

# OK-432 局所注入療法により緩徐な治癒経過を 辿った顎下型ガマ腫の1例

足立 忠文 山崎 勝己 久保田 健稔 小川 倫子 濱田 傑

近畿大学医学部附属病院歯科口腔外科

## 抄 録

我々は顎下型ガマ腫に対して OK-432 局所注入療法を用い、単回投与後1年をかけて、緩徐に改善が見られた症例を経験した。患者は12歳男児。約半年前に自覚した右側顎下部無痛性腫脹の精査を求めて、当科に紹介された。初診時、右側顎下部にびまん性腫脹を認め、同部に波動を触知した。口腔内には特に所見を認めなかった。画像検査では、CTにて右側顎下隙に腫脹部位に一致した低信号領域を認め、同領域はMRI、T2強調像にて高信号強度を示した。血液検査では、特に所見を認めなかった。嚢胞の試験穿刺を行ったところ、黄色の極めて粘調な内容を15 ml 吸引した。生化学検査にて、末梢血中アミラーゼが89 IU/lであったのに対して、嚢胞内容液中アミラーゼが359 IU/lと高値を示した。右側顎下型ガマ腫の診断下、OK-432 局所注入療法を施行した。投与後1か月の時点では効果が不十分であったため、再度局所注入を行うことを勧めたが、患者家族の希望により経過観察を行った。その後腫脹は緩慢ではあるが縮小し、1年後には、外見上腫脹はほぼ認めないまでに消失した。現在も経過を観察しているが、再発の傾向は見られていない。本症例がこのような経過をたどったことより、ガマ腫に対する OK-432 局所注入療法による効果は長期間に渡って緩徐に得られる場合があることが示唆された。

**Key words:** 顎下型ガマ腫, 生物反応修飾物質, OK-432, 局所注入療法

## 緒 言

ガマ腫 (以下 ranula と称す) は舌下腺あるいは口腔底部の小唾液腺に由来する粘液嚢胞であり、その多くは口腔底部の腫瘍として認められる<sup>1</sup>。しかし、時にこの嚢胞が顎舌骨筋を越えて顎下部、オトガイ下部、あるいは頸部に進展し同部の腫脹を起こすことがあり、この場合これらは特に顎下型ガマ腫 (以下 plunging ranula と称す) と呼ばれている<sup>2-4</sup>。通常舌下腺を含む摘出などの外科的根治療法が選択されるが、手術侵襲が大きく、特に小児の治療法の選択に苦慮することが多い。

OK-432 は A 群 3 型溶連菌 Su 株をペニシリン存在下で処理した凍結乾燥細菌製剤であり、最も強力な生物反応修飾物質 (Biological Response Modifiers, BRM) の一つであり、主に癌免疫療法剤に使用されている<sup>5</sup> が、嚢胞状リンパ管腫 (cystic hygroma)<sup>6</sup> や海綿状リンパ管腫 (cavernous lymphangioma)<sup>7</sup> に対して局所注入にて使用する治

療薬としてもその有効性が確認されている。近年、ranula に対して OK-432 局所注入療法を用い、その有効性が示されている<sup>8-10</sup>。単回投与で有効な症例が多く、通常投与後 4~6 週程度で腫脹の消退が見られる。その時点で効果が認められない場合は、再度局所注入が行われる。

今回我々は、12歳男児に発症した plunging ranula に対して OK-432 局所注入療法を用い、単回投与後の効果は不十分であったが、1年間で緩徐に改善が見られた症例を経験した。本報告に症例の詳細を提示する。

## 症 例

患者: 12歳 男児  
初診日: 平成19年6月15日  
主訴: 右側顎下部無痛性腫脹  
既往歴: 特記事項なし  
家族歴: 特記事項なし  
現病歴: 当科を受診する約半年前に、右側顎下部無

痛性腫脹を自覚し、近医歯科を受診。当科での精査を勧められ、紹介となった。

現症：

全身所見；身長158 cm，体重52 kg，栄養状態良好。

口腔外所見；顔色良好，右側顎下部にびまん性腫脹を認め，同部に波動を触知した。右側オトガイ部には知覚異常を認めなかった。

口腔内所見；右側ワルトン管からの唾液流出は正常であった。右側口腔底にも腫脹などを認めず，周囲歯牙も正常であった。

画像所見；初診時パノラマX線写真に，特に所見を認めなかった(図1 A)。同時に撮影したCTにて右

側顎下隙に腫脹部位に一致した低信号領域を認め，右側顎下腺は圧排され，下方に偏位していた(図1 B, C)。同低信号領域は舌骨レベルでは頸部皮下にまで及んでいた。またMRI所見として，CTにおける低信号領域は，T1強調像にて低信号強度，T2強調像にて高信号強度を示した(図2左)。

検査所見；初診時血液検査所見においてWBC 6200/mm<sup>3</sup>，CRP 0.010 mg/dl と炎症所見を認めず，アミラーゼ (AMY) 89 IU/l など特に異常値を認めなかった。また尿検査にも異常を認めなかった(表1)。

吸引穿刺所見；上記臨床所見を踏まえて，平成19年6月15日，顎下部より病変の試験穿刺を行った。20 G 針にて穿刺を行ったところ，黄色の極めて粘調な内容を15 ml 吸引した。同内容液に生化学検査を行ったところ，AMY 359 IU/l と高値を示した(表1)。吸引後に腫脹は完全に消退したため，弾性包帯にて圧迫固定を行った。2日後に固定を解除した際は腫脹を認めなかったが，1週間後には，元のサイズまで腫脹は再燃していた。

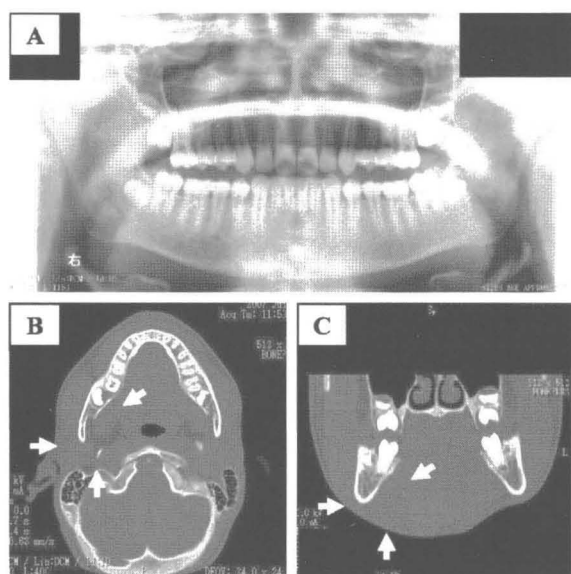


図1 初診時画像所見  
A：パノラマX線写真  
B, C：CT 画像(B；軸位断面，C；前頭断面)

表1 末梢血ならびに嚢胞内容液の生化学的検査所見

	末梢血	嚢胞内容液
Na <sup>+</sup> (mEq/l)	139	145
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4.6	4.4
Cl <sup>-</sup> (mEq/l)	105	112
TP (g/dl)	6.7	3.2
Alb (g/dl)	4.3	2.4
GLU (mg/dl)	101	57
AMY (IU/l)	89	359
CRP (mg/dl)	0.010	0.000
GOT (IU/l)	21	19

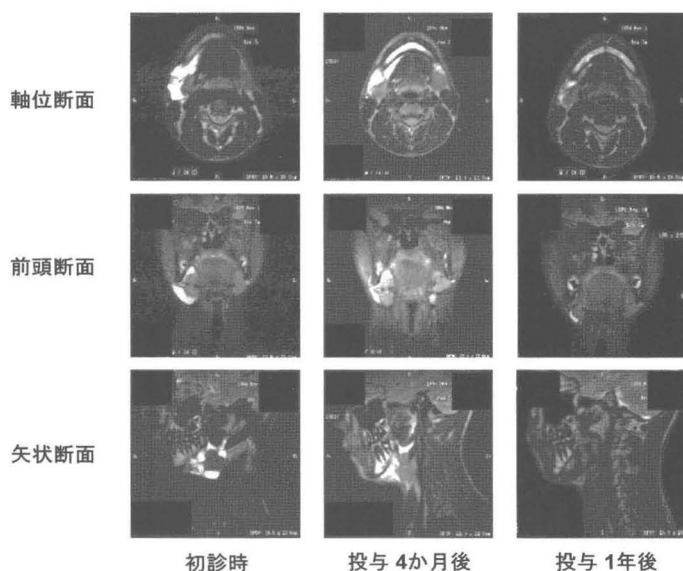


図2 MRI所見(T2強調像)  
軸位，前頭，矢状断面のいずれにおいても，経時的に，病変(顎下隙における不透過像)は縮小している。

臨床診断：右側 plunging ranula

処置及び経過：まず患者ならびに患者家族に対して治療法に関して説明を行った。口腔内に所見を認めない plunging ranula であり，ranula の多くが舌下腺由来であることから，外科的治療として，右側舌下腺摘出術を説明した。また同時に保健適用ではないが，これまで有効性が示されている OK-432 局所注入による保存的治療についても説明した。更に本療法の合併症として，発熱，口腔底腫脹に伴う嚥下・呼吸障害，感染の可能性があることを説明したが，患者ならびに家族は保存的治療を強く希望した。このため，平成19年8月に当院入院の上，Ogita らの原法<sup>6</sup> に準じて OK-432 局所注入療法を施行した。予め生理食塩水で0.1 KE/ml に調整した OK-432 溶解液20 ml を準備しておき，前回と同様に顎下部より吸引穿刺を行い，15 ml の内容液が吸引できたため，同量の OK-432 溶解液を注入した<sup>6</sup> (図3)。12時間後に37.2°C の発熱，倦怠感と顎下部の腫脹を認めしたが，嚥下・呼吸障害等は認めなかった。翌日に退院し，処置後2日目には36.6°C と解熱していた。以

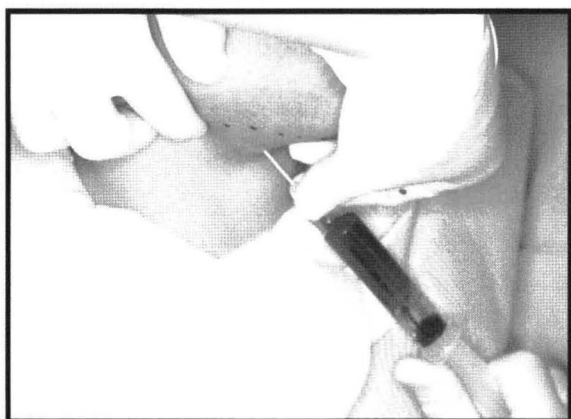


図3 OK-432 局所注入療法  
OK-432 局所注入前に，囊胞内容液を吸引している。



図4 処置後写真  
OK-432 局所注入後，1年3か月経過している。外見上ガマ腫は消退した。

降は，当科外来にて経過観察を行った。投与1か月後に受診した際には，軽度の改善は見られるものの，明らかに腫脹が残存していた。通常投与4～6週目に最終判定を行い，不十分な場合は同じ治療を繰り返すことになる。しかしながら，患者家族よりこのまま経過を見たいとの希望があり，外来における経過観察を継続した。腫脹は緩徐ではあるが縮小し，MRIにおいても，病変と思われる高信号領域は顎下腺周囲に若干認めるのみとなった(図2右)。投与1年後には，外観上の腫脹はほぼ消失した(図4)。現在も経過観察を行っているが，再発の傾向は見られていない。

## 考 察

ranula は口腔底部の比較的大きな粘液嚢胞に対する臨床的診断名で，頻度が高い疾患ではない。舌下腺あるいは口腔底部の小唾液腺に由来することが多いとされている<sup>2</sup>が，顎下腺が関与する例も報告されている<sup>4</sup>。性差に関しては若干女性に多いとされており<sup>20</sup>，本邦における統計においても女性が優位に多い<sup>21</sup>。同じ傾向は歯科治療による皮下気腫にも見られるが，その理由として，特に女性の顎骨周囲の軟組織が比較的粗であるためと考えられている<sup>22</sup>。ranula も同様の理由で，女性に好発するのではないかと我々は考えている。ranula は口腔底部に発生することが多いが<sup>3</sup> (superficial or oral ranula)，顎下部が腫脹してくるものがあり，これは plunging, diving or cervical ranula と分類される。plunging ranula の発生頻度は全 ranula の10%程度と報告されている。篠原ら<sup>21</sup>の報告では plunging ranula 17例のうち10歳未満が8例47%と特に高い。

plunging ranula の腫脹症状は顎下部に限局しているもので，頸部に病変を生じる他の嚢胞性疾患とは概ね臨床的に鑑別できるが，画像検査によりこれは確認出来る。安藤らは14歳男児に発症した plunging ranula の MRI 所見として，本症例と同様，T1 強調画像で低信号強度，T2 強調画像では高信号強度を呈する境界明瞭な病変であったとしている<sup>23</sup>。ただ幼児においては，本疾患は嚢胞状リンパ管腫 (cystic hygroma) との鑑別が必要で，それには内容液の生理化学的所見の比較が参考になる<sup>24</sup>。ranula の内容液は唾液腺由来である。内容液の外観は通常，黄色透明で極めて粘調な液であることが多く，Na<sup>+</sup>，Cl<sup>-</sup>，GLU は血清より低いが，K<sup>+</sup>，TP は逆に高いとされている。AMY については一定していない<sup>24</sup>。顎下腺は血清よりも高い AMY を産生する傾向があるのに対して，舌下腺は血清と同程度に産生するとされている<sup>24</sup>。Roediger ら<sup>1</sup>は ranula 2 症例から嚢胞内

容液と末梢血を採取し、嚢胞内容液中のAMYは末梢血中より4～5倍高値であったとしている。ゆえに内容液の電解質、GLU、TPなどは、それが唾液腺由来か否かを決定するのに役立つ、AMYは内容液が舌下腺由来か顎下腺由来であるかを判断するのに役立つとされている。本症例においても、嚢胞内容液中のAMYは末梢血AMYの4倍で、顎下腺由来と考えられた。またGLUは末梢血レベルの1/2であった。しかしながら電解質はほぼ末梢血と同程度であり、またTPは末梢血の1/2しかなかった点に関しては、これまでの報告<sup>24</sup>と合致しなかった。

plunging ranulaの治療法としては、従来、外科的治療法として嚢胞開窓療法、舌下腺摘出術、それらの併用や口外法による嚢胞摘出術と舌下腺摘出術の併用法および放射線療法などが報告されてきた<sup>21</sup>。嚢胞摘出術と舌下腺摘出術を併用すると再発率が低いとされている。しかし口外法を選択した場合、顎下部皮膚切開を行うことになるが、低頻度ながら術後の癢痕拘縮を生じることがあるため、本症例のような小児例では、特に口外法は推奨されていない<sup>10,19,23</sup>。保存的治療として、嚢胞状リンパ管腫に対して、1987年にOgitaらはOK-432嚢胞内注入療法を報告し<sup>6</sup>、その優れた治療効果より、本療法は嚢胞状リンパ管腫に対して保健適応になった。その後、本療法はranulaに対して応用され、その有効性が示されるようになった<sup>8</sup>。本療法は侵襲性が低く、審美面にも影響がなく、これまで大きな副作用の報告もないことから、現在、小児plunging ranulaに対しては頻繁に用いられるようになってきている<sup>10,17,19,23</sup>。OK-432のリンパ管腫に対する作用機序として、リンパ管腫に炎症を惹起させ内皮細胞を破壊することがリンパ管腫を縮小、治癒させる作用機序と考えられていたが、その後の詳細な検討からOK-432により誘導・活性化された細胞もしくはサイトカインがリンパ管腫の内皮に作用し、内皮の透過性が高まり、リンパ液の排出を促進されるとともに狭窄部位の拡張によりリンパ液の疎通が改善され、嚢胞状の管腔を縮小させるという機序が現在では考えられている<sup>25</sup>。OK-432のranulaへの作用機序として、深瀬らは1)局所の強い炎症により、嚢胞液の吸収亢進・産生低下がおこる、2)フィブリンなどの析出が貯留液漏出部を充填することにより内容液の産生低下がおこる、3)嚢胞状リンパ管腫同様、強い炎症により嚢胞壁である肉芽様組織が破壊される、などの可能性を示唆している<sup>11</sup>。

ranulaに対するOK-432局所注入療法は、必ずしも1回で奏功するわけではない。深瀬らは効果不十分な場合の処置に関して、「投与4～6週目に最終効

果判定を行い、不十分な場合は同じ治療を繰り返す。投与量は、ある程度効果が認められる場合は初回と同量を、あまり効果が認められなかった場合は初回の1.5倍程度に増量して投与している」としている<sup>26</sup>。しかしplunging ranulaに関しては9例中8例において1回の処置にて縮小固定が得られたとし、他にも単回投与が奏功している症例が多く<sup>8,10,13,27</sup>、plunging ranulaに対するOK-432単回投与後、十分な効果が得られなかったにも関わらず、長期間経過観察を行った報告は、我々が渉猟し得た範囲において、得られなかった。本症例では、4週間後にあまり効果が認められないと判断したため、再度局所注入が必要なことを説明したが、患者ならびに家族の希望により2回目の投与は行わなかった。ほぼ完全な縮小は単回投与後約1年を経過した段階で認められた。投与手技に関して、嚢胞腔への注入も内容液をできる限り吸引し、一時的な腫脹の改善が見られた後に行っているため、適切に行えたと考えている。若干例ではあるが、手術後の再発例においても、その後治癒に至った症例が報告されている<sup>28</sup>。これらは手術侵襲、術後感染などによる局所炎症の結果、治癒機転が働いたと考えられる。本症例においてもOK-432により引き起こされた炎症が治癒の原因と考えられる。

現在、多くの施設において、深瀬らの提唱している効果不十分な場合の処置方針が採用されているが、本症例の経験からは、OK-432単回投与により、緩徐に効果が得られる場合があることが示された。OK-432局所注入療法後、しばらく経過観察を行う選択肢もあると考えられた。

## 結 語

今回我々は12歳男児に発症したplunging ranulaに対してOK-432局所注入療法により投与後1年間にわたって緩徐な治癒経過をたどった1例を経験した。

## 文 献

1. Roediger WE, Lloyd P, Lawson HH (1973) Mucous extravasation theory as a cause of plunging ranulas. *Br J Surg* 60: 720-722
2. McClatchey KD, Appelblatt NH, Zarbo RJ, Merrel DM (1984) Plunging ranula. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 57: 408-412
3. Coit WE, Harnsberger HR, Osborn AG, Smoker WR, Stevens MH, Lufkin RB (1987) Ranulas and their mimics: CT evaluation. *Radiology* 163: 211-216
4. Parekh D, Stewart M, Joseph C, Lawson HH (1987) Plunging ranula: a report of three cases and review of the literature. *Br J Surg* 74: 307-309

5. 星野 孝, 内田温士 (1986) Biological Response Modifier BRM の作用機序に関する研究 特に OK-432 刺激 LGL の新鮮自己腫瘍細胞障害活性誘導について. 癌と化療 13 : 1277-1284
6. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T (1987) Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. Br J Surg 74 : 690-691
7. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N (1994) OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg 29 : 784-785
8. 太田伸男, 川合正和, 木村 洋, 他 (1993) OK-432 の局所注入によるガマ腫治療の経験. Biotherapy 7 : 1392-1394
9. 深瀬 滋, 太田伸男, 稲村和俊, 他 (1998) ガマ腫に対する OK-432 嚢胞内注入療法. 口腔・咽頭科 10 : 297-305
10. 墨 哲郎, 大西清知 (2001) 顎下型ガマ腫に OK-432 局所注入療法が奏効した1例. 阪大学歯学誌 45 : 98-103
11. 深瀬 滋, 太田伸男, 稲村和俊, 権 誠基, 青柳 優 (2001) 頭頸部嚢胞性疾患に対する OK-432 嚢胞内注入療法の適応と限界. 耳鼻免疫アレルギー 19 : 19-23
12. 工藤典代, 小林由実, 笹村佳美 (2002) OK-432 による硬化療法が著効したガマ腫の幼児4症例. 耳鼻・頭頸外科 74 : 61-64
13. 宇佐見一公, 林 康司, 服部浩朋, 鷺見幸男, 藤内 祝, 上田 実 (2003) OK-432 局所注入療法による顎下型ガマ腫治療の経験. 口科誌 52 : 139-142
14. 木下浩二, 堀 信介, 山下圭介, 榎 悦子, 西田光男 (2003) OK-432 嚢胞内注入療法が著効したガマ腫の1例. 豊岡病紀 19-22
15. 川瀬哲人, 篠原 淳, 風岡宜暁, 小林健宏, 山田史郎 (2004) がま腫への OK-432 局所注入療法の応用. 日口腔診断会誌 17 : 258-263
16. 須賀則幸, 鈴木 円, 江田 哲, 渡邊容子, 重松久夫, 鈴木正二, 坂下英明 (2005) 顎下型ガマ腫に対する OK-432 局所注入療法. 日口腔診断会誌 18 : 295-298
17. Lee HM, Lim HW, Kang HJ, Chae SW, Hwang SJ, Jung KY, Woo JS (2006) Treatment of ranula in pediatric patients with intralesional injection of OK-432. Laryngoscope 116 : 966-969
18. Rho MH, Kim DW, Kwon JS, Lee SW, Sung YS, Song YK, Kim MG, Kim SG (2006) OK-432 sclerotherapy of plunging ranula in 21 patients: it can be a substitute for surgery. AJNR Am J Neuroradiol 27 : 1090-1095
19. 池内 忍, 加藤 伸, 佐藤豊彦, 村岡 渡, 森 泰昌, 宮下英高 (2007) OK-432 硬化療法が著効した小児ラヌーラの1例. 小児口腔外 17 : 47-50
20. Zhao YF, Jia Y, Chen XM, Zhang WF (2004) Clinical review of 580 ranulas. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 98 : 281-287
21. 篠原正徳, 左坐春喜, 友寄喜樹 (1984) 顎下型ガマ腫 (Plunging ranula) の臨床的, 組織学的検索. 日口外誌 30 : 222-230
22. 北川原香, 横林敏夫, 清水 武, 五島秀樹 (2003) 歯科治療による皮下気腫の臨床的検討. 口科誌 52 : 44-50
23. 安藤俊史, 中島純子, 増本一真, 黒川英人, 高久 暹, 佐藤泰則 (2004) 口腔内より摘出した小児舌下・顎下型ガマ腫の1例. 小児口腔外 14 : 40-43
24. Osborne TE, Haller JA, Levin LS, Little BJ, King KE (1991) Submandibular cystic hygroma resembling a plunging ranula in a neonate. Review and report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 71 : 16-20
25. 土橋康成, 荻田修平 (1993) 小児リンパ管腫に対する OK-432 注入療法の治療効果に関する病理組織学的研究. 京府医大誌 102 : 1055-1060
26. 深瀬 滋 (2003) 【外来治療でどこまで治るか 保存療法の限界】ガマ腫 OK-432 を用いたガマ腫の硬化療法. JOHNS 19 : 1473-1477
27. Ikarashi T, Inamura K, Kimura Y (1994) Cystic lymphangioma and plunging ranula treated by OK-432 therapy: a report of two cases. Acta Otolaryngol Suppl 511 : 196-199
28. 畑 毅, 細田 超, 福田道男, 他 (1996) 自然治癒したと考えられる稀な顎下型ガマ腫の2例. 川崎医会誌 22 : 43-47