

## 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、プレオマイシン、エチプロック、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%、Microcystic 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法は何か？」**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 Microcystic 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)	107-15
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回九州小児外科学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	Khirurgiia (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, Chino 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	頰・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

## 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？

### 【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 プレオマイシン/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。

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

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難く、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、プレオマイシン、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、顔面のミ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。

#### 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<sup>123)</sup>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<sup>128)</sup>は全身の嚢胞状リンパ管腫に対するプ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 回のプ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、**プ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<sup>152)</sup>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 硬化療法中に肺血栓で死亡**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、Excellent もしくは Complete(90%以上の縮小)、good もしくは substantial (50%以上、90%未満の縮小)、fair もしくは intermediate (20%以上、50%未満の縮小)、poor 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<sup>113)</sup>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 fibrovenin 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<sup>118)</sup>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 例では完全消滅**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<sup>126)</sup>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<sup>151)</sup>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<sup>154)</sup>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）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<sup>113)</sup>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 fibrovenin 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<sup>118)</sup>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<sup>137)</sup>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<sup>149)</sup>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<sup>154)</sup>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。

#### 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<sup>19),20),23),109),110),117),126),128),130),132),136)</sup>、局所の腫脹<sup>19),20),23),117),128),132),136)</sup>や疼痛<sup>19),22),109),117),126),127),132),136)</sup>、嚢胞内出血<sup>19),22),23),128)</sup>、感染<sup>19),20),22),23),110),123),124),153)</sup>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<sup>19),20),23),109),110),113),126)</sup>、神経麻痺<sup>19),20),22),110),123)</sup>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<sup>123)</sup>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<sup>110)</sup>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<sup>126)</sup>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<sup>130)</sup>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<sup>143)</sup>は工藤ら<sup>130)</sup>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<sup>126)</sup>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<sup>130)</sup>が報告している。また、有本ら<sup>137)</sup>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<sup>151)</sup>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<sup>133)</sup>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<sup>152)</sup>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<sup>134), 142)</sup>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<sup>128)</sup>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<sup>109)</sup>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<sup>118)</sup>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 讓	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 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, Bankoğlu	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。

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

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<sup>(1) (2) (3)</sup>の他に硬化療法<sup>(4) (5) (6) (7) (8)</sup>や Bipolar による焼灼術<sup>(9)</sup>を行っているもの、レーザー加療を併用<sup>(5)</sup>したものの、病変部位が頸部など他部位を含んでいるもの<sup>(10)</sup>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<sup>(7)</sup>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がたく、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。

治療効果 response

F. 病変の切除率 resectability

舌病変に外科的切除のみを用いた報告として、4 編 24 症例あった。Catalfamo L<sup>(1)</sup>らは限局性の腫瘤を対象に腫瘤から水平方向に 1cm の正常構造を含めて外科的切除を施行し、舌病変の 9 例中 8 例(88.9%)で縮小が可能であったとしている。

全切除が不可能なほど大きい病変に関して Simone JB ら<sup>(11)</sup>は 13 症例の外科的部分切除例を報告しているが、縮小は見られるものの複数回の手術を要することが多い。また症例報告<sup>(2, 3)</sup>が合計 2 例あり、いずれも縮小を認めた。術後の再増大に関して違いがあったが、合併症で後述する。

このほか硬化療法を 15 回施行したが縮小を得られず切除を行った 1 症例報告では再発なく経過良好としている<sup>(8)</sup>。

舌の症例のみを集めた報告ではなかったものの、Lei ZM ら<sup>(10)</sup>は頭頸部 89 例中 73 例(82%)で Excellent、16 例で(18%)Good であったとしている。そのうち舌症例は 43 例であった。

一方で切除と硬化療法やレーザー治療を併用して有効性を示唆している文献<sup>(4-7)</sup>が散見された。Wiegand S ら<sup>(5)</sup>は病変範囲によって病期を 4 つの Stage に分類し、予後因子となり得ることを報告している。表層から筋層一部までに限局した症例に対しての外科治療は有効であり、合併症も少ない。筋層全体や舌底・頸部まで進展する症例に対しては切除が有効となり得るものの完全切除は困難である。そのため部分切除を繰り返し、レーザー加療や硬化療法を併用することが多いが再発が非常に多いとしており、再発率の項で後述した他家の報告<sup>(10, 11)</sup>に矛盾しない結果であった。

#### G. 症状 symptom

腫瘤の部位により多彩な症状が見られ、舌の違和感、出血、疼痛、経口摂食困難<sup>(12)</sup>などが報告されている。Roy S ら<sup>(9)</sup>は焼灼療法により舌表面からの出血、疼痛、摂食困難が改善されたと報告している。

#### H. 機能性 function

機能障害をきたす症例では病変が単回外科的切除の適応とならないほど進展していることがほとんどであった。舌基部などの大きな腫瘤では呼吸障害、嚥下障害、会話困難をきたす。Azizkhan RG<sup>(7)</sup>らの報告によると舌基部の症例で 21 例中 14 例が常食の経口摂食が可能となり、21 例中 8 例で通常構音が可能となった。さらに気管切開症例であった 17 例中 5 例が離脱可能であった。

#### I. 整容性 cosmetic

整容性に対する評価においても客観的評価をすることは困難である。

Azizkhan RG<sup>(7)</sup>らは重度変形見られた死亡 1 例を除く 20 例に関して下顎・上顎など舌周辺の変形として 6 例は軽度、5 例は中等度、9 例は重度であったと報告している。症例報告で舌の縮小が見られた外科切除例では整容性も改善している報告が散見されるが、客観的な評価は乏しい。

#### 合併症 complication、再発率 recurrence

病変の性状が不明である文献もあるが顔面領域の合併症として、顔面神経麻痺、迷走神経麻痺、感染、血腫、漿液種、唾液漏、縫合不全、皮弁壊死などが報告されている。その他、疼痛、出血等一過性の合併症の報告もある。

また、再発率 recurrence に関して臨床上加療を要する程度の再燃はみられないという

術後評価が散見された。Lei ZM<sup>(10)</sup>らはより詳しく報告しており、89 例中 21 例 (23.6%) で再発を来し、1 歳以下、口腔・顔面、病変部位が 3 カ所以上、Microcystic type が多いとされる。Simone ら<sup>(11)</sup>によると舌リンパ管奇形は他の頭頸部に比べて再発が多く 28 例中 12 例(48%)であった。この一因として舌では口腔底など他部位に進展している症例が多いことや Microcystic type が多かった (70%) ことが影響している可能性が示唆されている。

外科的切除のみを行っている 2 例のうち舌中央部切除を行った 1 例では 1 年以上の経過で術後再増大なしとしている<sup>(2)</sup>が、辺縁切除を行った 1 例は合計 3 回繰り返し切除術を行っていた<sup>(3)</sup>。繰り返し切除した症例でも最終切除後は期間不明ながら再増大していない。

### 【まとめ】

「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?」という CQ を考察するにあたり、外科切除を行うことによる治療効果 response (切除率 resectability、症状 symptom、機能的予後 function、整容性の改善 cosmetics)、合併症 complication、再発率 recurrence という視点から分析を行ったが、ほとんどの論文が症例集積や症例報告であった。外科切除により病変の縮小は有効であるとするものが多い。一方で、病変のサイズが大きい、舌以外に占拠している、Microcystic type であるものは、複数回の手術を要したり、硬化療法やレーザー治療を手術と組み合わせるといった方法が行われていたが、再発率が上昇する傾向も見られた。症状や機能的予後、整容性などにおいて、いくつか言及した論文があったものの、舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する外科切除の一般論を述べるのには不十分であった。外科切除特有の合併症として、顔面神経や迷走神経など重要臓器の損傷、唾液漏、縫合不全、皮弁壊死など重篤な障害をきたす可能性があり、この点には留意する必要がある。以上を踏まえると舌におけるリンパ管奇形(リンパ管腫)に対する外科的切除の適応について、現段階では基準を設けて治療適応を決定することは困難である。そのため、本 CQ の硬化療法の有用性の検討には今後 RCT などのデザインでの検証が必要と思われた。

### 文献

1. Catalfamo L, Nava C, Lombardo G, Iudicello V, Siniscalchi EN, Saverio de PF. Tongue lymphangioma in adult. *J Craniofac Surg.* 2012;23(6):1920-2.
2. 馬越 誠之, 岡宗, 重松 久夫, 鈴木 正二, 草間 薫, 坂下 英明. 舌に発生した血管リンパ管腫の 1 例. *日本口腔診断学会雑誌.* 2003;16(2):250-2.
3. 扇内 博子, 山卓, 山村 崇之, 桑澤 隆補, 扇内 秀樹. 長期経過をたどった舌口底リンパ管腫の 1 例. *小児口腔外科.* 2003;13(1):17-20.
4. Chakravarti A, Bhargava R. Lymphangioma circumscriptum of the tongue in children: successful treatment using intralesional bleomycin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(8):1367-9.
5. Wiegand S EB, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, Mandic R, Werner Microcystic lymphatic malformations of the tongue diagnosis classification and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(10):976-83.
6. Hong JP LM, Kim EK, Seo Giant lymphangioma of the tongue. *J Craniofac Surg.* 2009;20(1):252-4.
7. Azizkhan RG, Rutter MJ, Cotton RT, Lim LH, Cohen AP, Mason JL. Lymphatic malformations of the tongue base. *J Pediatr Surg.* 2006;41(7):1279-84.

8. Rowley H P-AA, Burrows PE, Rahbar. Management of a giant lymphatic malformation of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(2):190-4.
9. Roy S, Reyes S, Smith LP. Bipolar radiofrequency plasma ablation (Coblation) of lymphatic malformations of the tongue. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(2):289-93.
10. Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao YF. Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(3):338-44.
11. Simone JB LA, Derek R, Martin J, Benjamin E. 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.
12. Ogawa-Ochiai K, Sekiya N, Kasahara Y, Chino A, Ueda K, Kimata Y, et al. A case of mediastinal lymphangioma successfully treated with Kampo medicine. *J Altern Complement Med.* 2011;17(6):563-5.

## CQ4. 新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科介入は有効か？

### 【文献検索とスクリーニング】

本 CQ に対して(乳び胸/TH or 乳糜胸/TA) and (CK=新生児 or 新生児/AL) and (DT=1980:2014) and PT= 会議録 除く and CK= ヒト、("chylous pleural effusion"[TIAB] OR "chylothorax"[TW]) AND surgery[TW] AND (Infant[MH] OR infant[TIAB] OR infantile[TIAB] OR neonatal[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])、("chylous pleural effusion":ti,ab,kw or "chylothorax":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 98 篇、欧文 264 篇 (PubMed\_262 篇、Cochrane\_2 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、8 篇の邦文、9 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。外科治療を検討項目とした Randomized controlled study は認めず、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、新生児期の乳び胸水に対する外科治療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。

治療効果 response

合併症 complication

これらの視点での乳び胸水に対する有効性に関する記述内容をまとめた。

新生児期の乳び胸に対する外科治療は、MCT ミルクでの栄養療法や完全静脈栄養、オクトレオチド投与などの内科的治療に加え、胸腔ドレナージを施行しても治療効果が不十分である症例において施行されている。

今回の文献検索において用いられた外科的介入方法は、OK-432 投与、フィブリン胸腔内注入、ポピドンヨード投与による胸膜癒着療法などのほかに胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどがあり、胎児期から指摘されているものでは胸腔羊水腔シャントを施行された症例も認められた。また、開胸による胸管結紮に加え、胸腔鏡下での胸管結紮、フィブリン胸腔内塗布などの低侵襲治療を施行された症例が報告されている。

外科治療にすすむ前段階に行われた治療、期間は一定ではない。また、外科手術後に発生した乳び胸水と先天的な乳び胸症例があり、有効性を判定する上で、多様な背景を持つことを考慮する必要がある。

治療効果 response

外科治療を行うことで、乳び胸水の消失、呼吸器症状の改善、人工呼吸器からの離脱が可能となり、再発を認めないこともポイントと考えられた。胸部外科手術後の乳び胸水はドレナージのみで改善したとの報告を認めた。Cleveland K らは TPN、オクトレオチド、利尿

剤投与などの保存的療法を最大とし、反応不良例の内、保存加療を続けた群 5 例では死亡率 80%、手術加療を追加した 4 例は死亡率 0%と、死亡率の減少に手術加療が寄与していると述べている<sup>4)</sup>。Buttiker らが示したガイドラインでは TPN などの保存療法は 3 週間程度続ける価値はあるが、それ以上は栄養障害や易感染、肝障害などのリスクもあり続けるべきでないとしているが、加地らは外科的治療の有効性や成功率が不明であるだけに、保存療法の治療期間を明確に設けることは困難と述べている<sup>\*)</sup>。

#### 合併症 complication

硬化剤による合併症として、OK-432 投与による発熱、炎症反応上昇のほか、肺膿瘍、肋間神経損傷によると思われる一過性の上腹部弛緩、突出をみとめた症例の報告が認められた。また、胸腔腹腔シャント術を行った症例において腹腔側からの乳びの漏出を認めているが、致死的合併症などの報告が認められなかった。

#### 【まとめ】

「新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科介入は有効か？」という CQ を考察するにあたり、治療効果、合併症 という視点から分析を行ったが、エビデンスの高い論文は見つからなかった。ほとんどの症例で保存的加療での治療効果が得られない場合外科治療の適応とされており、その保存的加療の期間について検討された論文はなく、他の治療法との比較は不可能であった。新生児期における乳び胸水に対する外科的介入の適応について、より積極的な介入を推奨することは今回の検討では困難である。そのため、本 CQ の外科的介入の有用性の検討には今後 RCT などのデザインでの検証が必要と思われた。

#### 文献

1	加地 真理子, 坂内 優子, 吉井 啓介, 関 亜希子, 谷 諭美, 岸 崇之, 世川 修, 大澤 眞木子	内科的治療が奏功せず外科的治療を必要とした生後 2 ヶ月の乳糜胸の 1 例	東京女子医科大学雑誌	2013	83( 臨増)	E366-E370
2	鈿持 孝博, 武田 義隆, 中村 久里子, 立石 格	OK-432 による早期の胸膜癒着療法が奏効した先天性乳び胸の 1 例	日本周産期・新生児医学会雑誌	2013	48(4)	945-950
3	谷 岳人, 奥山 宏臣, 窪田 昭男, 川原 央好	低出生体重児の先天性乳糜胸に対して胸腔鏡下胸管結紮術を施行した 1 例	日本小児外科学会雑誌	2011	47(5)	844-847
4	Vasu V, Ude C, Shah V, Lim E, Bush	Novel surgical technique for insertion of pleuroperitoneal shunts for bilateral chylous effusions in Ex preterm infant at term corrected age.	Pediatr Pulmonol	2010	45(8)	840-3
5	Cleveland K, Zook D, Harvey K, Woods	Massive chylothorax in small babies.	J Pediatr Surg	2009	44(3)	546-50
6	Miura K, Yoshizawa K, Tamaki M, Okumura K, Okada	[Congenital chylothorax treated with video-assisted	Kyobu Geka	2008	61(13)	1149-51

		thoracic surgery].				
7	Altuncu E, Akman I, Kiyan G, Ersu R, Yurdakul Z, Bilgen H, Ozdogan T, Ozek	Report of three cases: congenital chylothorax and treatment modalities.	Turk J Pediatr	2007	49(4)	418-21
8	Rocha G, Fernandes P, Rocha P, Quintas C, Martins T, Proenca	Pleural effusions in the neonate.	Acta Paediatr	2006	95(7)	791-8
9	Brissaud O, Desfrere L, Mohsen R, Fayon M, Demarquez	Congenital idiopathic chylothorax in neonates: chemical pleurodesis with povidone-iodine (Betadine).	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed	2003	88(6)	F531-3
10	雨海 照祥, 中村 博史, 金子 道夫, 杉浦 正俊, 濱田 洋実	【乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫】 新生児乳糜胸に対する胸腔-腹腔シャントの意義と問題点	小児外科	2001	33(2)	201-207
*	Buttiker V	Chylothorax in Children: Guidelines for Diagnosis and Management.	Chest	1999	116	682-687

## 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?

### 【文献検索とスクリーニング】

本 CQ に対して(リンパ管腫症/TA or リンパ管症/TA or 骨溶解-本態性/TH or ゴーハム/TA or 骨溶解/TA) and (乳び胸/AL or 乳糜胸/TA or 心膜液貯留/TH or 心のう液貯留/TA or 心嚢液貯留/TA or 液体貯留/TA or 心嚢浸出液/TA or 心嚢水腫/TA or 心膜水腫/TA or 乳び心膜/TA or 乳糜心膜/TA or 気道疾患/TH or 呼吸/TA or 換気/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] OR "Osteolysis, Essential"[MH] OR gorham[TIAB]) AND ("Respiratory Tract Diseases"[MH] OR hydropericardium[TIAB] OR chylopericardium[TIAB] OR chylothorax[TW] OR "Respiration Disorders"[MH] OR respiratory[TW]) AND "Humans"[MH] AND "1980"[PDAT] : "2014"[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA])、("chylous pleural effusion":ti,ab,kw or "chylothorax":ti,ab,kw or "hydropericardium":ti,ab,kw or "chylopericardium":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("respiration":ti,ab,kw or "respiratory":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and ("lymphangioma":ti,ab,kw or "lymphatic malformations":ti,ab,kw or "osteolysis":ti,ab,kw or "gorham":ti,ab,kw or "lymphatic vessel":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and (Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials)の検索式により、邦文～篇、欧文～篇の文献が検索された。

現状でなされている治療の報告は、単例の症例報告がほとんどであった。治療効果の評価方法においても統一されたものはなく、有効率も論文間での比較は困難である。またコホート研究や無作為比較試験が行われた治療法はなく、その有効性について高いエビデンスがないのが現状である。また薬物療法は科学的に効果が証明されている報告はない。しかしながら、稀な疾患であることも考慮し評価対象文献についてまとめる。

評価対象文献内での治療法は、局所病変に対する外科的切除、胸腔穿刺、胸膜剥皮術、胸膜癒着術、胸管結紮術、胸腔腹腔シャント、放射線治療、栄養療法として高カロリー輸液、中鎖脂肪酸食、高タンパク食、内科療法としてインターフェロン、プロプラノロール、抗癌剤(ビンクリスチンなど)、ビスフォスフォネート、オクトレオチド、ステロイド、シロリムスなどであった。多くの報告がこれらを組み合わせて治療していた。

ほとんどの症例で胸水貯留に対し、胸腔穿刺が行われていたが、そのみで治癒した報告は無かった。胸水に対する外科的治療としては胸膜剥皮術、胸膜癒着術、胸管結紮術が多く行われており、胸膜剥皮術は 8 例に使用して 4 例、胸管結紮術は 12 例に使用して 5 例、胸膜癒着術は 11 例に使用して 8 例に有効性を認めた。癒着術には OK-432 を用いた報告が最も多かった。心嚢液貯留に対する外科的治療は心膜切除、心膜開窓術が行われていた。これらによって局所コントロールが可能となった場合は、著しい効果を示していた。放射線治療は 13 例に使用して 5 例に効果が見られた。照射量は 9～40Gy とかなり幅がみられたが、効果を認めた症例は 30～40Gy と高用量であった。栄養療法については効果が見られた報告はほとんどなかった。内科療法ではインターフェロンを使用した症例報告が最も多く、12 例に使用して 7 例に効果が見られ、著明な効果を認めた症例報告も散見された。そのほかの薬剤はそれぞれ数例ずつの報告のみであり、効果もまちまちであった。