

特集 小児外科, 小児泌尿器疾患における経皮的治療法

3. リンパ管腫における経皮的治療法

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

Intralesional Injection of OK-432 in Percutaneous Treatment 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), mostly percutaneously, was found to lead to total shrinkage of lymphangiomas with no serious side effects or cosmetic problems. OK-432 solution is prepared by dissolving 0.1mg of OK-432 in 10ml of normal saline (0.9% wt/vol.). The lesion is first aspirated where this is possible. Following aspiration, OK-432 solution is injected into the cyst lumen, replacing aspirated material with OK-432 solution to a maximum dose of 0.2mg (20ml) at one injection. When aspiration of intracystic fluid is difficult, OK-432 solution is injected into the lesion at a few sites until the lesion is slightly expanded; no more than 0.2mg of OK-432 is injected at one time. Another injection is given around 6 weeks after the treatment when shrinkage of the lesion is judged insufficient around 5 weeks after the treatment. The tumor reduction rate was more than 70% (cystic; more than 90%, cavernous; around 50%) of the lesions treated with OK-432 when evaluated at 6 months after the start of treatment. Side effects occurring during treatment were fever, swelling and reddening of the tumor. 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.

Keywords: 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, 拡張したリンパ管腔とこれを満たすリンパ液, そして拡張したリンパ管腔間を埋める間質組織より構成される。リンパ管腔の内壁は一層の内皮細胞よりなり, 間質組織には筋肉組織, 血管, 弾性結合組織など

が含まれる。

リンパ管腫は, リンパ管腔の拡張の程度の大きなものより, 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群に分類されている¹⁾。しかし, この3群を区別する明確な診断基準は認められない, 加

えて、リンパ管腔の拡張の程度は単一では無く様々である。臨床的に、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、胸部、四肢、後腹膜腔等に好発する²⁾。

リンパ管腫は組織学的には良性疾患である。しかし、その発育形態は浸潤性で、周囲臓器との明確な境界を有しないことが大部分である。重要な神経や血管は腫瘍に圧排されるのではなく、その内部に取り込まれることが多い。

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(発赤、腫脹、圧痛)、罹患臓器の機能障害、美容上の問題等がある²⁾。時には、圧迫による気道閉塞や、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。

リンパ管腫の保存的療法の歴史

リンパ管腫はその自然経過の中で、自然治癒あるいは炎症を契機として自然消退することが知られていた²⁾。しかしその頻度は稀である。自然消退の機序として、拡張したリンパ管腔内の炎症により管腔を被覆する内皮細胞が傷害を受け、その結果リンパ管腔壁相互の癒着が生じ、リンパ液の貯留する内腔が縮小・消失することでリンパ管腫が縮小・消退すると考えられてき

た。そこで、拡張したリンパ管腔内に炎症を惹起する方法が種々試みられてきた。リンパ管腫はその好発部位からも大部分は体表に膨隆した腫瘍として発症することから経皮的に種々の炎症を惹起する物質が腫瘍内に局所投与されてきた。しかしながら従来の方は、リンパ管腫の内皮細胞のみならずリンパ管腫周囲の正常組織も同時に傷害した。その結果、リンパ管腫の縮小と同時に周辺正常組織に癒着形成を生じ、美容的にも機能的にも満足すべきものではなかった。リンパ管腫に選択的に作用する薬剤の発見が望まれていた。

1976年、由良らによって用いられたBleomycin (BLMと略)のリンパ管腫内への局所投与は最初の有用な保存的療法であった³⁾。(一般的には硬化療法と呼称されている。)1978年、谷川らはBLMを油脂(S/O型)emulsionとして局所注入することで、有効率の向上を報告した⁴⁾。BLMの局所注入療法は従来の方剤に比しリンパ管腫周囲の正常組織に対する傷害作用に改善を認めるがそれでも局注部位に硬結などの癒着形成を生じ、局注後に施行された外科療法時に周辺組織との癒着形成も認められており、改善の余地を残していた。加えて、BLMは肺線維症等の重篤な副作用を有しており、本副作用の発現と総投与量が必ずしも一致しないことから施行には

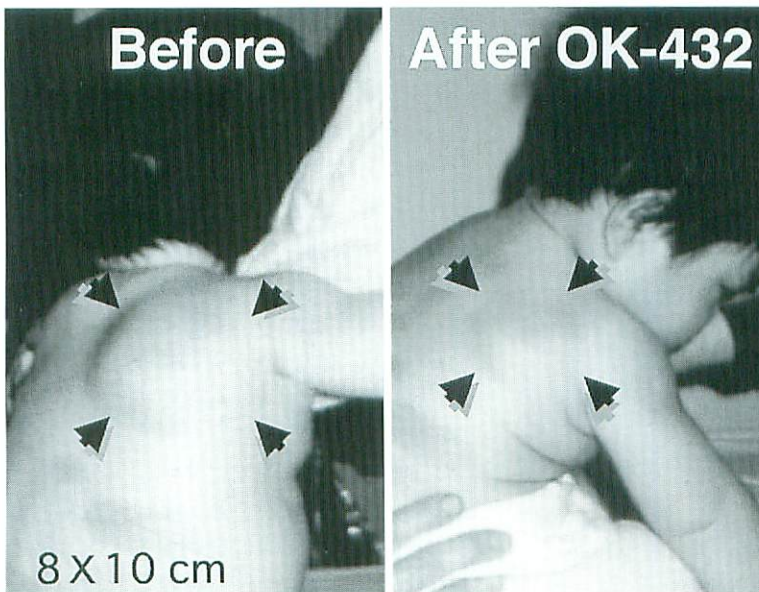


Fig.1 Female, 4-month-old
The first case treated with OK-432 percutaneously. Photo shows subcutaneous mass at the right scapula, 8×10cm in size (left).
After the OK-432 therapy, the lesion completely disappeared and the overlaying skin shows a normal appearance (right).

十分な注意が必要であった⁵⁾。その後1986年に、荻田らはOK-432(ピシバニール、中外製薬)の局所注入療法が、侵襲が軽微で、正常組織を傷害せずリンパ管腫を縮小・消退に導く安全な治療法であることを見いだした^{6,7)} (Fig.1)。その後本邦で臨床治験を終え、有効性が追認された⁸⁾。現在、OK-432局所注入療法はリンパ管腫に対する第一選択の治療法とされていることより、本稿では本療法について詳述する。

OK-432局注療法^{7,9,10)}

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⁾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。

1) 適応

発生部位：リンパ管腫の殆どは体表に膨隆した腫瘤として発症するので、経皮的治療が容易である。躯幹深部の縦隔内発生例や後腹膜発生例においても病変が体表皮下まで連続性に進展することが多く、それぞれのリンパ管腔が相互連絡性を有することから経皮的な治療が可能で

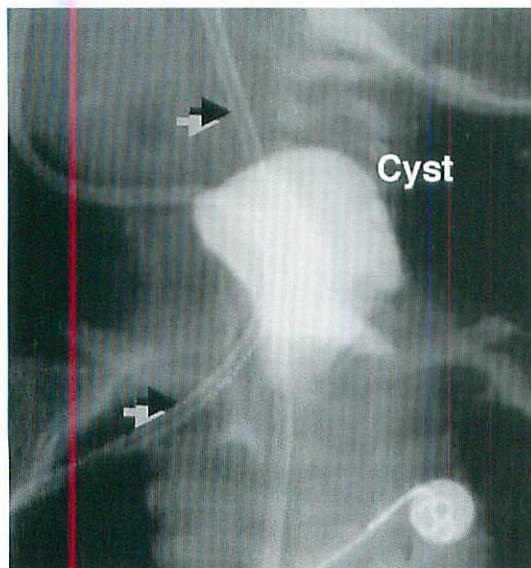


Fig.2

Percutaneously injected contrast material into cervical cyst diffuses well through the whole lesion, including mediastinal lesions.

ある (Fig.2)。

組織型：囊胞状リンパ管腫が最も良い適応である。次いで、海綿状リンパ管腫である。四肢や体幹にび漫性に広がる単純性リンパ管腫には適応がない。

年齢：治療開始年齢に制限はない。副作用として発熱を呈するので、新生児の場合はリンパ管腫による呼吸困難等の重篤な圧迫症状がなければ生後6ヵ月以後の治療開始が望ましい。また1歳半～4歳位までの間は注腸麻酔等による無意識下の施行が望ましい(拘束による精神外傷を避けるため)。胎児等で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在胎中の治療が有用である。胎生28週頃か以降遅くても37週までに羊水穿刺術に準じて母体の腹壁より施行する。

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

- a) OK-432溶液は、1KEのOK-432を10mlの生理食塩水に懸濁(1KE/10ml)して調整する。
- b) 局注方法は、超音波検査にて皮下の腫瘤の囊胞状の部分を確認し穿刺する。囊胞状リンパ管腫では、囊胞を穿刺後、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溶液を局注する (Fig.3)。リンパ管腫の大部分は多房性であるが、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溶液を局注する必要はない。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溶液の囊胞内への確実な投与を確認するため溶液に造影剤(イオパミロン等)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。

海綿状リンパ管腫では穿刺に十分な大きさの囊胞を認めないことが多い。通常は腫瘤の中心部を経皮的に穿刺する。内容液の穿刺吸引が困難か不可能のことが多い。

OK-432溶液を腫瘍が軽度膨隆する程度まで圧を加えて局所注入する (Fig.4), 刺入点を中心に上下左右へ針先を移動させ追加投与することが薦められる。舌への局注は全身麻酔下に舌尖の1/3から局注を開始し、順次舌根部へ移動する分割投与が望ましい。

c) 投与量は、1回あたりの上限は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。投与間隔は6週間毎あるいはそれ以上間隔を開けることが大切である。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、

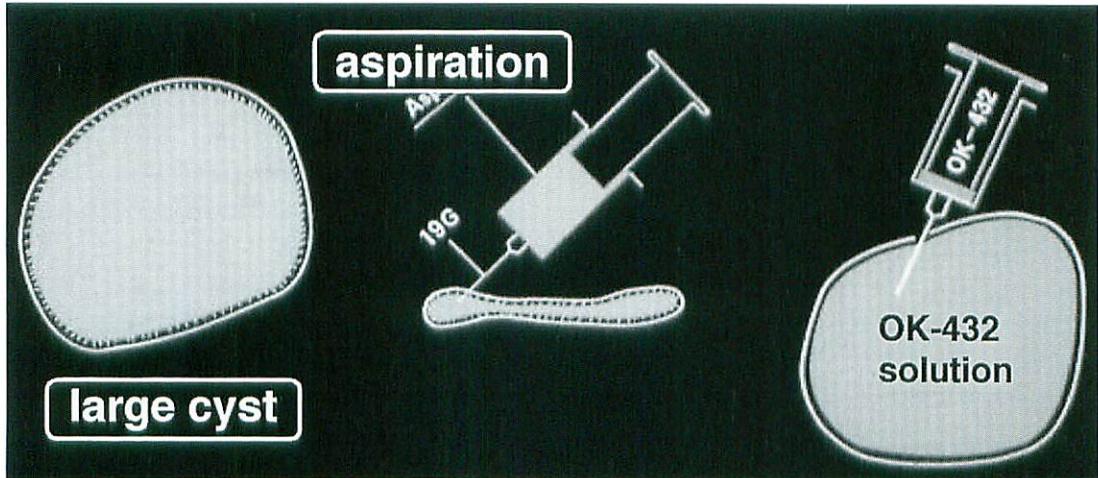


Fig.3

This illustrates the procedure of OK-432 therapy for cystic lymphangiomas. After the aspiration of as much intracystic fluid as possible, aspirated fluid was replaced by OK-432 solution, but not exceeding 0.2mg of OK-432.

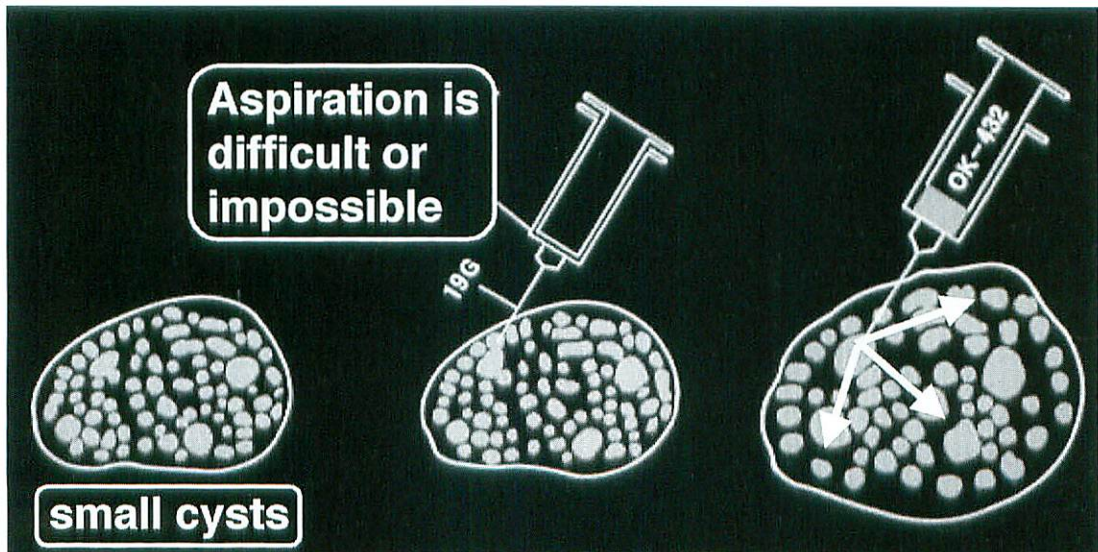


Fig.4

This illustrates the procedure of OK-432 therapy for cavernous lymphangiomas. OK-432 solution is injected into the lesion at a few sites. Intercommunication among the cysts exists, and therefore injected OK-432 diffuses throughout the lesion. No more than 0.2mg of OK-432 is injected at one time.

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。投与回数は嚢胞状リンパ管腫で2回、海綿状リンパ管腫で部位5~6回までを目安とする。海綿状リンパ管腫ではMRI検査のT2強調画像でリンパ管腫内の高輝度領域の消退の有無で治療継続か終了の判断をする。本療法の総投与回数に制限はない。

3) 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 (Fig.5)。(投与間隔を6週間以上とするのはこの理由に

よる。)

舌リンパ管腫の経過は特異で、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。

4) 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。効果は従来、リンパ管腫の容積の縮小の程度により判定されている。すなわち、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群で評価。

嚢胞状リンパ管腫では約90%に有用(著効・有効)で投与回数の平均は1.8回である。一方、海綿状リンパ管腫では、投与回数の平均は6.2回で、約半数に有用(著効・有効)である¹²⁾。リ

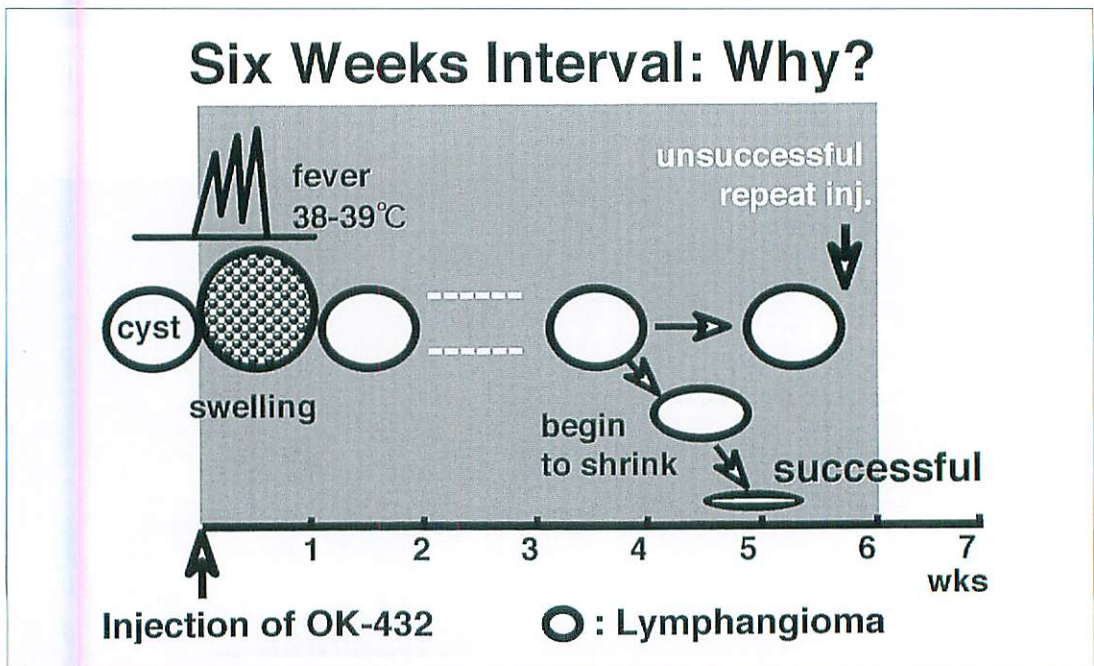


Fig.5

This illustrates a clinical course of OK-432 therapy. A typical response includes a fever of 38 to 39 degree centigrade approximately six hours after injection and swelling of the lesions one day after. An inflammatory response may develop two to five days after the initial injection. After that, lesions maintain the previous size for 4 to 5 weeks and begin to shrink around 5 to 6 weeks after the previous injection of OK-432.

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、OK-432溶液を1ヵ月間に2回局注し、2ヵ月後および6ヵ月後に判定した。結果、2ヵ月後の判定で81%に有用で、6ヵ月後では90%に有用と報告されている⁸⁾。

本法は、嚢胞状リンパ管腫に極めて有用な治療法である。その理由として、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、その結果このスペースが縮小・閉鎖することで、リンパ管腫の縮小・消退を生じていると推察されているので¹²⁾、リンパ管腫全体に占める拡張したリンパ管腔の割合の大きな嚢胞状リンパ管腫では腫瘍縮小が著明となる。一方、海綿状リンパ管腫では、リンパ管腫全体に占める拡張したリンパ管腔の割合が小さく、この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結果となる

(Fig.6)。(MRIのT2強調画像は、この内容物の減少・消退の描出に有用である。)自験例では海綿状リンパ管腫の約30%が前述したような結果(縮小)を呈した。リンパ液を含んだ管腔が虚脱すれば、炎症等の合併症の防止が可能となり、また腫瘍容積を縮小するために部分切除しても遺残腫瘍の再発を生じないことが確認されている¹³⁾(Fig.7)。

5) 副作用

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

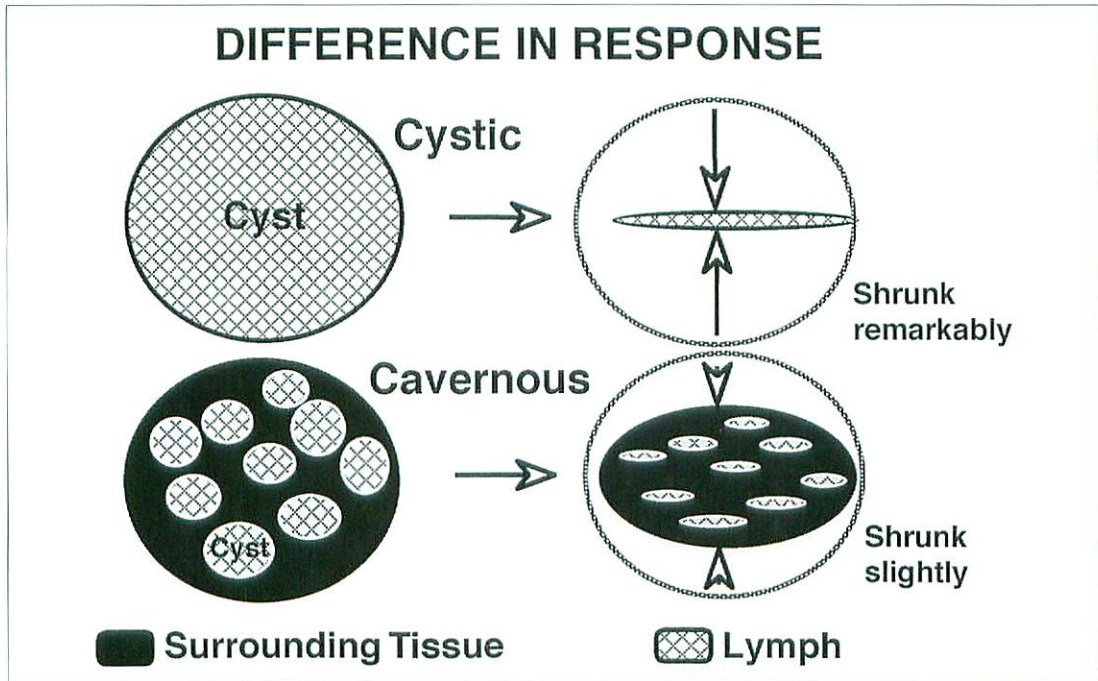


Fig.6

This illustrates a speculation about the difference in response rate between cystic and cavernous lymphangiomas. Intralesional injection of OK-432 prevents accumulation of lymph fluid and lead to shrinkage of the lesions. Therefore, if the proportion of cystic space in the lesion is large, subsequent shrinkage of the lesion is speculated to be remarkable. The proportion of cystic spaces of the cavernous lymphangiomas is estimated to be too small to obtain an adequate shrinkage of the mass.

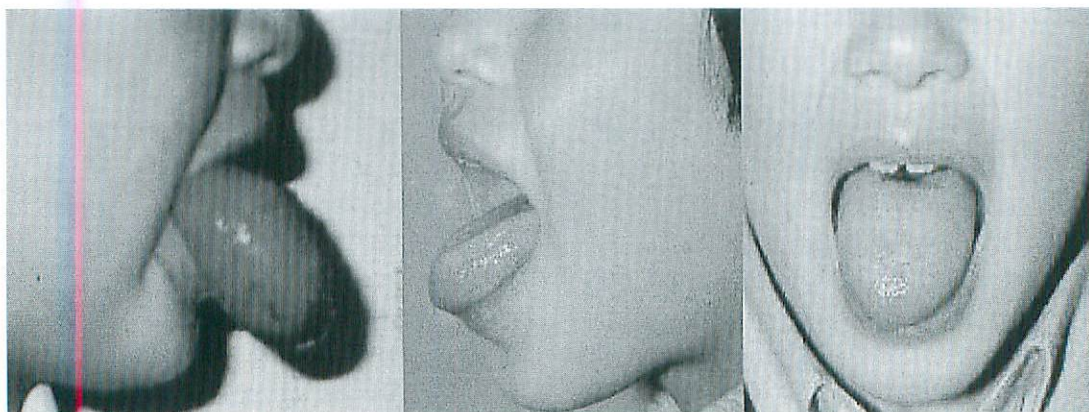


Fig.7 Cavernous lymphangioma in the tongue (male, 7yr.)

When a sufficient shrinkage of the lymphangiomas (esp., cavernous) is not observed with a few courses of injection of OK-432, partial resection of the lesion can be followed in order to reduce the size of the partially responsive lesion to adjust to its normal size. (Left) : Photo shows cavernous lymphangioma arising in the tongue. (Right) : V-shaped resection of the tongue secondary to OK-432 therapy was performed. Despite inadequate resection, no recurrence has been noted. Tongue shows a normal appearance.

上大静脈症候群を生じる危険性がある。

まとめ

OK-432局注療法は、手技が平易で、高い腫瘍縮小効果を有し、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。OK-432投与そのものによる重篤な副作用も認められず、リンパ管腫の第一選択の治療法として有用である。

●文献

- 1) Landing BH, Farber S : Tumors of the cardiovascular system, in atlas of tumor pathology. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1956.
- 2) Ravitch MM, Rush BF Jr : Cystic hygroma. Pediatric surgery (4ed), Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, p533-539.
- 3) 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.
- 4) 谷川允彦, 里村紀作, 田中統一, 他 : 軟部腫瘍, 特に嚢胞性リンパ管腫の治療, 外科治療 1978 ; 39 : 419-426.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, et al : OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. J Pediatr Surg 1991 ; 26 : 263-270.
- 10) Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al : OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg 1994 ; 29 : 784-785.
- 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 for lymphangioma in children : why and how does it work? J Pediatr Surg 1996 ; 31 : 477-480.
- 13) Ogita S, Higuchi K, Kimura O, et al : Therapia con OK-432 en lingangiomas de lengua. Revista Cirugia Infantil 1998 ; 8 : 145-148. (Spanish)