

- 10 Guo S, Ni N: Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol* 2010;128:255–256.
- 11 Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S: More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;359:2846–2847.
- 12 Xue K, Hildebrand G: Deep periocular infantile capillary hemangiomas responding to topical application of timolol maleate, 0.5% drops. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1246–1248.
- 13 Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, et al: Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994;93:2357–2364.
- 14 Iaccarino G, Ciccarelli M, Sorriento D, et al: Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptor overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. *Circ Res* 2005;97:1182–1189.
- 15 Sommers Smith SK, Smith DM: Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002;38:298–304.

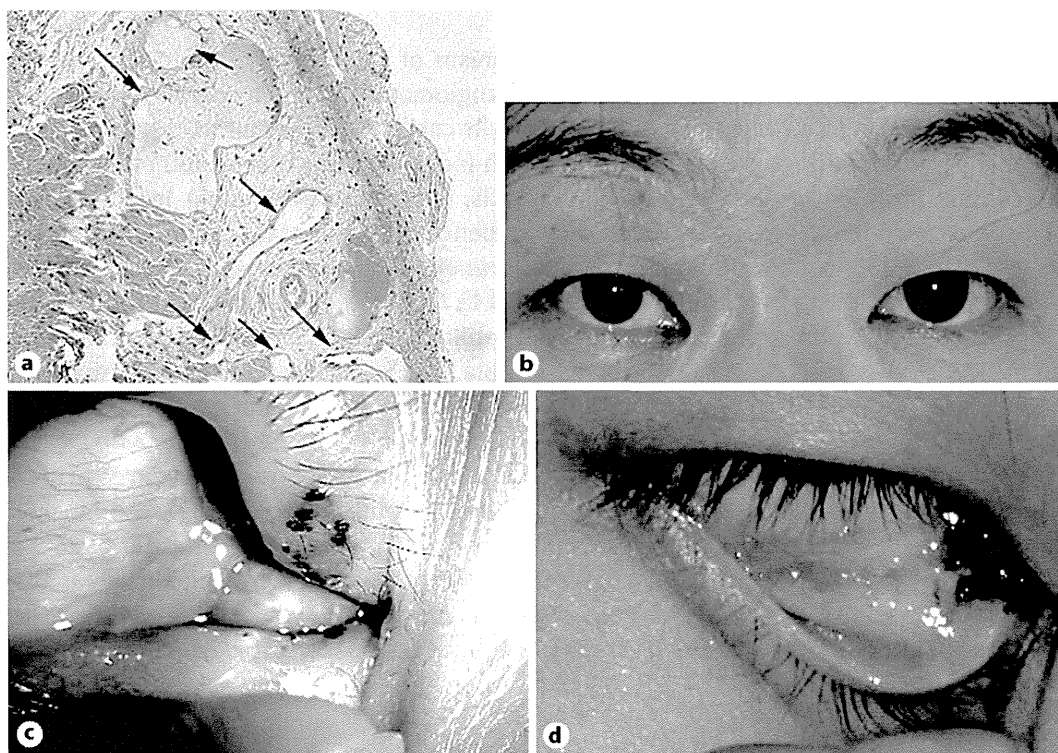


Fig. 1. **a** Histology of the biopsy sample. A lot of dilated capillaries were observed in the mucosa (arrows). $\times 100$. **b** Facial appearance: almost no external lesions on the right eyelid. No proptosis can be seen. **c**, **d** Close-up view of the superficial lesion at the right medial ocular angle. Superficial tortuous blood vessels are visible.

Ohnishi et al.: Topical Treatment for Orbital Capillary Hemangioma in an Adult Using a β -Blocker Solution

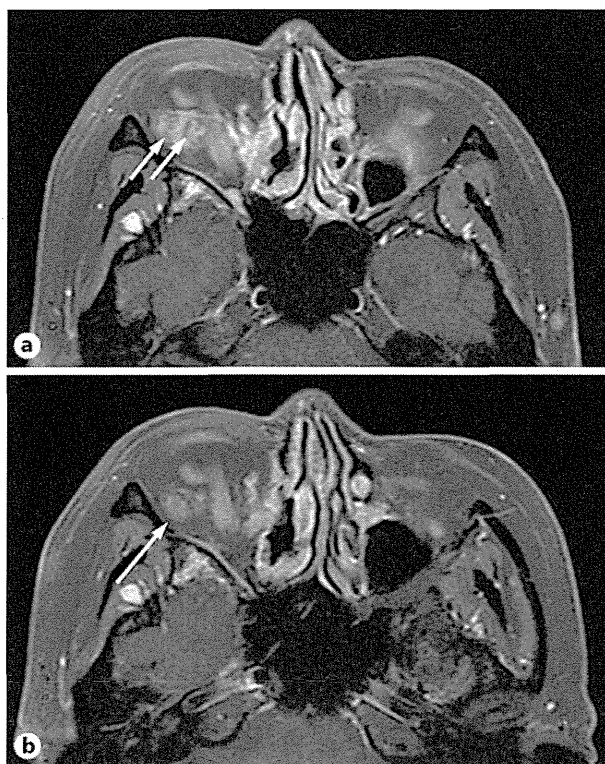


Fig. 2. **a** Gadolinium-enhanced MRI before treatment, with maximal dimensions of 16×11 mm. Internal signal voids (arrows) represent internal high-flow vessels. **b** After 1 year of topical timolol treatment, a reduction in size (12×8 mm, arrow) can be seen.

Ohnishi et al.: Topical Treatment for Orbital Capillary Hemangioma in an Adult Using a β -Blocker Solution

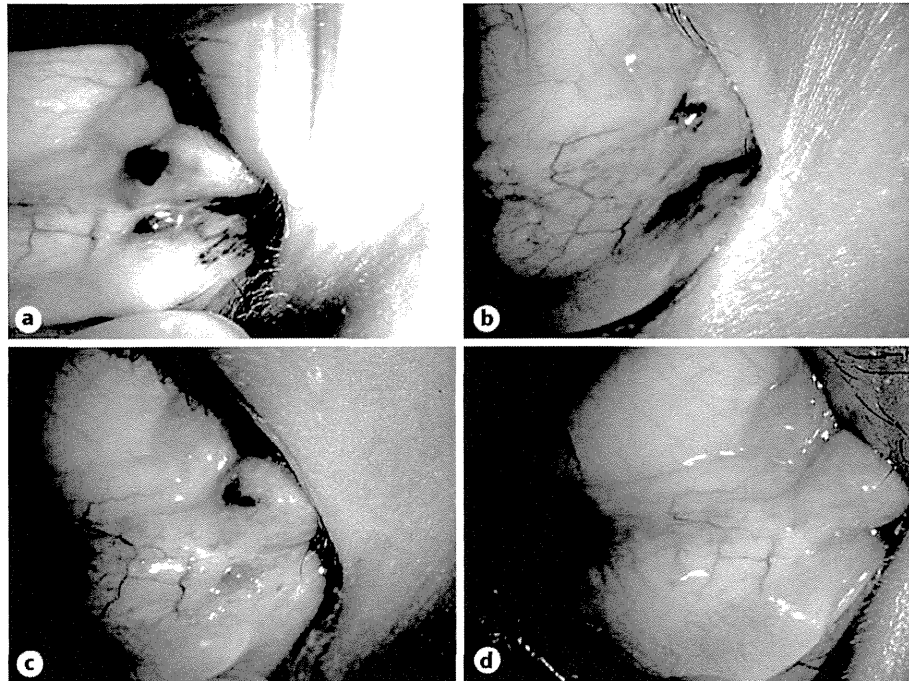


Fig. 3. Close-up view of the superficial lesions. **a** Photo at initial presentation. The lesions can be seen in the eyelids, conjunctiva and expanding into the subconjunctival space. **b** Four months later, the lesions were partially reduced. **c** Eight months later, a clear tendency toward regression can be seen. **d** After 1 year of treatment, the lesions were nearly absent.



Review Article

Critical hepatic hemangioma in infants: Recent nationwide survey in Japan

Tatsuo Kuroda,¹ Ken Hoshino,¹ Shunsuke Nosaka,² Yohko Shiota,³ Atsuko Nakazawa⁴ and Tetsuya Takimoto⁵¹Infantile Hepatic Hemangioma Study Group, Department of Pediatric Surgery, Keio University, School of Medicine, Departments of ²Radiology, ³Pediatric Oncology and ⁴Pathology, and ⁵Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Abstract The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) classification divides vascular lesions into two major entities: neoplasms originating from the vascular endothelium and vascular malformations. Although this concept has been widely accepted, little has been established regarding vascular lesions in deep organs, such as infantile hepatic hemangioma (IHH). The current nationwide survey identified 19 critical infantile hemangiomas during the most recent 5 years. On histopathology all the lesions examined were neoplastic, but portovenous shunt was found histologically or clinically in some cases. High-output cardiac failure, consumption coagulopathy, and respiratory distress were the major symptoms, and treatment-resistant coagulopathy seemed to be the most reliable predictor of fatal outcome. Although steroid has been the gold standard treatment for these lesions, 25% of the patients were totally insensitive to steroids, whereas propranolol had a prompt effect in one case. For critical IHH with steroid-insensitive thrombocytopenia and prothrombin time prolongation, novel therapeutic options including beta-blocker therapy, surgery, and liver transplantation should be urgently considered as alternative treatment. The present review summarizes the results of the survey.

Key words: coagulopathy, high-output cardiac failure, infantile hepatic hemangioma, ISSVA classification.

Hemangioma is the most common hepatic tumor in children, and was previously considered to be a neoplastic lesion originating from the vascular endothelium.^{1,2} Although most hepatic hemangiomas are asymptomatic and are often found incidentally, a certain type of hepatic vascular lesions develop into critical conditions, such as coagulopathy and cardiac failure.^{3,4} In particular, some huge or diffuse hepatic hemangiomas seen in neonates and infants are more frequently associated with a critical pathophysiology and are potentially fatal. Recently, Christison-Lagay *et al.* proposed that this rare subtype of infantile hepatic hemangioma (IHH) might be regarded as a distinct clinical entity because of its unique and critical features.³ Because of its rarity, the precise clinical features, histopathological background, and predictive risk factors of IHH remain mostly unknown; consequently, a treatment strategy for critical IHH has not yet been established. With the progress of modern therapeutic technologies, novel therapeutic means, such as interventional radiology for neonates and liver transplantation, have been raised as treatment options for IHH, although their clinical implications have not been adequately assessed. At the same time, classical treatment options, such as steroid and interferon therapy, are often applied without adequate assessment of efficacy in individual

cases. As for chemotherapy, the efficacy of propranolol, a beta-blocker, has been emphasized in recent literature, and is receiving considerable attention.

In contrast, several reports over the last two decades, especially in the fields of dermatology and plastic surgery, have pointed out that the term “hemangioma” actually includes two different types of vascular anomaly: that is, vascular malformation and vascular neoplasm.⁵ The terminology is confusing even in the recent literature.⁶ A new concept of classification based on this observation has been offered by the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), and has become widely accepted (Table 1).^{7–9} This concept clearly explains why some hemangiomas are sensitive to steroids and others are not. Thus, intrahepatic vascular lesions that were previously called hemangiomas should be identified as either neoplastic or congenital malformations. As for superficial lesions, histopathological assessment of the vascular lesion may be available with fewer risks, but the vascular lesions in the deep organs are difficult to diagnose properly. Radiological assessment may be also required, which yet carries many unsolved problems. Nevertheless, the concept of ISSVA classification has definitely ushered in a new era for the vascular lesion clinic.

In 2009, the Ministry of Health and Labor, Japan, started a new project to highlight rare diseases and to establish standard treatments as part of a reevaluation of the health and welfare service. Supported by the Rare Diseases Study Grant from the Japanese Ministry of Health and Labor, a nationwide survey was performed to describe the occurrence rate, and the precise clinical features in relation to the risk assessment, and to study

Correspondence: Tatsuo Kuroda, MD, Infantile Hepatic Hemangioma Study Group, Department of Pediatric Surgery, Keio University, School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. Email: kuroda-t@z8.keio.jp

Received 24 December 2013; revised 4 March 2014; accepted 24 March 2014.

Table 1 ISSVA classification

Vascular tumors	Vascular malformation
Infantile hemangioma	Slow flow
Congenital hemangioma	Capillary malformation (e.g. port wine navi telangiectasia etc.)
Tufted angioma	
Kaposi-form hemangioendothelioma	Venous malformation
Spindle cell hemangioendothelioma	Lymphatic malformation
Others, rare	Fast flow
hemangioendothelioma	Arterial malformation
Dermatologic acquired vascular tumor	Arteriovenous fistula
	Arteriovenous malformation
	Complex/combined

ISSVA, International Society for the Study of Vascular Anomalies.

the implications of novel treatment options for fatal symptoms. The current survey also accumulated the latest clinical information regarding the histopathological background of these hepatic vascular lesions. The highlights of the survey with regard to IHH are introduced in the present review.

Outline of the survey

The initial survey involved pediatric surgical institutions, given that most IHH patients seemed to have been referred to pediatric surgeons for surgical treatment. A primary survey on IHH was sent to all 117 pediatric surgical institutions nationwide that are registered with the Japanese Association of Pediatric Surgeons, after receiving the permission of the academic board of the association. Based on the results of the primary survey, a more detailed secondary survey was performed. Nineteen IHH infants (8 boys, 11 girls) who required treatment while under the age of 1 year between January 2005 and December 2010 were identified at 11 institutions in this secondary survey. The patients were each treated according to the local protocol of each hospital for IHH. The clinical course, biochemical and hematological data, pathological images, and radiological images were collected to construct a database, and were then statistically analyzed. The current series was not large, despite a nationwide search, but the survey was intended to involve only recent patients, for whom modern therapeutic options were available, so as to assess the clinical implications of modern therapy. The detailed results of the survey have been published in the *Journal of Pediatric Surgery*.¹⁰ Furthermore, a trial to identify more IHH patients in the field of pediatric surgery and also in the field of perinatology in Japan was restarted in 2012.

Survey results

Occurrence rate and demographic data

In the preliminary survey, only 23 institutions (35.4%) out of all the registered pediatric surgical institutions had encountered IHH during the last 5 years. In the secondary survey, 19 patients with IHH were identified and were included in a more precise investigation and analysis. Median age at the time of diagnosis, median birthweight, and median gestational period of these 19 patients were 1 month, 2757 g, and 38 weeks 3 days, respectively.

These observations suggested that critical hepatic hemangioma is a very rare clinical entity, with an occurrence rate of approximately 5–10 cases/year throughout Japan, and is mainly seen in young infants. Also in a report from a Boston group, only 54 patients who were treated medically were registered during the recent 15 years in the USA.¹¹ More patients are now being diagnosed worldwide as having vascular lesions in the liver prenatally, but intrauterine growth retardation and preterm labor are not commonly seen.

Characteristics of the liver tumor

In the current series, 11 patients had a solitary lesion, whereas eight patients had multi-focal lesions (2–10 lesions) in the liver. The tumors were distributed in the four regions of the liver with identical frequencies (Fig. 1). The maximum diameter of the lesions ranged from 25 mm to 100 mm. The median diameter of the solitary lesions measured 60 mm. Christison-Lagay *et al.* highlighted diffuse hepatic hemangioma as belonging to a critical fatal subpopulation and emphasized that focal and diffuse hemangioma represented different clinical entities.^{3,11} Of the three patients who died in the current survey in Japan, however, two had huge solitary lesions (maximum diameter >80 mm) and the third had multi-focal lesions. According to the present results, a solitary tumor exceeding a certain size may also be potentially fatal. Judging from the tumor sizes in the current series, patients with a solitary tumor >60 mm should be regarded as being at risk for the development of a fatal pathophysiology. In addition, four out of the 19 patients (21.1%) had extra-hepatic hemangiomas, all of which were skin lesions. Unlike the present results, a group in Cincinnati reported that 73% of hepatic hemangioma patients had skin lesions and emphasized the significance of skin lesions to screen for hepatic hemangioma.⁴

Clinical symptoms

As thoroughly described in previous reports, abdominal distension, high-output cardiac failure, coagulopathy and respiratory distress are the most common symptoms, seen in >30%–40% of

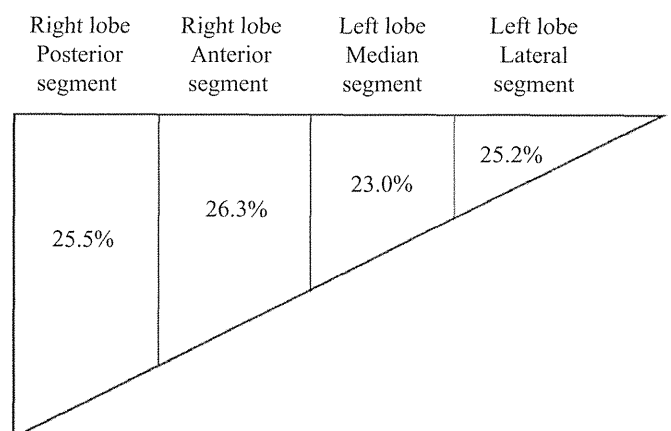


Fig. 1 Tumor locations. Solitary lesion, 18 patients; multiple lesions, eight patients (no. lesions, 2–10); extrahepatic lesions, three patients (all skin lesions).

all patients. High-output cardiac failure and microangiopathic consumptive coagulopathy are caused by the highly increased vascular bed within the tumor (Table 2). Some other symptoms such as liver dysfunction (15.9%), renal failure (10.6%), hepatosplenomegaly (5.3%), hypertrophic cardiomyopathy (5.3%), hypothyroidism (5.3%), and failure to thrive (5.3%) have also been observed. Interestingly, hypergalactosemia with hyperammonemia was observed in two patients, suggesting that the vascular lesions in these patients had a portovenous shunt flow. Circulatory failure and respiratory distress were not only critical, but were also very common in the patients with large or diffuse hepatic hemangiomas. The cause of death in the three patients who died in the current series was either coagulopathy or cardiac symptoms, indicating that these symptoms are predictors of mortality. Furthermore, pathophysiology such as liver dysfunction and renal failure may potentially coexist in patients with these lesions. Hypothyroidism, which was often described in previous reports, was observed in only one patient in the present series, suggesting that subclinical hypothyroidism associated with IHH might not have been appropriately assessed in the current survey.

Histopathology

In the present series, a histopathological diagnosis was made in only eight patients, because most of the patients underwent neither surgical resection nor biopsy of the hepatic tumor. Histopathology of the specimens of these eight patients was reviewed by one pathologist participating in this study. As described in the previous section in relation to the ISSVA classification, it is clinically very important to determine whether the hepatic lesions are neoplastic hemangioma or vascular malformations. This classification has a significant clinical impact, because the former may be sensitive to steroids through the downregulation of proliferating neoplastic cells of endothelial origin, whereas the latter is unaffected. The histopathological diagnoses of these eight patients included cavernous hemangioma in three patients, and hemangioendothelioma in five patients. The expression of glucose transporter protein 1 (GLUT-1) is a well-known marker for infantile hemangioma and

can be used to distinguish neoplastic hemangioma from vascular malformation;¹² Glut-1 expression was seen in two of the six patients examined in the present survey. Hemangioendothelioma is reportedly associated with rapid growth and critical symptoms.¹³ Pathologically, two different types of hemangioendothelioma have been identified. Type II hemangioendothelioma is characterized by atypical neoplastic cells and has a faster disease progression compared to type I. Two of the patients who died in the current series were diagnosed as having type I and type II hemangiosarcoma, respectively. In contrast, none of the patients in the survey who were diagnosed as having cavernous hemangioma died. Among the eight patients, some presented with both type I and type II features in a single tumor. Conclusively, neoplastic lesions originating from the vascular endothelium seem to be dominant, and sometimes the histopathology may be heterogeneous in IHH.

In contrast, two of the four syndromic patients were considered to have hypergalactosemia arising from a portovenous shunt. In one case, a large portovenous shunt developed after the regression of the hepatic lesions. This patient subsequently required liver transplantation later in infancy because of the progressive deterioration of liver function resulting from the portovenous shunt. This observation suggests an important query: did this lesion originally consist of a vascular malformation contained within a neoplasm, a coexisting vascular malformation and neoplastic hemangioendothelioma, or a vascular malformation that developed secondary to the transformation of a hemangioendothelioma? Whether the portovenous shunt in this case was congenital or acquired has not been clarified. The present study has limitations regarding the pathological assessment, because the study was retrospective.

Histopathological or radiological assessment of vascular lesions in deep organs should be investigated more intensely in the era of the ISSVA classification, because proper assessment provides information regarding the efficacy of treatment. More details regarding the histopathology of hepatic hemangioma are required in future studies.

Treatment

For a long time, steroid therapy has been considered the gold standard for controlling the growth and complications of hemangiomas. Other than steroid therapy, α -interferon therapy, chemotherapeutic agents such as vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, and, more recently, propranolol (a β -blocker) have also been reported as being effective for the medical treatment of hemangiomas, including IHH.^{14–19} In the current survey, prednisolone (0.5–10 mg/kg) was given to 13 patients for a period of 3 days to 9 months, but only three of these patients had complete remission of the lesion, and seven had only partial regression. Moreover, three patients were totally insensitive to steroids, and 47.4% required treatment other than steroids. Almost 25% of the patients did not have any response to steroids in the present series. It seems paradoxical that the pathological assessments in the survey suggested that most of the hepatic lesions identified were considered to be neoplastic, yet they were insensitive to steroid treatment. Not only vascular malformation,

Table 2 Clinical symptoms identified in the survey

Symptom	%
Abdominal distension	47.4
High-output cardiac failure	47.4
Coagulopathy	42.1
Respiratory distress	31.6
Liver dysfunction	15.9
Renal failure	10.6
Hypertrophic cardiomyopathy	5.3
Hepatosplenomegaly	5.3
Hypothyroidism	5.3
Failure to thrive	5.3
Hypergalactosemia/hyperammonemia	10.6
CCAM of the lung	5.3
Beckwith–Wiedemann syndrome	5.3

CCAM, congenital cystic adenomatoid malformation.

which is totally resistant to chemotherapeutic agents such as steroids, but a considerable proportion of neoplastic hemangioendotheliomas may be insensitive to steroids. α -Interferon, another classically used agent for the treatment of hemangioma, did not seem to control the lesion well. Anti-cancer agents such as vincristine were given to one patient, who had a temporary and limited response. In contrast, propranolol, a beta-blocker, induced a rapid improvement of the hematological data within 1 week in one patient. The anti-tumor effect of propranolol has also been reported in lymphangioma, probably acting through vascular trophic factors such as vascular endothelial growth factor, and seems to be promising. Future assessments of the rapid effect and safety of propranolol in small infants are needed.

Radiation therapy is another classical option for controlling neoplastic hemangioma. In the current series, two patients underwent radiation therapy at the age of 0–1 month, inducing regression of IHH to some extent. As for interventional radiological options, hepatic arterial embolization was performed in one steroid-resistant patient at the age of <1 month, but the procedure failed to improve the hematological disorder significantly and the patient died. Although arterial embolization has also been reported to be effective for the treatment of steroid-resistant IHH,²⁰ a steroid-resistant patient in the current series did not have improvement in coagulopathy. Surgical ligation of the hepatic artery also did not have a lasting effect in the series. These observations suggest that hepatic arterial intervention may not be capable of adequately controlling critical coagulopathy and tumor growth for longer than a certain period.

Three patients underwent surgical resection of the involved lesions. After surgical resection, the thrombocyte count was sufficiently raised and the prothrombin time (PT) was shortened. A marked improvement in the hematological data seemed to be obtained by the surgical resection of IHH, but the indications for surgery may have been biased. Surgical patients were considered to be in a stable general condition and therefore capable of undergoing a laparotomy.

Liver transplantation is one of the latest therapeutic options for IHH, although some reports emphasized the use of a combination of conventional therapies so as to avoid transplantation.²¹ Liver transplantation was performed in one patient who developed progressive liver dysfunction after the regression of IHH as a result of steroid therapy at the age of 1 year 10 months. In the UNOS survey, some patients underwent emergency liver transplantation due to cardiac failure successfully at a younger age.²² According to this UNOS report, which surveyed patients of all ages, 110 patients with an average age of 36 years underwent 126 liver transplantations for hepatic hemangioendothelioma between 1987 and 2005, and the 5 year survival rate was 64%. Markiewicz-Kijewska *et al.* reported four infantile cases of urgent liver transplantation because of hemodynamic failure.²³ In Japan, emergency transplantation for younger infants seems to be extremely difficult because donor resources are greatly restricted and are mainly used for patients with end-stage liver disease. The problem of donor resources should be further studied in a future discussion. Liver transplantation, however, appears to be an appropriate option for this disease in both the acute and chronic phases.

Of note, the three patients who died were all initially treated with steroids despite an insufficient response; thereafter, they received vincristine or embolization, both of which failed to control their critical conditions. The prompt application of appropriate therapy is necessary to control the life-threatening critical pathophysiologies.

Risk assessment

Given that only a very small proportion of IHH leads to the development of critical pathophysiologies, it is important to identify appropriate risk factors of critical and fatal outcome. In the present analysis, the pathological, cardiac ultrasonographic, biochemical and hematologic parameters were assessed in relation to outcome. Of them, the biochemical parameters of liver function and the cardiac ultrasonographic parameters failed to predict significant risk, whereas thrombocyte count (before treatment: non-survivors, $73\,300 \pm 52\,900/\text{mm}^3$ vs survivors, $300\,000 \pm 195\,600/\text{mm}^3$, $P < 0.03$; after treatment: non-survivors, $66\,300 \pm 20\,200/\text{mm}^3$ vs survivors, $388\,700 \pm 118\,300/\text{mm}^3$, $P < 0.003$) and post-therapeutic PT (35.0 ± 14.7 vs 12.1 ± 1.4 s, $P < 0.0001$) indicated significant deterioration among the patients who died. An important finding was that these hematological parameters improved after treatment in the survivors, while they deteriorated even after treatment in the patients who died. Treatment-resistant coagulopathy is definitely predictive of fatal outcome, especially if it is symptomatic. Given that all the patients who died did so within 30 days after birth, the rapid improvement of a critical condition in response to treatment is thought to be necessary for survival.

The current Japanese survey clarified that not only patients with diffuse lesions, but also those with huge solitary lesion may be at risk of fatal outcome, unlike previous reports. Furthermore, the current observation also suggested that any subtype of hemangioendothelioma might be potentially associated with a high risk. The previously reported risk factors do not necessarily predict the risk accurately. For those critical IHH patients who have steroid-resistant thrombocytopenia and PT prolongation, novel therapeutic options, including beta-blocker therapy, surgical or radiological intervention, and liver transplantation, should be urgently considered as alternative treatment.

References

- 1 Drolet BA, Esterly NB, Friden IJ. Hemangiomas in children. *N. Engl. J. Med.* 1999; **341**: 173–81.
- 2 Yoon SS, Carny CK, Fong Y *et al.* Diagnosis, management, and outcomes of 115 patients with hepatic hemangioma. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; **197**: 392–402.
- 3 Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A *et al.* Hepatic hemangiomas: Subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J. Pediatr. Surg.* 2007; **42**: 62–8.
- 4 Dickie B, Dasgupta R, Nair R *et al.* Spectrum of hepatic hemangiomas; management and outcome. *J. Pediatr. Surg.* 2009; **44**: 125–33.
- 5 Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: Hemangiomas and vascular malformations. *J. Dermatol.* 1997; **24**: 701–10.

- 6 Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ *et al.* Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; **127**: 347–8.
- 7 Al-Adnani M, Williams S, Rampling D *et al.* Histopathological reporting of pediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system. *J. Clin. Pathol.* 2006; **59**: 1278–82.
- 8 Kollipara R, Odhav A, Rentas KE *et al.* Vascular anomalies in pediatric patients, updated classification, imaging, and therapy. *Radiol. Clin.* 2013; **51**: 659–72.
- 9 Nozaki T, Matumoto M, Mimura H *et al.* Imaging of vascular tumors with an emphasis on ISSVA classification. *Jpn J. Radiol.* 2013; **31**: 775–85.
- 10 Kuroda T, Kumagai M, Nosaka S, Nakazawa A, Takimoto T, Hoshino K. Critical infantile hepatic hemangioma: Results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group. *J. Pediatr. Surg.* 2011; **46**: 2239–43.
- 11 Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A *et al.* Lessons from a liver hemangioma registry: Subtype classification. *J. Pediatr. Surg.* 2012; **47**: 165–70.
- 12 Mo JQ, Dimashkieh HH, Bove KE. GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum. Pathol.* 2004; **35**: 200–9.
- 13 Lunetta P, Karikoski R, Penttilä A *et al.* Sudden death associated with a multifocal type II hemangioendothelioma of the liver in a 3-month-old infant. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2004; **25**: 511–14.
- 14 Taki M, Ohi C, Yamashita A *et al.* Successful treatment with vincristine of an infant with intractable Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr. Int.* 2006; **48**: 82–4.
- 15 Moore J, Lee M, Garzon M *et al.* Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J. Pediatr. Surg.* 2001; **36**: 1273–6.
- 16 Hu B, Lachman R, Phillips J *et al.* Kasabach-Merritt syndrome associated kaposiform hemangio-endothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998; **20**: 567–9.
- 17 Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T *et al.* Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatr. Int.* 2012; **54**: 285–7.
- 18 Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T *et al.* Propranolol for severe hemangioma of infancy. *N. Engl. J. Med.* 2008; **358**: 2649–51.
- 19 Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S *et al.* Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J. Pediatr.* 2010; **157**: 340–42.
- 20 Warmann S, Berram H, Kardorff R *et al.* Interventional treatment of infantile hepatic hemangioendothelioma. *J. Pediatr. Surg.* 2003; **38**: 1177–81.
- 21 Draper H, Diamond IR, Temple M *et al.* Multimodal management of endangering hepatic hemangioma: Impact on transplant avoidance: A descriptive case series. *J. Pediatr. Surg.* 2008; **43**: 120–26.
- 22 Rodriguez J, Becker N, O'Mahony C, Goss JA, Aloia TA. Long-term outcome following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: The UNOS experience from 1987 to 2005. *J. Gastrointest. Surg.* 2008; **12**: 110–16.
- 23 Markiewicz-Kijewska M, Kapszyk W, Broniszczak D *et al.* Hemodynamic failure as an indication to urgent liver transplantation in infants with giant hepatic hemangiomas or vascular malformations; report of four cases. *Pediatr. Transplant.* 2009; **13**: 906–12.

■ 特集 プロが見せる手術シリーズ (4): 難易度の高い腫瘍の手術

気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除

藤野明浩^{*,**} 高橋信博^{*} 石濱秀雄^{*}
 藤村匠^{*} 加藤源俊^{*} 富田紘史^{*}
 瀧本康史^{**} 星野健^{*} 黒田達夫^{*}

はじめに

リンパ管腫は全身どこにでも発生しうることが知られているが、そのなかでも重症なものとして、好発部位とされる頸部から縦隔に病変が広がる症例があげられる。良性疾患であるリンパ管腫であるが、一部の症例では病変が気道を取り囲んだり大きく圧排したりして狭窄・閉塞をきたすため、呼吸困難を生じ生命が脅かされる。

気道狭窄をきたすのは多くが乳幼児であり、出生前診断にてすでに出生直後から呼吸困難が予想されるような重症例もあるが、初期には症状が乏しく経過観察中に内出血や感染による急速な腫脹により、一気に気道狭窄が進行し換気が困難となる場合が多い。一度呼吸困難を発症すると、緊急に気道確保が必要となる。診療にあたる医師はとくに頸部・縦隔病変のあるリンパ管腫患者に対しては、正確に病変分布を把握し気道狭窄・閉塞のリスクを念頭において管理せねばならない。

このような気道周囲の病変をもつ症例においては、急激な病変の腫脹を避けるため、硬化療法よりむしろ外科的切除を第一に選択すべき場合がある。また気管内挿管により気道確保がなされた場合も速やかにこれを離脱する必要がある、それには外科的切除がもっとも効果的な治療となることがある。本稿ではこのような場合の「気道周囲を

取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除」を主題とする。

I. 頸部・縦隔リンパ管腫による気道狭窄のリスク

リンパ管腫による気道狭窄のリスクは病変の分布やタイプ、また年齢によってある程度の予測が可能である。内出血・感染を生じた場合には、とくに新生児・乳児では組織が脆弱なため病変部は大きく腫脹し、体表側へ膨張するとともに、内径に限りある気道内腔側へも突出するため、結果として気道閉塞をきたしやすい。

圧迫、気道狭窄の生じやすい部位は咽喉頭部、輪状軟骨以下の気管部に大別され、多くの場合、前者において急激な症状の増悪をみる。

咽喉頭部では病変により気道は前方、両側方、後方からのせり出しにより狭窄する。片側頸部深部に広がるリンパ管腫では多くの場合、咽頭後壁部への伸展が認められる。急性腫脹時には咽頭後壁側の病変は椎体に阻まれるため気道内腔側へのみ突出し、気道を狭める。下顎骨の前後軸は腫瘍の圧排により大きく偏位し狭窄を緩和するが、対側におよぶ広がりをもつ場合には気道狭窄は高度となる(図1)。上気道前方に位置する舌に病変がある場合も感染や出血の影響は非常に大きい。舌は腫脹すると口腔内で可動性は制限され、前方に突出して閉口困難を呈する。また喉頭蓋部を後方へ圧排し、嚥下困難、換気困難を生じる。病変が咽頭部全周を取り巻いている場合にはわずかな腫脹が気道閉塞につながるため、気道確保が必須であり、生後早期に気管切開を要する。

縦隔のリンパ管腫は腫脹すると胸腔へ張り出

Akihiro Fujino Nobuhiro Takahashi Hideo Ishihama

Takumi Fujimura Mototoshi Kato Hirofumi Tomita

Yasushi Fuchimoto Ken Hoshino Tatsuo Kuroda

* 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〕

** 国立成育医療研究センター外科

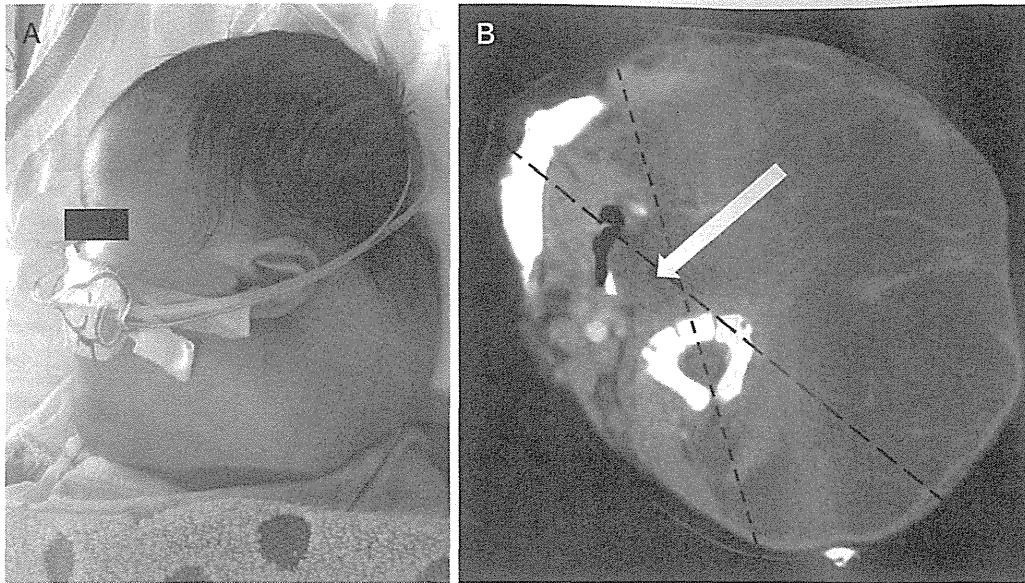


図 1 咽頭後壁へ伸展する左頸部リンパ管腫による気道狭窄

A. 外観写真, B. 造影 CT。

左頸部の巨大なリンパ管腫。

矢印：咽頭後壁間隙への病変の進展により咽頭腔は強度の狭窄を示す。

短破線：椎体の前後軸，長破線：下顎骨の前後軸。腫瘍の圧排，下顎骨の偏位の指標となる。

し、頭側へ突出するが、胸郭上縁、すなわち椎体、第1肋骨にて囲まれる部位では、腕頭静脈が病変と肋骨に挟まれる。その結果、頭頸部・上肢からの静脈還流障害を生じ、上大静脈症候群をきたす(図2)。頸部にも病変があると腫脹し、還流不全により生じた喉頭周囲にも浮腫をきたし換気困難になる。また縦隔内で腫瘍により気管がさまざまな向きに圧排され狭窄するため、とくに組織が脆弱な乳幼児では気管レベルでも狭窄による呼吸不全を生じうる。

II. 治療法の選択

一般にリンパ管腫は病変のタイプ、部位、大きさに応じて治療戦略を練る必要がある。リンパ管腫は良性疾患であり、疾患自体は生命を奪うものではない。多くが新生児・乳児期に発症するため、長い人生を生きていく患児のQOLにも深く配慮しながら、病変に応じた適切な治療を選択することが望まれる。しかし、頸部・縦隔のリンパ管腫で呼吸障害を生じた場合には治療の選択肢は狭まる。生命の危機であり、まず気道確保が必要となる。長期の挿管管理は困難であるため速やかに病変の影響を軽減するか、もしくは気管切開により

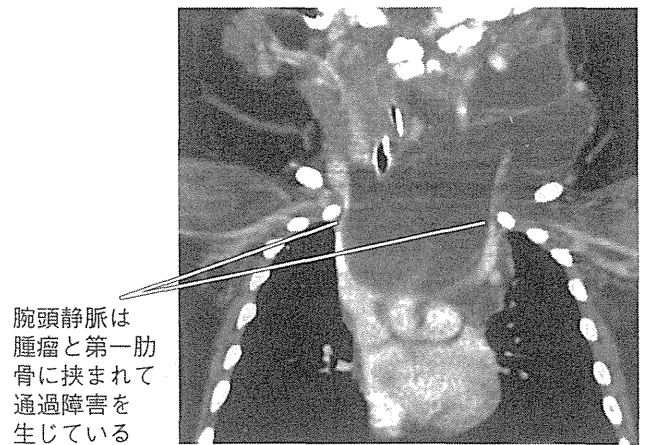


図 2 頸部・縦隔の広範なリンパ管腫

造影 CT。病変は縦隔から左側頸部深部の多嚢胞性である。上縦隔病変が緊満して両側腕頭静脈を外側へ圧排し、第一肋骨とのあいだに狭窄を生じて静脈還流不全を生じている。右内頸静脈の怒張が認められる。

気道確保のうえ時間をかけて治療するかを選択せねばならない。硬化療法にて病変サイズを軽減するには通常数週間を要するため、気管切開を避けるためには外科的切除に踏み切る必要が出てくる。

Ⅲ. 頸部・縦隔リンパ管腫に対する手術療法

1. 外科的切除の目標

外科的切除の目標は症例により異なる。最大径 5 cm 以下のまとまった病変であれば目指すべきは全摘である¹⁾。しかし広範に分布するリンパ管腫の場合には、メジャーな神経や血管の損傷・後遺症の大きなリスクを負ってまで全摘を狙うべきではない^{2,3)}。主要臓器、組織に接する部分のみを残し、明らかな嚢胞病変を残さない亜全摘切除が遂行されれば、のちに大きな問題となるような再発は少ない¹⁾。一方、明らかな嚢胞の壁部分を残しての部分切除の場合には、工夫により非常によい結果を得られる場合もあるが⁴⁾、十分手術効果が得られず再腫脹を認めることも多い¹⁾。

海綿状リンパ管腫の場合、嚢胞性リンパ管腫とは少し異なり、部分切除となっても断端部に新たに大きな病変を作ることはいないため、副損傷を避

け、バランスを取ることを目的とした部分切除を行えばよい。

左右両側に跨がり咽頭全周を取り囲むような非常に広範な分布の病変の切除は一般に困難で、こういった深部病変には体表からのアプローチの切除時には手をつけず、気道狭窄の改善を目的として咽頭腔側からレーザー焼灼や硬化療法を追加していくのが現実的である。

深頸部病変と比較すると縦隔病変は切除に困難が少ない。主要な血管、反回神経や横隔神経など損傷すれば大きな後遺症を残す組織もあるが、全摘、亜全摘が可能であることが多い⁵⁾。初めからそのつもりで臨むべきである。

2. 病変分布の把握

術前の画像検査（造影 CT, MRI, US）にて、病変の主座があるレイヤー、筋との位置関係、主要な動静脈と病変の接する範囲、また術前に完全には予測しえないが主要神経の走行と病変との関

表 頸三角と重要臓器

名称 (1)	名称 (2)	構成する臓器	存在または到達しうる主要臓器
前頸三角 (正中線 胸鎖乳突筋 下顎体下縁)	オトガイ下三角 または 舌骨上三角	顎二腹筋前腹 正中線 舌骨体	舌骨上筋群 (顎二腹筋, 顎舌骨筋, 茎突舌筋, オトガイ舌骨筋, 舌骨舌筋) リンパ節
	顎下三角 または 二腹筋三角	下顎体下縁 茎突舌骨筋と顎二腹筋後腹 顎二腹筋前腹	舌骨舌筋, 顎下腺, 耳下腺 前顔面静脈, 顔面動脈, 顔面神経下顎縁枝, 舌下神経, 舌神経, 頸横神経
	上頸動脈三角 または 頸動脈三角	肩甲舌骨筋上腹 胸鎖乳突筋前縁 茎突舌骨筋と顎二腹筋後腹	甲状腺舌骨筋, 中および下咽頭収縮筋 頸動脈分岐部, 内頸静脈 迷走神経, 交感神経幹, 舌下神経, 上喉頭神経, 副神経, 頸神経ワナ, 顔面神経頸枝, 頸横神経, 横隔神経
	下頸動脈三角 または 筋三角 または 甲状三角	正中線 胸鎖乳突筋前縁 肩甲舌骨筋上腹	胸骨舌骨筋, 胸骨甲状筋 甲状腺, 上皮小体, 喉頭, 気管, 食道 総頸動脈, 内頸静脈 頸神経ワナ, 交感神経幹, 迷走神経, 反回神経, 横隔神経
後頸三角 (胸鎖乳突筋 僧帽筋前縁 鎖骨中 1/3)	後頸三角 または 肩甲僧帽三角	胸鎖乳突筋 僧帽筋前縁 肩甲舌骨筋下腹	中斜角筋, 後斜角筋 外頸静脈 副神経, 頸横神経, 鎖骨上神経, 腕神経叢上部
	鎖骨上三角 または 肩甲鎖骨三角	胸鎖乳突筋 肩甲舌骨筋下腹 鎖骨	前斜角筋 鎖骨下動脈, 外頸静脈, 胸管 腕神経叢, 鎖骨上神経

リンパ管腫切除時には頸三角を目印として正常な神経・血管の走行を予測できる。

(片桐ら⁷⁾, 1997 引用改変)

下線はとくに損傷を避けるべき臓器・組織。

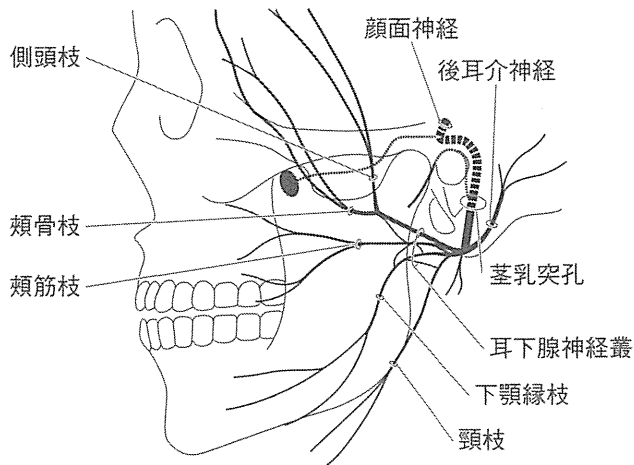


図 3 顔面神経の分枝

とくに下顎縁枝に注意したい。(三井ら⁶⁾, 1986 引用改変)

係を確認しておく。頸部の手術にてメルクマールにすべき筋, 注意すべき部位, 神経・血管を図・表に列挙した (表, 図 3~5)。症例によっては病変に圧排される正常組織の変位が大きいためその同定が困難であることもある。とくに神経はリンパ管腫の壁に張り付いて伸展されており予想外の位置に出現することがあるが, 副損傷を避けるためにはその可能性を含めて術前に十分検討し予測しておきたい。

3. 皮膚切開および視野の展開

頸部リンパ管腫へのアプローチは, 十分な術野の展開, 整容性への配慮が必要であるが, 腫瘍の

最大突出部を通る皺の方向に沿った横切開が一般的である (図 6)^{2,8)}。縦方向の切開は瘢痕形成率が高いのでなるべく避ける⁸⁾。

上頸部浅部で非常に頻度が高い部位の一つが下顎角周辺部であり, ここから深部に病変が広がると気道を狭窄する。皮切, 皮下切開によるアプローチ時に注意すべきは顔面神経, とくに下顎縁枝の走行である。下顎骨の尾側の頸部で下顎底に沿って走る下顎縁枝は口周囲の運動を司り, ほかの神経との吻合がなく損傷は麻痺に直結する (図 2)。

上縦隔に連続する病変で頸部からのアプローチでは深部まで到達しえない場合には, 頸部切開を正中で胸骨上に延長し, 上部胸骨正中切開にて開胸すると (hockey stick incision), 頸部から上縦隔の良好な視野を得ることができる (図 7)⁵⁾。上頸部の病変が縦隔にまで連続する場合, 頸部と縦隔病変を別々にアプローチすることも行われている²⁾。

4. 病変の剥離・切除

皮膚切開のあと, 腫瘍にいたるまでのレイヤーを切開し, 嚢胞性病変の表面に到達したらなるべく嚢胞が穿孔しないように注意しながら, 周囲組織より剥離し, 授動していく。とくに深部では嚢胞内容液がある程度残っているほうが病変部位としてわかりやすい。大きな嚢胞は開窓して壁を把

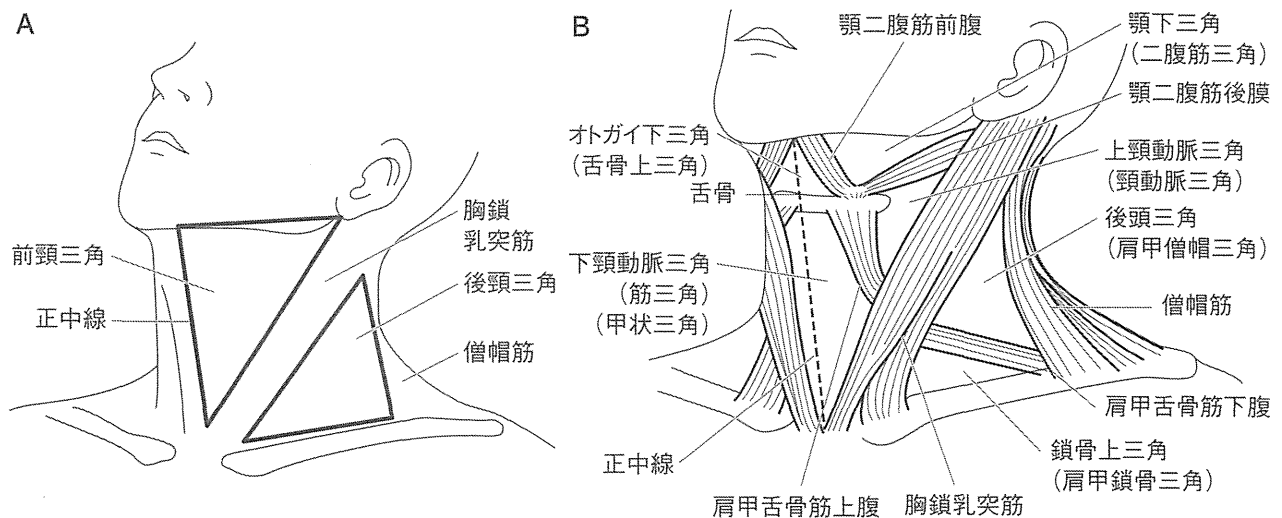


図 4 頸三角のシェーマ

A. 前頸三角と後頸三角, B. 小三角。

頸部の主要な筋を目印として正常血管・神経の走行を予測できる (表参照)。(片桐ら⁷⁾, 1997 引用改変)

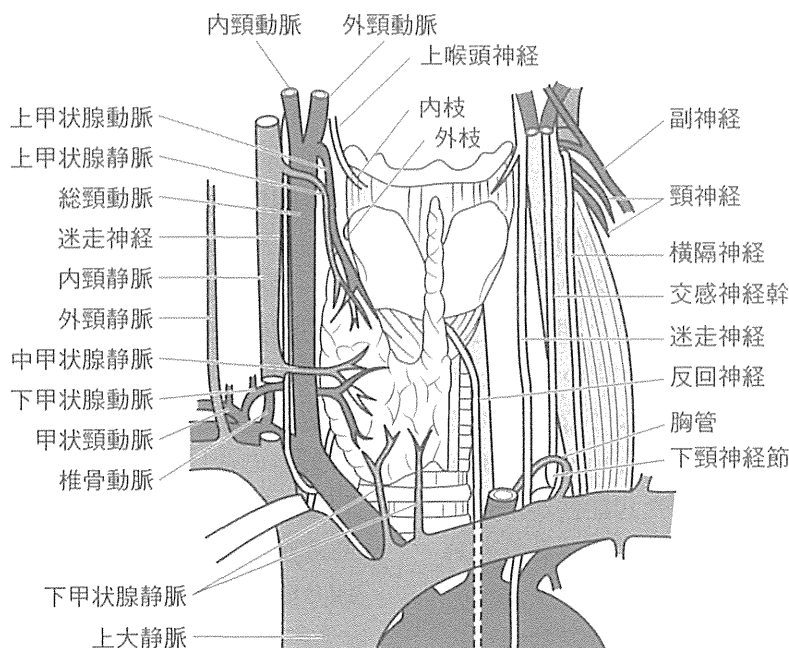


図 5 頸部上縦隔の主要な神経と血管
頸部前方からの視野による正常神経・血管の走行。(片桐ら⁷⁾, 1997 引用改変)



図 6 頸部リンパ管腫に対する切開線の 1 例
注：顎下部から咽頭へいたるリンパ管腫に対する乳様突起から舌骨に向かう切開線。皮膚の皺に沿っており術後の経過がよい。(金子ら⁸⁾, 1997 引用改変)

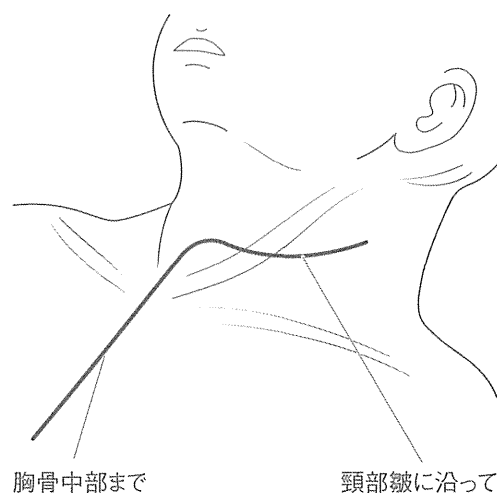


図 7 頸部・縦隔リンパ管腫に対する
hockey stick incision 法
頸部の横切開を正中で胸骨上部へ延長し、胸骨上部を正中切開して開胸する。上縦隔から頸部全体の良好な視野を得る。

持しつつ剥離を進めるのもよい。剥離は可及的鈍的に、切開は神経のないことを確認して進める。嚢胞が神経を押し広げるようにして壁内に完全に巻き込んでいる場合があるが、その部分の切除をすべきかどうかは確認を要する。頸神経叢ではよくみられる。細かい神経線維をすべて残すのは不可能であるが、本稿であげていない細い神経はあ

る程度合併切除しても大きな神経障害は生じない(表)⁷⁾。また血管も嚢胞壁に分布する細かい枝は当然合併切除しても正常部への障害にはならないが、複数の嚢胞が接する鞘を形成している部には比較的大きな血管が貫通していることがあり、注意を要する。血管鞘や神経を温存するため嚢胞壁の断端を残す場合にはバイポーラなどで断端を焼

灼することが勧められる。断端を閉鎖するためには LigaSureTMが有効であるという報告もなされている⁹⁾。また残った嚢胞壁は内側を擦過し内皮を障害しておく^{2,3)}。

5. 閉鎖の前に

切除後には、断端部にフィブリン糊製剤を散布し有効であったとする報告が複数ある^{2,4)}。われわれの経験では残存病変の内腔が完全に閉鎖した例もあれば、全く効かずリンパ漏が続いた例もあり、効果は一定しなかった。どのような症例に効果的であるかは現時点では明確でないが、切除が不十分である場合に無効であった可能性がある。

切除後は創内にドレーンを留置する。われわれは 10 Fr. Brake ドレーンを留置して、陰圧にて管理している。大きなリンパ漏がなければ数日で抜去可能となる。リンパ液貯留が認められた場合には OK-432 の局注を行い、組織の炎症癒着を惹起させるのが有効である。

6. 経口的アプローチ

咽頭後壁の間隙の嚢胞性病変に対して、経口的に咽頭後壁を切開し嚢胞を可及的に切除することができる。視野を大きくとることはできず、また側方へ剥離を進めることは困難であるが、咽頭部の気道狭窄に直接かかわる部へのアプローチはできる。椎体の前面にあたるこの位置はとくに重要な神経・血管はないため、比較的安全である。完全切除できず断端は発生するが、リンパ漏は咽頭腔内へドレナージされ自然停止する。

7. 生じうる合併症

リンパ管腫の切除術におけるもっとも大きな合併症は、神経損傷に伴う支配筋の麻痺・萎縮やホルネル症候群であり、永続的であることが多い。また切除断端からリンパ漏が持続することがあり、とくに左静脈角を病変内に含む頸部・縦隔にまたがるリンパ管腫では胸管を通る大量の乳びが創内に漏れ、止めるのに難渋する。部分切除の場合に術後出血を認めることがある。リンパ管腫は嚢胞壁内に血管が多く、頸部ではとくに主要な血

管に接して病変全体に血流が多いことが理由と考えられる。

おわりに

浸潤性に分布するリンパ管腫の全摘は難しい。とくに頸部・縦隔では神経・血管が複雑にネットワークを形成しているなかに病変があるため、摘出を困難にしている。しかしながら、気道を圧迫して呼吸困難に陥るような症例では可及的に外科的切除をせざるをえない。全摘に近づくほど成績はよいことはわかっており¹⁾、必ずしも外科的切除後に満足な経過をたどることができない症例もあるが、副損傷を避けられる範囲で最大限病変を取り除くことを目指したい。

文 献

- 1) Riechelmann H, Muehlhaff G, Keck T, et al : Total, subtotal, and partial surgical removal of cervicofacial lymphangiomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **125** : 643-648, 1999
- 2) Glasson MJ, Taylor SF : Cervical, cervicomediastinal and intrathoracic lymphangioma. Prog Pediatr Surg **27** : 62-83, 1991
- 3) Barrand KG, Freeman NV : Massive infiltrating cystic hygroma of the neck in infancy. Arch Dis Child **48** : 523-531, 1973
- 4) 羽金和彦, 平林 健 : 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
- 5) Cozzi DA, Zani A, d'Ambrosio G, et al : One-stage excision of massive cervicomediastinal lymphangioma in the newborn. Ann Thorac Surg **84** : 1027-1029, 2007
- 6) 三井但夫, 他 : 新版岡嶋解剖学, 杏林書院, 東京, p723, 1986
- 7) 片桐 誠, 大多和孝博 : 解剖—正確な頸部手術のために. 手術 **51** : 705-718, 1997
- 8) 金子 剛, 小林正弘, 藤野豊美, 他 : 頸部の切開・縫合. 手術 **51** : 719-727, 1997
- 9) Ono S, Tsuji Y, Baba Y, et al : A new operative strategy for refractory microcystic lymphangioma. Surg Today, 2013 Nov 30 [Epub ahead of print]

*

*

*

■ 特集 病態解析のための動物モデル—何がわかったか

ヒトリンパ管腫モデル動物の作成

藤野明浩^{*1,2} 森定徹^{*3} 梅澤明弘^{*4} 黒田達夫^{*1}

はじめに

ヒトリンパ管腫は比較的一般的な小児外科疾患である。多くの場合、硬化療法や外科的切除により完治、もしくは整容的・機能的にあまり問題のないレベルにまで治療することができる。一方、生下時より非常に重症で、硬化療法への反応も乏しく、また外科的切除も困難な症例が約20%に認められる。これらの難治性症例に対してはいまだ有効な治療法がなく、こういった患者への治療法を開発することこそが、リンパ管腫研究における最大の目的である。

リンパ管疾患の歴史は長いが、血管疾患と比較して病態理解が進まなかった。その大きな理由は、リンパ管に関する基礎的研究に困難があったことであると考えられる。しかしながら21世紀の幕開けとともに、リンパ管特異的マーカーの発見を契機にリンパ管の基礎研究は急速に進み始めた^{1,2)}(図1)。悪性腫瘍のリンパ行性転移やリンパ管新生のメカニズムは大きな研究分野であり、リンパ管の成長因子の発見とともに急速に発展している^{1~3)}。またリンパ管発生に関係する遺伝子が次々と発見され、またそれぞれの機能が解析されており、乳び胸や腹水、全身浮腫などのリンパ管発生異常を呈する遺伝子ノックアウトマウスが作られてきた^{1,2)}。

このようにリンパ管学は急速に発展しているが、リンパ管腫発生にかかわる遺伝子や機能の異常は現時点では確認されていない。ヒト以外にもリンパ管腫の発生した動物の報告はあるが、遺伝子組み換え技術によってリンパ管腫動物を作成することはできない。その代わり、遺伝子操作によらない比較的単純な作成法のリンパ管腫モデルがいくつか知られている。本稿では、これらのモデル作成方法、その特徴について概説する。

I. リンパ管腫動物モデル

現時点では大きく分けて2つのモデルが存在する。

一つは「モデル動物自体にリンパ管腫様病変を発生させる方法」によるものであり(図2A)、もう一つは「ヒトリンパ管腫組織由来の組織・細胞をモデル動物に移植する方法」でできた組織である(図2B)。

1. モデル動物自体にリンパ管腫様病変を発生させる方法

江崎ら⁴⁾は、C57BL/6系マウスにアジュバント(Freund's incomplete adjuvant: FIA)懸濁液を2~3週の間隔で腹腔内に2~3回注入することにより、腹膜表面のほぼ全領域にさまざまな大きさで丘状~膜状もしくは水疱状の腫瘍を形成させる手法を報告している。病変はとくに横隔膜、肝臓、大網、腸間膜に多く形成し、一部は腹壁にまで達していた。こうして形成したリンパ管腫の嚢胞内皮は、免疫染色においてリンパ管内皮マーカーであるLYVE-1やpodoplanin(ヒトにおいて用いるD2-40抗体の抗原)が陽性であったとしている。ただし、このFIAにより誘導されたリンパ管腫は腹膜中皮細胞が起源であったと考えられ、腹膜中

Akihiro Fujino Tohru Morisada Akihiro Umezawa
Tatsuo Kuroda

^{*1} 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〕

^{*2} 国立成育医療研究センター外科

^{*3} 慶應義塾大学医学部産婦人科

^{*4} 国立成育医療研究センター研究所
生殖・細胞医療研究部

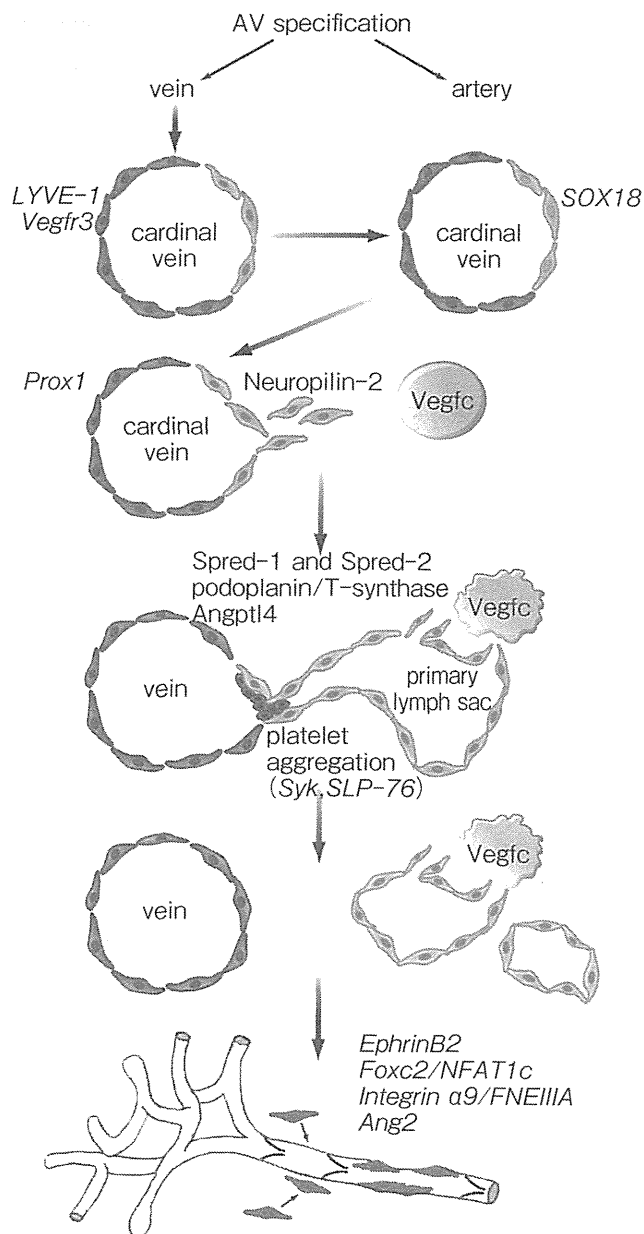


図1 リンパ管発生模式図 (マウス)

原始血管は動静脈に分かれたのち、cardinal veinを形成。一側の内皮細胞がSOX18を発現し、続いてProx1を発現した細胞がVEGF-Cに誘導されてCVからsproutingして原始リンパ嚢を形成する。その後Syk, SLP-76の発現によりCVより分離する。図のなかにはいずれもリンパ管内皮のマーカーとなる遺伝子名が記載されている。(Tammelaら²⁾, 2010より引用改変)

皮腫というべきかもしれないと考察している。

Shortら⁵⁾は、SDラットの腹腔内と頸部を超音波ガイド下に穿刺してFIAを投与(2週後にもう1回)し、その後100日まで15 MHzのリニアトランスデューサを用いた超音波および一部を4.7テスラのMRI動物スキャナーにてモニターした。

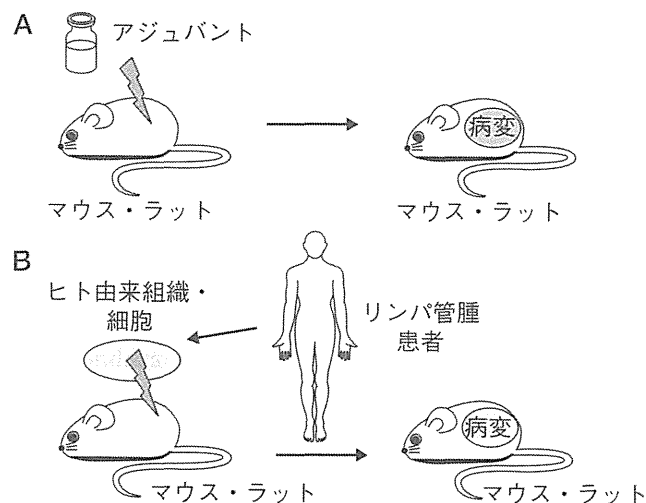


図2 大きく大別される2種類のモデル動物の作成法

A. モデル動物自体にリンパ管腫様病変を発生させる方法(げっ歯類へのアジュバント投与)。

B. ヒトリンパ管腫組織由来の組織・細胞をモデル動物に移植する方法(免疫不全マウスへのxenograft)。

腹腔内に形成した病変は超音波では検出困難であったが、頸部には嚢胞性病変を認めた。MRIでもT2強調画像で嚢胞の存在が描出されている。病変部は免疫染色にて嚢胞壁にCD31, Prox1, VEGFR3陽性所見を認めたと報告している(CD31, Prox1はデータなし)。

Sunら⁶⁾は、Wistarラットの成体の頸部皮下と口腔底にFIAもしくはFreund's complete adjuvant (FCA)を単独、もしくはVEGF-Cとともに投与する実験を行い、どちらにおいてもリンパ管腫様組織の形成を認めた。頸部ではVEGF-Cによりより大きな嚢胞の形成を認めたが、口腔底では小さい嚢胞の形成しか認めていない。いずれもLYVE-1, VEGFR3の発現陽性のリンパ管内皮細胞が嚢胞壁を形成していることが示されている。内皮下には基底膜やpericytesを認めず、ヒトリンパ管腫にこの点も似ているといえる。

上記の方法で生じた病変は、組織学的には形態的にもマーカー遺伝子発現においてもヒトリンパ管腫と一致している点が多い。反応性に生じた組織ではあるが、発生後半年から1年弱の検索の期間内では明らかな退縮傾向を認めていない^{5,7)}。またこれらのリンパ管腫様病変を生じた動物においては、同時に投与した色素などの異物が病変部位

に残っていることが確認されている⁴⁾。これはリンパ管腫様組織における正常リンパ管ネットワークとの交通や本来の高分子蛋白や異物のドレナージ機能が正常ではないと考えられ、ヒトリンパ管腫内のリンパ液のクリアランスは遅く、正常リンパ管とのネットワーク形成が乏しいという藤野ら⁸⁾の知見と合致している。一方、これらのモデルは異物を投与することにより後天性に発生するリンパ管腫様組織であり、先天性に発生するヒトリンパ管腫の発生原因とは異なる機序により発生していると考えられる。Kasten ら⁹⁾はこのモデルを詳細に検討し、血管やリンパ管新生を伴った肉芽腫性病変であり、ヒトリンパ管腫とは異なるとしている。

2. ヒトリンパ管腫組織由来の組織・細胞をモデル動物に移植する方法

ヒトリンパ管腫では切除は治療の柱である。切除された検体の一部を用いてリンパ管腫の形態学的研究、マーカーの検討などは古くから行われてきたが、2000 年以降、これを用いた研究は急速に進んでいる。

Hou ら¹⁰⁾は、リンパ管腫 (microcystic タイプ) の切除検体を 5 mm 角に細断し、これをヌードマウス (Athymic Nude-*Foxn1*^{nu}) に移植した。81% に生着を認め、1 カ月程度は病変が育ったが、約 2 カ月ののちには増大が止まり、縮小しつつ徐々に血管の侵入を認めて赤く変化している。組織学的にはヒトリンパ管腫をよく再現しており、77% に D2-40 染色陽性細胞を認めたとしている。

Lokmic ら¹¹⁾は、リンパ管腫切除組織から抽出した細胞から、リンパ管内皮マーカーによる選択を行ってリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞を単離する手法を用いた。CD31(+), CD34(-) 細胞を回収し、これを同じ手法にて得られた包皮由来リンパ管内皮細胞と比較した。リンパ管腫由来細胞は包皮由来リンパ管内皮と比較して、遊走能や増殖性が有意に高く、また管腔形成能が異なることが認められた。またこの細胞を tissue engineering モデル (matrigel 含有マウスチャンバーモデル) に充填したうえで SCID マウスへ移植すると包皮由来リンパ管内皮細胞は生着せず、リンパ管腫由来細胞は嚢胞様組織を形成した。これらよ



図 3 リンパ管腫由来細胞の移植により形成されたリンパ管腫様組織

マウス組織内に D2-40 陽性細胞にて形成されたリンパ嚢胞の集簇を認める (D2-40, hematoxylin 染色)。

り、リンパ管腫由来細胞は正常なリンパ管内皮細胞と明らかに異なる性質をもっていると考えられる。

筆者らは、2002 年からリンパ管腫切除組織よりリンパ管内皮を選別し、免疫不全マウスへ移植することを試みている。われわれの経験でも移植細胞の生着は非常によく、形成された組織はヒトリンパ管腫に似ており、リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞がリンパ管腫の性質を担っていることを示唆していた (図 3)。

これらのヒトリンパ管腫組織・組織由来細胞をマウスに移植してリンパ管腫様組織を作成する手法は、先のアジュバントの投与による方法よりヒトリンパ管腫の性質をより多くもった病変を形成できている可能性がある。リンパ管腫由来のリンパ管内皮細胞を移植するとリンパ嚢胞を形成することは再現性が高い。しかしながら現時点では、これらをリンパ管腫モデルとして治療研究に用いることには難がある。まず、治療研究のためにはモデル動物の量産が必要であるが、病変を作るためのヒトリンパ管腫由来細胞は容易に得られるわけではない。移植により作成した病変組織のサイズにはばらつきがあり、しかも体表から容易に視認できる大きさではない。また、xenograft では免疫不全マウスを使用する必要があることも問題である。これらの問題を克服しないと、疾患モデ

ルとして実際に治療開発研究には使いにくいと考えられる。

ま と め

マウス・ラットへアジュバントを投与するとリンパ管腫様組織を発生すること、リンパ管腫を構成する細胞を免疫不全マウスへ移植するとリンパ管腫様組織が形成されることがわかってきた。いずれも形態的にはヒトリンパ管腫をよく再現しており、疾患モデルとしてはよいように思われる。しかしながら、病変を体表からみることやそのサイズの定量が難しいため、現時点では病変部への直接的・間接的薬剤投与など、なんらかの新たな治療法の評価などにこれらのモデル動物が用いられた報告はない。病変範囲や膨らみなど視認が容易で病変にばらつきのないリンパ管腫モデル動物作成を求めて、今一步の改良が必要である。

文 献

- 1) Alitalo K, Tammela T, Petrova TV : Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* **438** : 946-953, 2005
- 2) Tammela T, Alitalo K : Lymphangiogenesis : Molecular mechanisms and future promise. *Cell* **140** : 460-476, 2010
- 3) Karpanen T, Egeblad M, Karkkainen MJ, et al : Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth. *Cancer Res* **61** : 1786-1790, 2001
- 4) 江崎太一, 出崎順三 : アジュバント誘導性リンパ管腫モデルにおけるリンパ管の形成機構. *リンパ学* **35** : 14-17, 2012
- 5) Short RF, Shiels WE 2nd, Sferra TJ, et al : Site-specific induction of lymphatic malformations in a rat model for image-guided therapy. *Pediatr Radiol* **37** : 530-534, 2007
- 6) Sun Y, Jia J, Zhang W, et al : A reproducible in-vivo model of lymphatic malformation in rats. *J Comp Pathol* **145** : 390-398, 2011
- 7) Mancardi S, Stanta G, Dusetti N, et al : Lymphatic endothelial tumors induced by intraperitoneal injection of incomplete Freund's adjuvant. *Exp Cell Res* **246** : 368-375, 1999
- 8) 藤野明浩, 北村正幸, 黒田達夫, 他 : リンパ管腫内リンパ液動態の検討. *リンパ学* **34** : 7-12, 2011
- 9) Kasten P, Schnöink G, Bergmann A, et al : Similarities and differences of human and experimental mouse lymphangiomas. *Dev Dyn* **236** : 2952-2961, 2007
- 10) Hou F, Dai Y, Buckmiller LM, et al : A pilot in vivo model of human microcystic lymphatic malformations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **137** : 1280-1285, 2011
- 11) Lokmic Z, Mitchell GM, Koh Wee Chong N, et al : Isolation of human lymphatic malformation endothelial cells, their in vitro characterization and in vivo survival in a mouse xenograft model. *Angiogenesis* **17** : 1-15, 2014

周産期医学 必修知識 第7版

『周産期医学』第41巻 増刊号 周産期医学編集委員会 編

- 周産期医療における最新のスタンダード
- 構成は従来の方式を踏襲しつつ、内容を全面的に改訂



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> e-mail hanbai@tokyo-igakusha.co.jp

本体 13,000 円+税
B5 判 2 色刷 1,104 頁

周産期医学
必修知識

ESSENTIALS
OF
PERINATAL MEDICINE

第7版

『周産期医学』編集委員会 編



■ 特集 ビジュアル小児外科疾患のフォローアップ・プログラム—手術直後から遠隔期の問題点まで

リンパ管腫

藤野明浩^{*1,2} 上野 滋^{*3} 岩中 督^{*4} 木下 義 晶^{*5}
 小関 道 夫^{*6} 森 川 康 英^{*1,7} 黒 田 達 夫^{*1}

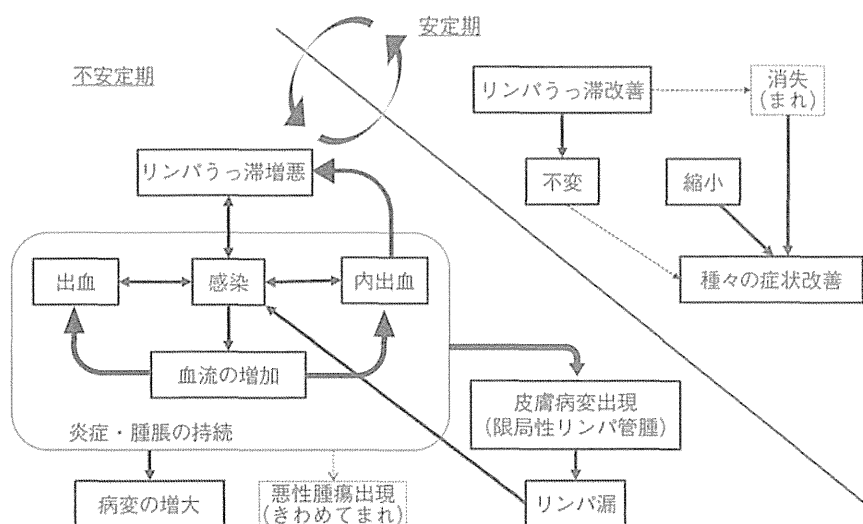


図1 リンパ管腫の長期経過

リンパ管腫病変は、長期経過中に安定してあまり問題を起こさない場合と、炎症を中心として急性の問題を繰り返す場合がある。多くの場合、一定の治療ののちに症状は安定し、腫瘍内のリンパ液貯留も減少し、さまざまな症状も不変もしくは改善傾向を示す。一部に炎症を繰り返す場合には腫脹も徐々に増大し、血流も増加して悪循環に陥る。

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さまざまな

Akihiro Fujino Shigeru Ueno Tadashi Iwanaka
 Yoshiaki Kinoshita Michio Ozeki Yasuhide Morikawa
 Tatsuo Kuroda

^{*1} 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

^{*2} 国立成育医療研究センター外科

^{*3} 東海大学医学部小児外科

^{*4} 東京大学医学部小児外科

^{*5} 九州大学大学院医学研究院小児外科

^{*6} 岐阜大学医学部小児科

^{*7} 国際医療福祉大学病院小児外科

リンパ嚢胞からなる疾患であり、小児外科領域ではよく知られている。その生物学的には腫瘍的特徴があまりみられないことより、近年 International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) の疾患分類 (<http://issva.clubexpress.com/docs.ashx?id=178348>) に沿って世界的に名称が lymphangioma から (cystic or common) lymphatic malformation へと移行しつつあり、わが国でも「リンパ管奇形」とよばれることが徐々に多くなっている。

本疾患の治療の柱は硬化療法と外科的切除である。多くのリンパ管腫患者にこれらの治療は有効であり、満足のいく結果が得られる。しかし、逆

に約 20% はなんらかの問題をかかえる難治性と考えられており、現行の治療では十分な治療効果が得られない。そういう病変をもった患者は、長期にわたり病気とつきあうことを余儀なくされている¹⁾。

本稿では、とくに外科的切除後の問題と管理法、および術後遠隔期に生じてくる問題点に焦点をあてて論ずる。

I. 外科的切除の選択

リンパ管腫は、サイズや部位により重症度に非常に大きな幅があるが、治療法の選択肢は限られている。外科的切除、硬化療法のコンビネーションが主体である。主に内部の性状（嚢胞状、海綿状）、病変の部位（気道、血管、神経との関係）、年齢などにより選択する。

容易に切除ができる場合、海綿状タイプ（microcystic）である場合、または急速な腫脹により気道閉塞や消化管閉塞などの重篤な機能不全を生じる可能性がある場合以外は、硬化療法をまず選択することが多い。繰り返しも可能であるが、硬化療法の効果には限界があり、次のステップとして外科的切除が選択される。

悪性ではない本疾患に対しては、外科的切除にはバランス感覚が必要で、決して「完全切除」のために過度に健常組織と機能を犠牲にしてはならない^{2,3)}。あくまで病変による種々の「症状を改善」することを目的の中心に据えるべきであると考えられる。完全切除できれば完治する疾患であり、可能であれば極力切除するほうがよいが、犠牲にするもののバランスが要求される。どこまで切除するかについては、本人、家族とよく話し合っ

II. 外科的切除後の問題点と管理

外科的切除後には出血、創感染、神経損傷などの一般的に切除に伴う合併症が生じうる。それに加えて、前述のごとくリンパ管腫は完全切除を選択できない場合が多いが、その場合にはリンパ液に関連した合併症が起こりうる（図 2）。

切除術時には断端の処理にリンパ漏を避ける最大の努力がなされるが^{2,4)}、それでもリンパ液が漏

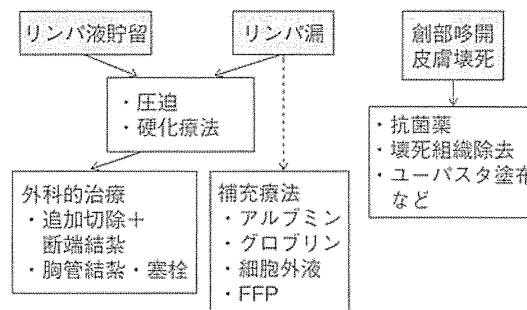


図 2 リンパ管腫の非根治切除後合併症およびその治療
解説は本文内。

れて切除した部位に貯留する場合がある。一度貯まり始めるとなかなか軽快しない。圧迫にて改善が得られなければ、硬化療法時と同様に OK-432 を注入して創内に強い炎症を惹起し、組織の硬化と癒着によりリンパ液貯留スペースを閉鎖する方法が有効である³⁾。

リンパ液の流出があまりに多い場合、貯留による圧排や創部哆開を生じうるため、ドレナージが必要となる。ドレナージ中は乳児でも 1 日 1 l ほどのリンパ液流出を認めることがあり、容易に低蛋白血症（アルブミン、グロブリン）や低ナトリウム血症、低フィブリノーゲン血症をきたすため、補充療法を要する（図 2）。また排液が乳びであれば、消化管で吸収したばかりの脂質も喪失するため、経静脈的脂質投与も必要となる。中心静脈カテーテルの留置を要することもある。硬化療法を行っても減少傾向を認めなければ、再度外科的切除と断端閉鎖を試みる。漏出部位を閉じ込めるように縫合閉鎖する。乳び漏出であれば、胸管結紮⁵⁾や胸管塞栓⁶⁾も場合により有効である。

体表皮下の病変を大きく切除すると薄くなった皮膚は壊死し、縫合線はリンパ漏により閉鎖せず、しばらくして哆開することがある。滲出が多く管理に難渋することは多い。われわれは、術後 1 週間以降に創哆開を生じ、滲出の管理に難渋した症例に対して、イソジン-シュガー（ユーバスタ[®]）を使用したところ、劇的に肉芽形成を認め急速に創閉鎖を得る経験をした。滲出の多い創部の肉芽形成に有効であることはよく知られているが⁷⁾、リンパ管腫切除後の創部にも有効であると考えられた。