

A. 研究目的

- 1 頸部・胸部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成
- 2 頸部・胸部リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究
- 3 小児慢性特定疾患指定への準備および対応

わが国における小児呼吸器形成異常・低形成疾患（以下本症）に対する治療の標準化、診療の均てん化、high volume center への症例の集約化を目的として、実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析する。さらに診断基準（診断の手引き）や重症度分類を作成したうえで、主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成する。その結果、本症の治療成績の向上に加え、難病指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症に対する社会保障制度の充実が期待される。

当分担研究は、5年来厚生労働科研費難治性疾患克服研究事業で進まれてきたいくつかの難治性疾患研究（平成 21-23 年度難治性疾患等克服研究事業「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する研究」藤野班、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」田口班、平成 24-25 年度「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班」小関班）を再編したもののひとつに相当し、主に小児において呼吸障害を生じることがある疾患の一つである、頸部・胸部に病変をもつリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び胸水を研

究対象としている。これらはいずれも稀少疾患であり難治性である。現時点で得られる情報を集積し、診療ガイドラインを作成することは非常に意義があり、これを大目的のひとつとする。

また同時に、国内でこれらの疾患診療において、現時点の情報では解答の得られないどのような問題があるかを検討した上で、実際の診療がどのように行われているかについて後方視的な症例調査を行い、症例の集積により解答を求めるという調査研究を行うことをもうひとつの目的とする。

また新たに小児慢性特定疾患の呼吸器疾患として呼吸障害のある重症リンパ管腫・リンパ管腫症が指定された（2015 年 1 月）。続いて機会が得られていたが、そのための診断基準作成作業、また必要な提言を行い、行政側と折衝を行い、小児慢性特定疾患指定への準備を行うことも分担研究班の主要な目的となった。

B. 研究方法

1.

ガイドラインの作成は基本的に Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2014 に則って行っている。すなわち、分担研究者を中心としてガイドライン作成チームが編成され、SCOPE を作成の上、システムティックレビューを行い、その結果に沿ってガイドライン作成へと進む。3 年の研究期間内に完成したガイドラインを関係各学会の承認、パブリックコメントも集めたうえで公開する。

対象の中心となっているリンパ管腫、リンパ管腫症については、他に腹部の難治性疾患研究班（田口班）「小児期からの希少難治性

消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」において腹部の診療ガイドライン作成をおこなっており、頸部・胸部と腹部のガイドライン作成は作業時期を揃えて進められる。また、形成外科医、放射線科医が中心となっている三村班「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」においては軟部・体表における診療ガイドラインを作成しつつあるため、これら3つの整合性につき配慮がなされている。いずれも完成時期は2016年度末が目標であり、まとめたものが完成物となる見込みである。

2.

一方、ガイドライン作成作業において重要臨床課題が検討されるが、そこでは実際に文献を参照しても正解を得られない様々な問題が挙げられることとなる。本研究班ではこれらの課題につき回答を求めることを目的としてWeb登録システムによる症例調査研究を行う。調査対象は日本小児外科学会会員施設、その他関連する各学会へ依頼を行い、登録医の認証を行った上でログイン可能とするシステムを用い、頸部・胸部のリンパ管腫、リンパ管腫症患者につき連結可能匿名化にて臨床情報に関する調査を行う。web調査には既に稼働している「リンパ管疾患情報セッション」の研究者向けページを用い、「リンパ管腫症例調査2015」としたリンパ管腫全般に対する調査研究の一部として行われる。

当研究についてはすでに中心となる国立成育医療研究センター（承認番号：596）、慶應義塾大学医学部（承認番号：20120437）にて倫理審査を経ている。

3.

小児慢性特定疾患の診断基準作成においては先行する研究班においてすでに吟味がなされていたが、当研究班においてもまとめの作業を行い、申請した結果、2015年1月に「慢性呼吸器疾患」の一疾患として「リンパ管腫、リンパ管腫症」が認定された。また三村班を中心としておこなった難病への提言において内容の確認等、協力した。

C. 研究結果

1.

本年度ガイドライン作成メンバーは変更なく、他の研究班における同じ疾患の他部位に関する診療ガイドライン作成と作業が重なることよりシステムティックレビュー作業の負担が非常に大きくなることが予想されたため、レビューメンバーには新たに6名を加えて16名（資料5-1）にて作業が行われた。

昨年度は重要臨床課題について討議を重ね、列挙された約100の臨床課題より5つのクリニカル・クエスチョンを選定した。

CQ1：縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して効果的な治療法は何か？

CQ2：頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

CQ3：舌のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して外科的切除は有効か？

CQ4：新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？

CQ5：難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸

障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か？

昨年度中に作成された SCOPE に基づき、日本図書館協会の協力を得て 2014 年度末より文献検索が開始され、邦文・英文その他の外国語論文約 4,500 が列挙された。2015 年度は引き続いてシステムティック・レビューチームにより作業が進められた。列挙された論文の一次スクリーニングの結果、約 250 の論文が残り、それぞれの CQ に対してレビューのまとめが作成された（資料 5-2）。2015 年度末現在、ガイドライン作成チームによる推奨文作成作業が行われている。

2016 年度内にガイドラインとしてまとめる予定である。

2.

調査研究課題についても研究班結成と同時に吟味が開始された。ガイドライン作成過程における CQ 選定作業と平行して、調査研究にて回答を探すべき課題が明らかになり、2014 年度内に決定された。

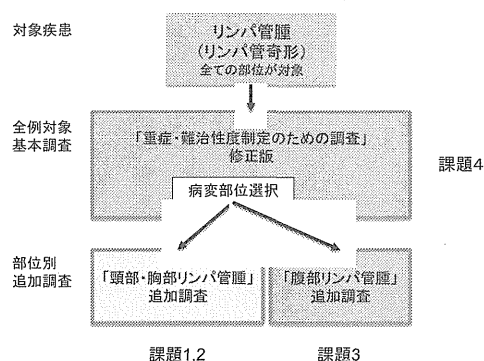
- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討2 乳び胸水に対する外科的治療の現状3 リンパ管腫症・ゴーハム病の実際（範囲は胸部を越えて構わない）4 縦隔内リンパ管腫における治療の必要性 |
|--|

課題は以上の 4 点とし、それぞれの課題に対する回答を得べく調査項目が選定されていたが、特にリンパ管腫に関する課題 1、4 につき調査が先行して準備され、「リンパ管腫症例調査 2015」として調査用の Web 調査ページが完成し（資料 5-3）、テスト入力を

経て 10 月 28 日より症例登録が開始された。2016 年 1 月 20 日の締め切りまでに 1686 症例が登録された。現在データクリーニングを行っている。2016 年内にそれぞれの課題について調査結果をまとめ邦文・英文による結果報告を行う予定である。

残る 2 課題についても準備が進められている。課題 2 については調査項目の吟味が行われている。また課題 3 については登録ページがほぼ完成しており、2016 年内に調査が開始される予定である。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



3.

2015 年 1 月に、小児慢性特定疾病の新規呼吸器疾患として「リンパ管腫・リンパ管腫症」が認定された。診断基準はそれぞれの疾患境界を明確にしないものとして以下の通りとなっている。

＜リンパ管腫・リンパ管腫症診断基準＞

リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞もしくは拡張したリンパ管が病変内に集簇性（しゅうぞくせい）もしくは散在性に存在する腫瘤性病変^{註1}」であり、以下の 3 項目のひとつ以上を満たす。
A, 嚢胞内にリンパ液を含む^{註2}。（生化学的診断）

B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。
(病理診断)

C, 他の疾患が除外される。(画像診断)
部位: 病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多い
が全身どこにでも発生しうる。

(註1): リンパ管腫症はリンパ管腫様病変
が広範に存在し明らかな腫瘤を形成しない
こともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹
水、骨融解(ゴーハム病)などを呈するこ
ともある。

(註2): 病変よりリンパ液の漏出を認める
場合も含む 病理組織検査を必須とする。た
だし、実施が困難な場合、単純エックス線
写真、CT、MRI の所見を総合して診断する

また 2015 年 7 月には難病として顔面・頸
部巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)とリン
パ管腫症・ゴーハム病が認定された。提言
は三村班によってなされたが、診断基準作
成においては当研究班も協力した。研究成
果をもとに提言したものは大幅に修正を余
儀なくされたが、最終的には他の血管奇形
疾患と調整された診断基準・重症度分類が
採択された(資料5-4)。

また難病センターにおける情報公開用資
料を作成した(資料5-4)。

D. 考察

当分担研究班は平成 25 年度以前のリンパ
管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承し
て結成された。3つの大きな研究を柱として、
小児で呼吸障害を生じうるリンパ管疾患の
情報を集積して総括する作業が順調に進ん
でいる。

E. 結論

小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リン
パ管疾患(リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴー
ハム病、乳び胸水)について初めて大規模な
調査研究が始められた。先行する研究のアド
バンテージを生かして、順調に進んでいる。
残り1年の研究期間で、ガイドライン作成、
調査研究ともに完成する見込みであり、今後
が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for primary intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy. Pediatrics (2015) In press
- 2) Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. J Pediatr Hemato Oncol (2015) In press
- 3) Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base with Hearing Loss: Dramatic Recovery and Anti-Angiogenic Therapy. Pediatr Blood Cancer (2015) In press
- 4) Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T.

- Propranolol treatment for infantile hemangioma: Effectiveness and effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatric International*. Accepted.
- 5) Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jan 25.
 - 6) 藤野明浩、小関道夫、上野 滋、岩中 督、木下義晶、野坂俊介、松岡健太郎、森川康英、黒田達夫. リンパ管腫とリンパ管腫症・ゴーハム病の成人例の実際. *小児外科* (2015) 47(7):775-782
 - 7) 藤野明浩. 縦隔腫瘍. *小児内科* (2015) 47(6):907-916
 - 8) 小関道夫、藤野明浩、黒田達夫、濱田健一郎、中村直子、高橋正貴、松岡健太郎、野坂俊介、深尾敏幸. Lecture リンパ管腫症・ゴーハム病の診断と治療. *臨床整形外科* (2015) 50(6):531-539
 - 9) 小関道夫、藤野明浩、松岡健太郎、野坂俊介、深尾敏幸. リンパ管腫症・ゴーハム病. *日本臨床* (2015) 73(10):1777-1788
 - 10) 野坂俊介. 救急画像診断の全て 総論 小児救急疾患. *臨床放射線*. (2015) 60(11臨時増刊号):1394-1398
- ## 2. 学会発表
- 1) Kato M, Fujino F, Ismael A, Morisada T, Takahashi N, Kano M, Fujimura T, Yamada Y, Hoshino K, Kuroda T. A preliminary study of the effect of kampo medicine on the human lymphgioma derived lymphatic endothelial cells. EUPSA 2015(European Pediatric Surgical Association, Annual Meeting), (2015. Jun 17-20. Ljubljana, Slovenia)
 - 2) 野坂俊介. 一度見たら忘れない小児の画像診断. 多摩画像医学カンファレンス. (2015.2.7 東京)
 - 3) 藤野明浩. リンパ管腫? リンパ管腫症? ゴーハム病? ~小児リンパ管疾患の実態~. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015.2.15 東京)
 - 4) 小関道夫. リンパ管腫症・ゴーハム病. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015.2.15 東京)
 - 5) 野坂俊介. リンパ管疾患の画像所見について. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015.2.15 東京)
 - 6) 松岡健太郎. リンパ管疾患の病理. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015.2.15 東京)
 - 7) 小関道夫、神田香織、堀友 博、川本典生、深尾敏幸. リンパ管腫症に対するエベロリムス療法. 第118回日本小児科学会学術集会 (2015.4.18 大阪)
 - 8) 小関道夫. 小児リンパ管疾患の最近の話題について (講演). 第3回京都岐阜小児外科カンファレンス

- (2015. 4. 24 岐阜)
- 9) 上野 滋、藤野明浩、岩中 督、森川康英、木下義晶、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎. 縦隔に限局するリンパ管腫に対する適切な治療について. 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査. 第 52 回日本小児外科学会. (2015. 5 神戸)
 - 10) 木下義晶、代居良太、川久保尚徳、宗崎良太、竜田恭介、島健太郎、古賀友紀、久田正昭、三好きな、孝橋賢一、橋井佳子、細野亜古、中面哲也、河本博、原 純一、小田義直、田尻達郎、原 寿郎、田口智章. 難治性小児固形悪性腫瘍に対する新規治療法の臨床経験. 第 52 回日本小児外科学会学術集会. (2015. 5 神戸)
 - 11) 野坂俊介. 教訓例に学ぶ小児救急画像診断と IVR. 第 50 回北近畿画像診断 IVR 研究会. (2015. 7. 11 福知山)
 - 12) 藤野明浩. 教育講演 10: リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形): 周産期の諸問題. 第 51 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 (2015. 7. 12 福岡)
 - 13) 野澤明史、小関道夫、西村沙織、神田香織、堀友 博、川本典生、久世文也、深尾敏幸. 高度の難聴が V 字回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の 1 例. 第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会 (2015. 7. 17 東京)
 - 14) 小関道夫、神田香織、堀友 博、川本典生、深尾敏幸. KMP を伴う血管性腫瘍に対する mTOR inhibitor 療法の有効性と安全性. 第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会 (2015. 7. 17 東京)
 - 15) 木野村依子、小関道夫、西村紗織、野澤明史、堀友 博、久保田一生、山本崇裕、神田香織、川本典生、川本美奈子、松井永子、深尾敏幸. 喘鳴・呼吸障害により発見されプロプラノロールが著効した乳児声門下喉頭血管腫の一例. 第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会 (2015. 7. 17 東京)
 - 16) 藤野明浩. 難治性リンパ管疾患の実態 (シンポジウム). 第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会 (2015. 7. 18 東京)
 - 17) 小関道夫、西村沙織、野澤明史、神田香織、堀友 博、川本典生、加藤善一郎、深尾敏幸、藤野明浩、黒田達夫、松岡健太郎、野坂俊介. Kaposiform Lymphangiomatosis に合併した凝固異常について. 岐阜血友病研究会 (2015. 9. 4 岐阜)
 - 18) 小関道夫、神田香織、堀友 博、川本典生、深尾敏幸. The efficacy of mTOR inhibitor for Kasabach Merritt Phenomenon. 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015. 10. 16 金沢)
 - 19) 小関道夫、野澤明史、神田香織、堀友博、川本典生、深尾敏幸. 頭頸部の複雑型脈管異常に対する新しい薬物療法の選択肢 (講演). 第 60 回日本口腔外科学会総会・学術集会 (2015. 10. 18 名古屋)
 - 20) 野坂俊介. 多種多様な画像所見から極める common disease 小児. 第 44 回日本断層映像研究会. (2015. 10. 24. 東京)
 - 21) 藤野明浩. 指定演題セッション 2・リンパ管腫 (リンパ管奇形)・リンパ管腫症 標準化と新たな試み: リンパ管腫 (嚢胞性リンパ管奇形) の治療標準化

- について. 第31回日本小児外科学会
 秋季シンポジウム (2015.10.31 熊本)
- 22) 小関道夫、野澤明史、神田香織、堀友博、川本典生、前川貴伸、藤野明浩、深尾敏幸. リンパ管腫(リンパ管奇形)とリンパ管腫症に対する新しい薬物療法. 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム (2015.10.31 熊本)
- 23) 小川雄大、藤野明浩、上野 滋、岩中 督、森川康英、黒田達夫. 日本のリンパ管腫患者に対する硬化療法の検討 平成21-23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業結果報告. 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム. (2015.10.31 熊本)
- 24) 木下義晶、三好きな、江角元史郎、永田公二、宗崎良太、宮田潤子、松浦俊治、田口智章. 当科における難治性奇形腫群腫瘍の現状と展望. 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム (2015.10.31 熊本)
- 25) 野澤明史、小関道夫、西村沙織、神田香織、堀友博、川本典生、折居建治、加藤善一郎、深尾敏幸. 内科療法によって重度の難聴が回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の1例. 東海地方会 (2015.11.8 岐阜)
- 26) 吉田 馨、前川貴伸、石黒 精、高橋正貴、藤野明浩、阿部 淳、松岡健太郎、北村正幸、野坂俊介. Sirolimus が有効であった難治性乳び胸水を伴うリンパ管腫症の1例. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 (2015.11.27 甲府)
- 27) Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Fukao T. Clinical efficacy of mammalian target of rapamycin inhibitor for kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 (2015.11.27 甲府)
- 28) 神田香織、野澤明史、堀友博、小関道夫、川本典生、深尾敏幸. 喘鳴・呼吸障害により発見されプロプラノロールが著効した乳児声門下喉頭血管腫の一例. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 (2015.11.27 甲府)
- 29) 野澤明史、小関道夫、西村沙織、神田香織、堀友博、川本典生、折居建治、加藤善一郎、深尾敏幸. 内科療法によって重度の難聴が回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の1例. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 (2015.11.27 甲府)

3. その他

HP: リンパ管疾患情報ステーション
<http://lymphangioma.net>

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

2015年度 システマティック・レビュー メンバー
(2015年11月現在)

リーダー	木下義晶	九州大学/小児外科
	日比将人	オーシャンキッズクリニック/小児科・小児外科
	樋口恒司	京都府立医科大学/小児外科
	風間理郎	東北大学小児外科
	伊崎智子	九州大学/小児外科
	前川貴伸	国立成育医療研究センター/小児科総合診療部
	宮田潤子	九州大学/小児外科
	山田洋平	慶應義塾大学/小児外科
	高間勇一	大阪大学小児外科
	山本裕輝	都立小児総合医療センター/小児外科
	堀 友博	岐阜大学/小児科
	狩野元宏	慶應義塾大学/小児外科
副リーダー	出家亨一	東京大学/小児外科
	橋詰直樹	久留米大学/小児外科
	加藤基	埼玉県立小児医療センター/形成外科
	野澤明史	岐阜大学/小児科

CQ 1. 縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か?

【文献検索とスクリーニング】

本CQに対して(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and 縦隔/AL and (気道疾患/TH or 呼吸/TA or 気管/TA or 気道/TA) and DT=1980:2014 and LA=日本語, 英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト、(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND (mediastinum[TW] OR mediastinal[TW]) AND ("Respiratory Tract Diseases"[MH] OR airway[TW] OR respiratory[TW] OR Respiration[TW] OR breath[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])、("lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "lymphatic abnormalities":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("mediastinum":ti,ab,kw or "mediastinal":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("respiration":ti,ab,kw or "airway" or "respiration" or "breath" (Word variations have been searched)) and (Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)) の検索式により、邦文 134 篇、欧文 227 篇 (PubMed226 篇、Cochrane 1 篇) の文献が検索され、これらに対して 1 次スクリーニングを行い、5 篇の邦文、16 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は Randomized controlled study を 1 篇認めたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。また、本 CQ を直接分析している論文は無く、縦隔にも病変がある、あるいは気道狭窄を生じているものを含めた報告が多くを占めており、したがって、本 CQ に対する推奨文の検討においてはそれぞれの症例集積における結果、考察を統合した。エビデンスには乏しいが、推奨文を作成するのに有用と判断された文献をレビューデータとして記載した。

【症例集積の評価】

文献スクリーニングにより、縦隔内のリンパ管腫に対する治療は以下の手段があることが判明した。

外科的切除、穿刺ドレナージ、硬化療法 (OK432、ブレオマイシン、エチブロック、無水エタノール)、内科的治療 (漢方薬)、無治療。これらのうちで比較的多数の症例について検討されているのは外科的切除と OK432 による硬化療法であり、他のものは 1 例報告など非常に症例数が限られていた。

Simone らは頭頸部のリンパ管腫症例 97 例のうち、縦隔病変を含む 12 例症例のうちで 6 例に外科処置が必要であったが、6 例のうち 4 例に合併症を生じ、うち 3 例に長期的な神経障害を認めたとしている。また、全体のうちで 15%に気管切開管理が必要であったとしている。92%の症例で完全寛解またはほぼ完全な寛解を認めたと、縦隔病変の外科治療は高頻度に合併症を引き起こすことを理由として、気道狭窄を生じている、または生じるリスクがある場合のみに適応とすべきであると論じている。(115)

Park らは 12 例の縦隔のリンパ管腫に対し外科的切除をした報告をしている。うちの 7 例は呼吸困難を認めていて 3 例は無症状であったが、症状および病変の増大傾向から手術適応と判断した。4 名の患者 (33%) で初回手術後平均 3.6 年で計 5 回の再発を認めたと、全例再切除で寛

解を得たとしている。周術期死亡例は認めず、過去の症例を合わせた計 25 例の検討では手術による Over-all survival は検討期間 11.5 年で健常者の生存率と差は見られないとしている。(108)

Smith らは縦隔の 16 例に対して OK432 による局所注入を行い、13 例 (81%) で 60%以上の縮小効果を得られたと報告している。一方で組織型による治療反応性についても述べており、Macrocytic では有効例 (完全またはほぼ完全寛解) が 94%、Mixed では 63%、Microcytic では 0%であったと報告しており、Macrocytic な病変に対しては OK432 による治療が良い適応となるとしている。気道狭窄という観点ではないが、過去の文献の検討と合わせて OK432 による治療は外科的切除よりも有効性が高く、また重大な合併症も少ないと論じている。(16)

以上から、「縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療は何か?」という CQ を考察するにあたり、分析を行ったが、エビデンスの高い論文は見つからなかった。手術や硬化療法について少数ながら症例報告でその効果について言及しているものが散見されるが、その有効性や安全性についての具体的な数値をもとに提示することは困難であると考えられる。その上で OK432 への治療反応性の良さから Macrocytic な病変に対しては OK432 局注を考慮し、それが困難であったり Microcytic な病変に対しては合併症に留意しながら外科的切除術を検討する、またその治療の前後では呼吸障害の出現に留意して気道確保 (気管内挿管や気管切開) の適応を常に検討する、というのがアプローチとして提示できると考える。なお、本 CQ の治療法の検討には今後 RCT などのデザインでの検証が必要と思われた。

文献

16	Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ	Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations.	Laryngoscope	2009	119(1)	107-15
19	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	日本小児外科学会雑誌	2006	42(2)	215-221
20	比企 さおり, 山高 篤行, 小林 弘幸, 岡田 安弘, 宮野 武	小児リンパ管腫105例の臨床的検討 発生部位・病型別治療評価	順天堂医学	2003	48(4)	476-483
22	Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge	25 years' experience with lymphangiomas in children.	J Pediatr Surg	1999	34(7)	1164-8
34	Heether J, Whalen T, Doolin	Follow-up of complex unresectable lymphangiomas.	Am Surg	1994	60(11)	840-1
100	Diaz-Manzano JA, Pelegrin-Hernandez JP, Minguez-Merlos N, Cegarra-Navarro	Oropharyngeal approach as a surgical alternative for cervical lymphatic malformation with airway compression.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2014	78(7)	1176-8
101	Drebov R, Stoichev R, Argirova M, Mitev P, Gagov	Emergency surgical treatment of cervico-mediastinal lymph-haemangioma in a 2-month-old infant, indicated by acute inner tumour.	Khirurgia (Sofia)	2013	(1)	47-55
102	Xu Y, Xu D, Chen	Giant lymphatic malformations of the mediastinum in children: report of three cases.	Clin Imaging	2012	36(5)	606-8
103	Pham NM, Alexander PM, Chow CW, Jones BO, d'Udekem Y, Konstantinov	Anterior mediastinal lymphangioma in an infant: diagnosis and surgical management.	Heart Lung Circ	2012	21(5)	289-91
104	Ogawa-Ochiai K, Sekiya N, Kasahara Y, Ohino A, Ueda K, Kimata Y, Yamamoto S, Okimoto Y, Higashimoto H, Namiki T, Terasawa	A case of mediastinal lymphangioma successfully treated with Kampo medicine.	J Altern Complement Med	2011	17(6)	563-5
105	Kanzaki M, Kikkawa T, Obara T, Onuki	Successful excision of an isolated mediastinal cystic lymphangioma with bilateral thoracoscopic surgery.	Ann Thorac Cardiovasc Surg	2011	17(6)	570-2
106	Teramoto Koji, Suzumura Yuji	Mediastinal cavernous lymphangioma in an adult(成人における縦隔海綿状リンパ管腫)	General Thoracic and Cardiovascul	2008	56(2)	88-90
107	Cozzi DA, Zani A, d'Ambrosio G, Pisera A, Roggini M, Cozzi	One-stage excision of massive cervicomedial lymphangioma in the newborn.	Ann Thorac Surg	2007	84(3)	1027-9
108	Park JG, Aubry MC, Godfrey JA, Midthun	Mediastinal lymphangioma: Mayo Clinic experience of 25 cases.	Mayo Clin Proc	2006	81(9)	1197-203
109	Desir A, Ghaye B, Duysinx B, Dondelinger	Percutaneous sclerotherapy of a giant mediastinal lymphangioma.	Eur Respir J	2008	32(3)	804-6
110	Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka	Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases.	J Pediatr Surg	2007	42(2)	386-9
111	高安 幸弘, 長井 今日子, 安岡 義人, 鈴木 則夫, 丸山 健一	OK-432による硬化療法後段階的腫瘍切除を行い長期呼吸管理良好であった小児頭頸部巨大リンパ管腫の1症例	小児耳鼻咽喉科	2005	26(1)	36-40
112	川嶋 寛, 岩中 督	【小児外科医の挑戦 より困難な病態の克服】 頸部・縦隔・胸腔を占拠したリンパ管腫の外科的治療	小児外科	2002	34(12)	1393-1397
113	Ravindranathan H, Gillis J, Lord	Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations.	Pediatr Crit Care Med	2008	9(3)	304-9
114	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	日本形成外科学会誌	2007	27(11)	779-782
115	Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ, Hartley	Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	2010	136(3)	270-6

QC2. 頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

【文献検索とスクリーニング】

本CQに対して(リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or (リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH) or "lymphatic malformation"/TA) and (頭頸部腫瘍/TH or 頸部/AL) and (硬化療法/TH or 硬化療法/TA or 硬化剤/TH or 硬化剤/AL or Picibanil/TH or Picibanil/TH or ピシバニール/TA or ピシバニル/TA or OK-432/TA or OK432/TA or Bleomycin/TH or ブレオマイシン/TA or Doxycycline/TH or 注入/TA) and DT=1980:2014 and LA=日本語, 英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト、(lymphangioma[TW] OR "lymphatic malformations"[TIAB] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[MH]) AND (neck[TW] OR "Neck Injuries"[MH]) AND (sclerotherapy[TW] OR "Sclerosing Solutions"[PA] OR sclerosing[TIAB] OR picibanil[TW] OR "OK-432"[TIAB] OR bleomycin[TW] OR injection[TIAB]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1980[PDAT] : 2014[PDAT]、("lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "lymphatic abnormalities":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("neck":ti,ab,kw or "cervical":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("infant":ti,ab,kw or "infants":ti,ab,kw or "infantile":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and (Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)) の検索式により、邦文 86 篇、欧文 135 篇 (PubMed 130 篇、Cochrane 5 篇) の文献が検索され、これらに対して1次スクリーニングを行い、10 篇の邦文、29 篇の欧文が本CQに対する2次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は Systematic Review (SR) を1篇、Randomized controlled study (RCT) を1篇、Prospective Study (PS) を2篇、後ろ向きコホート研究を1篇認められたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。したがって、本CQに対する推奨文の検討においてはこれら SR、RCT、PS、後ろ向きコホート研究の文献を中心に、その他の症例集積における結果、考察を統合した。エビデンスには乏しいが、推奨文を作成するのに有用と判断された文献をレビューデータとして記載した。

【症例集積の評価】

文献スクリーニングにより、リンパ管奇形（リンパ管腫）への硬化療法の有効性に対する評価は、以下のような視点で行われていることが判明した。

- ① 治療効果 response
 - A. 生命予後 (生存率 survival rate もしくは死亡率 mortality)
 - B. 病変の縮小率 size
 - C. 症状 symptom
 - D. 機能的予後 function
 - E. 整容性 cosmetics
- ② 合併症 complication

これらの視点で硬化療法の有効性に関する記述内容をまとめた。

ただし、頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形のみに限って分析している論文はわずかであり、多くは頸部だけでなく頭部～顔面や全身の他の領域を含んで検討されているか、嚢胞型

や混合型といった性状の異なるリンパ管奇形を含めて報告していた。また、この点に加えて、海綿状の定義や硬化療法の治療基準（使用方法や投与回数など）などは文献によって一定であるとは言いがたく、硬化療法の有効性を評価する上でこれら対象の背景に違いがあることは考慮しなければならない。

今回の文献検索で用いられた硬化剤は、OK-432、ブレオマイシン、エタノール、ドキシサイクリン、STS (Sodium Tetradecyl Sulfate)、フィブリン糊など多岐に渡るが、顔面のマイクロシスティックタイプの病変に対して薬剤の種類による有効性の違いや各薬剤の投与方法や投与回数などを検証した論文は今回検索した限りでは認めなかったため、本CQを考察するに辺りこれら検討事項については除外した。

① 治療効果 response

A. 生命予後（生存率 survival rate もしくは死亡率 mortality）

Adams MT ら¹²³⁾のSRで個人データが判明している277例中13例が死亡している。（死亡率4.7%）本SRでは頭頸部のリンパ管奇形について検討されているため、気道周囲に存在するリンパ管奇形についてのみ検討されたものではなく、かつ、治療方法が硬化療法に限局していないため、本CQの回答としての適合性は不完全である。しかしながら、13例全例が1歳未満で死亡しており、気道閉塞、声帯麻痺による誤嚥等、気道の機能障害による死亡と判断されるものが8例、侵襲的治療合併症による死亡と判断されるものが少なくとも1例含まれていることから、乳児期に何らかの治療介入を推奨するデータになりうる。

Niramis R ら¹²⁸⁾は全身の嚢胞状リンパ管腫に対するブレオマイシン硬化療法の効果を報告しているが、その中で、頸部リンパ管腫とその治療が原因と考えられる死亡例を2例報告しており、それぞれ生後5ヶ月と生後11ヶ月時に死亡している。いずれも頸部リンパ管腫により上気道圧迫があり、生後間もなく気管切開、外科的部分切除が施行された後に、乳児期に2~3回のブレオマイシン硬化療法が施行されたが、治療後に肺炎、敗血症、呼吸不全により死亡している。頸部症例50例中2例の死亡であり、死亡率は4.0%である。全症例の年齢分布が乳児期に限局していないため、本CQとの適合性は不完全であるが、ブレオマイシン硬化療法の合併症による死亡例の存在を示している。

Hogeling M ら¹⁵²⁾は頸部・腋窩・胸腔内のリンパ管腫により気管切開や人工呼吸を要した症例で、OK-432 硬化療法中に肺塞栓で死亡した症例を報告しているが年齢や詳細な因果関係は不明である。

B. 病変の縮小率 size

病変の縮小率に言及した文献では、①Excellent もしくは Complete (90%以上の縮小)、②good もしくは substantial (50%以上、90%未満の縮小)、③fair もしくは intermediate (20%以上、50%未満の縮小)、④poor もしくは none (20%未満の縮小) の4段階に分類評価しているものが多く見られた。

気道周辺に病変が存在し、気道狭窄症状を来した症例に対する硬化療法の病変縮小率について記載のある報告は複数散見された。

Ravindranathan H ら¹¹³⁾によると頸部～顔面のリンパ管奇形5例（生後4ヶ月～19ヶ月）全例に対してOK-432(2例ではfibro vein添加)による硬化療法を施行し、good:1例(20%) (嚢胞性)、partial:1例(20%) (海綿状)、poor:3例(60%) ((海綿状2例(気管切開へ)、嚢胞性1例(外科的切除でgoodへ))と報告している。ただし、Good、partial、

poor の評価基準についての記載はない。

Leung M ら¹¹⁸⁾の頭頸部のリンパ管奇形 8 例、静脈奇形 5 例に関する報告では、いずれにも硬化療法（リンパ管奇形にはドキシサイクリン、静脈奇形には STS foam）を施行し、全例で 50%以上の縮小を認め、2 例では完全消褪している。ただし、年齢は生後 2 ヶ月～11 歳と幅があり、リンパ管奇形の病型は不明である。

小河ら¹²⁶⁾は、頸部リンパ管奇形に対して OK-432 硬化療法を施行した 9 例を報告しているが、うち 8 例(88.9%)は病変がほぼ消失し著効、1 例も 50%以上縮小の有効と評価されている。著効の 8 例中 1 例は混合型、7 例は嚢胞性。有効の 1 例は混合型であった。(年齢は幼児 5 例、学童 2 例、成人 2 例)

Cahill AM ら¹⁵¹⁾は頭頸部のリンパ管奇形 17 例（嚢胞性 10 例、混合型 7 例（うち 3 例で気管切開））でドキシサイクリン硬化療法を施行し、縮小率>90%が 7 例 (41.2%)（嚢胞性 6 例、混合型 1 例）、縮小率 75～89%が 4 例 (23.5%)（嚢胞性 2 例、混合型 2 例）、縮小率 51～74%が 4 例 (23.5%)（嚢胞性 1 例、混合型 3 例）、縮小率 25～50%が 2 例 (11.8%)（混合型 2 例）であった。

Nahra D ら¹⁵⁴⁾は頭頸部のリンパ管奇形 11 例（嚢胞性 7 例、嚢胞+海綿状の混合型 4 例。2 生月～生後 21 ヶ月）に対して、ドキシサイクリンによる硬化療法（うち 3 例は後に外科的切除併用）を施行し、嚢胞性 7 例全例で excellent:5 例(全体の 45.5%)、satisfactory:2 例(全体の 18.2%)。混合型 4 例は poor:4 例(全体の 36.4%) (混合型全例)と報告している。特に混合型 4 例中 3 例は出生後早期に気管内挿管を要し、挿管下に硬化療法を施行されているが、いずれも効果は poor であり、1 例は外科的切除の追加、別の 1 例は外科的切除を検討中である。

C. 症状 symptom

治療後に気道狭窄症状、嚥下困難症状の変化について報告している文献は散見された。

Ravindranathan H ら¹¹³⁾によると頸部～顔面のリンパ管奇形 5 例（生後 4 ヶ月～19 ヶ月）全例に対して OK-432（2 例では fibro vein 添加）による硬化療法を施行しているが、治療前に気道狭窄症状を来した症例は 4 例(80%)である。その症状は嚥下障害 2 例(20%)、呼吸障害（クループ様呼吸障害含む）4 例(80%)で（重複あり）ある。4 例中 2 例(40%) (嚢胞性 1 例、海綿状 1 例) は硬化療法で症状が改善したが、残る 2 例(40%) (いずれも海綿状) は改善がなく、気管切開を要した。

Leung M ら¹¹⁸⁾の頭頸部のリンパ管奇形 8 例、静脈奇形 5 例（生後 2 ヶ月～11 歳）に関する報告では、治療前の症状として、腫瘍や腫脹（10 例(77%)）、出血後疼痛（2 例(15%)）、皮膚の変色（青）（1 例(8%)）、上気道閉塞症状（6 例(46%)）、摂食障害（1 例(8%)）を認めたが、いずれにも硬化療法（リンパ管奇形にはドキシサイクリン、静脈奇形には STS foam）を施行して改善している。

有本ら¹³⁷⁾は、生後 3 ヶ月時初診の頸部リンパ管腫（嚢胞性）症例で、生後 10 ヶ月時に上気道炎を契機に頸部リンパ管腫が増大して呼吸障害を来し、内容液吸引・ステロイド投与後、治療前はエコーにより、腫瘍による左声帯固定が確認されていたが、治療後に声門部の間隙と腫瘍の縮小が確認され、喘鳴と呼吸状態が改善したと報告している。症状消失 2 ヶ月後に硬化療法を施行されているため、症状改善に直接有効であったのは硬化療法ではなく、内容液吸引・ステロイド投与である。

Kitagawa H ら¹⁴⁹⁾は出生前診断の頸部巨大リンパ管奇形の症例に対して、EXIT 下で嚢胞内容液を吸引後に気管内挿管を行い、後に硬化療法を施行するも効果がなく、気

管切開に至った症例を報告している。

Nahra D ら¹⁵⁴⁾は頭頸部のリンパ管奇形 11 例（嚢胞性 7 例、嚢胞+海綿状の混合型 4 例。2 生日～生後 21 ヶ月）のうち混合型 4 例中 3 例で出生後早期に呼吸障害を来し、気管挿管管理を行ったが、ドキシサイクリンによる硬化療法を（1～3 回（中央値 1.6 回））施行して、全例抜管したと報告している。

D. 機能的予後 function

C. 症状 symptom と同内容である。

E. 整容性 cosmetic

整容性に対する評価を詳細に報告している文献はなかった。硬化療法による嚢胞性病変縮小後の余剰皮膚に対して外科的治療を行ったという記載が散見される程度であった。

② 合併症 complication

気道周辺領域の治療に伴う合併症として、多くの文献で発熱^{19), 20), 23), 109), 110), 117), 126), 128), 130), 132), 136)}、局所の腫脹^{19), 20), 23), 117), 128), 132), 136)}や疼痛^{19), 22), 109), 117), 126), 127), 132), 136)}、嚢胞内出血^{19), 22), 23), 128)}、感染^{19), 20), 22), 23), 110), 123), 124), 153)}といった硬化療法にみられる一過性の合併症が報告されているほか、気道狭窄・閉塞による呼吸障害^{19), 20), 23), 109), 110), 113), 126)}、神経麻痺^{19), 20), 22), 110), 123)}といった、頭頸部病変に対する治療の影響によると思われる合併症も散見されている。

Adams MT ら¹²³⁾の頭頸部リンパ管奇形に関する SR によると、頭頸部リンパ管奇形に対する硬化療法による神経損傷合併率は 1 例/123 例中 (0.8%)、術後感染合併率も 1 例/123 例中 (0.8%) であった。手術による神経損傷合併率は 12 例/118 例中 (10.2%)、術後感染合併率は 7 例/118 例中 (5.9%) であったことから、硬化療法が手術治療に比較して合併症発症率が低いと判断できる。ただし、本 CQ のポイントとなる気道狭窄・閉塞に関する合併症についてのデータはなく、局在部位や病型、年齢ともに様々であるため、乳児の気道周囲リンパ管奇形の治療の安全性を担保するものとしては不十分である。

Okazaki T ら¹¹⁰⁾は 128 症例のリンパ管奇形（うち頭頸部が 69 例）の治療結果（初期治療：硬化療法 50 例、外科的切除 78 例）を報告しており、外科的切除のほうが重篤な合併症が多かったと述べている。

特に小河ら¹²⁶⁾は 1 歳 5 ヶ月の頸部嚢胞性リンパ管奇形に対する OK-432 硬化療法にて気道浮腫を来し、治療後 3 日間の気管挿管を要した症例を報告しており、低年齢（特に 2 歳未満）での気道周辺への硬化療法は注意を要すると述べている。

また工藤ら¹³⁰⁾も生後 11 ヶ月と 1 歳 11 ヶ月の 2 症例で OK-432 硬化療法後の腫脹による気道狭窄が懸念されたため、あらかじめ挿管管理下にて処置を施行している。うち生後 11 ヶ月の児は治療後 2 日目に抜管を試みたが、声門下浮腫により再挿管となり、治療後 9 日目に抜管されている。留守ら¹⁴³⁾は工藤ら¹³⁰⁾と同施設からの報告であるが、他院で OK-432 硬化療法を受け、呼吸困難が出現し、気管切開を要した 1 歳 5 ヶ月の症例を報告している。また、別の 1 歳 5 ヶ月の児で硬化療法後、挿管下に管理した症例も報告しており、小河ら¹²⁶⁾の報告同様に2 歳未満では治療後の気道狭窄・閉塞に注意を要する症例を多く報告している。

一方、無治療で経過観察された頸部リンパ管奇形が麻疹や上気道感染を契機に急速増大した症例 2 例を工藤ら¹³⁰⁾が報告している。また、有本ら¹³⁷⁾も、生後 3 ヶ月時初診の

頸部リンパ管腫（嚢胞性）症例で、生後10ヶ月時に上気道炎を契機に頸部リンパ管腫が増大して呼吸障害を来して挿管管理の必要性が懸念された症例を報告している。

硬化剤による合併症として、Cahill AM ら¹⁵¹⁾はドキシサイクリン、STS、無水エタノールによる治療を行い、ドキシサイクリン投与後の溶血性貧血2例、低血糖+代謝性アシドーシスの新生児3例、無水エタノール注入中の低血圧、ドキシサイクリン漏出による表皮剥離等の早期合併症に加え、ホルネル徴候、一過性左口唇減弱、右顔面神経麻痺、一過性左横隔膜神経麻痺の晩期合併症を経験したと報告している。Dasgupta R ら¹³³⁾はエタノール局注による治療で永続的な声帯麻痺を発症した症例を報告している。

Hogeling M ら¹⁵²⁾はOK-432による重篤な合併症の報告として肺塞栓による死亡例を報告している。

Acevedo JL ら^{134), 142)}はブレオマイシン治療後に肺合併症による死亡例を報告している。Niramis R ら¹²⁸⁾はブレオマイシンによる硬化療法で白血球減少を来した乳児3例を報告している。

Desir A ら¹⁰⁹⁾は、Ethibloc がヨードアレルギーには禁忌であると述べている。

Leung M ら¹¹⁸⁾は、STS foam 後に軽度血尿を認めたと報告している。

【まとめ】

「頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？」というCQを考察するにあたり、硬化療法を行うことによる治療効果 response（生命予後（生存率 survival rate もしくは死亡率 mortality）、病変の縮小率 size、症状 symptom、機能的予後 function、整容性 cosmetics）、合併症 complication という視点から分析を行った。乳児期の気道周囲のリンパ管奇形による呼吸障害等のリスクを述べた文献も散見され、乳児期に治療介入は必要である。その手段として硬化療法と外科的切除による治療があるが、外科的切除は硬化療法より大きな合併症を起こすリスクが高いことから低侵襲な硬化療法からの介入が推奨される。硬化療法の治療効果として、病変の縮小率、症状・機能改善効果は高く非常に有効であると判断される。ただし、病型により、その有効性に多少の差があり、海綿状や混合型の場合には嚢胞性と比較して、有効性が劣る。また、気道周囲の病変に対する硬化療法では病変の反応性腫大による気道狭窄症状増悪のリスクがある。特に2歳未満では呼吸障害を合併するリスクが高いことから、乳児期の気道周囲病変に対する硬化療法では気道確保ならびに呼吸管理のための十分な準備を行ったうえで治療にあたる必要がある。

文献

16	Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ	Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations.	Laryngoscope	2009	119(1)	107-115
19	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	日本小児外科学会雑誌	2006	42(2)	215-221
20	比企 さおり, 山高 篤行, 小林 弘幸, 岡田 安弘, 宮野 武	小児リンパ管腫105例の臨床的検討 発生部位・病型別治療評価	順天堂医学	2003	48(4)	476-483
22	Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge	25 years' experience with lymphangiomas in children.	J Pediatr Surg	1999	34(7)	1164-8
23	Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, Kelley P, Georgeson K,	Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective	Archives of otolaryngology—head & neck surgery	2002	128(10)	1137-44

	Smith RJSirintara	multi-institutional trial.				
34	Heether J, Whalen T, Doolin	Follow-up of complex unresectable lymphangiomas.	Am Surg	1994	60(11)	840-1
109	Desir A, Ghaye B, Duysinx B, Dondelinger	Percutaneous sclerotherapy of a giant mediastinal lymphangioma.	Eur Respir J	2008	32(3)	804-6
110	Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka	Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases.	J Pediatr Surg	2007	42(2)	386-9
111	高安 幸弘, 長井 今日子, 安岡 義人, 鈴木 則夫, 丸山 健一	OK-432 による硬化療法後段階的腫瘍切除を行い長期呼吸管理良好であった小児頭頸部巨大リンパ管腫の1症例	小児耳鼻咽喉科	2005	26(1)	36-40
112	川嶋 寛, 岩中 督	【小児外科医の挑戦 より困難な病態の克服】 頸部・縦隔・胸腔を占拠したリンパ管腫の外科的治療	小児外科	2002	34(12)	1393-7
113	Ravindranathan H, Gillis J, Lord	Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations.	Pediatr Crit Care Med	2008	9(3)	304-9
114	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	日本形成外科学会誌	2007	27(11)	779-82
115	Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ, Hartley	Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	2010	136(3)	270-6
116	内山 昌則, 村田 大樹, 倉辻 言, 林 雅子, 須田 昌司, 丸山 茂, 木原 好則, 奥泉 譲	硬化療法、炎症後に縮小・消失した新生児巨大頸部リンパ管腫の1例	小児科臨床	2014	67(9)	1537-41
117	Kim	OK-432 sclerotherapy of lymphatic malformation in the head and neck: factors related to outcome.	Pediatr Radiol	2014	44(7)	857-62
118	Leung M, Leung L, Fung D, Poon WL, Liu C, Chung K, Tang P, Tse S, Fan TW, Chao N, Liu	Management of the low-flow head and neck vascular malformations in children: the sclerotherapy protocol.	Eur J Pediatr Surg	2014	24(1)	97-101
119	Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, Magit AE, Perkins	Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations.	JAMA Otolaryngol Head Neck Surg	2014	140(1)	41-5
120	Berg EE, Sobol SE, Jacobs	Laryngeal obstruction by cervical and endolaryngeal lymphatic malformations in children: proposed staging system and review of treatment.	Ann Otol Rhinol Laryngol	2013	122(9)	575-81
121	Erikci V, Hosgor M, Yildiz M, Ornek Y, Aksoy N, Okur O, Demircan Y, Genisol	Intralesional bleomycin sclerotherapy in childhood lymphangioma.	Turk J Pediatr	2013	55(4)	396-400
122	Gilony D, Schwartz M, Shpitzer T, Feinmesser R, Kornreich L, Raveh	Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach.	J Pediatr Surg	2012	47(10)	1837-42
21	Adams MT, Saltzman B, Perkins	Head and neck lymphatic malformation treatment: a	Otolaryngol Head Neck Surg	2012	147(4)	627-39

		systematic review.				
124	Jamal N, Ahmed S, Miller T, Bent J, Brook A, Parikh S, Ankola	Doxycycline sclerotherapy for pediatric head and neck macrocystic lymphatic malformations: a case series and review of the literature.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2012	76(8)	1127-31
125	落合 大吾, 天方 朋子, 池田 俊之, 矢久保 和美, 福井谷 達郎	胎児頸部リンパ管腫に対し、EXITを選択せず娩出した1例	日本周産期・新生児医学会雑誌	2010	46(3)	859-62
126	小河 孝夫, 柴山 将之, 清水 猛史	頸部リンパ管腫症例の臨床的検討 OK-432局注療法を中心として	耳鼻咽喉科臨床	2010	103(3)	249-255
127	Impellizzeri P, Romeo C, Borruto FA, Granata F, Scalfari G, De Ponte FS, Longo	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	2010	45(12)	2473-8
128	Niramis R, Watanatittan S, Rattanasuwan	Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients.	Eur J Pediatr Surg	2010	20(3)	178-82
129	Yoo JC, Ahn Y, Lim YS, Hah JH, Kwon TK, Sung MW, Kim	OK-432 sclerotherapy in head and neck lymphangiomas: long-term follow-up result.	Otolaryngol Head Neck Surg	2009	140(1)	120-3
130	工藤 典代, 有本 友季子, 仲野 敦子	乳幼児の嚢胞状リンパ管腫の治療戦略 OK-432による硬化療法	頭頸部外科	2008	18(1)	71-75
131	茂木 英明, 林 景子, 工藤 穰, 宇佐美 真一	気管内挿管下にOK-432硬化療法を行った乳児嚢胞状リンパ管腫	耳鼻咽喉科臨床	2008	101(7)	535-540
132	Kim MG, Kim SG, Lee JH, Eun YG, Yeo	The therapeutic effect of OK-432 (picibanil) sclerotherapy for benign neck cysts.	Laryngoscope	2008	118(12)	2177-81
133	Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS, Azizkhan	Noninterventional treatment of selected head and neck lymphatic malformations.	J Pediatr Surg	2008	43(5)	869-73
134	Acevedo JL, Shah RK, Brietzke	Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review.	Otolaryngol Head Neck Surg	2008	138(4)	418-24
135	菅又 章, 吉澤 直樹, 大山 聡美	自然退縮をきたした小児頸部リンパ管腫の1例	日本頭蓋顎顔面外科学会誌	2007	23(1)	27-31
136	Baskota DK, Singh BB, Sinha	OK-432: an effective sclerosing agent for the treatment of lymphangiomas of head and neck.	Kathmandu Univ Med J (KUMJ)	2007	5(3)	312-7
137	有本 友季子, 工藤 典代, 鈴木 晴彦	呼吸困難を呈し声帯麻痺が疑われる乳児に対する超音波検査の有用性	小児耳鼻咽喉科	2005	26(2)	37-42
138	Baskin D, Tander B, Bankaoglu	Local bleomycin injection in the treatment of lymphangioma.	Eur J Pediatr Surg	2005	15(6)	383-6
139	Mathur NN, Rana I, Bothra R, Dhawan R, Kathuria G, Pradhan	Bleomycin sclerotherapy in congenital lymphatic and vascular malformations of head and neck.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2005	69(1)	75-80
140	Wheeler JS, Morreau P,	OK-432 and lymphatic	ANZ J Surg	2004	74(10)	855-8

	Mahadevan M, Pease	malformations in children: the Starship Children's Hospital experience.				
141	Sichel JY, Udassin R, Gozal D, Koplewitz BZ, Dano I, Eliashar	OK-432 therapy for cervical lymphangioma.	Laryngoscope	2004	114(10)	1805-9
142	Kim KH, Sung MW, Roh JL, Han	Sclerotherapy for congenital lesions in the head and neck.	Otolaryngol Head Neck Surg	2004	131(3)	307-16
143	留守 卓也, 工藤 典代, 笹村 佳美, 沼田 勉	乳幼児の嚢胞状リンパ管腫に対するOK-432局所注入療法	頭頸部腫瘍	2003	29(1)	58-63
144	工藤 典代, 留守 卓也	乳幼児の嚢胞状リンパ管腫に対するOK-432による硬化療法 手術を考慮する前に	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	2003	75(10)	699-701
145	Banieghbal B, Davies	Guidelines for the successful treatment of lymphangioma with OK-432.	Eur J Pediatr Surg	2003	13(2)	103-7
146	Hall N, Ade-Ajayi N, Brewis C, Roebuck DJ, Kiely EM, Drake DP, Spitz L, Pierro	Is intralesional injection of OK-432 effective in the treatment of lymphangioma in children?	Surgery	2003	133(3)	238-42
147	Sung MW, Lee DW, Kim DY, Lee SJ, Hwang CH, Park SW, Kim	Sclerotherapy with picibanil (OK-432) for congenital lymphatic malformation in the head and neck.	Laryngoscope	2001	111(8)	1430-3
148	Castanon M, Margarit J, Carrasco R, Vancells M, Albert A, Morales	Long-term follow-up of nineteen cystic lymphangiomas treated with fibrin sealant.	J Pediatr Surg	1999	34(8)	1276-9
149	Kitagawa H, Kawase H, Wakisaka M, Satou Y, Satou H, Furuta S, Nakada	Six cases of children with a benign cervical tumor who required tracheostomy.	Pediatr Surg Int	2004	20(1)	51-4
150	Ono S, Tsuji Y, Baba K, Usui Y, Yanagisawa S, Maeda	A New operative strategy for refractory microcystic lymphangioma.	Surg Today	2014	44(6)	1184-7
151	Cahill AM, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N, Hedrick H, Jacobs I, Low	Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience.	J Pediatr Surg	2011	46(11)	2083-95
152	Hogeling M, Adams S, Law J, Wargon	Lymphatic malformations: clinical course and management in 64 cases.	Australas J Dermatol	2011	52(3)	186-90
153	Shiels WE 2nd, Kang DR, Murakami JW, Hogan MJ, Wiet	Percutaneous treatment of lymphatic malformations.	Otolaryngol Head Neck Surg	2009	141(2)	219-24
154	Nehra D, Jacobson L, Barnes P, Mallory B, Albanese CT, Sylvester	Doxycycline sclerotherapy as primary treatment of head and neck lymphatic malformations in children.	J Pediatr Surg	2008	43(3)	451-60

CQ3. 舌のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して外科的切除は有効か？

【文献検索とスクリーニング】

本 CQ に対して（リンパ管腫/TH or リンパ管腫/TA or リンパ管奇形/TA or（リンパ管形成/TH and リンパ系異常/TH） or “lymphatic malformation”/TA） and（舌/TH or 舌/TA） and（SH=外科的療法 or 外科手術/TH or 外科/TA or 手術/TA or 切除/TA） and DT=1980:2014 and PT=会議録除く and CK=ヒト and LA=日本語, 英語, (lymphangioma[TW] OR “lymphatic malformations”[TIAB] OR “Lymphatic Vessels/abnormalities”[MH]) AND (Tongue[MH] OR tongue[TIAB]) AND (resection[TIAB] OR excision[TIAB] OR “surgery”[SH] OR “Surgical Procedures, Operative”[MH]) AND “humans”[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1980[PDAT] : 2014[PDAT]、 (“lymphangioma”:ti, ab, kw or “lymphatic malformations”:ti, ab, kw or “lymphatic abnormalities”:ti, ab, kw (Word variations have been searched)) and (tongue:ti, ab, kw (Word variations have been searched)) and (Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched))

の検索式により、邦文 29 篇、欧文 76 篇 (PubMed 75 篇、Cochrane 1 篇) の文献が検索され、これらに対して 1 次スクリーニングを行い、2 篇の邦文、10 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は後ろ向き cohort 研究を 1 篇認めたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。したがって、本 CQ に対する推奨文の検討においてはこの cohort 研究およびそれぞれの症例集積における結果、考察を統合した。推奨文を作成するのに有用と判断された文献をレビューデータとして記載した。

【症例集積の評価】

文献スクリーニングにより舌リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する外科的手術の有効性に対する評価は、以下のような視点で行われていることが判明した。

③ 治療効果 response

- F. 病変の切除率 resectability
- G. 症状 symptom
- H. 機能性 function
- I. 整容性 cosmetics

④ 合併症 complication、再発率 recurrence

これらの視点で外科的切除の有効性に関する記述内容をまとめた。

ただし、舌のリンパ管奇形に対する外科的手術のみに限って分析している論文^{(1) (2) (3)}の他に硬化療法^{(4) (5) (6) (7) (8)}や Bipolar による焼灼術⁽⁹⁾を行っているもの、レーザー加療を併用⁽⁵⁾したもの、病変部位が頸部など他部位を含んでいるもの⁽¹⁰⁾等が散見された。またリンパ管奇形のタイプは詳細が記載されていない文献も見られた⁽⁷⁾が、Microcystic type が大半であった。さらに再発の定義や時期に関しても文献によって一定であるとは言い難く、外科的切除の有効性を評価する上でこれら対象の背景に違いがあることは考慮しなければならない。

② 治療効果 response

- F. 病変の切除率 resectability