

# Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy

Hideki Matsumoto, MD,\*† Michio Ozeki, MD, PhD,†  
Tomohiro Hori, MD, PhD,† Kaori Kanda, MD,† Norio Kawamoto, MD, PhD,†  
Akihito Nagano, MD, PhD,‡ Eiichi Azuma, MD, PhD,§  
Tatsuhiko Miyazaki, MD, PhD,|| and Toshiyuki Fukao, MD, PhD†

**Summary:** Kasabach-Merritt phenomenon (KMP) is a life-threatening consumptive coagulopathy associated with underlying kaposiform hemangioendothelioma (KHE) in infancy. We describe the case of a 3-month-old girl with KHE complicated by KMP who responded dramatically to treatment with everolimus, a mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibitor. Immunohistochemical expression of mTOR was found in the KHE biopsy specimens, which may explain the improvement of KMP and reduction in KHE tumor size with mTOR inhibitor treatment. This effective use of everolimus may shed light on the emerging role of mTOR signaling in the development and pathogenesis of KHE and KMP.

**Key Words:** mechanistic target of rapamycin (mTOR), Kasabach-Merritt phenomenon (KMP), kaposiform hemangioendothelioma (KHE), sirolimus, everolimus

(*J Pediatr Hematol Oncol* 2016;00:000–000)

Kasabach-Merritt phenomenon (KMP) is a life-threatening, consumptive coagulopathy associated with underlying kaposiform hemangioendothelioma (KHE) and tufted angioma in infancy.<sup>1</sup> The mortality rate from hemorrhagic complications of KMP can be as high as 30% and patients often require multidrug or multimodal regimens.<sup>2,3</sup> In 2010, Blatt and colleagues reported the first case of KMP treated with a mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibitor, sirolimus. There are several reports of KHE patients treated with sirolimus; almost all had rapid

improvement without severe side effects. mTORs are promising agents in treating refractory KHE with KMP; however, the mechanism by which mTOR inhibitors act in KHE with KMP and whether mTOR inhibitor therapy is safe in infants remain unclear. We report a case of successful use of another mTOR inhibitor, everolimus, in an infant with KHE with KMP. We also discuss the clinical efficacy and adverse effects of mTOR inhibitors for KMP with a review of the literature.

## CASE REPORT

A 3-month-old female infant was admitted to our hospital with an expanding, painful, infiltrative mass of the shoulder. Physical examination revealed purpuric lesions on the infant's legs and a solid tumor (2 × 5 cm) over the right scapula, without inflammation (Fig. 1A). Laboratory testing revealed thrombocytopenia (12,000/mm<sup>3</sup>) and evidence of coagulopathy (decreased fibrinogen at 105 mg/dL, elevated D-dimer at 49.5 μg/mL, and fibrin/fibrinogen degradation products [FDP] at 85.9 μg/mL). Contrast-enhanced computed tomography and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging showed a heterogenous mass without invasion in the region of the right shoulder (Figs. 1B, C). On admission, the clinical diagnosis was KHE with KMP. Because surgery was not optimal treatment, the patient was treated with fresh-frozen plasma, thrombomodulin (380 U/kg/d), and propranolol (3 mg/kg PO divided q 8 h) for 1 week. However, these treatments were not effective and the patient required frequent platelet transfusions for persistent severe thrombocytopenia (platelet counts < 10 × 10<sup>9</sup>/L) with generalized purpura and melena. On the 10th day after admission, the patient developed severe gastrointestinal bleeding, with worsened thrombocytopenia (9000/mm<sup>3</sup>) and hypofibrinogenemia (82 mg/dL) and elevated D-dimer (74.9 μg/mL) and FDP (137.7 μg/mL). We considered other treatment options, including corticosteroids, vincristine, and radiotherapy; however, these treatments can cause adverse effects in infants. We decided instead to treat with an mTOR inhibitor. Because sirolimus, which had been used in previous studies, was not available in Japan at that time, we chose an alternate mTOR inhibitor, everolimus, which was approved for immunosuppressive therapy. The treatment was approved by the review board at our hospital and a written informed consent was obtained from the patient's parents. Everolimus was started at 0.2 mg/kg/d (week 0). Dose adjustments were made to maintain the desired drug trough level of 5 to 15 ng/mL. One day after initiation of everolimus, D-dimer and FDP levels decreased dramatically (D-dimer, 34.7 μg/mL; FDP, 62.9 μg/mL) (Fig. 2). The patient's gastrointestinal bleeding resolved immediately without platelet transfusion. D-dimer and FDP normalized by 19 days after everolimus initiation. After 4 weeks of everolimus treatment, the drug was discontinued because of dyslipidemia (highest triglyceride level, 1843 mg/dL;

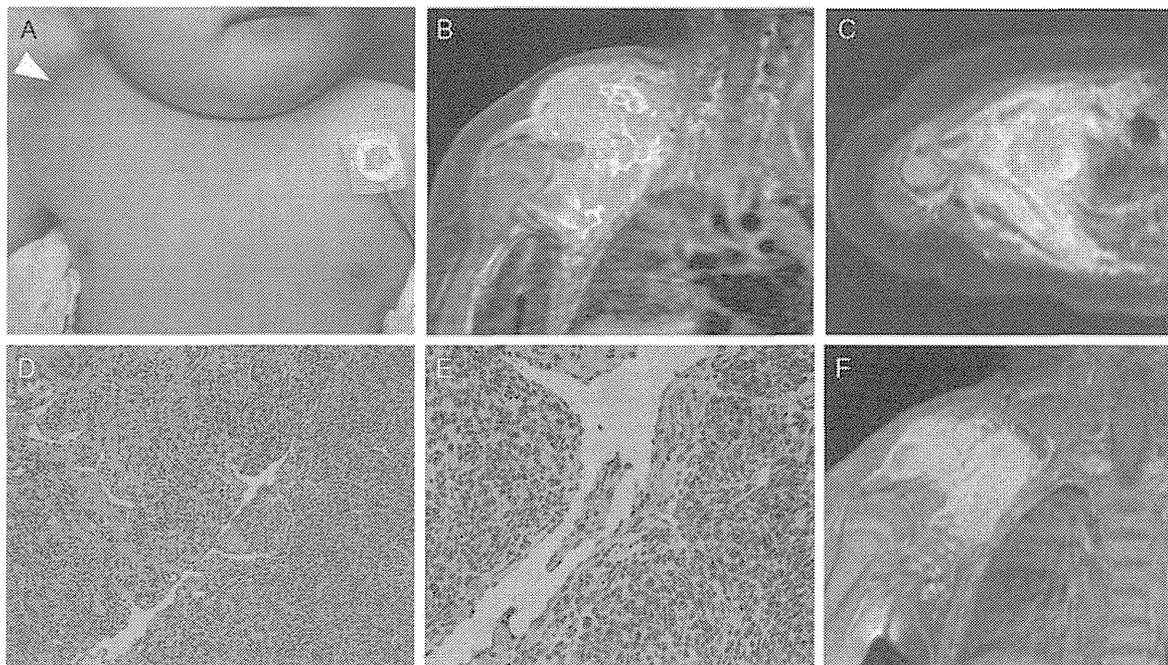
Received for publication July 28, 2015; accepted January 11, 2016.  
From the \*Department of Pediatrics, Gifu Prefectural General Medical Center; Departments of †Pediatrics; ‡Orthopedic Surgery; ||Pathology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu; and §Department of Pediatrics and Cell Transplantation, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan.

Supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (25461587); a Health and Labour Science Research Grant for Research on Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan received by M.O.; and Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases from Japan's Agency for Medical Research and Development, AMED (15Aek0109057h0102).

The authors declare no conflict of interest.

Reprints: 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).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.



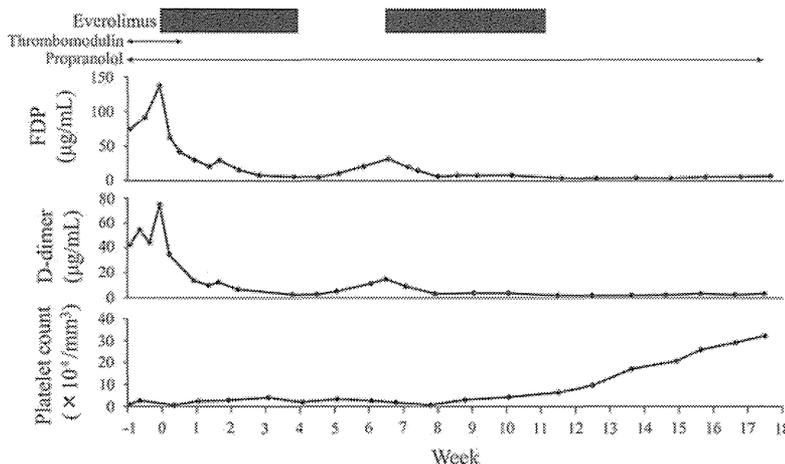
**FIGURE 1.** Macroscopic, radiologic, and histologic findings. A, Macroscopic appearance of the noninflammatory solid tumor over the right scapula at admission. B, Coronal section of gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) shows a heterogenous mass without invasion in the right shoulder. C, Axial view of gadolinium-enhanced T1-weighted MRI of right shoulder. D, Hematoxylin and eosin stain of biopsy specimen showing proliferation of tightly packed spindle-shaped endothelial cells ( $\times 400$ ). E, Mechanistic target of rapamycin immunostaining of biopsy specimen showing nuclear and cytoplasmic expression in the tumor cells ( $\times 400$ ). F, MRI 12 weeks after initiation of everolimus shows obvious tumor shrinkage.

highest total cholesterol level, 518 mg/dL; lowest high-density lipoprotein cholesterol level, 21 mg/dL), which required bezafibrate, tocopherol, and ursodeoxycholic acid treatment. However, 2 weeks later, FDP and D-dimer levels were elevated again, so everolimus was restarted. FDP levels immediately normalized and the patient's platelet count gradually increased. Everolimus was discontinued after 5 weeks of treatment. The tumor continued to decrease in size until it was no longer palpable. The patient's platelet count returned to normal, and her coagulopathy resolved. An open biopsy of the patient's shoulder region in week 14 resulted in a diagnosis of KHE (Fig. 1D). The tumor cells showed strong nuclear and cytoplasmic expression of mTOR on immunohistochemistry (Fig. 1E). We observed no adverse drug reactions other than reversible

dyslipidemia. The patient has had hematologic remission with ongoing propranolol treatment in 8 months of follow-up; repeat magnetic resonance imaging demonstrated dramatic tumor shrinkage (Fig. 1F).

**DISCUSSION**

This is the second report of a patient with KHE successfully treated with everolimus, an mTOR inhibitor. Immunohistochemistry revealed that the KHE tissue had enhanced expression of mTOR. This finding may explain the clinical efficacy of mTOR inhibitors in patients with KHE or KMP. The reported side effects of mTOR



**FIGURE 2.** Changes in platelet count, fibrin degradation products (FDP), and D-dimer levels with everolimus treatment.

inhibitors are not severe; our patient experienced reversible but severe dyslipidemia. Monitoring for side effects is very important during mTOR inhibitor therapy.

We reviewed reports of 15 severe KMP cases with KHE treated with mTOR inhibitors, including our patient (Table 1).<sup>5-12</sup> Almost all patients had been pretreated with multiple agents without apparent response. In total, 13 were treated with sirolimus and the other 2 (patient 12 and our patient) with everolimus. All patients had a significant response to mTOR inhibitor treatment. The average time to response (platelet level stabilization or coagulopathy resolution/lesions becoming pale, soft, or shrunken) was 13.1 ± 17.3 days (range, 2 to 63 d). The average time to platelet stabilization (levels consistently above 100,000/mm<sup>3</sup>) and coagulopathy resolution (normalization of coagulation tests) was 31.1 ± 31.6 days (range, 5 to 112 d). The average duration of therapy was 8.5 ± 6.8 months (range, 1 to

27 mo). Five patients discontinued mTOR inhibitors. There was no recurrence of symptoms in any of the patients.

There are few reports describing mTOR expression in KHE lesions. Although Blatt et al<sup>4</sup> reported negative mTOR expression in a tumor specimen, the authors indicated that the biopsy specimen was too small to be confident that this result was representative. This is the first report of significant mTOR expression found in KHE tissue on immunohistochemistry. This finding may partially explain why mTOR inhibitor treatment improved KMP and reduced KHE tumor size in our patient.

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.<sup>13</sup> KMP is a locally aggressive lesion that can trigger platelet trapping, resulting in profound thrombocytopenia,

**TABLE 1.** Reported Clinical Features and Outcomes of Treatment With mTOR Inhibitors in Patients With Refractory KHE With KMP

| Patient No. (Ref) | Age at Initial Diagnosis/<br>Sex | Affected Locations and Complications                     | Previous Treatment(s)   | Time Until Response to mTOR Inhibitor | Time Until Stabilization of Thrombocytopenia and Coagulopathy | Side Effects  |
|-------------------|----------------------------------|--|---|---------------------------------------|---|---|
| 1 (4)             | 2 mo/F                           | Right shoulder   | PSL, mPSL, VCR, serial embolization, sclerotherapy, Prop, Bev | 14 d                                  | 42 d  | None  |
| 2 (5)             | 10 mo/F                          | Abdomen, back, chest, left leg                           | Steroids, VCR, CY, IFN, Bev, Embolization                     | 4 d                                   | 10 d  | Mucositis (grade II), <sup>†</sup> dyscholesterolemia (grade I) <sup>†</sup>        |
| 3 (6)             | 5 d/F                            | Pelvis and retroperitoneum                               | PSL, Prop, VCR, CY  | Not described                         | 4 wk  | Not described   |
| 4 (7)             | 5 mo/F                           | Neck and back  | Steroids, VCR, CY   | 4 d                                   | 10 d  | Mucositis (once)  |
| 5 (7)             | 5 mo/M                           | Face, neck, mouth, retropharynx, and paratrachea (right) | Steroids, VCR, IFN  | 7 d                                   | 20 d  | Elevated platelets (500-600 × 10 <sup>9</sup> /L)                                   |
| 6 (7)             | 20 d/F                           | Buttocks and perianal region (left)                      | Steroids, VCR   | 6 d                                   | 5 d   | Failure of BCG vaccination  |
| 7 (7)             | 4 mo/F                           | Face, neck, and parotid gland (right)                    | Steroids, VCR   | 5 d                                   | 14 d  | None  |
| 8 (7)             | 1 mo/M                           | Left back  | Steroids, VCR   | 5 d                                   | 28 d  | None  |
| 9 (7)             | 3 mo/M                           | Retroperitoneal, back (left)                             | Steroids, VCR   | 5 d                                   | 14 d  | Increased ALT/AST   |
| 10 (8)            | 11 mo/M                          | Axilla, chest wall (left)                                | PSL, Prop, local interstitial laser application, VCR          | 2 d                                   | 13 d  | None  |
| 11 (9)            | 3 y/M                            | Neck and thoracic inlet.                                 | None  | A few days                            | 28 d  | None  |
| 12* (10)          | 8 y/M                            | Laryngomalacia<br>Retroperitoneal                        | Prop, PSL, VCR  | 9 wk                                  | Coagulopathy improved after previous treatments               | Stomatitis, erythematous skin rash, a sense of worthlessness, moderate dyslipidemia |
| 13 (11)           | 3 mo/M                           | Right femur  | mPSL, VCR,  | 28 d                                  | 4 mo  | None  |
| 14 (12)           | 4 mo/F                           | Lower left abdominal wall                                | Prop, mPSL, VCR   | Not described                         | 21 d  | None  |
| This study*       | 3 mo/F                           | Right shoulder   | Prop  | 14 d                                  | 13 wk   | Dyslipidemia  |

\*Treated with everolimus.

<sup>†</sup>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver.4.

ALT indicates alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; Bev, bevacizumab; CY, cyclophosphamide; F, female; IFN, interferon; KHE, Kaposiform Hemangioendothelioma; KMP, Kasabach-Merritt Phenomenon; M, male; mPSL, methylprednisolone; mTOR, mechanistic target of rapamycin; Prop, propranolol; PSL, prednisolone; Ref, reference; VCR, vincristine.

an enlarging lesion, and consumptive coagulopathy with significant hypofibrinogenemia.<sup>14</sup> KMP is refractory to platelet transfusion, which often causes painful tumor engorgement, indicating that the condition is not an intrinsic platelet defect. Therefore, platelet transfusion is contraindicated for KMP patients without severe bleeding.<sup>3</sup> The phosphoinositide-3-kinase /Akt pathway is possibly associated with the activation of tissue factor, which plays a key role in clotting function.<sup>15</sup> Twice, our patient experienced rapidly decreasing D-dimer and FDP levels on the day after initiation of everolimus treatment. One explanation for this rapid improvement may be that mTOR inhibitors have a direct impact on clotting abnormalities and play a primary role in interactions between platelets and endothelial cells.

Everolimus is a derivative of sirolimus and has a very similar side-effect profile. It has a shorter elimination half-life (about 30 h) and greater relative bioavailability, compared with sirolimus.<sup>16</sup> Our patient needed to suspend everolimus treatment because of severe dyslipidemia. mTOR inhibitors can adversely affect renal function, bone marrow, and cholesterol metabolism. Among the 15 reported cases (Table 1), 7 patients had mild or moderate side effects, including oral lesions, stomatitis, increased alanine transaminase/aspartate transaminase, erythematous skin rash, and dyslipidemia. In a study of everolimus treatment for pediatric renal transplantation, dyslipidemia was detected in 10% to 60% of treated children.<sup>17</sup> In that report, most patients with dyslipidemia experienced spontaneous improvement after treatment interruption. The concentration of triglycerides and low-density lipoproteins increased in association with the mTOR inhibitor dose. It is important to monitor the serum concentration of mTOR inhibitor to recognize these toxicities promptly.

In conclusion, the clinical response to mTOR inhibitors, such as sirolimus and everolimus, may be related to high mTOR expression in KHE lesions. mTOR inhibitors may suppress tumor cell growth and modulate coagulopathies. Further study is needed to elucidate whether histologic mTOR expression in tumor tissue predicts the therapeutic effects of mTOR inhibitors. Prospective studies are needed to define the best systemic therapies for KHE with KMP and the optimal duration of treatment.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr Takahiro Arai, Takayama Red Cross Hospital; Dr Kunihiro Shinoda, Gifu Municipal Hospital; Dr Akihiro Fujino, Keio University School of Medicine; Dr Kentaro Matsuoka, National Center for Child Health and Development; and Dr Eiichi Morii, Osaka University, for their helpful comments, and Yasuo Katagiri and Atsushi Nakagawa, Gifu University, for technical assistance. Thanks

also go to the Department of Pediatrics at Gifu University for their contribution.

#### REFERENCES

1. el-Dessouky M, Azmy AF, Raine PA, et al. Kasabach-Merritt syndrome. *J Pediatr Surg*. 1988;23:109–111.
2. Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr*. 2013;162:142–147.
3. Drolet BA, Trenor CC III, Brandão LR, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr*. 2013;163:285–291.
4. Blatt J, Stavas J, Moats-Staats B, et al. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:1396–1398.
5. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:1018–1024.
6. Jahnel J, Lackner H, Reiterer F, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon: from vincristine to sirolimus. *Klin Padiatr*. 2012;224:395–397.
7. Kai L, Wang Z, Yao W, et al. Sirolimus, a promising treatment for refractory Kaposiform hemangioendothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:471–476.
8. Schroeder U, Lauten M, Stichtenoth G, et al. Laryngomalacia and complicated, life-threatening mTOR-positive kaposiform hemangioendothelioma cured by supraglottoplasty and sirolimus. *Klin Padiatr*. 2014;226:362–368.
9. Iacobas I, Simon ML, Amir T, et al. Decreased vascularization of retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma induced by treatment with sirolimus explains relief of symptoms. *Clin Imaging*. 2015;39:529–532.
10. Uno T, Ito S, Nakazawa A, et al. Successful treatment of kaposiform hemangioendothelioma with everolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:536–538.
11. Wang Z, Li K, Dong K, et al. Refractory Kasabach-Merritt phenomenon successfully treated with sirolimus, and a mini-review of the published work. *J Dermatol*. 2015;42:401–404.
12. Wang Z, Li K, Dong K, et al. Successful treatment of Kasabach-Merritt phenomenon arising from kaposiform hemangioendothelioma by sirolimus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:72–73.
13. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, et al. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol*. 2005;16:525–537.
14. Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2001;112:851–862.
15. Eisenreich A, Malz R, Pepke W, et al. Role of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway in regulating alternative splicing of tissue factor mRNA in human endothelial cells. *Circ J*. 2009;73:1746–1752.
16. Mohammadi AM, Bowler SD, Silverstone EJ, et al. Everolimus treatment of abdominal lymphangiomyoma in five women with sporadic lymphangiomyomatosis. *Med J Aust*. 2013;199:121–123.
17. Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs*. 2007;67:369–391.

## 1. 先天性嚢胞性肺疾患における 胎児超音波検査所見の再検討

臼井規朗<sup>1)</sup>, 中畠賢吾<sup>2)</sup>, 銭谷昌弘<sup>2)</sup>, 奈良啓悟<sup>2)</sup>, 上野豪久<sup>2)</sup>, 上原秀一郎<sup>2)</sup>  
大植孝治<sup>2)</sup>, 松岡健太郎<sup>3)</sup>

大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科<sup>1)</sup>, 大阪大学大学院 小児成育外科<sup>2)</sup>  
国立成育医療研究センター 病理診断科<sup>3)</sup>

### A review of the fetal ultrasonographic findings in congenital cystic lung diseases

Noriaki Usui<sup>1)</sup>, Kengo Nakahata<sup>2)</sup>, Masahiro Zenitani<sup>2)</sup>, Keigo Nara<sup>2)</sup>, Takehisa Ueno<sup>2)</sup>  
Shuichiro Uehara<sup>2)</sup>, Takaharu Oue<sup>2)</sup>, Kentaro Matsuoka<sup>3)</sup>

Department of Pediatric Surgery, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health<sup>1)</sup>

Department of Pediatric Surgery, Osaka Graduate School of Medicine<sup>2)</sup>

Department of Pathology, National Center for Child Health and Development<sup>3)</sup>

#### Abstract

**Purpose:** This study reevaluated the fetal ultrasonographic findings of prenatally diagnosed cases of congenital cystic lung diseases (CLDs).

**Materials & Methods:** We conducted a retrospective cohort study of CLDs diagnosed prenatally in fetuses delivered from 1993 to 2013. Among the 36 cases of CLDs, 17 cases of bronchial atresia (BA), 12 cases of congenital pulmonary airway malformation (CPAM) and 7 cases of pulmonary sequestration (PS) were included in this study. The fetal ultrasonographic findings and the contralateral lung to thorax transverse area ratio (L/T ratio) were compared among the CLDs.

**Results:** The BA patients demonstrated echogenicity with spontaneous reduction in 13 (76%) cases. Although polyhydramnios or fetal ascites were recognized in seven (58%) in the CPAM patients and in two (29%) in the PS patients, there were no BA cases with polyhydramnios or fetal ascites. The early L/T ratios were significantly lower than the late L/T ratio in all diseases. The L/T ratios of the BA patients were significantly higher than those of the CPAM patients.

**Conclusions:** The severity of the CLDs in the neonatal period depended on the early and late L/T ratios. No sign of a mass effect of the lesion, such as polyhydramnios or fetal ascites, was recognized in the BA patients.

**Keywords :** Congenital cystic lung disease, Prenatal diagnosis, Bronchial atresia

#### はじめに

先天性嚢胞性肺疾患 (以下本症) の疾患概念は、近年気道閉鎖を嚢胞性病変の発生機序と考える立場に立って見直されつつある<sup>1,2)</sup>。すなわち、従

来全て一次性の先天的な嚢胞性病変と考えられてきたものの中に、一部には腫瘍性病変が、また一部には気道閉鎖に伴った二次性病変が混在していることが明らかになってきた。これまで先天

性肺気道形成異常 (CPAM) のほか、肺分面症、気管支閉鎖、気管支原性嚢胞などに分類されてきた本症は、気道閉鎖を原因とする新しい疾患概念の導入によって、構成する疾患の分類や、各疾患の発症頻度にも変化が生じている。出生直後から時に重篤な呼吸器症状を呈する本症にとって、出生前からの鑑別診断は極めて重要であり、中でも胎児超音波検査の有用性はいうまでもないが、近年の疾患概念の変化に伴って本症の胎児超音波所見に関しても再検討が必要になってきた。

本研究の目的は、新しい疾患概念に基づいて分類された本症に関する臨床所見を胎児超音波所見と対比することで、各疾患の胎児超音波所見の特徴を明らかにすることである。

### 対象と方法

対象は、1993年1月から2013年12月までの間に出生前診断され、大阪大学医学部附属病院で胎児超音波検査による経過観察が行われ、同施設で出生後の治療が行われた症例とした。なお、本研究では肺葉性肺気腫は対象から除外した。

対象とした36例中、34例はすでに手術が施行された切除例、2例は手術を行わず経過観察が行

われている非切除例であった。切除例の診断は、栄養血管に関する術中所見と切除標本についての病理組織から行った。病理組織診断は、30例については国立成育医療研究センター病理診断部で中央診断し、4例は大阪大学医学部附属病院病理部で診断した。非切除例の2例は、CTなどの放射線画像から診断した (Fig.1)。出生後新生児期に認められた臨床症状によって、新生児遷延性肺高血圧症 (以下PPHN) を発症した症例、PPHNは発症しなかったが多呼吸や陥没呼吸、呻吟などその他の呼吸器症状が認められた症例、無症候であった症例に分類した。

健側肺の肺胸郭断面面積比 (以下L/T比) は、胎児の心四腔断面を含み、左右同レベルの肋間に平行な胸部横断面を描出したときの肋骨・胸骨の内縁に沿った胸郭断面面積 (b) に対する健側肺断面面積 (a) の割合とした (Fig.2)。L/T比は、最も早期に測定した値 (早期L/T比: 中央値在胎28週) と最も晚期に測定した値 (晚期L/T比: 中央値在胎35週) をそれぞれ代表値として比較に用いた。

胎児超音波所見については次の項目について検討した。嚢胞は、最大径が5mm以上であった macrocystic、最大径が5mm未満であった

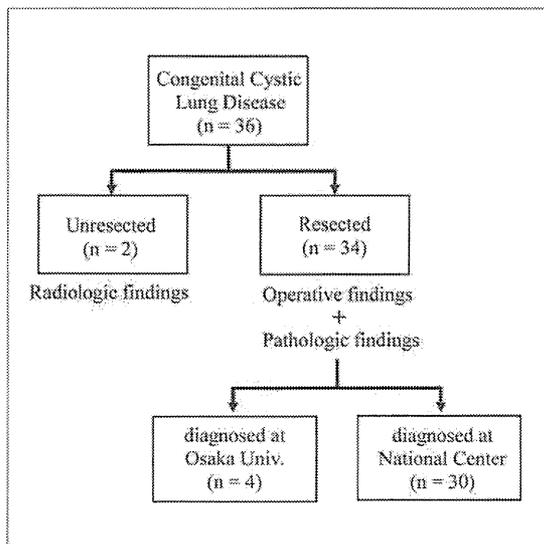


Fig.1 対象症例の診断方法

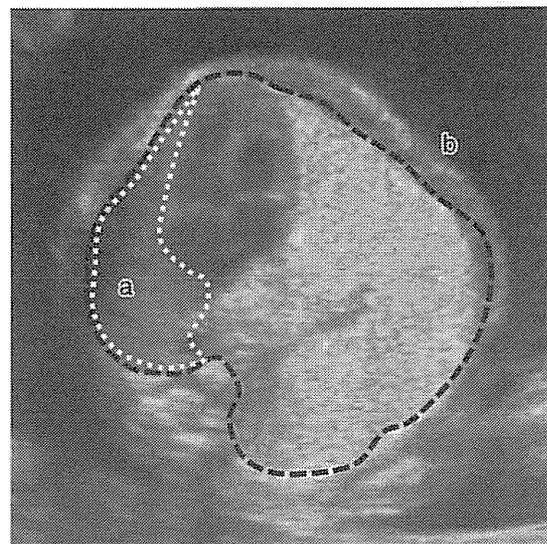


Fig.2 肺胸郭断面面積比 (L/T比) の測定方法

$$L/T \text{ 比} = \frac{\text{健側肺断面面積 (a)}}{\text{胸郭断面面積 (b)}}$$

Table 1 胎児超音波所見

|           |                                 |
|-----------|---------------------------------|
| 嚢胞の性状     | Macrocystic (嚢胞最大径 $\geq 5$ mm) |
|           | Microcystic (嚢胞最大径 $< 5$ mm)    |
|           | Microcystic (高輝度エコーのみ)          |
| 嚢胞以外の病変像  | 高輝度エコーなし                        |
|           | 高輝度エコーあり, 不変                    |
|           | 高輝度エコーあり, 減退傾向                  |
| 羊水過多・胎児腹水 | なし                              |
|           | あり, 出生時消失                       |
|           | あり, 出生時残存                       |

microcystic, microcysticのうち嚢胞を伴わず高輝度エコーのみであったものに分類した。嚢胞以外の病変のエコー像については、その性状と経過により高輝度エコーを認めなかったもの、高輝度エコーを認めたが経過中に輝度に変化がなかったもの、高輝度エコーを認め経過中に輝度が減退傾向を示したものに分類した。先行研究における多変量解析によって本症の重症度予測因子とされた羊水過多および胎児腹水<sup>3)</sup>については、経過中にそのいずれも認めなかったもの、いずれかまたは両者を認めたが出生時まで消失したもの、いずれかまたは両者を認めかつ出生時まで残存したものに分類した (Table 1)。

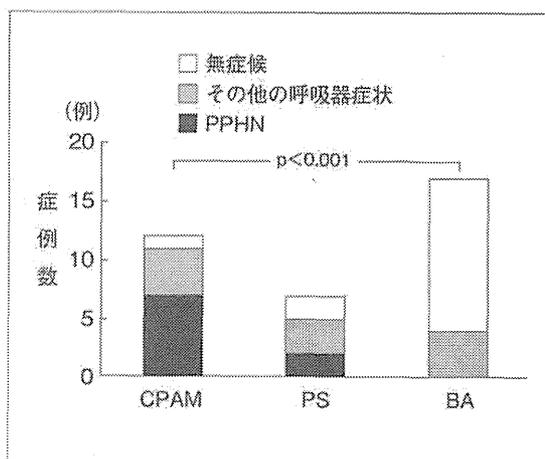


Fig.3 疾患別にみた新生児期の臨床症状

PPHN: 新生児遷延性肺高血圧症  
 CPAM: 先天性肺気道形成異常  
 PS: 肺分画症, BA: 気管支閉鎖

L/T比の早期と晩期の比較は対応のあるT検定を用いて行った。群間のL/T比の比較は分散分析を行い、TukeyのHSD検定を用いて多重比較を行った。カテゴリーデータの解析は分割表分析を行い、 $\chi^2$ 乗検定を用いて検定した。統計学的有意差は $p < 0.05$ をもって有意とした。

## 結果

診断の内訳は気管支閉鎖が17例と最も多く、ついでCPAM 12例、肺葉外肺分画症 6例、肺葉内肺分画症1例であった。診断された疾患別に新生児期の臨床症状を比較すると、CPAMでは11例(92%)に新生児期に何らかの呼吸器症状が認められ、このうち7例(58%)ではPPHNを発症していた。肺分画症で新生児期に呼吸器症状を認めたものは5例(71%)で、このうち2例(29%)にPPHNを発症していた。これに対して、気管支閉鎖で新生児期に呼吸器症状を認めたものは4例(24%)のみで、PPHNを発症した症例はなかった (Fig.3)。

疾患別に早期L/T比と晩期L/T比を比較したところ、三疾患とも早期L/T比に比べて晩期L/Tは有意に大きく、いずれの疾患でも経過中の病変部の増大速度に比べ、相対的に対側正常肺の成長速度が早いことが示された (Fig.4)。早期も晩期

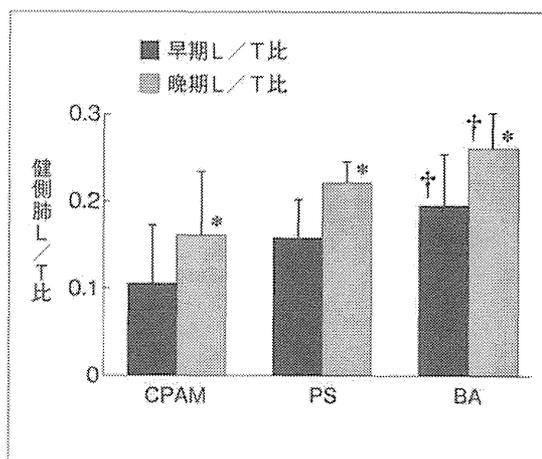


Fig.4 疾患別にみた早期・晩期L/T比の比較

CPAM: 先天性肺気道形成異常,  
 PS: 肺分画症, BA: 気管支閉鎖  
 \*:  $P < 0.05$ , 早期L/T比 vs. 晩期L/T比  
 †:  $P < 0.05$ , CPAM vs. BA

もCPAMのL/T比の方が気管支閉鎖のL/T比より有意に小さく、CPAMの方が気管支閉鎖に比べて病変が対側正常肺に与える影響の強いことが示された(Fig.4)。新生児期の臨床症状別にL/T比を比較したところ、PPHNを発症した症例は、その他の呼吸器症状を認めた症例や無症候の症例に比べて早期も晩期もL/T比が有意に小さかった(Fig.5)。

胎児超音波所見で嚢胞の性状を比較すると、CPAMではMacrocyticが9例(75%)と多数を占

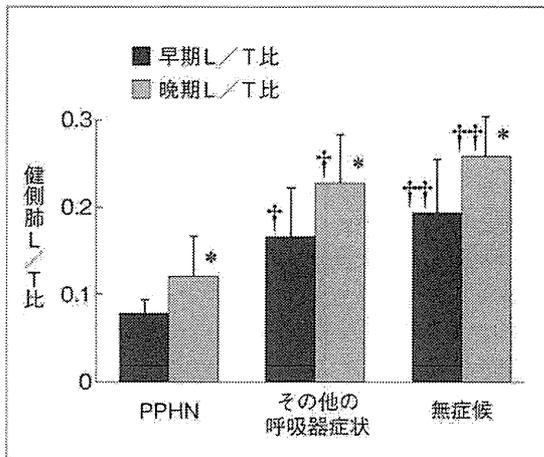


Fig.5 新生児期の臨床症状別にみた早期・晩期L/T比の比較

PPHN: 新生児遷延性肺高血圧症

\*: P<0.05, 早期L/T比 vs. 晩期L/T比

†: P<0.05, その他の呼吸器症状 vs. PPHN

††: P<0.05, 無症候 vs. PPHN

めたのに対し、気管支閉鎖や肺分画症では高輝度エコーのみのMicrocysticがそれぞれ8例(47%)、5例(71%)と多数であった。しかし、気管支閉鎖や肺分画症でMacrocyticを示す症例もそれぞれ6例(35%)と、2例(29%)に認められた。嚢胞以外の高輝度エコー像を比較すると、気管支閉鎖では当初高輝度エコー像を認め経過中に減退していく症例が13例(76%)と多数を占めたが、CPAMの中にも同様に経過中の減退を示す症例が5例(42%)認められ、必ずしも特徴的な所見とは言えなかった。羊水過多や胎児腹水の有無を比較すると、CPAMでは7例(58%)に羊水過多または胎児腹水を認め、うち3例(25%)はこれらの所見が出生時まで残存した。これに対して気管支閉鎖で羊水過多や胎児腹水を認めた症例はなかった(Table 2)。肺分画症で大動脈から病変部への栄養血管が出生前に確認された症例は2例のみであった。

### 考 察

従来、先天性嚢胞性肺疾患はCPAMが多数を占めると考えられてきた<sup>4)</sup>が、本症の多くの症例に病理学的に気管支閉鎖を伴うことが認識されて<sup>1,2)</sup>以来、近年では疾患概念に変化が起こりつつある。気道閉鎖を原因とする新しい疾患概念の導入によって、最近では気管支閉鎖と診断される症例が増加している。本研究でも病理所見を中心とした診断において36例中17例と約半数が気管支閉鎖と診断された。疾患別に新生児期の臨床

Table 2 疾患別にみた胎児超音波所見

| 疾 患<br>(症例数)              | CPAM<br>(n=12) | PS<br>(n=7) | BA<br>(n=17) |         |
|---------------------------|----------------|-------------|--------------|---------|
| Macrocytic (嚢胞最大径 ≥ 5mm)  | 9              | 2           | 6            | P=0.545 |
| Microcystic (嚢胞最大径 < 5mm) | 2              | 0           | 3            |         |
| Microcystic (高輝度エコーのみ)    | 1              | 5           | 8            |         |
| 嚢胞以外に高輝度エコーなし             | 3              | 2           | 1            | P=0.179 |
| 嚢胞以外に高輝度エコーあり、不変          | 4              | 3           | 3            |         |
| 嚢胞以外に高輝度エコーあり、減退傾向        | 5              | 2           | 13           |         |
| 羊水過多・胎児腹水なし               | 5              | 5           | 17           | P=0.004 |
| 羊水過多・胎児腹水あり、出生時消失         | 4              | 1           | 0            |         |
| 羊水過多・胎児腹水あり、出生時残存         | 3              | 1           | 0            |         |

CPAM: 先天性肺気道形成異常, PS: 肺分画症, BA: 気管支閉鎖

症状を比較すると、重症例が最も多かったのはCPAMで、半数以上の症例でPPHNを発症していたのに対し、気管支閉鎖では無症候性のことが多く、PPHNを発症した症例もなかった。この主な理由は、気管支閉鎖はCPAMに比べて健側肺L/T比が大きい、すなわち罹患病変が小さい傾向があることで説明できる。実際にL/T比と新生児期の症状の関係をみると、先行研究<sup>3,5)</sup>と同様PPHNを発症した症例は疾患の種類にかかわらず早期・晩期のL/T比が小さい、すなわち罹患病変が大きく対側の正常肺が圧迫される度合いが強い症例であった。

胎児超音波所見では、嚢胞の性状や嚢胞以外の高輝度エコー像に各疾患の特徴が認められた。CPAMではMacrocyticを呈する症例が多かったが、肺分画症や気管支閉鎖では高輝度のみのMicrocyticの症例が多数であった。しかし、肺分画症や気管支閉鎖の中にもMacrocyticを呈する症例が混在するため、嚢胞の性状だけで疾患を鑑別するのは困難であった<sup>3,6)</sup>。嚢胞以外の病変部の高輝度エコー像とその減退傾向は、気管支閉鎖で顕著であったがCPAMや肺分画症でも同様の現象を示すことがあり、必ずしも気管支閉鎖に特異的な所見とはいえなかった。

本症の嚢胞以外の病変部の高輝度エコー像が、妊娠中期に増強したあと妊娠後期に減退するとともに、病変部が自然縮小することは以前より報告されてきた<sup>9,5,7,8)</sup>。なぜこのような現象が生じるかの機序は解明されていないが以下の様に推測される。すなわち、在胎20週から25週頃に気管・気管支との正常の交通がない孤立した病変部では、肺胞上皮から分泌された肺胞液によって病変部の肺胞や小さな嚢胞内に液体が貯留することによって、超音波の反射が増強してエコー輝度が上昇する。同様の現象は喉頭で気道が完全に閉塞する先天性上気道閉塞症候群(CHAS)でも観察されることが知られている<sup>9,10)</sup>。しかし、30週を過ぎる頃から、正常部分の肺では発育過程で肺胞壁が菲薄化するとともに、肺胞腔の拡大と液体の貯留によって肺の容積が増大する。正常肺では30週以降saccular stageからalveolar stageに成長するにつれてエコー輝度が上昇することが知られている<sup>11)</sup>、これらの変化により本症の病変部と正常肺

の間で隔壁と液体貯留の構造が類似するようになるため、エコー輝度の差が小さくなると思われる。さらに、正常肺の発育速度が病変部の膨張を上回るようになるため、病変部が相対的に小さくなると考えられる。

CPAMでは羊水過多や胎児腹水が多数の症例に認められ、その半数は出生時まで持続した。これに対して気管支閉鎖で羊水過多や胎児腹水を認めた症例はなかった。この違いも同様に健側肺L/T比の違い、すなわち罹患病変の大きさの違いによって説明できる。病変による縦隔の圧迫のために食道の通過障害が生じれば羊水過多が<sup>12)</sup>、下大静脈の還流障害が生じれば胎児腹水が生じる<sup>13)</sup>と考えられるが、CPAMが気管支閉鎖に比べてこれらの徴候を発症しやすいのは、CPAMの罹患病変が一般に気管支閉鎖より大きく、縦隔を圧迫する度合いが強いためと考えられた。

肺分画症では定義上大動脈から病変部へ向かう栄養血管が存在する。今回の対象では胎児超音波検査で栄養血管の存在が出生前に確認された症例は2例しかなかった。しかしこれは、肺分画症の7例中4例が超音波検査診断装置の性能が十分でなかった10年以上前の症例であったことと関係している可能性があり、超音波検査診断装置の性能が飛躍的に向上した現在では、肺分画症における栄養血管の同定は以前より容易であると推測された。

## 結 語

新しい疾患概念に基づいた分類では、本症における各疾患の胎児超音波検査上の特徴が明瞭となったが、画像所見のみからでは疾患を完全に鑑別することは困難であった。CPAMは気管支閉鎖に比べて一般に罹患病変が大きく、そのために胎児期に羊水過多や胎児腹水を発症しやすく、新生児期に重症の呼吸器症状を呈しやすいと考えられた。

本論文の内容は、第50回日本小児放射線学会(2014年6月27～28日、神戸)において発表した。

## ●文献

- 1) Riedlinger WFJ, Vargas SO, Jennings, RW, et al : Bronchial atresia is common to extralobar sequestration, intralobar sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, and lobar emphysema. *Pediatr Develop Pathol* 2006 ; 9 : 361-373.
- 2) Kunisaki SM, Fauza DO, Nemes LP, et al ; Bronchial atresia : the hidden pathology within a spectrum of prenatally diagnosed lung masses. *J Pediatr Surg* 2006 ; 41 : 61-65.
- 3) 臼井規朗, 神山雅史, 福澤正洋. 胎児嚢胞性肺疾患の重症度予測. *小児外科* 2011 ; 43 : 1333-1338.
- 4) Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, et al : Fetal lung lesions: Management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 179 : 884-889.
- 5) Usui N, Kamata S, Sawai T, et al : Outcome predictors for infants with cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39 : 603-606.
- 6) Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, et al : Current outcome of antenatally diagnosed cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39 : 549-556.
- 7) Hadchouel A, Benachi A, Revillon Y, et al : Factors associated with partial and complete regression of fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 ; 38 : 88-93.
- 8) Illanes S, Hunter A, Evans M, et al : Prenatal diagnosis of echogenic lung : evolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 ; 26 : 145-149.
- 9) Cavoretto P, Molina F, Poggi S, et al : Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ; 32 : 769-783.
- 10) Kohl T, Hering R, Bauriedel G, et al : Fetoscopic and ultrasound-guided decompression of the fetal trachea in a human fetus with Fraser syndrome and congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS) from laryngeal atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 27 : 84-88.
- 11) Takesin I, Anderer G, Hellmeyer L, et al : Assessment of fetal lung development by quantitative ultrasonic tissue characterization : a methodical study. *Prenat Diagn* 2004 ; 24 : 671-676.
- 12) Bromley B, Parad R, Estroff JA, et al : Fetal lung masses: prenatal course and outcome. *J Ultrasound Med* 1995 ; 14 : 927-936.
- 13) Mahle WT, Rychik J, Tian ZY, et al : Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 ; 16 : 620-624.

## ■ 特集 トランジション

## リンパ管腫とリンパ管腫症・ゴーハム病の成人例の実際

藤野明浩\*<sup>1,2</sup> 小関道夫\*<sup>3</sup> 上野 滋\*<sup>4</sup>  
 岩中 督\*<sup>5</sup> 木下 義晶\*<sup>6</sup> 野坂 俊介\*<sup>7</sup>  
 松岡 健太郎\*<sup>8</sup> 森川 康英\*<sup>1,9</sup> 黒田 達夫\*<sup>1</sup>

## はじめに

胎生期のリンパ管の発生異常が原因とされるリンパ管の疾患の代表的なものには、リンパ管腫 (lymphangioma)、リンパ管腫症 (lymphangiomatosis)、ゴーハム病 (Gorham's disease, Gorham-Stout syndrome など)、原発性リンパ浮腫 (primary lymphedema) などがあるが、リンパ管の異常に加えてクリッペル・トレノネー症候群などの血管異常を伴う症候群も複数知られている。

典型的なリンパ管腫は小児外科医にとっては馴染みがあり、その多くは比較的よい経過をたどることが知られている。一方、一部のリンパ管腫とそのほかのリンパ管疾患は難治性で治療は長期にわたり、小児外科医が成人期の患者の診療にあたることもある。各疾患を鑑別する病態に即した明確な診断基準がなかったこともあり、リンパ管腫とリンパ管腫症、リンパ管腫症とゴーハム病、リンパ管腫と原発性リンパ浮腫などは鑑別が必ずしも容易でなく<sup>1)</sup>、成人期患者のなかには、長期に

わたり診断が定まらずにいた例が存在する。

本稿では、これらのリンパ管疾患のうちリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病の成人期の諸問題について、症例とともに考察する。

## I. 症 例

## 1. 症例 1

22歳男性。両側頬部から頸部、上縦隔にいたるリンパ管腫。生下時より気道確保を要し、前頸部の病変を切除し気管切開。硬化療法を繰り返した。残存病変は幼少期のうちに徐々に顎下部へ張り出し、垂れ下がっている (図 1 A)。病変は海綿状であり、血管の増生を伴っている。現在も、下顎部は断続的に炎症による発赤と強度の腫脹を繰り返し、張った表皮や口腔内からは血液混じりのリンパ液の流出を認める (図 1 B)。経口摂取は不能、胃瘻より経管栄養。発語はできない。

## 2. 症例 2

32歳女性。直腸周囲の骨盤底から尾骨周囲、皮下に分布するリンパ管腫 (図 1 C)。幼少時から穿刺局注による硬化療法や部分切除などを受けたが、明らかな改善はなかった。20歳代以降、数年に1度程度蜂窩織炎様の患部の感染を発症し、全身症状が強く入院加療を要した。感染源、原因菌は同定されていない。2度の妊娠・出産を経たが、徐々に感染の頻度が上がっているため、原病に対してなんらかの治療による改善を求めて当科を受診した。外科的切除は機能温存の面から困難と考えられ、現在ブレオマイシンによる硬化療法を行っている。

Akihiro Fujino Michio Ozeki Shigeru Ueno  
 Tadashi Iwanaka Yoshiaki Kinoshita Shunsuke Nosaka  
 Kentaro Matsuoka Yasuhide Morikawa Tatsuo Kuroda

\*<sup>1</sup> 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〕

\*<sup>2</sup> 国立成育医療研究センター外科

\*<sup>3</sup> 岐阜大学医学部附属病院小児科

\*<sup>4</sup> 東海大学医学部外科学系小児外科学

\*<sup>5</sup> 埼玉県立小児医療センター

\*<sup>6</sup> 九州大学大学院医学研究院小児外科

\*<sup>7</sup> 国立成育医療研究センター放射線診療部

\*<sup>8</sup> 同 臨床検査部

\*<sup>9</sup> 国際医療福祉大学小児外科

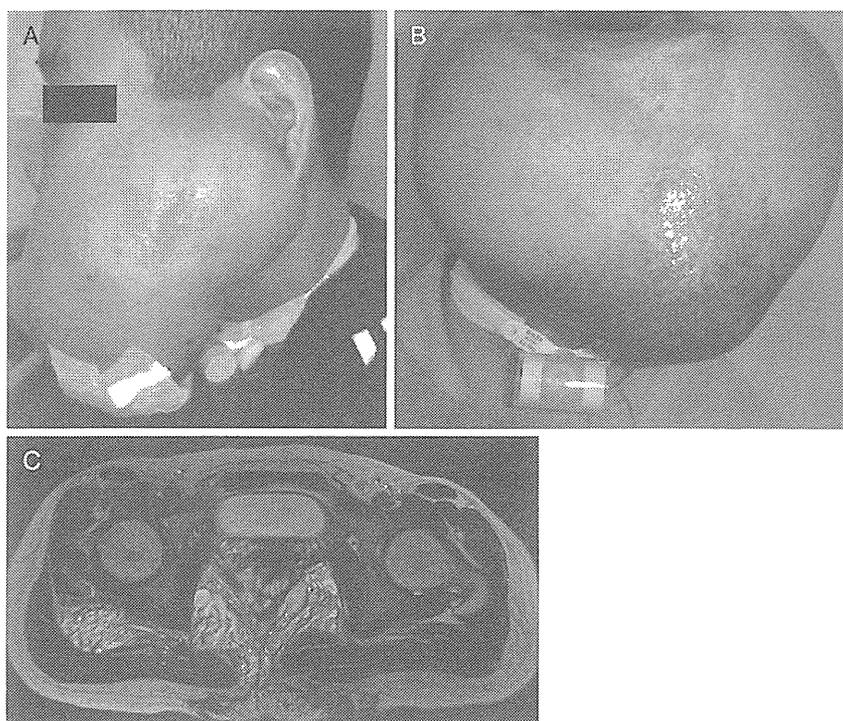


図1 症例1, 2 所見

- A. 症例1: 下顎の病変は切除後下方へ突出しており、気管切開部に被さる。  
 B. 症例1: 頤部に繰り返す炎症。発赤、腫脹、硬結とともにリンパ液の滲出を認める。  
 C. 症例2: 骨盤部CT。直腸周囲から仙尾部皮下へ広がる病変。

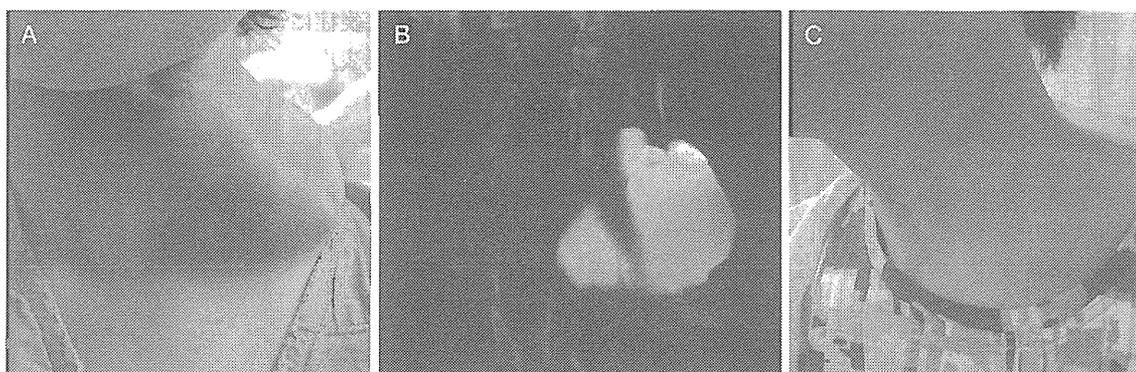


図2 症例3 所見

- A. 外観。左鎖骨上窩を中心に膨隆する皮下腫瘍。圧痛なく柔らかい。  
 B. MRI T2強調、患部冠状断像。10 cm 大の辺縁明瞭な嚢胞性病変。  
 C. 硬化療法後、外観。著明な炎症反応後、腫瘍は縮小へ転じ、目立たなくなっている。

### 3. 症例3

64歳女性。生来健康。63歳時よりとくに誘因なく、頸部左側の付け根あたりの腫脹を発症。疼痛

はなかったが、徐々に上下に広がった(図2 A)。超音波、MRI検査にて嚢胞性病変を認めた(図2 B)。嚢胞性リンパ管腫と診断され、OK-432によ

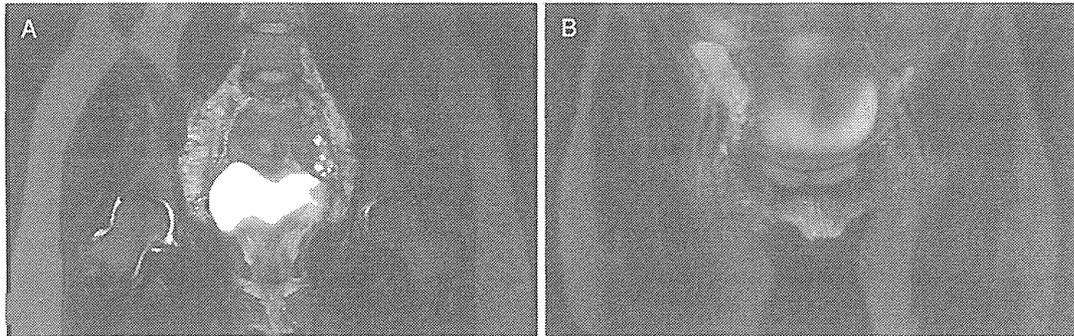


図3 症例4 所見

- A. 骨盤部 MRI 脂肪抑制 T2 強調冠状断像 (大腿骨頭通過レベル)。病変は大きな腫瘤を形成せず、骨盤内後腹膜から鼠径部へ連続し広範囲に分布する。
- B. 骨盤部 MRI 脂肪抑制 T2 強調冠状断像 (大腿輪通過レベル)。骨盤部後腹膜から皮下に嚢胞性病変を認める。これらは大腿輪、鼠径管を通して連続している (not shown)。

る硬化療法を2回施行したところ、3カ月目より次第に縮小してきたため観察中である(図2C)。病変は、出生前より存在したものが初めて顕在化したのかどうかは不明である。

#### 4. 症例4

30歳女性。後腹膜から鼠径部、陰部のリンパ管病変(図3A)。4歳時に右鼠径部皮膚に病変出現。6歳時に同部の部分切除が行われたが、その後リンパ漏を認めるようになった。病変は陰部へ広がり(図3B)、18歳時には陰唇部の腫れで坐位保持困難となり、部分切除施行。大陰唇より多いときは1日3Lほどの乳白色滲出を認める。プロプラノロールや漢方薬などを試みたが、明らかな改善は認めていない。

#### 5. 症例5

40歳女性。診断名を求めて紹介受診。13歳のときに腸間膜血管腫および回腸部分切除術を受けた。17歳時に腹水出現。20歳ごろより右鼠径部皮下に腫瘤が出現し、徐々に頭側へ広がり下腹部の大きな腫瘤を形成した(図4A, B)。画像検査所見よりリンパ管腫と診断されていた。骨には明らかな異常を認めない。腹水と右胸水(図4C)を認め、年1回程度重篤な感染を起こし胸腔ドレナージ、抗菌薬加療を要した。下腹部の皮下腫瘤に対して硬化療法(OK-432)は無効であったため、切除術を行った。病理診断はリンパ管腫であったが、臨床診断はリンパ管腫症とした。

#### 6. 症例6

19歳女性。ゴーハム病。2歳時、転倒にて右大腿骨折。骨折治癒時に大腿骨萎縮とすりガラス状の透亮像を認めた。以後病変は下腿骨、骨盤骨へ進行性に下肢頭側へ広がり、下肢全体は短縮、骨盤骨へいたっている(図5A~C)。腰痛、胸水、皮膚所々から時折血液混じりのリンパ漏を認める(図5D)。下肢は、拳上により著明に張りが減弱する。プロプラノロール、ビスホスホネート、インターフェロン療法などを試みたが硬化は明らかでなく、症状は進行性である。

#### 7. 症例7

52歳男性。ゴーハム病。49歳時、左手第1指内側を刃物で受傷。その後、指の短縮に気づいた。両側手指末節骨の鈍痛と進行性の消失とを自覚した。また背部鈍痛を生じたが、肋骨の骨折と趾の溶解も認めた。右第2, 3, 4指, 左1, 4指, 末節の骨質が先端部より消失していく像が認められる(図6)。手指末節骨部の生検では、比較的血管に富む線維性組織で、骨梁は吸収されているが破骨細胞は目立たなかった。ゴーハム病と診断。プロプラノロール内服を開始したが、その後も骨破壊は進行しており、インターフェロン使用が検討されている。

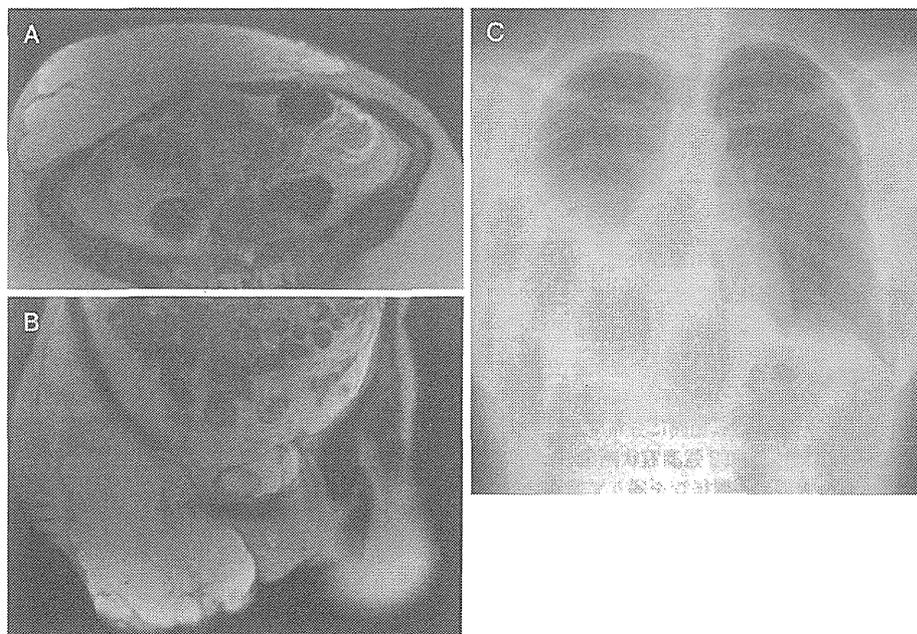


図4 症例5 所見

- A. 腹部MRI T2強調水平断像。右側腹位に皮下に広がる多嚢胞性病変を認める。腹腔内にも嚢胞性病変および腹水あり。
- B. 腹部MRI T2強調冠状断像。右下腹部から大腿上部・陰部へいたる広範囲に嚢胞性病変を認める。
- C. 胸部単純X線。右胸水を認める。縦隔偏位は認めない。

## II. 考 察

### I. 疾患名・分類

21世紀に入ってからリンパ管に関する生物学的な基礎研究は大きく進歩し<sup>2)</sup>、臨床的にも各リンパ管疾患の症例の情報は集約され、それぞれの特徴について理解が深まってきた。それに伴い、従来の病名や疾患分類を大きく書き換える作業が始まっている。血管・リンパ管疾患の分類を積極的にリードしているThe International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)の提唱する脈管異常の分類<sup>3)</sup>では、本稿で対象とするいずれの疾患もリンパ管奇形 (lymphatic malformation) に分類され、従来のリンパ管腫はリンパ管奇形 (common or cystic lymphatic malformation)、リンパ管腫症は generalized lymphatic anomaly (GLA)、ゴーハム病は LM in Gorham-Stout disease という名称に置き換えられている (表1)。わが国でも、これら新名称を用いること

が徐々に増えている。またISSVA分類以外にも、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)<sup>4)</sup>、central conducting lymphatic anomaly (CCLA)<sup>5)</sup>、complex lymphatic anomaly (CLA)<sup>5)</sup>などのリンパ管異常の新たな概念の提唱もなされており、リンパ管拡張症やリンパ管形成不全などの多様なリンパ管疾患を正確に理解しようとする試みが盛んである。本稿で紹介した症例も、鑑別が難しいものもある (表2)。現在はこのような作業の過渡期であり、分類・診断基準とも定着してはいない。

### 2. 各疾患の概要と成人期の諸問題

1) リンパ管腫 (嚢胞性リンパ管奇形) (表2)  
リンパ管腫は、種々の大きさのリンパ嚢胞の集簇により形成される腫瘍性病変である。腫瘍性増大は認めず、自然消失はまれであり、多くは硬化療法や外科的切除で良好な効果が得られる。しかし、頭頸部や後腹膜の巨大な病変や皮下に広がる病変は治療困難で、成人期へ移行する患者が多い (症例1, 2)。一般に先天性の発生異常が原因とさ

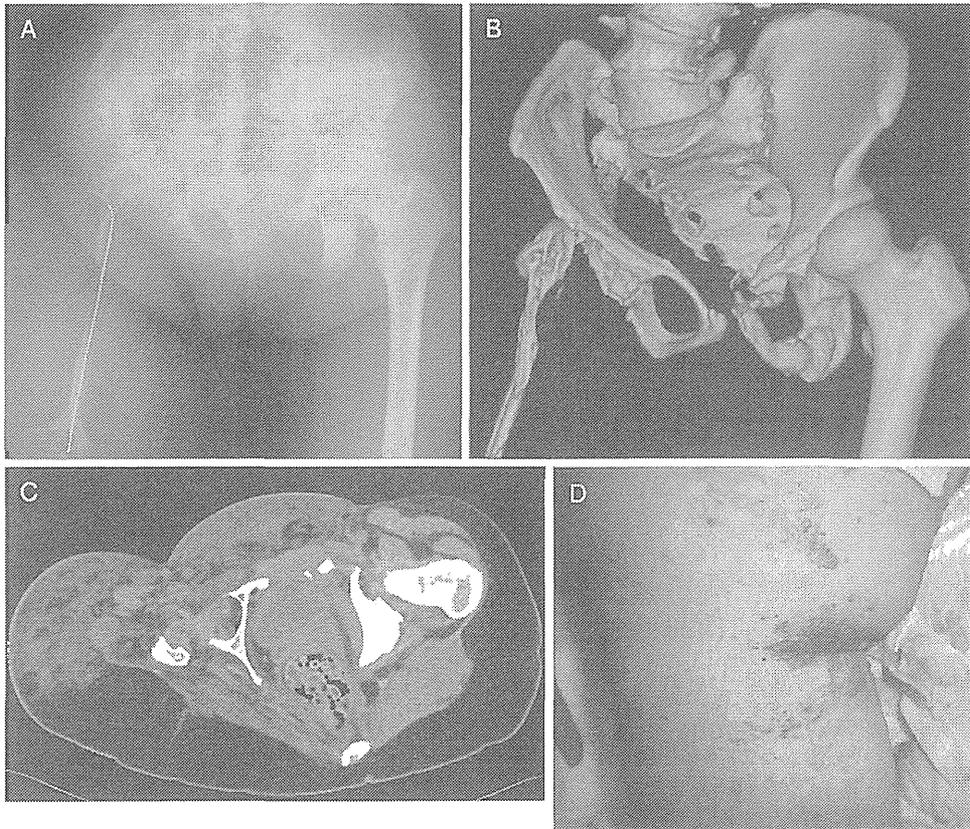


図 5 症例 6 所見

- A. 骨盤大腿上部単純 X 線。右大腿骨は高度の骨溶解消失を認め、骨内にピンが留置されている。
- B. 骨盤部 CT。右大腿骨、腸骨、坐骨の骨溶解像。
- C. 骨盤部 CT 水平断。右腸骨、大腿骨の骨溶解・消失。
- D. 患肢膝周囲の皮膚病変。時折、血液を混じたリンパ漏を生じる。

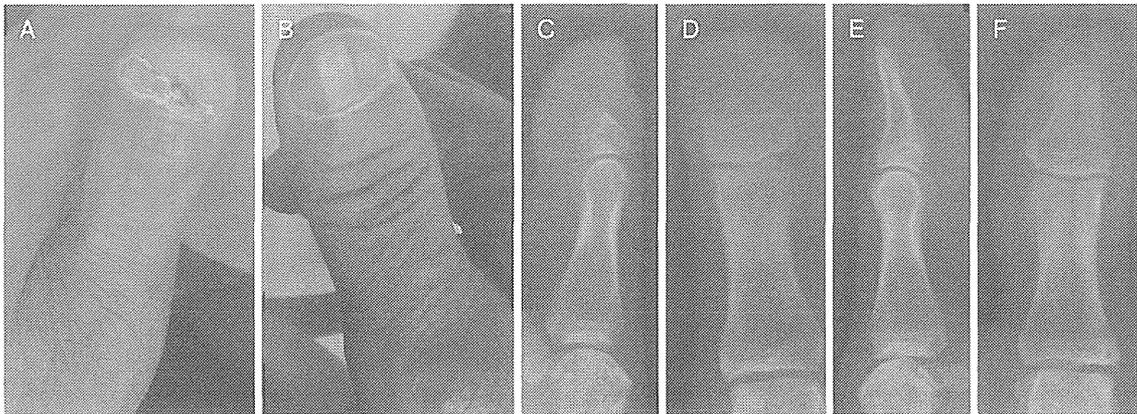


図 6 症例 7 所見

- A, B. 第 1 指外観 (A: 左, B: 右)。左第 1 指末節部の爪を含めて末節部組織の短縮を認める。
- C~F. 第 1 指単純 X 線 (C: 左側面, D: 左正面, E: 右側面, F: 右正面)。左第 1 指末節骨の先端から骨消失を認め、左右差は明らか。

表 1 ISSVA 分類 (2014 年 4 月改定) におけるリンパ管疾患の分類と対応する日本語名

|                                     |                            |
|-------------------------------------|----------------------------|
| lymphatic malformations (LM)        | リンパ管奇形                     |
| common (cystic) LM                  | 一般型 (嚢胞型) リンパ管奇形* (=リンパ管腫) |
| macrocystic LM                      | 大嚢胞型リンパ管奇形* (=嚢胞型リンパ管腫)    |
| microcystic LM                      | 小嚢胞型リンパ管奇形* (=海綿状リンパ管腫)    |
| mixed cystic LM                     | 混合型リンパ管奇形 (=混合型リンパ管腫)      |
| generalized lymphatic anomaly (GLA) | 全身性リンパ管異常 (=リンパ管腫症)        |
| LM in Gorham-Stout disease          | ゴーハム病におけるリンパ管奇形            |
| channel type LM                     | チャンネル型リンパ管奇形*              |
| primary lymphedema                  | 原発性リンパ浮腫                   |
| others                              | そのほか                       |

注: ただし対応する日本語名は今まで存在しなかったものであり, 現時点では日本語の表記についてコンセンサスはない。

れるが, まれに成人期発症例もある<sup>6,7)</sup> (症例 3)。頸部の深部に広範に浸潤性に分布し, 新生児期から呼吸障害を生ずるような巨大なリンパ管腫が成人期に新たに発生することはないが, 潜在性の病変が成人期に内出血や感染で顕性化することはあると考えられ, 縦隔内<sup>6)</sup>, 腹腔内, 後腹膜<sup>7)</sup>, 頸部<sup>6)</sup>, 体表など, それぞれの部位の報告がある。

患部の感染 (蜂窩織炎) は慢性期の問題の一つ

である (症例 1, 2)。感染経路, 起因菌など, 正確な発症機序は多くの場合不明であるが, 抗菌薬治療が有効である。慢性的に炎症を繰り返す病変では組織への血液流入が多くなり, 結果的に内出血, 外出血が増える<sup>8)</sup>。炎症, 出血, 感染の悪循環に陥ると安定した管理が難しくなり, 生活に支障をきたす。

病悩期間が長くなると皮下や粘膜下の病変が表面に進展し, 丘疹・結節状を呈する小嚢胞性病変が形成される (限局性リンパ管腫: lymphangioma circumscriptum)。リンパ漏を生じ, 出血原因, 感染経路となりうる病変であり, 治療も難しい。

年長児や成人でそれまで不顕性のリンパ管腫病変が内出血により急速増大し顕性化することがある。嚢胞性であり, 硬化療法は有効である (症例 3)。

## 2) リンパ管腫症 (表 2)

リンパ管腫症は, 異常に拡張したリンパ管組織が増殖・進展し広範に病変が出現する疾患である<sup>9)</sup>。平均発症年齢はリンパ管腫と比較すると高く, 小児・若年者に多く発症する<sup>10,11)</sup>。病変はリンパ管腫様であるが拡大浸潤傾向, 多発傾向を認める。明らかな腫瘤を形成しない場合もある (症例 4)。症状は浸潤臓器によりさまざまだが, 乳び胸など胸部病変を合併すると呼吸障害を生じ, 予後不良である<sup>9,10)</sup>。骨溶解や乳び腹水, 脾臓浸潤, リンパ浮腫, 血液凝固異常も起こす。一般的に進行性であるが, 急速増悪期と静止期を認めることもある (症例 5)。急性期増悪期には 1 日数 L もの乳び胸水・腹水を認め, 呼吸不全, 貧血, DIC などの病態に対して集中管理が必要となる。

表 2 症例まとめ

| 症例        | 1      | 2      | 3     | 4               | 5               | 6               | 7     |
|-----------|--------|--------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| 発症        | 生下時    | 幼児期    | 成人期   | 幼児期             | 10代             | 幼児期             | 50代   |
| 主病変       | 顔面頸部縦隔 | 骨盤底・皮下 | 頸部    | 骨盤内・皮下          | 骨盤内・皮下          | 右下肢・骨盤          | 両手指   |
| 病変範囲拡大傾向  | (-)    | (-)    | (-)   | (+)             | (+)             | (+)             | (+)   |
| 骨病変       | (-)    | (-)    | (-)   | (-)             | (-)             | (+)             | (+)   |
| 胸水        | (-)    | (-)    | (-)   | (-)             | (+)             | (+)             | (-)   |
| リンパ漏 (体外) | (+)    | (-)    | (-)   | (+)             | (-)             | (+)             | (-)   |
| 脾臓病変      | 不明     | (-)    | 不明    | (+)             | (-)             | (-)             | (-)   |
| 感染        | 頻繁     | 1回/年   | (-)   | <1回/年           | 1~2回/年          | <1回/年           | (-)   |
| 診断名       | リンパ管腫  | リンパ管腫  | リンパ管腫 | リンパ管腫症<br>リンパ管腫 | リンパ管腫症<br>リンパ管腫 | ゴーハム病<br>リンパ管腫症 | ゴーハム病 |
| 鑑別診断      |        |        |       |                 |                 |                 |       |

治療は対症療法が中心となり、根本的な治療についてコンセンサスはないが、プロプラノロール、インターフェロン、放射線療法、mTOR 阻害薬が有効であったとの報告が散見される。ゴーハム病と合わせて、国内で100名程度の患者数と推定される<sup>10)</sup>。

リンパ管腫症は、漏出点の不明な腹水・胸水や全身症状を認めない場合には、リンパ管腫との鑑別が難しいこともある。病理学的には両者は区別ができないことが多いが、病変の浸潤、拡大、多発の傾向を示す場合にはリンパ管腫症とされる(症例4, 5)。また次に述べるゴーハム病と症状がオーバーラップし(症例6)、鑑別が難しい。

成人症例では、どの診療科が中心となるかが、まず問題になる。内科、外科、ときに放射線科も含めて集学的治療を要するが、非常に稀少な疾患であり、有効性がはっきりしている根本的な治療法はない。また、小児期からのトランジション症例も多い、などの理由から成人診療科でイニシアチブをとりづらいつ考えられる。診断名すら定まらぬこともあり、患者の苦悩は大きい(症例5)。

### 3) ゴーハム病(表2)

ゴーハム病は骨溶解消失(disappearing bone)を特徴する疾患で<sup>12)</sup>、骨が溶解し、血管やリンパ管の増生した組織に置換される(図6骨写真)。溶解した骨周囲の軟部組織にも拡張したリンパ管や血管の増生した組織を認める。乳び胸・腹水を伴う症例報告も多い(症例6)。発症年齢は広い分布を示すが、小児期・青年期に多い<sup>13)</sup>。病変は進行性で、確実に効果のあるコンセンサスの得られた治療法はない。

リンパ管腫症とゴーハム病は、臨床的にさまざまな症状がオーバーラップする(症例6)ため、明確に区別ができないことが多かったが、最近の報告では、リンパ管腫症の骨病変では髄質が中心に置かれ、病変の個数が多いことが特徴的で、逆にゴーハム病では骨は皮質より溶解し、進行性に破壊が進むとされる(症例6, 7)<sup>14)</sup>。

ゴーハム病も、リンパ管腫症と同じように診療科の中心となる科が定まりにくい。骨病変を中心とするため整形外科が入り口となることが多いが、整形外科的に病状の進行に対して有効な治療はな

く、進行すると内科的・外科的治療が重要となってくる。有効な治療法が定まるまで、この問題は残るだろう。

### 3. 難病指定

リンパ管腫およびリンパ管腫症・ゴーハム病のうち、頸部・胸部の重症の小児患者は、2015(平成27)年より小児慢性特定疾患に指定された。対象となる患者・家族にとっては朗報であろう。ところが本稿で示した症例のように、保障がふさわしいと考えられる患者の多くは、小児慢性特定疾患の保障ではカバーされない成人期へトランジションする。筆者らは数年来、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班でこれらの疾患の実態調査を行い、難病指定への提言の準備を進めてきた。難病に重点をおく国策に乗り、本年、これらリンパ管疾患の重症基準を満たす患者は難病患者とされることが内定した(2015年3月)。現在、執行に向けて実務作業が進められている。

制度の指定対象設定は完全ではないが、画期的な治療法が開発されないなか、少しでも患者の負担を減らし、また社会にこの疾患を認知してもらうための一歩が踏み出されたことの意義は大きい。

### おわりに

リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病の成人期症例について概説した。現時点では確実に有効な治療法がなく難治性で、治療の中心となる科すら定まらない状態であり、患者も対応する医療者も苦しんでいる。しかしながら、リンパ管疾患は近年世界的に注目され研究は進んでおり、そのなかでもmTOR阻害薬は有効性が期待され、治験も進んでいる(<http://www.clinicaltrials.gov>; NCT00975819, NCT01811667)。わが国においても、公的に難病に指定される見込みで注目を集めており、今後リンパ管疾患の医療の急速な進歩・発展が期待される。

### 文 献

- 1) Lee BB, Villavicencio JL: Primary lymphoedema and lymphatic malformation are they the two sides of the same coin? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39: 646-653, 2010

- 2) Yang Y, Oliver G : Development of the mammalian lymphatic vasculature. *J Clin Invest* 124 : 888-897, 2014
- 3) ISSVA new classification 2014.  
web サイト ([http://www.issva.org/content.aspx?page\\_id=22&club\\_id=298433&module\\_id=152904](http://www.issva.org/content.aspx?page_id=22&club_id=298433&module_id=152904))
- 4) Croteau SE, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, et al : Kaposiform lymphangiomatosis : a distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr* 164 : 383-388, 2014
- 5) Trenor CC 3rd, Chaudry G : Complex lymphatic anomalies. *Semin Pediatr Surg* 23 : 186-190, 2014
- 6) Riquet M, Briere J, Le Pimpec-Barthes F, et al : Cystic lymphangioma of the neck and mediastinum : are there acquired forms? Report of 37 cases. *Rev Mal Respir* 16 : 71-79, 1999
- 7) Chung SH, Park YS, Jo YJ, et al : Asymptomatic lymphangioma involving the spleen and retroperitoneum in adults. *World J Gastroenterol* 28 : 5620-5623, 2009
- 8) 藤野明浩, 上野 滋, 岩中 賢, 他 : リンパ管腫. *小児外科* 46 : 1181-1186, 2014
- 9) Blei F : Lymphangiomatosis clinical overview. *Lymphat Res Biol* 9 : 185-190, 2011
- 10) 小関道夫 : 平成 24 年厚生労働省科学研究費難治性疾患克服研究事業「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」総合研究報告書. 2012
- 11) Alvarez OA, Kjellin I, Zuppan CW : Thoracic lymphangiomatosis in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 26 : 136-141, 2004
- 12) Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, et al : Disappearing bones : a rare form of massive osteolysis : report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med* 17 : 674-682, 1954
- 13) Dellinger MT, Garg N, Olsen BR : Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone* 63 : 47-52, 2014
- 14) Lala S, Mulliken JB, Alomari AI, et al : Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly—clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiol* 42 : 917-924, 2013

Now on Sale



雑誌『小児内科』47巻4号(2015年4月号) 定価(2,700円+税)

特集 抗菌薬, 抗ウイルス薬—いつ始めるの, いつ止めるの?

序—抗菌薬, 抗ウイルス薬を正しく選択するために  
〔総論〕  
抗微生物薬治療の基本—当たり前前ことを, 当たり前前に  
抗菌薬の作用機序  
抗菌薬の耐性機序—主にグラム陰性桿菌の耐性メカニズムについて  
抗ウイルス薬の作用機序  
薬剤耐性ウイルスの出現機序について—抗 HIV 薬  
耐性ウイルス分離実験からの考察  
抗菌薬の体内動態と薬力学 (PK/PD, TDM)  
抗ウイルス薬の体内動態と薬力学 (PK/PD, TDM)  
〔各論〕  
細菌感染症  
咽頭炎, 頸部リンパ節炎  
急性中耳炎, 急性鼻副鼻腔炎  
肺炎  
腸炎  
尿路感染症  
伝染性膿痂疹

化膿性髄膜炎  
菌血症・敗血症  
感染性心内膜炎  
骨髄炎  
発熱性好中球減少症  
ウイルス感染症  
ヘルペスウイルス感染症—単純ヘルペス脳炎を中心に  
水痘帯状疱疹ウイルス感染症  
先天性サイトメガロウイルス感染症  
EBウイルス感染症—慢性活動性EBウイルス感染症  
を中心に  
インフルエンザウイルス感染症  
肝炎ウイルス感染症  
HIV 感染症  
骨髄移植後のウイルス感染症—サイトメガロウイルスとヒトヘルペスウイルス 6  
〔トピック〕  
抗 RS ウイルス薬の開発の現状

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  
E-mail : [hanbai@tokyo-igakusha.co.jp](mailto:hanbai@tokyo-igakusha.co.jp) URL : <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/>

