

4. DeFatta RJ, Verret DJ, Adelson RT, Gomez A, Myers LL. Kaposiform hemangioendothelioma: case report and literature review. *Laryngoscope* 2005;115:1789-1792.
5. O'Regan GM, Irvine AD, Yao N, et al. Mediastinal and neck kaposiform hemangioendothelioma: report of three cases. *Pediatr Dermatol* 2009;26:331-337.
6. Mukerji SS, Osborn AJ, Roberts J, Valdez TA. Kaposiform hemangioendothelioma (with Kasabach Merritt syndrome) of the head and neck: case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;3:1474-1476.
7. Lalaji TA, Haller JO, Burgess RJ. A case of head and neck kaposiform hemangioendothelioma simulating a malignancy on imaging. *Pediatr Radiol* 2001;31:876-878.
8. Hardisson D, Prim MP, De Diego JI, Patrón M, Escribano A, Rabanal I. Kaposiform hemangioendothelioma of the external auditory canal in an adult. *Head Neck* 2002;24:614-617.
9. Birchler MT, Schmid S, Holzmann D, Stallmach T, Gysin C. Kaposiform hemangioendothelioma arising in the ethmoid sinus of an 8-year-old girl with severe epistaxis. *Head Neck* 2006;28:761-764.
10. Chang JM, Kwon BJ, Han MH, Kang HS, Chang KH. Kaposiform hemangioendothelioma arising from the internal auditory canal. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:931-933.
11. Cho WS, Kim SK, Park SH, Cho BK. Intracranial kaposiform hemangioendothelioma: proposal of a new malignant variant. *J Neurosurg Pediatr* 2009;3:147-150.
12. Lee CH, Jaw TS, Yang SF, Wu DK. Kaposiform hemangioendothelioma arising from the maxillary sinus: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2010;26:154-157.
13. Fahrtafash F, McCahon E, Arbuckle S. Successful treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:506-510.
14. Scholsem M, Raket D, Flandroy P, Scirot R, Deprez M. Primary temporal bone angiosarcoma: a case report. *J Neurooncol* 2005;75:121-125.
15. Mathew P, Vakar-Lopez F, Troncoco P. Protracted remission of metastatic epithelioid angiosarcoma with weekly infusion of doxorubicin, paclitaxel, and cisplatin. *Lancet Oncol* 2006;7:92-93.
16. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999;86:2034-2037.
17. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008;26:5269-5274.
18. Hurwitz CA, Relling MV, Weitman SD, et al. Phase I trial of paclitaxel in children with refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:2324-2329.
19. Woo MH, Relling MV, Sonnichsen DS, et al. Phase I targeted systemic exposure study of paclitaxel in children with refractory acute leukemias. *Clin Cancer Res* 1999;5:543-549.
20. Hurwitz CA, Strauss LC, Kepner J, et al. Paclitaxel for the treatment of progressive or recurrent childhood brain tumors: a pediatric oncology phase II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:277-281.
21. Hayashi RJ, Blaney S, Sullivan J, Weitman S, Vietti T, Bernstein ML; Pediatric Oncology Group study. Phase I study of paclitaxel administered twice weekly to children with refractory solid tumors: a pediatric oncology group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:539-542.

## Propranolol as an Alternative Treatment Option for Pediatric Lymphatic Malformation

Michio Ozeki,<sup>1</sup> Kaori Kanda,<sup>1</sup> Norio Kawamoto,<sup>1</sup> Hidenori Ohnishi,<sup>1</sup>  
Akihiro Fujino,<sup>2</sup> Masahiro Hirayama,<sup>3</sup> Zenichiro Kato,<sup>1</sup> Eiichi Azuma,<sup>3</sup>  
Toshiyuki Fukao<sup>1</sup> and Naomi Kondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu City, Gifu, Japan

<sup>2</sup>Department of Pediatric Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department 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  $1,000 \times g$  for 30 minutes. Plasma was separated, aliquoted, and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  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  $\pm$  SE:  $3.9 \pm 0.7$  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).

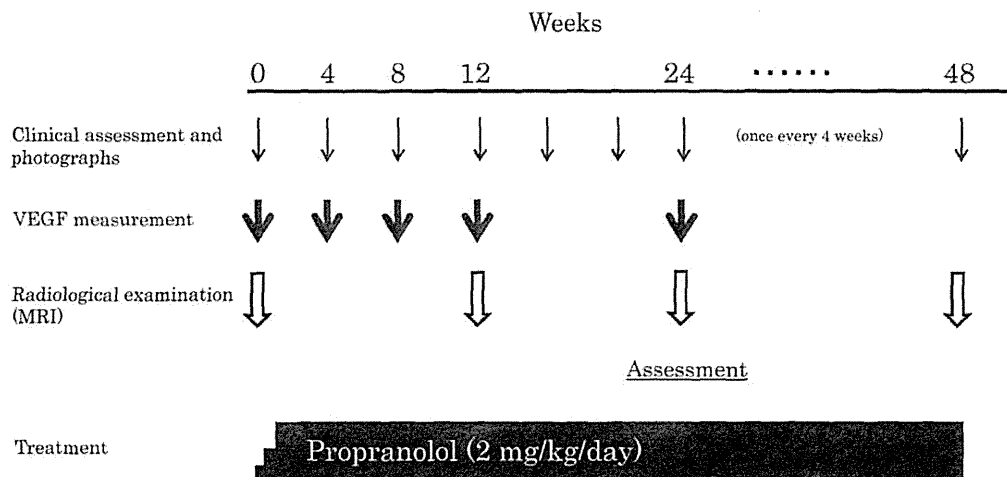


Fig. 1. Study protocol.

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  $\pm$  SE: 6.7  $\pm$  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

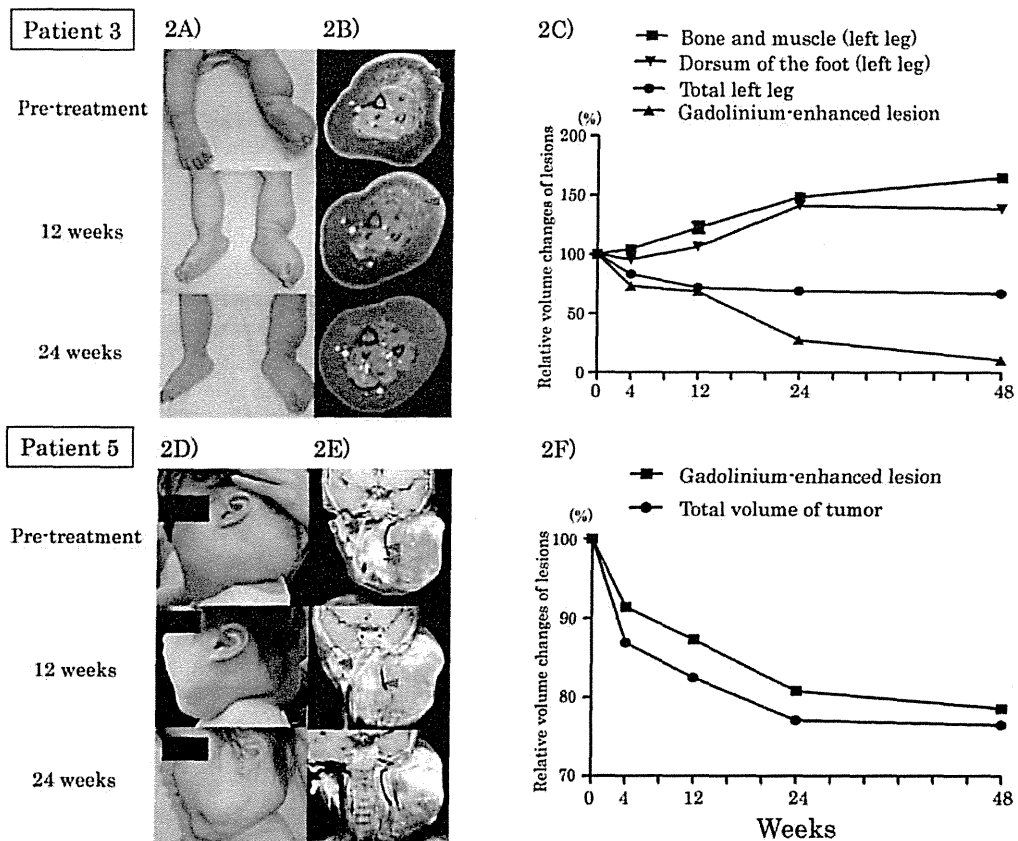


Fig. 2. Photographic documentation, gadolinium-enhanced MRI, and relative volume changes of lesions in patients 3 and 5. (A, B) Clinical photograph and enhanced MRI pre-treatment, and at 4, 8, 12, and 24 weeks in patient 3. The red arrowheads indicate the MR gadolinium-enhanced lesion. (C) Relative volume 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

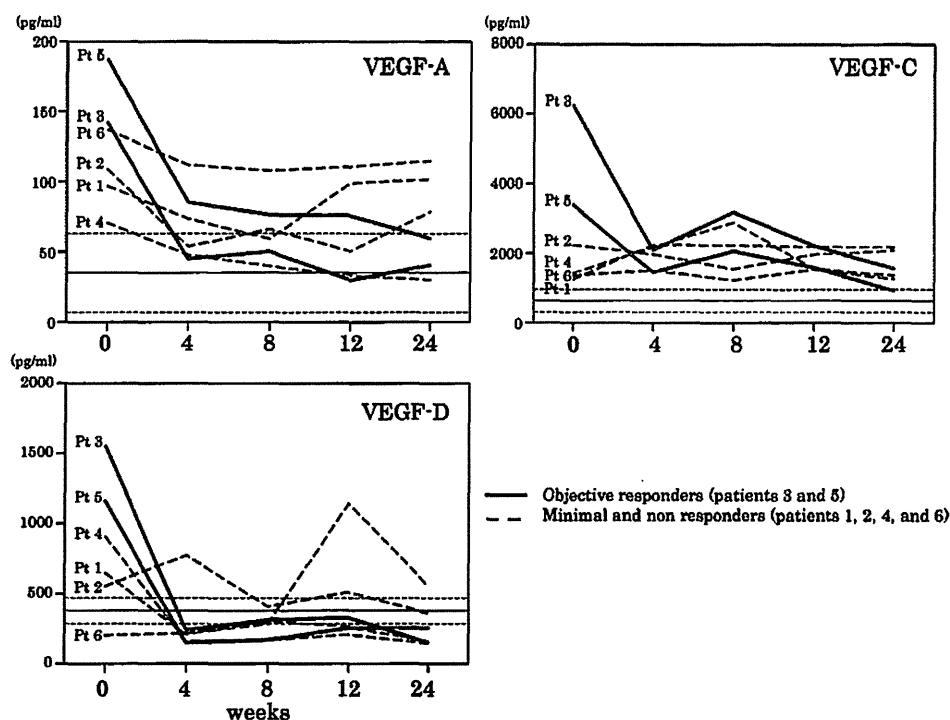


Fig. 3. Plasma VEGF levels in LM patients during treatment. Each graph shows the plasma levels of VEGF family members (VEGF-A, C and D) during treatment. The horizontal axis represents the time after treatment (weeks). The red solid horizontal lines indicate the mean level of VEGFs in pediatric healthy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

原 著

## 集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の2例

国立成育医療研究センター病院集中治療科<sup>1)</sup>, 同 外科<sup>2)</sup>

芳賀 大樹<sup>1)</sup> 問田 千晶<sup>1)</sup> 六車 崇<sup>1)</sup> 藤野 明浩<sup>2)</sup>

### 要 旨

縦隔リンパ管腫症はリンパ管腫が肺や骨、縦隔にびまん性または多発性に発生する予後不良な疾患である。我々は集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の2症例を経験した。縦隔リンパ管腫症は多彩かつ非特異的な症状を呈するため、診断が困難とされるが、画像所見および乳糜胸の合併から縦隔リンパ管腫症を疑い、病理組織診断にて確定診断し、特異的治療を開始した。2症例とも大量胸水貯留、リンパ管腫の肺実質浸潤による呼吸障害および重篤な合併症を呈したため、厳重な集中治療管理を要した。小児リンパ管腫症の急性期治療においては、特異的治療に加え、呼吸循環を含めた集中治療管理が不可欠である。

キーワード：小児集中治療、大量胸水、骨透亮像、乳糜胸

### はじめに

リンパ管腫症は非常に稀な疾患であり、リンパ管腫が肺や骨、縦隔、肝臓、脾臓、軟部組織等にびまん性または多発性に発生することを特徴とする<sup>1)</sup>。小児縦隔リンパ管腫症は胸水貯留による呼吸不全、リンパ管腫による肺実質障害を呈し、死亡率が高いとされる<sup>2)</sup>。今回、我々は集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の2症例を経験したので報告する。

### 症 例

【症例1】9歳 女児

【主訴】呼吸苦

【既往歴】なし

【現病歴】入院1か月前より易疲労感が出現。呼吸苦が増悪し当院救急外来を受診した。

【来院時現症】体重23kg、身長130cm、呼吸数40/分、SpO<sub>2</sub>80% (room air)、心拍数124/分、収縮期血圧100mmHg、体温36.5℃、Glasgow Coma Scale (以下GCS) E4V5M6。顔色不良。起坐呼吸、陥没呼吸を認め、両側下肺で呼吸音の減弱を認めた。末梢冷感なし。腹部平坦で肝脾触知せず。外表奇形なし。

【来院時検査所見】血液検査：WBC 6,680/mm<sup>3</sup>、Hb 13.8g/dl、Hct 43.2%、PLT 437×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>、CRP ≤0.2mg/dl、T-Bil 0.7mg/dl、AST 32IU/l、ALT 21IU/l、LDH 244IU/l、TP 7.4g/dl、ALB 4.2g/dl、BUN 10.9mg/dl、

CRE 0.37mg/dl、Na 138mEq/l、K 4.7mEq/l、Cl 103mEq/l、PT-INR 1.06、APTT 26.6秒。胸部単純X線写真：両側大量胸水あり (図1A)。

【集中治療室入院までの経過】大量胸水貯留による呼吸不全に対し、緊急で気管挿管のうえ両側に胸腔ドレーンを留置した。麻酔導入時に換気不良となり、気管挿管後は最大吸気圧30cmH<sub>2</sub>O、呼気終末陽圧8cmH<sub>2</sub>O、吸入器酸素濃度0.8と高い呼吸器条件を要した。両側胸腔ドレーンより400mlずつ乳糜胸水を排液したところで呼吸状態が改善し、気管挿管下に集中治療室 (Intensive Care Unit；以下ICU) へ入室した。

【入院後経過 (図2)】入室時、縦隔気腫と気胸の合併により呼吸状態が悪化し、両側に胸腔ドレーンを追加した。胸水の産生量が多く、1時間に約1Lの大量胸水の排液を認め、循環血液量減少性ショックを呈したため、晶質液および血液製剤800ml/hrで投与を開始した。大量輸液、輸血を行うもショックから離脱できず、カテコラミン投与を要した (図2上)。大量胸水排液により、免疫グロブリン、凝固因子などの蛋白の喪失があり、適宜補充を要した。同時に胸水貯留の原因検索を進めた。胸水の性状と検査所見から乳糜胸と診断し、オクトレオチド、絶食と中心静脈栄養を開始した。培養検査、胸水細胞診、免疫学的検査より、感染、悪性疾患及び膠原病は否定した。胸腹部CT検査にて第3から12胸椎に骨透亮像および大動脈周囲縦隔間質の肥厚を認め (図1B、C)、乳糜胸の所見と合わせて、リンパ管腫症/Gorham-Stout症候群を疑った。入院5日目、椎体からの検体採取も視野に入れ、左開胸にて生検を行った。臓側胸膜からの病理組織診断 (図3A)にて、リンパ管腫と確定診断し、局所的な骨組織の進行性溶解と合わせて縦隔リンパ管腫症/Gorham-Stout症

(平成24年10月3日受付)(平成25年4月13日受理)

別刷請求先：(〒157-8535) 世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療研究センター病院集中治療科

芳賀 大樹

E-mail: haga-t@ncchd.go.jp



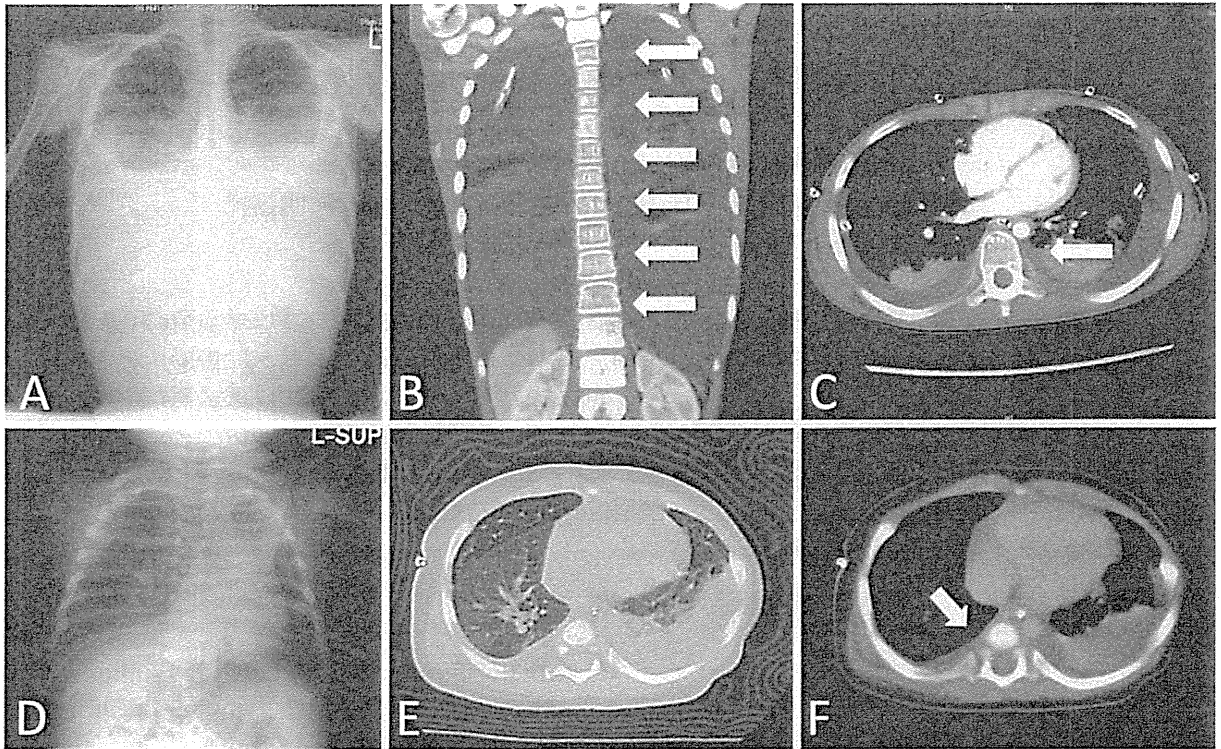


図1 症例1画像検査 (A, B, C), 症例2画像検査 (D, E, F)

- A: 胸部単純X線 (来院時)
- B, C: 胸部部CT (入院3日目). 両側に大量胸水を認め, 第3から12胸椎まで骨透亮像, および傍椎体, 大動脈周囲にて縦隔軟部組織の肥厚を認める.
- D: 胸部単純X線 (来院時)
- E: 胸部部CT (来院時). 多発性無気肺及び気腫性病変の混在あり, 右優位に胸水貯留を認める.
- F: 胸部部CT (入院3日目). 食道や大動脈周囲にて縦隔軟部組織の肥厚を認める.

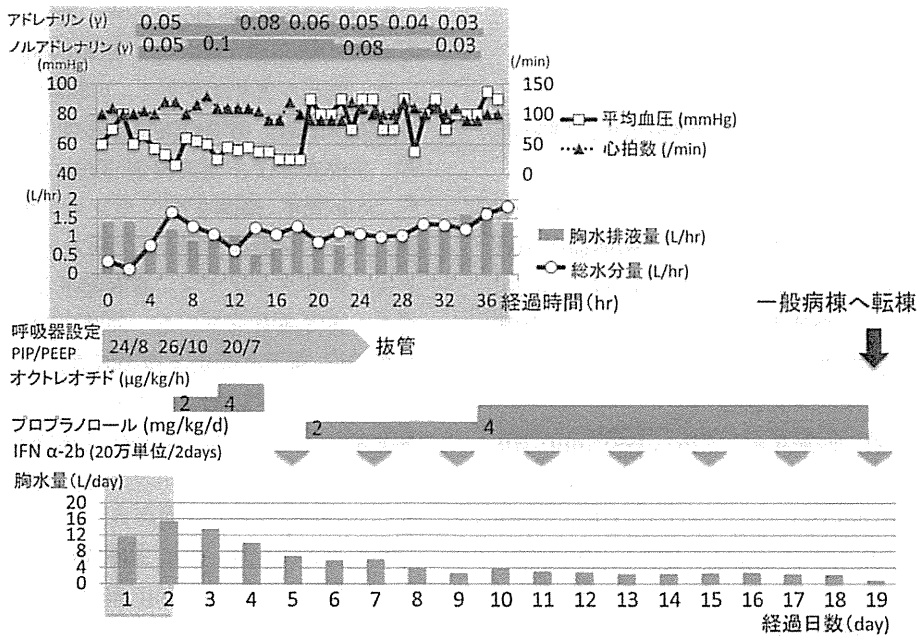


図2 症例1入院後経過  
 上: 急性期 (入室から38時間後)  
 下: ICU入院経過 (入室からICU退室まで)

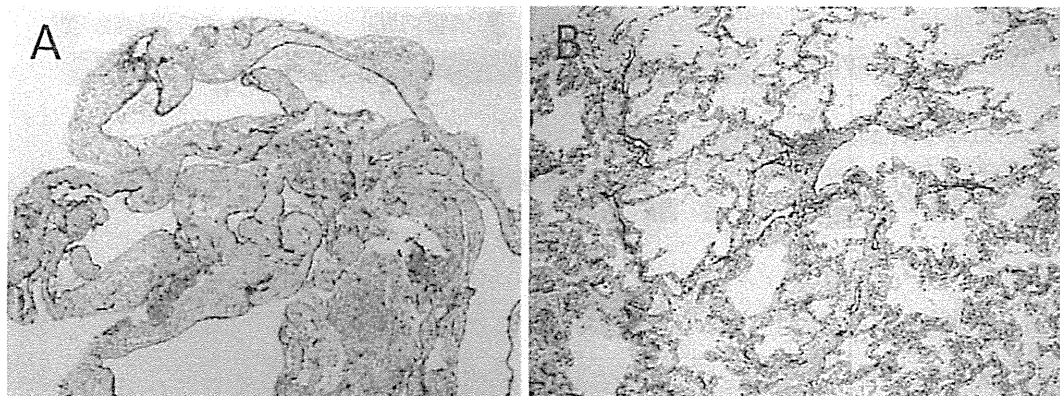


図3 病理組織画像

- A：症例1病理組織画像（D2-40染色：臓側胸膜）。内皮に覆われた拡張した管腔様構造を認め、その管腔は一層のD2-40染色内皮に覆われている。不規則に拡張したリンパ管の増生を認める。
- B：症例2病理組織画像（D2-40染色：左肺）。内皮に覆われた拡張した管腔様構造を認め、その管腔は一層のD2-40染色内皮に覆われている。不規則に拡張したリンパ管の増生を認める。

候群と診断した。リンパ管腫症に対する特異的治療としてインターフェロン $\alpha$ -2b（Interferon $\alpha$ -2b；以下IFN $\alpha$ -2b）、プロプラノロールを開始した。1日15Lも認めた胸水排液は、1日2Lまで減少した。入院19日目に一般病棟へ転棟した。転棟後、胸膜剥皮術、OK-432による胸膜癒着術、ステロイドパルス療法を施行するも、1日1Lの胸水排液は継続している。リンパ管腫の骨浸潤に対して、ビタミンD製剤、パミドロン酸二ナトリウム投与を行っている。

【症例2】2か月 男児

【主訴】努力呼吸

【既往歴】37週6日、3,095gで出生。周産期異常なし。

【現病歴】生後1か月より努力呼吸を認め、前医へ入院。胸部CT検査で両側胸水、多発性無気肺および気腫性病変を認め、精査治療目的に当院へ転院した。

【来院時現症】体重5kg、身長64cm、呼吸数40回/分、SpO<sub>2</sub>100%（酸素マスク6L/min）、心拍数140/分、血圧82/42mmHg、体温37.3℃、GCS E4V5M6。陥没呼吸を認め、右肺底部で呼吸音の減弱あり。

【来院時検査所見】血液検査：WBC 5,140/mm<sup>3</sup>、Hb 10.1g/dl、Hct 31.3%、PLT 357×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>、CRP ≤0.2 mg/dl、T-Bil 0.74mg/dl、AST 50IU/l、ALT 28IU/l、LDH 276IU/l、BUN 6.4mg/dl、CRE 0.17mg/dl、Na 142 mEq/l、K 4.8mEq/l、Cl 108mEq/l、PT-INR 1.07、APTT 27.6秒。胸部単純X線（図1D）、胸部CT検査（図1E）：多発性無気肺及び気腫性病変の混在あり。右優位に胸水貯留あり。

【入院後経過（図4）】呼吸数40回/分の多呼吸および陥没呼吸を認め、酸素投与を開始した。入院2日目、胸水貯留による呼吸状態の悪化を認め、胸腔ドレーン

を留置した。胸腔ドレーンにより呼吸窮迫は著明に改善した。同時に胸水貯留の原因検索も進めた。胸水の性状と検査所見から乳糜胸と診断し、オクトレオチドおよび中鎖脂肪酸を含む食事療法を開始した。培養検査、胸水細胞診、免疫学的検査より、感染、悪性疾患および膠原病は否定した。入院3日目に施行した胸部CT検査にて、食道や大動脈周囲の縦隔後部の低吸収域を認めた（図1F）。乳糜胸と胸部CT検査の所見よりリンパ管腫症を疑った。胸水排液は1日200mlで継続するも、ドレーン留置下では、酸素需要なく呼吸状態は安定していた。入院6日目に、心拍数190/分、血圧92/46mmHg、体温38.8℃、網状チアノーゼ、毛細血管再充満時間3秒以上と敗血症性ショックの状態となった。気管挿管、人工呼吸管理を開始し、広域抗生剤（メロペネム、バンコマイシン）の投与、輸液および輸血180ml/kgの投与およびカテコラミン投与を行い、状態は安定した。両側の胸水貯留の悪化に対し、胸腔ドレーンの追加を行い、酸素化換気の改善を認めた。また、乳糜胸に対しオクトレオチド投与を継続し、経腸栄養中止およびステロイド投与を開始した。大量胸水排液により、免疫グロブリン、凝固因子などの蛋白喪失があり、適宜補充を要した。確定診断には至っていないが、開胸生検に耐えうる状態ではなく、確定診断に先行し、胸部リンパ管腫症に対する特異的治療としてプロプラノロール投与を開始した。その後も胸水排液は1日300～500ml程度で継続した。またリンパ管腫の肺実質障害により、人工呼吸器からの離脱は困難であり、入院42日目で気管切開を行った。入院63日目に一般病棟へ転棟した。入院83日目に、開胸下の生検に耐えうる呼吸状態に改善したため、開胸にて縦

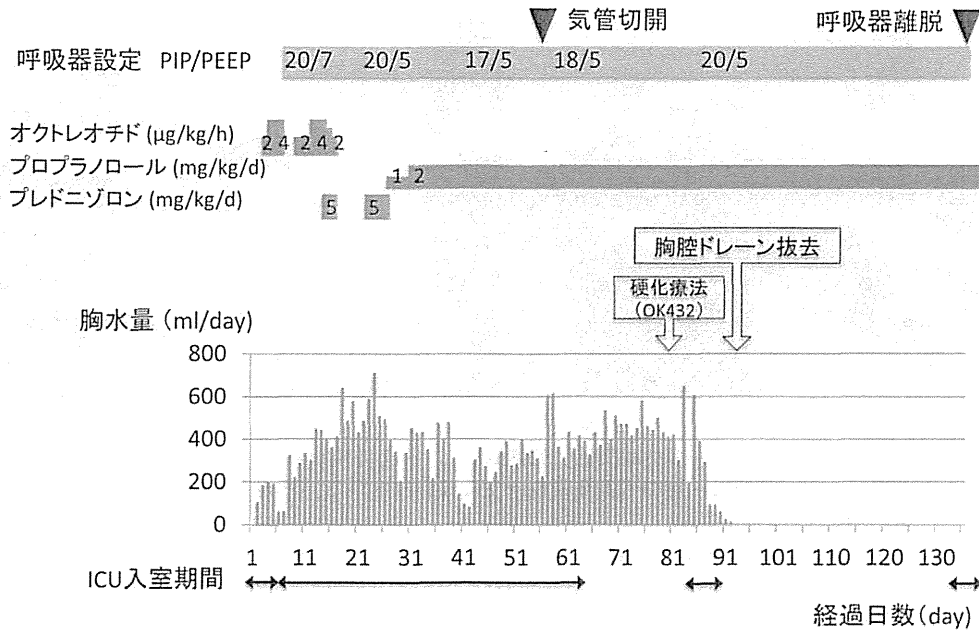


図4 症例2入院後経過

表1

	症例1	症例2
発症年齢	9歳	2か月
性別	女	男
初発症状	呼吸障害	呼吸障害
病変部位	胸膜, 縦隔後部 (大動脈周囲), 骨 (第3~12胸椎)	胸膜, 縦隔後部 (食道, 大動脈周囲), 肺
病理所見	不規則に拡張したリンパ管の増生	不規則に拡張したリンパ管の増生
特異的治療	プロプラノロール, 胸膜癒着術 (OK-432), 胸膜剝皮術, IFN $\alpha$ -2b, ステロイドパルス療法	プロプラノロール, 胸膜癒着術 (OK-432), 胸膜剝皮術

隔, 臓側胸膜の生検を行った. 同時に胸膜剝皮術, OK-432による胸膜癒着術を施行した. 病理組織診断 (図3B)にてリンパ管腫と確定診断し, 縦隔リンパ管腫症と診断した. 胸膜癒着術施行後, 胸水量は激減し, 入院93日目に胸腔ドレーンを抜去した. 入院135日目に人工呼吸器から離脱し, 現在在宅管理に向けた調整を行っている.

考 察

リンパ管腫症は, 胎生20週未満でのリンパ管発達の先天異常が原因とされ, 性差はなく, 乳児期から学童期の小児に好発し, 非常に稀な疾患である. リンパ管腫は局所的なリンパ管の嚢胞状拡張を中心とした限局された病変であるのに対し, リンパ管腫症はびまん性または多発性に増殖し, 骨, 肺, 肝臓, 脾臓, 縦隔, その他臓器, 周囲軟部組織に浸潤し進行する疾患である<sup>1)</sup>. リンパ管腫自体は病理学的に良性であるが, 隣接する構造物に侵入または圧排する悪性様の性質を示すことがある<sup>3)</sup>. また拡張, 増生したリンパ管あるいは血

管による骨組織の進行性融解は Gorham-Stout 症候群の疾患概念にも含まれる<sup>4)</sup>. 縦隔リンパ管腫症の主な症状は, 慢性咳嗽, 喘鳴, 息切れなどであり, 乳糜胸を伴うことが多いとされるが, 症状および画像所見が非特異的かつ多彩であり, リンパ管腫症の診断は困難とされる<sup>1)</sup>. 画像所見としては, 縦隔軟部組織, 胸膜/葉間のびまん性肥厚や骨透亮像を認め, これらの所見に乳糜が共存する場合はリンパ管腫症を疑う所見とされる<sup>15)</sup>. 確定診断は病理組織診断によりなされる. 今回の2症例とも乳糜胸を認めた. 病歴, 身体所見, 細菌培養検査, 胸水細胞診, 免疫学的/生化学的諸検査より外傷性, 感染性, 悪性疾患, 肝硬変, 膠原病等を否定し, リンパ管腫症を含めたリンパ系疾患や特発性の可能性が示唆された. また胸部CT検査にて症例1では縦隔の肥厚と骨透亮像, 症例2では縦隔の肥厚を認め, 乳糜胸との共存からリンパ管腫症を疑い, 2例とも病理組織診断にてリンパ管腫と確定診断し, 縦隔リンパ管腫症の診断に至った (表1).

小児の縦隔リンパ管腫症は, 大量胸水貯留による呼

吸障害、リンパ管腫の肺実質への浸潤等により、死亡率39%との報告があり予後不良である<sup>2)</sup>。そのため、救命のためには、リンパ管腫症を診断し、特異的治療を開始することに加え、急性増悪時には救命のため集中治療管理を行うことが重要である。リンパ管腫症の特異的治療としてIFN $\alpha$ -2b<sup>6)</sup>やプロプラノロール<sup>7)</sup>、ステロイド<sup>8)</sup>、シロリムス<sup>9)</sup>などの薬物治療、OK-432などを用いた胸膜癒着術、放射線療法が有効であったとする報告がある。外科的切除は正常組織との分離が困難で高率に再発するとされる<sup>1)</sup>。乳糜胸が合併する場合は、絶食と中心静脈栄養、低脂肪・中鎖脂肪酸を含んだ食事療法、オクトレオチドによる薬物療法を行う<sup>10)</sup>。また乳糜にはリンパ球や免疫グロブリンが豊富に含まれているため、乳糜の喪失により、感染のリスクが高まるとされ、喪失した免疫グロブリンなどを補充し、感染予防に努めることが重要とされる。今回の2症例とも乳糜胸に対し、絶食と中心静脈栄養、およびオクトレオチド投与を行ったが、治療効果は明らかではなかった。またリンパ管腫症に対する特異的治療としては、症例1ではIFN $\alpha$ -2b、プロプラノロールを開始し、胸膜切除やOK-432による胸膜癒着術、ステロイドパルス療法を行った。急性期の超大量胸水からは脱したが、依然として1日1L前後のドレーン排液を認めており、治療に難渋している。症例2では、状態が不安定であり、開胸生検に耐えうる状態ではなかったため、確定診断前に特異的治療を開始する必要があった。プロプラノロール投与に続き、OK-432による胸膜癒着術を施行し、治療効果を得た。本症例のように重篤な合併症等により、開胸生検にて確定診断をつけることが困難な場合には、確定診断前に特異的治療を開始せざるを得ない。小児では、成人に比して機能的残気量が少なく、酸素予備能が低いため呼吸不全を呈した場合、より迅速な対応が必要となる。縦隔リンパ管腫症では、大量胸水の貯留およびリンパ管腫による浸潤、圧排による肺実質障害が関与して呼吸不全を呈するため、胸水ドレナージのみでは改善しない場合があり、気管挿管のうえで人工呼吸管理を要することが多い。今回の2症例とも気管挿管、人工呼吸管理、胸腔ドレナージを要した。症例1では、気胸、縦隔気腫、循環血液量減少性ショック、症例2では敗血症性ショックを合併し、呼吸循環をはじめとし、多彩な病態に対する迅速な対応が必要であった。小児の縦隔リンパ管腫

症においては、小児重症患者の集中治療管理に長けた施設での治療が望ましいと考える。

## 結 語

集中治療を要した縦隔リンパ管腫症2症例につき報告した。リンパ管腫症は死亡率が高く、現時点で有効な治療法は確立していない。救命のためには、様々な特異的治療を行うとともに、呼吸循環を含めた集中治療管理が不可欠である。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Faul JL, Berry GJ, Colby TV, et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1037-1046.
- 2) Alvarez OA, Kjellin I, Zuppan CW. Thoracic Lymphangiomatosis in a Child. *J Pediatr Haematol Oncol* 2004; 26: 136-141.
- 3) Huaranga AJ, Chittari LM, Herzog CE, et al. Pleuro-Pulmonary Lymphangiomatosis: Malignant Behavior Of A Benign Disease. *The Internet Journal of Pulmonary Medicine* 2005; 5.
- 4) Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangioma-tosis. *J Bone Joint Surg Am* 1955; 37-A: 985-1004.
- 5) Yekeler E, Dursun M, Yildirim A, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis: imaging findings. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11: 31-34.
- 6) Laverdiere C, David M, Dubois J, et al. Improvement of disseminated lymphangiomatosis with recombinant interferon therapy. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 321-324.
- 7) Ozeki M, Fukao T, Kondo N, et al. Propranolol for Intractable Diffuse Lymphangiomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1380-1382.
- 8) Sires BS, Goins CR, Anderson RL, et al. Systemic corticosteroid use in orbital lymphangioma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011; 17: 85-90.
- 9) Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. *Laryngoscope* 2011; 121: 1851-1854.
- 10) Buttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in children: guidelines for diagnosis and management. *Chest* 1999; 116: 682-687.

## Two Cases of Mediastinal Lymphangiomas That Required Intensive Care Management

Taiki Haga<sup>1)</sup>, Chiaki Toida<sup>1)</sup>, Takashi Muguruma<sup>1)</sup> and Akihiro Fujino<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Department of Intensive Care Medicine, National Center for Child Health and Development<sup>2)</sup>Department of Surgery, National Center for Child Health and Development

Mediastinal lymphangiomas are diseases with a poor prognosis in which lymphangiomas occur diffusely or at multiple sites in the lung, bone, and mediastinum. We encountered 2 cases of thoracic lymphangiomas that required intensive care management. It is difficult to diagnose mediastinal lymphangiomas because of the diverse and ambiguous symptoms and findings from imaging. In the presented cases, however, thoracic lymphangiomas were suspected from imaging findings as well as from a complication of chylothorax. A definitive diagnosis was made from the histopathological results, and specific treatment was commenced. However, both cases exhibited massive pleural effusion and respiratory disorder as well as serious and diverse complications due to lung parenchymatous infiltration of the lymphangiomas, thereby requiring strict intensive care management. In the treatment of lymphangiomas in children at the acute phase, intensive care management including breathing circulation at the acute phase is essential in addition to specific treatment.

---

## 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。治療は一律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、奇形腫などの元来嚢胞を内包する腫瘍性・腫瘍性疾患でどこにでも発生しうるものにと大別される。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<sup>1)~3)</sup>。

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

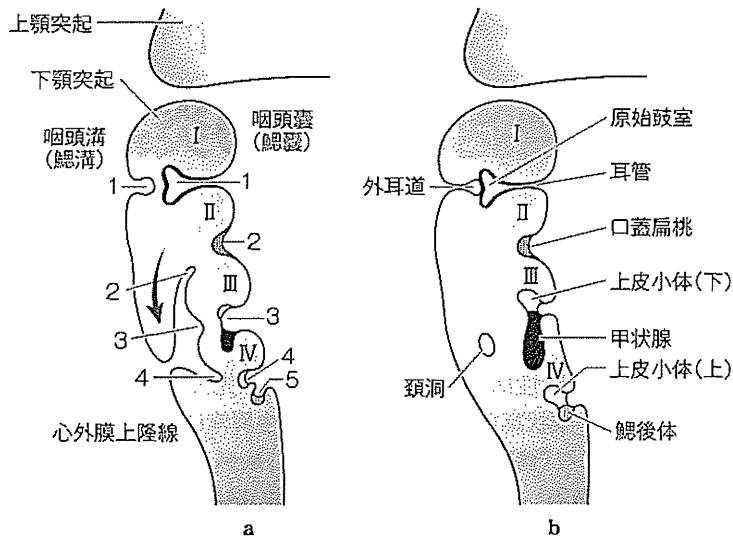


図1 鰓溝と臓器の発生  
(Thomas W Sadler, 2009<sup>12)</sup>より引用)

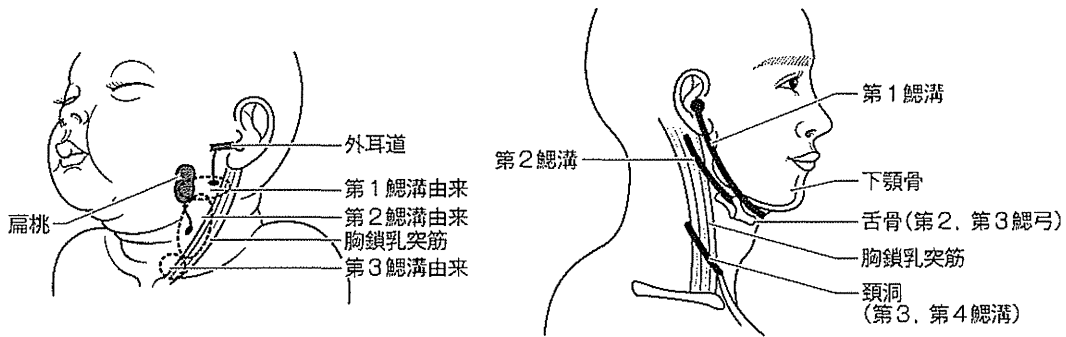


図2 鰓溝由来瘻・嚢胞の位置  
(文献2)13)より引用)

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窩へ開口する<sup>1)2)</sup>(図1, 2)。梨状窩瘻は第3もしくは第4鰓溝由来と考えられ、下咽頭梨状窩に開口する管状構造組織である<sup>1)2)</sup>(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<sup>1)2)</sup>(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、嚢胞状形態を保ったまま周囲を圧排することもあるし、急速

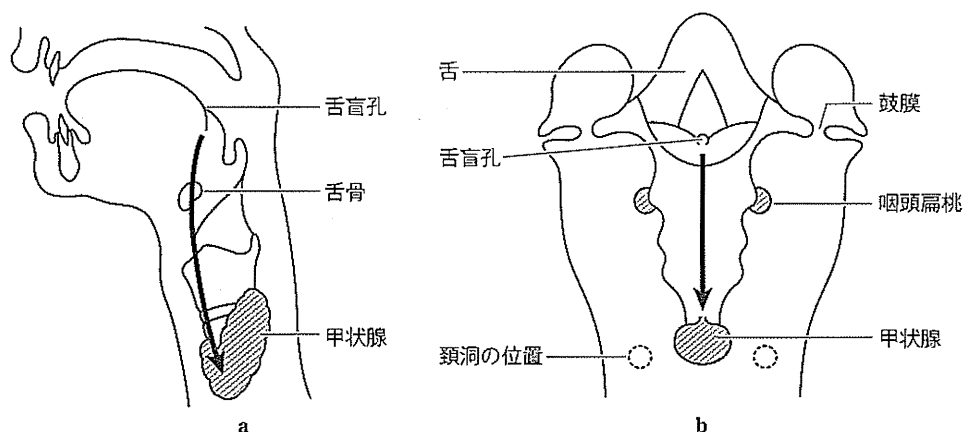


図3 正中頸嚢胞の発生

- 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)

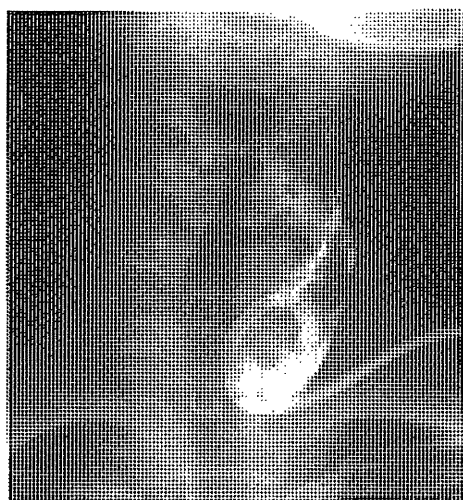


図4 梨状窩膿瘍ドレーン造影

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

強い炎症を伴い急速に増大する有痛性の腫瘍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<sup>2)1)</sup>。

### 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<sup>5)</sup>や内視鏡下に瘻孔を焼灼する方法<sup>6)</sup>が有効であるとする報告もなされている<sup>3)</sup>。

### ⑤. 正中頸嚢胞

正中頸嚢胞は舌骨と関係が強い。甲状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<sup>1)2)</sup>(図3)。咽頭部の瘻孔性疾患のうち正中頸嚢胞が最



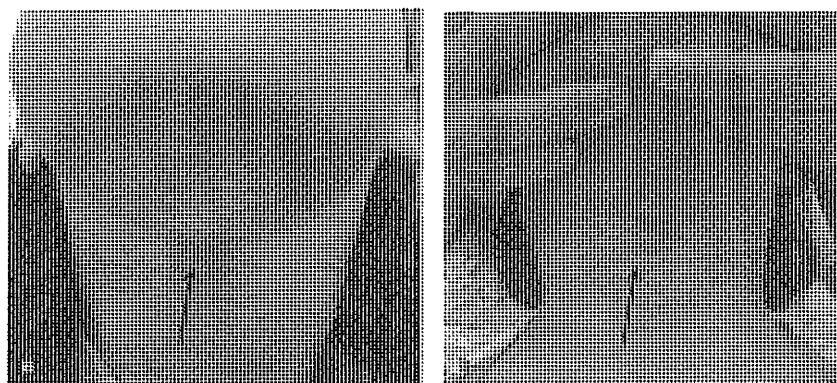


図5 正中頸嚢胞の外観

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。

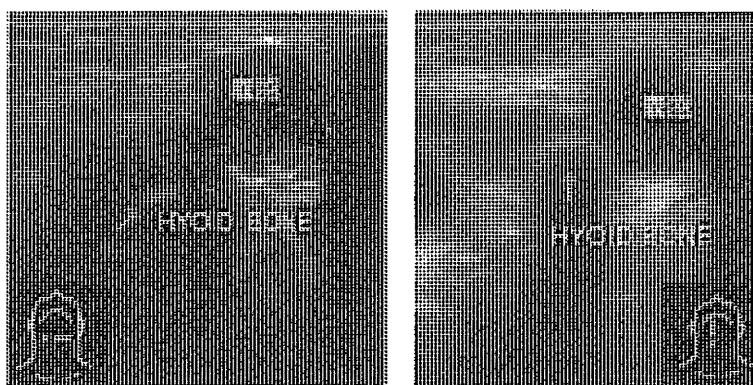


図6 正中頸嚢胞の超音波検査所見

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<sup>7)</sup>。

#### 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<sup>8)9)</sup>。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<sup>27)9)</sup>。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<sup>7)9)</sup>。

## 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<sup>1)2)</sup>（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<sup>10)</sup>。

### 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<sup>10)</sup>。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<sup>10)</sup>（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<sup>3)</sup>。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<sup>10)</sup>。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、瘻孔が長いため胸鎖乳突筋前縁下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<sup>4)</sup>。

### 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

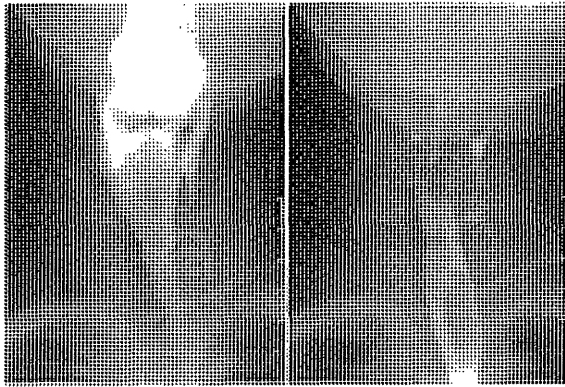


図8 梨状窩瘻 嚥下造影

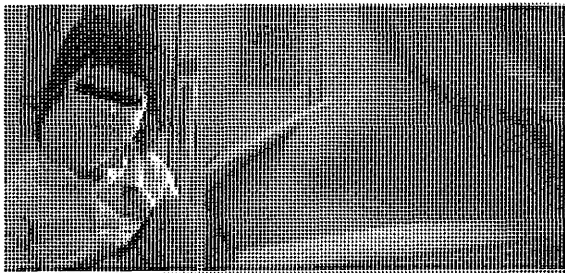


図9 頸部リンパ管腫外観

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<sup>4)6)</sup>。

#### 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<sup>7)</sup>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

### 1. リンパ管腫

小児期に症状を呈する比較的よくみられる頸部の疾患としてリンパ管腫がある。リンパ管腫は大小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

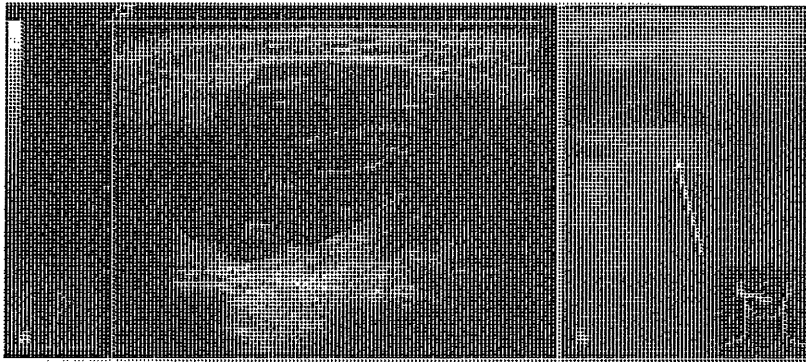


図10 リンパ管腫超音波検査所見

- 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<sup>11)</sup>。

<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