

胆道閉鎖症を早期発見するための便カラーカード法 -母子健康手帳の1か月健診記入欄の直前頁に綴じこむことの意義-

松井 陽

国立成育医療研究センター

はじめに

厚生労働省は平成24年度から、胆道閉鎖症（以下、本症）の患児の淡黄色便の色をもとにカラー印刷されたカードを、省令によってわが国で発行されるすべての母子健康手帳の1か月健診記入欄の直前頁に綴じこむことにした。本稿では本症など胆汁うっ滞性疾患の診療においてこの決定が持つ臨床的意義を明らかにし、併せてこれらの疾患の早期発見・早期治療における助産師の皆様のご理解とご協力をお願いしたい。

胆道閉鎖症はどんな疾患か？

本症は新生児および乳児の肝外胆管が、原因不明の硬化性炎症によって閉塞するために肝から腸へ胆汁を排出できない疾患である。出生9,000人に1人と稀な疾患だが、同年齢の肝・胆道系疾患中では死亡率が最も高い。主症状は生後2週以上の遷延性黄疸、淡黄色便、濃黄色尿である。腸に胆汁が出ないために脂溶性で血液凝固作用のあるビタミンKの吸収が不良になり、時に頭蓋内出血で発症に気づかれる。診断は開腹手術または手術的胆道造影によって確定する。

治療は肝門部空腸吻合術（以下、葛西手術）で、閉塞した肝外胆管を切除し、肝門部と小腸を直接吻合する。東北大小児外科の故葛西森夫教授が1959年に考案したもので、現在は世界中の先進国で行われている。この手術による10年生存率は手術時日齢に相関し、生後60日以内では72%、61～70日では38%、71～90日では27%、91～120日では13%、121日以降は0である¹⁾。にもかかわらず生後60日以内に手術を受ける症例は、今日でも全体の約40%である²⁾。

この手術によって黄疸が消失しない症例は、肝移植をしないとほとんどが2～3歳までに慢性肝不全で死亡する。黄疸が消失する例には上行性胆管炎や、食道・胃静脈瘤破裂などによる消化管出血を繰り返す例と、そうした合併症の少ない例とがある。後者の中には健常児と変わらない生活の質を得て、20歳以上に達する例もある。

淡黄色便は何を意味するか？

本症患児の胎便は約30%で異常だが、残る70%は正常という。本症を強く示唆する淡黄色便は胎便に続いて出現することもあるが、出生後しばらくは黄色便が出ていることが多い。大部分は生後4週までに便の黄色調が減じて淡黄色になる。本症と診断された患児の母親は、生後1か月頃の便色をクリーム色、メロンパンの色、レモン・イエロー色、うすいウグイス色などと表現する。教科書に書かれているような灰白色を認めるのは月齢が長じてからで、完全に灰白色になるのを待っていたのでは手遅れになる。ただし患児の濃黄色尿がついて便を黄色く見せていることがあるので、綿棒などで便を分けて、その内側をみるとよい。淡黄色便は本症、先天性胆道拡張症のような胆管の解剖学的閉塞の他に、新生児肝炎、アラジール症候群、シトリン欠損症など胆汁排泄機能が低下した乳児でも認められる。したがって淡黄色便が持続するのは、肝から腸への胆汁排泄が停止したことを意味している

便カラーカードによる本症の早期発見

私どもは1995年、本症を早期発見することを目的に郵便はがき大の便カラーカード（初版）を作製し、栃木県で母子手帳交付時に配布した。便カラー

カードには、生後1か月頃の乳児の便の写真がカラー印刷された。1番から3番が本症患者の便、4番から7番が健康乳児の便であった。保護者には1か月健診以前に便カラーが1、2、3番のどれかであれば、担当産科医に随時知らせるように周知した。1か月健診の前日には保護者がカードと児の便色を比色し、児の便の色に最も近い便カラーの番号をカードに記入して、1か月健診担当医に提出した。担当医は便カラー番号が1、2、3番のどれかであれば、直ちに電話またはFAXで胆道閉鎖症スクリーニングセンターに連絡して、どの専門医療機関を受診すべきか指示を受けた。なお母親が1か月健診にカードを持参しなかった場合には、医療機関から予備のカードを手渡した。

10年間に栃木県で出生した約17万3千名の児のうち

85.1%がこの検査を受けた。この間に栃木県で出生し、本症と診断された患児は15名で、そのうち12名がカードを使用して生後45日以内に淡黄色便と判定された（感度80%）。淡黄色便と判定された88名のうち12名が本症だった（陽性適中率13.6%）。

便カラーカードによる本症のスクリーニングはその後、茨城県、岩手県、札幌市、秋田県、岐阜県、石川県、北海道、新潟県でも導入された。これらの栃木県およびこれらの自治体における施行からの反省として、①便色調の品質保持を印刷工の経験に依存する体制に限度があること、②本症患者の便に初版カードで色調番号3と4の中間と報告されたものが認められたこと、③1か月健診後に淡黄色便を発症する症例に対して、色見本を母子手帳に綴じこんでおくべきことがあげられた。一方、全国集計から本

図：第3版便カラーカード（無断転載禁）

うんちの色に注意!

明るいところでカードの色と見比べましょう。

1番～3番
に近い色だと思おう

4番～7番
だったのが
1番～3番
に近くなった

どちらかが当てはまるときは、胆道閉鎖症などの病気の可能性がありますので、1日も早く小児科医、小児外科医等の診察を受けてください。

便カラー番号記入欄

生後2週				
年	月	日		番
生後1か月				
年	月	日		番
生後1～4か月				
年	月	日		番

生後4か月くらいまでは、うんちの色に注意が必要です。その他、生後2週を過ぎても皮膚や白目（しろめ）が黄色かったり、おしっこが濃い黄色の場合には、医師等にご相談下さい。

注意書き：この便カラーカードは、作成の最終段階のものなので、実際に母子手帳に綴じ込んで使用されるものとは細かな点で異なることがあります。また指定の方法と紙質の用紙を用いない場合、カラーマネジメントされていないモニター画面に映写する場合には、便カラーの色調が実際のカードの色調と異なることがあります。

症患児の4.3%にビタミンK欠乏性頭蓋内出血症が日齢5~108で発症している²⁾ことも判明した。

2010年、私どもは、上記の反省に基づいて第2版カードを作製し、神奈川県、および2011年から宮城県でこれを用いた。そこでは①に対して、ヘキサクローム印刷を採用し、色調のLab値および紙質を指定することにより、世界中どこでも同じ品質のカードを作製できるようにした。②に対しては第1版の3番と4番の中間に相当する色調を4番として採用した。③に対してカードを3枚綴りにしてカラーカードの一部が母親の手元に残るようにした。さらに2011年には本症のカードによるスクリーニングを全国的に導入することを視野においてハガキ大第3版カード^{3,4)}を作製した。ここでは1, 2, 3番に近い場合には勿論、当初、4番から7番に近い便色調が1, 2, 3番に変化する場合にも医師に報告するように保護者に指示した。さらに便色調を記録できるように、生後2週、1か月(健診時)、生後1か月から4か月までの記録欄を3か所設けて、1か月健診時以外にも本症患児の発見を可能にした。

おわりに

胆道閉鎖症等を早期発見するための便カラーカードを母子健康手帳の1か月健診記入欄の直前頁に綴じこむことには、以下の2つの意義がある。


1. わが国で出生した大部分の児が母子手帳を給付され、1か月健診を受診する。その健診記録の直前頁に便色調記録欄を含む便カラーカードをわが国で発行する全ての母子手帳に綴じこむことは、本症の早期発見のための最も有効な持続的キャンペーンである。
2. 便カラーカードにより早期発見を期待されるのは胆道閉鎖症の他に、先天性胆道拡張症、アラジール症候群、シトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞、進行性家族性肝内胆汁うっ滞、胆汁酸代謝異常などである。これらはビタミンK欠乏性出血性疾患を合併しうるので、本法はこうした頭蓋内出血の予防にも役立つ。

【文献】

- 1) Ohi,R., Nio, M., Chiba,T., et al: Long-term follow-up after surgery for patients with biliary atresia. J. Ped Surg., 25: 442- 445, 1990
- 2) 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2009年集計結果(付 頭蓋内出血例の検討). 日小外会誌47: 274- 285, 2011
- 3) 守島重季, 坂本なほ子, 松井 陽：胆道閉鎖症に対する便色カラースクリーニングその後. 小児内科 43: 1082-1084, 2011
- 4) 平成23年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な診断・治療に関する研究班」胆道閉鎖症早期発見のための便カラーカードに関する中間報告書

「今、一番大切なこと」を学んで助産力を高める。

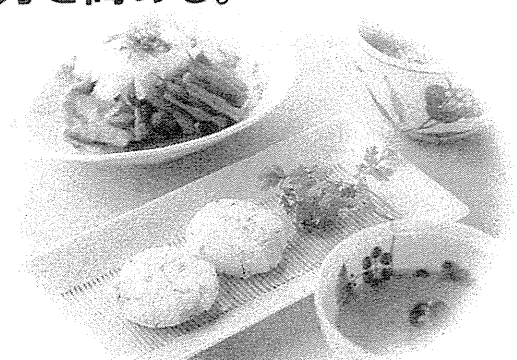
新しい生命、その源は毎日の食事。薬膳は個々のケースに合わせて対応できる美味しい健康食です。ご自身や妊産婦のヘルスケアに、女性特有の症状に「和の薬膳」を学んで活かす。鎌倉薬膳アカデミーは、生命と向き合う現場でいきいきと輝いている助産師の皆様を応援します。

 鎌倉薬膳アカデミー

〒248-0012 鎌倉市御成町13-12 御成町1312ビル2F
電話:0467-73-7544 FAX:0467-73-7545
<http://kamakurayakuzen-academy.jp/>

通学:4月期・10月期募集 通信:随時募集

「和の薬膳」とは… 中国伝統医学理論に基づき、日本の気候風土、食材、日本人の体質、ライフスタイルに合わせた和食での薬膳。身近な食材を使って手軽に作れる薬膳をお教えしています。





accurate information on prognosis is often difficult to obtain in this condition.

Conclusions

In general, CBT are associated with poor prognosis and only limited information is available at present due to a lack of sufficient cases. Diagnosis during fetal life is difficult. It is important to extensively evaluate the tumor on imaging (location, size and features) and clinical features (gestational age at diagnosis, complications) and select the most appropriate management of pregnancy and the perinatal treatment based on consultation with various specialists. Accumulation of further data is important to clarify the entire clinical picture and establish a management system for this condition.

References

- 1 Isaacs H. Perinatal brain tumors: A review of 250 cases. *Pediatr. Neurol.* 2002; **27**: 249–61.
- 2 Buetow PC, Smirniotopoulos JG, Done S. Congenital brain tumors: A review of 45 cases. *Am. J. Roentgenol.* 1990; **155**: 587–93.
- 3 Cassart M, Bosson N, Garel C, Eurin D, Avni F. Fetal intracranial tumors: A review of 27 cases. *Eur. Radiol.* 2008; **18**: 2060–66.
- 4 Im SH, Wang KC, Kim SK, Lee YH, Chi JG, Cho BK. Congenital intracranial teratoma: Prenatal diagnosis and postnatal successful resection. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; **40**: 57–61.
- 5 Carstensen H, Juhler M, Bøgeskov L, Laursen H. A report of nine newborns with congenital brain tumors. *Childs Nerv. Syst.* 2006; **22**: 1427–31.
- 6 Morita K, Fukuoka U, Kubota M *et al.* [A case of congenital brain tumor.] *Shounika Rinsho.* 2004; **57**: 1153–7. (in Japanese).
- 7 Cavalheiro S, Moron AF, Hisaba W, Dastoli P, Silva NS. Fetal brain tumor. *Childs Nerv. Syst.* 2003; **19**: 529–36.
- 8 Tamura M. Guidelines for healthcare provider and parents to follow in determining the medical care of newborns with severe diseases. *Saitama* 2004; **7**: 14–18.
- 9 ten Broeke ED, Verdonk GW, Roumen FJ. Prenatal ultrasound diagnosis of an intracranial teratoma influencing management: Case report and review of the literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992; **45**: 210–14.

Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach–Merritt syndrome resistant to conventional therapies

Yasushi Fuchimoto,¹ Nobuyuki Morikawa,³ Tatsuo Kuroda,³ Seiichi Hirobe,² Shouichiro Kamagata,² Masaaki Kumagai,⁴ Kentaro Matsuoka⁵ and Yasuhide Morikawa¹

¹Department of Surgery, Keio University School of Medicine, ²Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center and Departments of ³Surgery, ⁴Hematology and ⁵Pathology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Key words infant, kaposiform hemangioendothelioma, Kasabach–Merritt syndrome, vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide therapy.

When kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is accompanied by Kasabach–Merritt syndrome (KMS), it may result in considerable morbidity and mortality.^{1,2} The usual treatment for KHE associated with KMS of the extremities includes the use of steroids, coil embolization, radiation therapy and interferon- α . Recently, vincristine (VCR) has also been reported to be effective to control the coagulopathy in KMS.^{2–5} In the present case, KMS was resistant to conventional therapies, and so we elected to use VCR monotherapy. Several courses of VCR monotherapy were insufficiently and transiently effective, and the consumptive coagulopathy recurred. Therefore, we decided to treat this patient using combined vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide (VAC) therapy. After four cycles of VAC, KMS caused by

the left arm hemangioma finally resolved and there has been no recurrence for 6 years. In this case, VAC therapy was effective after failure of repeated VCR monotherapy.

Case report

A male infant, born at full term by spontaneous vaginal delivery, was noted to have a large hemangioma of the left arm. He presented with anemia and thrombocytopenia at 1 month of age, and was diagnosed with KMS. The patient was referred to National Center for Child Health and Development for treatment of KMS at 2 months of age. First-line systemic therapy with corticosteroids was initiated (prednisolone 2 mg/kg per day) with simultaneous irradiation (10 Gy in five fractions), but it did not affect the tumor size or platelet counts. Subcutaneous injections of 1–3 \times 10⁶ (U/m² body surface area) of interferon- α for 1 month and mega-dose methylprednisolone therapy were then attempted, which also failed to improve KMS. At this stage the patient required 2 mg/kg per day of corticosteroids, and also needed frequent platelet transfusions to control bleeding. Transcatheter

Correspondence: Yasushi Fuchimoto, MD, Department of Surgery, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan. Email: yfuchimo@sc.itc.keio.ac.jp

Received 7 October 2010; revised 27 March 2011; accepted 13 May 2011.

doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03414.x

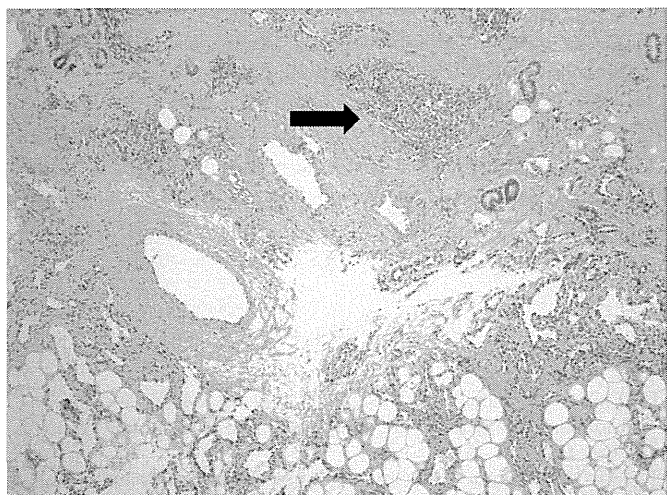


Fig. 1 Histopathology showing kaposiform hemangioendothelioma. The capillary vessels are diffusely proliferating in the fat tissues, and there is evidence of dense hyperplasia of the spindle shape cells (arrow).

embolization of the feeding artery under general anesthesia was attempted three times. This resulted in a transient increase in the platelet counts. KMS relapsed within 2 weeks after the embolization. A biopsy showed that capillary vessels were diffusely proliferating in the fat tissues, and there was evidence of dense hyperplasia of spindle-shaped cells consistent with KHE, which frequently causes KMS (Fig. 1).^{1,6-8}

Considering that the therapeutic effects of steroids, interferon- α , radiation, and embolization therapy were limited in the present case, we decided to start VCR. VCR was given weekly at a dose of 1.5 mg/m² (body surface area). After 8 weeks of VCR injections, the rate of platelet consumption gradually decreased, and platelet transfusions were no longer required (Fig. 2). After 11 cycles of VCR therapy, platelet counts increased up to 200 000/ μ L and were maintained at that level for

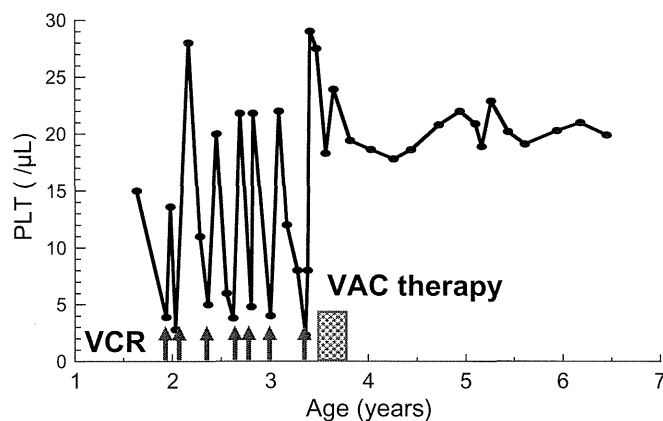


Fig. 3 Platelet counts after vincristine (VCR) or vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide (VAC) therapy. VCR was dramatically effective for Kasabach–Merritt syndrome (KMS) but the effect was transient; the tumor showed regrowth and platelet counts repeatedly decreased. After eight courses of VCR monotherapy, the patient was treated with five courses of VAC. Remission of KMS was achieved for >4 years.

a few months without any treatments. The tumor showed regrowth, however, and platelet counts decreased again 4 months after cessation of VCR therapy (Fig. 3). VCR monotherapy was again applied for recurrent KMS. In this situation, the platelet counts transiently increased after several episodes of VCR, but they gradually decreased after cessation of VCR therapy. After repeating seven doses of VCR monotherapy, at the age of 3 years it was decided to convert to a combination therapy of vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide (VAC). The VAC regimen included vincristine at 1.5 mg/m² on day 1, actinomycin D at 0.015 mg/kg on days 1–5 and cyclophosphamide at 10 mg/kg on days 1–3. During VAC therapy there were no serious side-effects. After four cycles of VAC therapy, KMS caused by the left arm hemangioma was finally resolved and there has been no recurrence for 6 years (Figs 3,4).

Discussion

When KHE is accompanied by KMS, it may result in considerable morbidity and mortality. In the present case KMS was treated with steroids, coil embolization, radiation therapy and interferon- α , but these therapies were totally ineffective. Biopsy indicated KHE, which often causes life-threatening KMS.⁹ Several reports have recently shown VCR to be effective for controlling the decreased platelet counts and potential mortality associated with KMS.^{3-6,9-11} In addition, Haisley-Royster *et al.* reported that all four patients in whom KMS relapsed after a first course of VCR therapy, were successfully treated with second courses of VCR.⁹ In contrast, the present patient had a relapse of KMS after several doses of VCR monotherapy.

Hu *et al.* reported that combined VAC therapy was effective for intractable KHE associated with KMS, which was resistant to corticosteroid therapy.⁷ Because of toxicity considerations, such as veno-occlusive disease, hemorrhagic cystitis, pancytopenia

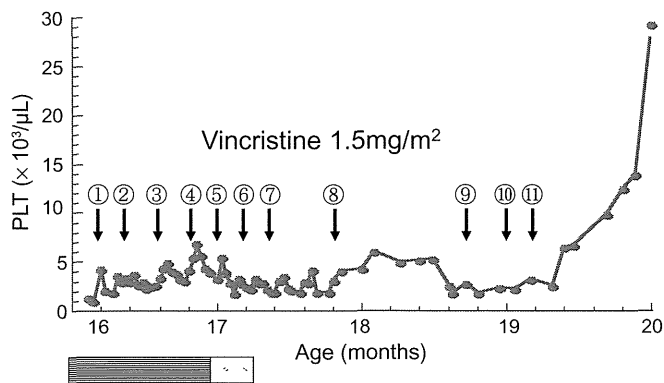


Fig. 2 Platelet (PLT) counts after vincristine (VCR) therapy. PLT infusions were required every day until the fifth VCR injection. After eight courses of VCR the patient did not require PLT infusions, and the PLT count increased from 40 000 to 250 000/ μ L.

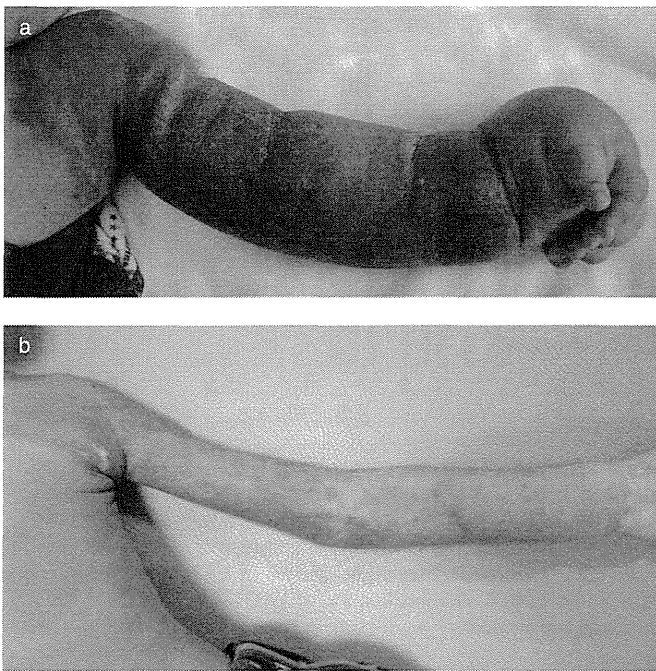


Fig. 4 (a) After six courses of vincristine there was a large, dark-red lesion covering the left arm and upper thorax. (b) After vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide therapy, the dark-red lesion of the left arm had largely resolved.

and secondary malignancy, we were initially hesitant to use actinomycin D or cyclophosphamide. Only one case of KHE associated with KMS treated with VAC combination therapy after VCR monotherapy has been reported, but combination VAC chemotherapy was not effective in that report.¹² In addition, no comparative study of VAC combination therapy and VCR monotherapy for KHE associated with KMS has been reported. We decided to treat the present patient with VAC combination therapy because of the persistence of refractory coagulopathy and life-threatening condition.

Gottschling *et al.* reported that cyclophosphamide monotherapy was a safe and effective treatment for patients suffering from life-threatening diffuse hemangiomatosis unresponsive to corticosteroid therapy.¹³ Cyclophosphamide monotherapy might have been effective in the present case but the previously reported cases all involved multiple cutaneous and liver hemangiomas, with complications that included high-output failure, and hepatic failure, and did not include KMS.

The present patient was treated with radiation therapy after steroid and interferon therapy. Due to problems with radiation therapy in infants, however, such as cancer or growth disorder, it might be better to treat pediatric patients with VCR or VAC chemotherapy prior to radiation therapy.

Vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide therapy resulted in a significant decrease of tumor size, correction of the thrombocytopenia and a complete remission for 6 years in the present patient. The combined therapies of steroids, interferon- α , radiation and embolization were not effective for KHE in this patient. Thus, VAC therapy may provide an alternative therapeutic approach to intractable KMS resistant to conventional combination therapies, even when VCR monotherapy is not effective.

References

- Enjolras O, Wassef M, Dosquet C *et al.* [Kasabach-Merritt syndrome on a congenital tufted angioma]. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1998; **125**: 257–60.
- Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: Pathogenesis and management. *Br. J. Haematol.* 2001; **112**: 851–62.
- Moore J, Lee M, Garzon M *et al.* Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J. Pediatr. Surg.* 2001; **36**: 1273–6.
- Taki M, Ohi C, Yamashita A *et al.* Successful treatment with vincristine of an infant with intractable Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr. Int.* 2006; **48**: 82–4.
- Thomson K, Pinnock R, Teague L, Johnson R, Manikkam N, Drake R. Vincristine for the treatment of Kasabach-Merritt syndrome: Recent New Zealand case experience. *N. Z. Med. J.* 2007; **120**(1249): U2418.
- Yesudian PD, Klafkowski J, Parslew R, Gould D, Lloyd D, Pizer B. Tufted angioma-associated Kasabach-Merritt syndrome treated with embolization and vincristine. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007; **119**: 1392–3.
- Hu B, Lachman R, Phillips J, Peng SK, Sieger L. Kasabach-Merritt syndrome-associated kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998; **20**: 567–9.
- Vin-Christian K, McCalmont TH, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor that can mimic hemangioma of infancy. *Arch. Dermatol.* 1997; **133**: 1573–8.
- Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ *et al.* Kasabach-Merritt phenomenon: A retrospective study of treatment with vincristine. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; **24**: 459–62.
- Fawcett SL, Grant I, Hall PN, Kelsall AW, Nicholson JC. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br. J. Plast. Surg.* 2004; **57**: 168–71.
- Perez J, Pardo J, Gomez C. Vincristine: An effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. *Acta Oncol.* 2002; **41**: 197–9.
- Saito M, Gunji Y, Kashii Y *et al.* Refractory kaposiform hemangioendothelioma that expressed vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2 and VEGFR-3: A case report [Case Reports]. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009; **31**: 194–7.
- Gottschling S, Schneider G, Meyer S, Reinhard H, Dill-Mueller D, Graf N. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide. *Pediatr. Blood Cancer* 2006; **46**: 239–42.

特集 乳幼児健診でみつける外科系疾患

I. 乳幼児健診において外から見てわかる疾患

リンパ管腫

藤野 明 浩 国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科

要旨

リンパ管腫は、頸部、腋窩に多くみられる軟らかい腫瘍として発見される。比較的まれで、出生時外観から明らかになることが多いが、目立たない病変の場合は、親が体の左右差から気づいたり健診で指摘されることもある。診断は超音波検査で容易につけられ、出血や感染があると、急に腫脹し痛みを生じる。リンパ管腫は大きく分けて嚢胞状と海綿状の二つのタイプがあり、外科的切除や硬化療法で改善することが多いが、とくに嚢胞状に対しては硬化療法が有効である。治療に緊急を要することは少ないが、頸部病変の場合に気道狭窄の可能性を念頭におく必要がある。

Key words リンパ管腫、硬化療法、OK-432 (ピシバニール®), lymphangioma, lymphatic malformation

はじめに

リンパ管腫 (lymphangioma, 近年lymphatic malformationともよばれる) は、おもに小児に見られる良性腫瘍性病変であり、小児外科医は比較的よく遭遇するが、一般的にはあまり知られていない疾患である。病変は特徴的であり、鑑別にあがれば診断は比較的容易である。

リンパ管腫は組織学的にリンパ管内皮に覆われた大小の嚢胞 (顕微鏡レベルから数cm大まで) と周囲の間質性組織により構成されている。嚢胞の大きさや間質組織との割合により、大きく嚢胞状 (cystic, 図1-A) と海綿状 (cavernous, 図1-B) に分けられるが、臨床経過・治療の選択もおおまかにこれに左右される (「治療」の項, 参照)¹⁾。混合病変も多い。発生部位により、正常軟部組織 (筋・腺) 内に網の目状に広がり、神経・血管を巻き込んでいるため (図2), 治療に難渋することがあるが、大部分の症例では満足な治療結果が得られる²⁾。

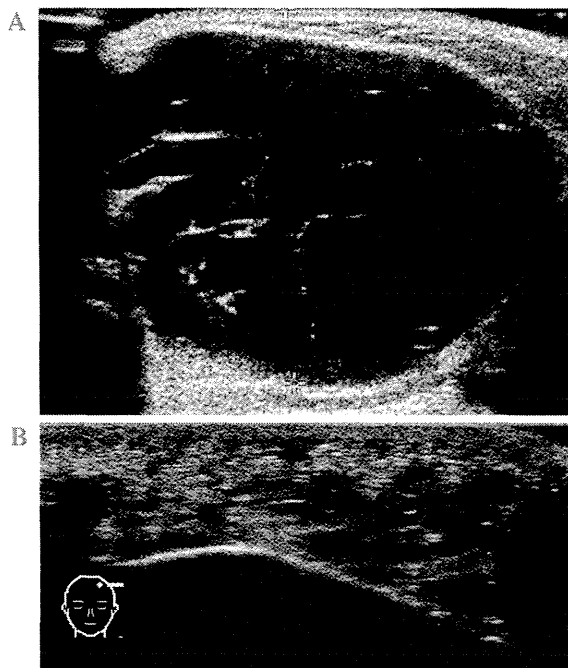


図1 リンパ管腫超音波検査所見

- A: 頸部嚢胞状リンパ管腫の超音波検査像。低エコーな多数の嚢胞同士の間には薄い隔壁が認められる。病変の大部分を嚢胞が占める
- B: 前額部海綿状リンパ管腫の超音波検査像。壁のはっきりしない小さな嚢胞が多数低エコーに描出されている。嚢胞間には間質組織が隔てる。病変の大部分は間質組織が占める



図2 頸部リンパ管腫 (造影CT)
左頸部リンパ管腫の2カ月男児。病変は低吸収の嚢胞部分为主体としており、頸部の血管群を巻き込み、咽頭後壁から気道を前方へ圧排している

病因

病因は明らかにされていない。リンパ管腫は、頸部・腋窩など胎生期にリンパ嚢を形成する部位からの発生が多いことや胎生期から病変が認められるという臨床的特徴より、胎生のリンパ管形成時期になんらかの異常を生じ嚢胞性病変を形成するといわれている³⁾が定かではない。発生に関して性差や遺伝性は認められていない⁴⁾。

臨床経過

リンパ管腫は悪性ではないため、それ自体が生命を奪うことはない。病変の部位や大きさによるが、70～80%の症例で治療により病変が消失するか著明に縮小し満足のいく結果が得られる²⁾⁵⁾。とくに嚢胞状リンパ管腫の場合によい結果が得られることが多い¹⁾⁶⁾。また治療せずにいても自然に縮小したり、感染や出血のあと縮小していくこともある⁴⁾⁶⁾。一方、海綿状リンパ管腫は、治療

への反応が悪く、病変の縮小はなかなか得られない¹⁾。

とくに新生児・乳児期の頸部や縦隔に広がる巨大病変の場合には気道閉塞をきたしやすく (図2)、新生児科、小児外科、耳鼻咽喉科、形成外科、麻酔科などでチームを組んで治療にあたらねばならないような重症例もある。通常、診療の中心は小児外科が担当することが多いので早期にコンサルトするとよい。

発生部位

全身ありとあらゆる部位から発生の報告があり (表在、深部臓器を問わず)、解剖学上リンパ管のあるところすべてにリンパ管腫は発生しうると考えられる (図3)。とくに多いのが頸部 (下顎部から鎖骨上窩)、腋窩、縦隔など²⁾⁴⁾で、それらにまたがる病変もある。大きさはさまざまで、直径2～3 cmから20 cmを超えるものまである。

症状、外観・触診上の特徴

基本的には突出する無痛性腫瘍²⁾である (図3)が、急性腫脹で発症した場合は、内出血や感染によることが多く、自発痛・圧痛を生じることが多いが徐々に改善する。

外観上は突出する滑らかな隆起性病変であり、左右を比較して初めてそれとわかるようなわずかな隆起の場合もある。深部 (縦隔など) に大部分があり、体表にわずかに突出しているだけの場合もある。

触診では、弾性軟で波動を触知し、中心部の圧迫により腫瘍の辺縁・境界が明瞭になることが多い。ただし、リンパ管腫嚢胞内に出血して急に腫れた場合には、腫瘍は緊満し固く触知する。また病変部に感染が生じた場合には、硬く腫れ、圧痛、皮膚発赤を伴うこともあり、全身症状として発熱も認められる。



図3 さまざまな部位のリンパ管腫
 A: 右頸部リンパ管腫 (3カ月)、B: 右頸部リンパ管腫 (1歳、治療中)、C: 背部正中リンパ管腫、D: 左殿部リンパ管腫、E: 右腋窩リンパ管腫

発症時期

リンパ管腫は多くが先天性に発生すると考えられており、その多く (80%) が乳児期までに発見される²⁴⁾。

病変の大きさや部位によっては胎児超音波検査にて検出され出生前診断されることがある²⁾。また、病変が体表にある場合には出生時に外観上明らかであることが多い。目立たない病変の場合、新生児期や乳児期に親が体の左右差から腫瘤の存在に気づいて受診したり、健診で初めて診察医に指摘されたりすることが多い。

幼児期以降は突然腫脹が出現して、本人や家族が気づいて受診に至ることが多い。突然腫れてくる原因はリンパ嚢胞内への出血や感染がほとんどである。

またリンパ管腫は体調により病変部の張りに変

化を認めることが多く、体調不良 (感冒など) を契機に患部の張りや突出に気づかれることもある。

検査

問診から視診・触診にてリンパ管腫が鑑別疾患にあがった場合には、まず簡便で正確性が期待できる超音波検査を行う。典型的な嚢胞性病変が描出される (図1-A, B)。嚢胞を含む疾患は多数あり鑑別が必要となることもあるが、その場合にはMRI, CT (とくに造影CT) (図2) が有用である⁷⁾。

嚢胞内容液を穿刺吸引し、細胞, 生化学検査よりリンパ液であれば一応診断できるが必須ではない。確定診断には組織の病理学的検査が必要だが、切除前に生検を行うことはまれである。



図4 治療前、治療後の外観
左頸部リンパ管腫の男児。治療前 (A) とOK-432硬化療法2回施行6カ月後 (B)

治療

リンパ管腫に対する治療は、外科的切除、硬化療法、全身療法に大きく分けられる。

1. 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すべ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⁸⁾。体幹や四肢などの体表にあり切除が容易な場合にはよい適応である。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もある。

手術で切除する際の問題としては、血管・神経・筋肉が病変部に完全に巻き込まれているときなどは、完全切除のためにはこれらの正常な部分も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病変を部分的に切除することも選択される。またリンパ管腫の特徴として病変部にリンパ液が流入するため、切除した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、感染を生じることもある。

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、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。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もっとも効果が出ると考えられている。

硬化剤としてはOK-432(ピシパニール[®])⁹⁾、ブレオマイシン[®]、無水エタノール、フィブリンなど、さまざま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。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が縮小する(図4)。嚢胞性リンパ管腫にはとくに効果的であることが知られている⁵⁾¹⁰⁾。

ブレオマイシンは世界中で用いられている。リンパ管腫縮小に有効であることが認められているが、用量依存性に肺線維症をおこす可能性があり、第1選択として用いている施設はわが国では少なくなっている⁹⁾。

上記のように硬化剤は多様だが、どの薬剤も嚢胞状のリンパ管腫には有効で、一方、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. 全身療法

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。インターフェロンやステロイド投与が有効であった症例の報告¹¹⁾¹²⁾があるが、無効例の報告もある。ごく最近、プロプラノロール (β 遮断薬) がリンパ管腫症 (後述) に有効であったとの報告があり¹³⁾、現在研究が行われつつある。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、効果についての一定の見解はない。

至適治療時期

一般的には発見時に緊急を要することは少ない。治療の適応は大きく機能的問題・整容的問題の2点であり、どちらも許容範囲内であると納得できる軽症の場合、必ずしも治療の必要はない。ただし経過中に内出血や感染などを発症し、疼痛などの症状や外観の変化などの2次症状を生じることがある。これらが誘因となりリンパ管腫が縮小することも知られているが⁴⁾、頻繁におこると不都合も多いので治療適応となりうる。生後1年ぐらまでは病変が自然縮小していくこともある。一方、治療にもかかわらず病変が増大することもあり、乳児期に必ずしも急いで治療を開始する必要はない。

ただし、頸部に病変がある場合にはCTなどで病変が咽頭後壁まで広がっていないことを確認しておく。とくに乳児では、咽頭後壁まで広がる場合には、出血や感染などで容易に上気道閉塞をきたすため、注意が必要である (図2)。症状が出たら気道確保が必要となる場合も多く、早期の外科的介入を要することもある。

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ため、腫脹を誘発する硬化療法は乳児期には避けることも考慮してよい。

特殊な型のリンパ管腫

他に全身性にリンパ管腫が発生し進行性を認めるリンパ管腫症やさらに骨病変を合併する Gorham-Stout 症候群、血管奇形と混在する Klippel-Trenauney (-Weber) 症候群など、リンパ管腫を含む疾患、症候群があるが非常にまれである。

おわりに

リンパ管腫は比較的まれであるが、診断されれば、小児外科を中心として外科的治療・局所療法にて改善を期待できることが多い。緊急を要することは少ないが、頸部病変の場合に気道狭窄の可能性を念頭におく必要がある。

文献

- 1) Luzzatto C, Lo Piccolo R, Fascetti Leon F et al.: Further experience with OK-432 for lymphangiomas. *Pediatr Surg Int* 21:969-72, 2005
- 2) 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* 42:215-221, 2006
- 3) Godart S: Embryological significance of lymphangioma. *Arch Dis Childh* 41:204-206, 1966
- 4) 中條俊夫, 佐伯守洋, 小方 卓・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* 16:931-938, 1984
- 5) Ogita S, Tsuto T, Nakamura K et al.: OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg* 29:784-785, 1994
- 6) Giguère CM, Bauman NM, Smith RJ: New treatment options for lymphangioma in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111:1066-1075, 2002
- 7) 宮坂実木子, 野坂俊介, 堤 義之・他: 小児頸部腫瘍・腫瘍類似疾患 (頭頸部の診断と治療 update— (画像診断小児)). *臨床放射線* 53:1525-1536, 2008
- 8) 長谷川史郎, 河野澄男, 吉沢康男・他: 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) 由良二郎：小児の頸部腫瘍，特に嚢胞状リンパ管腫とBleomycinの効果について．小児外科・内科8:279-285:1976
- 10) Fujino A, Moriya Y, Morikawa Y 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
- 11) Reinhardt MA, Nelson SC, Sencer SF et al.:Treatment of childhood lymphangiomas with interferon-alpha. J Pediatr Hematol Oncol 19:232-236, 1997
- 12) Farmand M, Kuttenger JJ:A new therapeutic concept for the treatment of cystic hygroma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 81:389-395, 1996
- 13) Ozeki M, Fukao T, Kondo N:Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. N Engl J Med 364:1380-1382, 2011

著者連絡先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療研究センター
臓器・運動器病態外科部外科
藤野明浩

第2回小児呼吸器ウイルス感染症研究会のお知らせ

会 期 2012年5月31日(木) 19時～21時
会 場 品川プリンスホテル
〒108-8611 東京都港区高輪4-10-30
TEL 03-3440-1111

会 長 堤 裕幸(札幌医科大学小児科教授)
特別講演 中川 聡(国立成育医療研究センター病院手術集中治療部集中治療科医長)
「RSVとhuman metapneumovirusによる呼吸不全とその管理」(仮題)

参加費 1,000円
演題締切 2012年4月1日(日)

応募方法 E-mailにて当番世話人宛(下記)に、演者、所属、主要なデータを織り込んだ
400字以内の抄録を添えて申し込み

事務局 〒629-0197 京都府南丹市八木町八木上野25
公立南丹病院小児科
当番世話人：伊藤陽里
TEL:0771-42-2510 FAX:0771-42-2096
E-mail:nghpmed@yahoo.co.jp



◆特集／血管腫・血管奇形治療マニュアル

リンパ管腫(リンパ管奇形)の 診断・治療戦略

藤野明浩*

Key Words : リンパ管腫(lymphangioma), リンパ管奇形(lymphatic malformation), 硬化療法(sclerotherapy), OK-432, 嚢胞性リンパ管腫(cystic lymphangioma, macrocystic lymphatic malformation), 海綿状リンパ管腫(cavernous lymphangioma, microcystic lymphatic malformation)

Abstract リンパ管腫は主に小児期に発症する腫瘍性病変で、正常組織内に網目状に広がる大小様々なリンパ嚢胞からなる。近年徐々に浸透しつつある脈管病変のISSVA分類においてはリンパ管奇形に分類されている。良性疾患であり、多くは治療にて改善するが、一方で重症・難治性症例が存在し治療に難渋する。診断は主に画像検査によりなされ、治療には主に硬化療法、手術療法が行われる。それぞれに特徴があり、治療を行う際にはその適応、タイミング、治療法の選択、戦略などにつきよく検討することが必要である。

はじめに

リンパ管腫は主に小児期に発症する腫瘍性病変で、正常組織内に網目状に広がる大小様々なリンパ嚢胞からなる。良性疾患であり、多くは治療にて改善するが、一方で重症・難治性症例が存在する。頭頸部に頻発し(40~70%と言われる)、外観上の問題を生じるとともに、巨大な患部の感染や腫瘍内出血による炎症や疼痛、気道周辺病変による気道閉塞などに悩まされる症例が約20%存在する¹⁾。

リンパ管腫はその病変に細胞増殖性など腫瘍の特性は少なく、また先天性に形成されていることが多いため、一種の発生異常による奇形と捉えることが妥当と考えられ、近年ISSVA(International Society of Studying Vascular Anomaly)分類では、リンパ管奇形(lymphatic malformation)と分類されている(表1)。ただし、このリンパ管奇形の種類の中にはいわゆるリンパ管腫を含む多

彩なリンパ管疾患が含まれており、病名としてのリンパ管腫と病態を示すリンパ管奇形は現時点では同義とは言えない。筆者らは今後この領域について検討を進め、臨床経過、画像、病理などの観点からリンパ管疾患の細分化を試みたいと考えている。小文においてはこの疾患を表すのにリンパ管腫を用いることとする。

病 因

病因は明らかにされていない。リンパ管腫は、頸部・腋窩など胎生期にリンパ嚢を形成する部からの発生が多いことや胎生期から病変が認められるという臨床的特徴より、胎生のリンパ管形成時期に何らかの異常を生じ嚢胞性病変を形成する、と言われている²⁾が定かでない。発生に関して性差や遺伝性は認められていない³⁾。

外科的切除の後などに、明らかに後天性に発生したと考えられる症例もある(特に婦人科領域)。

診 断

リンパ管腫はほとんどの場合、画像検査により診断される。超音波、CT、MRI、いずれも有用で

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

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

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。

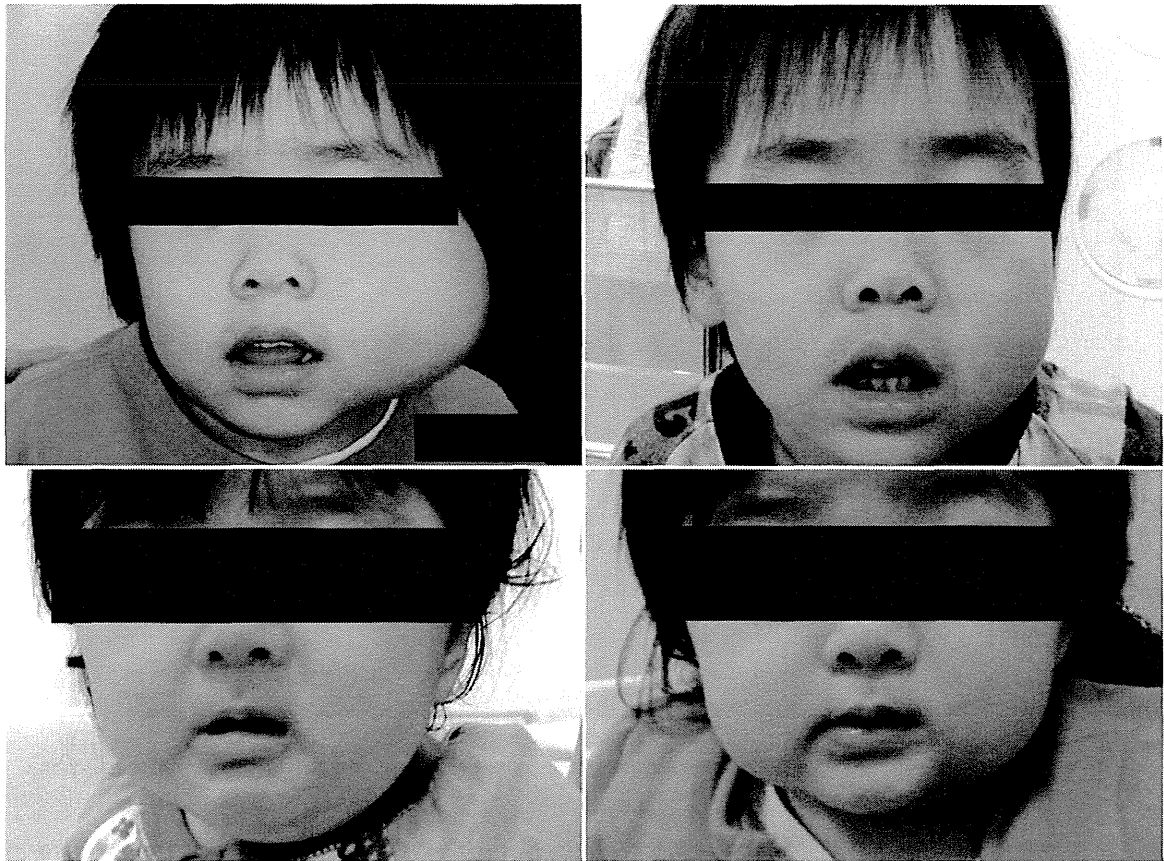


図 1. リンパ管腫硬化療法例
 a, b : 左頬部リンパ管腫 (a : 治療前, b : 治療後半年)
 c, d : 左下顎部リンパ管腫 (c : 治療前, d : 治療後2か月)

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®)⁴⁾、ブレオマイシン⁵⁾、無水エタノール、フィブリン糊

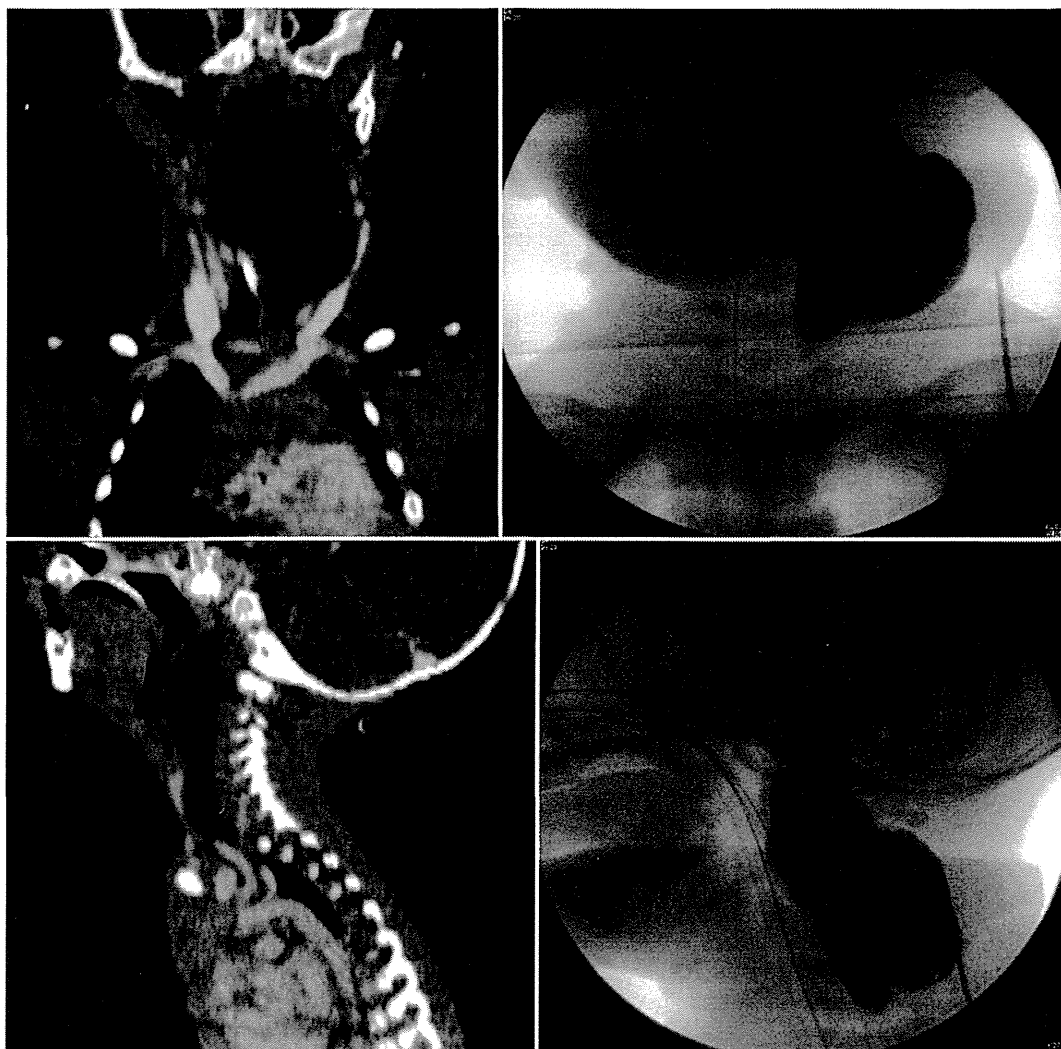


図 2. 透視併用硬化療法
 a/b 囊胞性リンパ管腫に対する硬化療法時には、溶解液に造影剤を混透視を併用すると注入した硬化剤の病変内での拡散を確認できる。
 c/d a, c : 術前 CT (後咽頭から左頸部に広がる囊胞性リンパ管腫)
 b, d : 硬化療法 (穿刺による OK-432 注入) 時に注入した薬剤の広がりを確認

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)。囊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^{4)6)~9)}。

A. OK-432 局注硬化療法

OK-432 (ピシバニール[®]) 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、囊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、これに従い巨大囊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

プレオマイシン：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¹⁰⁾。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⁵⁾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¹¹⁾。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[®]、ボルヒール[®]など)の嚢胞内注入も効果があることが報告されている¹²⁾。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瘤の切除を行った。(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⁸⁾。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瘤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¹³⁾¹⁴⁾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, β 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¹⁵⁾、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)¹⁶⁾、シルデナフィル (sildenafil)¹⁷⁾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つたとされる。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もある。

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¹⁸⁾。

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