 - 0 なし
 - 1 あり（1回）
 - 2 あり（2～5回）
 - 3 あり（6回以上）
 - 4 不明

★ 硬化剤の選択

- ★ 全身療法
 - 0 なし
 - 1 あり
 - 2 不明

★ 全身療法薬剤の選択

- ★ 外科的切除の可否
 - 0 切除可能
 - 1 完全切除不能（大きな機能的・美容的犠牲を伴うため）

治療（病変毎）

- ★ 原病変に対する治療経過について
 - 0 治療前である
 - 1 治療中である
 - 2 治療終了後である（残存病変のあるないにかかわらず）
 - 3 現在治療をしていない（残存病変があるが）
 - 4 不明

- ★ 治療効果
 - 0 消失
 - 1 縮小
 - 2 わずかに縮小
 - 3 不変
 - 4 増大
 - 5 不明

- ★ 縮小・消失後の再発
 - 0 なし
 - 1 あり
 - 2 当てはまらない
 - 3 不明

- ★ 治療回数
 - 0 0
 - 1 1-5
 - 2 5-10

- 2 部分切除も不能
- 3 不明

症状（複数病変の場合には総合的に）

（複数病変の場合がある場合には、患者全体の症状として総合的にご回答ください）

【腫瘍】

- ★ 外観（体幹は肌着着用状態で）
 - 0 わからない
 - 1 よく見ると分かる
 - 2 すぐに分かる
 - 3 非常に目立つ
 - 4 不明

（顔部・顔面の場合 1点追加）

【機能】

- ★ 気道狭窄
 - 0 なし
 - 1 生じうる
 - 2 時々生じる
 - 3 常に狭窄している
 - 4 閉塞（気管切開、経鼻挿管等の気道確保状態）
 - 5 不明

★ 経口摂取困難

別紙 3

- 0 なし
 - 1 困難を生じうる
 - 2 時々困難
 - 3 時々可能
 - 4 不能（胃腸造設・胃管留置状態）
 - 5 不明
- ★ 開口・閉口障害
- 0 なし
 - 1 時々あり
 - 2 あり
 - 3 不明
- ★ 構音障害（検査、嘔声）
- 0 なし
 - 1 時々あり
 - 2 あり
 - 3 不明
- ★ 神経麻痺（原疾患によるもの、切除術後のものを含む）
- 0 なし
 - 1 あり
 - 2 不明
- ★ 四肢・体幹等の運動障害（原疾患によるもの、切除術後治療後のものを含む）
- 0 なし
 - 1 軽度
 - 2 中等度
 - 3 重度
 - 4 不明
- ★ 上記以外の腫瘍の存在・圧排による臓器等の機能障害（目、耳、舌、肺、心臓、血管、消化管、腎など全て対象）
- 0 なし
 - 1 軽度
 - 2 中等度
 - 3 重度
 - 4 不明
- ★ リンパ漏（原疾患によるもの、切除術後のものを含む）
- 0 なし
 - 1 時々あり
 - 2 常にあり
 - 3 不明
- ★ 出血（内出血は含まない）
- 0 なし
 - 1 時々あり
 - 2 常にあり
 - 3 不明
- ★ 疼痛（感染、出血によるものも含む）
- 0 なし
 - 1 時々あり
 - 2 常にあり
 - 3 不明
- 2 常にあり
- 3 生活に支障を生ずる
- 4 不明
- ★ かゆみ
- 0 なし
 - 1 ときどきある
 - 2 常にある
 - 3 不明
- ★ 局所の感染
- 0 なし
 - 1 ときどきある
 - 2 常にある
 - 3 不明

以上が予備調査結果より重症・難治性の判断基準になると考えられた項目です。個々の項目の貢献度は調査の結果判明致します。

平成 22 年日本小児外科学会学術集会 発表演題発表ポスター

重症・難治性リンパ管腫の克服を目指して

—厚生労働省難治性疾患克服研究事業によるリンパ管腫研究—



平成22年度リンパ管腫研究班： 藤野明浩¹⁾、森川康英²⁾、上野滋³⁾、岩中督⁴⁾



- 1) 国立成育医療研究センター 外科
- 2) 慶應義塾大学医学部 小児外科
- 3) 東海大学医学部 小児外科
- 4) 東京大学大学院医学系研究科 小児外科



平成21・22年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成」

【概要】

リンパ管腫は小児外科の疾患としては比較的ポピュラーである。現在我が国では、多くの症例において硬化療法もしくは外科的切除、あるいは自然消退により満足な結果を得られるが、一方で治療に難渋し本人・家族はもとより医療従事者も苦しい思いを余儀なくされる「重症・難治性のリンパ管腫」患者が存在する。このようなタイプのリンパ管腫に対する治療を改善していくことが当疾患における最重要課題である。

厚生労働科学研究費補助金の当該研究事業において、「リンパ管腫」を克服すべき難治性疾患のひとつとして位置づけられ、平成21年度に新規にリンパ管腫に対する調査研究の計画が承認された。研究は全国のリンパ管腫患者、特に現在有効な治療法が確立されていない重症・難治性患者の総数やその治療・予後・QOL等の実態を把握し、診断基準、治療指針を作成することを第一の目的としている。

【目的】

- 1、重症・難治性リンパ管腫患者の把握、治療指針作成
- 2、リンパ管腫全般の調査
- 3、リンパ管腫総合ホームページの開設
<http://www.lymphangioma.net>

【方法と結果(進捗状況)】

平成21年度は全国の13の小児外科施設に協力を要請し、リンパ管腫と診断された過去20年間の受診患者について連結可能匿名化して診療録調査を行った。平成22年5月末までに合計620症例が登録され、現在解析を進めている。

実態把握の全国調査に際して「重症・難治性リンパ管腫の定義」が必要である。予備調査にて記入した担当医にそれぞれの症例が重症・難治性といえるかどうか、またその根拠の記入を求めた。結果として620例中139例が難治性と判断された。この結果に基づき研究班にて診断基準案を設定し、全国調査において妥当性を検証する。

また全国調査にて登録症例数を重ねて得られるリンパ管腫全般に関するデータより、統計的検討を重ね、治療上の問題点を浮き彫りにする

リンパ管腫に関する情報を収集し公開する「リンパ管腫情報ステーション」を開設した(<http://www.lymphangioma.net>)。患者を含め一般の方を対象とした「一般・患者向け」ページを平成22年3月より公開している。平成22年度は「医療者向け」「研究」の2部門を順次開設する。

特にセキュリティと今後の医療情報連携、研究の発展、国際的な利用を視野に入れて大規模なサイトを構築する。当全国調査は「研究」ページを通して行われるが、新たな臨床研究計画を実施するなど「研究」部門を強化する。患者コミュニケーションサイトとしても利用できるような信頼性の高いサイトを目指している。



図3、予備調査集計結果(抜粋)

「重症」と「難治性」は必ずしも一致しない。予備調査での回答意見を中心とし、また全ての難治性症例をいわゆる「難病」とはいえないことも考慮しつつ、研究班にて「重症・難治性」の判定基準を作成する。

リンパ管腫研究計画概要

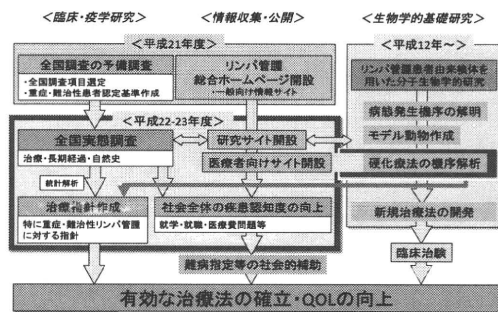


図1、研究計画

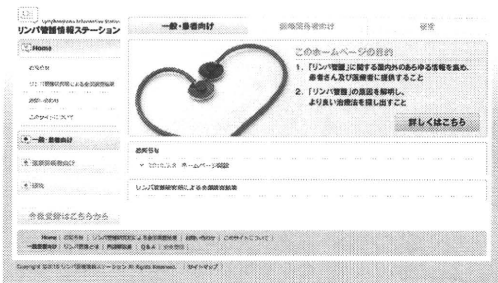


図2、リンパ管腫情報ステーション トップページ

【全国調査ご協力お願い】

上に掲げた目的のため、本年度はウェブサイトを通じた全国調査を開始します。全国の小児外科施設の先生方に患者さんの登録を依頼させていただきますが、研究の主旨をご理解の何卒ご協力をお願い申し上げます。

(調査に際し、施設毎に診療録の2次利用、倫理審査委員会などの諸手続が必要な場合には、研究班にて文書の準備をさせていただきます。)

「リンパ管腫情報ステーション」は多数の方々のご意見・ご要望をまとめて発展させていくことを目指しております。様々なご意見を頂きますようお願い申し上げます。

原著論文

平成 22 年 12 月 15 日付けで受理。

平成 23 年 6 月 30 日発行予定の「リンパ学」34 巻 1 号に掲載予定。

原著論文

Original article

リンパ管腫内リンパ液動態の検討

藤野明浩¹⁾、北村正幸²⁾、黒田達夫¹⁾、北野良博¹⁾、森川信行¹⁾、田中秀明¹⁾、高安肇¹⁾、武田憲子¹⁾、鈴木昌也¹⁾、松田諭¹⁾、山根裕介¹⁾、正木英一²⁾

Akihiro Fujino¹⁾, Masayuki Kitamura²⁾, Tatsuo Kuroda¹⁾, Yoshihiro Kitano¹⁾, Nobuyuki Morikawa¹⁾, Hideaki Tanaka¹⁾, Hajime Takayasu¹⁾, Noriko Takeda¹⁾, Masaya Suzuhigashi¹⁾, Satoshi Matsuda¹⁾, Yusuke Yamane¹⁾, Hidekazu Masaki²⁾

1) 独立行政法人 国立成育医療研究センター 外科系専門診療部 外科

2) 独立行政法人 国立成育医療研究センター 放射線診療部

1) Division of Surgery, Department of Surgical Subspecialties and 2) Department of Radiology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

所属先住所：

独立行政法人 国立成育医療研究センター 外科系専門診療部 外科

〒157-8535

東京都世田谷区大蔵2-10-1

TEL: 03-3416-0181

FAX: 03-3416-2222

E-mail: fujino-a@ncchd.go.jp, a.fujino@yahoo.com

Title

Study of lymphatic flow in lymphangioma

Correspondent author; Akihiro Fujino, MD, PhD

2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

Abstract

The purpose of this study is to understand kinetics of lymphatic fluid in lymphangioma by means of scintigraphy.

The research project was approved by the Ethical Committee. ^{99m}Tc -labelled human serum albumin was injected into the lymphangioma lesion intra-cystically or interstitially. Radioactivity was monitored for systemic distribution and measured at the injected site for up to 24 hours, and the percentage of residual radioactivity (PRRA) was calculated with correction according to the decay of the radiotracer. PRRA in the subcutis of the normal extremities and the head of a cervical lymphangioma patient were obtained by regular lymphoscintigraphies, and used as controls.

Twelve lesions in 9 lymphangioma patients were examined and compared with 6 controls. PRRA in the early phase (1-5 hours) and the late phase (17-24 hours) after injection were $92.1 \pm 6.4\%$ and $58.1 \pm 14.0\%$, respectively in the lymphangioma group, and, $61.0 \pm 14.5\%$ and $14.0 \pm 6.8\%$, respectively in the control group. PRRA in the lymphangioma group was significantly higher than the control group in both early and late phase ($P < 0.0001$). Difference of PRRA between the intra-cystic injection and the extra-cystic injection was not significant.

Our results suggest that drainage of lymphatic and interstitial fluid in lymphangioma is generally slower than that in the normal tissue. This information will be helpful for better understanding of the disease and for improving therapeutic strategy.

Key words: lymphangioma, lymphatic fluid, lymphoscintigraphy, Technetium (^{99m}Tc) human serum albumin

緒言

リンパ管腫 (lymphangioma) は主に小児 (多くは先天性) に発生する、リンパ液を含んだ大小のリンパ嚢胞を主体とする良性腫瘍性疾患である^{1,3)}。発生部位は頸部が最多で約半数を占める²⁾。治療は一般的に、腫瘍内に薬剤を注入し嚢胞壁を破壊して腫瘍全体を縮小させていく硬化療法^{4,5)}もしくは外科的切除が行われるが、硬化療法の効果は限定的であり、一部の重症例ではリンパ嚢胞が正常組織内に網の目状に広がるため大きな機能的及び整容的犠牲を伴う外科的切除も選択し難い^{1,2)}。新生児・乳幼児期から気道周辺の病変による気道狭窄を来たし長期挿管や気管切開を余儀なくされている患儿が後を絶たない^{2,6,7,8)}。

一般的にリンパ管腫はリンパ管奇形 (lymphatic malformation) の一種として捉えられているが、その発生原因については、原始リンパ嚢が静脈系から発生し遠心性にリンパ管を形成する過程で一部に異常な逸脱が生じ、独立したリンパ系として発育したものであるとする異常萌芽説⁹⁾やリンパ系が間葉系から発生した後融合して嚢を形成する際に融合不全を生じ独立して発育するという癒合不全説¹⁰⁾等があるものの証明されていない。したがって正常なリンパ管ネットワークとの関連におけるリンパ管腫の位置付けは不明である。またリンパ管腫内に含まれる組織液・リンパ液の動態については、いくつかのシンチグラフィを用いた症例の検討があるものの、検査条件は一定しておらず、一般的な傾向は捉えられていない^{6,11,12,13,14)}。

本研究は個々の症例のリンパ管腫内のリンパ液動態を把握すると同時に一般的な傾向を導き出すことを目的として行われた。一般臨床では、リンパ管腫の診断目的や範囲や内部構造を把握する目的で画像検査が行われるが、内部のリンパ液動態の検査は施行されない。しかし、リンパ液動態は、硬化療法目的で嚢胞内に投与する薬剤の動態に大きく影響を及ぼし¹³⁾、また病勢を表すような有益な情報となる可能性があると考えられる。治療を控えたリンパ管腫病変内リンパ液を追跡するため、我々は2009年5月よりプールシンチ注® (人血清アルブミン・ジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(^{99m}Tc)) (日本メジフィジックス) を用いて、リンパ管腫患者にシンチグラフィ検査を施行しており、その集計結果を報告する。

対象と方法

本研究 (検査実施) 計画は国立成育医療センター倫理審査委員会により承認された (受付番号345、2009年4月6日承認)。

対象は画像検査 (超音波検査、CT、MRIのいずれか) にてリンパ管腫 (嚢胞

型、海綿状型、混在型を問わず)と診断され、病変が穿刺に危険を伴う体幹深部にはなく、外科的切除もしくは硬化療法が予定されている患者とした。インフォームド・コンセントを得られた場合に、検査として単独、もしくはOK432局注硬化療法と同時に行われた。事前に超音波検査にてトレーサー注入部位を選択決定した。選択基準としては嚢胞の中で最大のもの、病変中心部に近いものとし、リンパ管腫のタイプが海綿状で超音波ガイド下でも嚢胞内穿刺が困難な場合には病変全体の中心を注入部位とした。

皮膚穿刺部位には40分前に予めキシロカイン徐放テープを貼付。検査中に安静が保てないと予想された場合には、トリクロホスナトリウムシロップにより鎮静を確保した。RI検査室で患者をガンマカメラ撮影装置の寝台に寝かせた状態で、超音波装置で部位を確認した。23もしくは25G針にて穿刺予定部への穿刺を行い、嚢胞液の吸引を試み、嚢胞への穿刺が可能な大きさとリンパ液の吸引が行われた場合には嚢胞内 (intra-cystic, I) 穿刺と判断。穿刺に十分な大きさの嚢胞がなく嚢胞内穿刺が不能であった場合には嚢胞外 (extra-cystic, E) 穿刺とし、続けて、OK432、^{99m}Tc標識ヒト血清アルブミン (プールシンチ®注) 0.2-0.4 ml を注入した。注入後直ちに抜針し、注入部位をよく揉んだ後に撮影を開始した。

撮影は正面からと側面からの2方向から行った。トレーサーの初期動態を60分間連続撮影し、2-5時間後に1回、17-24時間後に1回の追加撮影を行った。リンパ管腫の範囲に合わせたROI (Region of interest, 関心領域) を設定し、radioactivity (RA) を測定した。さらに^{99m}Tcの半減期 (6.01時間) 補正の上で放射線集積残存率 (percentage of residual radioactivity: PRRA) を算出した。

また、健常者もしくはリンパ管腫患者の健常部位に対して、リンパ管シンチグラフィにより通常のリンパ流検査を行った際の、トレーサー投与部位である四肢末梢などの皮下におけるPRRAも測定し、リンパ管腫に対する対照とした。

各群の PRRA は平均値±標準偏差にて表し、2 群間の平均値の差の検定には Student's t-test を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結果

2009年5月から2010年3月までに、インフォームド・コンセントの得られた9名のリンパ管腫患者の計12の病変部位に対して、リンパ管腫シンチグラフィを施行した。

検査が施行された症例は、8ヶ月から17歳の男女。トレーサーを注入したリンパ管腫の部位は頬部4、下顎下2、側胸部2、鎖骨上、下顎部、肩甲骨上、腋窩各1例の合計12部位。そのうち嚢胞内へのトレーサー注入は7部位、嚢胞外は5部位であった (Table 1)。

また対照は、1歳の頸部縦隔リンパ管腫の1例に対して、両手指間、両足指間及び両側側頭部皮下を穿刺点として3回に分けて行われたリンパ管シンチグラフィの穿刺点合計6部位であった (Table 2)。

Figure 1は左側胸部皮下の嚢胞性リンパ管腫で嚢胞内注入が行われた症例のシンチグラフィである。注入された嚢胞部は4時間後も強いRAを示したが、病変内でトレーサーの拡散が認められた。トレーサーが集合して病変部から流出していくことを示す連続する線状の集積は認められなかったが、体腔臓器にわずかな集積が認められた。24時間後には局所のトレーサー分布は更に広がったが、範囲は体表から確認される病変範囲と一致していた (data not shown)。また胸腹部臓器への血行性の集積は相対的に増強していた。対照となる正常部位皮下では、注入後速やかに注入部から体の中枢へ向かう線状の集積を認めた。頭部皮下への注入でも同様に鎖骨上窩へ向かう線状の集積を認めた (data not shown)。

リンパ管腫症例、対照症例の注入部位 (病変内の広がりを含む) におけるPRRAを算出し、測定値全てを時間軸上にプロットすると、リンパ管腫例は注入後早期から高い残存率を示した (Figure 2)。

PRRA値を注入後早期 (1-5時間) と後期 (17-24時間) のグループに分けて有意差検定を行った。早期と後期のPRRAは、リンパ管腫群ではそれぞれ $92.1 \pm 6.4\%$ と $58.1 \pm 14.0\%$ 、対照群ではそれぞれ $61.0 \pm 14.5\%$ と $14.0 \pm 6.8\%$ であった。早期と後期におけるPRRAの有意差検定では、早期($P=7.10 \times 10^{-5} < 0.0001$)と後期($P=9.31 \times 10^{-6} < 0.00001$)ともにリンパ管腫群が対照群より有意に高値を示した (Figure 3)。

続いて、トレーサーを嚢胞内に投与した場合 (I群) と嚢胞内注入が困難で嚢胞外の間質組織内へ注入した場合 (E群) のPRRAを比較検討した。早期と後期のPRRAはI群ではそれぞれ $91.7 \pm 7.4\%$ と $56.7 \pm 17.8\%$ 、E群ではそれぞれ $92.7 \pm 4.2\%$ と $54.7 \pm 12.0\%$ であった。早期と後期におけるPRRAの有意差検定では、早期($P=0.790$)と後期($P=0.817$)ともにI群とE群の間では有意差を認めなかった (Figure 4)。

考察

リンパ管腫はリンパ液を内包する大小のリンパ嚢胞の集簇を主体とする病変であるが、内部のリンパ液動態についてはシンチグラフィを用いた少数の報告があるのみ (Table 3) で前方視的な研究計画の上での十分な検討はなされていない。

Takesらは頸部リンパ管腫の嚢胞内に ^{99m}Tc ナノコロイドを投与し、24時間後の放射線量を計測し、79%のが嚢胞内に遺残していたと報告している¹³⁾。Barrand

らの報告では、頸部リンパ管腫の嚢胞内にヨード標識した血清アルブミンを投与し22日間観察したところ、血中への移行による減少によると推察される、予想された半減期による減衰より早い減少が認められたが、トレーサーが内部に長期間留まることが示された。また同じ患者の嚢胞内にLipiodolを投与したところ、3週間後に残存していることが透視下に確認された⁶⁾。Boxenらは、頸部のリンパ管腫切除後の再発にて経皮的ドレナージ中の症例に対して^{99m}Tc-Sb₂S₃コロイドを用いてリンパ液動態を検討した。頭頂部に投与したトレーサーは数秒以内に頸部リンパ管腫切除部に集積した¹²⁾。しかし集積したトレーサーの病変部からの動きについては詳細が報告されていない。一方、Wellsらは、下腿のリンパ管腫症例に対して足に^{99m}Tc-Sb₂S₃コロイドを注入するリンパ管シンチグラフィを施行したところ、早期の血管相において病変部が描出されたが15分後には消失しており、リンパ液がリンパ管腫を速やかに通過したことを報告しているが、病変部に関する詳細な記載はない¹⁴⁾。TouloukianらはXe¹³³を5例のリンパ管腫内に投与し、急速な消失を報告しているが¹¹⁾、Xe¹³³はアルブミンと異なり、拡散により組織液を通して血中へ移行したことによる消失が大きく、リンパ液の動きとは一致しないと考えられる。以上の報告の要旨をTable 3にまとめた。

これらの報告を踏まえて、我々はプールシンチ注®を用いてリンパ管腫の病変部にトレーサーを投与する方法を選択した。一般にアルブミン分子は、その分子量と荷電のため、末梢組織で血管から一度漏出した後は組織液内から逆に血管に戻ることなくほとんどがリンパ管に取り込まれる¹⁵⁾。そのため当検査で投与された^{99m}Tc結合アルブミントレーサーも、リンパ管内に投与された場合はもとより結合組織内・細胞間隙に注入された場合もリンパ管内に取り込まれて局所から運搬されると考えられ、トレーサー動態が組織液・リンパ液動態をそのまま反映することとなる^{15,16)}。わずかながらアルブミンとの解離が生ずるため、アルブミンと異なる挙動を示し血中へ移行する^{99m}Tcが存在すると考えられるが、極めて微量と推測される¹⁵⁾。

我々の検討したリンパ管腫症例は病変部位・性別・年齢・リンパ嚢胞径等は多様であり、また嚢胞内へのトレーサー投与が可能であった例と不能であった例とが含まれたが (Table 1)、病変の多様さにもかかわらず、RPRAの示す如く、リンパ管腫内のリンパ液動態については各症例に共通した明らかな特徴を認められた。

一点は、正常皮下組織と比較して、リンパ液クリアランス率が低いことである (Figure 2, 3)。この結果は先のTakesやBarrandらの症例報告と一致する^{6,13)}。一方、Wellsらの報告のようにリンパ管腫からリンパ液が速やかに消失する症例¹⁴⁾は、我々の検討では認められず、Wellsの報告例はリンパ管腫としては特殊である可能性が考えられる。またもう一点は、通常のリンパ管シンチグラフィ

イーで認められるような集合リンパ管を示す投与部位から中枢へ向かう線状集積^{14,15,23)}を認めない、即ちリンパ管腫から出てくるはっきりとしたドレナージリンパ路が認められないことである。これはリンパ管腫と中枢側の正常なリンパ管ネットワークとの間に交通が極めて乏しいことを示すと考えられる。

また、興味深い結果のひとつに、腫瘤を形成している「リンパ管腫」内に投与したトレーサーのクリアランスは嚢胞内外への注入で有意な差がないことが示された (Figure 4)。リンパ管腫の嚢胞内皮細胞は、正常リンパ管内皮と同様にリンパ管内皮特異的マーカー遺伝子を発現していることが免疫染色や FACS, RT-PCR, genechip 等で確認されている^{17,18)}。また電子顕微鏡や走査電子顕微鏡による微細構造の検討ではリンパ管内皮の特徴を示し明らかな相違を認めない^{19,20)}。これらの事実を考慮すると、リンパ管腫の嚢胞内皮細胞もある程度正常なリンパ管内皮細胞の機能を有していると推察される。リンパ管腫内皮細胞がリンパ管の最も重要な役割である間質の組織液を取り込む機能が保持されていれば、リンパ管腫内の間質液はリンパ管腫の嚢胞内へ集積すると考えられる。すなわちリンパ管腫の嚢胞周囲へ投与されたトレーサーもリンパ管腫内に取り込まれ、結果的には嚢胞内へ直接投与された場合と同様の動態を示し局所からのクリアランス率は低くなると考えられる。

本研究では健常部からリンパ管腫に流入するリンパ液・組織液の検討は行っていないが、リンパ管腫病変からのリンパ液ドレナージは極めて不良であるという結果から、離れた組織から来たリンパ液が急速に病変部へ流入することは考えにくい。つまり、一般的にはリンパ管腫内外で圧均衡が保たれているため周囲のリンパ液がリンパ管腫に流入することは少ないと考えられる。ところが Boxen らの報告¹²⁾では、Wells の報告例¹⁴⁾と同様に病変より末梢の健常部皮下からリンパ管腫病変部へのトレーサーの集積を認めている。我々の観察とは矛盾する結果であるが、この報告例の特殊性として、ドレーンの存在があった。リンパ管腫内リンパ液は留置されているドレーンにより検査前までドレナージ良好な状態であったため、病変の内外で圧均衡が保たれておらず積極的に腫瘤外のリンパ液・組織液を引き込む状態であったと考えられる。よって我々の結果と矛盾すると単純に断定は出来ない。この Boxen らの報告症例はリンパ管腫病変の末梢側ではリンパ管腫と正常リンパ管ネットワークとの間に交通があることを示唆しており興味深い。

以上、自験例と文献例を統合してリンパ管腫に関連するリンパ流について考察した。一般的にリンパ管腫内リンパ液のクリアランスは正常組織と比べて遅く、リンパ管腫からの正常なリンパ管ネットワークへの交通が乏しいことが示唆された。クリアランス率が低いことは硬化療法において病変局所に注入した

薬剤がその場で効果的に働くこと、注入薬剤の毒性による副作用の抑制に好都合である¹³⁾。一方で、蛋白の豊富なリンパ液が環流不良のため停滞すること感染に対して不利であると考えられ、リンパ管腫の経過中に認められる局所の感染が生じやすい理由の一つであることが示唆される。またリンパ液排出路が認められないことは、リンパ管腫の病態発生を考える上で、リンパ管腫が中枢から末梢への連続的なリンパ管ネットワーク形成の途中に生じたのではなく、むしろ独立した病変として発生したのではないかと考える根拠の一つとなる。

リンパ管拡張を示す疾患はリンパ管腫以外にもリンパ管拡張症やリンパ管腫症等の疾患があるが、その鑑別は一般的に難しい^{21,22)}。今回の研究ではこれらの稀なリンパ管腫類縁疾患については検討していないが、リンパ管シンチグラフィによるリンパ管腫のリンパ液動態の検討はこれらの疾患を鑑別する上で有用である可能性もある²³⁾。

リンパ管腫内リンパ液動態の把握は今後のリンパ管腫治療改善の鍵となる可能性を持っており、今後も検討を重ねる。

原著の骨子は2010年6月の日本リンパ学会総会（於東京）にて報告した。

謝辞

本研究は、文科省科研費若手（B）「リンパ内皮細胞の増殖・生存シグナルの解析とリンパ管腫に対する臨床治療への応用」（20790942）、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成」（H21,22-難治-一般-040）、成育医療研究開発費（21指-1）、及び平成21年度川野小児医学奨学財団研究助成金の助成により実施された。検査実施に際して多大な御協力を頂いた村田、平松、鳴海技師に深謝する。

参考文献

- 1) 阿曾沼克弘, 猪股裕紀洋: 小児リンパ管腫に対する最近の治療戦略 第34回九州小児外科研究会アンケート調査による217例の検討. 日本小児外科学会雑誌, 42 (2): 215-221, 2006.
- 2) 中條俊夫, 佐伯守洋, 他: 嚢胞状リンパ管腫の治療とその成績 273例の分析に基づいた治療方針. 小児外科, 16 (8): 931-938, 1984.
- 3) 池田恵一: 小児のリンパ管腫, 外科治療, 20: 376-387, 1976.
- 4) Ogita S, Tsuto T, et al: OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg, 29 (6): 784-785, 1994.
- 5) Kubota A, Imura K: Topical injection of bleomycin as a primary therapy for lymphangioma. Jpn J Pediatr Surg, 25 (4): 384-390, 1993.
- 6) Barrand KG, Freeman NV: Massive infiltrating cystic hygroma of the neck in infancy. Arch Dis Child, 48: 523-531, 1973.
- 7) 土田嘉昭: 頸部巨大リンパ管腫, 外科, 40: 1094-1103, 1978.
- 8) Nakano M, Saeki M: Treatment for cervical lymphangioma with respiratory problem. Jpn J Pediatr Surg, 25(4): 407-414, 1993.
- 9) Sabin FR: The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as a whole. Am J Anat, 9: 43-91, 1909.
- 10) Godart S: Embryological significance of lymphangioma. Arch Dis Childh, 41: 204-206, 1966.
- 11) Touloukian RJ, Rickert RR, et al: The micro-vascular circulation of lymphangiomas: a study of Xe¹³³ clearance and pathology. Pediatrics, 48 (1): 36-40, 1971.
- 12) Boxen I, Zhang ZM et al: Lymphoscintigraphy for cystic hygroma. J Nucl Med, 31 (4): 516-518, 1990.
- 13) Takes RP, Valdés Olmos RA, et al: Intracystic administration of Tc-99m colloid particles to study retention and drainage in lymphangioma of the neck. Clin Nucl Med, 19 (9): 792-794, 1994.
- 14) Wells RG, Ruskin JA, et al: Lymphoscintigraphy. Lower extremity lymphangioma. Clin Nucl Med, 11 (7): 523, 1986.
- 15) Witte CL, Witte MH, et al: Advances in imaging of lymph flow disorders. Radiographics, 20(6): 1697-1719, 2000.
- 16) Ohtake E, Matsui K, et al: Dynamic lymphoscintigraphy with Tc-99m human serum albumin. Radiation Medicine, 1 (2): 132-136, 1983.
- 17) You L, Wu M, et al: Isolation and characterization of lymphatic endothelial cells from human glossal lymphangioma. Oncol Rep, 23 (1): 105-111, 2010

- 18) Norgall S, Papoutsi M, et al: Elevated expression of VEGFR-3 in lymphatic endothelial cells from lymphangiomas. *BMC Cancer*, 7:105, 2007.
- 19) Sun CC, Tang CK, et al: Mesenteric lymphangioma. A case report with transmission and scanning electron microscopic studies. *Arch Pathol Lab Med*, 104 (6): 316-318, 1980.
- 20) Gnepp DR, Shah S: Splenic lymphangioma: luminal surface ultrastructure; a scanning electron microscopic study. *Lymphology*, 15(2): 56-59, 1982.
- 21) Faul JL, Berry GJ, et al: Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 1037-1046, 2000.
- 22) Hilliard RI, McKendry JB, et al: Congenital abnormalities of the lymphatic system: a new clinical classification. *Pediatrics*, 86 (6): 988-994, 1990.
- 23) Howarth D, Gloviczki P: Lymphoscintigraphy and lymphangiography of lymphangiectasia. *J Nucl Med*, 39 (9): 1635-1638, 1998.

Figure legends

Figure 1 Lymphoscintigraphy and PRRA in lymphangioma, (Case 8: intra-cystic injection)

Radiotracer was injected into a subcutaneous lymphatic cyst of the lymphangioma in the left lateral chest. PRRA was measured at 4 hours and 24 hours after injection. Radiotracer has spread gradually in the lesion and was also detected outside the lesion in hours. No linear radioactivity collection protruding from the injected site was detected. Panels in the 1st and the 3rd lane from the left show low sensitivity images and the 2nd and the 4th, high sensitivity. Upper panels show front view and lower panels show lateral view from the left.

Figure 2 Scatter diagram of the PRRA

All PRRA data of 12 disease lesions and 6 controls were plotted. PRRAs in lymphangioma lesion were generally higher than in control at any time point. PRRA data was divided into the early phase group (1-5 hours) or the late phase group (17-24 hours).

Figure 3 PRRAs in Lymphangioma and Control

PRRA in early phase (1-5 hours) (Fig. 3A) and late phase (17-24 hours) (Fig. 3B) after injection were $92.1 \pm 6.4\%$ and $58.1 \pm 14.0\%$, respectively in the lymphangioma group, and, $61.0 \pm 14.5\%$ and $14.0 \pm 6.8\%$, respectively in the control group. PRRA in the lymphangioma group was significantly higher than the control group in both early and late phase.

Figure 4 PRRAs in Intra- and Extra-cystic injection

Radiotracer was injected into the largest lymphatic cyst in the lesion, or injected in the center of the lesion interstitially, when cysts were too small for intra-cystic injection. PRRAs in intra-cystic (I) and in extra-cystic (E) injection were compared. PRRA in early phase (Fig. 4A) and late phase (Fig. 4B) after injection were $91.7 \pm 7.4\%$ and $56.7 \pm 17.8\%$, respectively in the I group, and, $92.7 \pm 4.2\%$ and $54.7 \pm 12.0\%$, respectively in the E group. Difference of PRRA between I group and E group was not significant.