

- symptoms in patients with choledochal cysts. Am J Gastroenterol 92 : 1018-1021, 1997
- 2) 金子健一郎, 安藤久實, 瀬尾孝彦, 他 : 小児膵胆管合流異常における膵石 (protein plug). 小児外科 36 : 515-519, 2004
 - 3) 金子健一郎, 小野靖之, 田井中貴久, 他 : 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の諸症状は蛋白栓の存在で説明できるのか? 胆と膵 33 : 49-54, 2012
 - 4) Kaneko K, Ando H, Seo T, et al : Proteomic analysis of protein plugs : causative agent of symptoms in patients with choledochal cyst. Dig Dis Sci 52 : 1979-1986, 2007
 - 5) 北川元二, 成瀬 達, 早川哲夫 : 膵石の蛋白成分と微細構造. 肝胆膵 58 : 437-445, 2009
 - 6) Ochiai K, Kaneko K, Kitagawa M, et al : Activated pancreatic enzyme and pancreatic stone protein (PSP/ reg) in bile of patients with pancreaticobiliary maljunction/choledochal cysts. Dig Dis Sci 49 : 1953-1956, 2004
 - 7) Tsuchiya H, Kaneko K, Itoh A, et al : Endoscopic biliary drainage for children with persistent or exacerbated symptoms of choledochal cysts. J Hepatobiliary Pancreat Sci 20 : 303-306, 2013
 - 8) Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, et al : Pancreaticobiliary maljunction : retrospective and nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 10 : 345-351, 2003
 - 9) Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, et al : Fatty acid calcium stones in patients with pancreaticobiliary maljunction/choledochal cyst as another cause of obstructive symptoms besides protein plugs. J Pediatr Surg 43 : 564-567, 2008

Now on Sale



雑誌『小児内科』45巻3号(2013年3月号) 定価2,730円

特集 クローズアップ 子どもの健診・検診

【総論—子どもの健診・検診の課題】

乳幼児健診の意義と必要性
 幼稚園・保育所での健診の意義と必要性
 学校における健康診断の意義と必要性
 小児期の健診・検診の継続性
 健診・検診における他職種との連携・協働
 健診・検診に関する研修システム—仙台小児科医学会の取り組みも含めて

健診・検診を楽しむためのコツ

【乳幼児健診実施上のポイント】

1 か月児健診
 4 か月児健診
 6 ~ 7 か月児健診
 9 ~ 10 か月児健診
 1 歳児健診
 1 歳 6 か月児健診
 3 歳児健診

5 歳児健診, 5 歳児発達相談
 子育て支援, 虐待予防としての健診の役割
 発達障害への早期支援としての健診の役割

【園・学校健診実施上のポイント】

健診を利用した健康教育の実際—生活習慣, メディア, 性教育
 思春期の問題への対応—内分泌の問題
 思春期の問題への対応—心理的問題を中心に
 【特定の疾患を目的とした検診】
 新生児マススクリーニング

学校心臓検診

腎検診
 糖尿病
 小児生活習慣病健診
 貧血
 脊柱側弯症検診の現状
 眼科の健診
 耳鼻咽喉科
 歯科

【トピックス】

胆道閉鎖症早期発見のための便色カード—全国的スクリーニングへの展開
 予防接種

東京医学社

〒101-0051

東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y's コーラルビル

TEL 03-3265-3551

FAX 03-3265-2750

E-mail : hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL : http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

小児から成人に至る外科—こどもからおとなへ—

胆道閉鎖症術後の成人期の問題

東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児外科学分野

仁尾 正記, 佐々木英之, 田中 拓, 岡村 敦

キーワード 胆道閉鎖症, 葛西手術, 肝移植, 長期生存例, 胆道閉鎖症全国登録

I. 内容要旨

東北大学における胆道閉鎖症術後 20 以上生存例は 120 例で, そのうち自己肝生存が 98 例であった。20 歳以降に肝移植が必要となる例もまれではなく, 現時点での自己肝生存例は 85 例, 移植後生存例は 30 例である。5 例を成人期以後に失っており, この 5 例以外にも胆管炎や門脈圧亢進症, 妊娠出産にかかわる事柄など多くの問題を経験した。成人期の問題に対しては対応が後手に回りがちで, 解決が困難であることが多いが, そこに至るまでの, 十分な健康管理と定期的通院を促すような患者教育が重要である一方, こういったいわゆるトランジション症例に対する多職種連携によるフォローアップおよびサポート体制の確立と医療行政面での支援体制の整備が急務である。胆道閉鎖症全国登録の集計結果にみるわが国の長期成績は世界に誇るべきものであるが, さらなる成績向上のためには, 本症の早期診断の徹底, 病因・病態の解明が課題である。

II. はじめに

胆道閉鎖症 (以下本症) に対する世界初の根治術式である葛西手術が開発されたのは 1950 年代のことである。1970 年代になってその手術成績は急速に向上した。この時代背景に一致して, 近年成人を迎える症例が着実に増加している。本症術後の長期成績については比較的良好な成績が示される¹⁾一方で, 長期経過例にみられる問題点も次第に明らかとなってきている²⁾。

本稿では, 当教室の長期成績と日本胆道閉鎖症研究会が行う胆道閉鎖症全国登録の追跡登録結果を踏まえて, 本症の長期管理について, とくに成人症例の問題点および今後の課題を概説する。

III. 東北大学における成人症例の検討

1 患者背景

1953 年から 93 年 3 月までに東北大学小児外科で葛西手術が施行された本症 288 例中 120 例で術後 20 年以上の生存が得られた。この 120 例の性別は, 男性 48 例, 女性 72 例で, 生存例の年齢は 20 歳から 58 歳 (中央値 30 歳) であった。120 例の病型は I 型 8 例, Icyst 20 例, II 型 9 例, III 型 83 例で, 手術時日齢は 10 日から 148 日 (中央値 63 日) であった。初回施行術式は, 102 例に肝門部腸吻合術が, 15 例に肝管腸吻合術が, 3 例に肝門部胆嚢吻合術が施行された。

120 例中 32 例が肝移植施行例である。移植例の性別は, 男性 11 例, 女性 21 例で, 移植時の年齢は 1 歳から 44 歳 (平均 14.9 歳) であった。この 32 例のうち 10 例は 20 歳以降に肝移植を受けていた。

今回検討した 120 例のうち現時点での生存例の合計は 115 例で, 自己肝生存例は 85 例である。それぞれの年齢分布をみると, 近年成人症例が急速に蓄積される傾向が認められる (図 1)。

2 20 歳以降の黄疸再発・肝移植・死亡症例の検討

20 歳以降まで自己肝で生存した 98 中 20 例が 20 歳を過ぎて持続的な黄疸再発をきたした。うち 3 例が 20 歳以降に肝病態の進行にて死亡し, 10 例で肝移植が施行された。この 10 例中 9 例で右葉グラフトを用い

PROBLEMS OF ADULT PATIENTS WITH BILIARY ATRESIA

Masaki Nio, Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka and Atsushi Okamura

Department of Pediatric Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

た生体肝移植が行われ、他の1例でのみ脳死移植が行われた(表1)。10例の肝移植時の年齢は22歳から44歳で、平均31歳であった。

持続性に黄疸再発を認める残りの7例はいずれも救命のためには肝移植が必要な例であり、いずれも移植待機中またはこれに準ずる状態である。

120例中移植後に死亡した2例を含む5例を20歳

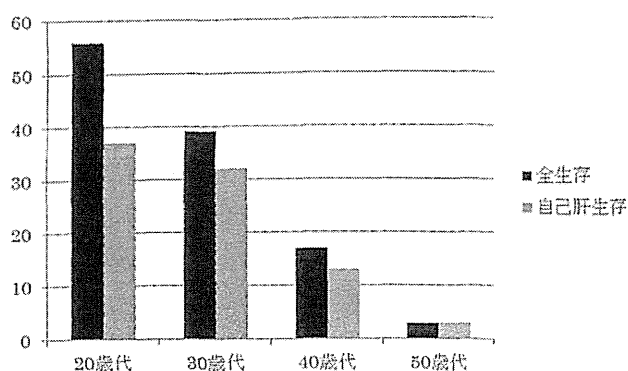


図1 20年以上生存例の年齢分布

東北大学における胆道閉鎖症術後20年以上生存例の年齢分布をみると、肝移植例を含む全生存例、自己肝生存例ともに成人例が急激に増加していることがうかがわれる。縦軸は症例数。

を過ぎて失った(表2)。

症例157は門脈肺高血圧症を合併した例で、軽度の黄疸と進行する肝障害のため肝移植が考慮され、そのための評価中に肺高血圧が指摘された。移植前にはとくに呼吸症状は出現していなかった。肺高血圧が内科的治療にある程度反応するため移植手術が可能と判断され、実際移植そのものは成功し、急性期を乗り越えることができたが、その後感染を契機に急速に肺高血圧の悪化をきたし、ECMOの導入等も行われたが、右心不全が進行して救命にいたらなかった。

症例132は、黄疸再発から長期間を経た例であった。移植術前の全身状態がきわめて悪化しており、術後多臓器不全を合併して死亡した。本人が長期間移植を躊躇していた例であったが、結果的には生体肝移植が選択されたことから、全身状態がもう少し維持されていた段階で移植が行われていたら救命できた可能性が高まったものと考えている。

成人例に生じるもっとも重篤な問題は黄疸の再発と肝不全の進行で、このような状況では肝移植以外には救命の道はない。しかし、わが国の肝移植は生体移植に大きく依存しており、この治療法が短・中期的な評価では幼小児のレシピエントにとって有効かつ安全な

表1 20歳以降の肝移植症例

症例	現年齢(歳)	性別	手術日齢(日)	病型	肝移植時年齢(歳)	ドナー	グラフト	死亡原因/備考
43	50	女	115	II-b1- α	34	生体	右葉	
74	47	女	80	III-b1- μ	44	生体	右葉	第2子出産後肝機能悪化
128	41	男	91	Icyst-c- α	27	生体	右葉	
132	(移植後死亡)	男	58	III-b1- μ	39	生体	右葉	多臓器不全・門脈閉塞
135	40	女	88	III-b1-v	37	生体	右葉	
154	38	女	59	Icyst-b1- α	25	生体	右葉	
157	(移植後死亡)	女	49	III-b1- γ	22	生体	右葉	敗血症・肺高血圧
169	37	男	69	III-b1-v	29	生体	右葉	
171	36	男	60	III-b1-v	31	脳死	全肝	
173	36	女	41	I-c1- β	25	生体	右葉	

表2 20歳以降死亡例

症例	性別	手術日齢(日)	病型	死亡時年齢(歳)	死亡原因
12	男	72	II-a1- β	29	肝不全
132	男	58	III-b1- μ	39	移植後
157	女	49	III-b1- γ	22	移植後
176	男	62	III-b1-v	29	肝不全
213	女	50	III-b1-v	23	肝不全

表3 門脈圧亢進症に対する治療状況

治療内容	症例数
EIS/EVL ¹⁾	5
PSE ²⁾	11
SR-S ³⁾	1
EIS/EVL + PSE	9
EIS/EVL + SR-S	3
計	29

¹⁾ EIS/EVL：内視鏡的硬化療法/結紮術

²⁾ PSE：部分的脾動脈塞栓術

³⁾ SR-S：近位脾腎静脈シャント

方法としてほぼ確立しているといつてよいとはいえ、成人患者では、血縁者ドナーの高齢化や健康状態、グラフトサイズも不十分となりがちなことなどが問題となる。事実、年長のレシピエントや高齢ドナーにおける移植成績の悪化傾向がみられている³⁾。生体ドナーの健康被害やストレス、これらに関連するレシピエント側の罪悪感など、倫理的医学的問題が未解決であることと併せて、生体移植特有の諸問題の解決策としても脳死移植の推進に期待が寄せられる。

3 胆管炎合併例および肝内胆管拡張症例の検討

120例中74例(62%)において経過中に胆管炎の既往を認めた。また20歳以降まで自己肝で生存した98例のうち21例で20歳以降に胆管炎の合併を認めた。21例中14例は肝病態が進行した例、または肝内胆管形態に異常を認めた例で、胆管炎も重症かつ反復性であった。死亡または肝移植例中の3例では胆汁性肝硬変の終末像としての多数の肝内結石を認めた。肝内結石症を認めた他の1例は、19歳時に結石形成を認め、切石術を施行したが、その後10年ほどで両葉に多発性に結石再発を認めた。結石に対する治療は困難な状況である。肝内結石形成例5例を含め計11例で肝内胆管拡張を認めた。1例では繰り返す胆管炎に対して35歳時に他院で肝内胆管拡張の目立つ肝左葉の切除術が施行され、その後経過観察中である。21例中7例が現在黄疸なく自己肝生存中である。

胆管炎は本症術後早期からもっとも重大な合併症のひとつであるが、成人期にいたってなお患者に深刻な影響を与え続けている⁴⁾。とくに年長例が胆管炎を繰り返す場合には肝内胆管病変の精査が必要である。主な変化として、肝内胆管の拡張と肝内結石症があげら

れ、このような変化が肝両葉にびまん性にみられる例では、肝実質の変化も進行性で、いずれ肝移植が必要となることが多い。本症にみられる肝内胆管拡張で、とくに多発嚢胞を形成するものは予後不良との報告もある⁵⁾。一方胆管拡張が局所的で、結石が弧発性またはごく小数の場合は、肝切除等の外科的治療の適応⁶⁾が考慮される。肝切除以外に繰り返す胆管炎に対する手術として実際にわれわれが経験したものには、Roux-en Y脚や腸管の癒着剝離術がある。胆管炎合併頻度の減少など一定の効果が得られており、十分な適応評価ならびにインフォームドコンセントの後に行われるならば妥当な選択肢と思われた。

4 門脈圧亢進症合併例の検討

何らかの治療を要する門脈圧亢進症を29例で認めた。このうち脾腫・脾機能亢進症を伴う高度食道静脈瘤症例4例において摘脾および近位脾腎静脈シャント術が施行された。いずれの例でも食道静脈瘤は一時改善したがその後再発した。うち3例では、それぞれ内視鏡的食道静脈瘤硬化療法(EIS)または内視鏡的食道静脈瘤結紮術(EVL)の追加を要した。他の14例でEIS(またはEVL)が施行された。これらの中で4例に対するEIS(またはEVL)が20歳以降に行われた。

シャント症例以外には、脾機能亢進症(脾腫、血小板減少および臨床的出血傾向)に対して20例で部分的脾動脈塞栓術(PSE)が施行された。ただしこれらの中で20歳以降に行われたのは1回のみである。この例では以前PSEが施行されていたが、その後血小板減少が再発し、さらに胃静脈瘤出血もみられたため、再度のPSE施行となった。9例でPSEとEIS/EVLが併用された(表3)。

これら以外には、門脈圧亢進に伴う食道・胃以外の異所性静脈瘤を2例に認め側副血行路結紮または廓清手術を施行した。また、2次性肺血管障害としては、2例に門脈肺高血圧症(うち1例は移植後死亡)を、他の1例に肝肺症候群を認めた。

門脈圧亢進症に対する治療を要した29例中15例(52%)が現在も自己肝で生存中である。

門脈圧亢進症でもっとも頻度の高いのは食道静脈瘤と脾機能亢進症である⁷⁾。それぞれに対しEIS/EVLとPSEの有効性が確認されており、これらの保存的療が第一選択とされている⁸⁾。ただし門脈圧亢進症の特殊型として2次性肺血行異常には注意が必要である。いずれも進行性の病態であり、またQOLを著し

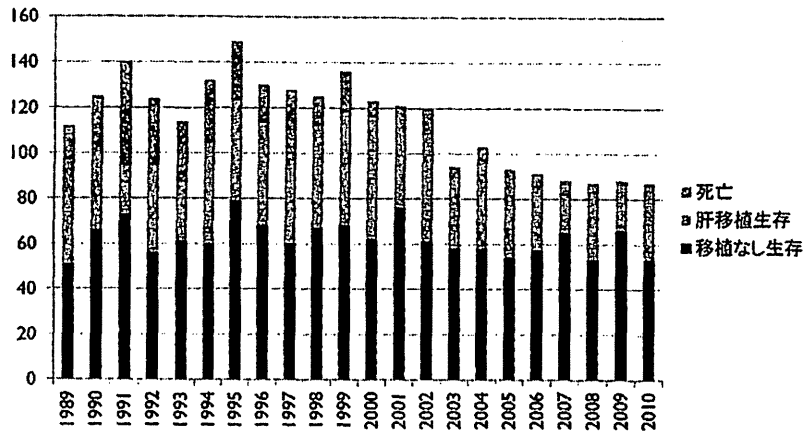


図2 胆道閉鎖症全国登録症例の転帰

1989年から2010年までの間に胆道閉鎖症全国登録に登録された症例の転帰を登録年ごとに示したものである。近年死亡症例がきわめて少なくなっていること、長期経過例でも50%程度の自己肝生存率を示していることが示されている。縦軸は症例数。

く低下させることから、早期の肝移植が必要である。とくに肺高血圧症は予後不良であることが知られており、われわれの肝移植後死亡例でもそうであったように、臨床症状が目立たずにいつの間にか進行していることがある。何らかの症状が出現した時点では既に高度な肺高血圧を示し肝移植の適応が困難な場合もありうる⁹⁾ことから一層の警戒を要する。

5 女性患者の妊娠・出産についての検討

18例の女性例が妊娠を経験したが、うち1例で死産を経験し、他の1例が肝機能不安定で妊娠継続を断念した。残る16例で計23回の出産を経験した。1例で第2子出産を契機として肝機能障害を認め、その後持続性黄疸再発をきたし移植が施行された。また他の1例で出産後繰り返す胆管炎を認めている。これら以外には、これまでのところいずれの母子にも異常はみられていない。

最近、本症術後症例の妊娠・出産の報告も蓄積されつつある¹⁰⁾¹¹⁾。とくに妊娠・出産を期に病態の急激に進行した例¹¹⁾が報告されている点には注意を要する。われわれの経験症例中にも出産を契機として肝病態が悪化する例¹⁰⁾や胆管炎を頻発する例を認めたが、妊娠・出産・育児等のストレスが患者に与える負担は大きく、適切な肝病態評価とこれに基づいた患者・家族への十分な説明ならびに管理が重要である。

6 長期生存例管理上の課題

症例数が増加し、また術後経過が長くなるにつれて、転居等により他施設に経過観察を依頼する例や、

医療機関への通院自体が中断される例も増えている。患者の健康管理の面では、成長の過程では患者の親が心配して病院と連絡を密にしていることが多いが、患者が成人すると本人の自覚に頼らざるを得なくなり、通院や定期検査がおろそかになりがちになる。責任ある仕事に就いていたり、結婚して家庭をもったりすると、格段にストレスが増える一方で、自分の健康のことに十分気を配る余裕がなくなることも実際に経験されている。飲酒・喫煙や不摂生などの影響が出てくるのも思春期を過ぎた頃からである。さらに、本症は小児慢性特定疾患事業の対象疾患であるが、この助成は18歳（または20歳）で打ち切りとなるため、成人例の経済的負担が深刻な問題となる。

IV. 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録集計結果

日本胆道閉鎖症研究会が行う胆道閉鎖症全国登録制度は1989年に始まり2010年までに2,500例を越える症例が登録されている¹²⁾。登録症例の追跡登録状況を見ると、登録症例の追跡状況は、1年目から20年目までの追跡が行われており、1年目が1,716例、5年目1,313例、10年目920例、15年目442例、20年目103例がそれぞれ登録されている。20年追跡登録で、自己肝生存は52例、移植生存が29例であった。30例あまりが追跡登録から漏れており、詳細不明ということになる。自己肝と移植施行例を合わせた20年生存例における精神知能発達と運動機能発達に関する集

計結果では、99%が正常であった（不明例を除く）。

生死と移植の有無のみを聞く簡略化したアンケート調査（台帳形式調査）の結果（図2）では、同時期の自己肝生存は116例、移植生存が54例、死亡70例という結果であった。台帳形式調査の結果では、日本における20年自己肝生存率は48.3%となり、オランダの約27%¹³⁾、フランスの22%¹⁴⁾、英国の13年生存率(43.8%)¹⁵⁾など、これまで世界で報告された報告の長期成績を大きく上回った。

V. おわりに

患者を取り巻く環境の変化や社会的な事情を背景として、適切なフォローアップ体制から外れてしまい、成人になって体調を崩して来院した際には既に病態が進行しているような例もしばしば経験される。患者に過度な不安を与えることなく、十分な健康管理と定期的通院を促すような患者教育をこころがける必要がある一方、こういったいわゆるトランジション症例に対する多職種連携によるフォローアップおよびサポート体制の確立と医療行政面での支援体制の整備が急務である。

全国登録制度の結果に示されるように、わが国の本症に対する長期的な治療成績は世界に誇るべきものであるが、未だ十分に満足できるものではない。さらなる成績向上のためには、本症の早期診断の徹底、病因・病態の解明が当面の課題である。

文 献

- 1) Howard ER, MacLean G, Nio M, et al.: Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England. *J Pediatr Surg*, 36: 892-897, 2001.
- 2) Nio M, Wada M, Sasaki H, et al.: Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 47: 2179-2183, 2012.
- 3) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植, 46: 524-536, 2010.
- 4) Nio M, Sano N, Ishii T, et al.: Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 39: 1797-1799, 2004.
- 5) Tsuchida Y, Honna T, Kawarasaki H: Cystic dilatation of the intrahepatic biliary system in biliary atresia after hepatic portoenterostomy. *J Pediatr Surg*, 29: 630-634, 1994.
- 6) Yamanaka J, Iimuro Y, Hirano T, et al.: Successful liver resection for biliary atresia with intrahepatic biliary cysts after Kasai procedure. *J Pediatr Surg*, 40: E9-11, 2005.
- 7) Shneider BL, Abel B, Haber B, et al.: Portal hypertension in children and young adults with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 55: 567-573, 2012.
- 8) Nio M, Ohi R, Shimaoka S, et al.: The outcome of surgery for biliary atresia and the current status of long-term survivors. *Tohoku J Experimental Medicine*, 181: 235-244, 1997.
- 9) Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, et al.: Porto-pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr*, 147: 20-26, 2005.
- 10) Sasaki H, Nio M, Hayashi Y, et al.: Problems during and after pregnancy in female patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 42: 1329-1332, 2007.
- 11) Kuroda T, Saeki M, Morikawa N, et al.: Biliary atresia and pregnancy: puberty may be an important point for predicting the outcome. *J Pediatr Surg*, 40: 1852-1855, 2005.
- 12) 日本胆道閉鎖症研究会, 胆道閉鎖症全国登録事務局: 胆道閉鎖症全国登録2010年集計結果. *日小外会誌*, 48: 259-269, 2012.
- 13) de Vries W, Homan-Van der Veen J, Hulscher JB, et al.: Twenty-year transplant-free survival rate among patients with biliary atresia. *Netherlands Study Group of Biliary Atresia Registry. Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 1086-1091, 2011.
- 14) Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, et al.: Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology*, 41: 366-371, 2005.
- 15) McKiernan PJ, Baker AJ, Lloyd C, et al.: British paediatric surveillance unit study of biliary atresia: outcome at 13 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 48: 78-81, 2009.

利益相反: なし

Propranolol as an Alternative Treatment Option for Pediatric Lymphatic Malformation

Michio Ozeki,¹ Kaori Kanda,¹ Norio Kawamoto,¹ Hidenori Ohnishi,¹
Akihiro Fujino,² Masahiro Hirayama,³ Zenichiro Kato,¹ Eiichi Azuma,³
Toshiyuki Fukao¹ and Naomi Kondo¹

¹Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu City, Gifu, Japan

²Department of Pediatric Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

³Department of Pediatrics and Cell Transplantation, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu City, Mie, Japan

Lymphatic malformation (LM), which was previously termed lymphangioma, is a rare congenital malformation of the lymphatic system and its treatment is still challenging. Propranolol (beta blocker) has been recently developed as a first-line treatment of infantile hemangioma. Our study aimed to assess the effect of propranolol on pediatric LM and the relationship between its effectiveness and vascular endothelial growth factor (VEGF) family members (VEGF-A, C and D). Six Japanese patients with LM (age range: 10 months-19 years old; 2 macrocystic, 2 microcystic and 2 combined type) were enrolled. Oral propranolol was administered at 2 mg/kg/day. The efficacy of propranolol for LM was evaluated by the rate of volume change as calculated from MRI imaging and by symptomatic improvement. In all patients, there were no significant side effects. Patients 3 and 5 were classified as objective responders with tumor volume reduction of 30.6% and 22.9%, respectively, at 24 weeks. Patient 1 showed 8% tumor volume reduction and patient 6 showed symptomatic improvement, hence, both were classified as minimal responders. The other two patients were classified as non-responders. Plasma VEGF-A, C, and D levels were significantly higher in the LM group than in the controls (all $P < 0.01$ by Mann-Whitney test). VEGF-A and D levels at 24 weeks were significantly lower than those at pre-treatment ($P = 0.031, 0.047$ by Wilcoxon matched pairs test). Though further trials with this treatment must be carried out, we propose that propranolol may be an alternative therapy option for intractable LM.

Keywords: beta blocker; lymphangioma; lymphatic malformation; propranolol; vascular endothelial growth factor
Tohoku J. Exp. Med., 2013 Jan, 229 (1), 61-66. © 2013 Tohoku University Medical Press

Lymphatic malformation (LM) is a rare congenital malformation of the lymphatic system, which usually occurs in children before the age of two years (Wiegand et al. 2008). LM was previously termed lymphangioma. Surgical excision and sclerotherapy have been used for LM. However, local recurrence is common and the complication rate is high (Marler and Mulliken 2005). Therefore, the treatment of LM remains challenging.

Propranolol is a non-selective beta blocker that is used for the treatment of a variety of cardiovascular diseases. Since the report of Léauté-Labrèze et al. (2008), propranolol has been widely used for the first-line treatment of infantile hemangioma (IH). We reported successful propranolol treatment of intractable diffuse lymphangiomatosis with thoracic involvement (Ozeki et al. 2011). Propranolol is thought to cause down-regulation of the Raf mitogen-activated protein kinase signaling pathway, with reduced

expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) (Storch and Hoeger 2010). Because plasma VEGF levels in our diffuse lymphangiomatosis patient were high before treatment and were reduced after successful treatment, we hypothesized that propranolol inhibits lymphangiogenesis and reduces LM growth by inhibition of VEGF. Multiple lesions with increased VEGF staining have been reported in LM specimens histologically (Sidle et al. 2005). Therefore, we considered that propranolol could have a beneficial effect on LM as in diffuse lymphangiomatosis.

The VEGF family is involved in the development and growth of the vascular endothelial system. Originally VEGF-A, the founding member of the VEGF family, was simply termed VEGF. VEGF-A is a potent growth factor for blood vessel endothelial cells. VEGF-C and VEGF-D have recently been recognized as playing a role as lymphatic system regulators (Alitalo and Carmeliet 2002).

Received November 22, 2012; accepted December 10, 2012. Published online December 21, 2012; doi: 10.1620/tjem.229.61.

Correspondence: Michio Ozeki, Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1, Yanagido, Gifu, Gifu 501-1194, Japan.
e-mail: michioo@gifu-u.ac.jp

We report a clinical trial of propranolol administered to patients with LM and the relationship between plasma levels of VEGF family members (VEGF-A, C and D) and the effectiveness of propranolol treatment.

Methods

Patients

This study protocol was approved by the Ethical Committee of the Graduate School of Medicine, Gifu University. Consent to review patient records and for treatment of propranolol (off-label indication) was received from patients or parents whose children participated in this study in accordance with our institutional ethical standards. Inclusion criteria were as follows: aged from 1 month to 20 years; a stable clinical condition before the study; no history of asthma; reactive airway disease; impaired renal dysfunction; heart defects; arrhythmia; or central nervous system disorders.

Study protocol

The study design is detailed in Fig. 1. Before the start of treatment, the protocol included a clinical examination, echocardiography, electrocardiogram, recording of baseline heart rate, blood pressure, and clinical photographs. Patients were admitted for 5 days of observation at the initiation of treatment. On the first day, oral propranolol was administered at 0.5 mg/kg/day, divided into 3 doses, it was increased to 1 mg/kg/day on the second day, if tolerated well, and further increased to 2 mg/kg/day from day 4, which is well below the dose given for IH. Vital signs and blood sugar levels were monitored 1 hour after administration of each dose of medication, and continuous electrocardiogram monitoring was performed during the patients' sleep. Follow-up visits were performed every 4 weeks, including clinical examination, measurement of vital signs, and clinical photographs. Apart from medication with propranolol, no alternative or adjuvant therapies were performed. The response to propranolol treatment was assessed clinically and radiologically. Digital photographs were taken by the same primary physicians who produced standardized images, using the same views and settings as in the baseline image. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed

at pre-treatment, and at 12, 24 and 48 weeks after the initiation of treatment. Tumor volumes were calculated by using MRI in both coronal and sagittal views. The primary outcome was the rate of tumor reduction and symptomatic improvement at 24 weeks. Assessments of response were classified as a good response if there was a reduction in size greater than 50%. Patients showing a degree of improvement greater than 10% and less than 50% were rated as an objective response. Patients showing minimal reduction less than 10% or transient improvement of symptoms were classified as having a minimal response. Finally, patients showing no improvement were classified as no response.

Laboratory tests for plasma VEGF levels during treatment

Peripheral blood samples were obtained at the time of pretreatment, and at 4, 8, 12, and 24 weeks after the initiation of treatment. All blood samples were centrifuged at 1,000 × g for 30 minutes. Plasma was separated, aliquoted, and stored at -80°C until analysis was performed. Plasma VEGF levels were determined using a commercially available monoclonal antibody-based enzyme-linked immunoassay kit designed to measure each type of VEGF according to the manufacturer's instructions (Quantikine; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). The sensitivities of VEGF-A, C, and D were 5.0 pg/ml, 4.0 pg/ml, and 4.7 pg/ml, respectively. Optical density was measured at 450 nm using an automated microplate reader. We also measured VEGF levels from samples from 30 control children ranging from 2 months to 17 years old (mean ± SE: 3.9 ± 0.7 years old) for references.

Statistical analyses

Significance of differences in the VEGF levels between the LM group and control group before treatment was tested using the Mann-Whitney test. Significance of differences in VEGF levels between pre-treatment and 24 weeks after treatment was tested using the Wilcoxon matched pairs test. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

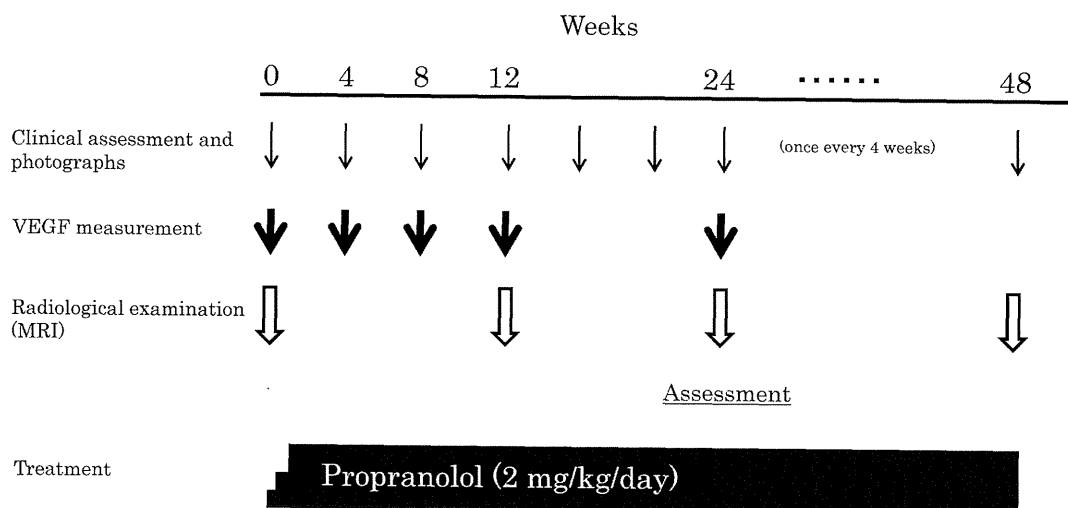


Fig. 1. Study protocol.

The LM patients underwent propranolol therapy, and its safety and efficacy were determined during a routine schedule.

Results

Patient characteristics are shown in Table 1. All patients were evaluated and treated at our institution between 2010 and 2012. A total of 6 patients (2 boys and 4 girls; age range: 10 months-19 years old; mean ± SE: 6.7 ± 3.6 years old) were enrolled. LM was identified at birth in all patients. We classified LM into 3 subtypes as follows: cysts larger than 2 cm in diameter were classified as “macrocytic”; those smaller than 2 cm in diameter were “microcytic”; and mixed lesions were “combined”. Treatment modalities used before propranolol therapy consisted of sclerotherapy (OK-432 injection) and an operation. All patients included in the study were able to complete the treatment program, and there were no dropouts.

In six patients, there were no good responders. Two patients (patients 3 and 5) showed an objective response and LM was decreased in the initial stage of treatment. The clinical course of objective responders was as follows.

Patient 3, a 10-month-old boy, presented with a large, soft-tissue mass in the left lower leg since birth. At the time of admission, there was limited motion of the left ankle joint because of subcutaneous edema (Fig. 2A). Gadolinium-enhanced MRI showed a mixture of enhanced and non-enhanced lesions in the subcutaneous tissue of the lower thigh and toe (Fig. 2B). Surgical resection or sclerotherapy was considered to be difficult because of the risk of recurrence and complications. The patient was enrolled in our study with the consent of his parents. Several days after initiation of treatment, the skin turgor gradually decreased and skin creases appeared. After 4 weeks, the leg

swelling was diminished and the joint stiffness had improved. The percentage of the calculated volume of the total lower left leg was reduced (Fig. 2C). The gadolinium-enhanced lesion was predominantly diminished. The volume of the dorsum of the foot, which was not enhanced by gadolinium, increased in parallel with the growth of bone and muscle.

Patient 5, a 1-year-old boy, presented with a combined (macrocytic and microcytic) LM of the left neck (unilateral, infrahyoid, and suprahyoid) since birth. At 20 days of age, partial resection was performed to reduce dyspnea, and the histological diagnosis of LM was made. The tumor grew continuously and he received a local injection of OK-432 for the macrocytic LM at 1 month of age. However, the sclerotherapy resulted in airway obstruction and airway intubation was necessary for 1 month. At 1 year of age, because surgical resection of the whole lesion appeared to be difficult, he was referred to our hospital to receive propranolol treatment (Fig. 2D). Several days after initiation of treatment, the pericyclic skin gradually softened. Similar to patient 3, the MR gadolinium-enhanced lesion showed a reduction in volume, and the paratracheal lesion disappeared (Fig. 2E). The percentages of calculated volumes of the total LM and gadolinium-enhanced lesion were reduced at 24 weeks (Fig. 2F).

Two patients (patients 1 and 6) showed minimal reduction of less than 10% or transient improvement of symptoms. Patient 1, a 19-year-old woman with macrocytic LM of the left neck and mediastinum, showed a minimal reduction of 8% at 4 weeks. Patient 6, a 17-year-old woman, with combined LM of the right neck and maxillo-

Table 1. Characteristics of LM patients treated with propranolol.

Patient number	Sex	Type	Localization	Age at initiation of propranolol treatment	Indication for treatment	Previous treatments	Adverse effects	Duration of propranolol treatment (mo)	Response
1	F	Mac	Rt neck, mediastinum	19 y	CR, FR (pain)	-	Lightheadedness	8	MR (tumor reduction)
2	F	Mac	Lt back	1 y	CR, FR (pain)	-	-	6	NR
3	M	Mic	Lt lower thigh	10 mo	CR, FR (limited ankle extension)	-	-	18	OR (tumor reduction, improvement of joint stiffness)
4	F	Mic	Rt facial	1 y	CR, FR (fused eyelids, amblyopia)	-	-	15	NR
5	M	Combined (mac, mic)	Lt neck	1 y	CR, FR (dyspnea)	Partial resection, sclerotherapy	-	13	OR (tumor reduction)
6	F	Combined (mac, mic)	Rt neck, maxillofacial area	17 y	CR, FR (bleeding, pain, stomatitis)	Operation	Lightheadedness	6	MR (improvement of bleeding)

M, male; F, female; Mac, macrocytic; Mic, microcytic; Rt, right; Lt, left; y, year; mo, month; CR, cosmetic risk; FR, functional risk; MR, minimal response; OR, objective response; NR, no response

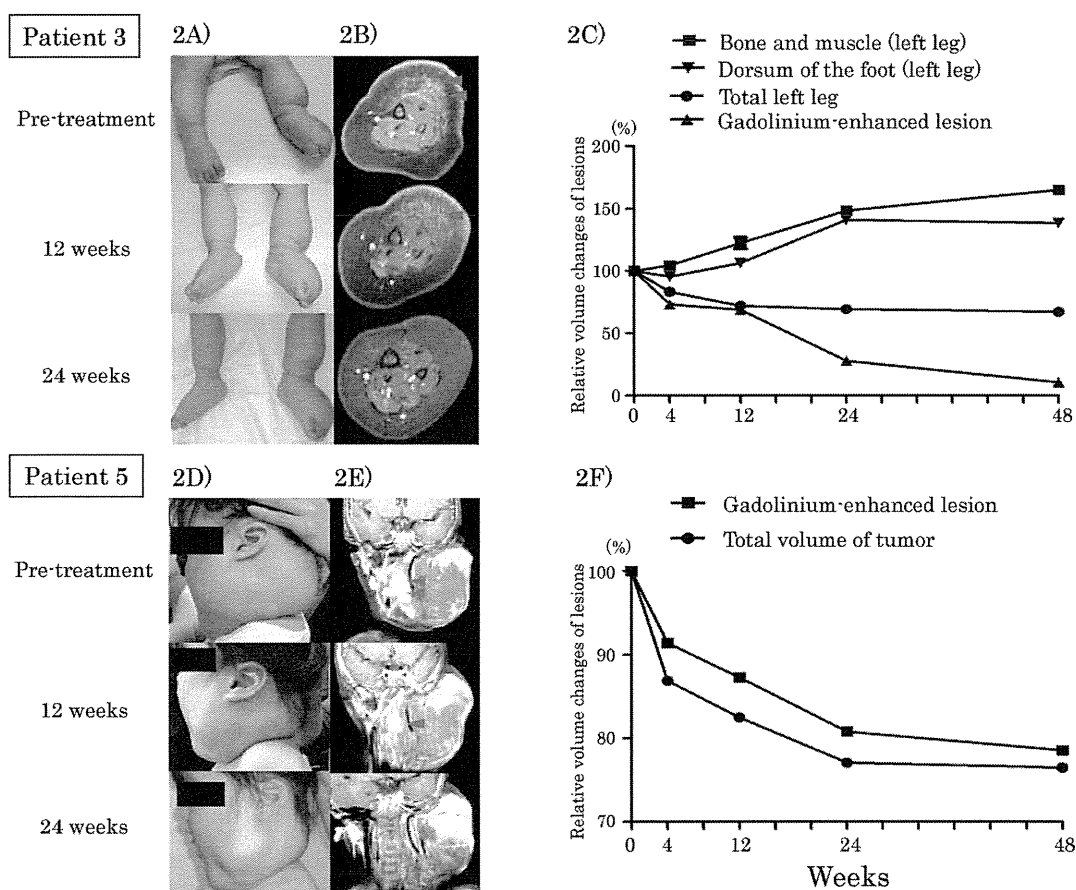


Fig. 2. Photographic documentation, gadolinium-enhanced MRI, and relative volume changes of lesions in patients 3 and 5. (A, B) Clinical photograph and enhanced MRI pre-treatment, and at 4, 8, 12, and 24 weeks in patient 3. The red arrowheads indicate the MR gadolinium-enhanced lesion. (C) Relative volume changes of the LM through 48 weeks of treatment in patient 3. Data are expressed as the means of three independent calculations. Volume changes in both bone and muscle indicate growth of the patient's leg since 10 months of age when the treatment was started. (D, E) Clinical photographs and enhanced MRI at pre-treatment and at 4, 8, 12, and 24 weeks. (F) Relative volume changes of the LM through 48 weeks of treatment in patient 5.

facial area, had pain and bleeding from microcystic lesions of the oral mucosa. Several days after treatment, the bleeding stopped and the pain disappeared. No change was observed in the size of LM. Two patients (patients 2 and 4) showed no response.

In all patients, there was no significant side effect during treatment. The two teenagers (patients 1 and 6) had transient lightheadedness and a mild headache. We evaluated hemodynamic variables during admission and on follow-up visits. Transient bradycardia was observed in 1 patient. This episode occurred at night during sleep and was self-limiting. Overall, the adverse events were all mild and transient, and there was no drop-out of patients because of adverse events.

VEGFs at pretreatment and during treatment

Prior to therapy, plasma VEGF-A, C and D levels were significantly higher in the LM group than those in the control group (all $P < 0.01$). VEGF-A and D levels at 24 weeks after treatment were significantly lower than those at pre-treatment ($P = 0.031, 0.047$, respectively). Although

VEGF-C levels did not significantly change between pre-treatment and 24 weeks after treatment, VEGF-C levels in objective responders (patients 3 and 5) appeared to be decreased after treatment compared with those in minimal and non-responders (patients 1, 2, 4 and 6). We could not evaluate the statistical analysis because the number of patients was small.

Discussion

We conducted a clinical trial of propranolol therapy for pediatric LM. Among 6 patients, patients 3 and 5 were objective responders who showed obvious symptomatic improvement and had a greater than 10% and less than 50% shrinkage in their tumor volume. The gadolinium-enhanced lesion as shown by MRI was predominantly diminished in these patients. Two patients had some palliation of symptoms, although tumor volume reduction was less than 10%. Hemorrhage from oral mucosal LM was quickly stopped in patient 6. LM patients had higher plasma VEGF levels than those in pediatric controls, and they were decreased by propranolol treatment. These patterns were more evident in

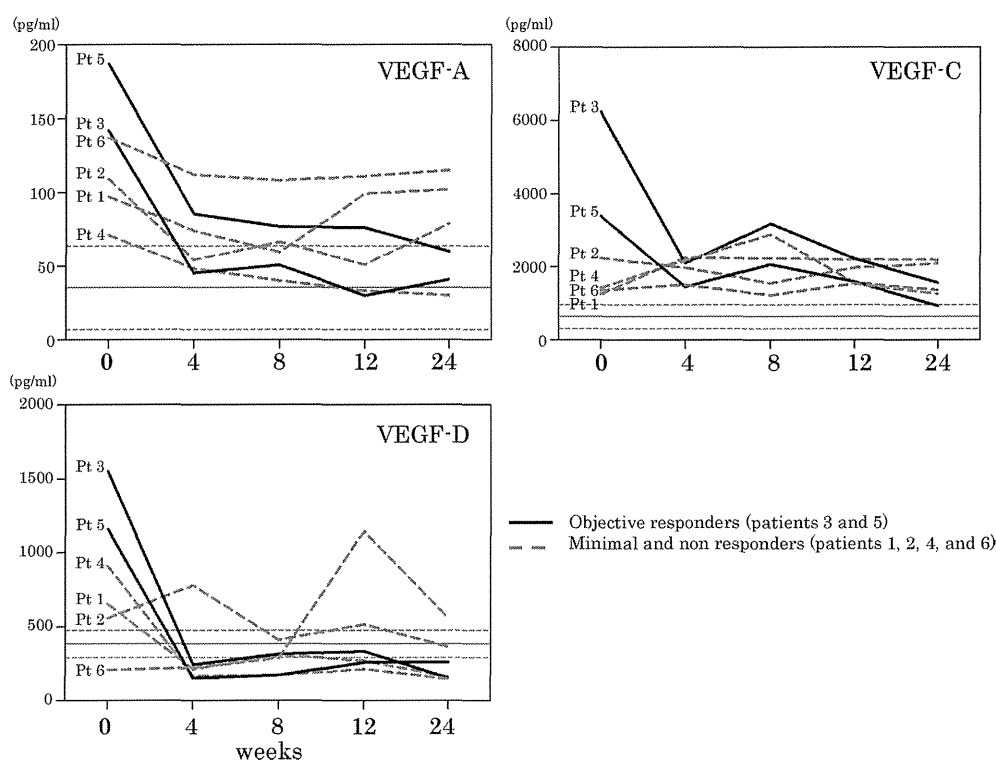


Fig. 3. Plasma VEGF levels in LM patients during treatment. Each graph shows the plasma levels of VEGF family members (VEGF-A, C and D) during treatment. The horizontal axis represents the time after treatment (weeks). The red solid horizontal lines indicate the mean level of VEGFs in pediatric healthy controls. The red dotted horizontal lines indicate the mean \pm standard deviation of VEGFs. Pt: patient.

objective responders. Propranolol might be more effective in patients with gadolinium-enhanced lesions as shown by MRI and high plasma VEGF levels, as discussed below.

Currently, propranolol is widely used and is recommended as the first-line treatment for IH in some sites, especially the airway (Peridis et al. 2011). Treatment of intractable LM is still challenging, especially in patients of cervical LM, such as in patient 5, who was treated by partial resection and sclerotherapy, but whose mixed-type LM had not regressed after 1 year (Fig. 2D). Moreover, he had to be intubated because of airway obstruction caused by inflammation after sclerotherapy. However, propranolol treatment had a favorable effect without an adverse reaction (Fig. 2D). Patient 3 had microcytic LM in his lower leg and had functional problems for walking. This type of LM invades the surrounding structures, so the outcome of surgical resection is generally unsatisfactory. Propranolol showed an objective response and functional improvement (Fig. 2A). Propranolol therapy was apparently effective in intractable LM in the patients who had a reduction in tumor volume.

Patient 6 had clinical improvement for oral bleeding from LM lesion after initiation of propranolol, although no obvious reduction in LM volume was observed. Similar observations have been reported in patients with lingual LM lesions (Leboulanger et al. 2011). Beta blockers inhibit

the vasodilation mediated by adrenaline via beta-adrenergic receptors, and this leads to vasoconstriction. Vasoconstriction is reported as an early effect of propranolol on IH (Storch and Hoeger 2010). Propranolol treatment may affect hemorrhagic lesions and improve the quality of life in those who have mucosal bleeding from LM lesions.

The effect of propranolol on reduction of tumor volume varied among patients, and even within LM lesions in patients. We performed an objective assessment using MRI-based volumetric measurements of LM. The results of our study demonstrated that gadolinium-enhanced lesions decreased after treatment in patients 3 and 5. LM in the other 4 patients had no apparent gadolinium-enhanced lesions, and had only a minimum reduction in volume. In LM, gadolinium-enhanced lesions consist of hypervascular or mixed vascular lesions. Therefore, propranolol may have a positive effect on these lesions through blood flow because propranolol treatment reduces lesion volume and vessel density in patients of IH (Bingham et al. 2012). Propranolol might be more effective for LMs with gadolinium-enhanced lesions than for those without such lesions.

Propranolol leads to a reduced expression in VEGF and, therefore, causes an inhibition of angiogenesis (Storch and Hoeger 2010). This effect is one of the important mechanisms of regression of IH. Serum levels of VEGF are elevated in infants during the proliferative phase of IH.

Conversely, the expression of VEGF is significantly reduced during the involution phase, as well as in completely regressed LMs. Propranolol treatment in a patient with intractable diffuse lymphangiomatosis resulted in a reduction in plasma VEGF levels in parallel with clinical improvement. Reduced expression of VEGFs by propranolol causes down-regulation of the extracellular signal-related kinase / mitogen-activated protein kinase cascade, which is important for angiogenesis. Recent studies suggest that VEGFs can act as lymphangiogenic factors (Ferrara 2004). VEGF-C is strongly expressed in patients of microcystic LM compared with patients with other types of LM, suggesting that these patients possess proliferative activity (Itakura et al. 2009). In our study, plasma VEGF levels in LM patients were significantly higher than those in pediatric controls. After treatment, plasma VEGF levels were significantly decreased, especially in objective responders. Plasma VEGF may be a reliable marker of activity of LM and a good indicator of response to therapy.

Our study limitations included a heterogeneous patient population and a small number of patients. Larger trials may confirm these results and provide more detailed information. Medical treatments, including interferon and systemic corticosteroids, have been attempted for patients with extensive inoperable LM, with varying degrees of success. Although these drugs generally have serious side effects, propranolol has been used to safely treat cardiac conditions in children for over 40 years and it is well tolerated with few adverse effects. In conclusion, we propose that propranolol is an alternative treatment for challenging LMs.

Acknowledgments

This study was in part supported by Health and Labour Science Research Grants for Research on Intractable Diseases, and by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan. This work was also supported by the Uehara Memorial Foundation.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Alitalo, K. & Carmeliet, P. (2002) Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell*, **1**, 219-227.
- Bingham, M.M., Saltzman, B., Vo, N.J. & Perkins, J.A. (2012) Propranolol reduces infantile hemangioma volume and vessel density. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **147**, 338-344.
- Ferrara, N. (2004) Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.*, **25**, 581-611.
- Itakura, E., Yamamoto, H., Oda, Y., Furue, M. & Tsuneyoshi, M. (2009) VEGF-C and VEGFR-3 in a series of lymphangiomas: is superficial lymphangioma a true lymphangioma? *Virchows Arch.*, **454**, 317-325.
- Léauté-Labrèze, C., Dumas, E., Hubiche, T., Boralevi, F., Thambo, J.B. & Taïeb, A. (2008) Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.*, **358**, 2649-2651.
- Leboulanger, N., Garel, C., Borde, I.T., Garabedian, E.N. & Denoyelle, F. (2011) Propranolol therapy for hemorrhagic lymphangioma of the tongue. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **137**, 813-815.
- Marler, J.J. & Mulliken, J.B. (2005) Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin. Plast. Surg.*, **32**, 99-116.
- Ozeki, M., Fukao, T. & Kondo, N. (2011) Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N. Engl. J. Med.*, **364**, 1380-1382.
- Peridis, S., Pilgrim, G., Athanasopoulos, I. & Parpounas, K. (2011) A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, **75**, 455-460.
- Sidle, D.M., Maddalozzo, J., Meier, J.D., Cornwell, M., Stellmach, V. & Crawford, S.E. (2005) Altered pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor levels in lymphangioma pathogenesis and clinical recurrence. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **131**, 990-995.
- Storch, C.H. & Hoeger, P.H. (2010) Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br. J. Dermatol.*, **163**, 269-274.
- Wiegand, S., Eivazi, B., Barth, P.J., von Rautenfeld, D.B., Folz, B.J., Mandic, R. & Werner, J.A. (2008) Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Arch.*, **453**, 1-8.

頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症

 ふじの あきひろ*
 藤野 明浩*

要旨

頸部に炎症を伴う嚢胞性病変を形成する代表的な先天性疾患は、正中頸嚢胞（甲状舌管嚢胞）、側頸瘻（嚢胞）、梨状窩瘻などの咽頭部の発生異常による瘻孔からなるものやリンパ管発生異常による頸部リンパ管腫などである。前群は疾患ごとに頸部の一定した部位に腫瘤を認めることが特徴的である。急性炎症時には抗菌薬の投与とドレナージにより炎症を抑え、完全な消退を得てから、瘻孔、嚢胞ごと全摘することが必要である。リンパ管腫では膿瘍形成は比較的少なく、抗菌薬投与にて炎症は軽快することが多い。治療は一樣でなく外科的切除もしくは硬化療法が選択される。いずれの疾患も外科医と連携しながら診療を進めることが重要である。

はじめに

頸部に炎症を伴った嚢胞性病変を形成する疾患はさまざまである。このような病変が細菌感染を中心とした炎症を起こすには、先天性もしくは後天性の何らかの原因が存在すると考えられる。後天性要因については本特集号の他稿にて詳説されるので、本稿では先天性に発生すると考えられている瘻孔性・嚢胞性疾患につき述べる。先天性の頸部嚢胞性疾患には、口腔・咽頭腔・外耳道などの正常腔部との連続性を有する瘻孔を原因として病変の位置が解剖学的にほぼ一定である疾患と、その他のリンパ管腫、奇形腫などの元嚢胞を内包する腫瘤性・腫瘍性疾患でどこにでも発生しうるものと大別される。いずれも局所の感染による強い炎症を生じることが知られている。これらは先天性疾患であるため小児期から若年成人に発症することが

多い。小児期に頸部の腫脹・疼痛を主訴に最初に受診するのは多くの場合小児科であり、炎症に対する初期治療を小児科医が行うこともあるが、根治的治療は原則外科的切除であるため、多くの場合当初から小児外科、耳鼻咽喉科、形成外科等が治療を担当する。本稿では、これらの疾患の症状、炎症・感染時の特徴、診断、治療について概説する。

I 先天性瘻孔性疾患

1. 発生

頸部の先天性瘻孔性・嚢胞性疾患は発生過程初期に現れる鰓溝 (branchial cleft) に由来すると考えられており比較的まれである^{1)~3)}。

頸部の先天性嚢胞でよく知られているものに、正中頸嚢胞（甲状舌管嚢胞：thyroglossal (duct) cyst）、側頸瘻（lateral cervical cyst）、梨状窩瘻（下咽頭梨状窩瘻：pyriform sinus fistula）がある。いずれも鰓溝由来であるため、

* 慶應義塾大学医学部小児外科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

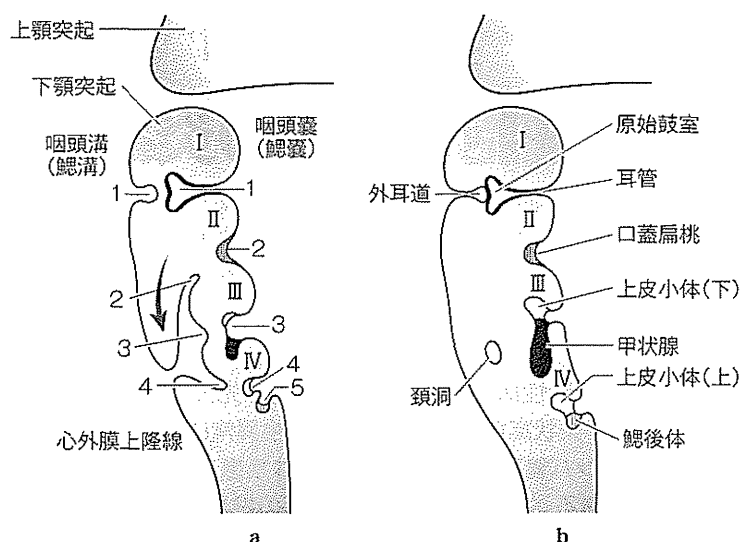


図1 鰓溝と臓器の発生
(Thomas W Sadler, 2009¹²⁾より引用)

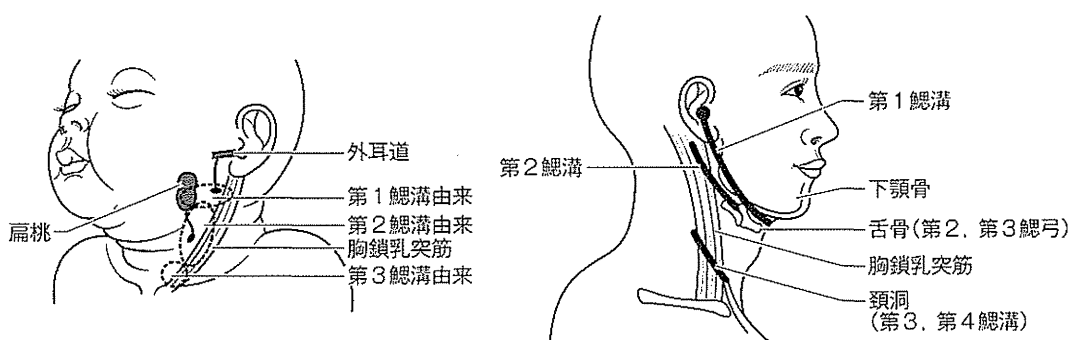


図2 鰓溝由来瘻・嚢胞の位置
(文献2)13)より引用)

咽頭部周辺に開口部を認める。頭側から順に、まず側頸瘻は第1もしくは第2鰓溝より発生すると考えられており、第1鰓溝由来の側頸瘻は外耳道へ、第2鰓溝由来の側頸瘻は咽頭扁桃嚢へ開口する¹⁾²⁾(図1, 2)。梨状嚢瘻は第3もしくは第4鰓溝由来と考えられ、下咽頭梨状嚢に開口する管状構造組織である¹⁾²⁾(図1, 2)。正中頸嚢胞は甲状腺原基が原始咽頭嚢に発生した後、舌骨前面から気管前面に下降する際に正中に発生する甲状舌管の遺残によるもので、舌根部の舌盲孔が開口部である¹⁾²⁾(図3)。

2. 症状出現に至る経過

これらの瘻孔内には、粘液性の気道・口腔内分泌物や瘻孔上皮による代謝物等が瘻孔から排泄されず貯まることがある。次第に貯留部は膨大し嚢胞状を呈するようになる。これが嚢胞を形成するゆえんである。

細菌が瘻孔に侵入し嚢胞内で増殖すると嚢胞内、嚢胞周囲には強い炎症が生じ、嚢胞の出口も炎症のため閉塞してしまう。出口のない嚢胞は内部に膿を貯め拡大するため、嚢胞形状態を保ったまま周囲を圧排することもあるし、急速

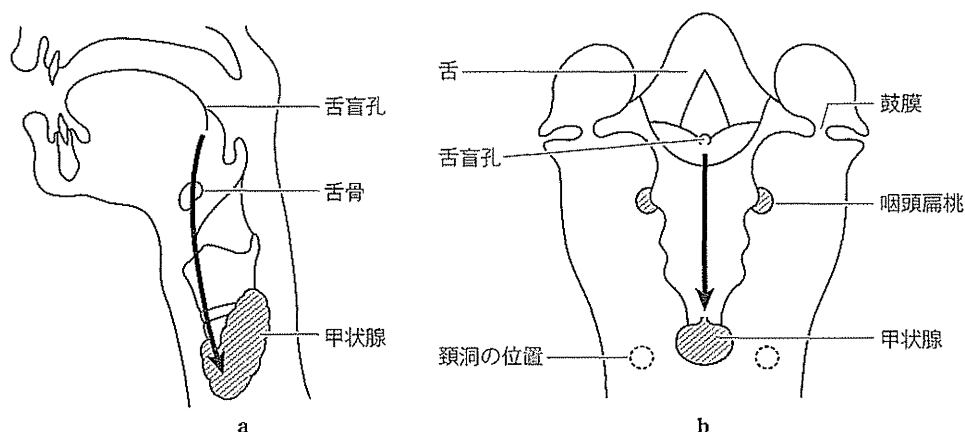


図3 正中頸嚢胞の発生

a : 甲状舌管の経路 (矢状断面・成人)

b : 甲状舌管の経路 (冠状断面・胎生7週)

(文献2)14)より引用改変)

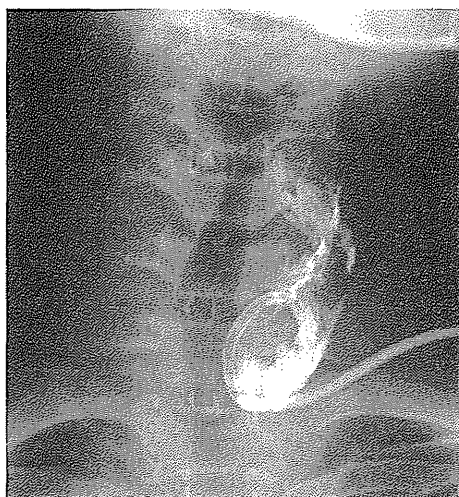


図4 梨状窩瘻膿瘍ドレーン造影

強い炎症を伴い急速に増大する有痛性の腫瘤が発見される場合が多い。その際には破綻して皮下に複雑な形の膿瘍を形成したり(図4)皮膚に穿通して瘻孔を形成することもある。後に述べるが梨状窩瘻では急性化膿性甲状腺炎を繰り返す例があることが知られている²⁾¹⁾。

4. 治療

いずれの疾患も感染による急性炎症期には根治手術を避け、炎症がおさまってから瘻孔全摘出を行う。膿瘍形成に対して抗菌薬投与による改善が見込まれないときには積極的に体表よりドレナージを行う(図4)。ドレーンを留置して膿瘍内の洗浄を追加すれば炎症は確実に改善し、病変も縮小してくる。十分炎症が去ってから(通常は1カ月以上)、根治切除を行う。近年、複雑な根治切除術にかわり、嚢胞内にOK-432等を注入する硬化療法⁵⁾や内視鏡下に瘻孔を焼灼する方法⁶⁾が有効であるとする報告もなされている³⁾。

5. 正中頸嚢胞

正中頸嚢胞は舌骨と関係が強い。甲上舌管は甲状腺原基移動の道筋上の遺残組織であるが、舌骨の正中部を通過していることが多い¹⁾²⁾(図3)。咽頭部の瘻孔性疾患のうち正中頸嚢胞が最

な炎症の悪化に嚢胞壁が耐えられず、嚢胞は破綻し八つ頭状に不規則に枝を伸ばして組織間隙に複雑に広がっていく場合もある(図4)。

3. 症状

これらの疾患は嚢胞を形成せず、瘻孔だけの状態の場合には皮膚に瘻孔が通じていて体表に認められる場合を除いて発見されにくい。発見契機としては、炎症のない球形に近い嚢胞が徐々に増大するのが認められるか、感染により

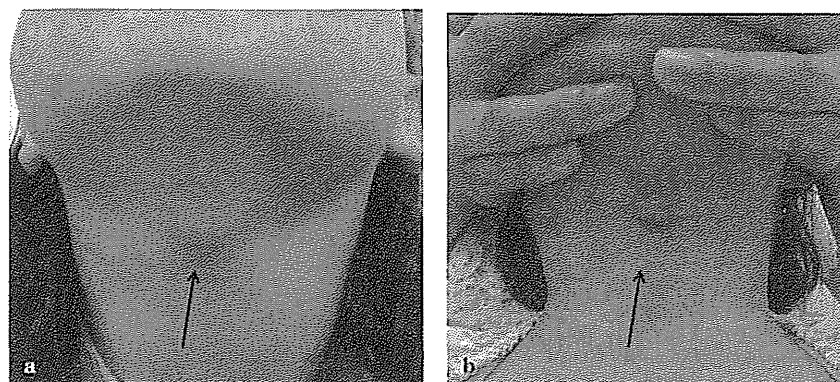


図5 正中頸嚢胞の外観
舌骨に重なるように認められる皮下腫瘍（矢印）。可動性は不良。
bは感染にて自壊した既往がある。

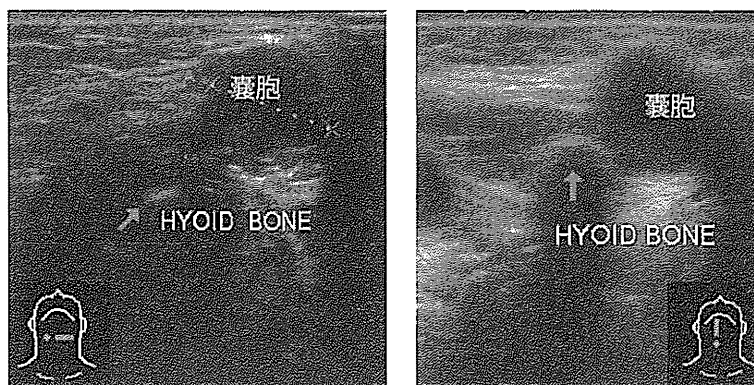


図6 正中頸嚢胞の超音波検査所見
Hyoid bone：舌骨
舌骨に接して皮下に嚢胞を認める。

も頻度が高い。

a. 症状

幼児期に、舌骨の前方の頸部正中に表面平滑な2~4 cmほどの強性硬の皮下腫瘍として発見されることが多い(図5)。自覚症状はないものの親が気付くことが多い。細菌感染を起こすと急に熱感、発赤、腫脹、疼痛を発症する。自壊して皮膚瘻を形成することもあり、粘液の流出を認める⁷⁾。

b. 検査・診断

頸部の正中に存在し、舌骨とほぼ接しており、可動性のない皮下腫瘍である。病変は皮下の表

在近くにあるため超音波検査が非常に有益で、病変の広がり、とくに舌骨との位置関係や連続性が確認できる(図6)。また正常甲状腺を確認することで腫瘍が異所性甲状腺でないことがわかる。CT、MRIが行われる場合もある。異所性甲状腺との鑑別には甲状腺シンチグラフィを行うこともあったが、現在ではあまり用いられない。

c. 治療

放置すると発癌の可能性は数%といわれており、感染症状がなくても根治切除を行うことが望ましい⁸⁾⁹⁾。感染にて皮下に炎症の強い腫瘍

ができてきた場合には、抗菌薬投与を行う。消退しない場合には切開・ドレナージを行うが、自壊することもあり、周囲の炎症が強い時期には根治術を避ける。手術も煩雑になり再発率が高いといわれている。全摘のポイントは舌骨の中央部を含めて、舌盲孔（舌の根元）ぎりぎりまで摘出する（シストラंक法：Sistrunk's procedure）ことである²¹⁷⁾⁹⁾。強い炎症を繰り返す経過をたどると、瘻孔からの枝分かれが多くなり、完全切除が難しくなる傾向があるが、一部でも残すと再発するといわれている⁷⁾⁹⁾。

⑥. 側頸瘻

前述のように第1鰓溝、第2鰓溝由来のものがある¹⁾²⁾（図2）。正中頸嚢胞、梨状窩瘻と比較すると頻度は低いが、梨状窩瘻より多い¹⁰⁾。

a. 症状

側頸瘻（嚢胞）もともに頸部の炎症性腫瘍として発見されることが多く、容易に皮膚が破れて皮膚に瘻孔を生じる。第1鰓溝由来のものは下顎骨下縁から外耳道に至る瘻孔を形成しており顎下腺部に腫瘍を生じる¹⁰⁾。瘻管からの分泌が外耳道より排泄されることがあり、中耳炎、外耳道炎とされて治療されることもある。また第2鰓溝由来は扁桃窩から胸鎖乳突筋前縁下1/3に瘻孔（皮膚につながった孔）を示すことが多い¹⁰⁾（図2-a）。瘻孔は学童期以前に認識されていることが多いが、気付かれず学童期以降若年成人までの間の感染による発症もみられる。

b. 診断

瘻孔の位置、膿瘍形成の部位が診断に有用である（図2）。正確な診断には瘻孔にゾンデを通して向きを確認することや、瘻孔への造影剤注入による透視検査が有用である³⁾。腫瘍を形成した場合には超音波、CT、MRI いずれも位置の把握に有用である。

c. 治療

側頸瘻で感染により膿瘍を形成することがある。腫瘍の位置は特徴的である。瘻孔を認める



図7 梨状窩瘻 造影 CT

場合には瘻孔を通しての排膿・ドレナージが望ましいが、膿瘍部直上の皮膚が自壊して新たなドレナージ路が形成されることもある。瘻孔を認めない場合には膿瘍切開によるドレナージもやむを得ない。抗菌薬の投与は補助的に有用である。

第1鰓溝、第2鰓溝由来ともに瘻孔の外科的全摘出が必要である¹⁰⁾。第1鰓溝由来側頸瘻は、耳下腺と接し、顔面神経と交差するように走行しており損傷に細心の注意を要する。また第2鰓溝由来では、瘻孔が長い胸鎖乳突筋前縁下1/3の外瘻孔から瘻孔を舌骨あたりまでまず剝離し、次に舌骨から扁桃窩まで剝離する階段状切開によるアプローチが必要となる。どちらも瘻孔を残すと再発する。

⑦. 梨状窩瘻

梨状窩瘻は下咽頭の左梨状窩から下咽頭収縮筋を貫通して甲状腺周囲の結合組織内に達する瘻孔であり、右側にも発生するが、その頻度は全体の1/10程度である⁴⁾。

a. 症状

梨状窩瘻による嚢胞は、下部頸部正中よりわずかに左寄りに中心があり一部が甲状腺と重なった位置に認められる。前頸部の有痛性腫脹が特徴的で抗菌薬内服などにより軽快したり、自壊して軽快することを繰り返す例もある。膿瘍形成に上気道炎が先行することもある。新生児期

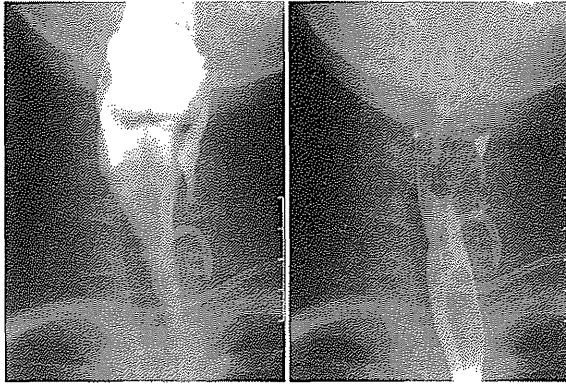


図8 梨状窩瘻 嚥下造影



図9 頸部リンパ管腫外観

には腫瘍の圧排による上気道狭窄症状を認めたり、ミルク摂取後に腫瘍を圧迫すると口からミルクがあふれてくるなどの症状を認めたりする。

b. 診断

新生児期には側頸部が大きく膨らむ例がある。幼児期以降は甲状腺部に一致した炎症性腫瘍として認められる。超音波検査、CT、MRIでは膿瘍が甲状腺の上極を削るように存在している(図7)。炎症消退期もやはり甲状腺外側部の部分欠損を認めるのが特徴的である。また嚥下造影、咽頭食道造影により梨状窩から造影剤が瘻孔に沿って下行していくのが観察される(図8)。内視鏡的に梨状窩に瘻孔の開口部を認める⁴⁾⁶⁾。

c. 治療

急性炎症、膿瘍形成時には抗菌薬投与、切開排膿ドレナージによる対処を行う(図4)。診断

が確定したら炎症消失後安定期に外科的に切除を行う。外瘻孔または梨状窩から色素を注入し瘻孔を染色して見やすくしたり、細いカテーテルを挿入してそれをガイドに瘻孔を剝離する。上喉頭神経、反回神経などと交差するため、切除に慎重を要する。内視鏡的焼灼術や硬化療法⁷⁾の報告もあるが、瘻孔が残存すると再発すると考えられている。

II その他の先天性嚢胞性疾患

I. リンパ管腫

小児期に症状を呈する比較的好くみられる頸部の疾患としてリンパ管腫がある。リンパ管腫は大きささまざまなリンパ嚢胞を主体とする腫瘍性病変で、ほとんどが先天性に発生する良性疾患である。リンパ嚢胞が全体の多くを占める場合には「嚢胞状」、数mm単位の径の小さい嚢胞が散在する場合には「海綿状」と大別している。リンパ管腫病変は感染を起こしやすく、経過中しばしば炎症を起こし、発熱・腫脹を伴う有痛性腫瘍に急変する。蜂窩織炎様を呈し膿瘍を形成することは少ない。もともとの腫脹がわずかな場合に病変に気付かれておらず、急性感染や内出血を起こしてから初めて診断されることもある。

a. 症状

頸部では体表から観察できる部位に病変が存在することが多いが(図9)、中には咽頭後壁から下顎骨弓部の内側に病変が存在し、まったく気付かれない場合もある。体表に突出する病変は、平時は弾性軟～硬であり圧痛はない。可動性はなく、押さえれば変形する場合もあるが、容積は変わらない。

感染時には体表への突出が増大し、発熱、局所の発赤・腫脹・圧痛等の炎症所見がみられる。乳児期は組織が柔らかいためとくに腫脹は強いと考えられ、咽頭内腔へ突出する場合に上気道狭窄症状が出て、緊急に気道確保が必要となる

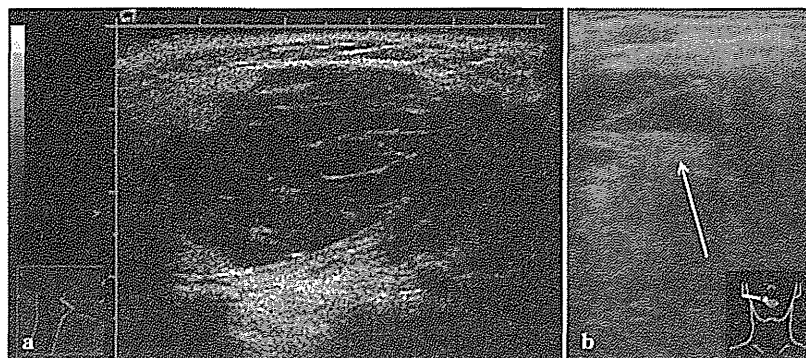


図 10 リンパ管腫超音波検査所見

- a : 頸部嚢胞性リンパ管腫
- b : 嚢胞内出血
- 2 層性の嚢胞内容液 (矢印)

こともある。舌の病変も比較的多いが炎症により腫大し、疼痛と腫脹による嚥下困難等を呈する。舌は突出して閉口困難となる場合もある。

b. 画像診断

1) 超音波検査

一般にもっともよく行われる検査であり、診断的意義も非常に大きい。大小の嚢胞が無エコー域として認められる(図 10-a)。これらの間には薄い隔壁が存在し、また嚢胞壁外には大小の血管を認める。内部に出血があると嚢胞内のエコー輝度が上がり、血液成分が沈殿して 2 層に分かれた像を呈する(図 10-b)。感染にて炎症が強い場合には壁の肥厚が認められる。

2) CT

被曝の問題はあるが、有意義な検査である。病変部は LDA の嚢胞の集簇として認められ、隔壁や周囲に血流は豊富である。とくに病変の範囲をみるのに優れている。

3) MRI

MRI は造影剤を使わずに腫瘍の性状を詳細に描出できる。とくに T2 強調像では腫瘍の伸展、周囲組織との関係の把握が容易である。一般的に病変は T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を示す。腫瘍内に出血や蛋白成分が混在している場合、T1 強調像で高信号を示す部

分もあり、嚢胞内の性状により信号強度に差を認める。

c. 治療

1) 適応

リンパ管腫は良性疾患であるが根治は難しいことが多い。治療が必要となるのは以下の 3 点のいずれかが理由となる¹¹⁾。

<リンパ管腫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

頸部の大きな病変は目立つため治療を受けるのは当然であるが、病変があまり目立たず、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必要でない。逆に目立たない部位にあっても、気道の圧排・狭窄がある場合には治療適応がある。また外観上目立たず、機能的にも問題を生じていなくても、内出血や感染が頻回で、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。

2) 治療法

「外科的切除」、「硬化療法」に大別される。

リンパ管腫は完全切除できれば完治するため、短期間で治療を完了できる。とくに海綿状

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。ただし頸部においては、手術創が露出部であり、周囲の神経や細かい筋肉などの正常組織も一部切除せざるを得ないことが多いため、機能的・整容的に問題を残すこととなる。なるべくそのような問題を避けるためバランスを求めて病変を部分的に切除することが多い¹¹⁾。

硬化療法は外科的切除と並ぶ治療の柱であり、とくに嚢胞が大きなタイプのリンパ管腫に著効する。薬剤を病変部嚢胞内に注入すると、リンパ嚢胞が縮小するために病変は徐々に小さくなる。硬化剤としてはOK-432（ピシバニール）、プレオマイシン、無水エタノールなど、さまざまな薬剤が用いられる。日本ではOK-432が主流である。感染時と同じような発熱、局所の強い炎症反応（発赤、腫脹、疼痛）が生ずるが、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。

3) 感染時の治療

出血や感染が契機に病変部に蜂窩織炎様の強い炎症を生じることがあり、全身症状も出て感染が強く疑われる場合には抗菌薬投与を行う。皮膚常在菌や口腔由来の細菌を想定して抗菌薬選択を行う。ドレナージが必要となる場合は少ない。感染が消退後に病変が自然に縮小する場合もある。

おわりに

小児の頸部に認められる先天性疾患を原因とする炎症性腫瘍・嚢胞・瘻について代表的なものをまとめた。部位の特徴、画像診断の組み合わせにより正診に至るが、いずれも珍しい疾患であるため、実際には診断に時間がかかることが多い。急性炎症を発症した場合には、いずれもまずは炎症を抑えることが必要であり、抗菌薬の投与やドレナージが基本となる。最終的治

療は外科的切除であり、なるべく早期から外科医と連携して診療を進めることが望ましい。



- 1) John E. Skandalakis and Stephen Wood Gray. Embryology for Surgeons : The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies, Chapter 2 The pharynx and its derivatives.
- 2) 横山稯太郎（監修）、岡田正ほか（編集）、標準小児外科学（第4版）、医学書院2000：64-70
- 3) Goff CJ, Allred C, Glade RS. Current management of congenital branchial cleft cysts, sinuses, and fistulae. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Dec ; 20 (6) : 533-539
- 4) Nicoucar K et al : Management of congenital third branchial arch anomalies : a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg 2010 ; 142 : 21-28
- 5) Roh JL et al : Treatment of branchial cleft cyst with intracystic injection of OK-432. Acta Otolaryngol 2006 ; 126 : 510-514
- 6) Verret DJ et al : Endoscopic cauterization of fourth branchial cleft sinus tracts. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 ; 130 : 465-468
- 7) Galluzzi F et al : Risk of recurrence in children operated for thyroglossal duct cysts : A systematic review. J Pediatr Surg. 2013 Jan ; 48 (1) : 222-227
- 8) Mazzaferri EL (2004) Thyroid cancer in thyroglossal duct remnants : a diagnostic and therapeutic dilemma. Thyroid 14 : 335-336
- 9) Gallagher TQ, Hartnick CJ : Thyroglossal duct cyst excision. Adv Otorhinolaryngol. 2012 ; 73 : 66-69
- 10) Bajaj Y et al : Branchial anomalies in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011 Aug ; 75 (8) : 1020-1023
- 11) 藤野明浩 : リンパ管腫（リンパ管奇形）の診断・治療戦略. PEPARS 71, 血管腫・血管奇形治療マニュアル 2012 (11), 68-77
- 12) Thomas W Sadler : Langman's Medical Embryology. Lippincott Williams and Wilkins, 2009
- 13) PROCTOR B : Lateral vestigial cysts and fistulas of the neck. Laryngoscope 1955, 65 : 355-401
- 14) Moore KL : Before we are born, Basic Embryology and Birth Defects, 3rd Ed. WB Saunders, 1989