

自由記述	レビューアーからのコメント
<p>部分切除を繰り返し施行 顔面左右差の進行あり、骨切り実施し対応するも 整容性の改善は乏しい</p>	<p>リンパ管腫切除のみならず整容性改善のために形成外科アプ ローチを追加した論文</p>
<p>一人の患者に対して14年間followした記録であり 、硬化療法は出てきません</p>	
<p>出生前診断された2例報告</p>	<p>性別の記載がないなど</p>
<p>治療効果は不明瞭ですが、OK432による合併症 が重篤になる可能性もあることを強調している。</p>	
<p>1.はOK432局注により腫瘍が分節化され術前の切 除範囲の決定が可能となり、術後のリンパ漏も軽 減でき、本法の有効性が確認できた、2.は感染を 併発し緊急手術を余儀なくされており、OK432局注 療法を行う場合感染防止が大切であり感染徴候を 認めた場合、局所の穿刺吸引や早期に手術療法 を考慮すべきと考察されている。</p>	<p>病変の分布、多臓器の合併症の有無等記載なく、詳細不明な 点が多い。</p>
	<p>CQに対して;硬化療法が奏効しなかった顔面の巨大リンパ管 腫に対する外科的reduction>顔面神経の機能を温存しつつ摘 出可能</p>
	<p>OK432不応例に対し腫瘍の可及的切除で良好な経過が得られ ているとの報告</p>
<p>2例とも初診の前に複数回OK432による硬化療 法がおこなわれ、効果がなかったので切除術を 行ったという論文です。</p>	

文献 No.	対象と なるCQ	本調査で 追加した CQ	文献情報			
			ID	Language	Authors	Title
1	T1,M3	本文献はT1は該当しないように思いますが。	CN-00875682		Luo QF, Gan YH	Pingyangmycin with triamcinolone acetonide effective for treatment of lymphatic malformations in the oral and maxillofacial region.
1	T1,M3		CN-00875682	英語	Luo QF, Gan YH	Pingyangmycin with triamcinolone acetonide effective for treatment of lymphatic malformations in the oral and maxillofacial region.
1	M3		CN-00875682	英語	Luo QF, Gan YH	Pingyangmycin with triamcinolone acetonide effective for treatment of lymphatic malformations in the oral and maxillofacial region.
1	T1,M3		CN-00669165	英語	Yi Bai, Jun Jia, Xing-Xing Huang, Mohd Jamal Alsharif, Ji-Hong Zhao, Yi-Fang Zhao,	Sclerotherapy of Microcystic Lymphatic Malformations in Oral and Facial Regions

				研究デザイン	P	P	P
Journal	Year	Volume	Pages		サンプル数	対象年齢	国、施設
Journal of cranio-maxillo-facial surgery	2013	41(4)	345-9	RCT	全部で29例 experimental group (pingyangmycin+triamcinolone acetonide投与群)13名 control (pingyangmycinのみ投与群)16名	生後20生日～19歳まで	中国、Peking University Stomatologic Hospital, Department of Oral and Maxillofacial Surgery(北京大学病院歯科口腔・顔面外科でしようか)
Journal of cranio-maxillo-facial surgery	2013	41(4)	345-9	Randomized Controlled Trial	29	20日齢から19歳	China Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Peking University Stomatologic Hospital.
Journal of cranio-maxillo-facial surgery	2013	41(4)	345-9	症例集積、RCT	29例 対象13例 コントロール16例	生後20日～19歳	中国
J Oral Maxillofac Surg	2009	67	251-256	症例集積	79例	4ヶ月～17才	中国

P	P	P	P	P	
男女比	対象期間	初診から治療開始までの期間	部位	疾患分類(リンパ管奇形 Lymphatic)	
				嚢胞性(Macro cystic)	海綿状(Micro cystic)
① experimental 群 (pingyangmycin(=プレオマイシン)+triamcinolone acetonide(=ケナコルトA)投与群)男児7例、女児6例 ② control 群 (pingyangmycinのみ投与群)男児10例、女児6例	2005~2009	記載なし	口腔および顔面29例	病型について記載なし	病型について記載なし
17対12	2005~2009		oral and maxillofacial region	Macro cystic、Micro cysticの内訳に関する記載なし	Macro cystic、Micro cysticの内訳に関する記載なし
対象(7対6) control(10対6)	2005~2009	記載なし	口腔、頭頸部(内訳なし)	内訳なし	
47対32	1985~2005		舌 37例 頬 18例 口唇 10例 耳下腺 7例 口腔咽頭 5例 口腔底 2例 (顔面 25例 口腔 54例)		

	I 外科的切除	I	I	I	I	I
疾患分類(その他)	外科的切除	胸腹腔穿 刺、ドレナージ	硬化療法	内科的療法 (全身療法)	その他	無治療
病型について記 載なし	該当なし	該当なし	①pingyangmycin (=ブレオマイシ ン)(塩酸リドカ イン+デキサメ タゾン混 合) +triamcinolone acetonide(=商 品名ケナコルト A)(塩酸リドカ イン混 合)併用 ②pingyangmycin (=ブレオマイシ ン)(塩酸リドカ インとデキサメ タゾン併用)単 独	該当なし	該当なし	該当なし
	外科的切除施行後の症 例が Experimental groupに3 例 Control group3例 含まれていた	-	Experimental group: Pingyangmycin+tri amcinolone acetonide Control group: Pingyangmycinの み			
			ピンヤンマイシ ン (ブレオマイシ ン A5)+ トリアムシノロン ア セトニド			
	硬化療法前の切除群、 硬化療法後の切除群が 設定		Bleomycin A5 hydrochloride			

C: 記載されているCとその形式	O-①	O-②	O-③
	生命予後	画像所見の改善の有無	症状の改善の有無
control群は ②pingyangmycin(=ブレオマイシン)(塩酸リドカインとデキサメタゾン併用)単独による治療群	生存29例(全例生存)	O-⑥と同内容 2年後の評価 ①Experimental群はmacrocytic部分が治療前の3.7±0.3%、microcystic部分が4.2±0.4%に縮小した。 ②Control群はMacrocytic部分が治療前の15.4±1.3%、microcystic部分が24.1±3.1%に縮小した。	記載なし
	記載なし	Experimental group Macrocytic 治療前容積の3.7± 0.3%に縮小 Microcystic 治療前容積の4.2± 0.2%に縮小 Control group Macrocytic 治療前容積の15.4± 1.3%に縮小 Microcystic 治療前容積の24.1± 3.1%に縮小	記載なし
コントロール群は ピンヤンマイシン単独投与		対象群: macro microともに平均95%以上の縮小 コントロール群: 平均macro 85%、micro24%の縮小	
			Excellent:apparently cured or near-normal appearance good :marked improvement with yet obvious malformation fair:minor implovement poor:no change or worse total E 44 G 23 F 10 P 2 Sclerotherapy E 18 G 15 F 7 P 2 Sclerotherapy +surgery E 9 G 4 F 1 P 0 Surgery+Sclerotherapy E 17 G 4 F 2 P 0

O-④	O-⑤	O-⑥
気道狭窄の改善の有無	舌の動き	病変の増大・縮小
該当なし	記載なし	<p>O-②と同内容 2年後の評価 ①Experimental群はmacrocytic部分が治療前の$3.7 \pm 0.3\%$、microcystic部分が$4.2 \pm 0.4\%$に縮小した。 ②Control群はMacrocytic部分が治療前の$15.4 \pm 1.3\%$、microcystic部分が$24.1 \pm 3.1\%$に縮小した。</p>
-	-	

0-⑦	0-⑧	0-⑨
治療による合併症の有無	再発、再燃	整容性の改善
合併症なし	記載なし	<p>①experimental group (pingyangmycin (=ブレオマイシン)+triamcinolone acetonide (=ケナコルトA)投与群)群は整容性の治療満足度が「非常に満足」と「満足」のみであった。</p> <p>②control (pingyangmycinのみ投与群)群の満足度は①群に劣る。</p>
記載なし	記載なし	
全例顔面神経の麻痺なし。		
腫脹、疼痛 発熱 24人 うち5人はDexanethasoneを投与 潰瘍(舌、頬粘膜)3人 手術による顔面神経舌類部枝の永久的な損傷 1人		

自由記述	レビューアーからのコメント
	<p>治療前の病型診断が不明であることから、M3の対象となるかは微妙な報告と思いました。</p>
<p>評価・内訳のデータがやや不足している印象を受けました。</p>	
	<p>T1については回答なし。 M3については有効。</p>

文献No.	対象となるCQ	本調査で追加したCQ	文献情報			
			ID	Language	Authors	Title
1	T1,M3		CN-00669165	英語	Bai Y, Jia J, Huang XX, Alsharif MJ, Zhao JH, Zhao YF	Sclerotherapy of microcystic lymphatic malformations in oral and facial regions.
1	M3		CN-00669165	英語	Bai Y, Jia J, Huang XX, Alsharif MJ, Zhao JH, Zhao YF	Sclerotherapy of microcystic lymphatic malformations in oral and facial regions.
1	M3		CN-00680978	英語	Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ	Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations.
1	T1(?),M3	T5, T6	CN-00680978	英語	Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ	Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations.
1	T1,T2,T4,T5,T6,M3		2006160434	日本語	阿曾沼 克弘, 猪股 裕紀洋	小児リンパ管腫に対する最近の治療戦略 第34回九州小児外科研究会アンケート調査による217例の検討

				研究デザイン	P	P	P
Journal	Year	Volume	Pages		サンプル数	対象年齢	国、施設
Journal of oral and maxillofacial surgery	2009	67(2)	251-6	症例集積	79例	4ヶ月～17才(中央値5.2才)	School and Hospital of Stomatology, Wuhan University, Wuhan, People's Republic of China.
Journal of oral and maxillofacial surgery	2009	67(2)	251-6	症例集積	79例	4ヶ月～17歳	中国
Laryngoscope	2009	119(1)	107-15	症例集積、RCT	151例 (最終的に治療完了は119例)	6ヵ月～18歳	米国
Laryngoscope	2009	119(1)	107-15	前向き無作為化、多施設共同第2相臨床試験	182例	0-73.1歳(平均5.8歳、中央値1.7歳)	米国 27施設 (academic medical centers)
日本小児外科学会雑誌	2006	42(2)	215-221	症例集積(アンケート)	217例(23施設)	15歳以下	日本(九州)

P	P	P	P	P	
男女比	対象期間	初診から治療開始までの期間	部位	疾患分類(リンパ管奇形 Lymphatic)	
				嚢胞性(Macro cystic)	海綿状(Micro cystic)
M47, F32	1985～2005		顔面 25例 口腔 54例 詳細分類 舌 37例 頬部 18例 口唇 10例 耳下腺 7例 中咽頭 5例 口腔底 2例		
47対32	1985～2005	平均5.2歳	舌 37 頬 18 口唇 10 耳下腺 7 咽頭 5 口腔内 2		79例(全例microcystic)
67対62 (治療完了例のみ記載あり)	1998～2004		頭頸部	79例	17例
92対90	1998年1月～2004年11月	早期治療群、遅延治療群(6ヶ月)	顔面～頸部 182(clinical staging classification: Stage I 23, II 21, III 59, IV 3, V 9, VI 0, M(縦隔) 16, RP(後咽頭) 21)	79	17
130対87	1999～2004		頸部87、体幹50、腋窩34、四肢27、顔面13、縦隔10、腸間膜8、後腹膜7	141(65%)	0.092

	I 外科的切除	I	I	I	I	I
疾患分類(その他)	外科的切除	胸腹腔穿 刺、ドレナージ	硬化療法	内科的療法 (全身療法)	その他	無治療
	硬化療法後の摘出 14 例 摘出後の硬化療法 23 例		pingyangmycin (bleomycin A5 hydrochloride) 42 例 386病変に施行. 1 患者あたり, 3~8 回(中央値4.2回)		硬化療法単 独 42例 硬化療法後 の摘出 14 例 摘出後の硬 化療法 23 例	
	14例硬化療法後に減量 術 23例は硬化療法前に切 除術		ピンヤンマイシン (ブレオマイシン A5)			
40例			OK432			
mixed macrocystic- microcystic LM 40	(今回の症例では行わ れていないが、以前の 文献11、13-15からデー タを抽出し、比較)		OK-432 (four- dose, 0.2 mg at a concentration of 0.01 mg/cc, eight weeks)			
	35	1	102		手術+硬化 療法40	39

C: 記載されているCとその形式	0-①	0-②	0-③
	生命予後	画像所見の改善の有無	症状の改善の有無
	記載なし	記載なし	全体では, 44例(55.7%)は, 治癒・ほぼ正常外観. 23例(29.1%)は, 著明に改善. 硬化療法では, 42.8%は, 治癒・ほぼ正常外観. 35.7%は, 著明に改善. 奏成功率は78.5%.
		縮小率で評価: 結果は症状に記載 excellent: ほぼ正常に近い good: 明らかな異常の消失 fair: 改善に乏しい poor: 変化なし、悪化	
診察直後に硬化療法を施行した例と6カ月期間において硬化療法を施行した例を比較しています。 6カ月おいた方がコントロール群で自然消退を期待してその期間待機しています。		縮小率で評価: 結果は症状に記載 90-100% complete 60-89% substantial 25-59% intermediate <20 none	
遅延治療群を早期治療群に対しコントロールとして扱った	・新生児期に巨大LMのため気管狭窄をきたし、気管切開施行した児が気管閉塞によって死亡(硬化療法後、2か月半経過しており関連性は無い)	縮小率評価法: complete (90%-100% reduction in volume), substantial (60%-89% reduction in volume), incomplete (20%-59% reduction in volume), or none (0%-19% reduction in volume).	熱、痛み、紅斑、浮腫、注射部位の副作用なども観察(Fig. 4、5)
	死亡1		

O-④	O-⑤	O-⑥
気道狭窄の改善の有無	舌の動き	病変の増大・縮小
記載なし		
		奏効率 (good to excellent) 方法別 硬化療法のみ 88% 硬化療法+その後切除 92% 切除術後に硬化療法 91%
		complete+substantial 形態別 macro 94% micro 0% mixed 63% 部位別成功率 片側性>両側性
<ul style="list-style-type: none"> ・硬化療法による有害事象: 気道閉塞のため気管切開チューブ配置 (n = 4) ・新生児期に巨大LMのため気管狭窄をきたし、気管切開施行した児が気管閉塞によって死亡(硬化療法後、2か月半経過しており関連性は無い) ・手術群と比較すると硬化療法群の方が明らかに有害事象 (major complication) の中にairway obstruction necessitating trachetomyが含まれる、個別の頻度は不明)が少なかった (TableVIII、OR 0.10) 		<ul style="list-style-type: none"> ・ Complete or substantial response: type (Macrocystic 94%, Mixed 63%, Microcystic tyoe 0%), Stage (I 96%, II 91%, III 86%, IV 0%, V 33%), mediasinal involvement 81%, retropharyngeal involvement 81% 早期治療群 68%, 遅延治療群 58% ・手術群との比較では、硬化療法群の方が I ~ V で良好な結果、TableVII、OR 3.86)
		消失88(40.6%)、著名に縮小64(29.5%)、やや縮小27(12.4%)、不変ないし増大26(12%)

0-⑦	0-⑧	0-⑨
治療による合併症の有無	再発、再燃	整容性の改善
硬化療法後の、舌と頬粘膜の潰瘍 3病変 硬化療法後の摘出術時に顔面神経麻痺 1例		全体では、 44例(55.7%)は、治癒・ほぼ正常外観。 23例(29.1%)は、著明に改善。 硬化療法では、 42.8%は、治癒・ほぼ正常外観。 35.7%は、著明に改善。 奏功率は78.5%。
全例腫脹と痛み 24例発熱 3例粘膜潰瘍 1例切除術で顔面神経頰枝の損傷あり		
<ul style="list-style-type: none"> ・主要な有害事象11例(感染のための再入院(n=3), 強い浮腫のための再入院(n=3), 気道閉塞のため気管切開チューブ配置(n=4), 外科的摘除術を必要とする顎下嚢胞出血(n=1)) ・手術群と比較すると硬化療法群の方が明らかに有害事象が少なかった(TableⅧ、OR 0.10) 	2.9年の追跡 期間中央値 で、9%の再発 率	
OK432によるもの：発熱114(82.6%)、嚢胞内出血14(10.1%)、腫脹5(3.6%)、呼吸障害4(2.9%)、嚥下障害2(1.4%)、運動制限2(1.4%)、疼痛2(1.4%)、感染1(0.7%) 手術によるもの：神経麻痺6、醜形5、感染2、リンパ漏1		

自由記述	レビューアーからのコメント
<p>症例数79例と多い. 386病変に施行. 1患者あたり, 3~8回(中央値4.2回).</p>	<p>T1には関係ない論文. pingyangmycin (bleomycin A5 hydrochloride)を用いた硬化療法を行っている. 奏功率は80%近い. 症例数79例と多い.</p>
<p>その他14例でピンヤンマイシン後の病理学的変化を調べたことについても言及しています。</p>	
<p>27施設でのランダム化比較試験phase II です。 小児の頭頸部LMに対して診察直後に治療した群、6か月待機して治療した群、振り分けをしていない群3つにわけて比較しています。その他にも情報を入れ込みすぎてわかりにくい印象があります。</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ・MicroはMacro/Mixと比較して有意に有効率が低かった(有効率0%) ・自然退縮もあり得る(早期群で2例、文献的には2-3%) ・硬化療法は外科的切除よりも有効かつ安全性が高い可能性が示唆される。 ・硬化療法後の合併症として、気道狭窄が問題となる。特に上気道の浸潤がある症例は予測して、治療前の気管切開もしくは治療後数日の入院管理が必要。 ・縦隔浸潤病変に対する硬化療法の有効率:81%(T5) ・早期治療群と遅延治療群との間に有効性の差は認めなかった。(T6) ・共変量解析:Clinical stage、Laterality、diagnosisで有効率に有意に関連性を認めた。前治療、手術の既往、治療前の体積、治療開始時年齢などは有意ではなかった。(T6) 	<p>頸部LMに対する硬化療法の前向き症例研究。タイプ別、Stage別の比較、早期治療群と遅延治療群との比較研究、手術療法のデータとの比較研究。前向き研究であり、貴重な文献</p>

文献 No.	対象と なるCQ	本調査で 追加した CQ	文献情報			
			ID	Language	Authors	Title
1	T1,T2,T 4,T5,T6 M3		2006160434	日本語	阿曾沼 克弘, 猪股 裕紀洋	小児リンパ管腫に対する最近の治療戦略 第34回九州小児外科研究会アンケート調査による217例の検討
1	T5,T6, M3		18446102		Ravindranathan H, Gillis J, Lord	Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations.
1	T5,T6, M3		18446102	英語	Ravindranathan H, Gillis J, Lord	Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations.
1	M3		18446102	英語	Ravindranathan H, Gillis J, Lord	Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations.
1	T5,T6, M3		2008119998	日本語	長尾 宗朝, 佐々木 了, 古川 洋志, 内山 英祐, 山本 有平	頬・口腔・頸部巨大リンパ管奇形の治療経験
1	T5,T6, M3		2008119998	日本語	長尾 宗朝, 佐々木 了, 古川 洋志, 内山 英祐, 山本 有平	頬・口腔・頸部巨大リンパ管奇形の治療経験
1	M3		2008119998	日本語	長尾 宗朝, 佐々木 了, 古川 洋志, 内山 英祐, 山本 有平	頬・口腔・頸部巨大リンパ管奇形の治療経験

				研究デザイン	P	P	P
Journal	Year	Volume	Pages		サンプル数	対象年齢	国、施設
日本小児外科学会雑誌	2006	42(2)	215-221	患者集積 アンケート	217例	胎児期29例 新生児期45例 乳児期64例 幼児期45例 学童以降34例	九州沖縄地区 小児外科 23 施設
Pediatr Crit Care Med	2008	9(3)	304-9	症例報告(5例集積)	5例	4ヶ月1例 9ヶ月2例 15か月1例 19か月1例	オーストラリア
Pediatr Crit Care Med	2008	9(3)	304-9	症例集積	5	4か月-19か月	Australia The Children's Hospital at West-mead
Pediatr Crit Care Med	2008	9(3)	304-9	症例集積	5例	4ヶ月~19ヶ月	オーストラリア
日本形成外科学会誌	2007	27(11)	779-782	症例報告	1例	1歳4ヶ月	本邦
日本形成外科学会誌	2007	27(11)	779-782	症例報告	1例	1才	北海道大学医学部形成外科
日本形成外科学会誌	2007	27(11)	779-782	症例報告	1例	1歳	日本

P	P	P	P	P	
男女比	対象期間	初診から治療開始までの期間	部位	疾患分類(リンパ管奇形 Lymphatic)	
				嚢胞性(Macro cystic)	海綿状(Micro cystic)
男児130対 女児87例	1999年1月～ 2004年4月		頸部87 体幹49 腋窩35 四肢23 顔面12 縦隔11 腸間膜8 後腹膜7 その他11	140	20 混合44
男児2例、 女児3例	2004～2006	記載なし	症例①下顎部～頸部～下縦隔 症例②頸部、顔面(口腔底、舌底、声門上喉頭部) 症例③顔面、舌、口腔底、頸部、脊椎前組織、声門部組織 症例④偽声帯、喉頭蓋、喉頭蓋谷、咽頭壁 症例⑤耳介前部～中縦隔(左腕神経叢、頸動脈鞘に浸入)	症例①下顎～頸部～下縦隔1例 症例⑤耳介前部～中縦隔(左腕神経叢、頸動脈鞘に浸潤)	症例②頸部、顔面(口腔底、舌底、声門上喉頭部) 症例③顔面、舌、口腔底、頸部、脊椎前組織、声門部組織 症例④偽声帯、喉頭蓋、喉頭蓋谷、咽頭壁
2対3	2004年1月- 2006年11月		頸部7例	2例	mixed type 3例
2対3	2004～2006	平均11か月	全例頭頸部で気道・縦隔・口腔内に及ぶ	2例	
女児		1年1ヶ月(2才5ヶ月で初回硬化療法)	両頬～頸部～縦隔	嚢胞性と海綿状の混合性	
女児1		1年1ヶ月	頬部、口腔、頸部	頬部、口腔、頸部に混在	頬部、口腔、頸部に混在
女児1例	記載なし	1歳	頬部から頸部		