

付表1 骨病変に対する内科療法

種類	例数	効果 (かっこ内の数は有効例)	内容、量など
インターフェロン	21	◎◎○○○○○○△△△△△ ××××???? (13)	IFN α イントロン A、スミフェロン、 PEGIFN α 2b1.5 μ ~2 μ g/kg
ビスフォスフォネー ト	16	○○○○○△ ××××???? (6)	アレディア 5 mg アレディア 15 mg、45mg、0.05mg/kg、
ステロイド	8	○○○○△ (5) ××	PSL1-2mg/kg、2mg/kg、パルス、10~60mg
プロプラノロール	4	○○○△△△△△ (8) ×××××××????	2~4mg/kg
抗癌剤	3	◎×× (1)	ビンクリスチン、エンドキサン、多剤併 用 (ビンクリスチン、ステロイドなど)
ビタミンD	3	×??	
ジアスルフォン	1	×	
カルシトニン	1	?	

付表2 胸部、腹部など全身病変に対する内科療法

種類	例数	効果 (かっこ内の数は有効例)	内容、量など
ステロイド	21	○○○○○△△△△△ (10) ×××××××× (パルス) ○○× (2)	PSL1~2mg/kg、パルス、60mg/m ²
プロプラノロール	20	○○○△△△△△ (8) ×××××××××??	2~4mg/kg
インターフェロン	19	◎◎○○○○○○△△△△ (12) ××××???	IFN α イントロン A、スミフェロ ン、PEGIFN α 2b1.5 μ ~2 μ g/kg
オクトレオチド	5	○○○ (3) ××	2 μ g/kg
抗癌剤	3	×××	ビンクリスチン、エンドキサン、多剤併 用 (ビンクリスチン、ステロイドなど)
抗凝固療法	2	○? (1)	リコモジュリンなど
アレジオン	2	××	
ベバシズマブ	1	?	
サリドマイド	1	×	
利尿剤	1	?	

付表3 骨病変に対する外科療法など

種類	例数	効果 (かっこ内の数は有効例)	内容、量など
病巣搔把、切除	11	◎○○○△△△△×?? (8)	
整形外科的手術	8	◎○○○△×?? (5)	整復固定、人工骨、髄内釘、除圧
硬化療法	4	○○×× (2)	OK432
脳外科的手術	2	○○ (2)	頭蓋底修復など

付表4 胸部、腹部病変など全身病変に対する外科療法

種類	例数	効果 (かっこ内の数は有効例)	内容、量など
穿刺	28	胸 ○○○○○○○○○△△△△△×××× (13) 腹 ○○○○△××× (5) 心 ○○△ (3)	
病巣搔把、切除	15	胸 ○○? (2) 腹 (脾摘) ◎◎◎◎○○× (6) 皮下 ◎? (1)	
硬化療法、癒着術	13	胸 ◎○○××××?? (3) 腹 ○ (1) 皮下 ◎×? (1)	ブレオ、OK432 OK432 OK432、ブレオ
胸部外科的手術	4	胸管結紮 ○××× (1)	
経カテーテル的	2	腹部 ×	
肝動脈塞栓術		脾臓 △ (1)	

付表5 骨、胸部腹部に対する放射線治療

部位	例数	効果	照射部位、照射量など
骨	4	○ △頸部痛の改善 △ ×別の部分に出現	肩甲骨 58Gy 頸椎 36Gy 大腿骨 26Gy、胸椎 6Gy 肋骨 40Gy
胸	7	◎ ○当てた範囲の縦隔腫瘍の縮小、胸水減少 ○ × × × ×	胸壁 10Gy 縦隔 18Gy 縦隔 10Gy 縦隔 9Gy 縦隔 21Gy 縦隔 10Gy 縦隔 10Gy
腹部	2	◎ ○	脾臓 10Gy 後腹膜 25Gy

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法と血漿中 VEGF 値
研究代表者 小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 助教

研究要旨

乳児血管腫 (Infantile Hemangioma: IH) の新しい治療として、 β -blocker であるプロプラノロールが注目されている。2008 年に IH に対する治療例が初めて報告されて以来、多くの文献があり、最近 randomized-controlled trial でその有効性と安全性が実証された。しかし、本邦においてはまだまとまった報告はなく、病型または開始時期による有効性の違いなど、まだ不明な点が多い。我々は、①治療開始月齢による治療反応性の差、②治療反応不良例の特徴、および③血漿中 VEGF 値の推移について検討を行った。

IH25 例を対象とし、漸増法 (初期量 0.5mg/kg/日、数日かけて 2mg/kg まで増量) にて治療開始した。その後は外来で 4 週間毎に病変の評価を行った。24 週の治療を行い、副作用および有効性を評価した。全例に有意な治療効果を認めた。なかには改善度の不良な症例もあり、病変の病型や治療開始時期などを比較したが、差はみられなかった。VEGF は治療前の IH では高値である症例が多かったが、治療後は有意に低下していた。また治療前に高い症例と高くない症例を比較したが、治療反応性などには差がみられなかった。血漿中 VEGF 値と治療についての相関関係は今後さらに検討が必要である。

共同研究者

深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科・小児病態学 教授

加藤善一郎 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

松井永子 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 臨床准教授

堀友博 岐阜大学大学院医学系研究科・小児病態学 助教

殖期が退縮期と比較して有意に色調の改善、病変の退縮が早いことがわかった。

本年度は、昨年から患者数を 25 例と増やして解析した。その中で、①治療開始月齢による治療反応性の差、②治療反応不良例の特徴、および③血漿中 VEGF 値の推移について検討を行った。

A. 研究目的

乳児血管腫 (Infantile Hemangioma: IH) はいちご状血管腫と呼ばれる、乳児期に起こる良性の血管性腫瘍である。IH の中で目や口などの臓器にある alarming hemangioma (緊急性のある血管腫) や整容面で醜状を残す恐れのある病変は積極的治療の対象となり、これまでは薬物療法としてステロイドやインターフェロンが使用されていたが、本薬剤はこれらに代わる治療薬として注目されている。

昨年度、本研究班によってプロプラノロール 2mg/kg の有効性および安全性を検証し、12 例でその有効性と安全性が確認された。3 か月で平均 50%、6 か月で平均 80% の改善率であった。さらに乳児血管腫の病型の中で表在型が深部型、混合型と比較して有意に色調の改善、病変の退縮が早いことがわかった。また増

B. 研究方法

対象：既存の治療で治癒困難、あるいはご家族が治療を強く希望された患者を対象とし、臨床研究倫理指針に準じて、患者本人あるいは家族に十分な IC を行い、同意を頂く。心疾患、喘息の既往、中枢神経系疾患などのある患者は除外した。

方法：治療開始前に臨床症状、心機能、ベースラインの心拍数、血圧と臨床写真を評価した。治療開始時は入院管理とし、プロプラノロールは漸増法 (1 日目 0.5mg/kg/日、2 日目 1mg/kg/日、4 日目以降 2mg/kg/日) にて経口で 3 分割投与した。有害事象の評価のため、入院中は最大血中濃度となる投与 1 時間後に、退院後は 4 週間毎の外来受診時にバイタルサイン、血糖値を測定した。また研究期間中は本薬剤以外の薬剤は

併用しないこととした。4週間毎の外来受診時に臨床症状の評価と臨床写真を撮影した。有効性はBaselineを0とする-10～+10の相対的評価指数であるVisual Analogue Scale (VAS)にて色、大きさのそれぞれを測定した。大きさは、できるだけ面積を測定する、あるいはMRI、エコーなどの画像によって評価した。開始時月齢は5ヵ月までを早期治療群、6ヵ月以降を後期治療群とした。血漿中 VEGF 値は、治療前および治療後 4、8、12、24 週時に末梢血管より血液を採取し、すぐに血漿を分離し、凍結保存した。その検体を用いて ELISA 法にて血漿中 VEGF-A を測定した。

統計法：各グループ間（表在型と腫瘍型、治療開始時期）の VAS の比較は、repeated two-way ANOVA によって解析した。また血漿中 VEGF 値は治療前と治療後 4 週時を paired t-test にて解析した。

また 24 週時に VAS が -6 以上の症例を治療反応不良群、-7 以下の症例を治療反応良好群とし、型を Fisher's exact test で解析した。また VEGF 値などを比較した。（治療前と 24 週で Mann-Whitney test で VAS に有意差が出たため、-6 をカットオフとした）

（倫理面への配慮）

また臨床研究は厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の規定に基づいての倫理委員会の議を経て行われる。研究対象者には、文書により本研究の内容、方法および予想される結果を十分に説明し十分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で実施される。また「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等の保存、利用」「介入研究である」ものであるが、対象となる個人の人権擁護が充分になされていることから問題がないと判断される。本臨床研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会にて「小児先天性血管腫およびリンパ管腫に対するプロプラノロール療法の有効性および安全性に関する臨床研究」として承認済みである。（平成 23 年 6 月 1 日）

C. 研究成果

患者)25例で発症は月齢0～1か月(平均0.8ヵ月)、治療開始時は月齢1～20(平均7.6ヵ月)、表在型14例、

腫瘍型11例(深部、皮下)であった。性別は男児5例、女児20例と女児が多かった。治療開始時期は平均6.1ヵ月で5ヵ月までが12例で早期治療群とし、6ヵ月以降が13例で後期治療群とした。病変部位は様々であったが、顔面、頭部が18例と最も多く、四肢3例、体幹4例であった。眼周囲で弱視の危険性があった症例が8例で、口唇の3例は哺乳障害をきたしていた。また耳下腺周囲に巨大な腫瘍を形成していた症例では難聴の可能性があるなど、他の患者もそれぞれ機能的な障害もしくは美容的障害をきたしていた。また前治療として6例がレーザーを施行されていたが、増殖期であった症例は治療中も増大傾向にあり、小児科に紹介された症例だった。

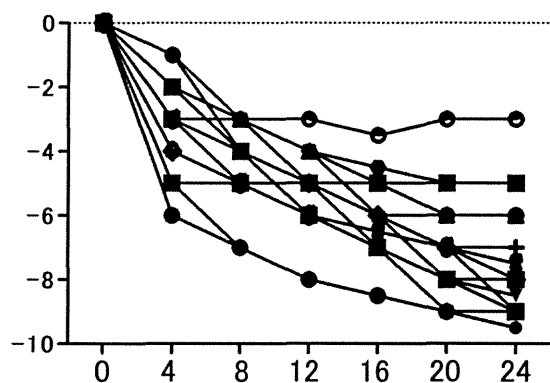
治療効果)全25例に明らかな有効性を認めた。投与数日で表面の赤みが改善し、皰が出現し柔らかくなった。経時的に症状は改善し、全症例の大きさのVASは12週時平均-5.6、24時平均-7.6であった。また色のVASは、12週時平均-6.2、24週時平均-8.0であった。

治療開始時の月齢別では、5ヵ月前の大きさのVASは12週時平均-5.9、24週時平均-7.8であった。また色のVASは、12週時平均-6.6、24週時平均-8.1であった。6ヵ月以降の大きさのVASは12週時平均-5.3、24週時平均-7.3であった。また色のVASは、12週時平均-5.8、24週時平均-7.8であった。2群の改善度は有意な差を認めなかった。（図1 全症例のVAS(大きさ)、図2 全症例のVAS(色)）

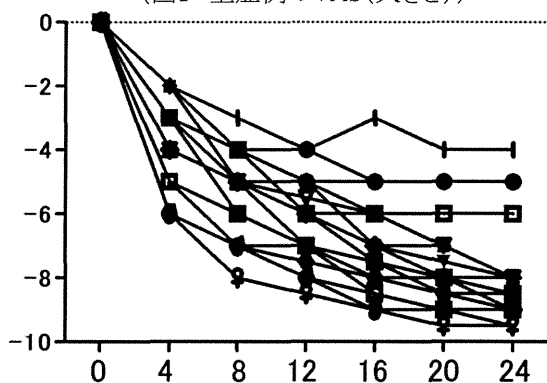
表在型と腫瘍型を比較すると、表在型の大きさのVASは12週時平均-5.5、24週で平均-8.0であった。また色のVASは、12週時平均-6.1、24週時平均-8.2であった。腫瘍型の大きさのVASは12週時平均-5.6、24週で平均-7.2であった。また色のVASは、12週時平均-6.3、24週で平均-7.8であった。2群の改善度は有意な差を認めなかった。

また治療反応良好群と不良群を表在型と腫瘍型で分けると、反応良好の表在型は10例、腫瘍型は8例、反応不良群の表在型は1例、腫瘍型は6例であり、Fisher's exact test s で解析したが、有意差は見られなかった。（ $p=0.09$ 、95%CI 0.9739-2.599、RR 1.591）治療反応良好例と不良例の治療前の VEGF 値を Mann-Whitney test で解析したところ、有意な差は

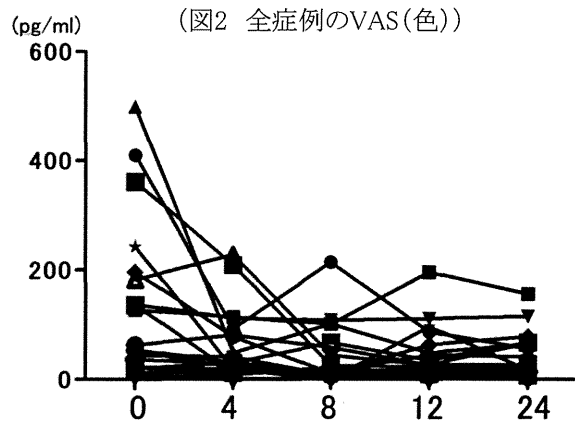
みられなかった。また治療後4週時、24週時のVEGF値をMann-Whitney testで解析したが、有意な差はみられなかった。（図3 治療反応良好例のVEGF値、図4 治療反応不良例のVEGF値）



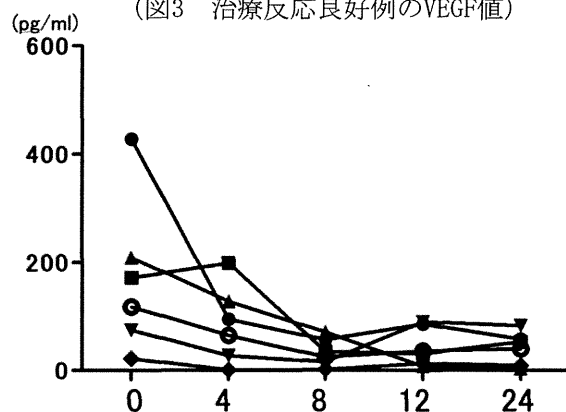
(図1 全症例のVAS(大きさ))



(図2 全症例のVAS(色))



(図3 治療反応良好例のVEGF値)



(図4 治療反応不良例のVEGF値)

D. 考察

IH25例の解析を行い、本治療の優れた有効性が証明された。全例に有意な治療効果を認めたが、改善度の不良な症例もあった。病変の病型や治療開始時期などで改善度を比較したが、有意な差はみられなかった。しかし、反応不良例は明らかに腫瘍型に多く、腫瘍の大きさや皮下に存在する組織が多いほど、治療に対する反応は不良となったり、残存する可能性も示唆された。

また血漿中VEGF値を治療前、治療後に定期的に測定した。治療前のIHでは高値である症例が多かったが、治療後は有意に低下していた。また治療前に高い症例と高くない症例を比較したが、治療反応性などには差がみられなかった。VEGFが本治療の薬理作用に大きく関与していると考えられるが、血漿中VEGF値と治療についての相関関係は今後さらに検討が必要である。

E. 結論

プロプラノロールは乳児血管腫に対する有効な治療法である。治療には全例反応がみられるが、その機序や臨床的な反応の個体差、VEGFの関与など、まだ不明な点も多く、今後さらに症例の蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 小関道夫、神田香織、木村豪、川本典生、森本将敬、大西秀典、折居建治、松井永子、加藤善一郎、深尾敏幸、近藤直実：小児血管腫・血管奇形に対するプロプラノロール療法の有効性と血漿中 VEGF 値の意義 第115回日本小児科学会（平成24年4月22日 福岡）
2. 小関道夫、神田香織、川本典生、大西秀典、寺本貴英、松井永子、加藤善一郎、深尾敏幸、近藤直実：乳児血管腫に対するプロプラノロール療法とリンパ管腫に対する治療経験（シンポジウム） 第9

リンパ管腫に対する治療経験（シンポジウム） 第9
回血管腫・血管奇形研究会（平成24年7月14日 長
崎）

3. 小関道夫、大塚博樹、神田香織、桑原秀次、川
本典生、森本将敬、大西秀典、折居建治、寺本貴英、
松井永子、加藤善一郎、深尾敏幸、近藤直実：当科
における乳児血管腫に対する経口プロプラノロー
ル療法の臨床的検討 第256回日本小児科学会東海
地方会（平成24年10月28日 愛知）

4. 小関道夫、神田香織、川本典生、森本将敬、折居
建治、寺本貴英、松井永子、加藤善一郎、深尾敏幸、
近藤直実：乳児血管腫とリンパ管腫に対する
Propranolol 療法および血漿中血管新生因子の意義
日本小児血液がん学会（2012年12月1日 横浜）

5. 小関道夫：乳児血管腫に対するプロプラノロール
療法とその応用 中部形成外科学会（特別講演）（平
成25年7月6日 岐阜）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

リンパ管腫症の症例調査、ホームページ作成及び組織病理学的な検討

分担研究者 黒田達夫 慶應義塾大学医学部小児外科 教授

分担研究者 藤野明浩 慶應義塾大学医学部小児外科 講師
(国立成育医療研究センター外科)

研究要旨

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)は、希少難治性疾患で、中枢神経系を除く骨、肝臓、肺などにリンパ管組織が異常増殖する原因不明の疾患で、主に小児期に罹患し、胸水により半数以上が窒息死し、予後不良である。しかし、単報以外の国内にまとまった報告はなく、罹患率などの疫学データは皆無である。また発症原因などに関する基礎的研究もない。リンパ管腫(Lymphangioma)やリンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis)とは、病態は異なっているが、明確な区別がなされていない。診断困難で誤診や原因不明の胸水としてフォローされる症例も多く、治療法も確立されていない。したがって、これらの研究は急務である。

当分担研究では外科的観点から小児外科関連施設を中心として症例収集を行った。リンパ管腫症・Gorham-Stout 症候群に関する、患者向け、また医療者向けに情報を集めたホームページを作成し、広く患者・一般人への情報提供を行う場を設けた。分担研究者が当研究開始前より「リンパ管腫」研究において進めていたリンパ管腫の分子生物学的な検討に引き続き、当疾患についても病理学的な検討をおこなった。リンパ管腫において疾患発生と関連が強く疑われる遺伝子についての詳細な検討も開始されている(未公表)。臨床ではリンパ管腫との鑑別も診断・治療選択・予後予測において問題となるためリンパ管腫と対比して解析を行っている。

共同研究者

高橋 正貴 国立成育医療研究センター・外科 医員

A. 研究目的

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)は、希少難治性疾患で、中枢神経系を除く骨、肝臓、肺などにリンパ管組織が異常増殖する原因不明の疾患で、主に小児期に罹患し、胸水により半数以上が窒息死し、予後不良である。しかし、単報以外の国内にまとまった報告はなく、罹患率などの疫学データは皆無である。また発症原因などに関する基礎的研究もない。リンパ管腫(Lymphangioma)やリンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis)とは、病態は異なっているが、明確な区別がなされていない。診断困難で誤診や原因不明の胸水としてフォローされる症例も多く、治療法も確立されていない。したがって、これらの研究は急務である。

B. 研究方法

1) リンパ管腫症・ゴーハム病患者の全国調査（小児外科専門施設、日本小児外科学会との連携）

「血管腫」・「日本におけるリンパ管腫患者の実態調査及び治療指針の作成」の研究のベースから、全国の主要な小児外科専門施設や日本小児外科学会と強い連携がある。小児外科を受診した「リンパ管腫症」患者について連結可能匿名化した症例リストアップが存在するため、速やかに2次調査を行うことができる。また、これらを利用した正確かつ豊富な情報収集だけでなく、関連学会での情報公開やホームページとのリンクを行う。

(倫理面への配慮)

本年度は新たな症例調査を行う前段階の準備のみが行われた。すでに倫理委員会にて承認を得た調査結果

の見直しを行ったのみであり、倫理問題には抵触する活動は行われていない。

2) ホームページ作成

リンパ管腫症に関するホームページを作成、疾患の一般的な情報を掲載し、社会的認知度の向上に努める。ホームページは専門の管理会社に依頼して管理する。

当調査研究により集計された患者背景や診断、各治療法の有効性、有害事象などについては当ホームページへ掲載する。

3) 疾患由来細胞培養による基礎研究、遺伝子解析

リンパ管腫症の診断及び治療目的で摘出された組織の余剰部よりリンパ管内皮細胞の初代培養を試みる。すでにリンパ管腫に対して手法が確立されており、これを応用する。

また疾患と関連が疑われる遺伝子の抽出と抽出された候補遺伝子の機能解析を進める。結果的には診断基準や治療法の開発につながると考えられる。

4) リンパ管腫症の組織病理学的検討

当研究班発足前より進めていた「リンパ管腫」の分子生物学的な検討に引き続き、当疾患についても分子マーカーの探索、細胞生存シグナルなどの検討を行う。リンパ管疾患における遺伝子発現の差異より、疾患特異的なマーカーを探索し、診断・治療への応用を目指す。

またリンパ管腫症とリンパ管腫の相違点、診断基準を設ける必要性からこれらにつき得られた症例にて検討を行う。

（倫理面への配慮）

リンパ管腫由来内皮細胞を用いた研究計画は倫理審査委員会にて承認された：慶應義塾大学医学部 6月25日承認）

5) リンパ管腫の診断基準の作成

リンパ管腫症の診断基準の作成のためには、対立する似た疾患であるリンパ管腫との明確な鑑別基準が必要となる。リンパ管腫症の診断基準とともにリンパ管腫の診断基準が確立され、それらが整合性を持つことが望ましい。分担研究者らはその点に配慮し、リンパ管腫の診断基準の作成を行った。

C、D. 研究結果及び考察

1) リンパ管腫症、ゴーハム病患者の全国調査

・先行する難治性肝血管腫・リンパ管腫の全国調査における経験を踏まえて、日本小児外科学会認定施設（133施設）を対象として調査準備を進めた。また小児外科専門施設を対象に行われた「日本におけるリンパ管腫患者の実態調査及び治療指針の作成」の研究のベースから、既に24例のリンパ管腫症患者、ゴーハム病患者が抽出されたが詳細な調査はまだ行っていない。平成25年に登録が終了していない残りの施設へ再度依頼することになっている。

また外科的治療の果たす役割については現在文献調査中であり、調査結果と合わせて報告することとなる。

・放射線診断科、病理診断科の方面からの症例収集につき、所属する国立成育医療研究センターの専門医に依頼し準備を進めている。国立成育医療研究センターには病理組織、画像検査結果の揃った症例が9例あり、すでに研究計画は倫理審査を経て承認されており、詳細な検討を可能とする準備が整った。

2) ホームページ作成

・本疾患の社会認知度向上を目指して、広報活動としてホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」の改訂作業を進めている。患者・一般向けの疾患の説明、用語説明、Q&Aなどを中心としており、またWeb登録による調査の入り口となる研究用サイトも現在までのWeb調査に追加できるように設定されている。

・昨年まで「リンパ管腫情報ステーション」という名称で「リンパ管腫」に特化して情報を提供していたが、新たに「リンパ管腫症」「その他のリンパ管疾患」とページを拡充し、名称も変更し、平成25年3月中旬にリンパ管腫症に関するページが開設された（図1）。特に用語集やQ&Aページを設けてあり、一般の患者・家族等の疑問に答えることを考慮している。



図1 リンパ管疾患情報ステーションHPの中に新たに「リンパ管腫症」ページを作成。当ページは平成24年中に「リンパ管腫情報ステーション」から「リンパ管疾患情報ステーション」に改編された。

・分担研究者の所属診療科のホームページ上で、「小児がん相談窓口」 <http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation.html> を設置し（図2）、リンパ管腫症を含む小児悪性腫瘍の双方向性の相談サイトを運営した。同相談窓口にはこれまでに延べ63通の相談があり、そのうち2通がリンパ管腫に関する相談であった。

また新たに「リンパ管腫・リンパ管疾患相談窓口」 http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation_lymph.html を開設。今後相談の窓口として機能すると予想される（図3）。

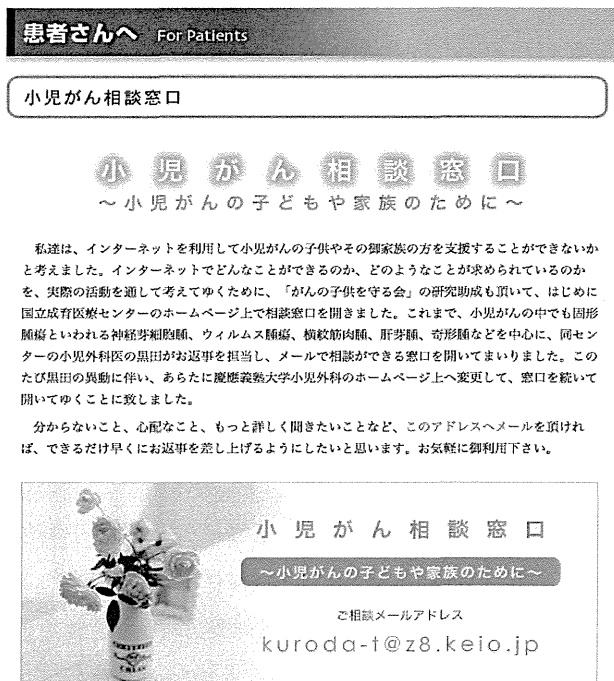


図2 小児がん相談窓口

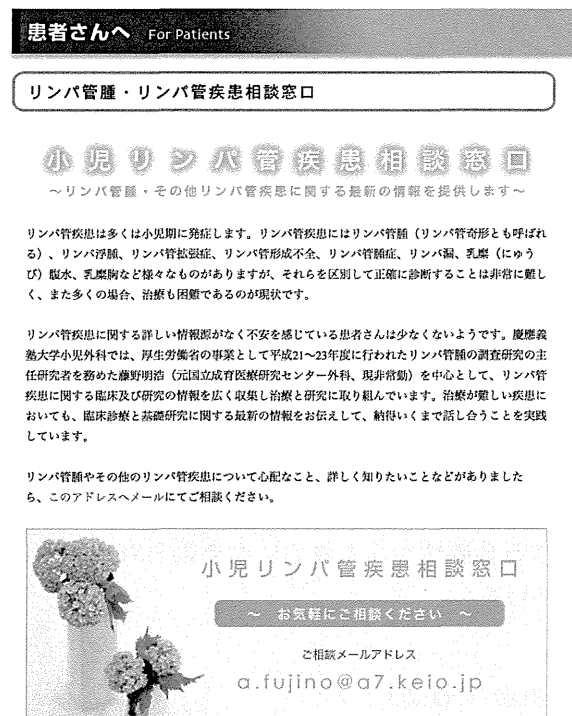


図3 小児リンパ管疾患相談窓口

3) 疾患由来細胞培養による基礎研究、遺伝子解析
リンパ管腫症患者の診断目的の生検時の余剰検体より疾患特異的リンパ管内皮細胞の初代培養を試みた。現時点で3例の組織を得る機会を得た。すでにリンパ管腫において確立されている手法を用いてリン

パ管上皮細胞の単離を試みたが、細胞の良好な増殖を得られず、いずれも失敗に終わっている。

当研究開始前に、リンパ管腫由来リンパ管上皮細胞株の確立により、正常リンパ管上皮細胞との遺伝子発現プロファイル比較が可能となり、15種類のリンパ管腫細胞株プロファイルと6種類の正常リンパ管上皮遺伝子プロファイルを比較する全90通りで共通した差異を認める遺伝子が列挙された。その中で特にリンパ管腫細胞に発現が強い転写因子（未公表）を選択し、リンパ管腫の病態との関連の検討を開始した。まず同遺伝子のマイクロアレイ結果は定量的RT-PCRにより validation が行われ確認された。現在リンパ管腫由来細胞株において shRNA による遺伝子ノックダウンモデルの作成を行っている。遺伝子の病態への関与が明らかにされる可能性が考えられる。同遺伝子の病変組織における発現については、高橋らが染色プロトコルを確立し、リンパ管腫、リンパ管腫症の病理組織における免疫染色を試みている（未発表）。

4) リンパ管腫症の組織病理学的検討

国立成育医療研究センター開設後の2002年から2013年3月までの11年間に、病理組織学的に不規則なリンパ管の拡張を認めた、リンパ管関連疾患73例について、後方視的に臨床経過および病理学的検討を行った。また、一部の症例についてリンパ管上皮細胞の増殖能の有無について検討した。

摘出検体は上肢13例、下肢4例、口腔15例、躯幹8例、顔面7例、骨4例、その他22例であった。

全例で免疫組織学的にD2-40陽性のリンパ管の増生よりなっており、部位による組織学的差異は明らかではなかった。また、Ki-67は全例で1%未満と陰性であった。

臨床経過分類ではリンパ管腫・リンパ管腫症・どちらにも属さない分類困難にわけた。

単発のリンパ管腫は63例で、ほとんどが出生時に認められていた。

リンパ管腫症は8例全例に症状の進行を認めた。また、症状出現時年齢は幅広く分布していた。治療法は確立されておらず、難治性であった。

分類困難は2例でいずれも難治性であった。

正常リンパ管上皮細胞とリンパ管腫由来リンパ管上皮細胞の遺伝子発現プロファイルの比較より挙げられたリンパ管疾患マーカーとなりうる遺伝子のうち一つにつき、組織における発現をリンパ管腫症、リンパ管腫、正常リンパ管上皮において検討を開始した。既に染色プロトコルを確立し、保存検体における検討を開始した。現時点では結果は公表できない。

	リンパ管腫	リンパ管腫症	分類困難
人数	63	8	2
初発年齢			
出生前	7	2	
新生児	25		2
乳児	7		
幼児	23	3	
学童	1	2	
平均年齢	1.18歳	5.63歳	0.04歳
性別			
男	32	3	1
女	31	5	1
病型			
嚢胞状	17		
海綿状	18		
混合	23		1
その他（不詳）	(5)	8	1
病変			
単発	62	0	1
多発	1	8	1
進行性	0	8	0
根治	41 (65%)	0	1

リンパ管関連疾患の臨床分類と背景

	リンパ管腫	リンパ管腫症
病変	限局性・連続性(+)	多発・Skip lesion
好発部位	頸部、四肢など	脾、肝、縦隔、骨、肺など
発症	先天的の可能性	?
病理所見	不規則なリンパ管の拡張	不規則なリンパ管の拡張
Ki-67	1%未満	1%未満

5) リンパ管腫の診断基準の作成

リンパ管腫の臨床上の扱いの問題点としては

- ・リンパ管腫の定義はあいまい。
- ・異なる病態の疾患の混在
- ・症候群のひとつの徴候としてのリンパ管腫が存在する

などがあり、これらを克服した診断基準を設けることが必要であった。これに対し、

- ・現実の臨床診断に即して定める
 - ・異なる病態は可能な限り除外
 - ・症候群は除外
- という方針にて診断基準を作成した。

<リンパ管腫診断基準案>

リンパ管腫とは、「1～複数の嚢胞が病変内に集簇あ性もしくは散在性に存在する病変」であり、その「病変の分布域は様々だがひとつの連続病変（脾臓を除く）」であり、「病変の膨らみは増減することがあるが病変の範囲は拡大しない」ものであり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

- A, 嚢胞内にはリンパ液を含む。
- B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。
- C, 他の疾患が除外される。

鑑別疾患として以下の様な疾患が挙げられる。

<リンパ管疾患>

リンパ管腫症、リンパ管拡張症、腸管リンパ管拡張症、リンパ浮腫、リンパ管形成不全、リンパ管形成異常、胎児期の cystic hygroma

<症候群>

Klippel-Trenaunay 症候群、Gorham-Stout 症候群、プロテウス症候群、青色ゴム腫様母斑症候群、Maffucci's 症候群

<その他の腫瘍性疾患>

奇形腫、神経線維腫、血管腫症、静脈奇形、海綿状血管腫

E. 結論

小児外科を通じた症例についての2次調査はリンパ管腫症2次調査において同時に行われた。小児外科を通じた登録により我が国における小児症例の大部分が網羅されたと考えられる。疾患の傾向、実態調査、診断基準の作成に十分な数が集められたと考える。

今まで見られなかった日本語での疾患紹介ページを開設できた。稀少な難治性疾患として一般的認知度のきわめて低い疾患であり、ウェブサイトの開

設は今後スムーズな診療や医療の質を高めるためにも多いに役立つと期待される。情報の収集が進めばさらにページを充実させることが出来る。将来的には患者の会を発足し、サイト内で活動出来るように設定することを見込んでいる。

一般に対する双方向性の情報提供サイトは他には非常に珍しく、新たな医療サービスの在り方を考える上で重要と思われた。

診断・治療のレベルを上げるためには現行の基礎的研究の方向は必ずしも近道ではないのが現実である。症例を収集する事が出来る当研究では、疾患に寄り添って基礎研究を進めることが出来る点で有利である。真に有効な治療法を目指すために我々の行っている基礎的研究は必要であり、成果に期待される。リンパ管腫と関連が強く疑われる遺伝子(未公表)の解析には今後多いに期待される。これは診断補助に役立つと同時に、疾患の病態発生に関連すると考えられ、治療への応用を視野に入れる。

当研究ではリンパ管腫症とリンパ管腫と対比することにより、病理学的、生物学的また臨床所見を明確化することが出来た。リンパ管腫症に関しては明らかに異なる臨床像を呈し、発症年齢も高く、進行性の病変で、予後も一般的に不良であるが、病理所見や免疫染色はリンパ管腫と同じであった。リンパ管腫とリンパ管腫症を病理組織学的に鑑別することは現時点では困難といえる。リンパ管腫症は skip lesion を呈する多発病変であり、本来リンパ管組織の存在しない骨に病変を認めることもあるが、Ki-67は陰性であることから転移や新生物のような病変ではないことが示唆された。発生部位、広がり、病理組織学的所見など、病変の浸潤・増生を考慮した診断・治療法の確立を行う必要がある。また新たなマーカーの検索も急務である。

リンパ管腫症の診断基準と同時にリンパ管腫の診断基準が設けられ、整合性が取られるため、リンパ管腫症診断基準もより明確なものにすることが出来る。リンパ管腫診断基準は後に病理学的所見、画像診断所見を加えた後、関連各科、関連学会に承認を申請する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 9件

原著論文による発表 3件

それ以外（レビュー等）の発表 2件

そのうち主なもの

論文発表

1. 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 11, 68-77, 2012
2. 藤野明浩. リンパ管腫. 小児科診療 75(2), 207-212, 2012
3. 藤野明浩. 頭頸部炎症疾患の画像診断と治療 5 「頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症」. 小児科 54, 1221-1228, 2013
4. 芳賀大樹, 問田千晶, 六車崇, 藤野明浩. 集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の1例. 日本小児科学雑誌 117, 1483-1488, 2013
5. 藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 淵本康史, 星野健, 黒田達夫. 気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除. 小児外科 46, 105-110 (2014).

学会発表

1. 藤野明浩, 齊藤真梨, 森川康英, 上野滋, 岩中督. リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の作成-厚生労働省科研費難治性疾患克服研究事業研究結果報告-. 第49回日本小児外科学会学術集会（平成24年5月16日 横浜）
2. 藤野明浩, 小関道夫, 高橋正貴, 石濱秀雄, 山田耕嗣, 山田和歌, 武田憲子, 渡邊稔彦, 田中秀明, 金森豊: プロプラノロール療法を施行した難治性リンパ管腫症例の検討（シンポジウム） 第9

回血管腫・血管奇形研究会（平成24年7月14日 長崎）

3. Fujino A, Kitamura M, Tanaka H, Takeda N, Watanabe T, Kitano Y, Kuroda T: A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. リンパ研究会（平成24年9月5日 東京）

4. 藤野明浩, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 高橋正貴, 山田和歌, 大野通暢, 佐藤かおり, 渡邊稔彦, 田中秀明, 淵本康史, 金森豊, 黒田達夫: リンパ管腫術後のリンパ漏を持続する皮膚隆起病変（現局性リンパ管腫）に対するエタノール局注療法. 第32回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会（平成24年11月2日 静岡）

5. 高橋 正貴, 松岡 健太郎, 大喜多 肇, 中澤 温子, 藤野 明浩. リンパ管関連疾患の臨床病理学的検討. 第102回日本病理学会総会（平成25年6月6～8日 札幌）

6. 和田友香, 藤野明浩, 兼重昌夫, 花井彩江, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 淵本康史, 金森豊, 中村知夫, 伊藤裕司. 当院における乳糜胸水に対する治療. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会（平成25年7月14～16日, 横浜）

7. 藤野明浩, 大庭真梨, 森川康英, 上野滋, 岩中督. 小児外科医によるリンパ管腫の重症・難治性の臨床診断基準. 第10回血管腫・血管奇形研究会（平成25年7月19～20日, 盛岡）

8. 藤野 明浩, 山田 耕嗣, 石濱 秀雄, 高橋 信博, 藤村 匠, 富田 紘史, 星野 健, 黒田 達夫, 淵本 康史, 金森 豊. リンパ漏を呈する限局性リンパ管腫に対する無水エタノール局注療法. 第24回日本小児外科QOL研究会（平成25年10月5日, 福岡）

2) 海外

口頭発表 5件

原著論文による発表 1件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

そのうち主なもの

論文発表

1. Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N: Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med* 229, 61-66 (2013).

学会発表

1. Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanka H, Watanabe T, Takeda N, Yamada W, Takahashi M, Yamada K, Ishihama H: Propranolol for intractable lymphatic malformation (lymphangioma): a report of 4 cases. ISSVA 2012 (International Society of Studying Vascular Anomaly 国際血管奇形研究学会) (平成24年6月16-19日 マルメ・スウェーデン)
2. Fujino A, Kitamura M, Kuroda T, Kitano Y, Morikawa N, Tanaka H, Takayasu H, Takeda N, Suzuhigashi M, Matsuda S, Yamane Y, Masaki H: A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. AAPS 2012 (Asian Association of Pediatric Surgeons アジア小児外科学会) (平成24年10月10日 ソウル・韓国)
3. Takahashi M, Fujino A, Suzuhigashi M, Tanaka H, Watanabe T, Satou K, Ohno M, Yamada W, Yamada K, Fuchimoto Y, Kanamori Y, Umezawa A. Direct effects of each drugs (especially OK-432) for human lymphangioma derived lymphatic Endothelial Cell. PAPS 2013 (Pacific Association of Paediatric Surgeons, Annual Meeting 太平洋小児外科学会議) (平成25年4月7-11日 シドニー・オーストラリア)
4. Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. EUPSA 2013 (European Pediatric Surgical Association, Annual Meeting 欧州小児外科学会議) (平成25年6月5-8日、ライプツィヒ、ドイツ)

5. Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. 4th World Congress of Pediatric Surgery (平成25年10月13-16日、ベルリン、ドイツ)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

別紙4

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kanda K, Ozeki M, Mizuta K, Hirose Y, Kaneko H, Kondo N	Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive kaposiform hemangioendothelioma of the temporomastoid region: Case report and review of the literature.	Head Neck.		doi: 10.1002/ hed.23107	2012
Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N	Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation.	Tohoku J Exp Med	229	61-66	2013
芳賀大樹, 問田千晶, 六車 崇, 藤野 明浩	集中治療管理を要した縦隔リ ンパ管腫症の2例.	日本小児科学会 雑誌	117	1483-1488	2013
藤野明浩	【頭頸部炎症疾患の画像診断 と治療】 頸部瘻・嚢胞性疾患 の炎症.	小児科	54	1221-1228	2013
藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 淵本康史, 星野健, 黒田達夫	気道周囲を取り巻く頸部・縦 隔リンパ管腫切除.	小児外科	46	105-110	2014

IV. 研究成果の刊行物・別冊

Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive kaposiform hemangioendothelioma of the temporomastoid region: Case report and review of the literature

Michinori Funato, MD, PhD,¹ Toshiyuki Fukao, MD, PhD,¹ Hideo Sasai, MD,¹ Tomohiro Hori, MD,¹ Daisuke Terazawa, MD,¹ Kaori Kanda, MD,¹ Michio Ozeki, MD,¹ Keisuke Mizuta, MD, PhD,² Yoshinobu Hirose, MD, PhD,³ Hideo Kaneko, MD, PhD,⁴ Naomi Kondo, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Gifu University, Gifu, Japan, ²Department of Otorhinolaryngology, Gifu University, Gifu, Japan, ³Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan, ⁴Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Nagara Medical Center, Gifu, Japan.

Accepted 28 May 2012

Published online 21 August 2012 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/hed.23107

ABSTRACT: *Background.* Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is a rare vascular tumor of infancy and childhood. This tumor results in poor prognosis, and therefore, development of a more effective treatment is needed.

Methods and Results. We describe an 11-year-old boy presenting with left facial palsy caused by aggressive KHE of the left temporomastoid region. He was treated with paclitaxel-based chemotherapy, because of the difficulty with complete surgical resection for anatomic factor, multiple lung metastases on diagnosis, and no response to conventional treatments. This

treatment reduced the volume of primary tumor and lung metastatic lesions, but the efficacy was transitory.

Conclusions. Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive KHE may be effective, therefore the multimodality therapy including paclitaxel of aggressive KHE, particularly in the head and neck, needs to be investigated in further studies. © 2012 Wiley Periodicals, Inc. *Head Neck* 35: E258–E261, 2013

KEY WORDS: Kaposiform hemangioendothelioma, angiosarcoma, head and neck, paclitaxel, chemotherapy

INTRODUCTION

Hemangioendothelioma is a vascular tumor composed of endothelial cells. This tumor presents histologic features and clinical behavior intermediate between benign well-differentiated hemangioma and anaplastic angiosarcoma.¹ The most common and the most well-known variant of hemangioendothelioma is Kaposiform hemangioendothelioma (KHE), first described in 1993 by Zukerberg et al.² KHE usually occurs in infancy and early childhood, but rarely in adolescents and adults.^{1,3} The most common location is in superficial or deep soft tissue on the extremities, trunk, and retroperitoneum, but they can also be seen in the head and neck, mediastinum, thymus, thyroid, pancreas, and female external genitalia.¹ In addition, it is known for its association with Kasabach-Merritt syndrome (KMS), characterized by profound thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage, or lymphangiomatosis characterized by a disorder of abnormal smooth muscle cell proliferation, although not always.^{1,4}

The details of incidence and prognosis of KHE have not been available in past English-language literature because analysis of KHE has been limited by a lack of knowledge because of the relative rarity of this tumor. Recently, O'Regan et al⁵ suggested that the mortality rate

is high and ranges from 10% to 24% for all KHE lesions, and the prognosis is related to the anatomic site, size of the lesion, depth of invasion, and degree of compromise caused by coagulopathy. At present, development of a more effective treatment for this tumor with poor prognosis is desirable.

In this report, we describe an extremely uncommon case of aggressive KHE of the left temporomastoid region in an 11-year-old boy. His treatment of chemotherapy plus paclitaxel effectively reduced the volume of primary lesions and lung metastatic lesions.

CASE REPORT

An 11-year-old boy was referred to us with a 3-month history of left facial palsy. He had no history of local trauma or systemic disease. He was initially diagnosed at a neighboring hospital as having left facial palsy because of chronic otitis media and was treated with antibiotics and steroids. However, the left facial palsy did not improve, and a tender swelling of the retroauricular region was found 3 months after the onset. The patient was then referred to our hospital for management. On admission day, physical examination showed normal vital signs, and laboratory findings also showed normal data, but contrast-enhanced CT showed a 52- × 45-mm hyperdense mass of the temporomastoid region with lysis of the left temporal bone. Only a biopsy for diagnosis was performed because of the difficulty of performing a complete surgical resection for anatomic factor, and histopathologic examination showed proliferation and irregular

*Corresponding author: M. Funato, MD, PhD, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan. E-mail: mfunato@me.com

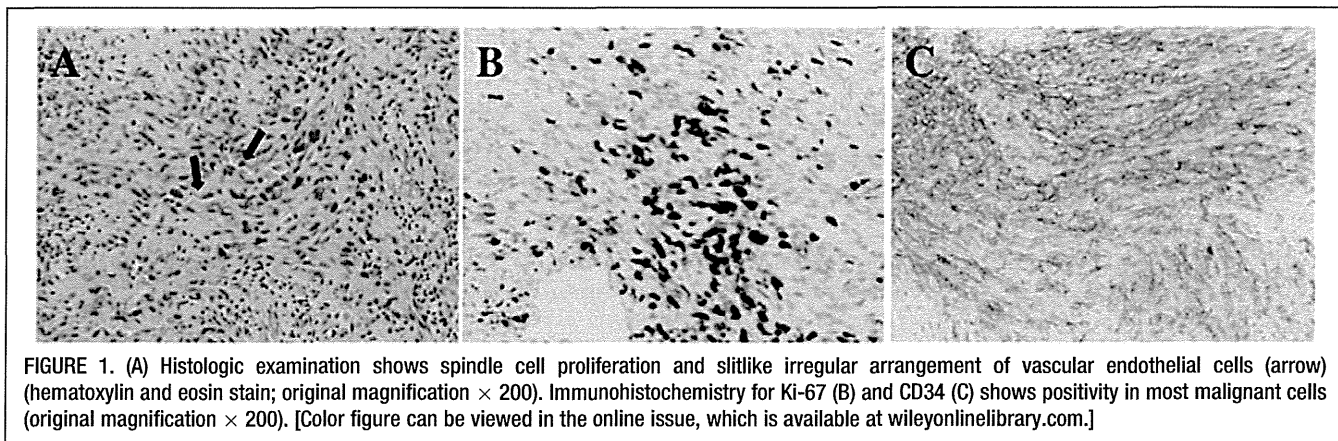


FIGURE 1. (A) Histologic examination shows spindle cell proliferation and slitlike irregular arrangement of vascular endothelial cells (arrow) (hematoxylin and eosin stain; original magnification $\times 200$). Immunohistochemistry for Ki-67 (B) and CD34 (C) shows positivity in most malignant cells (original magnification $\times 200$). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

arrangement of the vascular endothelial cells with atypical mitotic figures (Figure 1A and B). In addition, immunohistochemical examination in the vascular endothelial cells showed positive for CD34, CD31, and vimentin, but negative for S100 protein, cytokeratin, desmin, and alpha smooth muscle actin (Figure 1C). We diagnosed the patient as having KHE. The primary lesion was hyperintense on T₂-weighted MRI, and thoracic CT revealed the presence of multiple metastases to the lung (Figure 2A and D). No other lesions were revealed by CT scanning.

Initially, we began administration of recombinant interleukin-2 (rIL-2), which is one of the standard treatments covered by health insurance for unresectable lesions of malignant vascular tumors in Japan, at a dose of 350,000 U/day during the first month, and 525,000 U/day during the following month for increased lesions. Two months after the initiation of rIL-2, further progression of the disease was noted by MRI and CT (Figure 2B and E). Then we decided that refractory KHE in our patient needed

aggressive treatment such as for conventional angiosarcoma, and he was given chemotherapy with paclitaxel at a dose of 100 mg/m² once per week for 3 weeks of every 4 weeks with his and his family's consent. The tender swelling decreased during 1 cycle of treatment, and, during 5 cycles of this treatment, the mass lesion of the temporomastoid region gradually decreased, as monitored by MRI, and lung metastases disappeared radiologically, as observed by thoracic CT (Figure 2C and F). The patient subsequently underwent chemotherapy consisting of 20 mg/m² of doxorubicin infused on day 1, followed by 100 mg/m² of paclitaxel on day 2 and 30 mg/m² of cisplatin on day 2, two days a week for 3 weeks of every 4 weeks, as the goal of complete remission.

However, progressive disease was noted again after 3 cycles of these treatments, including doxorubicin, paclitaxel, and cisplatin. Further radiation therapy was prepared but not used, and the patient died of disease progression 11 months after diagnosis.

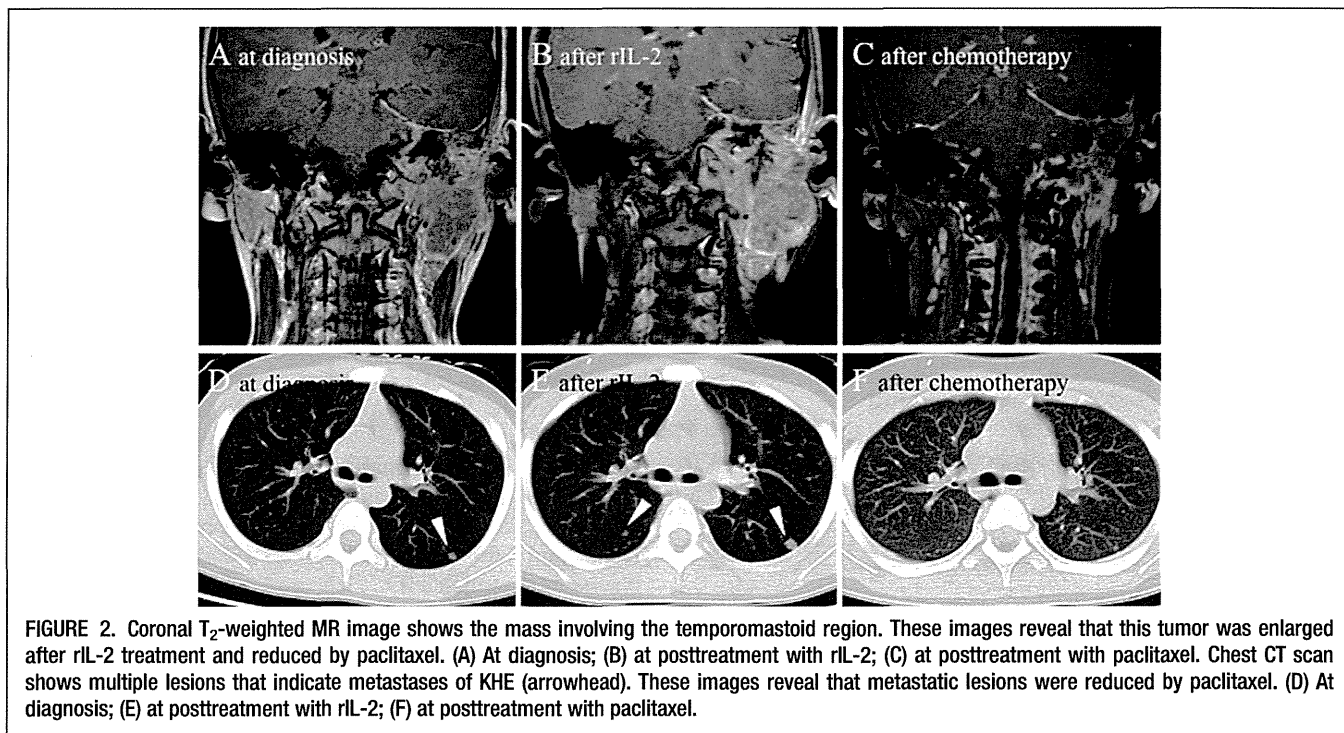


FIGURE 2. Coronal T₂-weighted MR image shows the mass involving the temporomastoid region. These images reveal that this tumor was enlarged after rIL-2 treatment and reduced by paclitaxel. (A) At diagnosis; (B) at posttreatment with rIL-2; (C) at posttreatment with paclitaxel. Chest CT scan shows multiple lesions that indicate metastases of KHE (arrowhead). These images reveal that metastatic lesions were reduced by paclitaxel. (D) At diagnosis; (E) at posttreatment with rIL-2; (F) at posttreatment with paclitaxel.

TABLE 1. Clinical summary of intracranial or skull base KHE in the literature.

	Age/Sex	Symptom	Tumor location	KMS	Metastasis	Treatment	Outcome/Follow-up	Reference
1	1 y/F	Soft mass	Temporal bone and scalp	Yes	N/A	S/ST/CT	N/A	Lalaji ⁷
2	27 y/M	Mass	External auditory canal	No	No	S/RT	Alive (>5 y)	Hardisson ⁸
3	21 mo/M	N/A	Temporal bone and neck	No	No	S	Alive (>4 y)	Lyons ³
4	8 y/F	Epistaxis	Ethmoid sinus	No	No	E/S	Alive (>18 mo)	Birchler ⁹
5	6 mo/M	Facial palsy	Internal auditory canal	No	No	E/S/ST/IFN	N/A	Chang ¹⁰
6	13 y/M	Abducens palsy	Tentorium cerebelli	No	No	S/IFN/ST	Dead (15 mo)	Cho ¹¹
7	4 mo/F	Swelling	Maxillary sinus	Yes	No	N/A	N/A	Lee ¹²
8	11 y/M	Facial palsy	Temporomastoid region	No	Yes	ST/rIL-2/CT	Dead (11 mo)	This case

Abbreviations: F, female; M, male; S, surgery; ST, steroid; CT, chemotherapy; RT, radiation; E, embolization; IFN, interferon; rIL-2, recombinant interleukin-2.

DISCUSSION

KHE, particularly in the head and neck, is rare, but it should be considered as one of the tumor types. Previously, about 60 cases of KHE in the head and neck have been reported in the English-language literature.^{1,3,6} Among them, intracranial or skull base KHE is extremely rare, and, to the best of our knowledge, only 7 cases of intracranial or skull base KHE have been reported.^{3,7-12} The summary is shown in Table 1. Herein, we have also presented a case of aggressive KHE of the left temporomastoid region in an 11-year-old boy.

Clinically, KHE presents in various ways. The usual presenting symptom of KHE is often known to be a local mass or swelling of lesions involving skin or soft tissue.¹ However, 2 of 7 cases exhibited the chief complaint of cranial nerve palsy in previous reports on intracranial or skull base KHE, as in our patient. His facial palsy preceded local swelling of the retroauricular region, therefore cranial nerve palsy may aid prompt recognition of intracranial or skull base KHE, as other tumors. In addition, 46% of the patients with KHE who tend to be younger than the overall group, have been reported to be associated with KMS, particularly in the extremities and retroperitoneum.^{1,3,4} In previous reports on intracranial or skull base KHE, only 2 infant cases of a 1-year-old girl and a 4-month-old girl were associated with KMS. The incidences of associated KMS in intracranial or skull base KHE may be rare owing to its location, size, and its onset in adolescents and adults.

The mainstay of treatment for KHE is surgical resection, but the modalities of treatment, including surgery, vascular embolization, chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy, are variable, depending on resectability, disease extent, and disease location.^{1,6,11} When complete surgical resection is very difficult, such as in the head and neck, medical treatment with steroids, interferon, or vincristine has been recommended. Conversely, vascular embolization or radiotherapy has not been used routinely because of technical difficulty or secondary malignancy in children, respectively.^{5,12,13} The first line of treatment with steroids has been reported to be successful in only 10% of all cases and the second line of treatment with interferon in only 50% to 60% of cases.⁵ Also, vincristine used as a third-line agent has been reported to be effective.¹³ However, these agents are believed to be effective only in typical KHE of intermediate behavior.¹³ At first, our patient was treated with steroids for chronic otitis media misdiagnosed, therefore we decided to administer

immunotherapy with rIL-2, which is a standard therapy for malignant vascular tumors in Japan, but this treatment was not effective. We believed that our patient needed aggressive treatment because he had distant metastases at the time of diagnosis, and KHE in our patient was progressive in the disease process. Then, his treatment was changed to the administration of paclitaxel-based chemotherapy for the progressive malignancy of KHE, resulting in reduction of the volume of primary tumor and lung metastatic lesions.

Paclitaxel is a semisynthetic taxane that interferes with mitotic spindles, inhibits the depolymerization of microtubules, and blocks the mitotic cell cycle. This has produced good responses in the treatment of adult patients with angiosarcoma, particularly in chemotherapy with doxorubicin.¹⁴⁻¹⁷ In addition, clinical benefit and good tolerance of paclitaxel have been reported only for refractory solid tumors, brain tumors, or leukemia in children.¹⁸⁻²¹ To the best of our knowledge, this is the first report to describe paclitaxel-based chemotherapy in the treatment of aggressive KHE. This chemotherapy in our patient was so effective that the volume of primary tumor and metastatic lung lesions was reduced. However, its efficacy was transient and could not prevent progression of the disease.

CONCLUSION

We presented a pediatric case with KHE of the temporomastoid region in which the patient was provided transient benefit with paclitaxel-based chemotherapy. Our patient illustrates that paclitaxel in the treatment of KHE may be effective, and new therapeutic strategies including paclitaxel for KHE, particularly aggressive KHE in the head and neck, need to be investigated in further studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by Health and Labor Sciences Research Grants of Research on Measures for Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare.

REFERENCES

1. Fernández Y, Bernabeu-Wittel M, García-Morillo JS. Kaposiform hemangioendothelioma. *Eur J Intern Med* 2009;20:106-113.
2. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:321-328.
3. Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, Stoler MH, Folpe AL, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:559-568.