

200936185A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

新生児および乳幼児肝血管腫に対する
新規治療の実態把握ならびに
治療ガイドライン作成に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒田 達夫

平成22(2010)年3月

目 次

〔Ⅰ〕 総括研究報告書

新生児および乳幼児肝血管腫に対する新規治療の実態把握 ならびに治療ガイドライン作成に関する研究 -----	1
黒田 達夫	

〔資 料〕

新生児・乳児肝血管腫一次調査用紙	
難治性新生児・乳児肝血管腫に対する新規治療総括・一覧（簡易版）	
新生児・乳児肝血管腫一次調査集計	

〔Ⅱ〕 分担研究報告書

1. 新生児および乳幼児肝血管腫に対する化学療法・内科的治療に関する研究 --	15
熊谷 昌明	
2. 新生児および乳幼児肝血管腫に対する放射線科的治療に関する研究 -----	19
野坂 俊介	
3. 肝血管腫の病理組織及び遺伝子 profile -----	22
中澤 温子	
4. 肝腫瘍に対する移植適応の確立 -----	24
星野 健	

〔I〕 総括研究報告書

総括研究報告書

新生児および乳幼児肝血管腫に対する新規治療の実態把握ならびに
治療ガイドライン作成に関する研究

代表研究者 黒田 達夫 国立成育医療センター 外科医長

研究要旨 分担研究者らの施設における観察研究から、新生児ならびに乳幼児の難治性肝血管腫に対して、抗がん剤治療（ビンクリスチン、エンドキサン、アクチノマイシン D）や、肝動脈結さつ手術、肝移植、塞栓治療などが治療の選択肢として施行し得ることが検証された。さらに効果を期待し得る薬剤としてプロプラノロールも注目されたが、効果に関しては今後の検証が待たれる。全国の小児外科施設を対象とした一次調査では、これらの施設で治療される症例は年間 7.5 例程度と集計され、80%は従来からのステロイド療法が行われていた。しかしながら全国的にみても上記の新規治療を含む就学的な治療が行われており、ステロイド療法単独での治療効果は不十分であることが示唆された。これらの研究成果を基に、さらに詳細な二次調査と、多くの症例による新規治療の安全性、有効性の検証が今後の課題と思われる。

A. 研究目的

新生児や低年齢の乳幼児にみられる難治性肝血管腫は、ほぼ無症状で高年齢において画像検査等の際に偶然に発見される比較的小さな肝血管腫とは異なり、頻度は極めて少ないが、循環不全や凝固異常など致死的な症状を呈し、治療に難渋する難治性疾患である。肝血管腫は組織学的には良性腫瘍に分類されるが、全身的な脈管系の形成異常の部分症としても発症する。巨大な肝血管腫は血管床増大による循環系負荷により胎児水腫や新生児心不全を併発し致死経過をとる [1]。また、微小血管内での凝固因子の消費による凝固障害も、本症に見られる重大な病態の一つで、古くから Kasabach-Merritt 症候群として知られ [2]、病理学的には、特に Kaposiform

hemangioendothelioma との関連が指摘されている。こうした凝固異常を呈する症例は、頭蓋内出血のリスクが高く、頭蓋内出血から脳性麻痺など生涯にわたる合併症を併発する危険性も高い。さらに腫瘍内出血や肝血管腫の遊離腹腔内への破裂は出血性ショックから致死経過につながる。このように低年齢児にみられる巨大な肝血管腫は、無症状で、高い年齢において偶然発見される他部位の血管腫とは全く異なる、致命的な疾患である。近年、出生前診断技術などの進歩から、大きな肝血管腫は出生前から診断されるようになったが、上述の様な重篤な病態のため、難治性肝血管腫には、従来、診断や評価が不十分なまま死亡していた周産期の hidden mortality が相当数ある

ものと考えられ、病態の詳細や正確な発生頻度はわかっていない。

従来、血管腫に対する治療として、ステロイドやインターフェロンのような薬物療法、外科的切除、放射線照射や高い年齢の小児であれば塞栓療法などが行なわれて来たが、効果は不定で、対象が低年齢で特異な病態をもつことから、これらの治療には反応せず、救命が難しい場合も多い。また、外科的、放射線科的にも治療手技の難易度が高く、治療にかかわる危険も大きい。こうした状況から、新生児および低年齢の乳幼児にみられる巨大な難治性肝血管腫は、臨床的に特異な一群を形成している。血管腫に対する新たな治療の選択肢として、抗がん剤治療（オンコビン、アクチノマイシン D など）の導入や[3,4]、積極的な塞栓療法[5]が報告されるが、低年齢児の肝血管腫にこれらの手技を応用した報告は少ない。

われわれはこれまでに、抗がん剤の使用や、出生直後に臍帯動脈より血管腫の主要流入動脈を塞栓するなどの先端的治療手技を試み、救命に成功した症例を経験している。このほか、damage control surgery の概念を応用した開腹による肝血管の結紮なども危急の事態には適応と考えられる。さらに近年では肝移植も治療の選択肢と成りうるが、適応などに関しては全く確立されていない。低年齢児の肝血管腫に対する、こうした新たな治療手段に関しては、現状では小さな症例数の報告があるのみで、臨床経過や治療に関する情報は断片的に散在した状態である。病理学的、発生学的背景や遺伝子発現のパターンと、臨床像、薬剤治療への反応性などの関連を検討した、まとま

った報告もない。こうした情報を収集して詳細な病態を分析した上で、新規の治療手技の適切な適応や実施法を検証し、新たな治療戦略を提唱してゆくことが長期的な課題であると思われる。

そこで本研究では、短期の研究期間を考慮し、この範疇の症例の罹患や治療の実態を把握して、先ず抗がん剤治療や新生児・乳児に対する技巧的な塞栓療法等の新規治療の応用の可能性や有用性を検証することを目的とした。

<文献>

- 1] Isaacs H Jr: Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg* **42**:1797-1803,2007
- 2] Drolet BA, et al: Hemangiomas in children. *N Engl J Med* **341**: 173-81, 1999.
- 3] Taki M, et al: Successful treatment with vincristine of an infant with intractable Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Int* **48**: 82-4,2006
- 4] Moore J, et al: Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J Pediatr Surg* **36**: 1273-6,2001.
- 5] Warmann S et al: Interventional treatment of infantile hepatic hemangioma. *J Pediatr Surg* **38**:1177-81,2003

B. 研究方法

1. 総括

小児腫瘍、小児放射線医学、小児病理、移植および小児外科学の各分野から研究者を集め、各々分野における治療の現況を文献的、ならびに専門学術団体のデータベース検索を通して調査し、実際の症例の臨床情報を収集した。

また、疾患の稀少性から対象に該当する

症例数が一施設では限定されることから、小児外科学会の認定施設を対象に、全国的な一次調査を行い、本邦に置ける該当症例の頻度や治療の現況について概算の把握を行なった。

2. 観察研究

1) 対象

本研究は単年度の研究期間を考慮し、新生児及び乳幼児の肝血管腫の症例を対象とする。関連疾患として、同年齢の巨大血管腫に関しても治療情報を収集した。

2) 巨大血管腫に対する治療の検討

(1) 抗がん剤治療の効果、適応に関する

検討

通常治療によりコントロールできない血管腫に対して、抗がん剤治療（ビンクリスチン、アクチノマイシンD、エンドキサンなど）の至適投与量、効果発現ならびに副作用について、現在、治療中の症例に対する観察研究ならびに後方視的症例検討を行なった。

(2) 肝血管腫による危急的病態に対する新たな治療法の開発

① 腫瘍による危急病態のintervention radiologyによる制御

特に新生児などの低年齢の症例では、凝固異常や呼吸循環への過負荷により心不全、呼吸不全などの危急的病態下の塞栓療法の実施可能性および適正な手技を検証した。出生前診断症例では、臍動脈を用いた新生児のintervention radiologyの手技についても検討した。これらの手技に必要なカテーテルなどの資材ならびに手技の安全性につき検証した。またこのような治療の効果につき、中・長期フォローアップを含めて調査する。

② 抗がん剤使用の効果と副作用の調査

危急的病態下における抗がん剤の至適投与量、投与方法をならびに効果発現につき検証した。

③ 外科的治療の検証

危急病態のコントロールにおける肝動脈結紮術などの外科的治療の効果と適応につき検証する。中期・長期的な合併症についても合わせて調べる。

(3) 肝移植の適応

上記治療に反応しない症例に対する肝移植の適応、意義につき後方視的に分析する。

3. 文献・データベース検索

日本病理学会剖検輯報のデータベースなどの既存のデータベースを検索し、該当症例と類似の症例の頻度、臨床像などを検討した、また、近年の治療動向につき、各分野で文献検索を行ない、これらの結果をまとめた。

4. 全国調査（一次調査）

1) 対象

調査の端緒として、日本小児外科学会の認定施設（教育関連施設も含む）133施設のうち、現在、小児外科専門医または指導医が勤務している117施設を対象とした。

2) 調査票（添付1）

3) 調査期間

平成22年1月より現在まで

報告書作成のため、2月28日までに回収された回答について集計を行なった。

4) 調査方法

各施設の小児外科部門の責任者宛に、調査票を郵送した。回答用紙は同封の返信用封筒を用いて回収した。

C. 研究結果

1. 観察研究ならびに文献・データベース検索（添付2）

1) 化学療法について

分担研究者の所属施設における症例データベースの後方視的観察研究ならびに文献検索を行い、新規治療薬の洗い出しと、各薬剤の期待される効果と現時点での臨床的な位置づけをまとめた。従来の治療に感受性のない全身血管腫症の3歳児例で、ビンクリスチン、アクチノマイシンD、サイクロフォスファミド

の3剤併用化学療法4コースを行ない、5年間、血管腫の再燃のない症例、イブシロンアミノカプロン酸長期投与後、成人化症例などが検討された。一方、近年、注目されるβブロッカーは、研究班の観察事例では単剤で短期的な効果はみられなかった。研究目標のうち、各薬剤の至適用法、用量に関する検討は、観察症例数が少なく、研究継続の必要がある。

2) 塞栓療法について

本疾患ならびに関連疾患の低年齢児の塞栓療法の観察研究を行なった。乳児肝血管腫の生後3ヵ月齢の症例に対して、経大腿動脈的に2ヶ月間に3回の肝塞栓療法を行い、手技や全身管理に関してfeasibilityが検証された。また、関連疾患の仙尾部奇形腫に対する2例の新生児塞栓療法についても検討された。目標の観察研究により塞栓療法の有効性が検証されたが、症例数を重ねて至適なカテーテル手技、塞栓物質の選択など、検討を継続する必要がある。

3) 外科手術・移植について

Hemangioendothelioma 症例に対する肝移植例の観察研究を行ない、移植療法のfeasibilityが検証された。本邦でも報告例はほとんど見られず、本疾患治療の選択肢の一つとして期待された。さらに文献、肝移植症例の登録データベースを検索し、肝移植の臨床的な位置づけを検討した。

外科手術では、選択的肝動脈結紮手術が注目されたが、全身状態など適応の難しさも観察された。

4) 病理学的背景について

日本病理学会剖検輯報のデータベースの

検討を行い、1974年から2007年までの34年間に「肝良性腫瘍」で死亡した0-2歳までの45例(男:女=13:32)症例を検索した。年齢分布や性別などから、本症の臨床病理学的な実態把握を行った。

以上の詳細は分担研究者の報告に譲る。

これらの研究成果より、臨床担当者の参考にして頂くように、簡易版の新規治療に関する総括資料を作成したので添付2に示す。

2. 全国一次調査結果(添付3)

調査用紙郵送後1ヵ月間で65施設からの回答を回収した。回答率は55.6%であった。このうち該当するような症例を経験しているとした施設は23施設(回答施設中の35.4%)にとどまり、残る42施設(64.6%)では調査対象に該当する症例はないと回答してきた。さらに該当症例があるとした施設のうち15施設(63.2%)は5年間の経験症例が1例未満であり、最も頻度の高い施設でも5年間に4例の治療経験にとどまっていた。全国における難治性の新生児・乳幼児血管腫症例の概算は、5年間で37.5例であり、小児外科施設で治療される症例は年間に全国でも7.5例と推計された。

罹患数の地域的な偏りはみられなかったが、小児外科施設数の多い関東圏では東京、神奈川の病院に分散して症例数が多かった。全体的な傾向として、福島、茨城、神奈川、大阪、鹿児島などの都市における拠点的な病院に症例が集中する傾向がみられた。特に地域の基幹的な小児総合医療施設では、大都市部の病院を上回る症例が治療されていることが分かった。

臨床症状としては、心不全、凝固異常は過半数の症例で認められ、呼吸不全、腫瘍

出血と合わせて致死的な危急的な症状がほとんどを占めていた。海外の文献などで良く指摘される腎不全や甲状腺機能低下もみられたが、頻度は少なかった。

治療の現況として、80%の症例がステロイド投与を受けていたが、それ以外の治療も多数報告され、多くの症例ではステロイド単独では効果が不十分で他の治療を必要としたことが示唆された。新規治療として抗がん剤治療を受けた症例が5年間に4例みられた。また、外科治療のうち多くは腫瘍切除もしくは肝切除であったが、Damage Control Surgery の位置づけで提唱される肝動脈結紮が2例で行なわれていた。また、肝移植も5年間に2例で行なわれていた。放射線科的治療として、放射線照射と塞栓療法は約20%の症例で行なわれていたが、特に新生児に対する塞栓療法は技術的に難易度が高く、一次調査で挙げられた症例のどの程度を占めるかは未定であった。

D. 考察

平成21年度の本研究では、分担研究者の所属する施設や学術団体の症例データベースの検索を中心に後方視的研究を行ない、文献的検索の結果と合わせて、本疾患の治療に効果の期待できる新たな治療薬剤や、治療手段がまとめられた。同時に先端的治療手技に関しては、分担研究者の所属施設における臨床例の観察研究により、データが収集された。この結果、薬物療法として抗がん剤、プロプラノロール、治療手技としては低年齢児に対する塞栓療法や肝移植などの、新たな治療の feasibility が検証され、実用化の可能性が示唆された。しかしな

がら疾患の希少性から、一施設における新規薬物療法や新規治療手技の適応症例は数例程度に過ぎず、収集された情報、データは現時点では症例報告レベルに留まっている。上述の新規治療手段は未だ実験的で未確立であり、安全性の確立や至適用法・用量の決定が短期的な課題である。加えて推奨すべき総合的な治療アルゴリズムの検討も今後の課題と考えられる。

これらの課題を達成するためには、多くの症例数を集める必要がある。その方法として、全国規模の疫学調査を行なうとともに、症例数の多い病院に協力をお願いして、複数施設でより多くの症例の臨床観察研究を行なうことが望ましいと考えられた。

そこで、研究計画を前倒しして今年度にも日本小児外科学会認定施設を対象として全国的な一次調査を行った。肝血管腫は、肝腫瘍として小児外科で扱われる事が最も多いと考えられ、本邦における新生児、乳幼児の難治性肝血管腫のかなりの部分はこの調査により把握できるものと思われる。一方において小児外科施設以外で内科的管理を受けている症例や、小児外科に届く以前に死亡している症例の存在も考えられ、こうした症例の実数把握は今後の課題となる。死亡症例に関しては、今年度研究でも触れた日本病理学会剖検輯報の検索データとの突合せも可能と思われる。さらに、一次調査では各症例の重症度などに関する情報はなく、各施設から検索された症例は極めて難治性のもから比較的軽いのまでばらつきがあることも考えられる。各症例について、さらに詳細な二次調査が必要

と考えられる。

E. 結論

新生児ならびに乳幼児の難治性肝血管腫に対して、抗がん剤治療（ビンクリスチン、エンドキサン、アクチノマイシン D）や、肝動脈結さつ手術、肝移植、塞栓治療などが治療の選択肢として施行しうることが検証された。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 関連の論文発表

なし

2. 関連の学会発表

[1] 黒田達夫：出生前診断の限界と有用性
日本小児放射線学会 2009.6.27 高松

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[資 料]

添付1 全国一次調査 調査票

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
「新生児および乳幼児肝血管腫に対する治療の実態把握ならびに
治療ガイドライン作成の研究」研究班よりお願い

平素よりお世話になっております。

この度、厚生労働科学研究費補助金の交付を受けて、難治性疾患克服研究事業の一環として、新生児・乳児の重症肝血管腫に関する研究班を結成致しました。この研究班は、低年齢で呼吸不全や循環不全、凝固障害などの危急的な症状を呈する肝血管腫を中心に、類似の病態を呈する症例に対する治療の現状を調査し、適切な治療戦略を提唱することを目的としております。

研究班では、予備的調査として、本邦における治療施設の分散や、薬物療法、放射線治療、抗がん剤治療、外科手術、低年齢児の血管塞栓療法や移植など、新たに提唱される治療の実施状況の概要を把握し、それを基に、より詳細な調査を進めていきたいと考えております。

つきましては、ご多忙のところ、まことに恐縮に存じますが、同封のアンケート調査にご協力お願い申し上げます。記入した調査用紙は同じく同封の返信用封筒にてご返送頂ければ幸いに存じます。

また、さらに詳細な臨床調査や研究への参加にご協力頂ける場合は、返信欄にご記入頂けますようお願い申し上げます。ご協力頂いた方でご希望の方には、暫時、研究報告書を送らせて頂く様にしたいと考えておりますので、その旨、調査票にご記入下さい。

ご協力を深く感謝申し上げます。

平成 22 年 1 月

研究代表者

国立成育医療センター 外科

黒田 達夫 拝

kuroda-t@ncchd.go.jp

新生児・乳児肝血管腫 調査

質問 1. 貴施設では治療を要する新生児・乳児の肝血管腫症例は
5年間に何例程度見られますか？

約 () 例

質問 2. 治療を要する病態は何ですか？（複数回答可）

() 心不全 () 呼吸不全 () 凝固異常

() 腫瘍出血 () 腎不全

その他（具体的に）()

質問 3. 貴施設で行なっている治療の概要と大まかな症例数を教えて下さい

・薬物療法

ステロイド () 例 インターフェロン () 例

プロプラノロール () 例

その他 薬剤 () () 例

薬剤 () () 例

・抗がん剤治療

薬剤 () () 例

薬剤 () () 例

・放射線照射 () 例

・外科手術：術式 () () 例

術式 () () 例

・塞栓療法 () 例

・肝移植（他施設紹介例を含む） () 例

質問 4. 二次調査や研究参加にご協力頂けますか

() はい () いいえ

報告書希望（あり・なし）

ご協力ありがとうございました

添付 2

難治性新生児・乳児肝血管腫に対する新規治療総括・一覧
(簡易版)

1) 薬物治療

① ステロイド

② インターフェロン α

(上記 2 剤は従来より使用される薬剤で本研究の対象外)

③ ビンクリスチン: 単独であるいはステロイド、インターフェロンとの併用で投与される。抗癌剤として最も頻用されている薬剤である。血液毒性は軽度であり、発癌性も低いため、非悪性腫瘍に対しても投与を行いやすい。

④ シクロホスファミド: 単独であるいはビンクリスチンなどと併用で投与される。アルキル化剤であるため発癌性に問題があるが、血管腫に用いられている投与量 (10mg/kg/day など) では、短期的な副作用が軽度であり投与は行いやすい。

⑤ アクチノマイシン D: 単独で投与されることは少なく、VAC 療法 (ビンクリスチン、シクロホスファミドとの併用療法) の形で投与された報告が多い。他の抗癌剤が単独で効果が得られなかった場合に選択される。造血障害は高度であり、血管外に漏出すると強い組織障害を生ずる。また、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫では肝静脈閉塞症 (VOD) の発症が知られている。

⑥ ブレオマイシン: 主に局所投与で使用される。作用機序としては血管内皮細への強い硬化作用が考えられている。主な副反応としては感冒様の症状が知られている。総投与量が増せば肺線維症が問題となる。

⑦ トラネキサム酸・イプシロンアミノカプロン酸: 抗プラスミン剤として線溶系の抑制を作用機序とする薬剤である。一般に DIC を有する例ではその投与は禁忌とされているが、血管種においては腫瘍内に微小な血栓を形成することでその効果が得られるものと考えられている。自験例でもステロイドに不応の一例でトラネキサム酸の有効例を経験している。

- ⑧ プロプラノロール：心不全を生じた血管腫症例に投与され、腫瘤の縮小をみたことを契機としてその一連の血管腫への効果が報告された。肝血管腫においても有効例の報告がみられている。

参考文献

1. Perez Payarols J, Pardo Masferrer J, Gomez Bellvert C: Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med.* 1995 Jul 6;333(1):69.
2. Hurvitz SA, Hurvitz CH, Sloninsky L, Sanford MC.: Successful treatment with cyclophosphamide of life-threatening diffuse hemangiomatosis involving the liver. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000 Nov-Dec;22(6):527-32.
3. Vlahovic A, Simic R, Djokic D, Ceran C : Diffuse neonatal hemangiomatosis treatment with cyclophosphamide: a case report. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Nov;31(11):858-60.
4. Hu B, Lachman R, Phillips J, Peng SK, Sieger L.: Kasabach-Merritt syndrome-associated kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998 Nov-Dec;20(6):567-9.
5. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Ionescu GO: Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Int.* 2004 Jan;19(12):766-73. Epub 2004 Jan 22.
6. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A.: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2649-51.
7. Marsciani A, Pericoli R, Alaggio R, Brisigotti M, Vergine G.: Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Jan;54(1):176.
8. Morad AB, McClain KL, Ogden AK.: The role of tranexamic acid in the treatment of giant hemangiomas in newborns. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1993 Nov;15(4):383-5.
9. 田中輝幸, 田口信行: 抗線溶剤トラネキサム酸が奏効したと考えられる難治性 Kasabach-Merritt 症候群の 1 例. *東京女子医科大学雑誌* 1992 62(11):1490-1493
10. Ontachi Y, Asakura H, Omote M, Yoshida T, Matsui O, Nakao S.: Kasabach-Merritt syndrome associated with giant liver hemangioma: the effect of combined therapy with danaparoid sodium and tranexamic acid. *Haematologica.* 2005 Nov;90 Suppl:ECR29.
11. Dresse MF, David M, Hume H, Blanchard H, Russo P, Van Doesberg N, Rivard GE.: Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome with prednisone and epsilon-aminocaproic acid. *Pediatr Hematol Oncol.* 1991 Oct-Dec;8(4):329-34.

2) 塞栓療法 (低年齢児)

① 麻酔：全身麻酔

② 血管アクセス：自験例では右大腿動脈アプローチ

アクセスルートは、大腿動脈が一般的であるが、特に新生児期では、肝臓に多血性腫瘍性病変がある場合に腹腔動脈を分岐した後の動脈径が細径になることから大腿動脈穿刺が容易でないばかりでなく、手技の後に末梢の血流障害を起し、時に大腿動脈の閉塞に至る場合がある。したがって、新生児期の経カテーテル的肝動脈塞栓術では、頸動脈からのアプローチも考慮する必要がある。

③ 塞栓物質：自験例ではゼラチンスポンジ細片使用

塞栓物質は、大きく一時塞栓物質と永久塞栓物質に分けられ、前者にはゼラチンスポンジ細片、後者には金属コイルや液体塞栓物質がある。塞栓物質の選択に関しては、心不全の改善を考慮すれば、金属コイルによる選択的あるいは超選択的な塞栓が望ましい。また、シャントが目立つ場合は、ゼラチンスポンジ細片より金属コイルの方が安全に手技を行うことができる。

④ 塞栓の目安：固有肝動脈末梢が描出されなくなることをもって終了した。完全に塞栓できなくとも、血流を減少させることにより、効果が期待できる。

⑤ 合併症：下肢血流障害 (自験例で肝血管腫では認めていない。仙尾部奇形腫の生直後症例では術後に発症あり。注意を要する)

⑥ 効果：造影 CT では、生後 1 歳 3 ヶ月ごろから縮小傾向認め、生後 2 歳 9 ヶ月には著明な縮小が確認されている。

注意：アクセスルート、使用シースサイズ、使用カテーテルサイズ、用いた塞栓物質、塞栓効果などについてはさらに検討を要する。

参考文献

1. 森谷聡男、相原敏則、小熊栄二、他：肝動脈塞栓術による新生児肝血管腫の治療。日本小児放射線学会雑誌 13: 124-131, 1997
2. Komiyama M, Matsusaka Y, Ishiguro T, et al: Endovascular treatment of dural sinus malformation with arteriovenous shunt in a low birth weight neonate – case report. Neurol Med Chir 44: 655-659, 2004

3) 外科治療

① 選択的肝動脈結さつ療法

有効症例の報告に留まる

参考文献

1. Bachmann R, Genin B, Bugmann P, et al: Selective hepatic artery ligation for hepatic hemangioendothelioma: case report and review of the literature. Eur J Pediatr Surg 2003, 13:280-4

② 肝移植

1987年から2005年までのUNOSのデータベースによると110人のHEH(Hepatic Hemangioendothelioma)の患者に対して126回の移植が行われている。75人(68%)が女性、80人(73%)はCaucasian、平均年齢は36歳で4歳以下は23%。術後30日以内の死亡率は2.4%。平均2年のフォローアップ期間で患者の1年、5年生存率は80%、64%、グラフトの1年、5年生存率は70%、55%であった[文献2]。このほかは海外でも症例報告に留まる。

移植の適応は通常治療でコントロールできない肝内のmultifocal diseaseである。extrahepaticに病変がみられるものでも肝不全による死亡を免れることで、より長期の生存が得られており、適応とされた例がある。現時点では移植適応は未確立。

参考文献

1. Markiewicz-Kijewska M, Kapszyk W, Broniszczak D, et al: Hemodynamic failure as an indication to urgent liver transplantation in infants with giant hepatic hemangiomas or vasucukar malformations; report of four cases. Pediatr Transplant 2009, 13:906-912
2. Long-term outcome following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: the UNOS experience from 1987 to 2005. J Gastrointest Surg (2008) 12:110-116
3. Management of hepatic epithelioid haemangio-endothelioma in children: what option? British Journal of Cancer (2004) 90,1498-1501
4. The role of liver transplantation in the management of paediatric liver tumors. Ann R Coll Surg Engl 2007;89:12-21
5. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma report of the European liver transplant registry. Annals of Surgery 2007;246:949-957

一次調査集計

- 総症例数 5年間で37.5例（年間7.5例）
- 症状

心不全	21 例 (56.0%)
凝固異常	20 例 (53.3%)
呼吸不全	10 例 (26.7%)
腫瘍出血	8 例 (21.3%)
肝腫瘍・腫大	5 例 (7.4%)
腎不全	2 例 (5.3%)
貧血	1 例 (2.7%)
甲状腺機能低下	1 例 (2.7%)

本邦における治療の実際

薬物療法	ステロイド	30 例 (80.0%)
	インターフェロン	4 例 (10.7%)
	プロプラノロール	1 例 (2.7%)
	その他	3 例 (8.0%)
抗がん剤治療		4 例 (10.7%)
放射線照射		7 例 (18.7%)
塞栓療法		8 例 (21.3%)
外科手術	肝切除	12 例 (32.0%)
	肝動脈結さつ	2 例 (5.3%)
	生検のみ	1 例 (2.7%)
肝移植		2 例 (5.3%)

〔Ⅱ〕分担研究報告書

分担研究報告書

新生児および乳幼児肝血管腫に対する化学療法・内科的治療
治療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 熊谷 昌明 国立成育医療センター 固形腫瘍科医長

研究要旨 肝血管腫に対しては、発生臓器に特異的な治療として肝移植が治療法としてあげられるが、その他の治療については、他臓器に発生した巨大血管腫と共通するものである。化学療法に関する報告においても、肝血管腫に限定しないものが多い。本研究ではこれまでに報告された化学療法について、その適応と効果、問題点を検討するとともに、自験例から得た知見を加えて今後の化学療法の方向について考察した。

A. 研究目的

て考察する。

現時点で巨大血管腫に対する標準的な薬物治療は、ステロイドおよび大量ステロイド療法である。次いで 1990 年代から導入されたインターフェロン α が一般に用いられている。この二剤で病勢の制御が困難であった症例に対して、いくつかの薬剤が試みられている。抗癌剤としては、ビンクリスチン、シクロホスファミド、アクチノマイシン D、プレオマイシンがあり、抗癌剤以外の薬剤としてトラネキサム酸、イブシロンアミノカプロン酸、プロプラノロールがあげられる。

本研究では、すでに確立された治療であるステロイドおよびインターフェロン α 以外の薬剤について検討を行い難治例に対する治療戦略について考察した。

C. 研究方法

1. 過去 20 年間の血管腫に対する化学療法の報告を検討し、その効果と問題点について考察する
2. 自験例を示し、その効果と問題点につい

C. 研究結果

1. 抗癌剤治療について

1) ビンクリスチン：単独であるいはステロイド、インターフェロンとの併用で投与される。抗癌剤として最も頻用されている薬剤である。血液毒性は軽度であり、発癌性も低いため、非悪性腫瘍に対しても投与を行いやすい。

2) シクロホスファミド：単独であるいはビンクリスチンなどと併用で投与される。アルキル化剤であるため発癌性に問題があるが、血管腫に用いられている投与量（10mg/kg/day など）では、短期的な副作用が軽度であり投与は行いやすい。

3) アクチノマイシン D：単独で投与されることは少なく、VAC療法（ビンクリスチン、シクロホスファミドとの併用療法）の形で投与された報告が多い。他の抗癌剤が単独で効果が得られなかった場合に選択される。造血障害は高度であり、血管外に漏出すると強い組織障害を生ずる。また、ウィルム