

表 1. 血管腫・血管奇形の ISSVA 分類 (Cambridge University Press より)

Vascular tumors	Vascular malformations
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Infantile hemangiomas</li> <li>・ Congenital hemangiomas (RICH and NICH)</li> <li>・ Tufted angioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome)</li> <li>・ Kaposiform hemangioendothelioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome)</li> <li>・ Spindle cell hemangioendothelioma</li> <li>・ Other, rare hemangioendotheliomas (epithelioid, composite, retiform, polymorphous, Dabska tumor, lymphangioendotheliomatosis, etc.)</li> <li>・ Dermatologic acquired vascular tumors (pyogenic granuloma, targetoid hemangioma, glomeruloid hemangioma, microvenular hemangioma, etc.)</li> </ul>	<p><b>Slow-flow vascular malformations :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Capillary malformation (CM)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Port-wine stain</li> <li>Telangiectasia</li> <li>Angiokeratoma</li> </ul> </li> <li>・ Venous malformation (VM)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Common sporadic VM</li> <li>Bean syndrome</li> <li>Familial cutaneous and mucosal venous malformation (VMCM)</li> <li>Glomuvenous malformation (GVM) (glomangioma)</li> <li>Maffucci syndrome</li> </ul> </li> <li>・ Lymphatic malformation (LM)</li> </ul> <p><b>Fast-flow vascular malformations :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Arterial malformation (AM)</li> <li>・ Arteriovenous fistula (AVF)</li> <li>・ Arteriovenous malformation (AVM)</li> </ul> <p><b>Complex-combined vascular malformations :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CVM, CLM, LVM, CLVM, AVM-LM, CM-AVM</li> </ul>

C=capillary ; V=venous ; L=lymphatic ; AV=arteriovenous ; M=malformation.

RICH=rapidly involuting congenital hemangioma ; NICH=noninvoluting congenital hemangioma.

あり、臨床症状と併せてリンパ管腫を診断できることが多い。それぞれの画像検査の詳細については成書を参照されたい。

腫瘍性病変の診察時に、経過、視診や触診、発生部位などによってリンパ管腫が疑われた場合、まず行うべきは低侵襲的で簡便な超音波検査である。典型的な嚢胞性のリンパ管腫の場合にはほぼ間違いなく診断できる。しかし海綿状 (cavernous, ISSVA 分類では microcystic type) の場合や嚢胞性でも他の類似した病変 (嚢胞を有する奇形腫など) と鑑別できない場合もある。腫瘍が深部にある場合や、治療を行う前に全体の広がりを把握するためには超音波に加えて、CT, MRI などを行う。特にヨードアレルギーがなければ造影検査が望ましい。鑑別が困難な低流速血管奇形病変との区別や血管の走行と病変の位置関係などの把握に非常に有益である。

画像検査でリンパ管腫と診断されることが多いが、穿刺液細胞診、穿刺液生化学検査にて嚢胞液がリンパ液であることが確認できればリンパ管腫診断の補助になる。外科的切除を行う場合には、切除標本の組織診断にてリンパ管腫の確定診断が

なされる (病理組織診断)。その他に、リンパ液の流れを検査するリンパ管シンチグラフィやリンパ管造影なども必要に応じて行われることがある。

## 治療

リンパ管腫に対する治療は、大きく外科的切除、硬化療法、全身療法に分けられる。病変の部位、広がりなどによって、これら単独もしくは組み合わせによって治療戦略が立てられる。

### 1. 治療適応について

治療について考えるにあたり念頭に置くべきことは、リンパ管腫は良性疾患であり、多くの場合は治療にて非常によい結果が得られ、一部の重症・難治性症例においてもこれ自体が悪性腫瘍のように生命を奪うことはないことである。また治療により完全に病変を消失させることは困難であることが多く、外科的切除や硬化療法など一連の治療後も残存病変を伴って日常生活を送っている患者が大勢いる。リンパ管腫の残存病変が悪性転化したという報告は極めて稀であり (別の腫瘍が同じところから発生した報告はある)、必ずしも根治のみを目指す必要はない。



図 1. リンパ管腫硬化療法例  
 a, b : 左頬部リンパ管腫 (a : 治療前, b : 治療後半年)  
 c, d : 左下顎部リンパ管腫 (c : 治療前, d : 治療後2か月)

a	b
c	d

治療が必要となるのは以下の3つのいずれかが理由となり、本人、親がそれを何とかしたいという希望がはっきりある場合に治療へ進むべきである。

**リンパ管腫の治療適応となる条件：**

- 1) 腫瘍が外観上問題となる
- 2) 腫瘍が身体機能的問題を生ずる
- 3) 有症状である

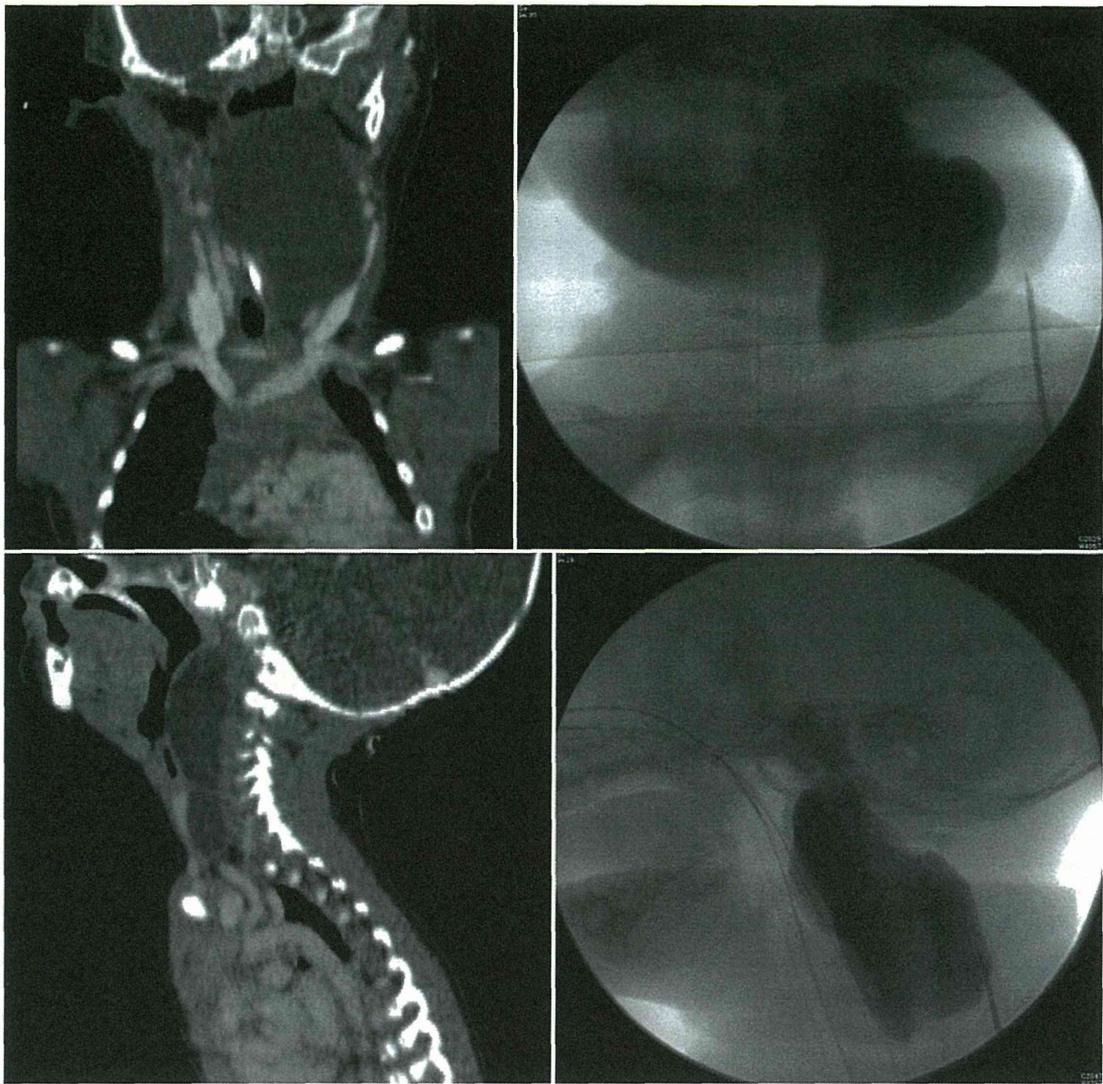
顔面や頸部、四肢などに病変があり、目立つため治療を受けるのは当然であるが、病変があってもあまり目立たず、本人も家族も気にならないという場合には治療は必ずしも勧めるべきでない。目立たない部位にあっても、気道の圧排・狭窄があったり、消化管通過障害や、四肢の運動制限などを生じたりする場合には治療適応であろう。また外観上は目立ちもせず、機能的にも問題を生じていなくても、内出血や感染を頻繁に起こし、発熱、疼痛を繰り返し生活に支障をきたすような場

合には積極的治療を選択すべきである。治療を決定する際には、病気の予想予後や治療に伴う苦痛、合併症の可能性について十分に情報を提供し、本人・保護者とよく話し合うべきである。

**2. 硬化療法**

リンパ管腫治療において外科的切除と並ぶ治療の柱である。日本では、嚢胞性の場合にはまず硬化療法の可能性を最初に考慮することが一般的である。硬化療法では病変を完全に消し去ることはできない。しかしながら、悪性腫瘍でないので十分縮小して満足が得られればそこを終了目標ポイントとしてよいと考えられる。薬剤を病変部に注入すると、その反応でリンパ嚢胞が縮小していく。理想的には嚢胞内リンパ液を吸引し、嚢胞内に薬剤を注入すると最も効果が出ると考えられている。

硬化剤としてはOK-432(ピシバニール<sup>®</sup>)<sup>4)</sup>、ブレオマイシン<sup>5)</sup>、無水エタノール、フィブリン糊



a | b  
c | d

**図 2. 透視併用硬化療法**  
 嚢胞性リンパ管腫に対する硬化療法時には、溶解液に造影剤を混透視を併用すると注入した硬化剤の病変内での拡散を確認できる。  
 a, c : 術前 CT (後咽頭から左頸部に広がる嚢胞性リンパ管腫)  
 b, d : 硬化療法 (穿刺による OK-432 注入) 時に注入した薬剤の広がりを確認

など、様々な薬剤が用いられてきた。

日本では現在 OK-432 が第 1 選択である。リンパ管腫に対する硬化療法として保険適応がある。発熱、局所の強い炎症反応(発赤、腫脹、疼痛)が生じるが、後遺症を残すことなく多くの場合には最終的に病変部を縮小する(図 1)。嚢胞性リンパ管腫には特に効果的であることが知られている<sup>4)6)~9)</sup>。

#### A. OK-432 局注硬化療法

OK-432 (ピシバニール<sup>®</sup>) は不活化した溶連菌を抗生剤にて殺傷した後、凍結乾燥させた製剤で

強い炎症を惹起し免疫反応を誘導する作用がある。感染性はなく、抗癌剤として使われることもある。

この治療を行う場合、安静・協力を得られない小児においては全身麻酔下で行うことが望ましい。協力を得られる場合は全身麻酔は不要である。

OK-432 は粉末製剤であり、0.1 kE/ml に希釈し、嚢胞穿刺により吸引された量と同じ量を投与することが推奨されている(薬剤添付文書参照)。

しかしながら、これに従い巨大嚢胞に対して吸引量と同量を投与すると大量の製剤を投与することとなるが、添付文書指示にも最大 2 kE/回の指

示があり、現実には不可能の場合もある。実際には同容積の薬液を投与しなくても十分な効果が出るのが経験されており、筆者らはむしろ嚢胞容積より少量を投与して、投与後に病変内に OK-432 が広がることを期待してよく揉むようにしている。

病変内に投与した硬化剤の広がりを確認するためには、OK-432 を希釈する際に少量の等浸透圧性血管造影剤を希釈液に混じて投与する。注入後に揉む操作に従って近接する嚢胞内へ造影剤(硬化剤と同様の動き)が拡散していくのを透視下に確認することができる(図 2)。

OK-432 の濃度については、1 回目の硬化療法時に炎症反応がほとんど認められなかった場合などは濃度を 0.3 kE/ml 程度まで濃くして投与することもある。濃度上昇に応じた効果があるとは言いがたいが、少なくとも副作用の増強は認めていない。

硬化療法後は数時間から数日の間に発熱、局所の発赤・腫脹を認める。一般的に炎症所見が強く認められた方が治療効果は出ると考えられている。

OK-432 局注は繰り返すことが可能である。しかし、その治療間隔は各医師の経験により様々であり一定しない。約 1 週間おいて続けて行うことが良いとされる場合もあるが、一方硬化療法の急性炎症期に引き続いて認められる、病変の縮小が停止し組織の硬結が消失する 1~3 か月後から次を行うという考え方もある。現時点ではその優劣に関する検討報告はない。

## B. その他の硬化療法

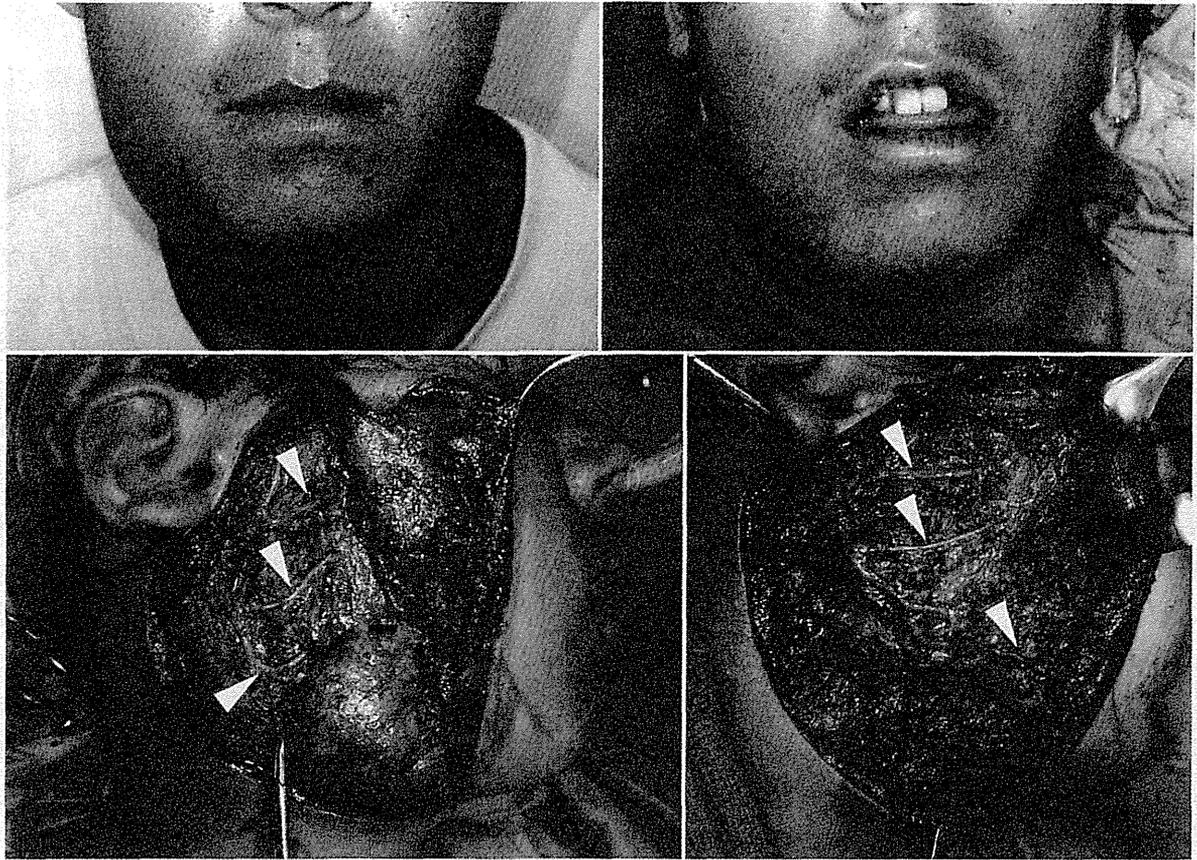
**ブレオマイシン**：現在世界中で用いられている抗菌性の抗腫瘍剤である。OK-432 と同様に嚢胞性リンパ管腫縮小に特に有効であることが認められているが、舌リンパ管腫のように海綿状リンパ管腫に対しても有効との報告がある<sup>10)</sup>。用量依存性に肺線維症を起こす可能性があり、第 1 選択として用いている施設は我が国では少ない<sup>5)</sup>が、一方世界では中国、ヨーロッパを中心に使用報告が増えている。

**無水エタノール**：悪性腫瘍や血管病変に対する硬化療法が先に行われてきたが、接する細胞を瞬時に固定してしまう強力な薬剤であり、リンパ管腫に対しても用いられるようになっている<sup>11)</sup>。OK-432 のような発熱、発赤などの急性炎症反応を起こさないが、比較的強い疼痛が認められる。ポイントは十分にドレナージが効くことが確認された状況で投与し、一定時間の後排出することである。エタノールは親水性であり、病変部を越えて神経や皮膚など外部の組織を障害する危険性が高い。特にリンパ管腫では大血管のすぐそばに分布していることも多いため、エタノールによる障害が嚢胞内への大出血につながることもある。投与に際してはあらかじめ画像検査を確実にを行い、リスクを十分考慮すべきである。無水エタノールを回収できない場合には、生理食塩水を注入しエタノールの濃度を下げることで過度の影響を避けることができる。

筆者らは嚢胞液を可及的に吸引後、エタノール注入し、1 分間おいて吸引し、さらに生理食塩水を注入してそれを排出することで一連の手技を終了としている。無水エタノールを注入すると、嚢胞内の浮遊細胞や蛋白成分は直ちに変性を起こし凝集するため、細い針では吸引時につまってしまう。エタノールの回収をしっかりと行うため、我々は 21 G 針を穿刺に用いている。

**フィブリン糊**：フィブリン糊(ベリプラスト<sup>®</sup>、ボルヒール<sup>®</sup>など)の嚢胞内注入も効果があることが報告されている<sup>12)</sup>。特に炎症を起こすことなく嚢胞を縮小する特徴がある。我々も 2 例の経験があるが、1 例で著効し 1 例では無効であった。文献症例を加えて考察すると、手術や硬化療法の後に行った場合に効果が出ているようであった。我々の 2 症例もそれに合致した。生物由来製剤である点も踏まえて、現時点では優先して使用するべきではないと考える。

その他にも高張食塩水、高濃度糖水、エタノールアミン製剤など硬化療法に用いられる薬剤は多



a|b  
c|d

図 3. 右下顎部リンパ管腫切除術(顔面神経温存)

顔面神経各枝を確実に露出したうえで腫瘍の切除を行った。(国立成育医療研究センター金子剛先生のご厚意により写真をご提供頂いた)

a:術前外観 b:術直後外観 c:腫瘍露出 d:切除後  
矢頭:顔面神経各枝

様だが、どれも嚢胞性のリンパ管腫には有効であるものの、海綿状リンパ管腫に確実な効果が得られる薬剤は知られていない。

### 3. 外科的切除

リンパ管腫は手術でリンパ液を含んだ大小の嚢胞を全て取り除くことができれば完治するので、短期間で治療を完了できる<sup>8)</sup>。体幹や四肢の体表にあり切除が容易な場合には良い適応である。また海綿状リンパ管腫に対しては硬化療法が効かないことが多く、切除術が有効である。気道閉塞をきたすような場合にも早期の解除のため切除を選択せざるを得ないことがある。

手術で切除する際の問題としては、血管・神経・筋肉などが病変部に完全に巻き込まれている時に、完全切除のためにはこれらの正常組織を同時に切除せざるを得ず、機能的・整容的な問題を残

すことである。したがって、そういった問題を避けるべく部分切除が選択されることが多い。特に海綿状リンパ管腫の場合には内部にリンパ液を貯めて腫瘍が急速に増大したりすることは少なく、部分切除でも切除しただけの効果が得られることが多い。病変が残っても左右のバランスの改善や突出の改善が得られることは多く、適度な妥協点を手術目的として外科的切除を行うことは妥当である。

リンパ管腫の好発部位は頸部であるが、特に下顎周囲に分布する場合は多く、切除に際しては神経温存が非常に重要となる。頬部から下顎にかけての症例では、多くの場合慎重な手術操作により顔面神経を完全に露出して温存しつつ病変を切除することが可能で、大きな改善が得られる(図3)。

また舌も好発部位であり、病変内の出血や口腔

a | b  
—| c



図 4.

#### 舌リンパ管腫切除

舌リンパ管腫は正中に突出することが多く切除の良い適応である。

舌深部を全摘することは難しいが外観・舌の大きさのコントロールには良い適応である。

a : 術前舌中央に突出する病変

b : 術後3日目

c : 術後3週間

内への出血，疼痛や閉口障害が問題となる。舌病変は正中において表面に突出していることが多く，切除の良い適応である(図4)。

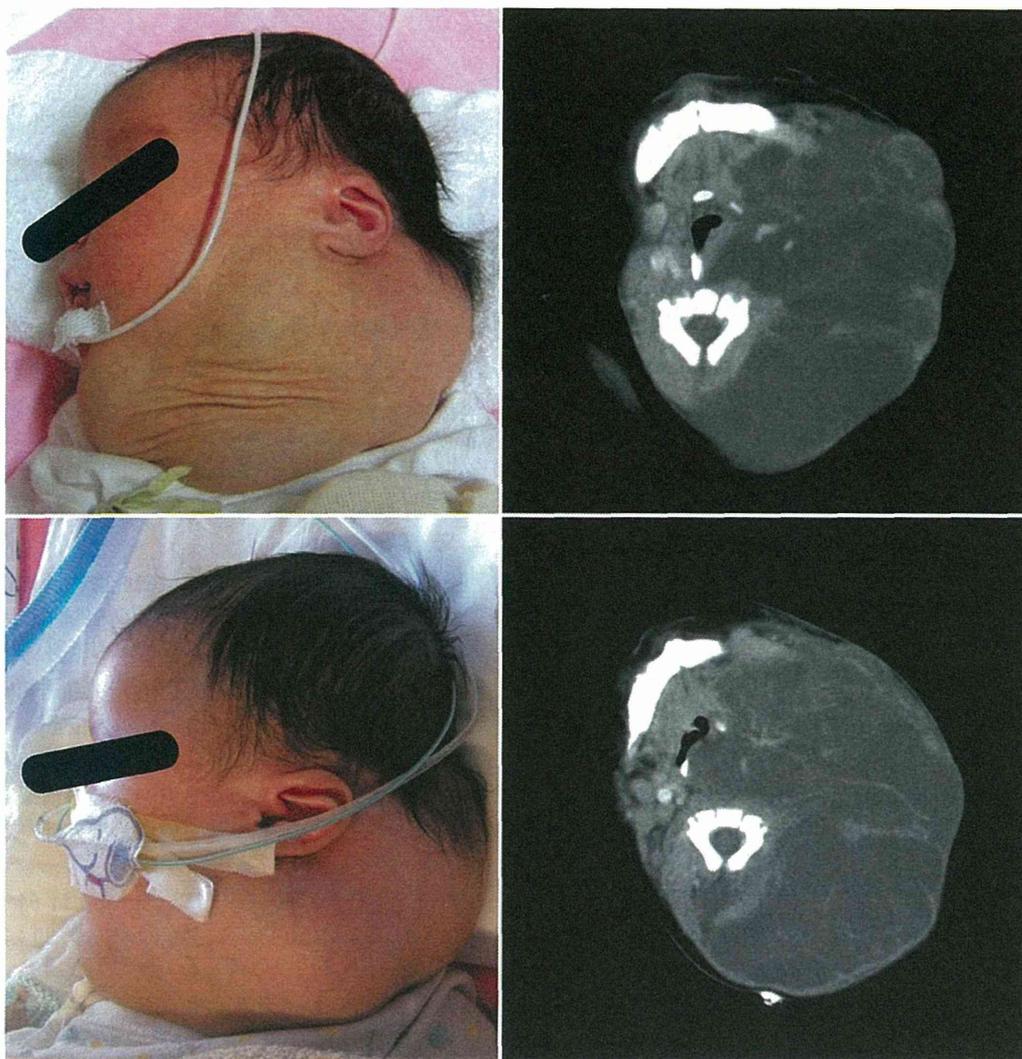
リンパ管腫の特徴として病変部にリンパ液(組織液)が流入するため，部分切除後には，切除断端からのリンパ液流出が長く続くことがある。創部や漏出するリンパ液を伝って細菌が流入し，感染を生ずることもある。これは嚢胞性リンパ管腫の場合に顕著で，海綿状リンパ管腫の方が押さえ込みやすい。持続する場合にはOK-432の局所注入にて炎症を惹起した後に改善する。また断端の結紮処理が困難な場合にはハーモニックスカルペルやリガシユア，エンシールなどの超音波もしくはバイポーラ式凝固切開機器による切開は断端の閉鎖に有用である。

**気管切開について：**上気道周囲に病変が広がるリンパ管腫では乳児期に気道狭窄症状が重篤な場合には気道閉塞のリスクを避けるために気管切開を造設することが多い。明確な適応基準はないが，

筆者らは経験的に咽頭後壁を正中を越えて対側へ病変が広がる症例では，炎症や出血を契機に気道が閉塞するリスクが高いと考えている。このような場合は腫脹を誘発する硬化療法は乳児期には避けるべきである。気道は年齢とともに徐々に強固な組織に成長していくため，気道狭窄症状は年齢とともに出にくくなる傾向が認められる。初期に気管切開を置けば気道閉塞の心配なく治療を進められるが，気切口はリンパ管腫感染の起点にもなり病変への悪影響もあり得るし，チューブトラブルによる突然死も起こり得るため，気管切開の適応を不必要に拡大すべきではない。

#### 4. 全身療法

外科的切除や硬化療法による治療効果が十分でない難治性のリンパ管腫に対しては全身療法も試みられている。いずれも即効性は期待できない。インターフェロン(interferon)，抗腫瘍剤のビンクリスチン(vincristine)やステロイドの投与が有効であった症例の報告<sup>13)14)</sup>があるが，無効例の報告



a|b  
 c|d

図 5. 乳児における急速な上気道閉塞例  
 a, c : 外観写真, b, d : 造影 CT  
 a, b : 安定時, 嚢胞性リンパ管腫で病変の張りは弱い定常状態  
 c, d : 硬化療法後に腫瘍は急速に腫脹し, 咽頭後壁から大きく気道を圧排し上気道閉塞をきたした. 下顎も大きく右へ変位している. (その後腫脹が改善するまで気管内挿管管理を要した)

もある。ごく最近プロプラノロール (propranolol,  $\beta$  ブロッカー) がリンパ管腫症に有効であったとの報告があり<sup>15)</sup>、現在リンパ管腫に対する効果についても研究が行われつつある。またサリドマイド (thalidomide)、ラパマイシン (rapamycin)<sup>16)</sup>、シルデナフィル (sildenafil)<sup>17)</sup> などが国外を中心にリンパ管疾患に対して用いられて効果があったとされる。しかしいずれの治療法も国内外を通じて実際に治療を受けた症例数が不十分で、副作用や効果についての一定の見解はない。使用に際しては適応判断、使用法について細心の注意が必要である。

### 5. 至適治療時期

一般的に、発見時に緊急治療を要することは少ないが、重症の場合や頸部病変の位置によっては新生児・乳児期には気道への影響・内出血による貧血などの理由で早急な治療が必要となることがある。

生後1年ぐらいは特に炎症症状はなく病変が自然縮小・消失していくこともある<sup>18)</sup>。

また経過中に内出血や感染などを発症し、これらが誘因となりリンパ管腫が縮小することがあることが知られている。一方で、感染・内出血は疼

痛や外観の変化などを生じ、頻繁に起こると不都合も大きいので、頻繁であればその時に積極的治療の適応となる。

治療の適応は先に述べた3点であり、いずれも許容範囲内であると患者・医療者ともに納得できる軽症の場合は、必ずしも治療の必要はない。乳児期以降は治療適応があれば特に最適年齢はない。病変が大きく規模の大きな治療を行うには、両親の十分な納得を得ている必要があり、時間をかけて治療の必要性を十分理解してもらってから行うべきである。就学前に何とか改善したいという理由も治療時期の選択に影響する。

一般的に乳児期に必ずしも急いで治療を開始する必要はないが、特に頸部に病変がある場合にはCTもしくはMRIにて病変が咽頭後壁部まで広がっていないかどうかを確認しておく必要がある。咽頭後壁に病変が及ぶ場合には、出血や感染などで容易に哺乳困難や上気道閉塞をきたすため、注意が必要である<sup>18)</sup>(図5)。外観上の重症性と一致しないこともある。症状が出たら気道確保が必要となり、早期の外科的介入を要することもある。

## 6. 治療の選択

治療を行う際には、症例に応じて最初に硬化療法と外科的治療のどちらを選択すべきかを考えねばならない。嚢胞性リンパ管腫では硬化療法が劇的に効くため、まずは硬化療法を選択することが多い。繰り返しも可能で、腫瘤を徐々に縮小でき、多くの場合満足いく結果が得られる。しかし巨大な病変の場合には、次第に腫瘤に嚢胞成分が少ない海綿状に変化し硬化療法は効果がなくなっていくため、外科的切除へ移行することが多い。嚢胞性リンパ管腫でも明らかに完全切除が可能であり、手術創が苦にならない場合には外科的切除を第一選択とする方が、病悩期間も短く良い点も多い。

軽症の場合にはいずれにしても良い結果が得られることが多いが、上眼瞼、口唇などは病変が小さくても治療が非常に難しい。また巨大病変の場合には最終目標にはある程度の妥協が必要となる。

## おわりに

リンパ管腫に対して現時点で得られる治療法には限界があり、必ずしも全ての患者において満足すべきQOLが得られないこともある。外科医は決して冒険しすぎずに、良いバランスを目指して治療を進めるよう心がけるべきである。新たに画期的な治療法が開発されることを期待したい。

## 文 献

- 1) 藤野明浩：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(特に重症患者長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」平成23年度 総合研究報告書, 2012.
- 2) Godart, S.: Embryological significance of lymphangioma. Arch Dis Childh. 41: 204-206, 1966.
- 3) 中條俊夫ほか：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・内科. 8: 279-285, 1976.
- 4) Ogita, S., et al.: OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg. 29: 784-785, 1994.
- 5) 由良次郎ほか：小児の頸部腫瘍、特に嚢腫状リンパ管腫とBleomycinの効果について。小児外科. 16: 925-930, 1984.
- 6) Giguère, C. M., et al.: New treatment options for lymphangioma in infants and children. Ann Otol Rhinol Laryngol. 111: 1066-1075, 2002.
- 7) 宮坂実木子ほか：画像診断。小児 小児頸部腫瘍・腫瘍類似疾患。頭頸部の診断と治療 update. 臨床放射線. 53: 1525-1536, 2008.
- 8) 長谷川史郎ほか：小児嚢胞状リンパ管腫 頸部巨大嚢胞状リンパ管腫の治療とその成績。小児外科. 16: 953-959, 1984.
- 9) Fujino, A., et al.: A role of cytokines in OK-432 injection therapy for cystic lymphangioma: an approach to the mechanism. J Pediatr Surg. 38: 1806-1809, 2003.
- 10) Niramis, R., Watanatittan, S., Rattanasuwan, T.: Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients. Eur J Pediatr Surg. 20(3): 178-182, 2010.
- 11) Puig, S., Aref, H., Brunelle, F.: Double-needle sclerotherapy of lymphangiomas and venous angiomas in children: a simple technique to

- prevent complications. *AJR Am J Roentgenol.* 180(5) : 1399-1401, 2003.
- 12) 羽金和彦ほか：頰部リンパ管腫に対する嚢胞開窓隔壁除去術およびフィブリン糊注入法. *小児外科.* 33 : 238-243, 2001.
- 13) Reinhardt, M. A., et al. : Treatment of childhood lymphangiomas with interferon-alpha. *J Pediatr Hematol Oncol.* 19 : 232-236, 1997.
- 14) Farmand, M., et al. : A new therapeutic concept for the treatment of cystic hygroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 81 : 389-395, 1996.
- 15) Ozeki, M., et al. : Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med.* 364 : 1380-1382, 2011.
- 16) Reinglas, J., Ramphal, R., Bromwich, M. : The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus : a case report. *Laryngoscope.* 121(9) : 1851-1854, 2011.
- 17) Swetman, G. L., Berk, D. R., Vasanawala, S. S., Feinstein, J. A., Lane, A. T., Bruckner, A. L. : Sildenafil for severe lymphatic malformations. *N Engl J Med.* 366(4) : 384-386, 2012.
- 18) Barrand, K. G., Freeman, N. V. : Massive infiltrating cystic hygroma of the neck in infancy. *Arch Dis Child.* 48(7) : 523-531, 1973.
- 19) Luzzatto, C., et al. : Further experience with OK-432 for lymphangiomas. *Pediatr Surg Int.* 21 : 969-972, 2005.
- 20) 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—. *日小外会誌.* 42 : 215-221, 2006.

