

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」

平成28年度末に発行予定のガイドラインである。

作成にあたり、リンパ管疾患について以下の3班がそれぞれ、体表・軟部病変、腹部病変、頸部・胸部病変を担当して作成された。

現在ガイドラインの最終化作業中である。

担当チーム

平成26-28年度難治性疾患政策研究事業の研究課題

「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」三村班

「小児期からの稀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」田口班

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」臼井班
によりさくせい

以下に臼井班作成部分を記す。

CQ29 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？

【推奨文】 マクロシスティックタイプでは硬化療法、ミクロシスティックタイプでは外科的切除が有効であるが合併症率が比較的高いため、個々の状況により治療法を選択すべきである。

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

解説

【推奨作成の経過】

リンパ管奇形(リンパ管腫)の中でも気道狭窄を生じる部位にあるものは、生命に危険を及ぼすものである。縦隔内にて物理的に気管や気管支を圧迫し気道狭窄をきたしたり、縦隔病変が大きく張り出して胸郭内を占めるため胸腔が狭くなるなどして、呼吸障害を生ずる。

このような場合には積極的かつ有効な治療が必要であるが、病変と周囲の心大血管や横隔神経、胸管などの重要臓器との関係から慎重に治療法が選択されねばならない。しかしながら、臨床の場においては判断に難渋することが多い。

そのため、「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 を挙げ、外科的切除、硬化療法等の治療につき、合併症のリスクや予後等について現時点での知見をまとめた。

<文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 134 篇、欧文 227 篇 (PubMed 226 篇、Cochrane 1 篇) の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 5 篇の邦文、16 篇の欧文の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その中にシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であり、それぞれの症

例集積における結果、考察を統合した。

< 観察研究（症例集積）の評価 >

文献スクリーニングにより、縦隔内のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する治療は以下の手段が認められた。

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（漢方薬の越婢加朮湯、黄耆建中湯）、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 OK-432 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。

検討結果

Simone ら¹⁾は頭頸部のリンパ管奇形（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 例に手術による合併症を生じ、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が、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。

Park ら²⁾は 12 例の縦隔のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対し外科的切除をしたと報告している。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 回の再発を認めたが、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。

Smith ら³⁾は縦隔の 16 例に対して OK-432 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、マクロシスティックタイプでは有効例（完全またはほぼ完全寛解）が 94%、混合型では 63%、ミクロシスティックタイプでは 0% であったと報告しており、マクロシスティックな病変に対しては OK-432 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 OK-432 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。

制限事項

気道狭窄を期待している縦隔病変に対して有効な治療効果を直接的に分析している論文はなく、縦隔病変に対して有効な治療効果を示した症例を報告しているものが多くを占めていたため、報告の中で本 CQ に相当する事項を抽出するにとどまった。

<まとめ>

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）に対する効果的な治療について、エビデンスレベルの高い文献は存在しなかった。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たが、その有効性や安全性について客観的、具体的な数値を提示することは困難であった。しかし、その中では、マクロシスティックな病変に対しては OK-432 局注への治療反応性が良いこと、外科的切除による合併症が比較的起こりやすいことは注目すべきである。

以上より、マクロシスティックな病変に対しては OK-432 局注などの硬化療法を考慮し、硬化療法が技術的に困難な病変やミクロシスティック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ことが必要である。というのが提示できる治療法と考えられる。このため、現時点では、「マクロシスティックタイプでは硬化療法、ミクロシスティックタイプでは外科的切除が有効であるが合併症率が比較的高いため、個々の状況により治療法を選択すべきである。」と提案することとした。

【引用文献】

- 1 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):270-276

- 2 Park JG, Aubry MC, Godfrey JA, Midthun DE. Mediastinal lymphangioma: Mayo Clinic experience of 25 cases. *Mayo Clin Proc* 2006, 81(9):1197-1203
- 3 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

CQ30 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？

【推奨文】 気道周囲のリンパ管奇形(リンパ管腫)では、乳児期から呼吸障害をきたすリスクがあるが硬化療法による気道狭窄が増悪しやすい。特に気道狭窄リスクが高いと判断されるときや症状が出現したときは、気道確保を含めた十分な準備のうえで硬化療法を行うことを提案する。

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

解説

【推奨作成の経過】

頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)は露出部にあることより整容性の問題が大きいが、重症例では特に気道狭窄の問題が重要となる。

主要な治療法の一つである硬化療法は嚢胞状の症例に対しては概ね有効であるが、治療後には患部の腫脹が見込まれるため、新生児期には気道狭窄症状出現や増悪が懸念される。上気道は新生児期から成長するに従い、脆弱性は改善し物理的に広くなるため気道狭窄症状を起こしにくくなる傾向を認めるため、乳児期に気道狭窄症状を呈さない症例に対してどのように治療を進めるかについては、判断に苦慮することがある。

そのため「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 を挙げ検討することとした。

<文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 86 篇、欧文 135 篇 (PubMed 130 篇、Cochrane 5 篇) の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 6 篇の邦文、20 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。

< 観察研究 (症例集積) の評価 >

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文献の評価は、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、整容性 cosmetics)、合併症 complication を視点として行った。

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、頸部気道周囲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 を考察するにあたりこれら検討事項については除外した。

検討結果

治療効果 response

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

Adams らの SR では 277 例の検討で死亡率は 4.7%であった¹⁾。本 SR の検討対象は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)であり、気道周囲病変のみが検討されたものではなく、また、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、この疾患の乳児期のリスクを示すデータといえる。

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。

Ravindranathan H²⁾によると頸部～顔面のリンパ管奇形(リンパ管腫)5例(生後4ヶ月～19ヶ月)全例に対してOK-432(2例ではfibrovein添加)による硬化療法を施行し、good:1例(20%)(嚢胞状)、partial:1例(20%)(海綿状)、poor:3例(60%)(海綿状2例(気管切開へ)、嚢胞状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 M³⁾の頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)8例に関する報告では、いずれにも硬化療法(ドキシサイクリン)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(リンパ管腫)の病型は不明である。

小河⁴⁾は、頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)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例は嚢胞状、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 AM⁵⁾は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)17例(嚢胞状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%)(嚢胞状6例、混合型1例)、縮小率75～89%が4例(23.5%)(嚢胞状2例、混合型2例)、縮小率51～74%が4例(23.5%)(嚢胞状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 D⁶⁾は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)11例(嚢胞状7例、混合型4例。2生後～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、嚢胞状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

Ravindranathan H²⁾によると頸部～顔面のリンパ管奇形(リンパ管腫)5例(生後4ヶ月～19ヶ月)全例に対してOK-432(2例ではfibrovein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%) (嚢胞状 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³⁾の頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)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、腫瘤や腫脹(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(リンパ管腫)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⁷⁾は、生後 3 ヶ月時初診の嚢胞状の頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)症例で、生後 10 ヶ月時に上気道炎を契機に頸部リンパ管奇形(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、腫瘤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瘤の縮小が確認され、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⁸⁾は出生前診断の頸部巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)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⁶⁾は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)11 例(嚢胞状 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. 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状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^{4),9)-18)}、局所の腫

脹^{9),11),14),15),17),18)}や疼痛^{4),9),14),17)-20)}、嚢胞内出血^{9),11),15),19)}、感染^{1),9)-11),13,19)-21)}、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^{2),4),9)-13)}、神経麻痺^{1),9),10),13),19)}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¹⁾の頭頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)に関するシステマティックレビューによると、頭頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)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。

小河ら⁴⁾は1歳5ヶ月の頸部嚢胞状リンパ管奇形(リンパ管腫)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。

工藤ら¹⁶⁾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。留守ら²²⁾も小河ら⁴⁾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としている。

一方、無治療で経過観察された頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)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¹⁶⁾が報告している。また、有本ら⁷⁾も、生後3ヶ月時初診の嚢胞状の頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)症例で、生後10ヶ月時に上気道炎を契機に頸部リンパ管奇形(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⁵⁾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。エタノール局注による治療で永続的な声帯麻痺²³⁾、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²⁴⁾、プレオマイシン治療後に肺合併症による死亡例^{25),26)}、プレオマイシンによる白血球減少¹⁵⁾の報告がある。

制限事項

頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）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から顔面や全身の他の領域を含んで検討されているか、嚢胞状や混合型といった性状の異なるリンパ管奇形（リンパ管腫）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。

<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、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（リンパ管腫）による呼吸障害等のリスクを述べた文献も散見され、リスクが高い場合や症状が出現した場合には乳児期においても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状と比較して、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。以上より推奨を「気道周囲のリンパ管奇形(リンパ管腫)では、乳児期から呼吸障害をきたすリスクがあるが硬化療法による気道狭窄が増悪しやすい。特に気道狭窄リスクが高いと判断されるときや症状が出現したときは、気道確保を含めた十分な準備のうえで硬化療法を行うことを提案する。」とする。

【引用文献】

1. Adams MT, Saltzman B, Perkins JA. Head and neck lymphatic malformation treatment: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012, 147(4):627-639
2. Ravindranathan H, Gillis J, Lord DJ. Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *Pediatr Crit Care Med* 2008, 9(3):304-309
3. Leung M, Leung L, Fung D, Poon WL, Liu C, Chung K, Tang P, Tse S, Fan TW, Chao N, Liu K. Management of the low-flow head and neck vascular malformations in children: the sclerotherapy protocol. *Eur J Pediatr Surg* 2014, 24(1):97-101
4. 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
5. Cahill AM, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N, Hedrick H, Jacobs I, Low D. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg* 2011, 46(11):2083-2095
6. Nehra D, Jacobson L, Barnes P, Mallory B, Albanese CT, Sylvester KG. Doxycycline sclerotherapy as primary treatment of head and neck lymphatic malformations in children. *J Pediatr Surg* 2008, 43(3):451-460
7. 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
8. Kitagawa H, Kawase H, Wakisaka M, Satou Y, Satou H, Furuta S, Nakada K. Six cases of children with a benign cervical tumor who required tracheostomy. *Pediatr Surg Int* 2004, 20(1):51-54
9. 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
10. 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
11. Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, Kelley P, Georgeson K, Smith RJ. Treatment of lymphangiomas with OK-432

- (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 128(10):1137-1144
12. Desir A, Ghaye B, Duysinx B, Dondelinger FE. Percutaneous sclerotherapy of a giant mediastinal lymphangioma. *Eur Respir J* 2008, 32(3):804-806
 13. Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka A. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg* 2007, 42(2):386-389
 14. Kim DW. OK-432 sclerotherapy of lymphatic malformation in the head and neck: factors related to outcome. *Pediatr Radiol* 2014, 44(7):857-862
 15. Niramis R, Watanatittan S, Rattanasuwan T. Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients. *Eur J Pediatr Surg* 2010, 20(3):178-182
 16. 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
 17. Kim MG, Kim SG, Lee JH, Eun YG, Yeo SG. The therapeutic effect of OK-432 (picibanil) sclerotherapy for benign neck cysts. *Laryngoscope* 2008, 118(12):2177-2181
 18. Baskota DK, Singh BB, Sinha BK. OK-432: an effective sclerosing agent for the treatment of lymphangiomas of head and neck. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2007, 5(3):312-317
 19. Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge JM. 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1999, 34(7):1164-1168
 20. Jamal N, Ahmed S, Miller T, Bent J, Brook A, Parikh S, Ankola A. 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):1127-1131
 21. Shiels WE 2nd, Kang DR, Murakami JW, Hogan MJ, Wiet GJ. Percutaneous treatment of lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009, 141(2):219-224
 22. 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

23. Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS, Azizkhan RG. Noninterventional treatment of selected head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg* 2008, 43(5):869-873
24. Hogeling M, Adams S, Law J, Wargon O. Lymphatic malformations: clinical course and management in 64 cases. *Australas J Dermatol* 2011, 52(3):186-190
25. Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008, 138(4):418-424
26. Kim KH, Sung MW, Roh JL, Han MH. Sclerotherapy for congenital lesions in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, 131(3):307-316

CQ31 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？

【推奨文】 病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。ただし、全摘は困難であることが多く、合併症や再発の可能性も考慮して、慎重に判断することが求められる。

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

解説

【推奨作成の経過】

舌はリンパ管奇形（リンパ管腫）の好発部位のひとつであるが、舌だけにとどまらず頸部に広汎に分布することも多い。舌は腫脹により口腔から突出や、出血などの整容性の問題を生じるが、容易に口咽頭腔を占拠し、閉口障害、発語困難、呼吸障害や経口摂取障害などの機能障害を生じうる。形成外科、口腔外科、耳鼻咽喉科、小児外科など診療科が治療を担当している。治療としては切除術や硬化療法が行われるが、舌内の病変の分布、他の部位への広がりや嚢胞成分の程度、血管分布などの個々の症例の状態や、各治療法の合併症や再発のリスクなどの一般情報を加えて総合的に考える必要がある。

そのため、「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 を挙げ、現時点での特に舌部分切除による病変の切除術の有効性につき知見をまとめた。

<文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 29 篇、欧文 76 篇（PubMed 75 篇、Cochrane 1 篇）の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 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。結果として、本 CQ の検討においては、このコホート研究および

それぞれの症例集積の結果、考察を統合した。

< 観察研究（症例集積）の評価 >

舌リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する切除術の有効性に関する評価は、治療効果 response として病変の切除率 resectability、症状 symptom、機能性 function、整容性 cosmetics、また合併症 complication、再発率 recurrence の視点に基づいて行った。

検討結果

治療効果 response

A. 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。Catalfamo¹⁾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 ら¹¹⁾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^{2,3)}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⁸⁾。

舌の症例のみを集めた報告ではなかったものの、Lei ら¹⁰⁾は頭頸部 89 例中 73 例（82%）で Excellent、16 例（18%）で 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⁴⁾⁻⁷⁾が散見された。Wiegand ら⁵⁾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報告^{10),11)}に矛盾しない結果であった。

B. 症状 symptom

腫瘍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¹²⁾などが報告されている。Roy ら⁹⁾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。

C 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瘍では呼吸障害、嚥下障害、会話困難をきたす。Azizkhan ら⁷⁾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。

D 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 ら⁷⁾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

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。

再発率 recurrence

臨床上治療を要する再燃はみられないという術後評価が散見された。Lei ZM ら¹⁰⁾はより詳しく報告しており、89 例中 21 例 (23.6%) で再発を来とし、1 歳以下、口腔・顔面、病変部位が 3 カ所以上、マイクロシスティックタイプが多いとされる。Simone ら¹¹⁾によると舌リンパ管奇形 (リンパ管腫) 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マイクロシスティックタイプが

多かった(70%)ことが要因として示唆されている。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²⁾が、辺縁切除を行った1例は合計3回繰り返して切除術を行っていた³⁾。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。

制限事項

文献により、他の治療が併用されているもの⁴⁾⁻⁹⁾、病変部位が頸部など他部位を含んでいるもの¹⁰⁾や病変のタイプ(マクロシスティックタイプ、ミクロシスティックタイプ)が不明のものもあり対象の基準は一定でないこと、また再発の定義や時期なども一定でないことは、切除の有効性の評価において考慮しなければならない。

<まとめ>

舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)の外科的切除は病変の縮小に有効であるとする文献は多い。一方で、大きな病変、舌以外への進展、病型がミクロシスティックタイプであることなどは、複数回の切除、硬化療法やレーザー治療併用などを要し、再発率が上昇する傾向が見られた。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、エビデンスレベルの高いものはなく、外科切除の有効性の一般論を述べるのには不十分であった。

このため、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有効性については、「病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。ただし病変の分布により全摘除は困難であることが多く、合併症や再発の可能性も考慮して、慎重に適応を判断することが求められる。病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。」との推奨文とした。

【引用文献】

- 1, Catalfamo L, Nava C, Lombardo G, Iudicello V, Siniscalchi EN, Saverio de PF. Tongue lymphangioma in adult. J Craniofac Surg 2012, 23(6):1920-1922
- 2, 馬越 誠之, 岡田 宗久, 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):250-252
- 3, 扇内 博子, 山崎 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):1367-1369
 - 5, Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, Mandic R, Werner JA. Microcystic lymphatic malformations of the tongue diagnosis classification and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009, 135(10):976-983
 - 6, Hong JP, Lee MY, Kim EK, Seo DH. Giant lymphangioma of the tongue. *J Craniofac Surg* 2009, 20(1):252-254
 - 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):1279-1284
 - 8, Rowley H, Perez-Atayde A, Burrows PE, Rahbar R. Management of a giant lymphatic malformation of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 128(2):190-194
 - 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):289-293
 - 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):338-344
 - 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):270-276
 - 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):563-565

CQ32 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？

【推奨文】 保存的療法が無効な乳び胸水に対して胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的介入は有効なことがある。

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

解説

【推奨作成の経過】

新生児期に認められる原発性の乳び胸水は難治性であることが多く、救命できないことも少なくない。胸水貯留による呼吸不全に対しては胸腔ドレナージが行われるが、その後乳び胸水の軽快まで新生児科医を中心として栄養療法、ステロイド、オクトレオチド療法などの保存的療法が行われる。

しかしこれらの治療で軽快しない難治例に対しては胸管結紮、胸膜癒着術等の物理的な外科的介入が行われることもあるが、その効果については十分なコンセンサスが得られてはいない。どのタイミングで外科的介入を行うべきか、またこの病態に対して積極的な外科的介入は有効なのかどうかなどについて検討するため、「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 を挙げ、現時点での知見をまとめた。

<文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 98 篇、欧文 264 篇 (PubMed_262 篇、Cochrane_2 篇) の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 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。その中に外科的治療を検討項目としたシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、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それぞれの症例集積における結果、考

察を統合した。

< 観察研究（症例集積）の評価 >

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文献の評価は、治療効果 response、合併症 complication を視点として行った。

検討結果

治療効果 response

新生児期の乳び胸に対する外科治療は、MCT（Middle Chain Triglyceride）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挙げ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。

外科治療を受けた症例で、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った症例が報告されている^{1),2)}。また、再発、再燃を認めていないこともポイントと考えられた¹⁾⁻⁴⁾。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⁵⁾は Total Parenteral Nutrition（完全静脈栄養：以下 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。Buttiker ら⁶⁾が示した小児乳び胸治療のガイドラインでは 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。

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、突出を認めた症例の報告があった。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、致命的合併症などの報告はなかった。

制限事項

報告されている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に外科治療が行われていた。したがって、本 CQ における検討結果は保存的加療が行われた状態での外科的治療の有効性を検討したデータであることが前提である。

<まとめ>

新生児期の乳び胸水に対する積極的な外科介入の有効性に関して、治療効果、合併症という視点から文献の検討を行ったが、エビデンスレベルの高い客観的な研究はみられなかった。報告されている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に外科治療が行われていた。したがって、外科治療と他の治療法との比較は困難であり、外科治療前の保存的加療の期間についても十分検討されたとはいえない。しかしながら 3 週間を保存的治療の 1 つの区切りとしてそれ以降の外科的介入を提案している文献があった。

以上より、新生児期における乳び胸水に対する外科的介入は、有効である場合もあるが、現時点では他の治療法で改善しない際に検討されるべき治療法という位置づけとし、「保存的療法が無効な乳び胸水に対して胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的介入は有効なことがある。」を推奨文とした。

【引用文献】

- 1, 鈺持 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

- 2, 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
- 3, Miura K, Yoshizawa K, Tamaki M, Okumura K, Okada M. [Congenital chylothorax treated with video-assisted thoracic surgery.] Kyobu Geka 2008, 61(13):1149-1151
- 4, 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
- 5, Cleveland K, Zook D, Harvey K, Woods RK. Massive chylothorax in small babies. J Pediatr Surg 2009, 44(3):546-550
- 6, Buttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in Children: Guidelines for Diagnosis and Management. Chest 1999, 116(3):682-687

CQ33 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ラム病に対して有効な治療法は何か？

【推奨文】 外科的治療の他、硬化療法、放射線治療、栄養療法、薬物療法などの治療がなされているが、現時点で単独でエビデンスレベルの高い有効な治療法は存在しない。個々の症状に応じて合併症、副作用を考慮して選択すべきである。

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

解説

【推奨作成の経過】

全身に多彩な症状を起こす難治性疾患であり診断も難しいリンパ管腫症・ゴーラム病は、胸部に病変が存在する場合に特に致死率が高いことが平成 25 年度までに行われた厚労科研研究班調査（小関班）にて明らかとなった。

多彩な胸部病変のうち治療を要する病態である乳び胸水・心嚢液はしばしば難治性であり、時に致死的となる。稀少疾患であるため極めて情報が少ない中で、慢性症例の外来での管理、重症例に対する集中治療が行われているが、世界的に症例報告が蓄積されつつある。

現時点では、この難治性疾患に対する根治的治療法は知られていないが、臨床的重要な課題である有効な治療法は何であるのかについて知見をまとめるため、「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ラム病に対して有効な治療法は何か？」という CQ を挙げた。

<文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 208 篇、欧文 617 篇（PubMed 598 篇、Cochrane 19 篇）の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 2 編の邦文、25 編の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その中にシステ

マテックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものではなく、すべての論文が1~2例の症例報告であった。したがって本CQの検討は、エビデンスは乏しいが、推奨文を作成するのに有用と判断された症例集積の結果や考察を統合して行った。

< 観察研究（症例集積）の評価 >

難治性のリンパ管腫症・ゴーラム病に対する各治療法について、生命予後、画像所見の改善の有無、症状の改善の有無、気道狭窄の改善の有無、病変の増大、縮小、治療による合併症の有無、再発、再燃、を有効性の指標として評価した。

対象症例について

乳び胸水、心嚢液貯留の原因は、主に縦隔や胸膜などに浸潤したリンパ管組織病変からのリンパ漏であり、肋骨や脊椎骨の骨溶解病変からのリンパ漏も見られた。呼吸障害の原因は、胸水、乳び胸水、心嚢液貯留や縦隔、肺への直接浸潤であった。

検討結果

乳び胸水に対する外科的治療としては、胸腔穿刺、胸腔ドレナージ、胸管結紮術、胸膜剥皮術などが行われており、局所病変に対しては外科的切除が行われていた。ほとんどの症例で胸腔穿刺、胸腔ドレナージが行われていたが、乳び漏出の改善はなかった。合併症として、循環血液量減少性ショックになり、輸血、カテコラミンの投与を要したり、喪失したアルブミン、免疫グロブリン、凝固因子の補充を必要とした症例があった¹⁾⁻³⁾。胸管結紮術症例³⁾⁻¹⁴⁾で乳び胸水改善例はあったが、いずれも他の外科的治療や放射線治療と組み合わせて行われていた^{6),8),14)}。また呼吸障害が改善したものが1例あった¹²⁾。胸管結紮術の合併症として、脾腫とリンパ漏出症¹¹⁾、左胸水貯留^{3),11)}があった。胸膜剥皮術^{1),2),7),9)-11),14),15)}により乳び胸水が著明に改善した症例^{1),11),14)}も他の外科的治療や硬化療法と組み合わせて行われ、合併症の記載はなかった。脾摘を含めた局所病変の外科的切除症例^{2),3),6),11),14),16)-18)}中、乳び胸水が著明に改善したものは認められたが^{2,6,11,14)}、ほとんどは他の外科的治療と組み合わせて行われていた。合併症として出血があった¹⁶⁾。その他、胸腔腹腔シャント術⁹⁾や肺移植²²⁾が行われ

ており、肺移植の症例は呼吸障害の改善を認めた。

心嚢液貯留に対する外科的治療は、心嚢穿刺が行われており^{2),19)-21)}、心嚢穿刺で心嚢液貯留のコントロールがつかない場合は、心膜開窓術^{2),21)}が行われていた。合併症の記載はなかった。

硬化療法として OK-432、タルク、ミノサイクリンを用いた胸膜癒着術が行われていた^{1),3)-5),10),14),17),21),23),24)}。単独著効例、胸膜剥皮術などの外科的治療や局所放射線治療を併用による改善例いずれも報告があった。硬化療法の合併症の記載はなかった。

乳び胸水や局所病変に対し、局所（腫瘍部位、胸管領域など）および胸部への放射線治療も報告があり^{5),6),8)-10),16)-18),20),21),24)-26)}、乳び胸水の著効例、呼吸症状の改善例を認めたが、その他の治療併用症例もあった。合併症として、放射線肺臓炎の報告があった²¹⁾。

栄養療法としては、絶食、高カロリー輸液や中鎖脂肪酸食（Medium Chain Triglyceride :MCT）が単独もしくは併用されていたが、乳び胸水の改善例はほとんどなかった^{1),2),4)-6),9),11),14),27)}。

乳び胸水に対する薬物療法としてはインターフェロン α 、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、低分子ヘパリンなどが用いられていた。インターフェロン α を使用した文献が最も多く^{1)-4),6),7),9),20),27)}、乳び胸が著明に改善した報告は 5 例あった。そのなかでプロプラノロールと組み合わせて使用したものが 1 例¹⁾、低分子ヘパリンや局所放射線治療（15Gy）と組み合わせて使用したものが 1 例⁶⁾あった。インターフェロン α による薬物療法の合併症として、発熱や嘔気と頭痛²⁷⁾、血小板減少と肝障害³⁾があった。ステロイド^{1),5),9),20)}やオクトレオチド^{1),3),4),6),9),11)}の単独使用で乳び胸水が改善したという報告はなかった。他の薬物療法はそれぞれ数例ずつの報告で、乳び胸水が改善していなかった。シロリムスによりリンパ管腫症の縦隔浸潤が縮小し呼吸障害が改善した報告が 1 例あり¹⁹⁾、合併症として高血圧が認められた。心嚢液貯留に対する薬物療法としては保存的治療として利尿剤が用いられていた⁶⁾。

制限事項

各治療の有効性を認めた症例も報告されているが、各治療法は併用されることも多く、現時点では各治療法の単独での有効性の評価は困難であった。

<まとめ>

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、症例報告を中心とした文献より有効な治療法を検討した。外科的治療を始め、硬化療法、放射線治療、栄養療法、薬物療法などの治療がなされているが、対象が稀少疾患であり症状の多様性もあるため、症例数の十分な、エビデンスレベルの高い研究が存在しなかった。各治療の有効性を認めた症例も報告されているが、各治療法は併用されることも多く、現時点では各治療法の有効性の評価は困難であった。シロリムス（mTOR 阻害剤のひとつ）はこの疾患に対する治療薬として期待されており、近年国内外で臨床試験が行われている。

実際の臨床現場では、本疾患は種々の薬物療法の適応症として保険収載されておらず、他の治療法の治療効果も不確定であるため、上述の治療法の推奨はできないが、「個々の症状に応じて合併症、副作用を考慮して選択するべきである。」と提案した。症例に応じて侵襲度、合併症、副作用等を考慮し、適切と判断された治療法を選択し対処していかねばならない。

【引用文献】

- 1, 芳賀 大樹, 問田 千晶, 六車 崇, 藤野 明浩. 集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の 2 例. 日本小児科学会雑誌 2013, 117(9):1483-1488
- 2, Chen YL, Lee CC, Yeh ML, Lee JS, Sung TC. Generalized lymphangiomatosis presenting as cardiomegaly. J Formos Med Assoc 2007, 106(3 Suppl):S10-4
- 3, Pflieger A, Schwinger W, Maier A, Tauss J, Popper HH, Zach MS. Gorham-Stout syndrome in a male adolescent-case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 2006, 28(4):231-233
- 4, Noda M, Endo C, Hoshikawa Y, Ishibashi N, Suzuki T, Okada Y, Kondo T. Successful management of intractable chylothorax in Gorham-Stout disease by awake thoracoscopic surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013, 61(6):356-358
- 5, Fukahori S, Tsuru T, Asagiri K, Nakamizo H, Asakawa T, Tanaka H, Tanaka Y,

- Akiba J, Yano H, Yagi M. Thoracic Lymphangiomas with Massive Chylothorax After a Tumor Biopsy and with Disseminated Intravenous Coagulation: Lymphoscintigraphy, an Alternative Minimally Invasive Imaging Technique: Report of a Case. *Surgery Today* 2011, 41(7):978-982
- 6, Brodzki N, Lansberg JK, Dictor M, Gyllstedt E, Ewers SB, Larsson MK, Eklund EA. A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr* 2011, 100(11):1448-1453
 - 7, Deveci M, Inan N, Corapcioglu F, Ekingen G. Gorham-Stout syndrome with chylothorax in a six-year-old boy. *Indian J Pediatr* 2011, 78(6):737-739
 - 8, Seok YK, Cho S, Lee E. Early surgical management of chylothorax complicated by Gorham's disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010, 58(8):492-493
 - 9, Kose M, Pekcan S, Dogru D, Akyuz C, Ozcelik U, Ozsurekci Y, Gulhan B, Demircin M, Kiper N. Gorham-Stout Syndrome with chylothorax: successful remission by interferon alpha-2b. *Pediatr Pulmonol* 2009, 44(6):613-615
 - 10, Boyle MJ, Alison P, Taylor G, Lightbourne BA. A case of Gorham's disease complicated by bilateral chylothorax. *Heart Lung Circ* 2008, 17(1):64-66
 - 11, Burgess S, Harris M, Dakin C, Borzi P, Ryan C. Cooper Successful management of lymphangiomas and chylothorax in a 7-month-old infant. *J Paediatr Child Health* 2006, 42(9):560-562
 - 12, Underwood J, Buckley J. Manning Gorham disease: an intraoperative case study. *AANA J* 2006, 74(1):45-48
 - 13, Fujii K, Kanno R, Suzuki H, Nakamura N, Gotoh M. Chylothorax associated with massive osteolysis (Gorham's syndrome). *Ann Thorac Surg* 2002, 73(6):1956-1957
 - 14, Chavanis N, Chaffanjon P, Frey G, Vottero G, Brichon PY. Chylothorax complicating Gorham's disease. *Ann Thorac Surg* 2001, 72(3):937-939
 - 15, Konez O, Vyas PK, Goyal M. Disseminated lymphangiomas presenting with massive chylothorax. *Pediatr Radiol* 2000, 30(1):35-37
 - 16, 森田 圭一, 福本 弘二, 光永 眞貴, 矢本 真也, 納所 洋, 三宅 啓, 金城 昌克, 漆原 直人. 呼吸困難および出血症状を来たし治療に難渋した胸部リンパ管腫症の1例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2013, 50(4):644-649

- 17, Kitami A, Suzuki T, Suzuki S, Usuda R, Kamio Y, Kadokura M. Gorham's Disease Complicated by Chyloma of the Chest Wall. *Jan J Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 54(7):311-313
- 18, Lee S, Finn L, Sze RW, Perkins JA, Sie KC. Gorham Stout syndrome (disappearing bone disease): two additional case reports and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129(12):1340-1343
- 19, Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. *Laryngoscope* 2011, 121(9):1851-1854
- 20, Tamay Z, Saribeyoglu E, Ones U, Anak S, Guler N, Bilgic B, Yilmazbayhan D, Gun F. Diffuse thoracic lymphangiomatosis with disseminated intravascular coagulation in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005, 27(12):685-687
- 21, Duffy BM, Manon R, Patel RR, Welsh JS. A case of Gorham's disease with chylothorax treated curatively with radiation therapy. *Clin Med Res* 2005, 3(2):83-86
- 22, Kinnier CV, Eu JP, Davis RD, Howell DN, Sheets J, Palmer SM. Successful bilateral lung transplantation for lymphangiomatosis. *Am J Transplant* 2008, 8(9):1946-1950
- 23, Huang SY, Lee YM, Tzeng ST, Su CP, Huang SF, Wu YK, Lan CC. Gorham syndrome with postoperative respiratory failure and requiring prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 2013, 58(11):e144-8
- 24, Lee WS, Kim SH, Kim I, Kim HK, Lee KS, Lee SY, Heo DS, Jang BS, Bang YJ, Kim NK. Chylothorax in Gorham's disease. *J Korean Med Sci* 2002, 17(6):826-829
- 25, Fontanesi J. Radiation therapy in the treatment of Gorham disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25(10):816-817
- 26, Yoo SY, Goo JM, Im JG. Mediastinal lymphangioma and chylothorax: thoracic involvement of Gorham's disease. *Korean J Radiol* 2002, 3(2):130-132
- 27, Timke C, Krause MF, Oppermann HC, Leuschner I, Claviez A. Interferon alpha 2b treatment in an eleven-year-old boy with disseminated lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48(1):108-111

