

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Methods

Patients

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

Study protocol

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

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

Laboratory tests for plasma VEGF levels during treatment

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

Statistical analyses

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

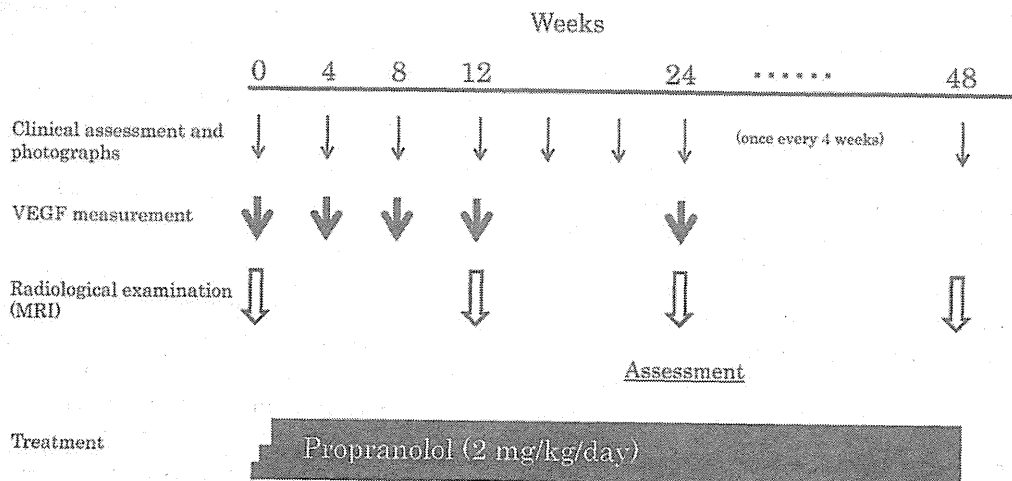


Fig. 1. Study protocol.

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

Results

Patient characteristics are shown in Table 1. All patients were evaluated and treated at our institution between 2010 and 2012. A total of 6 patients (2 boys and 4 girls; age range: 10 months-19 years old; mean \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

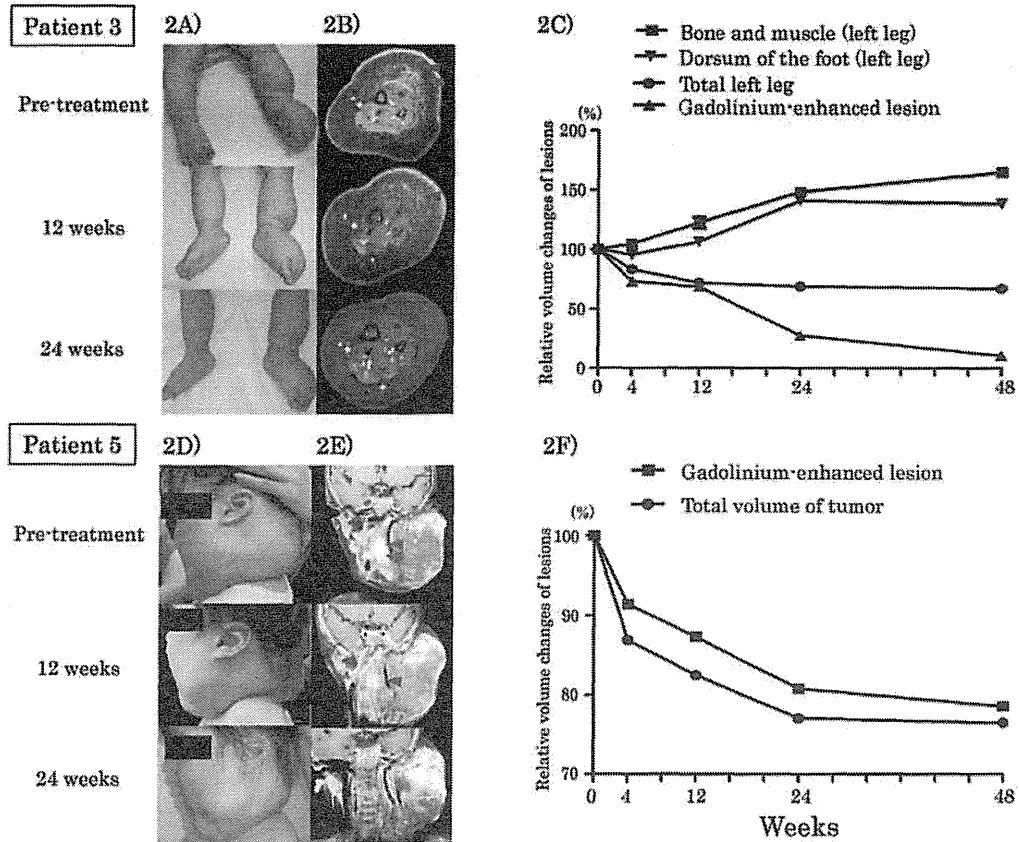


Fig. 2. Photographic documentation, gadolinium-enhanced MRI, and relative volume changes of lesions in patients 3 and 5. (A, B) Clinical photograph and enhanced MRI pre-treatment, and at 4, 8, 12, and 24 weeks in patient 3. The red arrowheads indicate the MR gadolinium-enhanced lesion. (C) Relative volume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

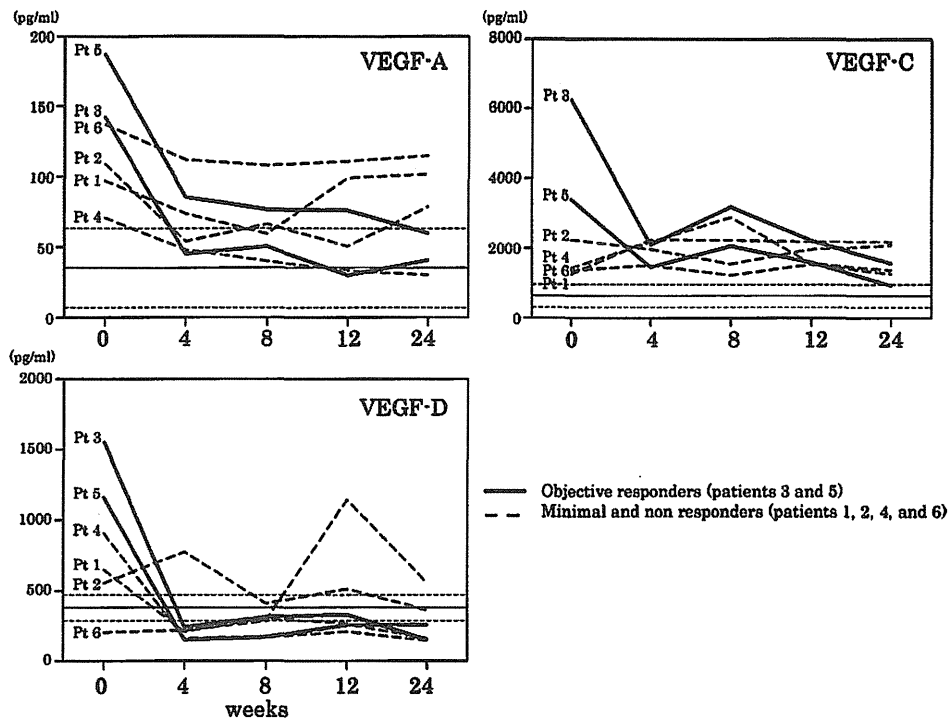


Fig. 3. Plasma VEGF levels in LM patients during treatment. Each graph shows the plasma levels of VEGF family members (VEGF-A, C and D) during treatment. The horizontal axis represents the time after treatment (weeks). The red solid horizontal lines indicate the mean level of VEGFs in pediatric healthy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

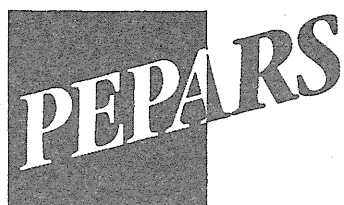
This study was in part supported by Health and Labour Science Research Grants for Research on Intractable Diseases, and by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan. This work was also supported by the Uehara Memorial Foundation.

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. & Taieb, A. (2008) Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.*, **358**, 2649-2651.
- Leboulanger, N., Garel, C., Borde, I.T., Garabedian, E.N. & Denoyelle, F. (2011) Propranolol therapy for hemorrhagic lymphangioma of the tongue. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **137**, 813-815.
- Marler, J.J. & Mulliken, J.B. (2005) Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin. Plast. Surg.*, **32**, 99-116.
- Ozeki, M., Fukao, T. & Kondo, N. (2011) Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N. Engl. J. Med.*, **364**, 1380-1382.
- Peridis, S., Pilgrim, G., Athanasopoulos, I. & Parpounas, K. (2011) A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, **75**, 455-460.
- Sidle, D.M., Maddalozzo, J., Meier, J.D., Cornwell, M., Stellmach, V. & Crawford, S.E. (2005) Altered pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor levels in lymphangioma pathogenesis and clinical recurrence. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **131**, 990-995.
- Storch, C.H. & Hoeger, P.H. (2010) Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br. J. Dermatol.*, **163**, 269-274.
- Wiegand, S., Eivazi, B., Barth, P.J., von Rautenfeld, D.B., Folz, B.J., Mandic, R. & Werner, J.A. (2008) Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Arch.*, **453**, 1-8.



◆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分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) <ul style="list-style-type: none"> Port-wine stain Telangiectasia Angiokeratoma ・ Venous malformation (VM) <ul style="list-style-type: none"> 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や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。

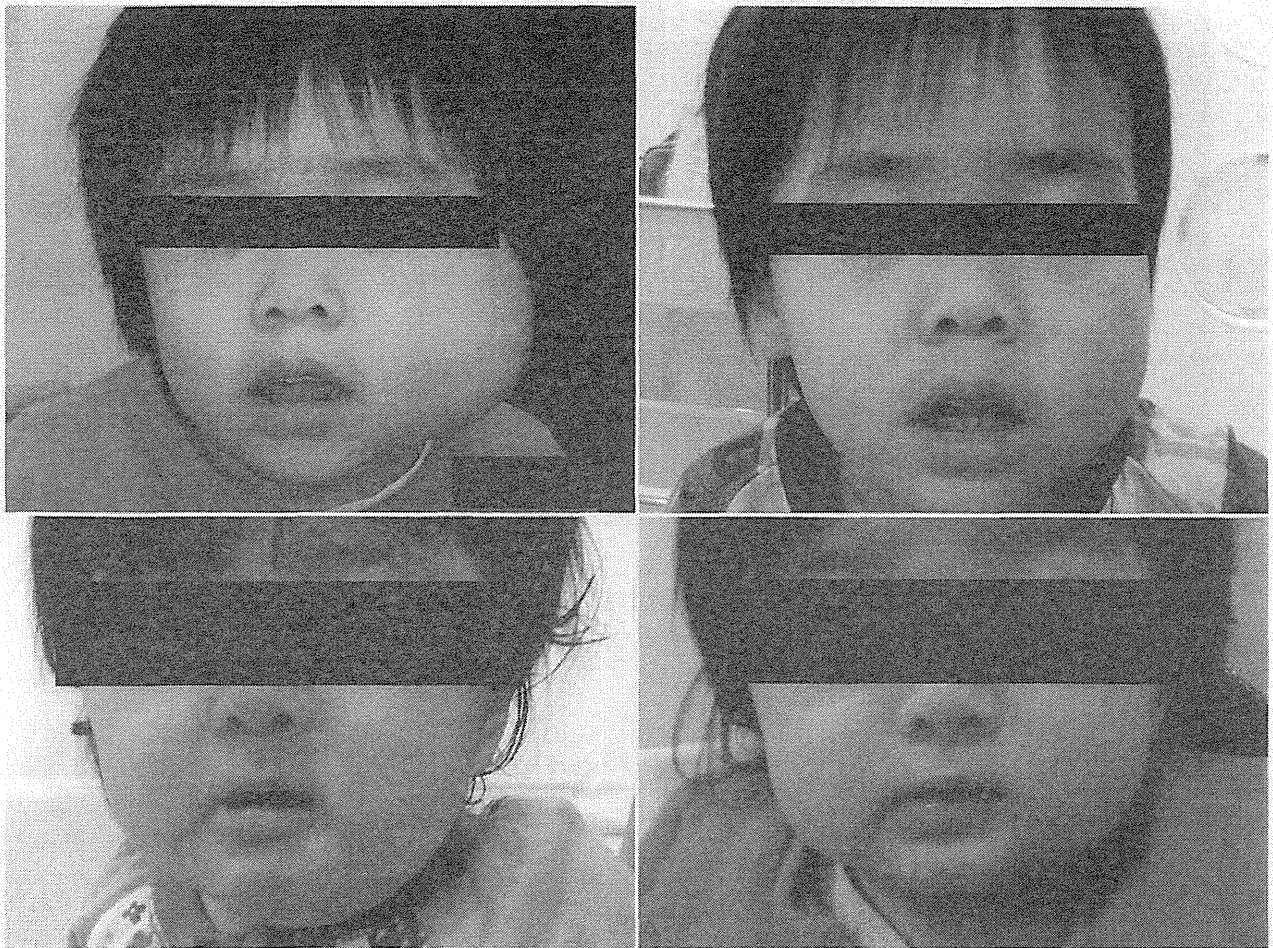


図 1. リンパ管腫硬化療法例
 a, b : 左頬部リンパ管腫 (a : 治療前, b : 治療後半年)
 c, d : 左下顎部リンパ管腫 (c : 治療前, d : 治療後2か月)

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

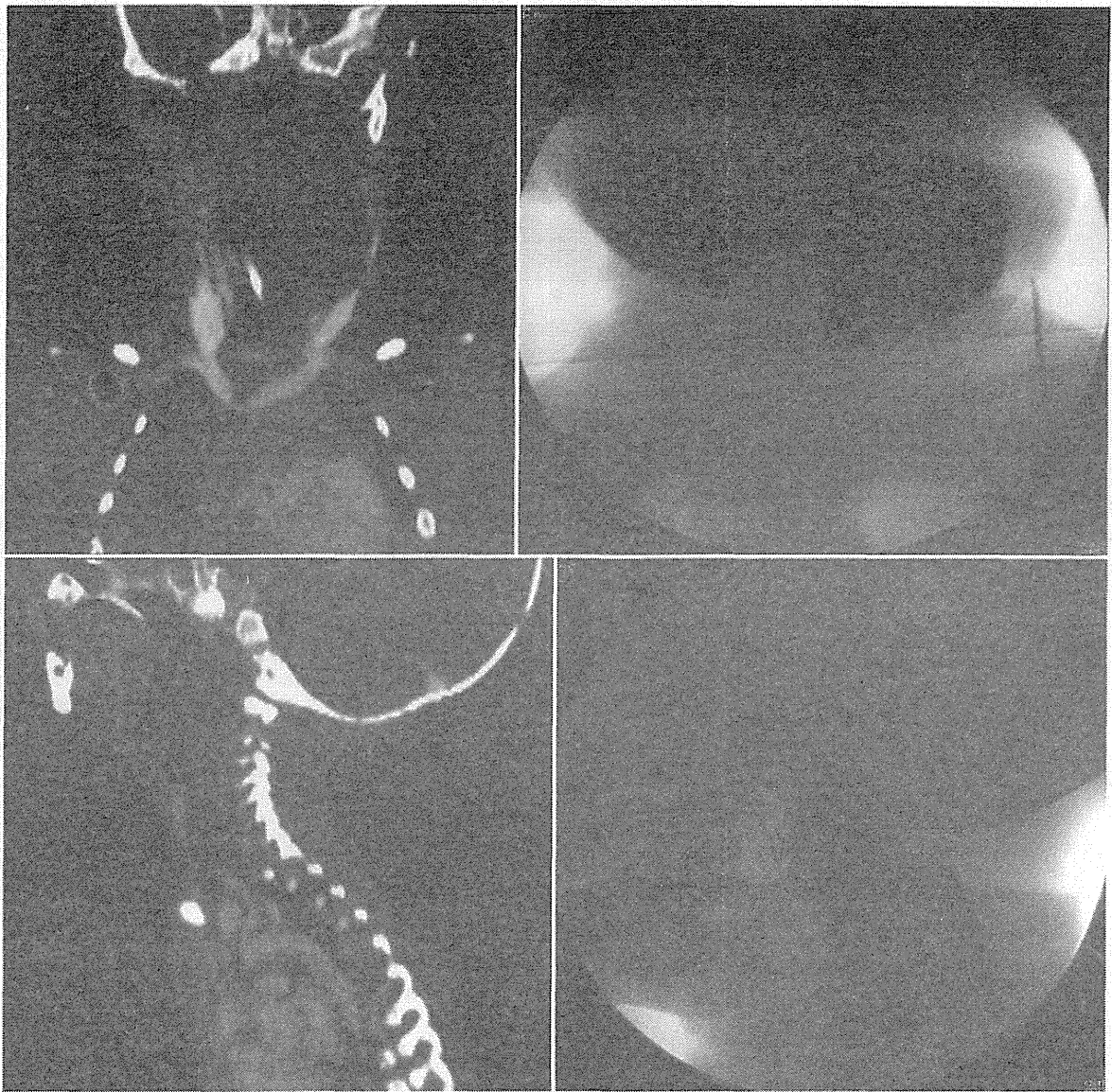


図 2. 透視併用硬化療法

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

など、様々な薬剤が用いられてきた。

日本では現在 OK-432 が第 1 選択である。リンパ管腫に対する硬化療法として保険適応がある。発熱、局所の強い炎症反応 (発赤、腫脹、疼痛) が生じるが、後遺症を残すことなく多くの場合には最終的に病変部を縮小する (図 1)。嚢胞性リンパ管腫には特に効果的であることが知られている^{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、嚢胞穿刺により吸引された量と同じ量を投与することが推奨されている (薬剤添付文書参照)。

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

示があり、現実には不可能の場合もある。実際には同容積の薬液を投与しなくても十分な効果が出る経験されており、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0.3kE/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と認められた方が治療効果は出ると考えられている。

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

B. その他の硬化療法

ブレオマイシン：現在世界中で用いられている抗菌性の抗腫瘍剤である。OK-432と同様に嚢胞性リンパ管腫縮小に特に有効であることが認められているが、舌リンパ管腫のように海綿状リンパ管腫に対しても有効との報告がある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きている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21G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るべきではないと考える。

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



a | b
c | d

図 3. 右下顎部リンパ管腫切除術(顔面神経温存)

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

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

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

3. 外科的切除

リンパ管腫は手術でリンパ液を含んだ大小の嚢胞を全て取り除くことができれば完治するので、短期間で治療を完了できる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瘍が急速に増大したりすることは少なく、部分切除でも切除しただけの効果が得られることが多い。病変が残っても左右のバランスの改善や突出の改善が得られることは多く、適度な妥協点を手術目的として外科的切除を行うことは妥当である。

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

また舌も好発部位であり、病変内の出血や口腔

a | b
—|—
c

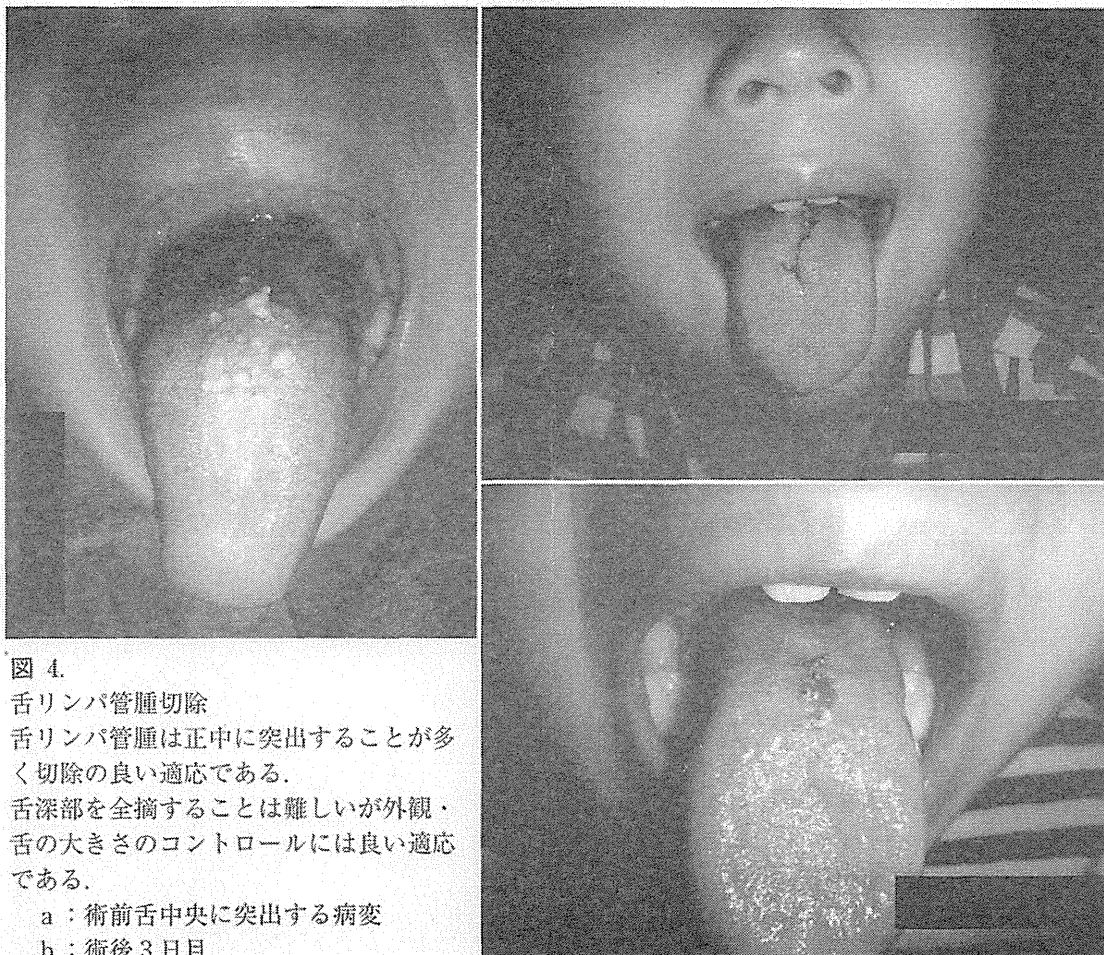


図 4.
舌リンパ管腫切除
舌リンパ管腫は正中に突出することが多く切除の良い適応である。
舌深部を全摘することは難しいが外観・舌の大きさのコントロールには良い適応である。

- a : 術前舌中央に突出する病変
- b : 術後3日目
- c : 術後3週間

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

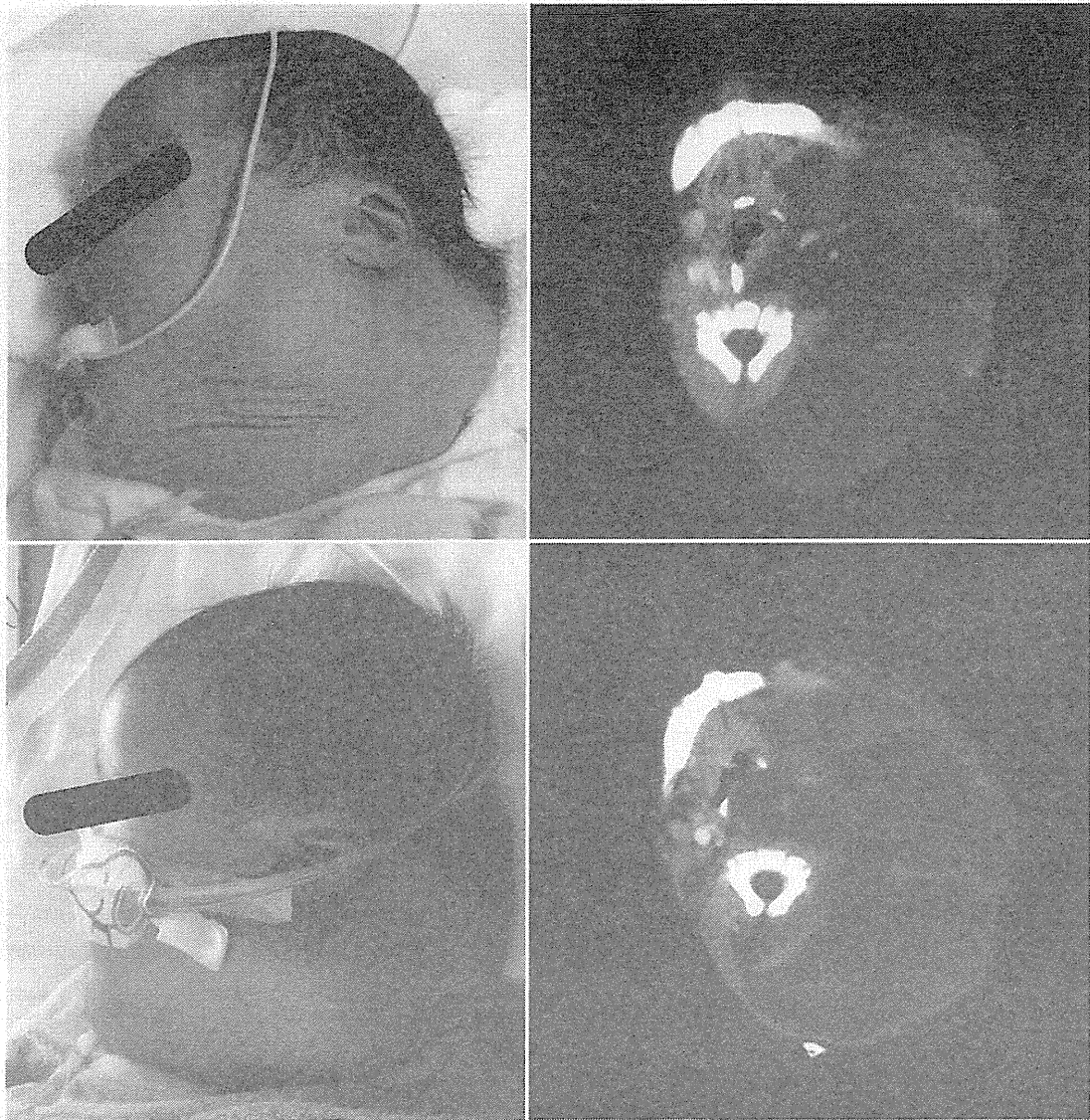
リンパ管腫の特徴として病変部にリンパ液(組織液)が流入するため，部分切除後には，切除断端からのリンパ液流出が長く続くことがある。創部や漏出するリンパ液を伝って細菌が流入し，感染を生ずることもある。これは嚢胞性リンパ管腫の場合に顕著で，海綿状リンパ管腫の方が押さえ込みやすい。持続する場合にはOK-432の局所注入にて炎症を惹起した後に改善する。また断端の結紮処理が困難な場合にはハーモニックスカルペルやリガシエ，エンシールなどの超音波もしくはバイポーラ式凝固切開機器による切開は断端の閉鎖に有用である。

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	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)
c	d	

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ったとされる。しかしいずれの治療法も国内外を通じて実際に治療を受けた症例数が不十分で、副作用や効果についての一定の見解はない。使用に際しては適応判断、使用法について細心の注意が必要である。

5. 至適治療時期

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

生後1年ぐらいは特に炎症症状はなく病変が自然縮小・消失していくこともある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

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

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

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

6. 治療の選択

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

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

おわりに

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

文 献

- 1) 藤野明浩：厚生労働省科学研究費難治性疾患克服研究事業「日本におけるリンパ管腫(特に重症患者長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」平成23年度 総合研究報告書, 2012.
- 2) Godart, S.: Embryological significance of lymphangioma. Arch Dis Childh. 41: 204-206, 1966.
- 3) 中條俊夫ほか：嚢胞状リンパ管腫の治療とその成績—273例の分析に基づいた治療方針—. 小児外科・内科. 8: 279-285, 1976.
- 4) Ogita, S., et al.: OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg. 29: 784-785, 1994.
- 5) 由良次郎ほか：小児の頸部腫瘤, 特に嚢腫状リンパ管腫とBleomycinの効果について. 小児外科. 16: 925-930, 1984.
- 6) Giguère, C. M., et al.: New treatment options for lymphangioma in infants and children. Ann Otol Rhinol Laryngol. 111: 1066-1075, 2002.
- 7) 宮坂実木子ほか：画像診断. 小児 小児頸部腫瘍・腫瘍類似疾患. 頭頸部の診断と治療 update. 臨床放射線. 53: 1525-1536, 2008.
- 8) 長谷川史郎ほか：小児嚢胞状リンパ管腫 頸部巨大嚢胞状リンパ管腫の治療とその成績. 小児外科. 16: 953-959, 1984.
- 9) Fujino, A., et al.: A role of cytokines in OK-432 injection therapy for cystic lymphangioma: an approach to the mechanism. J Pediatr Surg. 38: 1806-1809, 2003.
- 10) Niramis, R., Watanatittan, S., Rattanasuwan, T.: Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients. Eur J Pediatr Surg. 20(3): 178-182, 2010.
- 11) Puig, S., Aref, H., Brunelle, F.: Double-needle sclerotherapy of lymphangiomas and venous angiomas in children: a simple technique to

- prevent complications. *AJR Am J Roentgenol.* 180(5) : 1399-1401, 2003.
- 12) 羽金和彦ほか：頸部リンパ管腫に対する嚢胞開窓隔壁除去術およびフィブリン糊注入法. *小児外科.* 33 : 238-243, 2001.
 - 13) Reinhardt, M. A., et al. : Treatment of childhood lymphangiomas with interferon-alpha. *J Pediatr Hematol Oncol.* 19 : 232-236, 1997.
 - 14) Farmand, M., et al. : A new therapeutic concept for the treatment of cystic hygroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 81 : 389-395, 1996.
 - 15) Ozeki, M., et al. : Propranolol for intractable diffuse lymphangiomas. *N Engl J Med.* 364 : 1380-1382, 2011.
 - 16) Reinglas, J., Ramphal, R., Bromwich, M. : The successful management of diffuse lymphangiomas using sirolimus : a case report. *Laryngoscope.* 121(9) : 1851-1854, 2011.
 - 17) Swetman, G. L., Berk, D. R., Vasanaawala, S. S., Feinstein, J. A., Lane, A. T., Bruckner, A. L. : Sildenafil for severe lymphatic malformations. *N Engl J Med.* 366(4) : 384-386, 2012.
 - 18) Barrand, K. G., Freeman, N. V. : Massive infiltrating cystic hygroma of the neck in infancy. *Arch Dis Child.* 48(7) : 523-531, 1973.
 - 19) Luzzatto, C., et al. : Further experience with OK-432 for lymphangiomas. *Pediatr Surg Int.* 21 : 969-972, 2005.
 - 20) 小児リンパ管腫に対する最近の治療戦略—第34回九州小児外科研究会アンケート調査による217例の検討—. *日小外会誌.* 42 : 215-221, 2006.

特集 乳幼児健診で見つかる外科系疾患

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

ふじのあきひろ
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瘤として発見される。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⁾。

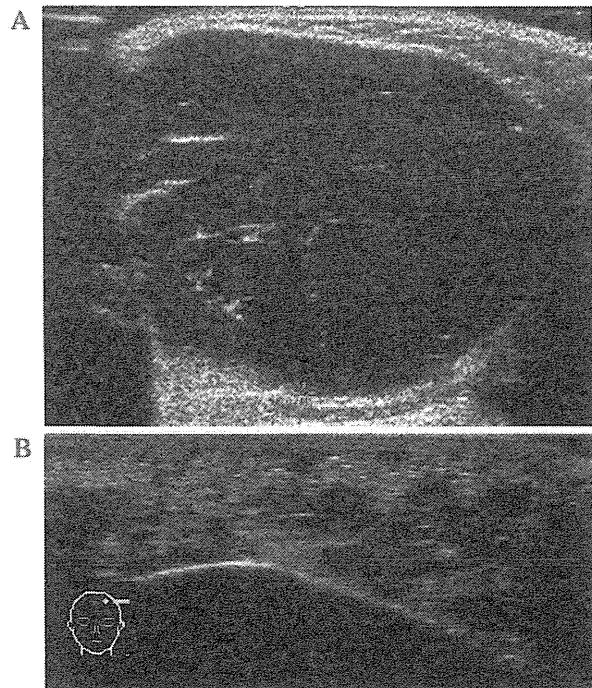


図1 リンパ管腫超音波検査所見

- 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。病変の大部分は嚢胞が占める
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を主体としており、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り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。

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瘤²⁾である(図3)が、急性腫脹で発症した場合などは、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瘤の辺縁・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、腫瘤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。