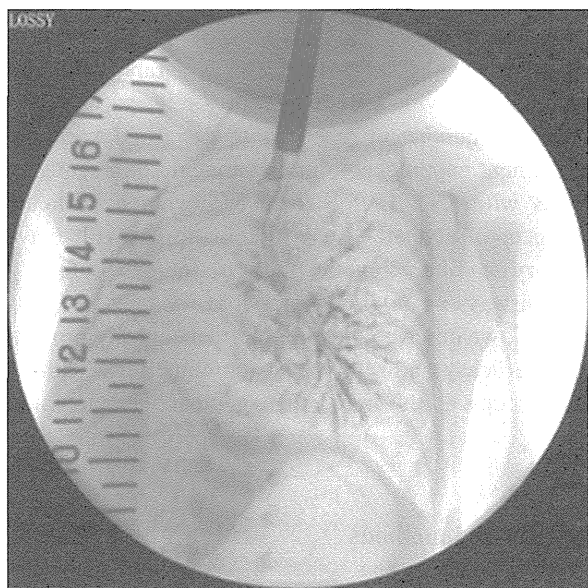
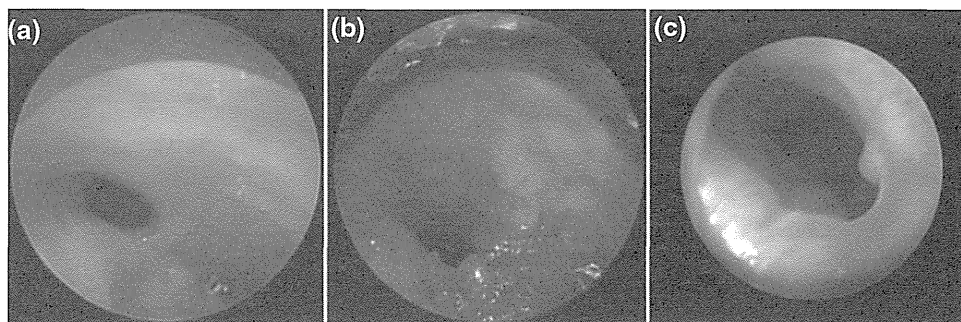


**Fig. 1** 3D-CT revealed segmental stenosis of the left bronchus (circle) and right pulmonary agenesis



**Fig. 2** The precise location and length of the narrowed segment was confirmed by bronchography

**Fig. 3** Rigid bronchoscopy visualized the intratracheal lumen with clear vision. **a** Preoperative complete cartilage ring, **b** torn mucosa and split cartilage ring immediately following balloon tracheoplasty, **c** healed mucosa and increased intratracheal lumen 4 weeks after balloon tracheoplasty



and to definitively diagnose CTS. We attempted to perform balloon tracheoplasty in selected cases with symptomatic CTS (basically segmental stenosis). The precise diameter and length of the stenotic tracheal segment were measured by bronchoscopy and bronchography (Fig. 2). After definitive diagnosis of CTS, intraluminal balloon dilation of the stenosis was performed using a balloon catheter designed for angioplasty (PTA catheter, Fox Cross, Abbott Japan, Tokyo). As previously reported [6], a 3-mm dilating balloon was initially inserted through the bronchoscope at the site of stenosis, and attempts were made to dilate the narrowed segment. The dilatation diameter was then increased from 3 to 5 mm with appropriate hydrostatic pressure in a step-by-step manner, which ruptured the cartilaginous tracheal rings (Fig. 3a, b). After dilatation using a 5-mm balloon catheter, a 3- or 3.5-mm (internal diameter) endotracheal tube was able to pass through the stenotic tracheal segment. Approximately 4 weeks later, follow-up bronchoscopy was performed to assess tracheal patency and identify any granulation tissue (Fig. 3c).

## Results

We enrolled five patients, including four boys and one girl, with a mean gestational age of 36.6 weeks (range 33–40 weeks) and mean birthweight of 2,117 g (range 1,527–3,248 g). Four of the five patients developed respiratory distress after birth, and all five were difficult to intubate and were suspected of having CTS. Four patients with respiratory distress after birth presented with wheezing and/or cyanosis, and intubation was attempted to secure the airway. Intubation depth was inadequate in several patients.

Congenital tracheal stenosis types included segmental in three cases and extended in two. Associated conditions included congenital heart disease ( $n = 4$ ), right pulmonary agenesis ( $n = 2$ ), VACTER association ( $n = 1$ ), and cleft lip and palate ( $n = 1$ ).

A total of nine balloon dilations were performed in five patients without intraoperative complications. All five patients could be intubated after initial balloon tracheoplasty. These patients underwent 2 or 3 follow-up

bronchoscopies at 4-week intervals; in three cases, repeated balloon tracheoplasty was performed to maintain or increase tracheal patency, and any granulation tissue was excised if indicated. There were no complications attributable to balloon dilatation except for temporary mucosal bleeding. Following balloon tracheoplasty, one patient developed severe tracheomalacia requiring tracheostomy.

Of the five patients who underwent balloon tracheoplasty, two were extubated without complications; balloon dilatation was performed twice in one of these patients and three times in the other. Of the patients who experienced complications, one was extubated after resection and end-to-end anastomosis for restenosis following initial balloon dilatation, and one remained hospitalized with tracheostomy for tracheomalacia. The remaining patient died from tracheal bleeding associated with congenital heart disease. The mean follow-up period was 20.7 months (range 4–48 months) after final treatment (Table 1).

**Discussion**

Congenital tracheal stenosis is a rare airway malformation characterized by formation of complete cartilage rings. While it usually presents as stridor and/or cyanosis in infants, it sometimes leads to life-threatening airway obstruction in neonates. Early postnatal respiratory distress or difficult intubation before surgery for associated conditions is suggestive of CTS.

Balloon dilatation of tracheal stenosis has been performed primarily in selected cases with postoperative complications [7], and has proven to be a successful initial treatment for CTS [5, 8]. According to bronchoscopic findings, balloon tracheoplasty consists of splitting any complete cartilage rings, thus increasing intratracheal lumen diameter, and temporarily maintaining airway patency via endotracheal intubation. Even in preterm neonates, stable respiratory condition was maintained during use of a Storz ventilating bronchoscope under clear vision.

Slide tracheoplasty or expandable metallic stents are promising procedures for the treatment of infants with CTS [9, 10], and balloon tracheoplasty is therefore extremely useful for initial airway management in neonates and subsequent tracheoplasty in infants.

3-dimensional reconstruction is valuable for preoperative determination of the anatomic location and degree of tracheobronchial stenosis [11]. Moreover, the combination of preoperative 3D-CT and intraoperative bronchography is extremely useful for obtaining accurate information about the location and length of narrow tracheal segments, thus increasing the safety and precision of subsequent balloon tracheoplasty.

**Table 1** Demographics of patients with congenital tracheal stenosis and outcomes of balloon tracheoplasty

Patient	Sex	BW at birth (g)	Gestational age (w)	Initial symptoms	Associated conditions	CHD	Type of stenosis	Initial treatment	Subsequent treatment	Outcome	Follow-up (months)
1	F	1,800	35	Difficult intubation, Respiratory distress			Segmental	Balloon × 1	Resection and end-to-end anastomosis	Alive with extubation	48
2	M	1,549	37	Difficult intubation, Respiratory distress	VACTER association, Rt. pulmonary agenesis	AVSD, A-P window	Extended	Balloon × 1		Dead (tracheal bleeding)	
3	M	2,464	38	Difficult intubation, Respiratory distress		PDA	Segmental	Balloon × 2		Alive with extubation	19
4	M	1,527	33	Difficult intubation, Respiratory distress	Rt. pulmonary agenesis	PDA	Segmental	Balloon × 3		Alive with extubation	12
5	M	3,248	40	Difficult intubation	Cleft lip and palate	DORV, PDA	Extended	Balloon × 2		Tracheostomy, tracheomalacia	4

In our series, there were no complications during the balloon tracheoplasty procedure; however, it is necessary to be aware of possible bleeding from the split tracheal mucosa and air leakage into the mediastinum due to tracheal rupture. To prevent these morbidities, we try to gradually increase the intraballoon pressure with a manometer and to dilate the narrowed trachea in a step-by-step manner under clear vision with a rigid bronchoscope.

In one patient, we encountered severe tracheomalacia and tracheal granulation that required tracheostomy after balloon tracheoplasty. Although our experience was limited, we suspect that splitting the complete tracheal ring with balloon dilatation may have increased the fragility of tracheal structures. In accordance with previous findings [12], we routinely used inhaled budesonide three times a day to prevent and treat intratracheal granulation, a potential late complication after balloon tracheoplasty.

### Conclusion

Although our sample size was limited, balloon tracheoplasty is a potentially effective initial treatment of symptomatic CTS in neonates. With use of a Storz ventilating bronchoscope, this procedure was feasible and safe in premature neonates whose respiratory condition remained stable. It should be noted that while balloon tracheoplasty may effectively secure the airway in neonates with CTS, this procedure should not be relied upon as a radical treatment for this condition. We recommend subsequent tracheoplasty (if required) following the balloon dilatation of tracheal stenosis as a new treatment strategy for neonatal symptomatic CTS.

### References

1. Kimura K, Mukohara N, Tsugawa C et al (1982) Tracheoplasty for congenital stenosis of the entire trachea. *J Pediatr Surg* 17:869–871
2. Idriss FS, Deleon SY, Ilbawi MN et al (1984) Tracheoplasty with pericardial patch for extensive tracheal stenosis in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:527–536
3. Tsang V, Murday A, Gillbe CG, Goldstraw P (1989) Slide tracheoplasty for congenital funnel-shaped tracheo-stenosis. *Ann Thorac Surg* 48:632–635
4. Filler RM, Forte V, Fraga JC et al (1995) The use of expandable metallic airway stents for tracheobronchial obstruction in children. *J Pediatr Surg* 30:1050–1056
5. Hebra A, Powell DD, Smith CD, Othersen HB (1991) Balloon tracheoplasty in children: results of a 15-year experience. *J Pediatr Surg* 26:957–961
6. Maeda K, Yasuhuku M, Yamamoto T (2001) A new approach to the treatment of congenital tracheal stenosis: balloon tracheoplasty and expandable metallic stenting. *J Pediatr Surg* 36:1646–1649
7. Anton-Pacheco JL, Cano I, Comas J, Galletti L, Palo L, Garcia A, Lopez M, Cabezali D (2006) Management of congenital tracheal stenosis in infancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 29:991–996
8. Bagwell CE, Talbert JL, Tepas JJ III (1991) Balloon dilatation of long-segment tracheal stenosis. *J Pediatr Surg* 26:153–159
9. Rutter MJ, Cotton RT, Azizkhan RG et al (2003) Slide tracheoplasty for the management of complete tracheal rings. *J Pediatr Surg* 38:928–934
10. Meada K, Ono S, Tazuke Y, Baba K (2013) Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis treated by metallic airway stenting. *J Pediatr Surg* 48:293–296
11. Rooney CP, Ferguson JS, Barnhart W, Granroth JC, Ross A, Hoffman EA, McLennan G (2005) Use of 3-dimensional computed tomography reconstruction studies in the preoperative assessment of patients undergoing balloon dilatation for tracheobronchial stenosis. *Respiration* 72:579–586
12. Yokoi A, Nakao M, Bitoh Y, Arai H, Oshima Y, Nishijima E (2014) Treatment of postoperative tracheal granulation tissue with inhaled budesonide in congenital tracheal stenosis. *J Pediatr Surg* 49:293–295

■ 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<sup>\*\*\*</sup> 高橋信博<sup>\*</sup> 石濱秀雄<sup>\*</sup>  
 藤村匠<sup>\*</sup> 加藤源俊<sup>\*</sup> 富田紘史<sup>\*</sup>  
 淵本康史<sup>\*\*</sup> 星野健<sup>\*</sup> 黒田達夫<sup>\*</sup>

### 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巻いた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り、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

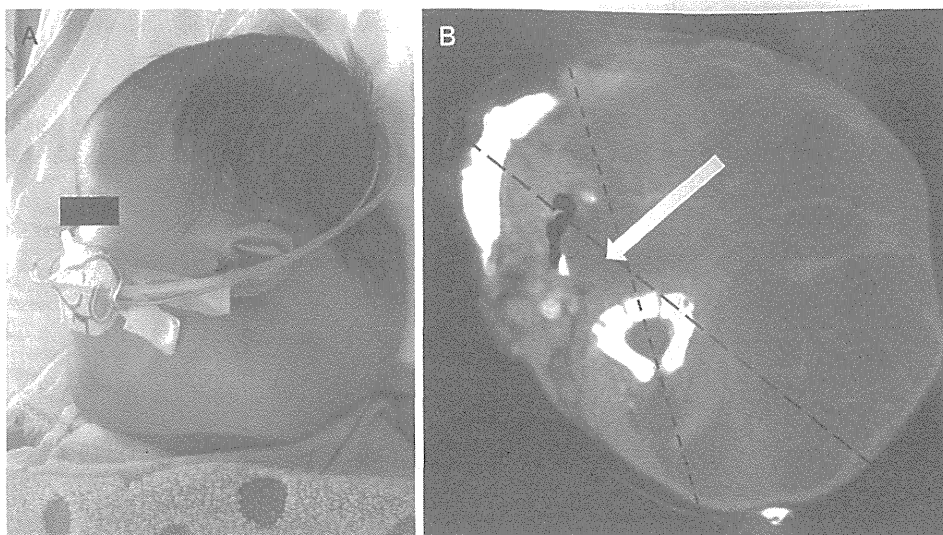


図 1 咽頭後壁へ伸展する左頸部リンパ管腫による気道狭窄

A. 外観写真, B. 造影 CT.

左頸部の巨大なリンパ管腫。

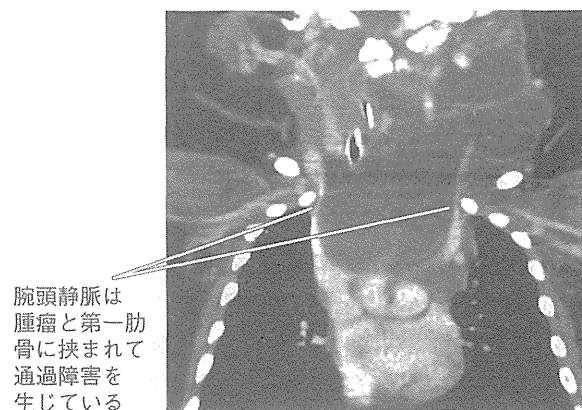
矢印：咽頭後壁間隙への病変の進展により咽頭腔は強度の狭窄を示す。

短破線：椎体の前後軸，長破線：下顎骨の前後軸。腫瘤の圧排，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。また縦隔内で腫瘤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



腕頭静脈は腫瘍と第一肋骨に挟まれて通過障害を生じている

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<sup>1)</sup>。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<sup>2,3)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>4)</sup>、十分手術効果が得られず再腫脹を認めることも多い<sup>1)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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	存在または到達する主要臓器
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<sup>7)</sup>, 1997 引用改変)  
下線はとくに損傷を避けるべき臓器・組織。

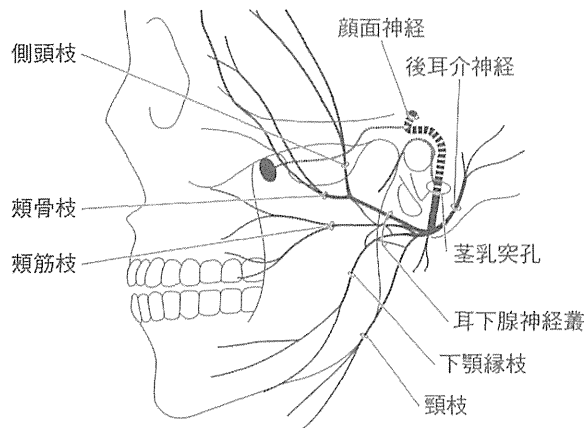


図3 顔面神経の分枝  
とくに下顎縁枝に注意したい。(三井ら<sup>6)</sup>, 1986 引用改変)

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)<sup>2,8)</sup>。縦方向の切開は癒痕形成率が高いのでなるべく避ける<sup>8)</sup>。

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)<sup>5)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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

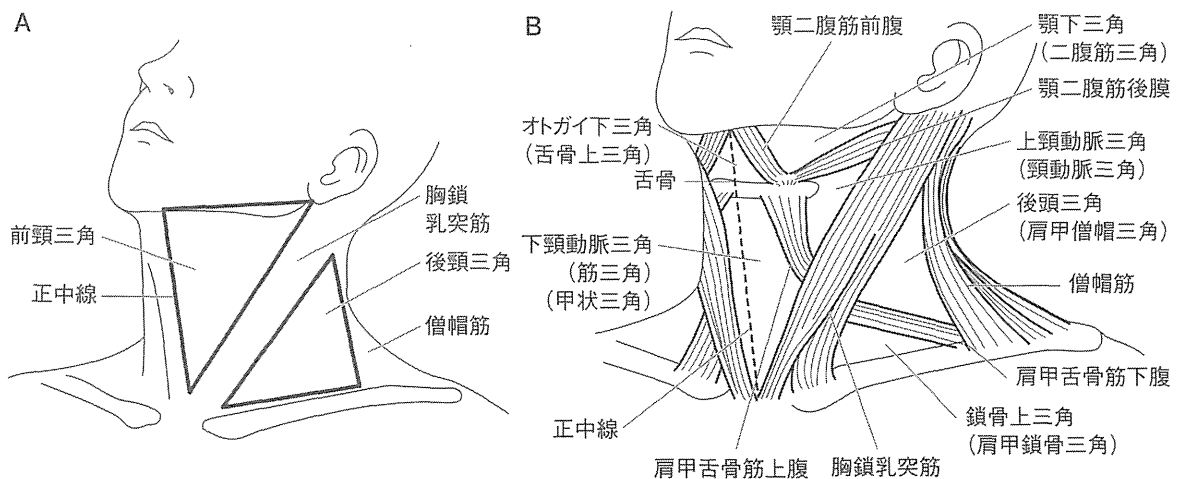


図4 頸三角のシェーマ  
A. 前頸三角と後頸三角, B. 小三角。  
頸部の主要な筋を目印として正常血管・神経の走行を予測できる(表参照)。(片桐ら<sup>7)</sup>, 1997 引用改変)

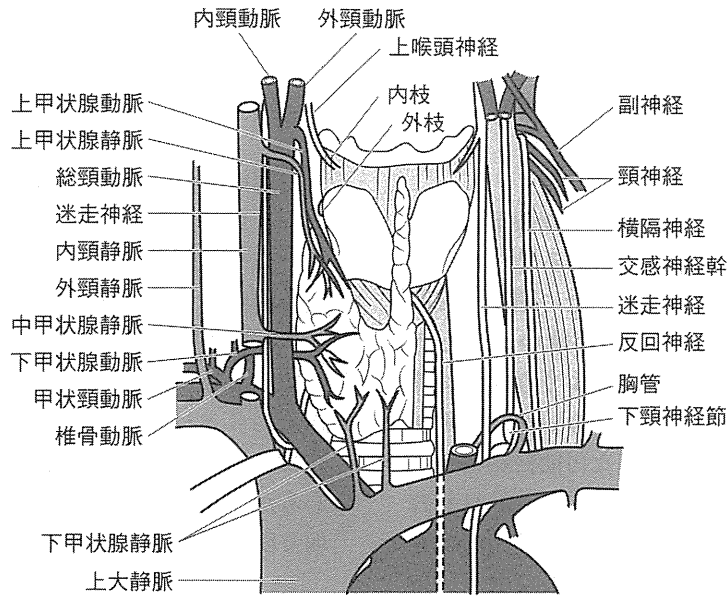


図 5 頸部上縦隔の主要な神経と血管  
 頸部前方からの視野による正常神経・血管の走行。(片桐ら<sup>7)</sup>, 1997 引用改変)



図 6 頸部リンパ管腫に対する切開線の 1 例  
 注：頸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<sup>8)</sup>, 1997 引用改変)

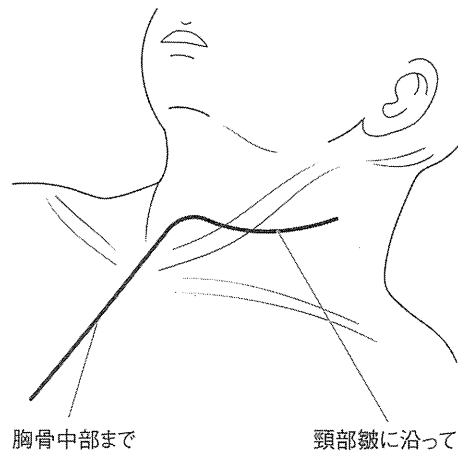


図 7 頸部・縦隔リンパ管腫に対する  
 hockey stick incision 法  
 頸部の横切開を正中で胸骨上部へ延長し、胸骨上部を正中切開して開胸する。上縦隔から頸部全体の良好な視野を得る。

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)<sup>7)</sup>。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 LigaSure™ が有効であるという報告もなされている<sup>9)</sup>。また残った嚢胞壁は内側を擦過し内皮を障害しておく<sup>2,3)</sup>。

#### 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<sup>2,4)</sup>。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、また側方へ剝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<sup>1)</sup>、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, Muehlfay 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<sup>\*1,2</sup> 森定徹<sup>\*3</sup> 梅澤明弘<sup>\*4</sup> 黒田達夫<sup>\*1</sup>

## 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<sup>1,2)</sup>(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<sup>1~3)</sup>。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<sup>1,2)</sup>。

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<sup>4)</sup>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

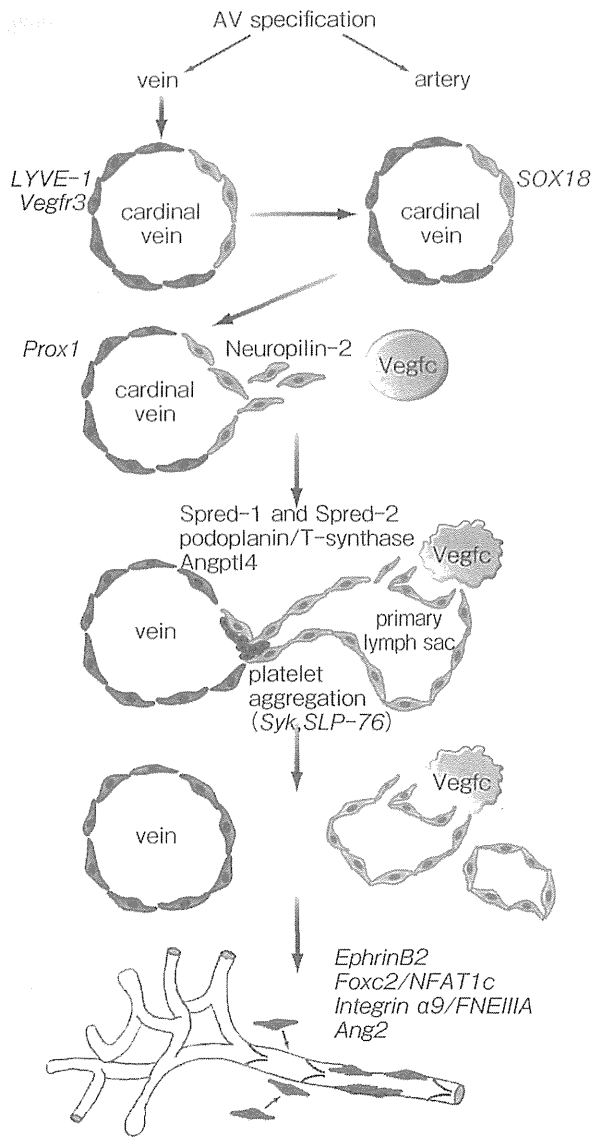


図 1 リンパ管発生模式図 (マウス)

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<sup>2)</sup>, 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<sup>5)</sup>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15MHz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。

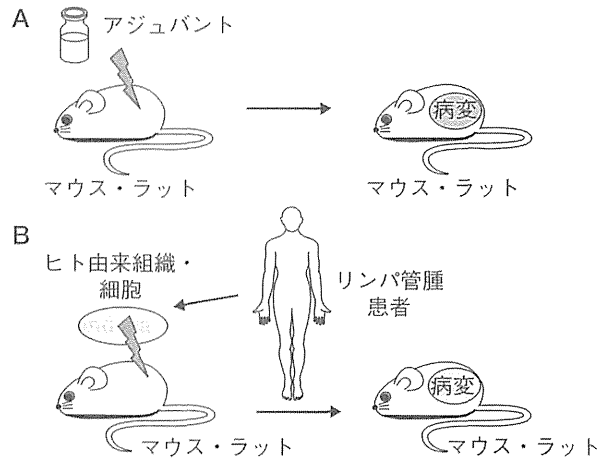


図 2 大きく大別される2種類のモデル動物の作成法

- 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<sup>6)</sup>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<sup>5,7)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>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*<sup>tm</sup>) 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<sup>11)</sup>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

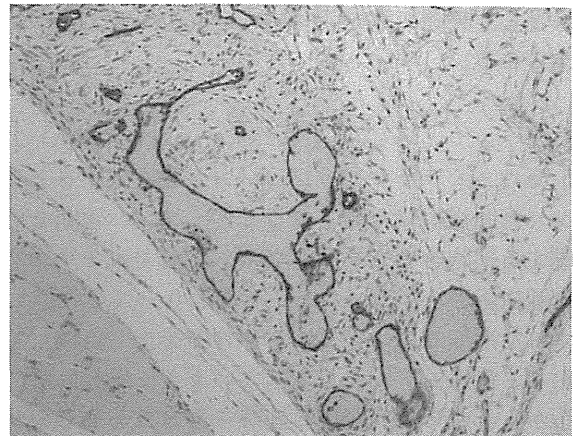


図3 リンパ管腫由来細胞の移植により形成されたリンパ管腫様組織

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。

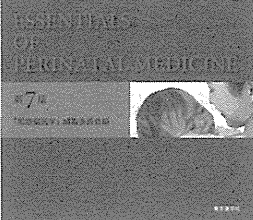
### 文 献

- 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

本体 13,000 円+税  
B5 判 2 色刷 1,104 頁

周産期医学  
必修知識



『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](mailto:hanbai@tokyo-igakusha.co.jp)

■ 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<sup>\*1,2</sup> 上野 滋<sup>\*3</sup> 岩中 督<sup>\*4</sup> 木下 義 晶<sup>\*5</sup>  
 小関 道 夫<sup>\*6</sup> 森川 康 英<sup>\*1,7</sup> 黒田 達 夫<sup>\*1</sup>

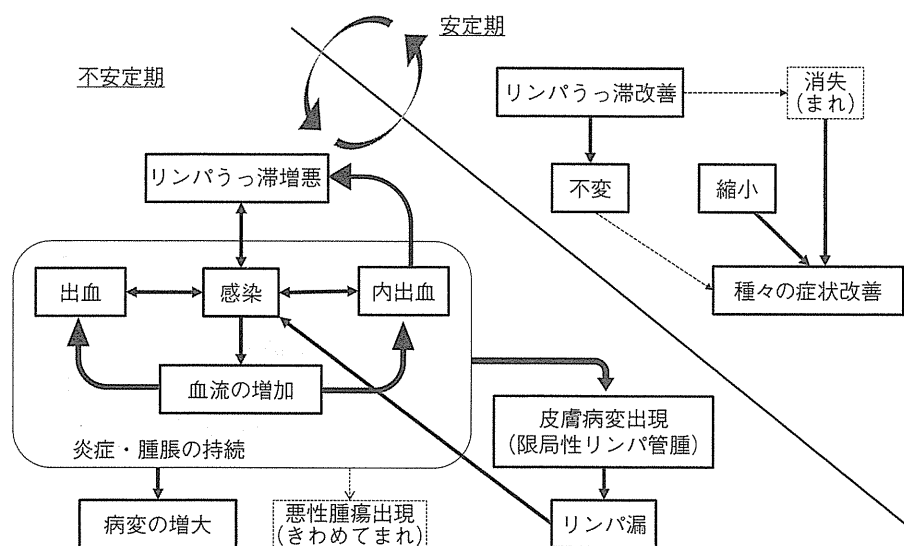


図 1 リンパ管腫の長期経過

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

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

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

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<sup>1)</sup>。

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<sup>2,3)</sup>。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、犠牲にするものと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ただけで決定する必要がある。

## 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<sup>2,4)</sup>、それでもリンパ液が漏

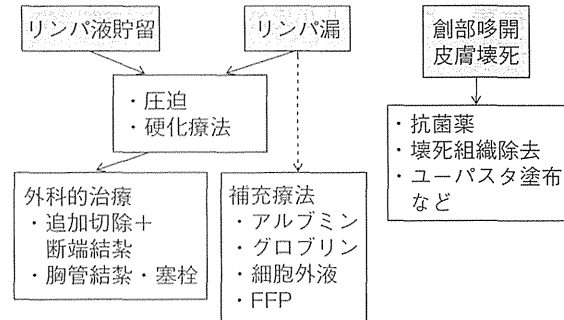


図2 リンパ管腫の非根治切除後合併症およびその治療解説は本文内。

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<sup>3)</sup>。

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1l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<sup>5)</sup>や胸管塞栓<sup>6)</sup>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<sup>®</sup>）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<sup>7)</sup>、リンパ管腫切除後の創部にも有効であると考えられた。

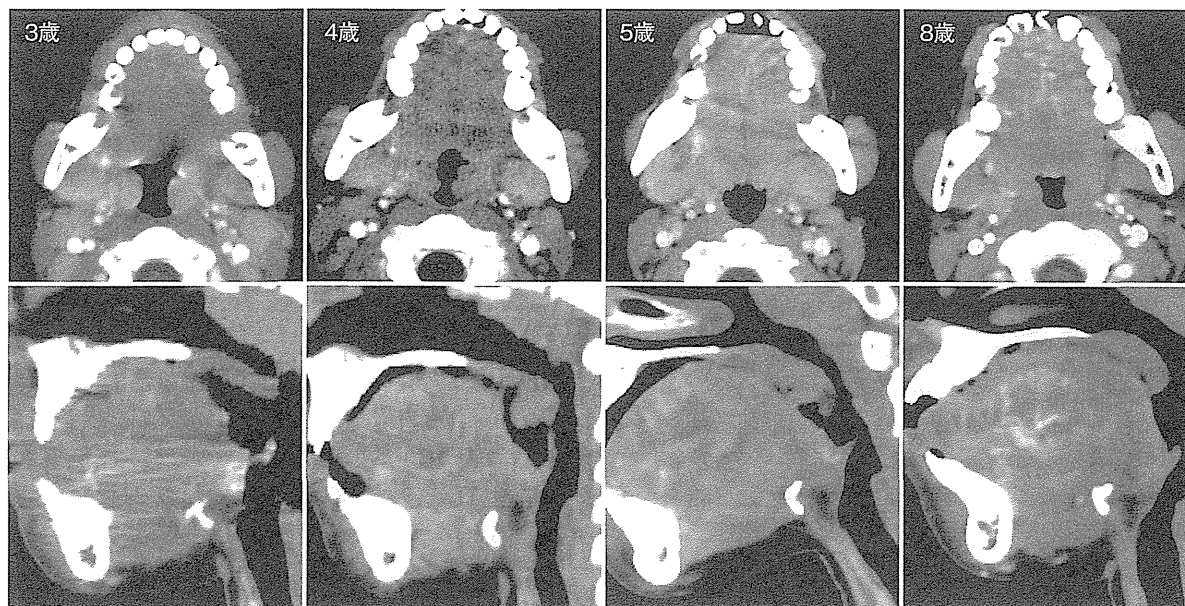


図3 舌リンパ管腫内血管の経年変化（造影CT）

舌表面付近の海綿状リンパ管腫の症例。経過観察中にリンパ管腫病変の深部に造影される血管の経時的な増生を認めた。

### Ⅲ. 術後遠隔期の諸問題

リンパ管腫はほとんどが小児期の発症であり、治療は小児期から開始し、大規模な治療は小児期に行われることが多い。ある程度安定した状態を得るまで積極的治療を行ったのちは、それ以上の改善の余地がないと判断された個々のレベルで保存的加療時期へ移行する。完治すればなにも起こらないし、病変が残っていても落ち着いていて、通常問題にならなくなることもある。一方、炎症を中心としてその後も病変にさまざまな問題を生じ、治療を必要とする場合もある〔図1（本項1181頁）〕。長期フォロー中の主な問題を以下にとりあげる。

#### 1. 感染（蜂窩織炎）

病変部の感染はなぜ起こるか、細菌はどこからくるのか、起病菌がなんなのか、正確な発症機序はわからないことが多い。蛋白質の豊富なリンパうっ滞は細菌の温床となると考えられるが、一度炎症が生じると、内出血、血流増加に伴いリンパの増加、うっ滞の悪化という悪循環を生じる（図1）。抗菌薬投与は有効であるが、感染を抑えても組織のむくみが完全によくなる前に次の感染

を生じたりするため、抑え込むのに難渋する。決め手はない。

#### 2. 出血

リンパ管腫は、慢性に炎症を繰り返していると、組織への血液流入が多くなり、結果的に内出血、出血が増えるようである（図3）。巨大な病変周囲の皮下の静脈の異常な発達によく認められる。リンパ管腫の嚢胞内への出血点は不明のことが多いが、リンパ嚢胞は壁に豊富な血管網を有しており、また比較的太い血管の周囲に発生していることが多いことと関係があると考えられる。

内出血後は、嚢胞内圧と血管内のバランスがとれるまで内圧が上昇してから止血すると考えられ、病変部は急速に腫脹し張りも強くなる。リンパ液は黒褐色に変色し、次第に病変内全域に広がるため、皮膚を通して青黒く透見される。早期に穿刺すると、再び出血することもある。一度大きな凝血塊を作るとなかなか消失しないが、多くの場合 echogenic な流動性のある血液・リンパ液の混合液となる。

それまで長期間つぶれていたリンパ管腫病変が内出血により急速増大した場合には、無治療でも数カ月内に再び縮小に転じ、元に戻ることが多い



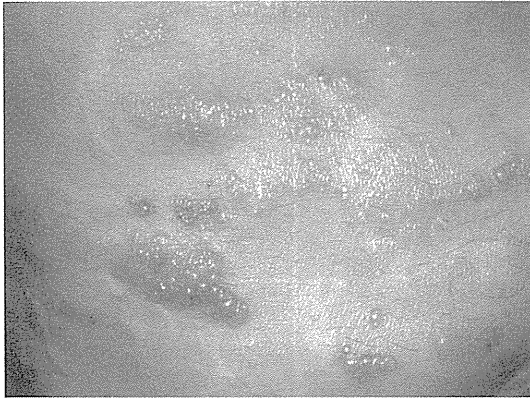


図 4 限局性リンパ管腫(lymphangioma circumscriptum)

側胸部の病変の写真。さまざまな程度の隆起性病変が孤立的に存在、もしくは集簇を形成している。左下の集簇性病変からはリンパ漏を認めることがある。

ので、すぐに硬化療法などを積極的にする必要はない。

### 3. 皮膚・粘膜病変の出現(限局性リンパ管腫)

リンパ管腫は病変の部位を拡大することは通常ないが、時間の経過とともに皮下の病変や粘膜下の病変が表面に進展し、小さな嚢胞性病変が丘疹・結節を形成することがある。単発のこともあるし、集簇しカエルの卵状を呈することもある。この病変は限局性リンパ管腫(lymphangioma circumscriptum)とよばれる<sup>8)</sup>(図4)。外表・口腔粘膜・舌などによく認められ、内出血を生じ黒色に変色して整容性に大きな問題を生じる。また突出しているため擦過・圧迫され、リンパ瘻を生ずる。治療はOK-432局注硬化療法、CO<sub>2</sub>レーザー焼灼、液体窒素・ドライアイス療法<sup>9)</sup>、無水エタノール局注<sup>10)</sup>(臨床研究進行中:UMIN000011130)などであるが、表皮病変には有効だが、深部に大きな病変が残存する場合には再発は必至である。

### 4. リンパ漏

体表のリンパ漏は、限局性リンパ管腫に発症することが多い。常に認められるわけではないが、漏出が多いときには衣類を汚し、暑い時期には悪臭を発する。内出血後には、血液を混じったリンパ液となる。感染経路にもなると考えられる。陰部に限局性リンパ管腫病変を認め、鼠径輪や大腿輪を通して骨盤内後腹膜に病変が連なっており、立

位で陰部より大量のリンパ漏を生じる同じタイプの症例がある。一度漏れが生じると表皮が修復されるまで止まらず、日に2, 3も排液するため、介護用紙おむつを当てて生活をしている。前項の限局性リンパ管腫に対する治療はこのような病変が深部広範にわたる重症例に対しては無効で、現時点では解決策がない。

### 5. 乳び腹水・胸水

リンパ漏が体腔内に生ずる場合もある。後腹膜・腸間膜の広汎なリンパ管腫は、根治切除のためには大量の腸管と腸間膜を切除することになり、完全切除は断念されることが多いが、そのなかで慢性的に乳び腹水を生じる症例がある。また縦隔病変があり、同様に乳び胸水を発症する場合もある。これらはしばしば難治性で、とくに乳び胸水や心嚢液貯留をきたすような症例ではときに死にいたる。ただし、これらの症例は特異で、一般的に重症が多いリンパ管腫症の性質をもっているリンパ管腫、リンパ管腫症の境界上の症例と考えられる。

### 6. 悪性腫瘍の発生について

リンパ管腫は悪性転化しないのかどうかは、病変を残して長期に経過をみていくうえで非常に重要な問題である。実際には、積極的に自然な悪性化を念頭におかねばならない根拠となるような症例報告や検討はない。リンパ管腫において異常を認めるリンパ管内皮細胞が悪性化したという報告は認められず、わずかに国外で血管芽細胞肉腫が発生したという1例報告<sup>11)</sup>と国内で炎症を繰り返した症例からやはり血管系の悪性腫瘍が発生したとの報告がある(personal communication)。

### 7. 気道狭窄の問題

気道狭窄症状は、頸部・縦隔に病変が存在する場合に、幼少時に生じやすい。とくに乳児期は組織が脆弱であり気道径自体も狭いため、病変内の出血や感染による急性腫脹により、咽頭部で容易に気道狭窄を生ずる。口腔・咽頭腔の狭窄は同時に経口摂取困難を生ずることもある。

しかし、成長とともに徐々に気道自体の拡大、脆弱性の改善を認めるため、物理的に気道狭窄を生じにくくなる。感染・出血などの急性増悪がなく安定した経過をたどり幼児期を過ぎると、主病

変に対する積極的な治療を止めても気管切開が不要となり、カニューレを抜去できる可能性がある。

### 8. 経口摂取の問題

舌、咽喉頭周囲のリンパ管腫では、経口摂取が困難となることがある。生下時および幼年時にその傾向を示し、早期に胃瘻造設が行われることが多い。しかしながら、年齢とともに徐々に口腔・咽頭腔が確保されるようになると経口摂取が可能となることもある。経口摂取ができればQOLは大きく改善するため、なるべく早期からこの可能性を探りつつフォローアップをすべきである。

### 9. 就学の問題

リンパ管腫の一部の重症患者にとって、就学は大きなハードルとなっている。とくに気管切開を施されている頸部・縦隔病変の子は、普通学級への進学に高いハードルがある。長期入院の環境ゆえの発達遅延や、発声・発語、聴力障害、咀嚼・嚥下困難、胃瘻造設状態などがあると、どれもが幼稚園、保育園、小中学校の入学時に問題とされる。居住地区の教育委員会との話し合いにて普通学級、養護学校、聾学校などさまざまなコースを歩むこととなる。就学後もさまざまな行事のたびに主治医は、学校側に患者の状態と行動制限を説明する必要がある。

また整容性についても、就学後につらい経験をすることは容易に想像されるが、医療側からの解決は困難なことが多い。就学前の可及的改善が望まれる。

### 10. トランジションの問題

さまざまな小児外科疾患患者の成人へのトランジションは、日本小児外科学会でも取り組んでいる難しい問題であるが、リンパ管腫もそういった疾患の一つである<sup>12)</sup>。多くの成人した患者は、小児期から続けて同じ病院を受診しているようであるが、担当医の異動や自身の転居などにより、次の担当医を探すのが困難なことがある。また、しばらく安定期が続き通院を止めていたが、突然感染や出血などの症状が出た際に、新たに受診した成人の医療機関で疾患の治療経験がないという理由で診療を断られ、小児期に通っていた病院を受診するように勧められたりするようである。

### 11. 行政による医療費助成制度

リンパ管腫およびリンパ管腫症のうち頸部・胸部の重症例は、2015（平成27）年より「慢性呼吸器疾患群」の一つとして小児慢性特定疾患に組み込まれることとなった。対象となる患者・家族にとっては朗報であろう。欲をいえば、上述したようにトランジションも問題となっている疾患であり、小児期を超えての補助があってもよいと考えられる。実は、リンパ管腫の重症・難治性患者は難病とされてしかるべきという訴えに対して、数年来厚生労働省は難治性疾患克服研究事業としてリンパ管腫に光をあて、実態調査を行ってきた。国の難病政策の転換期である現在、重症・難治性度に応じて難病の枠に入る可能性は示されており、厚生労働省の研究班がそのために必要な実務作業を進めている。

画期的な治療法が開発されないなか、少しでも患者の負担を減らし、また社会にこの疾患を認知してもらいたい。

### おわりに

リンパ管腫の長期経過中にみられる、解決しがたいさまざまな問題点に触れた。リンパ管腫患者全体のごく一部ではあるが、小児外科医は長く患者とつきあっていくことになる。感染や出血、リンパ漏などの不安定状態の病変に対する確実な治療法は存在せず、炎症に対しては対症療法で治めているか、治まらないまま過ごしているのが現状である。長期的に病変の安定状態を目標として、さまざまな困難にあたっては、よく話し合っって信頼関係を築きつつ診療に臨みたい。

### 文 献

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業報告書. 藤野明浩 (代表)「日本におけるリンパ管腫患者 (特に重症患者の長期経過) の実態調査及び治療指針の作成」に関わる研究. 平成 22-23 年度総合研究報告書 (平成 24 年 3 月)
- 2) Glasson MJ, Taylor SF: Cervical, cervicomediastinal and intrathoracic lymphangioma. *Prog Pediatr Surg* 27: 62-83, 1991
- 3) 藤野明浩: リンパ管腫 (リンパ管奇形) の診断・治療戦略. *PEPARS* 71: 68-77, 2012

- 4) Ono S, Tsuji Y, Baba K, et al : A new operative strategy for refractory microcystic lymphangioma. *Surg Today* 44 : 1184-1187, 2014
- 5) Matsuzoe D, Iwasaki A, Hideshima T, et al : Postoperative chylothorax following partial resection of mediastinal lymphangioma : report of a case. *Surg Today* 25 : 827-829, 1995
- 6) Nadolski G, Itkin M : Thoracic duct embolization for the management of chylothoraces. *Curr Opin Pulm Med* 19 : 380-386, 2013
- 7) Knutson RA, Merbitz LA, Creekmore MA, et al : Use of sugar and povidone-iodine to enhance wound healing : five year's experience. *South Med J* 74 : 1329-1335, 1981
- 8) Bauer BS, Kernahan DA, Hugo NE : Lymphangioma circumscriptum—a clinicopathological review. *Ann Plast Surg* 7 : 318-326, 1981
- 9) Patel GA, Schwartz RA : Cutaneous lymphangioma circumscriptum : frog spawn on the skin. *Int J Dermatol* 48 : 1290-1295, 2009
- 10) Impellizzeri P, Romeo C, Borruto FA, et al : Sclerotherapy for cervical cystic lymphatic malformations in children. Our experience with computed tomography-guided 98% sterile ethanol insertion and a review of the literature. *J Pediatr Surg* 45 : 2473-2478, 2010
- 11) Royer J, Pageaut, Rollin JP, et al : Malignant transformation of lymphangioma into angioblastic sarcoma in a child. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 69 : 472-473, 1969
- 12) 田口智章, 前田貢作, 仁尾正記, 日本小児期外科系関連学会協議会 : 小児外科から成人内科への移行 (トランジション). *診断と治療* 101 : 1785-1791, 2013

## 違法コピーに注意！！

### そのコピーは大丈夫ですか？

現代社会において、コピー（複写）はなくてはならないものになっていますが、その手軽さゆえに違法コピーが後を絶ちません。あなたが日常的に行っているコピーは大丈夫ですか？ 著作権法に定められた例外、つまり、個人または家庭内等で使うために自らコピーする場合や図書館において調査研究等のため一部分をコピーする場合（著作権法第 30, 31 条等）のごく限られた範囲以外のコピーは、すべて著作権者の許諾を得なければ違法となります。企業や研究施設等で職務上利用するコピーはすべて許諾が必要となりますので、ご注意ください。

違法コピーは健全な創作活動、出版活動の障害となり、ひいては文化・学術の発展を阻害する大きな要因となります。今一度、著作権についてお考えください。

### 許諾の手続きは簡単です！

医学や関連領域の出版物の多くは、(社)出版者著作権管理機構 **JCOPY** に複写権の管理・運営が委託されています。複写される場合は事前に **JCOPY** に連絡し許諾を得てください。

**JCOPY** (社) 出版者著作権管理機構

TEL03-3513-6969 FAX03-3513-6979 info@jcopy.or.jp

**JMPA** 一般社団法人  
**日本医書出版協会**

## 不正なコピーは

## 許さない！

### Q&A サイト「それは違法かも。」

「これって違法？」著作権に関するよくある質問にわかりやすくお答えしています。

<http://www.ihokamo.net/>

### 情報受付窓口「不正コピー情報ポスト」

不正コピーなど、明らかに違法なものを見つけたら、こちらまで情報をお寄せください。

<https://www2.accsjp.or.jp/piracy/>  
フリーダイヤル 0120-765-175



社団法人 コンピュータソフトウェア著作権協会  
<http://www2.accsjp.or.jp/>

REPORT

岐阜大学・小関道夫氏に聞く

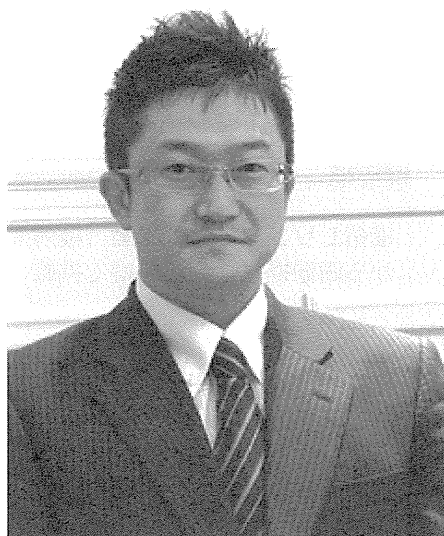
## 複数の診療科で遭遇しうる「リンパ管腫症」の実像

病態解明と社会的認知度の向上が重要

2014/7/25

聞き手：三和護＝日経メディカル

難治性疾患である「リンパ管腫症」「ゴーハム病」の実態が明らかになりつつある。厚生労働科学研究費補助金による「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」によると、全国の520施設にアンケートを行い、82例の症例が把握された。症例解析の結果、その多彩な症状により、小児科はもちろん、小児外科や整形外科、胸部外科、皮膚科や耳鼻咽喉科などで遭遇する機会があることも明らかになった。他の疾患との鑑別も重要となることから、診断基準案も作成されている。研究代表者を務める小関道夫氏（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学助教）に、これまでの研究成果を聞いた。



岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学助教の小関道夫氏

—— そもそも研究班の目的は何だったのですか。

**小関** リンパ管腫症（Lymphangiomatosis、最近はGeneralized lymphatic anomalyとも呼ばれる）は希少難治性の疾患で、中枢神経系を除く骨、縦隔、肺、脾臓などにリンパ管組織が異常増殖するという原因不明の疾患です（症例1）。主に小児期に罹患しますが、胸水が認められると半数以上が窒息死するなど予後不良な疾患です。わが国ではこれまで、症例報告はいくつかありましたが、まとまった報告はなかったので、その実態を把握し、さらに診断・治療法の開発につなげるために研究に取り組みました。