

- 大型で、Kasabach-Merritt 現象を来したものは、血管腫が残存し、Kasabach-Merritt 現象が再燃することも多く、皮膚科・小児血液科・放射線科でのフォローを要する。

治療：

- 房状血管腫のうち小型で自然に消退するようなものは、そのまま完治に至る。
- Kasabach-Merritt 現象を来した大型の症例では、ただちに消費性凝固障害に対する支持療法、DICに対する治療、臓器不全の管理にあたる。血管腫に対するステロイド投与、放射線療法もなされる。ただし、血小板の変動のみがただらと続くような症例では、逆に過度な治療は死を招く。

3:毛細血管奇形/毛細血管形成異常 (Port-Wine母斑) [ID0014]

疾患のポイント：

- 毛細血管奇形/毛細血管形成異常(capillary malformation)とは、いわゆるport-wine母斑である。境界明瞭な紫赤色斑であるが、血管拡張性肉芽腫に似た小結節が小児期に局面上に生じたり、長じて全体、あるいはある領域が腫瘤状になることがある（この場合、動静脈吻合、結合組織の増生を伴う）。
- 毛細血管奇形/毛細血管形成異常では、Sturge-Weber症候群（三叉神経第1-2枝領域の顔面port-wine母斑、脳軟膜血管奇形、脈絡膜血管奇形よりなる）などのさまざまな症候群や、他の脈管形成異常との複合脈管形成異常を形成する。
 - Sturge-Weber症候群を生じた毛細血管形成異常 (port-wine母斑) :[ID0603]

治療：

- port-wine母斑に対しては色素レーザーが治療の第1選択である。なお、レーザー照射時の疼痛緩和を目的に、リドカイン・プロピトカイン配合クリーム（エムラ®）が15歳以上の患者に用いられる。ただし、低出生体重児・新生児・1歳未満の乳児でメトヘモグロビン血症の報告が増し、また、まれにアナフィラキシーショックの原因となることが知られているので厳重な注意を要する。
- 肥大した腫瘤性病変に対しては切除術が、第1選択となる。症候群型ではそれぞれの症状に対する対症療法を同時に行う。

4:静脈奇形/静脈形成異常 [ID0015]

疾患のポイント：

- 静脈奇形/静脈形成異常 (venous malformation) とは、内皮細胞の増殖を伴わない dysplastic vessel からなり、その主たる形成異常が静脈性で、血液の流速が遅いもの、と定義できる。
- 種々の表現型を包含し、小型のものから巨大で、びまん性に分布し、筋層内を充満するもの、また症候群型や他の脈管奇形との複合・合併型がある。
- 家族性で、常染色体優性遺伝性の、皮膚・粘膜に生じるものでは、Tie-2の変異が認められる。[ID0604]
 - Klippel-Trenaunay症候群を呈した静脈奇形/静脈形成異常:[ID0604]

診断：

- 静脈奇形/静脈形成異常では、病変は淡赤色から青紫色調のgrouped nodulesとして透見され、またダーモスコピーでの観察が有用である。柔軟で圧縮性がある。四肢・体幹・顔面のほか、粘膜・舌に多くみられる。
- 眼瞼眼窩にあれば視力障害、顎口腔領域にあれば咬合異常・嚥下障害・構音障害を来すなど、部位による症状の特殊性がある。
- MRIは特に病変の存在様式の検出に有用である。特に四肢病変においては外力・打撲により、うっ血→血栓性静脈炎・静脈結石形成→うっ血、の悪循環を来す。まれに外傷や手術を契機として、広範のKasabach-Merritt現象を生ずる。

治療：

- 静脈奇形/静脈形成異常において、うっ血と血栓性静脈炎・静脈結石形成という悪循環の予防として、弾性ストッキングなどによる持続圧迫療法を行うことには大きな意義がある。
- 口腔内病変には凍結療法、電気凝固術が有効である。
- 小型で限局性のもは、周囲組織を含めた切除がなされるが、大型（特に頭頸部）のものに対しては、手術療法の限界から、硬化療法が行われる。
- 安易な手術療法は、特に血液凝固異常を伴う際には大量出血を来すので危険である。症状の軽減のために、侵襲的治療としては（多くは多数回の治療を要するが）硬化療法が第1選択とな

る。

5:グロムス静脈奇形/グロムス静脈形成異常 [ID0016]

疾患のポイント:

- グロムス静脈奇形/グロムス静脈形成異常 (glomovenous malformation)は、臨床的にもMRI画像上も静脈形成異常と酷似し、しばしば誤診されるため、よく認識する必要がある。

診断:

- 種々の表現型 (phenotype) があるが、組織学的にvenous-like channelがグロムス細胞 (glomus cell) で囲まれることを確認し、診断する。基本的に筋層内への浸潤はない。
 - 背部のグロムス静脈奇形/グロムス静脈形成異常:[ID0605]

治療:

- グロムス静脈奇形/グロムス静脈形成異常では、数石状・スキップ状の形態・分布のため、部分的切除が可能である。家族性のもものではglomulinの変異をみる。静脈形成異常と異なり、圧迫療法は無効で、硬化療法の効果も劣る一方、本症では病変が脂肪織内にとどまるため、外科的切除が可能なものが多い。

6:動静脈奇形 [ID0017]

疾患のポイント:

- 動静脈奇形 (arteriovenous malformation) は、先天的な血管奇形を基盤に、本来閉鎖すべき胎生期の動静脈瘻が多数残存することを本態とし、臨床的に、静止期→拡張期→破壊期→代償不全期、と進行するfast-flowの脈管形成異常である。
 - 動静脈奇形:[ID0606]
- 動静脈奇形では、拍動、振戦、コマ音を確認し得る。諸検査で血行動態を正確に把握することが大切である。部位により種々の症状を来す。成長に伴い症状は進行し、高度なものでは盗血現象による末梢性チアノーゼ、皮膚萎縮・潰瘍・疼痛を生じ、巨大なものでは動静脈シャント量の増大に伴う心不全を来すことがある。

治療:

- 動静脈奇形においては、画像診断、その他諸検査で、血行動態を正確に把握したのちに、塞栓術と外科的切除・再建術の集学的治療を行う。しかし再発例や治療困難例も多い。日常的な疼痛や(比較的多い)二次感染に対しては、対症的に鎮痛剤・抗菌剤を用いる。

7:Milroy病 [ID0018]

疾患のポイント:

- Milroy病とは、先天性リンパ浮腫の代表的なもので、リンパ管の低形成・機能不全のため、組織間隙にリンパ液の貯留・うっ滞を来すことによる。ほとんどが足背に生じる。染色体5q35.3に座位するVEGFR-3の変異(ミスセンス変異が多い)に基づく。
 - Milroy病:[ID0607]

治療:

- Milroy病では圧迫療法、リンパドレナージは有効である。またリンパ管-静脈吻合術の著効例がある。

8:リンパ管奇形/リンパ管形成異常 [ID0019]

疾患のポイント:

- リンパ管奇形/リンパ管形成異常 (lymphatic malformation)とは、内皮細胞の増殖を伴わないdysplastic vesselを本態とし、lymphatic systemの形成異常で、管腔内の流速はslow-flowであることから、slow-flow vascular malformationの1型として分類される。従来、限局性・海綿状・嚢腫状リンパ管腫と呼ばれていたものを含むほか、リンパ管腫症、また複合脈管形成異常・症候群型(Klippel-Trenaunay症候群など)の成因ともなり、さらに種々の染色体異常に合併してもみられる。
 - 嚢腫状リンパ管腫 (a) とMRI 所見 (STIR with long TE) (b) :[ID0608]

診断：

- リンパ管奇形/リンパ管形成異常のうち、限局性リンパ管腫はしばしば間質に生じた出血を管腔内に引き込み、ときに被角血管腫に似た臨床像を呈し、集簇したものは、ザラザラした赤あざ様の臨床像を呈する（ダーモスコピーは病像の把握に、きわめて有用である）。
- 海綿状リンパ管腫は、真皮・皮下にさまざまな形態で拡張した、やや径の大きいリンパ管腔が多数集合したものであるため、柔軟な、圧縮性のある腫瘤として触知される。表面は正常皮膚色か、やや青みを帯びた色調を呈する。
- 嚢腫状リンパ管腫はlymph sacの遺残に由来するため、側頸部、腋窩、鼠径に好発する、波動を触れる、大きな皮下腫瘤である。
- MRIは病変の存在様式の描出にきわめて有用である。発生部位により種々の症状を来す。中下咽頭にあれば上気道狭窄、縦隔にあれば換気障害、腹部にあれば消化管通過障害、皮膚ではリンパ漏と二次感染（しばしば反復する）の原因となる。なおリンパ管腫症は中枢神経系以外の全身の臓器に弥漫性に拡張したリンパ管組織が増殖したもので、病変の浸潤部位に基づく症状（胸水による呼吸不全、腹水、骨溶解に基づく骨折・運動機能障害など）を来す。乳び胸は生命予後に関わる。

治療：

- リンパ管奇形/リンパ管形成異常（リンパ管腫）のうち、限局性のものは切除、あるいはNd：YAGレーザー焼灼、大きな嚢腫状の病変に対してはリンパ液吸引後の硬化療法（OK-432、テトラサイクリン、高濃度アルコール・ブレオマイシンなどを用いる）が行われる。気道閉塞など、生命を脅かす症例では、シクロホスファミドが奏効するものがある。

イメージ

[ID0601]

腫瘍型イチゴ状血管腫



顔面の巨大乳児血管腫 (a)、および鎖肛を合併した陰部乳児血管腫 (b)

1: 審者提供

[ID0602]

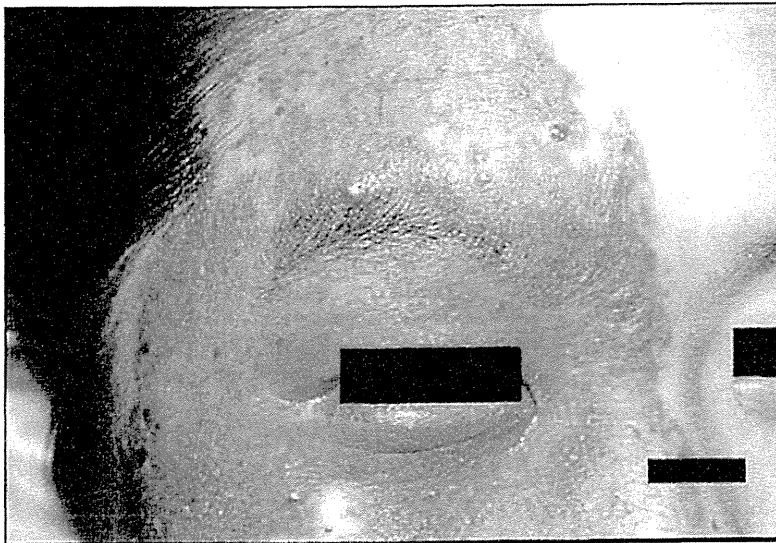
Kasabach-Merritt現象を来した房状血管腫



1: 著者提供

[ID0603]

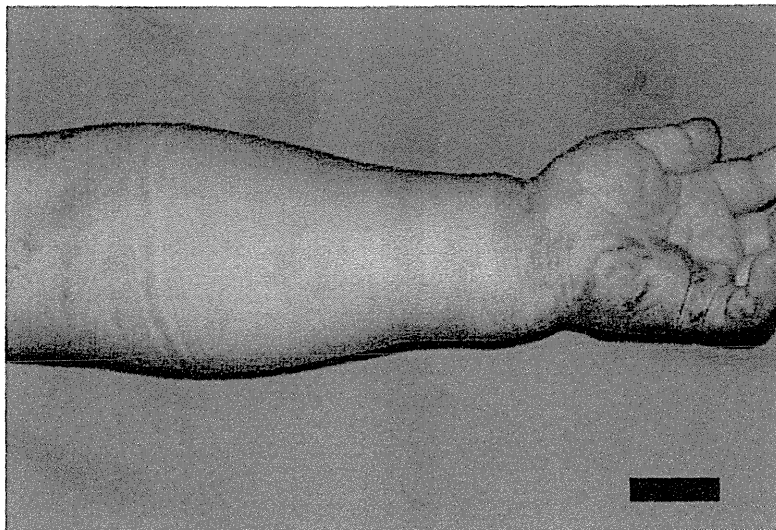
Sturge-Weber症候群を生じた毛細血管奇形/毛細血管形成異常 (port-wine母斑)



1: 著者提供

[ID0604]

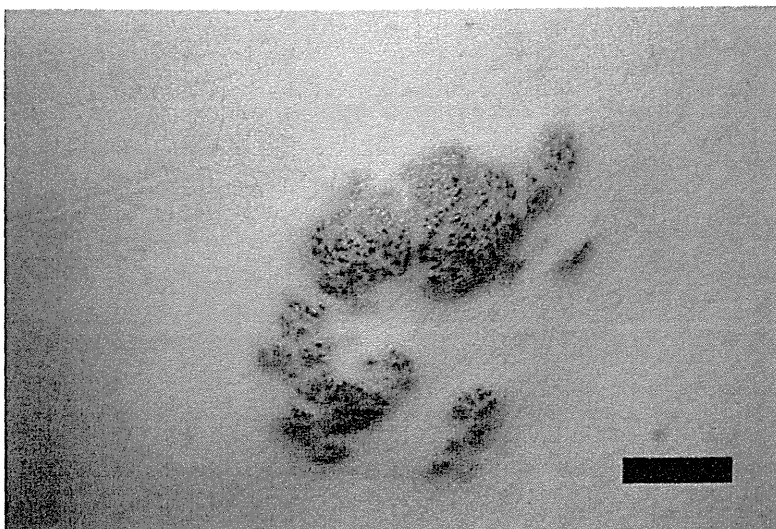
Klippel-Trenaunay症候群を呈した静脈奇形/静脈形成異常



1: 患者提供

[ID0605]

背部のグロムス静脈奇形/グロムス静脈形成異常



1: 患者提供

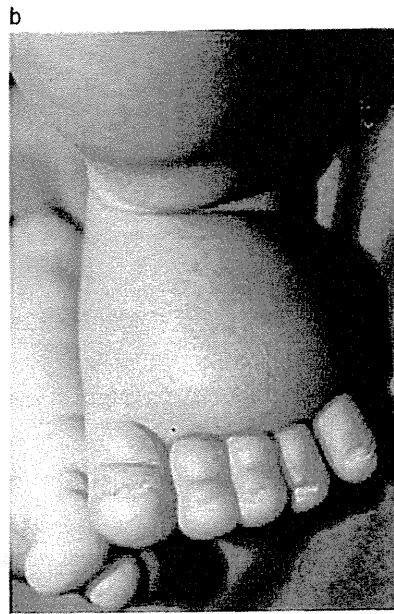
[ID0606]

動静脈奇形



1: 看者提供

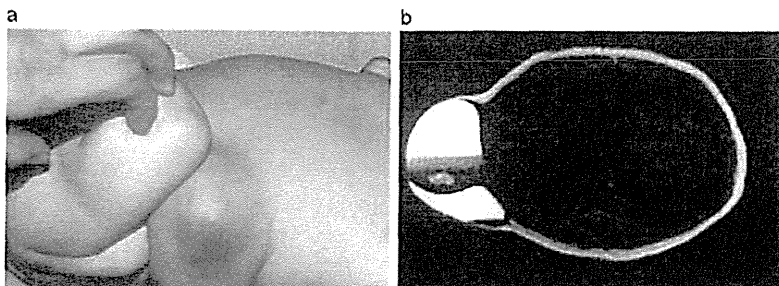
[ID0607]
Milroy病



1: 著者提供

[ID0608]

嚢腫状リンパ管腫 (a) とMRI 所見 (STIR with long TE) (b)



1: 著者提供

▲ [ページ上部に戻る](#)

⇒ 症例検索

- [<https://clinicalsup.jp/jpoc/SearchExternal.aspx?s=%E8%A1%80%E7%AE%A1%E8%85%AB> 症例くん]での検索 (血管腫)
- [<https://clinicalsup.jp/jpoc/SearchExternal.aspx?s=%E8%84%88%E7%AE%A1%E5%BD%A2%E6%88%90%E7%95%B0%E5%B8%B8> 症例くん]での検索 (脈管形成異常)
(「症例くん」は日本内科学会地方会の症例報告の検索システムです。日本内科学会のID、パスワードにてアクセスしてください。)

▲ [ページ上部に戻る](#)

- 1: 倉持 朗: 赤あざをみたら。小児の皮膚トラブルFAQ, 宮地良樹ほか編, 診断と治療社, 2008 ; 127-133.
- 2: 倉持 朗: いちご状血管腫。外来皮膚科ER最前線, 宮地良樹編, メディカルレビュー社, 2011 ; 268-278, 26-30.
- 3: 倉持 朗: 血管腫・脈管形成異常。今日の皮膚疾患治療指針 第4版, 宮地良樹ほか編, 医学書院, 2012 ; 697-703.
- 4: 倉持 朗: Kasabach-Merritt症候群。今日の皮膚疾患治療指針 第4版, 宮地良樹ほか編, 医学書院, 2012 ; 703-706.
- 5: 倉持 朗: 戻状血管腫。今日の皮膚疾患治療指針 第4版, 宮地良樹ほか編, 医学書院 ; 2012 ; 706-709.
- 6: 倉持 朗: リンパ管形成異常/リンパ管腫。年代別子どもの皮膚疾患, 五十嵐隆ほか編, 中山書店, 2010 ; 22-25.
- 7: 倉持 朗: 血管腫・脈管形成異常, 疔贅。小児外来で役立つ外科的処置, 五十嵐隆ほか編, 中山書店, 2010 ; 80-83.
- 8: 倉持 朗: 四肢片側脈管形成異常と患肢の肥大・延長 (いわゆるKlippel-Trenaunay syndrome:KTS) 。皮膚で見つける全身疾患, 宮地良樹編, メディカルレビュー社, 2011 ; 99.
- 9: 倉持 朗: 片側顔面の毛細血管形成異常 (Sturge-Weber syndrome:SWS) 。皮膚で見つける全身疾患, 宮地良樹編, メディカルレビュー社, 2011 ; 44.
- 10: 倉持 朗: 母斑, 血管腫・脈管形成異常。今日の治療指針2012年版, 山口徹ほか編, 医学書院, 2012 ; 1032-1033.

11: 倉持 朗: 母斑症, 血管腫・脈管形成異常, 腫瘍のMRI診断. 日皮会誌 2012 ; 122 : 3095-3099.

12: 倉持 朗: いくつかのたいせつな母斑症, および血管腫・脈管形成異常の臨床. 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修習会テキスト, 日本皮膚科学会, 2012 ; 1-36.

13: 戸田さゆり・秀 道広: 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法. 臨床皮膚科 2014;68 (5増刊号) :111-116

最終更新日: 2015年10月22日

<<ページ末尾:#actionDetails4.aspx?DiseaseID=1486>>

最終更新日：2015年10月22日

<<ページ末尾:#evidenceDetails4.aspx?DiseaseID=1486>>

出典欄記述方法

※「作図にあたって参考にした文献」「さらに詳しく知るための参考資料」の場合は、出典と区別するために「参考文献：」とご記述いただけましたら幸いです。

※画像出典表記についてご了承のお願い

先生に元図をご提供いただき、それを元に弊社にてイラストを描き起こしている場合は、エルゼビア作成のイラストとして、出典を割愛させていただいている場合があります。その点ご了承のほどお願いいたします。

※他社出版社発行物からの転載は、高額の場合や許諾が下りない場合は、掲載できない場合がありますので、ご了承ください。

※説明、出典のご記載を頂いている場合は空欄で結構です

①ガイドライン

【編者名】 編：【ガイドライン名】【策定年度】 年版、p【掲載】 or 【図版番号】、【発行元】、【出版年】

②雑誌

著者名：表題、雑誌名 発行年（西暦）；巻（号）：頁-頁。

【例1】 山田一郎：中枢神経の構造的特徴。脳と神経 1998；45（7）：12-15。

【例2】 参考文献：Hauenstein EJ, Marvin RS, Snyder AL, et al.: Stress in parents of children with diabetes mellitus. Diabetes Care 1989；12(1): 18-23. PMID: 2714163

③単行本

著者名：表題、編者名、書名、発行所所在地（日本の出版社の場合は不要）：発行所、発行年（西暦）；掲載頁。

【例1】 山田一郎：脳と脊髄への血液供給。吉田次郎編。神経科学。エルゼビア・ジャパン、2003；125。

【例2】 参考文献：Kettenmann H, Ranson BR: Neuroglia. New York: Oxford University Press,1955；154。

④その他

「××大学●●先生よりご提供」等、明記してください。

血管腫・脈管奇形/脈管形成異常 倉持 朗 埼玉医科大学病院 皮膚科

[ID0601]

腫瘍型イチゴ状血管腫



顔面の巨大乳児血管腫 (a)、および鎖肛を合併した陰部乳児血管腫 (b)

1: 著者提供

※説明、出典のご記載を頂いている場合は空欄で結構です

画像の 説明	
出典	<input type="checkbox"/> 著者提供

--	--

[ID0602]

Kasabach-Merritt現象を来した房状血管腫



1: 著者提供

※説明、出典のご記載を頂いている場合は空欄で結構です

画像の 説明	
出典	<input type="checkbox"/> 著者提供

[ID0603]

Sturge-Weber症候群を生じた毛細血管奇形/毛細血管形成異常 (port-wine母斑)



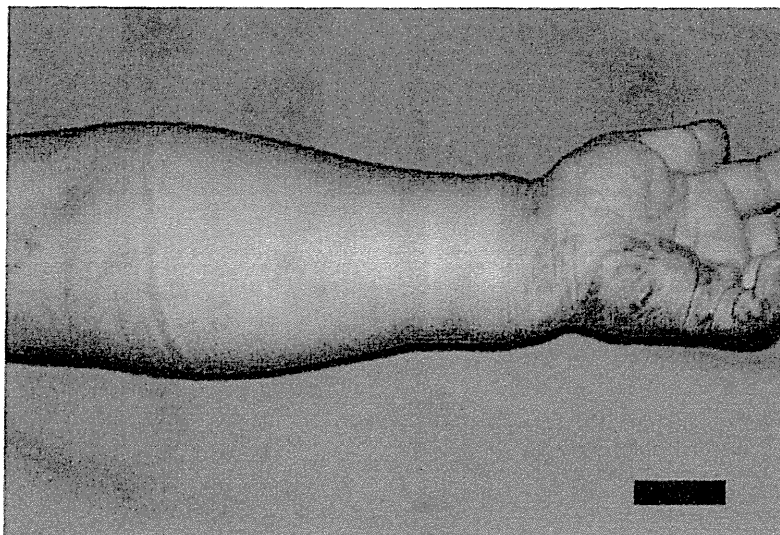
1: 著者提供

※説明、出典のご記載を頂いている場合は空欄で結構です

画像の説明	
出典	<input type="checkbox"/> 著者提供

[ID0604]

Klippel-Trenaunay症候群を呈した静脈奇形/静脈形成異常



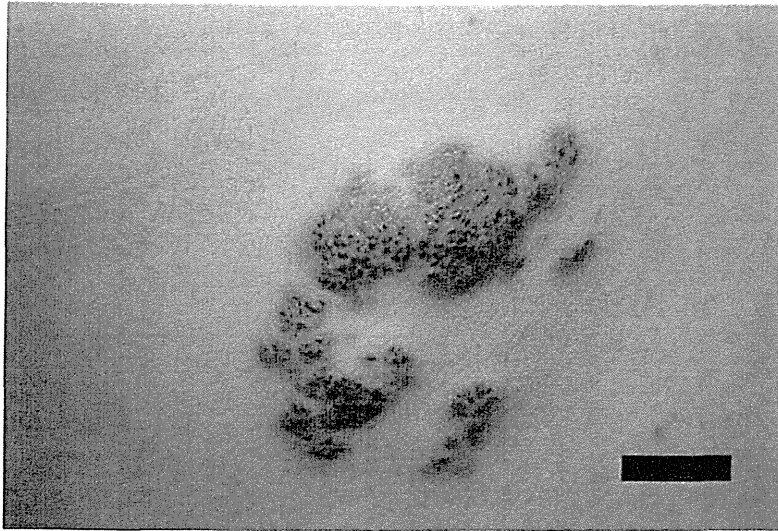
1: 著者提供

※説明、出典のご記載を頂いている場合は空欄で結構です

画像の説明	
出典	<input type="checkbox"/> 著者提供

[ID0605]

背部のグロムス静脈奇形/グロムス静脈形成異常



1: 著者提供

※説明、出典のご記載を頂いている場合は空欄で結構です

画像の説明	
出典	<input type="checkbox"/> 著者提供

[ID0606]
動静脈奇形

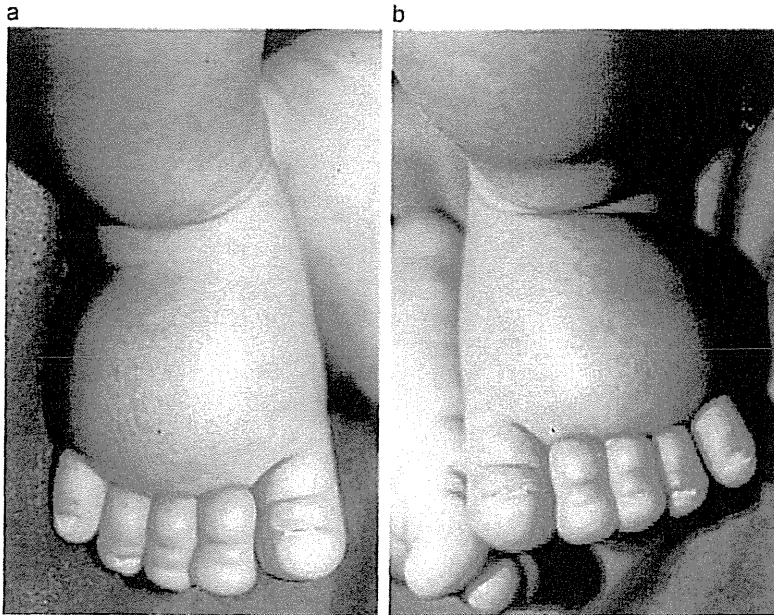


1: 著者提供

※説明、出典のご記載を頂いている場合は空欄で結構です

画像の説明	
出典	<input type="checkbox"/> 著者提供

[ID0607]
Milroy病



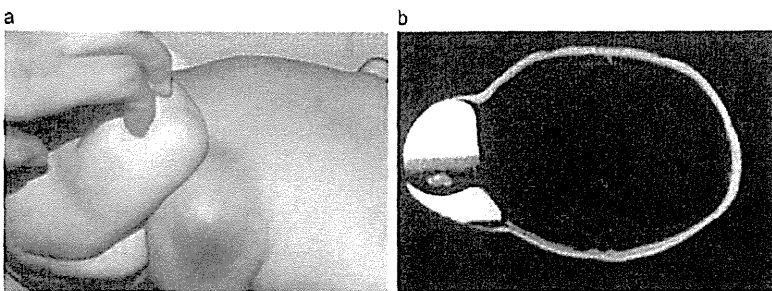
1: 著者提供

※説明、出典のご記載を頂いている場合は空欄で結構です

画像の 説明	
出典	<input type="checkbox"/> 著者提供

[ID0608]

嚢腫状リンパ管腫 (a) とMRI 所見 (STIR with long TE) (b)



1: 著者提供

※説明、出典のご記載を頂いている場合は空欄で結構です

画像の 説明	
出典	<input type="checkbox"/> 著者提供

最終更新日：2015年10月22日

<< ページ末尾: #ImageList4.aspx?DiseaseID=1486 >

血管腫・脈管奇形/脈管形成異常

年 月 日 担当医



どんな病気ですか？

- 血管腫とは、血管内皮細胞が増殖した腫瘍であり、脈管奇形/脈管形成異常とは、動脈や静脈、毛細血管やリンパ管の形成異常のために、さまざまな症候を来す疾患です。慎重な経過観察で差しかえないものから、発見した時点で緊急の対応が必要なものまでさまざまです。すぐに専門医の診断を受けましょう。
- 鮮やかな赤色の隆起を生じたり、顔に赤あざがみられたり、と、症状もタイプによってさまざまです。
- 乳児血管腫は従来イチゴ状血管腫と呼ばれたものと同じものを指しますが、皮下に存在する場合は、通常の皮膚色、あるいは表面が青色調となって観察されます。
- 乳児血管腫の場合、その発生部位や大きさによっては、視力障害や気道閉塞の原因になったり、しわやたるみを残したりします。



今後の検査などの説明

- 房状血管腫やカボジ肉腫様血管内皮腫と呼ばれるタイプでは、血小板や凝固因子が減少して出血が止まりにくくなる、カサバツハ・メリット現象が起こることがあります。早急な治療が必要です。
- 毛細血管奇形/毛細血管形成異常(Port-wine母斑)で、隆起をしていない場合は、色素レーザー治療がよい成績を上げています。
- 静脈奇形/静脈形成異常が四肢にある場合は、うっ血から血栓性静脈炎や静脈結石形成を起し、またうっ血を来すという悪循環を繰り返します。そのため予防に、サポーターなどによる持続的圧迫を行います。
- 動静脈奇形は動脈と静脈が毛細血管を介さずに交通する奇形で、塞栓術と外科的切除、再建術を行います。治療が難しい場合もあります。
- 大きな囊腫状のリンパ奇形/リンパ管形成異常については、リンパ液吸引後に、薬剤を注入する硬化療法を行います。

Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy

Michio Ozeki, MD, PhD,^a Tomohiro Hori, MD, PhD,^a Kaori Kanda, MD,^a Norio Kawamoto, MD, PhD,^a Takashi Ibuka, MD, PhD,^b Tatsuhiko Miyazaki, MD, PhD,^c Toshiyuki Fukao, MD, PhD^a

Primary intestinal lymphangiectasia (PIL), also known as Waldmann's disease, is an exudative enteropathy resulting from morphologic abnormalities in the intestinal lymphatics. In this article, we describe a 12-year-old boy with PIL that led to protein-losing enteropathy characterized by diarrhea, hypoalbuminemia associated with edema (serum albumin level: 1.0 g/dL), and hypogammaglobulinemia (serum IgG level: 144 mg/dL). Severe hypoalbuminemia, electrolyte abnormalities, and tetany persisted despite a low-fat diet and propranolol. Everolimus (1.6 mg/m²/day) was added to his treatment as an antiangiogenic agent. With everolimus treatment, the patient's diarrhea resolved and replacement therapy for hypoproteinemia was less frequent. Hematologic and scintigraphy findings also improved (serum albumin level: 2.5 g/dL). There were no adverse reactions during the 12-month follow-up. To the best of our knowledge, this is the first report of everolimus use in a patient with PIL.

Lymphatic anomalies include cystic lymphatic malformation, generalized lymphatic anomaly, Gorham–Stout disease, lymphangiectasia, and central conducting lymphatic disorders.^{1,2} Lymphangiectasia occurs as a primary developmental lymphatic disorder with or without elevated systemic venous pressure due to lymphatic obstruction, and the condition must be distinguished from other lymphatic disorders. Depending on the site of the anomaly, lymphangiectasia may manifest as chylothorax, pulmonary lymphangiectasia, chylous ascites, protein-losing enteropathy (PLE), cutaneous vesicles, or superficial chylous leaks.³

Primary intestinal lymphangiectasia (PIL), also known as Waldmann's disease, is a rare exudative enteropathy characterized by morphologic abnormalities of the intestinal lymphatics without

proliferation.⁴ Common symptoms of PIL are persistent diarrhea, peripheral edema, steatorrhea, lymphocytopenia, hypogammaglobulinemia, and hypoproteinemia. Treatment is generally symptomatic and may include a low-fat diet associated with medium-chain triglycerides, periodic intravenous albumin infusion, and corticosteroid administration.⁵ In a more severe case, octreotide, a synthetic analog of the naturally occurring hormone somatostatin (a potent inhibitor of the release of growth hormone, serotonin, gastrin, glucagon, and insulin), was successful.⁶ However, no curative therapy is currently available for PIL. A US Federal Drug Administration–funded prospective study of sirolimus, a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, in patients with complicated vascular anomalies has been underway (ClinicalTrials.

abstract

Departments of ^aPediatrics, ^bGastroenterology, and ^cPathology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan

Dr Ozeki contributed to the study conception and design, drafted the initial manuscript, and approved the final manuscript as submitted; Drs Hori, Kanda, and Kawamoto provided patient care, performed clinical data analyses, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted; Dr Ibuka performed gastroenterological examinations, endoscopy, and clinical data analyses; reviewed and revised the manuscript; and approved the final manuscript as submitted; Dr Miyazaki carried out pathological examinations and analyses, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted; Dr Fukao contributed to the study concept and design and critically reviewed the manuscript; and all authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

DOI: 10.1542/peds.2015-2562

Accepted for publication Nov 19, 2015

Address correspondence to Michio Ozeki, MD, PhD, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, Yanagido 1-1, Gifu 501-1194, Japan. E-mail: michioo@gifu-u.ac.jp

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2016 by the American Academy of Pediatrics

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

FUNDING: This study was supported in part by a grant-in-aid 25461587 for Scientific Research from

To cite: Ozeki M, Hori T, Kanda K, et al. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20152562

gov; identifier NCT00975819) since 2009.⁷ The successful use of mTOR inhibitors in the treatment of a small collection of lymphatic anomalies has recently been reported.⁸ Therefore, we considered that an mTOR inhibitor might be a promising treatment for PIL.

In this article, we present a case of a patient with PIL and severe PLE who benefitted from systemic therapy with everolimus, an mTOR inhibitor. To our knowledge, this is the first report of everolimus therapy in the treatment of PIL. The findings provide insight into the biology underlying lymphatic anomalies and support further study of mTOR inhibitors as a treatment for PIL.

CASE REPORT

A 12-year-old Japanese boy presented to a municipal hospital with a 3-month history of progressive diarrhea, abdominal pain, lower limb edema, tetany, and weakness. He had no relevant family history or medical history. The patient was provisionally diagnosed with PIL and secondary PLE and treated with a low-fat diet associated with medium-chain triglycerides, antifatulent medication (*Bifidobacterium*), antidiarrheal medication (loperamide hydrochloride and natural aluminum silicate), furosemide, and sodium cromoglycate. However, he experienced progressively worsening refractory nonbloody diarrhea, edema, and hypoalbuminemia (1.0 g/dL) (lower limit of normal for age: 3.8 g/dL), for which he received periodic albumin infusions (4 infusions of 12.5 g) and immunoglobulin (2 infusions of 5.0 g) for infection prophylaxis. After 4 months, the patient was transferred to Gifu University Hospital to establish a definitive diagnosis and undergo additional therapy.

Physical examination on admission revealed an acutely ill patient with a puffy face and generalized edema.

Laboratory findings revealed decreased levels of serum albumin (1.4 g/dL), total protein (2.8 g/dL), magnesium (0.9 mg/dL), and corrected calcium (8.1 mg/dL). Hypogammaglobulinemia was noted; at their nadirs, the IgM level was 60 mg/dL (normal: 45–300 mg/dL), IgA was 71 mg/dL (normal: 95–460 mg/dL), and IgG was 226 mg/dL (normal: 890–1850 mg/dL). The urinalysis results were within normal limits. The patient had a high fecal α -1-antitrypsin clearance rate (494 mL/day; normal: <20 mL/day), indicating enteric loss of plasma proteins. Gastrointestinal endoscopy showed white villi and chyle leakage in the mucosa of the distal duodenum and ascending colon to the transverse colon (Fig 1A). Histologic examination of biopsy specimens from the duodenum and ileocecum showed diffusely dilated mucosal and submucosal lymphatic channels along the villi (Fig 1B). Staining for the lymphatic marker D2-40 was positive in the luminal cells (Fig 1C). Additionally, we found elevated nuclear and cytoplasmic immunohistochemical expression of mTOR in the lymphatic endothelial cells (Fig 1D). ^{99m}Tc human serum albumin (^{99m}Tc-HSA) scintigraphy showed albumin leakage from the ascending colon to the transverse colon (Fig 2A). Scintigraphic examination showed no leakage in the stomach or small bowel. These results allowed for a definitive diagnosis of PIL and secondary PLE. Management of the patient's hypoalbuminemia with a low-fat diet and infusions of albumin (12.5 g) with furosemide was unsuccessful. Because of this treatment failure, the patient was treated with oral propranolol (3 mg/kg per day divided every 8 hours). After 4 weeks, the patient's symptoms persisted, and we decided to initiate treatment with an mTOR inhibitor. Because sirolimus was not available in Japan at that time, we chose another mTOR inhibitor,

everolimus, which is approved for immunosuppressive therapy. The treatment was approved by the review board at our hospital, and written informed consent was obtained from the patient's parents. Everolimus was started at 2 mg (1.6 mg/m² per day). Dose adjustments were made to maintain the desired drug trough level of 5 to 15 ng/mL according to the literature.⁸ At the start of everolimus treatment, the serum albumin level was 1.6 g/dL and the IgG level was 217 mg/dL. After 4 weeks, the patient's diarrhea had almost resolved and his serum albumin level was gradually increasing. Six months after initiation of everolimus, ^{99m}Tc-HSA scintigraphy showed no leakage of albumin from the gastrointestinal tract (Fig 2B). Fecal α -1-antitrypsin clearance was markedly decreased (177 mL/day). However, the objective endoscopic findings in the duodenum were unchanged. The patient's severe hypoalbuminemia gradually improved and the administration of immunoglobulin and albumin became less frequent, although the serum albumin level did not normalize (Fig 3). The patient's treatment continued without any adverse effects during 12 months of follow-up.

DISCUSSION

PIL is a chronic debilitating disorder requiring strict long-term dietary control based on a low-fat regimen and supplementary medium-chain triglycerides. Surgical small-bowel resection is useful in the rare cases of segmental and localized PIL.⁹ PIL negatively affects quality of life and can be life-threatening when malignant complications or serous effusions occur. There is no consensus on the treatment of this condition. Treatment is generally symptomatic and may include nutritional therapy and replacement therapy. A few patients effectively treated with propranolol

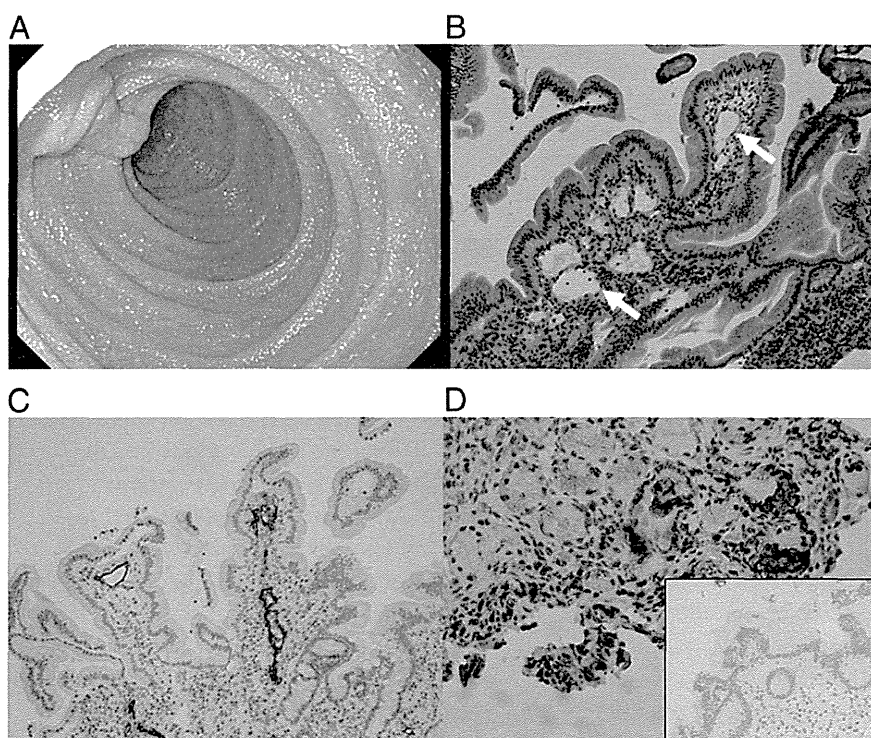


FIGURE 1

A, Enteroscopy revealed white villi and chyle leakage in the intestinal mucosa. B, Histopathology of intestinal tissue before treatment showed marked dilatation of lymphatic ducts along a villus (arrow) and involving the mucosa (hematoxylin and eosin stain, $\times 400$). C, D2-40 immunostaining was positive in the luminal endothelial cells. D, Elevated nuclear and cytoplasmic immunohistochemical expression of mTOR was found in the lymphatic endothelial cells. Anti-mTOR immunohistochemistry manifested brown positive signals. The reference image in the bottom-right corner revealed normal intestinal mucosa.

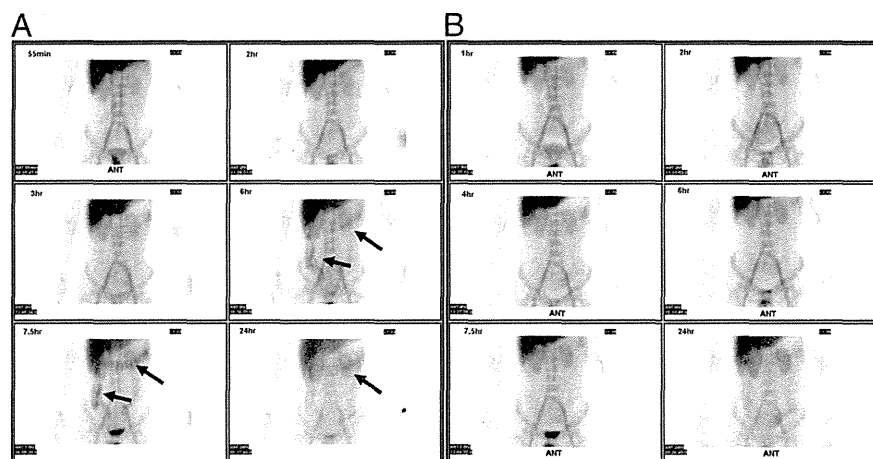


FIGURE 2

A, ^{99m}Tc -HSA scintigraphy before treatment showed leakage of albumin from the ascending colon to the transverse colon (arrows). B, ^{99m}Tc -HSA scintigraphy after 6 months of everolimus administration showed no leakage of albumin from the gastrointestinal tract.

for lymphatic malformation and generalized lymphatic anomalies were recently described.^{10,11} However, propranolol did not show a therapeutic effect on the condition

of our patient. We have presented a case of PIL with PLE treated with everolimus. This agent resulted in marked improvement in the patient's symptoms and examination findings.

The successful use of mTOR inhibitors in the treatment of a small collection of vascular anomalies has recently been reported.⁷ mTOR is a serine/threonine kinase regulated by phosphoinositide-3-kinase. It acts as a master switch for numerous cellular processes, including cellular catabolism and anabolism, cell motility, angiogenesis, and cell growth.¹² In our patient, significant expression of mTOR was found in the affected tissues. Based on this finding, we propose that the enhanced mTOR expression seen within abnormal tissues affected by lymphangiectasia may explain the efficacy and mechanism of mTOR inhibitors in treating PIL lesions and may predict the efficacy of mTOR inhibitor therapy.

The etiology of PIL currently remains unknown. Several genes, including vascular endothelial growth factor receptor 3, prospero-related homeobox-transcriptional factor, forkhead transcriptional factor, and SRY (sex determining region Y)-Box 18 (SOX18), are involved in the development of the lymphatic system. Vascular endothelial growth factor is a key regulator in lymphangiogenesis and angiogenesis, and it acts as both a potential upstream stimulator of the mTOR signaling pathway and a downstream effector. Hokari et al.¹³ reported inconsistently changes in the expression of lymphangiogenesis regulatory molecules in the duodenal mucosa of patients with PIL. The lymphangiogenesis pathway is assumed to be involved in PIL, in which ligand binding-induced signaling through vascular endothelial growth factor receptor 3 on the surface of the lymphatic endothelium results in activation of the phosphoinositide-3-kinase /Akt/ mTOR pathway. Therefore, mTOR inhibitors are predicted to be effective agents for PIL.

The mechanisms of enteric protein loss in intestinal lymphangiectasia