

201024208A

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
(H22-難治-一般-153)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒田 達夫

平成23(2011)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

研究総括

新生児および乳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 -----1

黒田 達夫

(資料1) 二次調査協力のお願い・二次調査票

(資料2) 全国調査 集計結果図版

II. 分担研究報告

1. 新生児および乳児肝血管腫に対する内科的治療・化学療法

治療ガイドライン作成に関する研究 -----21

熊谷 昌明

塩田 曜子 (研究協力者)

2. 新生児および乳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；放射線科学的視点より -----25

野坂 俊介

3. 肝血管腫の病理組織及び遺伝子 profile -----28

中澤 温子

4. 肝腫瘍に対する移植適応の確立 -----32

星野 健

I. 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服床研究事業）

総括研究報告書

新生児および乳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

代表研究者 黒田 達夫 国立成育医療研究センター 外科医長
(現 慶應義塾大学 外科学 (小児外科) 教授)

研究要旨 新生児、乳児に見られる肝血管腫の中には、頻度は少ないが重篤かつ潜在的に致命的な経過をとる一群の症例があり、欧米の文献においても独立した疾患群として捉えることが提唱される。本研究班では、昨年度の研究班において行われた日本小児外科学会全認定施設を対象とした予備調査の結果をもとに 38 施設を対象にしてより詳細な二次調査を行った。この結果、今年度中には、過去 5 年間に月齢 12 ヶ月未満で診療を受けた 19 症例が全国の 11 施設で同定され、これらの症例の臨床情報が集積された。主症状として腹部膨満 (47.4%)、心不全(47.4%)、血液凝固障害(42.1%) および呼吸障害 (31.6%) がみられた。3 例が血液凝固障害及び心不全により死亡していた。1 例では新生児期のステロイド治療で血管腫の退縮、心不全徴候の改善が得られたが、その後、肝内血管奇形による肝障害が重篤化し肝移植を要した。ステロイドが使用された 13 例中 3 例(23.1%)は治療不応性で、全体で 9 例(47.4%)はステロイド以外の治療を要した。インターフェロン、ビンクリスチンが投与された症例では速やかな血管腫の退縮は見られなかったが、ベータ・ブロッカーの投与された症例では速やかな反応が見られた。臨床的因子のうち、死亡例では、治療前および治療後の血小板数 ($73,300 \pm 52,900$ vs. $300,000 \pm 195,600/\text{mm}^3$ ($P < 0.03$, 治療前), $66,300 \pm 20,200$ vs. $388,700 \pm 118,300/\text{mm}^3$ ($P < 0.003$ 治療後)) が有意に低く、治療後の PT 値 (35.0 ± 14.7 vs. 12.1 ± 1.4 秒 ($P < 0.0001$)) は有意に延長していた。外科的切除例では血小板数および PT 値の改善が見られたが、肝動脈結紮術や塞栓術の効果は限定的であった。ステロイドやインターフェロンによる治療に反応しない難治性の肝血管腫においては、低年齢であってもベータ・ブロッカーや積極的な外科治切除、肝移植などの選択肢も考慮してよいものと考えられた。これらの症例に対して、小児科、放射線科、病理、移植医の立場から考察、調査が進められた。さらに詳細な分析を予定している。

分担研究者

熊谷 昌明 国立成育医療研究センター
固形腫瘍科 医長
野坂 俊介 国立成育医療研究センター
放射線診断科 医長
中澤 温子 国立成育医療研究センター
病理診断部 部長

星野 健 慶應義塾大学 小児外科 講師

研究協力者

塩田 曜子 国立成育医療研究センター
固形腫瘍科 医員

A. 研究目的

血管腫は血管内非由来の腫瘍性疾患であり、小児肝腫瘍中では最も頻度が高いとされる[1]。このうち、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、新生児や低年齢の乳幼児にみられる難治性肝血管腫は、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。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]、病理組織学的には、特に Kaposiform hemangio-endothelioma との関連が指摘されている。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まひなど生涯性の障害を遺す場合も少なくない。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。Christison-Lagay らのグループは、このような乳児肝血管腫症例の報告を集め、難治性肝血管腫がひとつの臨床群をなすことを提唱し、さらに肝にびまん性病変をもつものが high risk であることを指摘した[3]。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うようになったが、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、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、効果は不定で実態は把握されず、治療戦略に対する指針や情報は未確立であった。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。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（オンコピン、アクチノマイシン D など）の導入や[4,5,6]、近年では β -ブロッカーとしてプロプラノロールが血管腫さらには肝血管腫に用いられて有効であったとする報告が相次いでいる[]。また低年齢児に対する積極的な塞栓療法[9]、さらに肝移植[10,11]が報告される。本症に対する治療実態の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求められている。

われわれは、本症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て、昨年度、日本小児外科学会の全認定施設を対象として全国的なスクリーニング調査を行った。その結果、本症が全国で年間に7～8例程度見られること、大都市の先端的機能病院以上に、地域の基幹的な小児総合医療施設で治療されていることなどが明らかにされ、同学会のホームページなどでも情報の還元がなされた。しかしながら、悉皆的な症例の洗い出しを主目的とした一次調査では、情報

は限定的でかつ詳細な臨床像、転帰、検査結果の推移などに関しては、より質の高い二次調査が必要とされた。そこで本年度は、Pilot study としての昨年度の研究結果をもとに、各診療分野に及ぶ二次調査が行われ、個々の症例の洗い出しと、より詳細かつ確実な臨床情報収集、放射線画像、病理組織画像を含んだデータベースの構築が試みられた。2年計画の1年目として、データベースの解析が開始され、より質の高いデータでの本症の臨床像、治療実態の解析がなされた。さらに内科系、移植外科を含む外科系、放射線医学、病理などの各分野で、二次調査をもとに洗い出された問題症例のより深い分析が行われた。本研究では、これらの解析から、本症に対する治療ガイドライン策定の基盤を固めることを目的とする。

<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] Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al: Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 62-68
- 4] Taki M, et al: Successful treatment with vincristine of an infant with intractable Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Int* 48: 82-4,2006
- 5] Moore J, et al: Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J Pediatr Surg* 36: 1273-6,2001.
- 6] Hu B, Lachman R, Phillips J, et al: Kasabach-Merritt syndrome associated kaposiform hemangio-endothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:567-569
- 7] Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al: Propranolol for severe hemangioma of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358:2649-51
- 8] Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, et al: Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr* 2010;157:340-342
- 9] Warmann S et al: Interventional treatment of infantile hepatic hemangioma. *J Pediatr Surg* 38:1177-81,2003
- 10] Rodriguez J, Becker N, O'Mahony C, et al: Long-term outcome following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: the UNOS experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg* (2008) 12:110-116
- 11] 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 vascular malformations; report of four cases. *Pediatr Transplant* 2009, 13:906-912

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々分野における治療の現況を、日本小児外科学会認定施設に対する全国調査、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情報収

集し、解析した。

また、先端的治療手技などについて、昨年に引き続いて分担研究施設における治療手技ならびに臨床的効果に関して観察研究を行い、組織所見などとあわせてデータベースを構築した。

2. 全国調査（二次調査）

1) 対象

昨年度、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施設を対象として、本症に関する一時調査を行い、65施設より回答を得た。このうち23施設は該当症例の治療経験があると回答していた。この結果に基づいて、過去5年間で本症に該当する症例の治療を経験している可能性が期待できると思われ、さらに二次調査協力の内諾を頂いた38施設に対して、二次調査票を郵送した。

調査の対象として、2005年1月から2010年6月までの間に生後12ヶ月未満で加療を要した肝血管腫症例とした。新たな治療法の効果を検証する本研究の目的に添って、対象はこれらの手段が選択可能である過去5年の症例に限定した。

2) 調査票（添付1）

3) 調査期間

平成22年11月より現在まで

但し、報告書作成のため、3月20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

本研究は、後方視的観察研究である。調査は、連結不可能匿名化の形式をとり、対象症例に関する既存の臨床情報を収集した。収集する項目は、

(1) 基本情報

初診時年齢、生年月、性別、在胎日数、出生時体重

(2) 臨床情報

初診年月、初診時体重、肝内外の血管腫の状態、初診時の臨床症状、画像データ、治療の概要（薬物療法、放射線照射、外科手術、塞栓療法、肝移植、その他）、病理組織像、治療前後の血液検査、転帰と現在の症状・治療内容とした。これらの項目を含むID番号のついた添付の調査票を、上記の小児外科施設へ郵送し、返信用封筒を用いてデータセンターである国立成育医療研究センター内臨床研究センター宛に返送を受けた。

本調査で得られた臨床情報を集計し、低年齢児の肝血管腫の臨床像と治療実態を解析した。また初発時の臨床所見や治療内容を最終的な転帰とあわせて探索的な解析を行い、予後に与える影響等を検討した。

画像評価ならびに病理診断に関しては、可及的に中央で再評価を行なうことができるように、匿名化したデータの借用を依頼し、評価後、データは元の施設へ返送することとした。これらにかかる費用は、当研究で負担することとした。

画像データの匿名化は、各施設で行うことを原則とし、画像データは書留便で送付することを依頼した。施設における匿名化の有無は「二次調査票」に記入して頂いた。画像データ、病理標本には調査票と同じ研究IDを附記して、匿名化対照表は該当施設の責任者に管理をお願いした。送付された全ての画像データの開封はデータセンターが行い、調査票と画像データの研究IDが一致することを確認後、画像データの個人情報情報を消去する。画像データは個人情報情報を消

去した形で返却され、整理などに必要であれば各施設で個人情報をも復活させることとした。

5) 調査の倫理的配慮

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改正）にいう「人体から採取された試料を用いない観察研究」のうち、「既存資料等のみを用いる観察研究」に該当し、かつ個人情報を一切収集しないため、個々の研究対象者を特定することは不可能である。したがって同指針の記載に従い、研究代表者が属する施設において本研究計画書の倫理審査を行い、二次調査の協力施設については、既存資料の提供を行うのみでそれ以外には研究に直接関与しないため、倫理審査を要しないものとした。また、個々の研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることは行わず、本研究の実施についての情報を国立成育医療研究センターのホームページ <http://www.ncchd.go.jp/> で公開することをもちってこれに代えるものとした。

3. 観察研究

1) 対象

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

既存のデータベースを検索し、関連症例を含めて、臨床像、治療成績、治療副作用などを検討した。

C. 研究結果

1. 全国二次調査結果（添付2）

1) 症例

本調査に該当する症例として、現時点で23例が同定されており、このうち今年度中には全国11施設より19例の臨床情報が集計可能であった。性別は男児8例、女児11例で、調査時年齢は0ヶ月～5歳2ヶ月（生存例の中央値2歳3ヶ月）、診断時年齢は0～9ヶ月（中央値1ヶ月）、生下時体重は966g～3340g（中央値2757g）、在胎週数は27週3日～41週3日（中央値38週3日）であった。

2) 臨床像

主症状の頻度は、腹部膨満(47.4%)、高拍出性心不全(47.4%)、凝固障害(42.1%)、呼吸不全(31.6%)が最も多く見られた。さらに肝機能障害(15.9%)、腎不全(10.6%)、肝脾腫(5.3%)、拡張型心筋症(5.3%)、甲状腺機能低下症(5.3%)および体重増加不良(5.3%)が続いた。合併する症候としては、高ガラクトース血症・高アンモニア血症が2例でみられ、肺の先天性嚢胞性腺腫様奇形(CCAM)およびBeckwith-Wiedemann症候群に副腎過形成を合併した症例が各1例見られた。

19例中3例が凝固障害および心不全によりいずれも生後1ヶ月以内に死亡していた。

肝内病変は4つの区域にほぼ動頻度で分布しており、4例(21.1%)では肝外病変がいずれも皮膚にみられた。

3) 治療

(1) ステロイド

プレドニゾン(0.5-10mg/Kg)が13例に対して3日から9ヶ月間投与された。このうち3例では病巣の消失が見られ、7例では部分的な縮小がみられたが、3例(23.1%)は全くステロイドに反応せず、19例中9例(47.4%)は他の治療への変更が必要であった。

(2) その他の薬物療法

α -インターフェロンおよびビンクリスチンは各々、ステロイド抵抗性の1例に使用されたが効果は限定的であった。一方、本症に対する新規治療薬として注目されるプロプラノロールは2例に使用されており、2.5 mg/Kgが投与された1例では投与開始後1週間以内に血液学的所見の改善が見られた。他1例では合併する心不全に対して

投与されたものであった。

(3) 放射線学的治療

放射線照射は2例で新生児期に2~3.5Gyが投与され、病変の縮小を認めた。

一方、肝動脈に対する塞栓療法はステロイド抵抗性の1ヶ月未満の症例1例に施行されたが、血液学的所見の改善は得られず、この症例は死亡していた。

(4) 外科治療

外科治療は4例で行われ、術式は3例が病巣を含む肝切除、1例が肝動脈結紮であった。外科的切除後には血小板数(206,300 \pm 258,80から400,700 \pm 97,200/mm³)ならびにプロトロンビン(PT)時間値(28.5 \pm 18.9から13.0 \pm 1.6秒)は顕著な改善をみたが、肝動脈結紮の効果は限定的で、更なる治療を要した。

(5) 肝移植

今回の調査で集められた症例中、1例で施行されていた。この症例は肝多発病変が新生児期のステロイド治療により縮小し、一旦は血液学的にも循環機能も安定したが、その後、門脈大循環シャントが顕著になり、進行性の肝不全のために1歳10ヶ月時に肝移植が施行された。移植後の経過は問題なく、生存中である。

4) リスク評価

生化学指標の中で、生存例と死亡例に有意差の見られたものはなかった。一方、治療前血小板数(73,300 \pm 52,900に対して300,000 \pm 195,600/mm³(P<0.03))、治療後血小板数(66,300 \pm 20,200に対して388,700 \pm 118,300/mm³(P<0.003))、および治療後のPT値(35.0 \pm 14.7秒に対して12.1 \pm 1.4秒(P<0.0001))のみが死亡例で有意に悪い値を呈した。これらの血液学的

指標は、生存例では治療後に改善が見られたが、死亡例では治療に対する反応が見られなかった。

肝内病巣は 11 例が単発で 8 例が多発(2 個から 10 個)であった。巨大な単発病巣をもった 2 例および多発病巣をもった 1 例が死亡した。

病理組織診断は 7 例で付されており、血管内皮腫 3 例(1 型 1 例、病型不詳 2 例)、海綿状血管腫 3 例、および門脈大循環シャント形成 1 例であった。死亡した 3 例中 2 例が I 型を含む血管内皮腫であったが、海綿状血管腫症例中には死亡例は見られなかった。

2. 観察研究ならびに文献・データベース検索(分担研究報告参照)

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が行われ、ビンクリスチンの効果および新成児における副作用が検討された。また、近年、注目されるβブロッカーは、研究班の観察事例でも速やかな効果の見られた症例が経験された。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

乳児肝血管腫症例に対して、経大腿動脈的塞栓療法が行われ、手技や全身管理に関して feasibility が検証された。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。本症に対する肝移植の適応には、慢性期の肝機能障害に対する適応と、急性期の循環不全、凝固障害に対する緊急移植の適応があり、後者に関しては海外の文献情報が集められた。

4) 病理学的背景について

今年度、全国調査における病理組織画像の検討が準備された。次年度に詳細な検討の予定である。

また、観察研究として新生児血管腫と門脈大循環を呈した症例が検討された。全国調査でも高ガラクトース血症を伴い、門脈大循環シャントの合併が示唆される症例が 2 例見つかっており、これらの血管病変が先天性かつ潜在的に合併していたものか、後天性に形成されたものか、形成機序の解明が今後の課題である。

以上の詳細は分担研究者の報告に譲る。

D. 考察

平成 21 年度の本研究では、先端的治療手技に関して分担研究者の所属する施設における観察研究や、関連学術団体のデータベースの検索が行われ、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。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これに続いて、全国規模の予備的な疫学調査が行われ、年間に治療される症例数の概略や治療の動向、症

例の分布などの大まかな実態把握がなされた。

新たな研究班となった今年度は、予備調査の結果をもとに、日本小児外科学会の認定施設中で、本症に対する近年の治療経験を有すると思われる施設に依頼した、より詳細な二次調査が行われた。調査票の策定にあたっては、分担研究者が共同し、各診療科分野での臨床情報をもれなく網羅するとともに、今後検討を進める方向性として画像データ、病理組織データの組織的な収集が図られた。

これまでに全国の11施設から19例の治療経験に関する情報が収集され、データベース化されている。近代的な治療手段の可能となった過去5年の症例が収集されたが、昨年の子備調査による推定罹患数よりもさらに症例数は減少している。これは詳細な調査項目により作業の労力が増し、症例洗い出しの悉皆性が低下したものと考えられるが、肝血管腫全体のなかで、この致命的な症例群が決して多くなく、特異な臨床群であることを示唆している。

これまでの分析では、血管腫治療の第一選択として gold standard とされてきたステロイドに関しては、本症の約三分の一程度の症例で全く効果がないことが明らかになり、さらに心不全徴候や呼吸不全徴候の頻度が高いこと、実際的には治療抵抗性の血液学的検査値異常が死亡など重篤な転帰と有意に結びついていることが示唆された。

その一方で、外科的肝動脈結紮も、塞栓療法もステロイド抵抗性の重篤な病態に対して、効果は限定的であり、こうした症例

に対する肝動脈への介入が、従来期待されたのとは異なり、効果が薄い可能性が示唆された。

本症における予後不良因子として、これまで多発性病変や、病理組織型として血管内皮腫（Ⅱ型）が指摘されていたが、本邦における今回の全国的調査では、単発性巨大病変や、Ⅰ型血管内皮腫でも予後不良の転帰をとる症例があることが示唆された。

さらに、肝血管腫と門脈大循環シャントの形成の関連が、今後の重要な検討課題としてクローズアップされた。

二次調査の解析はまだ開始されたばかりで、次年度にかけてより詳細な検討により、さらに重要な知見が得られるものと思われる。

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、全国的な二次調査結果の解析では、これまでに血小板数ならびにPT値など血液学的指標の増悪が有意な予後不良因子であり、治療に反応してこれらの指標の改善のない症例で予後不良であることが示唆された。プロプラノロールにより早期に効果の期待できる症例があり、さらに抗がん剤治療（ビンクリスチン、エンドキサン、アクチノマイシン D）や、肝移植、塞栓療法などが治療の選択肢となりうることも本研究班により検証されている。血管腫治療の gold standard とされるステロイド抵抗性の症例も相当数存在し、上記のように血液学的所見の改善見られない症例では、プロプラノロール、肝移植などの新たな治療への変更を早期に視野に入れて検討すべきものと考えられた。これらの知見をもと

に、次年度、治療戦略の指針、参考情報をまとめてゆく予定である。

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

- 1] Tatsuo Kuroda, Masaaki Kumagai, Shunsuke Nosaka, Atsuko Nakazawa, Tetsuya Takimoto, Ken Hoshino: Critical infantile hepatic hemangioma: results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group (投稿中)
- 2] 野坂俊介, 宮崎 治, 正木英一. 小児における IVR の展開. 小児外科. (2010) 42:640-643
- 3] Takayasu H, Kitano Y, Kuroda T, Morikawa N, Tanaka H, Fujino A, Muto M, Nosaka S, Tsutsumi S, Hayashi S, Sago H. Successful management of a large fetal mediastinal teratoma complicated by hydrops fetalis. J Pediatr Surg. (2010) 45:e21-e24
- 4] Iizuka Y, Kohda E, Tsutsumi Y, Masaki H, Nosaka S, Morota N, Kobayashi S, Konishi Y. Pediatric high-flow, cervical spinal, macro-arteriovenous fistula, treated with the endovascular cotton candy glue injection technique. Childs Nerv Syst. (2010) 26:1633-1638
- 5] Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A, Shigeta T, Tanaka H, Mastuno N, Hashimoto M, Kondo Y, Nosaka S, Nakazawa A. Posttransplant biliportal

fistula with portal vein thrombosis: a case report. Transplant Proc. Nov;42(9):3862-4, 2010

2. 関連の学会発表

- 1] Tatsuo Kuroda, Masaaki Kumagai, Shunsuke Nosaka, Atsuko Nakazawa, Tetsuya Takimoto, Ken Hoshino: Critical infantile hepatic hemangioma: results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group 44 th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons April 10-14 (Cancun, Mexico)
- 2] 黒田達夫、熊谷昌明、野坂俊介、中澤温子、瀧本哲也、星野健：乳幼児難治性肝血管腫に対する全国調査報告 第48回日本小児外科学会学術集会（2011年7月、東京（発表予定））
- 3] 野坂俊介. 小児腹部領域のインターベンショナルラジオロジー. 第46回日本小児放射線学会, 宇都宮, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

添付1 「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」二次調査ご協力をお願い

_____先生御机下

平素より厚生労働科学研究費 難治性疾患克服研究事業の新生児・乳児の重症肝血管腫に関する研究にご協力頂きまして、まことにありがとうございます。

研究班では、本症に対する抗がん剤使用や血管塞栓、肝移植など従来はあまり行なわれなかった治療法の実際に関しても、具体的な情報を集めて、皆様と共有できるようにまとめたいと考えております。このため、本症の臨床像や治療状況について、前年度にお願いした一次調査の結果を基により詳細な二次調査の準備を進めてまいりました。

二次調査票は連結不可能匿名化の形式で、個人情報に含まれない様に致しました。調査に関しましては、疫学研究倫理指針に沿って、国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ておりますが、診療情報二次利用に相当すると思われまますので、必要な場合には、皆様の施設での手続きをお願い申し上げます。

二次調査では、症例毎に治療内容、治療経過、血液検査所見、転帰などを記入して頂きたいと存じます。つきましてはこれらの項目を含む二次調査票1例の記入につき一万円の謝金を調査票に御記入した頂いた方にお支払い致します。

可能であれば、匿名化された画像データ、病理組織標本の拝借もお願いできればと存じます。(画像データの匿名化が出来ない場合は、送付前にご相談下さい。)画像データや病理組織標本の拝借に関しましては、送料及びデータ加工などにかかった実費をお支払いする予定です。

なお、研究IDのふられた調査票を送付するように致しますので、画像データや病理標本には調査票と同じIDを附記して書留で郵送してください。匿名化対照表は各施設の方々に管理をお願い申し上げます。

また、拝借した画像データや病理標本は、集計作業が終了致しましたらお返し致します。

新しい治療法の詳細や、その転帰などの調査結果を、学会や論文なども含めた情報発信を通じて、できるだけ皆様に還元できるようにしたいと考えております。何卒、ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

平成22年11月

研究代表者
国立成育医療研究センター 外科
黒田 達夫 拝
kuroda-t@nechd.go.jp

初診時の臨床症状（複数回答可）

- () 心不全 Ejection Fraction () %
() 呼吸不全 人工呼吸管理 (有り ・ なし)
() 腹部膨満
() 肝機能障害
() 凝固異常 DIC 所見 (有り ・ なし)
() 腫瘍出血 () 頭蓋内出血 () 皮下出血
() 腎不全 初診時クレアチニン値 () mg/dl
() 甲状腺機能低下
TSH () ng/ml 貴施設の基準値 () ng/ml
T3 () ng/ml 貴施設の基準値 () ng/ml
T4 () ng/ml 貴施設の基準値 () ng/ml
Free T3 () ng/ml 貴施設の基準値 () ng/ml
その他（具体的に)

治療の概要

・薬物療法（抗腫瘍薬剤以外のもの）

- ステロイド：使用 (あり ・ なし)
投与薬剤 () 1回投与量 ()
投与回数（例. 連日投与×12週など)
投与期間 (年 月～ 年 月)
インターフェロン：使用 (あり ・ なし)
投与薬剤 () 1回投与量 ()
投与回数（例. 週3回×12週など)
投与期間 (年 月～ 年 月)
プロプラノロール：使用 (あり ・ なし)
投与薬剤 () 1回投与量 ()
投与回数（例. 連日投与×12週など)
投与期間 (年 月～ 年 月)
その他 薬剤 ()
投与薬剤 () 1回投与量 ()
投与回数（例. 週1回×12週など)
投与期間 (年 月～ 年 月)
薬剤 ()
投与薬剤 () 1回投与量 ()
投与回数（例. 週1回×12週など)
投与期間 (年 月～ 年 月)

・抗がん剤治療（あり ・ なし）

- 薬剤 () 投与量 ()
投与回数（例. 週1回×12週など)
投与期間 (年 月～ 年 月)
薬剤 () 投与量 ()
投与回数（例. 週1回×12週など)
投与期間 (年 月～ 年 月)

薬剤 () 投与量 ()
投与回数 (例. 週 1 回×12 週など)
投与期間 (年 月～ 年 月)
薬剤 () 投与量 ()
投与回数 (例. 週 1 回×12 週など)
投与期間 (年 月～ 年 月)

・放射線照射 (あり ・ なし)

1 回照射線量 () Gy
総照射線量 () Gy
照射期間 (年 月～ 年 月)

外科手術 (あり ・ なし)

() 年 () 月
術式 ()
() 年 () 月
術式 ()
() 年 () 月
術式 ()

・塞栓療法 (あり ・ なし)

() 年 () 月
アクセスルート
() 単径部 (右 ・ 左) () 上肢 (右 ・ 左)
() 頸部 (右 ・ 左) () 臍血管
() その他 (具体的に)
カテーテル種類 ()
サイズ () Fr
塞栓物質 () ゼラチンスポンジ () 金属コイル
その他 (具体的に)
() 年 () 月
アクセスルート ()
カテーテル種類 ()
サイズ () Fr
塞栓物質 () ゼラチンスポンジ () 金属コイル
その他 (具体的に)
() 年 () 月
アクセスルート ()
カテーテル種類 ()
サイズ () Fr
塞栓物質 () ゼラチンスポンジ () 金属コイル
その他 (具体的に)

・ 肝移植（他施設紹介例を含む）（あり・なし）

（ ）年（ ）月

適応理由

（ ）複数葉を占拠して切除不能

（ ）多発性のため切除不能

（ ）その他（具体的に）

移植施設（自施設・他施設へ紹介）

ドナー（ ）

・ その他の治療（あり・なし）

治療（ ）

期間（ ）年（ ）月～（ ）年（ ）月

治療（ ）

期間（ ）年（ ）月～（ ）年（ ）月

病理組織

生検または切除標本（あり・なし）

病理解剖（あり・なし）

病理組織診断（ ）

標本の拝借（可・不可）

血液検査結果の推移

上記の治療ごとに、変化を記入して下さい。さらに治療の追加のある場合にはコピーしてご使用ください。

【治療1】 (治療名)

	治療前*1 (/ /)	治療開始後*2 (/ /)	(/ /)	(/ /)	(/ /)
白血球 (/mm ³)					
赤血球 (万/mm ³)					
Hb (g/dl)					
Hct. (%)					
血小板(万/mm ³)					
ALT (IU/l)					
AST (IU/l)					
APTT (秒)					
PT (秒)					
Fib. (mg/dl)					
FDP (μ g/ml)					
DDimer(μ g/ml)					

*1 初診時またはいずれかの治療開始前1週間以内のデータを記入して下さい

*2 新規治療が開始された場合,できるだけその都度,1週間後のデータを記入して下さい

【治療2】 (治療名)

	治療前*1 (/ /)	治療開始後*2 (/ /)	(/ /)	(/ /)	(/ /)
白血球 (/mm ³)					
赤血球 (万/mm ³)					
Hb (g/dl)					
Hct. (%)					
血小板(万/mm ³)					
ALT (IU/l)					
AST (IU/l)					
APTT (秒)					
PT (秒)					
Fib. (mg/dl)					
FDP (μ g/ml)					
DDimer(μ g/ml)					

*1 初診時またはいずれかの治療開始前1週間以内のデータを記入して下さい

*2 新規治療が開始された場合,できるだけその都度,1週間後のデータを記入して下さい

【治療3】 (治療名)

	治療前*1 (/ /)	治療開始後*2 (/ /)	(/ /)	(/ /)	(/ /)
白血球 (/mm ³)					
赤血球 (万/mm ³)					
Hb.(g/dl)					
Hct. (%)					
血小板(万/mm ³)					
ALT (IU/l)					
AST (IU/l)					
APTT (秒)					
PT (秒)					
Fib. (mg/dl)					
FDP (μg/ml)					
DDimer(μg/ml)					

*1 初診時またはいずれかの治療開始前1週間以内のデータを記入して下さい

*2 新規治療が開始された場合,できるだけその都度,1週間後のデータを記入して下さい

【治療】 (治療名)

	治療前*1 (/ /)	治療開始後*2 (/ /)	(/ /)	(/ /)	(/ /)
白血球 (/mm ³)					
赤血球 (万/mm ³)					
Hb.(g/dl)					
Hct. (%)					
血小板(万/mm ³)					
ALT (IU/l)					
AST (IU/l)					
APTT (秒)					
PT (秒)					
Fib. (mg/dl)					
FDP (μg/ml)					
DDimer(μg/ml)					

*1 初診時またはいずれかの治療開始前1週間以内のデータを記入して下さい

*2 新規治療が開始された場合,できるだけその都度,1週間後のデータを記入して下さい

【治療】 (治療名)

	治療前*1 (/ /)	治療開始後*2 (/ /)	(/ /)	(/ /)	(/ /)
白血球 (/mm ³)					
赤血球 (万/mm ³)					
Hb (g/dl)					
Hct. (%)					
血小板(万/mm ³)					
ALT (IU/l)					
AST (IU/l)					
APTT (秒)					
PT (秒)					
Fib. (mg/dl)					
FDP (μg/ml)					
DDimer(μg/ml)					

*1 初診時またはいずれかの治療開始前1週間以内のデータを記入して下さい

*2 新規治療が開始された場合,できるだけその都度,1週間後のデータを記入して下さい

転帰

生存 ・ 死亡 ()年 ()月
死因 ()

生存の場合

血管腫は ()不変 ()縮小 ()画像上消失 ()増大
現在の症状

- () 心不全 Ejection Fraction ()%
- () 呼吸不全 人工呼吸管理 (有り ・ なし)
- () 凝固異常 最終血小板数 ()万/mm³
- () 腫瘍出血
- () 腎不全 最終クレアチニン値 () mg/dl
- () 甲状腺機能低下
- その他 (具体的に) ()

使用中の薬剤

- ()
- ()
- ()
- ()