

お互いがそれぞれの立場で、できることをする。同じ1つの目標に向かって、手を携えて、協力する。
それにより、今まで動かせなかったものを動かしていく。そんな関係が出来上がっていました。

症例の少なさから、一般社会におけるリンパ管疾患の認知度が上がらないこと、研究が進みにくいこと、そのため十分な保障制度が整わないこと。

そういった現状を打破するために、医療従事者、患者さんが、それぞれのアクションを起こしていました。

そのアクションをより有効なものにしていくために必要な物。

- > 情報を常にアップデートする。
- > 情報格差をなくす。
- > 医療従事者と患者さんが緊密な連携をとる。
- > 信頼関係を築きあげていく。

その全てが今回のシンポジウムに凝縮されていたように思います。

交流会の中で、15歳の女の子がこんな風に自己紹介をしてくれました。

「私は色々な治療や入院してきました。だから、何でも聞いてください。」

彼女は病気によりおそらく生活に支障が出ています。それでも、同じ病気を抱える人達の力になろうとしている。

その気持ちの強さに、私は胸が熱くなりました。

患者さんと一言で言っても、抱えていらっしゃる悩みや想いが異なることもあります。同じ病気の患者さんが集まる意味はそこにあります。色々な立場の患者さん同士が顔を合わせて、悩みや情報を共有する。時に、その場に医師が立ち会い、専門的な知識を深めていく。そうやって生まれた連帯感が、新たな力を生み出す。

シンポジウムはそんな時間だったのではないかと思います。

「患者さんと一緒に闘っていきたい」

「研究を進め、現状を打破したい」

「主治医だけではフォローできない患者さんの気持ちに寄り添いたい」

「手術では1人の患者さんの治療しかできないけれど、新しい治療法を確立して、多くの患者さんの治療を目指したい」

シンポジウムを開催するに至った、その根底にある医療従事者の熱い思いにも触れることができました。
彼らをこれまで突き動かしてきたその原動力には、患者さんとの出会いがあることも知りました。

それぞれの闘いの先にリンパ管疾患の未来がある。

そう感じられたシンポジウムでした。

Ⅲ. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目

「先天性リンパ管疾患の治療指針作成及び病理・細胞生物学的知見の臨床応用へ向けた研究」

機関名 学校法人慶應義塾大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Nationwide Study of Lymphangiomatosis and Gorham-Stout disease in Japan. (口演)	Michio Ozeki, Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Eiko Matsui, Toshiyuki Fukao, Naomi Kondo, Kentaro Matsuoka, Shunsuke Nosaka, Akihiro Fujino, Tatsuo Kuroda	The 20th International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies	2014年 4月2日	国外
難治性リンパ管腫症 (lymphangiomatosis) の集学的治療における外科の役割 (口頭)	高橋正貴, 藤野明浩, 黒田達夫, 他.	第114回日本外科学会学術集会(京都)	2014年 4月3日	国内
小児の難治性の良性腫瘍に対する治療戦略 難治性小児胚細胞腫瘍の解析と治療戦略.	木下 義晶, 代居 良太, 川久保 尚徳, 宗崎 良太, 田口 智章.	第114回日本外科学会(京都)	2014年 4月3日-5日	国内
顔面リンパ管腫の手術経験 (口頭)	彦坂信, 金子剛, 長島隼人, 藤野明浩	第57回日本形成外科学会総会・学術集会(長崎)	2014年 4月9-11日	国内
ヌーナン症候群の新規原因遺伝子RIT1の同定 (口頭)	青木洋子, 新堀哲也, 岡本伸彦, 水野誠司, 黒澤健司, 緒方勤, 井上晋一, 松原洋一	第117回日本小児科学会学術集会(名古屋)	2014年 4月11-13日	国内
リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告	小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎,	第117回日本小児科学会学術集	2014年 4月13日	国内

(口演)	深尾敏幸、松岡健太郎、野坂俊介、藤野明浩、黒田達夫	会		
リンパ管関連疾患診断基準策定のための臨床病理学的検討(口頭)	高橋正貴, 松岡健太郎, 小関道夫, 藤野明浩, 岩淵英人, 中澤温子	第103回日本病理学会総会(広島)	2014年 4月25日	国内
Low-coherent quantitative phase microscope shows the biological stress of cultured vascular endothelial cells	Aoshima M, Yamauchi T, Tokura Y, Hirakawa S.	International Vascular Biology Meeting	2014年 4月	国内
A novel rat model of secondary lymphedema	Sano M, Hirakawa S, Unno N, Ogawa M, Yamamoto S, Sasaki T, Konno H.	International Vascular Biology Meeting	2014年 4月	国内
新生児外科手術における臍部アプローチ.	木下 義晶, 江角 元史郎, 宗崎 良太, 永田公二, 林田 真, 家入里志, 田口 智章	第51回日本小児外科学会(大阪)	2014年 5月8日-10日	国内
我が国における「リンパ管腫」と「ISSVA分類におけるリンパ管奇形」の現況(口頭)	藤野明浩, 黒田達夫, 他.	第51回日本小児外科学会学術集会(大阪)	2014年 5月10日	国内
リンパ管腫症・ゴーム病症例の全国調査報告(口演)	小関道夫、堀友博、神田香織、加藤善一郎、深尾敏幸、松岡健太郎、野坂俊介、藤野明浩、黒田達夫	第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会	2014年 5月10日	国内
リンパ管腫・血管腫(講演)	藤野明浩	第30回日本小児外科学会卒後教育セミナー(大阪)	2014年 5月11日	国内
当科における乳児血管腫に対するプロプラノ	小関道夫、堀友博、神田香織、川本典生、加	第114回日本皮膚科学会	2014年 5月29日	国内

ロール療法の臨床的検討 (ポスター)	藤善一郎、深尾敏幸			
急性呼吸障害を生じた頸部・縦隔リンパ管腫症例の検討 (口頭)	藤野明浩, 青木一憲, 黒田達夫, 他.	第28回日本小児救急医学会学術集会 (横浜)	2014年 6月7日	国内
縦隔腫瘍の一例 (口頭)	松岡健太郎、高橋正貴、野坂俊介、岩淵英人、中澤温子	第128回関東東海地区小児病理カンファレンス (東京都)	2014年 6月20日	国内
リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告 (口演)	小関道夫、堀友博、神田香織、加藤善一郎、深尾敏幸、松岡健太郎、野坂俊介、藤野明浩、黒田達夫	第51回日本小児外科学会学術集会	2014年 7月18日	国内
リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告 (口演)	小関道夫、堀友博、神田香織、加藤善一郎、深尾敏幸、松岡健太郎、野坂俊介、藤野明浩、黒田達夫	血管腫血管奇形研究会	2014年 7月20日	国内
リンパ管奇形 (Lymphatic malformation) の病理学的鑑別 (口頭)	松岡健太郎, 高橋正貴, 藤野明浩, 岩淵英人, 中澤温子	第34回日本小児病理研究会 (岡山)	2014年9 月6日	国内
Molecular analysis of RASopathies using next generation sequencer (口頭)	Aoki Y, Niihori T, Inoue SI and Matsubara Y	The 14th East Asian Union of Human Genetics (EAUHGS) Annual Meeting (Tokyo)	2014年11 月20日	国内
次世代シーケンサーを用いた希少遺伝性疾患の遺伝子解析研究の現状 (口頭)	青木洋子	日本人類遺伝学会第59回大会 (東京)	2014年 11月 19-22日	国内
Nationwide Study of Lymphangiomatosis and Gorham-Stout disease in Japan. (口演)	Michio Ozeki, Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Eiko Matsui, Toshiyuki Fukao,	第56回日本小児血液がん学会	2014年 11月30 日	国内

	Naomi Kondo, Kentaro Matsuoka, Shunsuke Nosaka, Akihiro Fujino, Tatsuo Kuroda			
当科における乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の臨床的検討 (ポスター)	小関道夫、堀友博、神田香織、川本典生、加藤善一郎、深尾敏幸	第56回日本小児血液がん学会	2014年11月30日	国内
Biological effect of vascular endothelial growth factor-C on culture lymphatic endothelial cells.	Hirakawa S, Iwasaki M, Nishiguchi A, Matsusaki M, Akashi M.	The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology.	2014年12月	国内
小児リンパ管疾患の実態 (講演)	藤野明浩	第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (東京)	2015年2月15日	国内
リンパ管腫症・ゴーム病 (講演)	小関道夫	第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (東京)	2015年2月15日	国内
リンパ管疾患の画像所見について (講演)	野坂俊介	第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (東京)	2015年2月15日	国内
リンパ管疾患の病理 (講演)	松岡健太郎	第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (東京)	2015年2月15日	国内
リンパ管疾患と遺伝子 (講演)	青木洋子	第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (東京)	2015年2月15日	国内
疾患概要説明 (講演)	藤野明浩, 小関道夫.	第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (東京)	2015年2月15日	国内
リンパ管疾患研究の進捗報告 (講演)	松岡健太郎	第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (東京)	2015年2月15日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
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, 淵本康史, 星野健, 黒田達夫	小児外科	46(2): 105-110, 2014	国内
ヒトリンパ管腫モデル動物の作成	藤野明浩, 森定徹, 梅澤明弘, 黒田達夫	小児外科	46(6):63 5-638, 2014	国内
リンパ管腫	藤野明浩, 上野滋, 岩中督, 木下義晶, 小関道夫, 森川康英, 黒田達夫	小児外科	46(11):1 181-1186, 2014.	国内
皮膚の構造と免疫機構の最前線 皮膚炎症性疾患と脈管 リンパ管を中心に.	平川 聡史	別 冊 Bio Clinica : 慢性炎症と疾患	3(2):22-27, 2014	国内
New BRAF knock-in mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome.	Inoue SI, Moriya M, Watanabe Y, Miyagawa-Tomita S, Niihori T, Oba D, Ono M, Kure S, Ogura T, Matsubara Y, Aoki Y.	Hum Mol Genet.	23:6553-66, 2014	国外
VEGF-A chemotactic factor for plasmacytoid dendritic cells	Suzuki T, Hirakawa S, Shimauchi T, Ito T, Sakabe J, Detmar M, Tokura Y.	J Dermatol Sci.	74(2):11 6-24, 2014	国外
Induction of cytotoxic T cells as a novel independent survival factor in	Fujiyama T, Oze I, Yagi H, Hashizume H, Matsuo K, Hino R, Kamo R, Imayama S, Hirakawa	J Dermatol Sci.	75(1):43 -8, 2014	国外

malignant melanoma with percutaneous peptide immunization	S, Ito T, Takigawa M, Tokura Y.			
Lymphangiogenesis and angiogenesis in abdominal aortic aneurysm.	Sano M, Sasaki T, Hirakawa S, Sakabe J, Ogawa M, Baba S, Zaima N, Tanaka H, Inuzuka K, Yamamoto N, Setou M, Sato K, Konno H, Unno N.	PLoS One.	20;9:e89830.2014	国外
Lymphatics in nanophysiology.	Hirakawa S, Detmar M, Karaman S.	Adv Drug Deliv Rev.	74:12-8, 2014	国外
Role of laparoscopy and ultrasound in the management of “impalpable testis” in children.	Budiant IR, Tan HL, Kinoshita Y, Tamba RP, Ieiri S, Taguchi T.	Asian J Surg	37: 200-204, 2014	国外
Therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model.	Yuniartha R, Aratas FS, Nagata K, Kuda M, Yanagi Y, Esumi G, Yamaza T, Kinoshita Y, Taguchi T.	Pediatr Surg Int	30: 907-914, 2014	国外
Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors.	Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Nakatsura T, Taguchi T.	Eur J Pediatr Surg	25: 138-143, 2015	国外
Reevaluation of Acetylcholinesterase Staining for the Diagnosis of Hirschsprung's Disease and Allied Disorders.	Budianto IR, Obata S, Kinoshita Y, Yoshimaru K, Yanagi Y, Miyata J, Nagata K, Ieiri S, Taguchi T.	J Pediatr Gastroenterol Nutr.	2014 [Epub ahead of print]	国外

IV. 研究成果の刊行物・別刷

■ 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瘤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

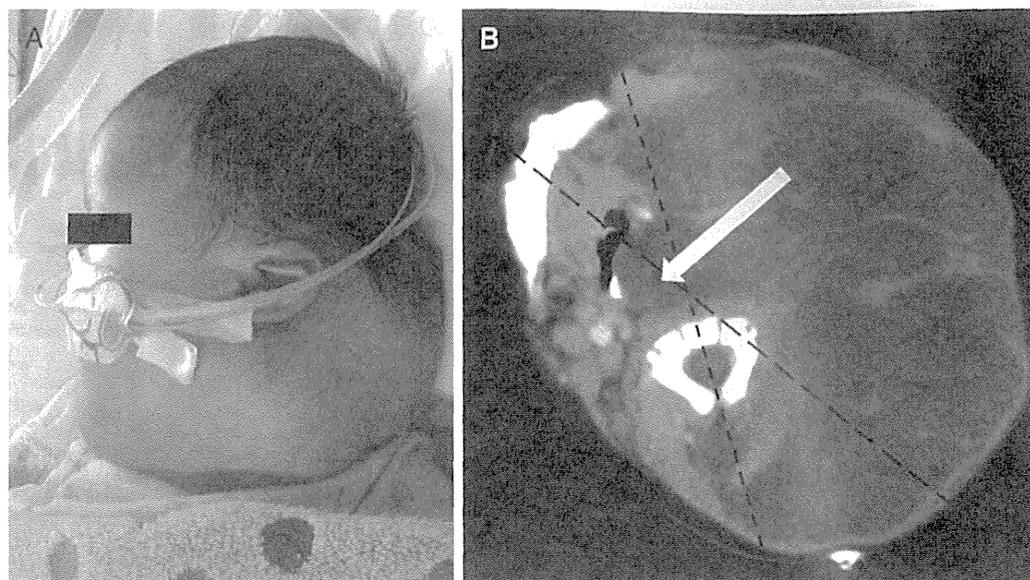


図 1 咽頭後壁へ伸展する左頸部リンパ管腫による気道狭窄
A. 外観写真, B. 造影 CT。

左頸部の巨大なリンパ管腫。

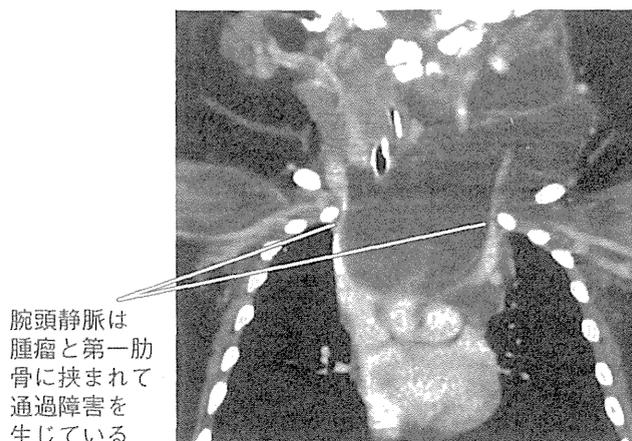
矢印：咽頭後壁間隙への病変の進展により咽頭腔は強度の狭窄を示す。

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
	上顎動脈三角 または 顎動脈三角	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 顎動脈分岐部、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
	下顎動脈三角 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。
下線はとくに損傷を避けるべき臓器・組織。

(片桐ら⁷⁾, 1997 引用改変)

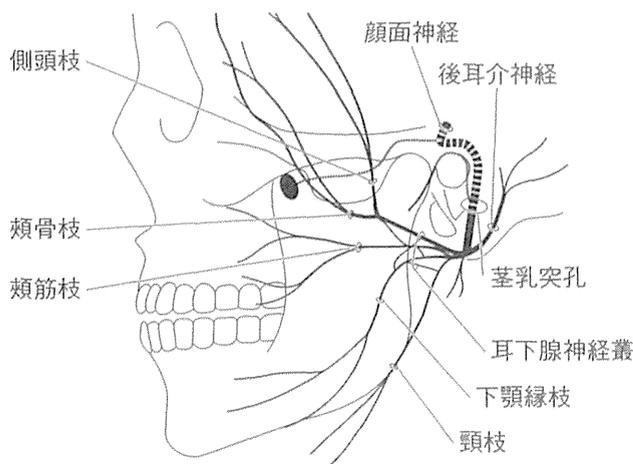


図 3 顔面神経の分枝

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)}。縦方向の切開は癒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. 病変の剝離・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, 周囲組織より剝離し, 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

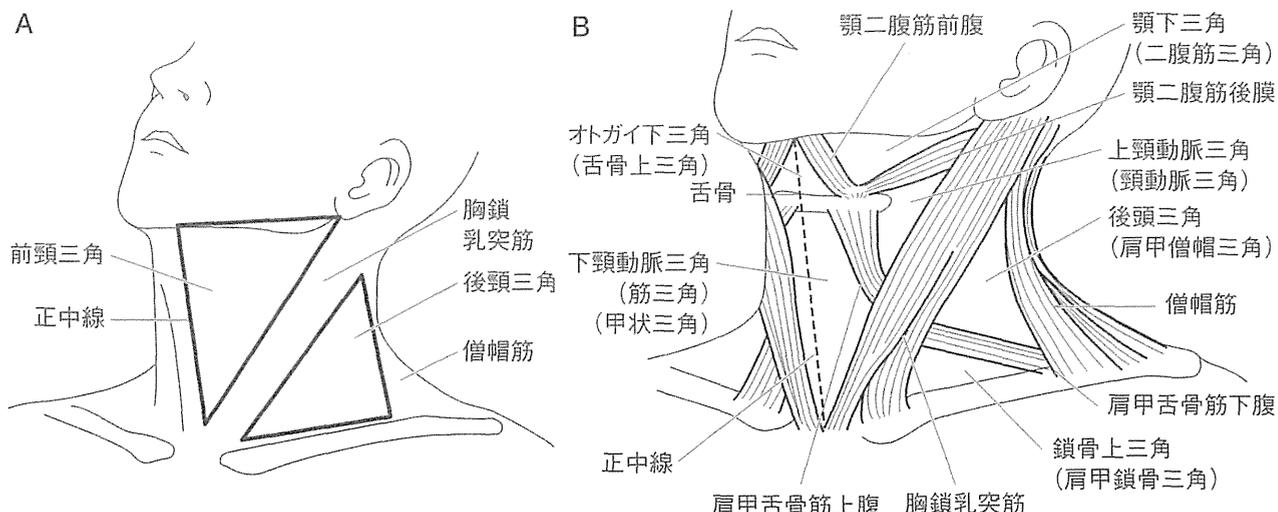


図 4 頸三角のシエーマ

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)

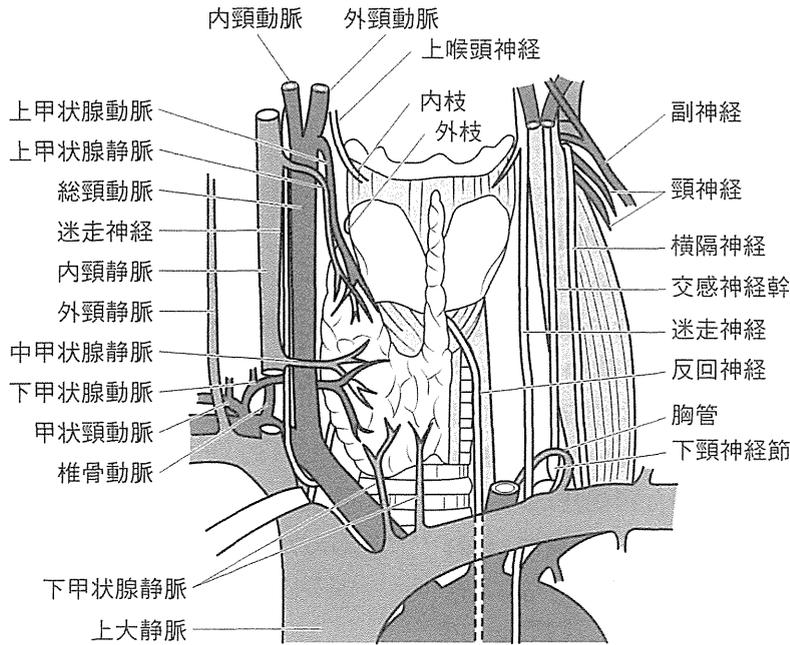


図 5 頸部上縦隔の主要な神経と血管
 頸部前方からの視野による正常神経・血管の走行。(片桐ら⁷⁾, 1997 引用改変)



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 LigaSure™ 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, 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]

* * *

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。

1. 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

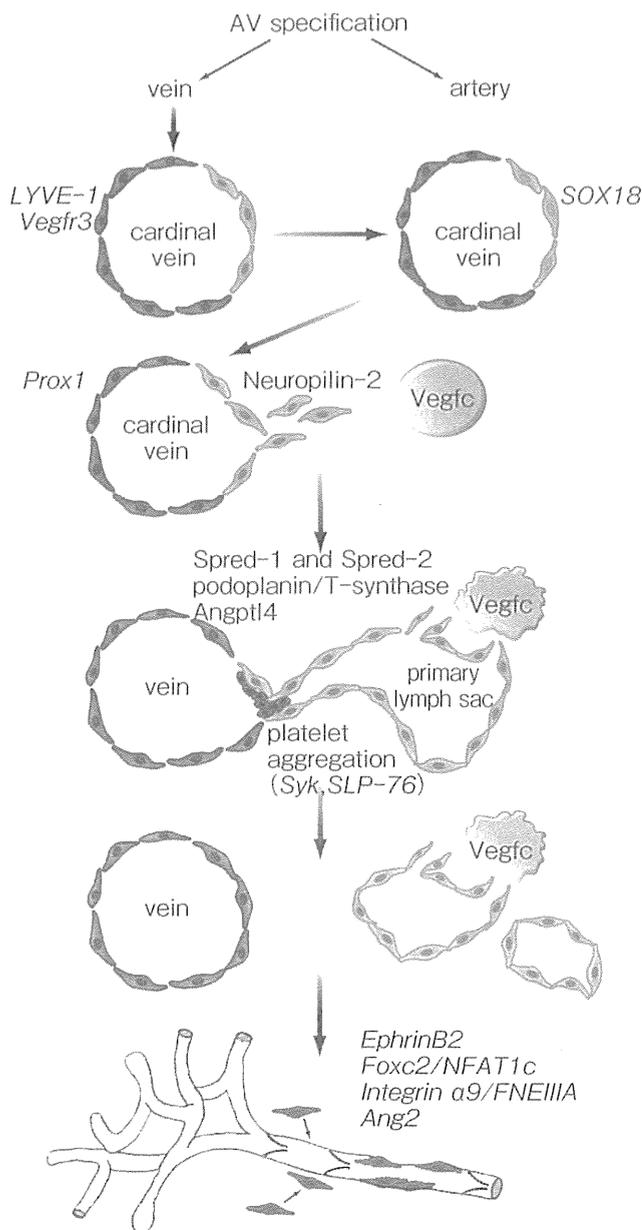


図1 リンパ管発生模式図(マウス)

原始血管は動静脈に分かれたのち、cardinal veinを形成。一侧の内皮細胞が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。

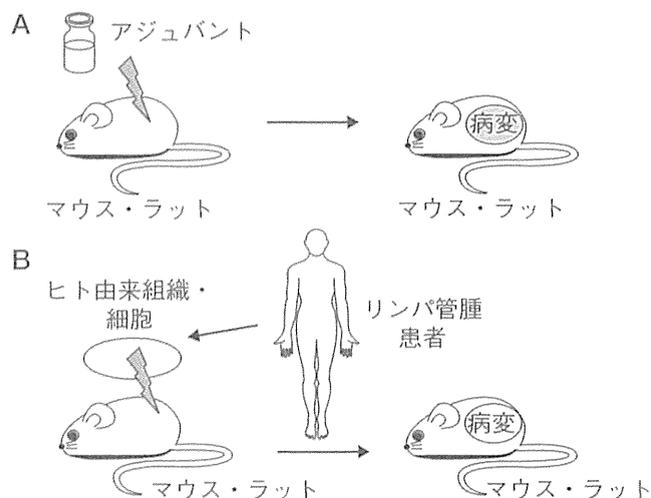


図2 大きく大別される2種類のモデル動物の作成法

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は多い。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*tm) 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別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

