

特集 小児領域における非血管系 *Interventional Radiology* 最近の進歩

3. リンパ管腫に対する硬化療法： OK-432局注療法について

荻田修平

京都府立医科大学附属小児疾患研究施設 外科第1部門

OK-432 Therapy for Lymphangiomas

Shuhei Ogita

*Division of Surgery, Children's Research Hospital,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

Abstract

Intralesional injection of OK-432 (lyophilized incubation mixture of group A *Streptococcus pyogenes* of human origin) was found to lead total shrinkage of lymphangiomas with no serious side effects or cosmetic problems. Favorable result of OK-432 therapy was noted in more than 90 per cent of cystic lymphangiomas and in around 50 per cent of cavernous lymphangiomas, respectively. The side effects of OK-432 therapy are fever for 2 to 4 days and a local inflammatory reaction lasting 3 to 10 days. The local inflammation did not cause any damage to the overlying skin and did not lead to scar formation. OK-432 therapy is thought to be the treatment of first choice for lymphangiomas.

Key Words : Lymphangioma, OK-432, Sclerosing therapy

はじめに

リンパ管腫(Lymphangioma)はリンパ管の先天的な形成異常とされている。組織学的には、一層の内皮細胞で覆われた拡張したリンパ管腔(毛管～巨大嚢胞まで種々)とこれを満たすリンパ液(時に血液を混じる)、および拡張したリンパ管腔間を満たす間質組織より構成されている。

リンパ管腔の拡張の程度により、嚢胞状リンパ管腫(Cystic lymphangioma, Cystic hygroma, or Hygroma)、海綿状リンパ管腫(Cavernous lymphangioma)、単純性リンパ管腫(Lymphangioma simplex)の3つに

大別されている¹⁾。しかし、これらを区別する明確な診断基準は認められない。

嚢胞状リンパ管腫は頸部(75%)や腋窩(20%)に好発し、海綿状リンパ管腫は舌、頬部、胸郭、四肢、後腹膜腔等に好発する。リンパ管腫の65%は出生時に、90%は3歳までに認められている²⁾。

リンパ管腫に伴う症状には、周辺臓器への圧迫症状、感染に伴う症状、罹患臓器の機能障害、美容上の問題、等がある^{2,3)}。時には、圧迫による気道閉塞や⁴⁾、頸部の脈管の絞扼による上大静脈症候群、骨浸潤による骨融解等を生じ死亡例の報告も認める(Fig.1)⁵⁾。

従来の治療法

リンパ管腫の第一選択の治療法は外科切除とされていた²⁾。しかし、リンパ管腫は組織学的には良性であるが、しばしば周囲組織へ浸潤性に発育し、境界不明瞭であることが多く、リンパ管腫のみを完全摘除するのが困難である。さらに、リンパ管腫周辺の神経や血管は腫瘍に圧排されるのではなく腫瘍内に取り込まれていることが多い。腫瘍内を走行する神経の剥離は極めて困難あるいは不可能である。手術に際し、顔面神経下顎枝、頸部交感神経、舌下神経、反回神経、上喉頭神経、副神経、横隔膜神経などが損傷されやすい⁶⁾。術後神経麻痺による死亡例の報告も散見される。完全摘除をめざすと侵襲が過大となり重篤な合併症を生じる可能性が高くなり、不完全摘除では再発の可能性が高くなる。また、舌、口唇、口腔底に発生した場合には腫瘍の完全摘除はこれら重要臓器の摘出を意味し、完全摘除は不可能である。

外科治療に伴う侵襲・合併症を避けるために種々の保存療法が試みられたがいずれも満足すべき結果を得ることが出来なかった。硬化療法剤も種々試みられたが、リンパ管腫に対する効

果と周囲正常組織を障害する程度が平行し、満足すべきものでなかった。リンパ管腫に対する効果と周囲正常組織に対する作用の相反する薬剤が望まれていた。Bleomycinは有用な最初の硬化剤であったが⁷⁾、肺線維症の重篤な合併症のために死亡例も報告され⁸⁾、使用には十分な注意が必要であった。その後、OK-432局注療法が、侵襲が軽微で、正常組織を障害せずにリンパ管腫を治癒に導く安全な治療法として開発された^{3,9,10)}。

OK-432局注療法

OK-432局注療法とは、A群3型溶連菌Su株の凍結乾燥製剤で、免疫賦活剤として日常診療でroutineに投与されている薬剤OK-432¹¹⁾

(Picibanil: 中外製薬)をリンパ管腫内に局所注射してリンパ管腫の縮小・消退を得る治療法である。1987年に最初の成功例が報告された(Fig.2)⁹⁾。その後症例数の増加を認め、OK-432局注療法はminimal invasiveで、治癒率が高く、副作用も軽微で、治療部位に何ら障害を残さず美容的にも極めて優れた治療法であることが確認された^{4,10,12-14)}。

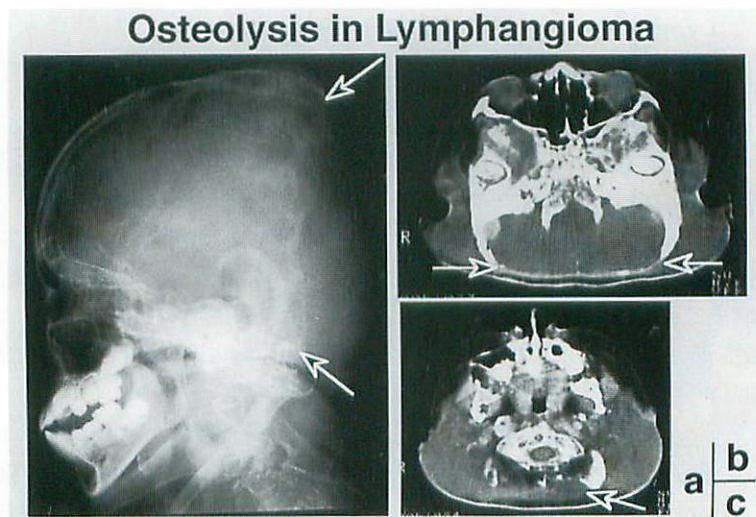


Fig.1 (female, 9-year-old); showing disappearance of the posterior half of the occipital bone due to infiltration of lymphangioma in the nuchal and occipital regions (a : X-ray, b & c : CT). The patient died of progressive osteolysis.(S.Ogita, et al⁹⁾)

1) 適応

発生部位：外科切除困難な部位（縦隔，深頸部，口腔底，耳下腺領域，等）に発生したリンパ管腫が最も良い適応であるが⁴⁾，特に適応外とする部位はない。但し，治療に伴うリンパ管

腫の一過性の腫脹により圧迫症状を一時的に悪化する危険性のある場所に発生したリンパ管腫の治療には注意が必要である。すなわち，眼窩内発生 of リンパ管腫は視神経を圧迫し，両側頸部発生 of リンパ管腫は上大静脈症候群を惹起・

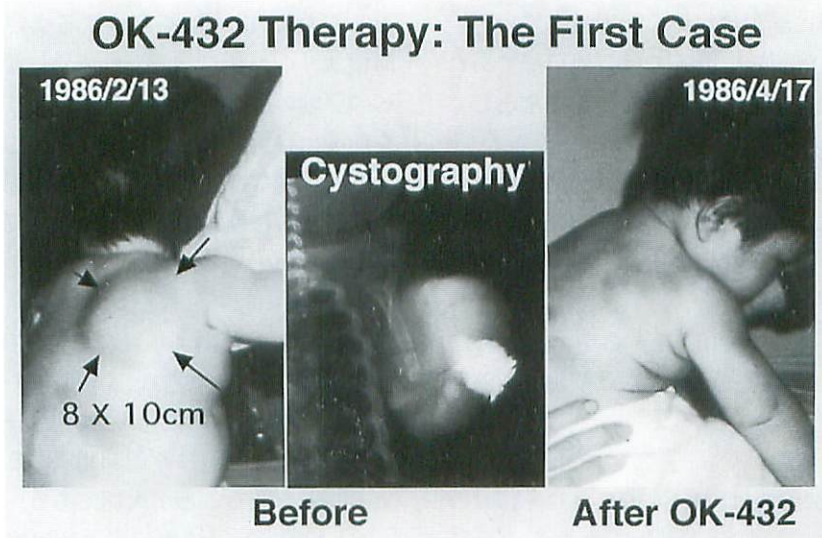


Fig.2 (female, 4-month-old); showing subcutaneous mass at the right scapula, 8×10cm in size (left). Injected contrast material diffuses well through the whole lesion, showing macrocysts separated by septum and attached microcysts(center). After the OK-432 therapy, lesions completely disappeared and the overlaying skin shows normal skin appearance(right). (S.Ogita, et al³⁾)

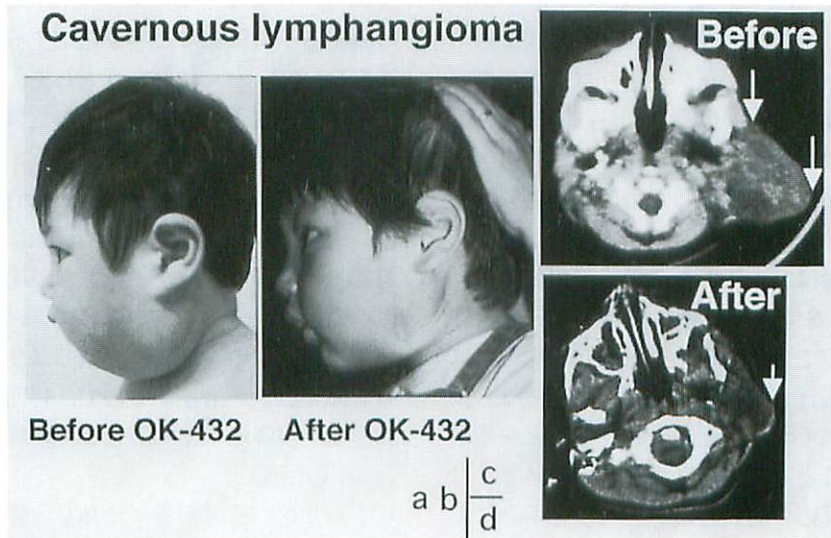


Fig.3 (male, 9-month-old); showing cavernous lymphangioma around the left juxta parotid gland (a & c). After the OK-432 therapy, photos (b & d) show nearly total shrinkage of the lesions. (S.Ogita, et al³⁾)

増悪させ、気管近傍では気道圧迫による呼吸障害を生じる、等の危険性がある。

組織型：嚢胞状リンパ管腫が最も良い適応で、次いで海綿状リンパ管腫が適応である（Fig.3）¹⁰。四肢や体幹にびまん性に広がる単純性リンパ管腫には適応がない。

年齢：年齢に制限はない。胎児にも施行可能である¹⁵⁾。ただ、新生児等では待機可能であれば、生後6ヵ月頃まで待機することを常としている。

その他：リンパ管腫切除後の再発例では再発腫瘍内にcystic spaceがある場合に適応となる。また、リンパ管腫切除後のリンパ漏に対しても有用性がある。

禁忌：OK-432はpenicillin Gを含むため、ペニシリンアレルギーの患児には禁忌である。

2) 手技の実践¹⁴⁾

a) OK-432溶液は、1KEのOK-432を10mlの生理食塩水に溶解（1KE/10ml）したものを基本とする。

b) 局注方法は、穿刺部位をイソジン消毒し、局所麻酔を施行する。嚢胞状リンパ管腫では、嚢胞を穿刺し、内容液（通常リンパ液）を十分吸引した後、吸引した内容液と略同等量のOK-432溶液で置換する。海綿状リンパ管腫では、内容液の穿刺吸引が困難か不可能なことが多いので、通常腫瘍の中心部を穿刺し、腫瘍が軽度膨隆する程度までOK-432溶液を局注する。舌への局注は局注時の疼痛のため、全身麻酔が必要である。

c) 投与量は、1回あたりの投与量の上限は2KE(20ml)を原則とする。投与後5～6週間後の効果判定で十分な縮小を認めない場合には追加投与を施行する。従って、投与間隔は6週間毎あるいはそれ以上間隔をあけることを原則とする。例外として、初回投与後に発熱または局所の炎症反応の何れも認められない場合においては、1週間後に再投与する。年齢、体重による投与量の補正は行わない。ただし、新生児では予定投与量の半量より開始するのを原則と

する。

3) 手技の工夫

a) リンパ管腫は多房性である。しかし、拡張したリンパ管腔は互いに交通性を有するので、一つのcystへOK-432溶液を局注すればリンパ管腫全体へ拡散する。従って、個々のcystそれぞれにOK-432を局注する必要性はない。海綿状リンパ管腫はmicrocysticなのでcyst内への穿刺の確認が困難である。そこで、穿刺針を前後に移動しながら溶液を注入し、比較的楽に注入可能な部位を見つけ、その部で腫瘍が軽度膨隆する程度まで局注することで治療効果を得ることが出来る。

b) OK-432局注療法が効果を発現するのは局注後約1ヵ月頃より後なので、OK-432の投与間隔がこれより短いと、腫瘍縮小開始前に追加投与を施行し、効果発現を妨げる結果となる。従って、投与間隔は6週間間隔あるいはそれ以上の間隔を取ることが大切である。

c) OK-432局注療法の手技は比較的簡単であるが、手技に不慣れな場合は、超音波ガイド下に穿刺することで一層確実に穿刺・局注が可能となる（超音波ガイド下穿刺法）。

d) 縦隔リンパ管腫や後腹膜リンパ管腫等の深部に存在するリンパ管腫では、OK-432溶液の嚢胞内への確実な投与を確認するため溶液に造影剤（イオパミロン）を混入して、X線透視下に局注することで確実な注入の有無を視覚化することが出来る（透視下穿刺法）。

e) 胎児のリンパ管腫が気管の近傍に存在し、出生後の治療ではリンパ管腫大による気道圧迫で呼吸状態の悪化が予測される場合には、胎児治療が有用である。羊水穿刺術に準じて局注療法を施行する。通常嚢胞型では2回以内の治療で90%以上が治癒するので、初回治療は胎生28週頃か以降遅くても37週までの施行が好ましい（胎児治療）。

f) リンパ管腫が骨に浸潤し、骨融解を生じている場合には、罹患骨の骨膜周辺のリンパ管腫にOK-432を局注する。胸水貯溜を伴ったGorham-Stout syndromeでは、胸水とOK-

432溶液を置換する。現在、OK-432の動脈内投与と骨髄内投与については安全性が確立されていない。

g) リンパ管腫の画像診断ではMRI、特にT2強調画像が有用である。後に述べる作用機序からみて、OK-432療法では拡張したリンパ管腔内の内容物が排除され、このスペースが縮小・閉鎖することで、リンパ管腫の縮小・消退を生じている¹⁵⁾。従って、海綿状リンパ管腫では、拡張したリンパ管腔内の内容物が排除されても(OK-432の効果があっても)間質組織は遺残するので、全体として著明な縮小が得られない場合がある。MRIのT2強調画像は、この内容物の減少・消退の描出に優れるので、OK-432療法の継続の適否(あるいは打ち切り)の判断に有用な情報を提供する。

4) OK-432療法の治療経過

OK-432局注後約6時間頃より発熱を認め、38～39℃台が2～4日続く。発熱は解熱剤に良く反応する。腫瘍の発赤・腫脹・疼痛は投与翌日頃より生じ、疼痛は圧迫すると痛い程度で、自発痛は訴えない。これら局所の炎症所見は部位により異なるが3～10日間位続く。その後、投与前の大きさを約1ヵ月間持続し、ある日を境に急速に縮小するのが一般的である。

舌リンパ管腫では、投与直後より舌表面のリンパ管腫は暗赤色に変色する。舌の腫大は他の部位より永く持続し、数週間に及ぶことが多い。この間、舌表面のリンパ管腫よりの出血や痂皮、舌苔等の付着を認める。

5) OK-432療法の効果

治療効果の判定は前回治療の約6週間後に施行する。効果判定は、著効(腫瘍がほぼ完全に縮小し、美容的にも優れたもの)、有効(腫瘍が50%以上縮小し、美容的にも優れたもの)、縮小(腫瘍の縮小が50%以下のもの)、無効(腫瘍の縮小が認められなかったもの)の4群で施行する。

OK-432療法の最初の成功例は1986年4月17

日に認められた⁹⁾。1987年のpreliminary reportでは、嚢胞状リンパ管腫9例中8例が著効例であった¹⁰⁾。1994年の報告では¹²⁾、嚢胞状リンパ管腫24例中、著効19例、有効3例で、92%に有用であった。投与回数は1回～7回で、平均1.8回であった。嚢胞状リンパ管腫に対する高い有用性が確認された。一方、海綿状リンパ管腫18例では、投与回数は1～18回で、平均6.2回であり、著効3例、有効5例で、44%に有用であった。

1995年のリンパ管腫研究会の臨床治験の報告では、嚢胞状リンパ管腫を対象に、0.5～1 KE/10mlのOK-432溶液を2回のみ局注し、2ヵ月後および6ヵ月後にそれぞれ判定した結果が報告された¹³⁾。31例中、2ヵ月後の判定では著効11例、有効14例、縮小1例、無効5例で、81%に有用であった。6ヵ月後では、30例中著効24例、有効3例、縮小2例、無効1例で、90%に有用であった。6ヵ月後に著効例の増加していることが注目された¹³⁾。

6) 副作用^{13,14)}

発熱と局所の炎症所見が一般的な副作用である。ほぼ全例に38～39℃台の発熱(2～4日間)と局所の腫脹・発赤・圧痛等の炎症所見(3～10日間)を認める。特殊なものとして、舌リンパ管腫では舌苔や痂皮形成を生じ、時に出血を認める。気管近傍のリンパ管腫では、腫瘍の一過性の腫脹により気道を圧迫し、呼吸障害を生じる危険性がある。頸部の両側に発生し、両側の頸動静脈を巻き込む場合には呼吸障害と共に上大静脈症候群を生じる危険性がある。

7) OK-432療法の作用機序(Fig.4¹⁶⁾)

リンパ管腫は感染を契機に希に自然に治癒することが知られていた。感染によりリンパ管腫の嚢胞壁の内皮細胞が破壊され、その結果、嚢胞壁の癒着が起こり、結果として嚢胞内腔が消失し、腫瘍の縮小を生じると説明されている(硬化療法のBack grounds)。

OK-432のリンパ管腫内への局注により、拡

OK-432 THERAPY: RESULTS & SPECULATION

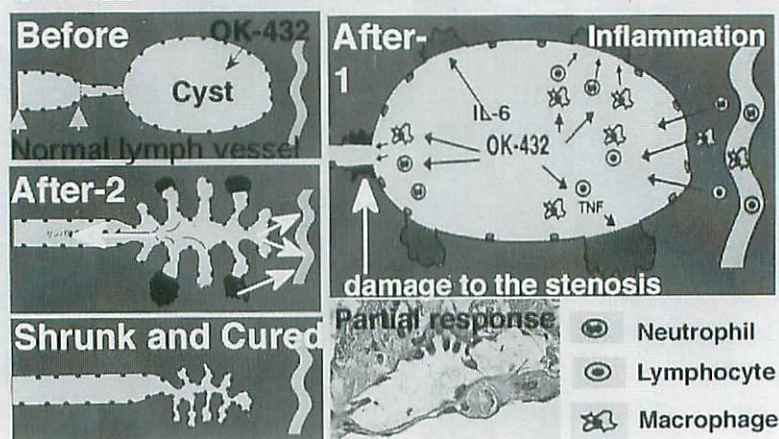


Fig.4 White cells induced and activated by OK-432, and cytokines produced by these cells worked on the endothelium to increase endothelial permeability, so that accelerated lymph drainage and increased lymph flow led to the shrinkage of the cystic spaces. (S.Ogita, et al¹⁶⁾)

張したリンパ管腔内に炎症が惹起され、Neutrophil, Lymphocyte, Macrophage等が誘導される。そして、NK activityが活性化され、helperおよびkiller T細胞の増加が生じる。さらに、TNFやIL-6等のサイトカインが産生される。これらの細胞性・液性成分の作用により、拡張したリンパ管腔壁の内皮細胞の破壊や壁の透過性の変化が生じ、内容物の排出が促進され、拡張したリンパ管腔が縮小するものと推察されている¹⁶⁾。

8) 現時点における問題点

作用機序の項で述べた如く、OK-432局注療法では拡張したリンパ管腔内の内容物の貯溜を阻害することで、この貯溜液のスペースが縮小し、リンパ管腫の縮小・消退を生じる。しかし、リンパ管腔間の間質組織に対しては作用しない。従って、リンパ管腫全体に占める拡大したリンパ管腔の割合の大きな嚢胞状リンパ管腫では著明な縮小効果を得ることが出来るが、間質組織の割合の大きい海綿状リンパ管腫では治療効果に限界がある。そこで、この間質組織の割合の大きい海綿状リンパ管腫に対する効果的な治療法の開発が現在の治療上の問題点である。

まとめ

OK-432局注療法は、手技が平易で、重篤な副作用もなく高い治療効果を有し、しかも治療部位に何ら障害を残さず、美容的にも極めて優れていることから、リンパ管腫の第一選択の治療法として施行されている。

●文献

- 1) Landing B H, Farber S : Tumors of the cardiovascular system, in Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology, 1956.
- 2) Ravitch MM, Rush BF Jr : Cystic hygroma. Pediatric Surgery (4ed), Year Book Medical Publishers, Chicago, 1986. p533-539.
- 3) 荻田修平, 岩井直躬 : リンパ管腫. 小児外科 1993 ; 25 : 631-635.
- 4) Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, et al : OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. J Pediatr Surg 1991 ; 26 : 263-270.
- 5) Ogita, S, Deguchi E, Tokiwa K, et al : Ongoing osteolysis in patients with lymphangioma. J Pediatr Surg 1998 ; 33 : 45-48.

- 6) 秋山 洋：嚢胞状リンパ管腫の治療における合併症. 小児外科 1985 ; 17 : 483-487.
- 7) 由良二郎, 橋本 俊, 水野 孝, 他：小児の頸部腫瘍, 特に嚢胞状リンパ管腫とBleomycinの効果について. 小児外科・内科 1976 ; 8 : 279-285.
- 8) 中條俊夫, 佐伯守洋, 小方 卓, 他：嚢胞状リンパ管腫の治療とその成績-273例の分析に基づいた治療方針-. 小児外科 1984 ; 16 : 931-938.
- 9) 荻田修平, 伝 俊秋, 高橋俊雄：OK-432の局所注入による小児嚢胞状リンパ管腫の治療経験. 外科 1987 ; 49 : 421-3.
- 10) Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, et al : Intracystic injection of OK-432 : A new sclerosing therapy for cystic hygroma in Children. Br J Surg 1987 ; 74 : 690-691.
- 11) Ishida N, Hoshino T : A Streptococcal Preparation as a Potent Biological Response Modifier OK-432 (2ed), Amsterdam, The Netherlands, Excerpta Medica, 1985.
- 12) Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al : OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg 1994 ; 29 : 784-785.
- 13) 小児リンパ管腫研究会：OK-432の小児リンパ管腫に対する臨床第Ⅲ相試験. 日小児外会誌 1995 ; 31 : 29-36.
- 14) 荻田修平：頸部リンパ管腫におけるOK-432局注療法. 新外科学体系追補4, 小児外科, 形成外科〔幕内雅敏, 他, 編〕, 95-103, 中山書店, 東京.
- 15) 武内 務, 都甲明子, 萩谷奈津子, 他：妊娠中期に胎内治療を試みたFetal cystic hygroma coliの一例. 日産婦東京会誌 1993 ; 42 : 338-341.
- 16) Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al : OK-432 therapy for lymphangioma in children : Why and How does it work? J Pediatr Surg 1996 ; 31 : 477-480.