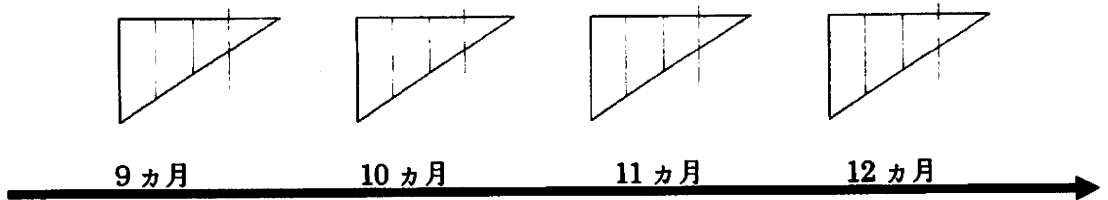
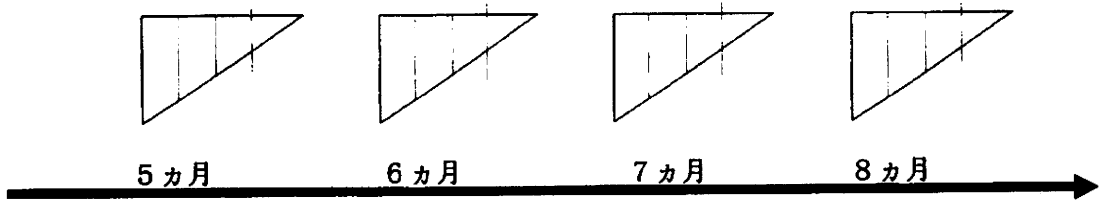
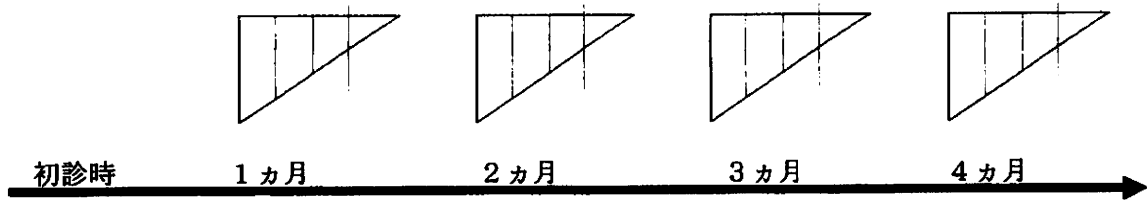


**経過の概要シェーマ**

初診後のおおまかな治療経過をシェーマにまとめて下さい  
血管腫の変化は1ページの記載に準じて図中に書き込んで下さい



ご協力ありがとうございました

添付2 全国調査 集計結果図版

単発生 11例  
 多発性 8例 (病巣数 2-10)  
 肝外病変 3例 (全て皮膚病変)

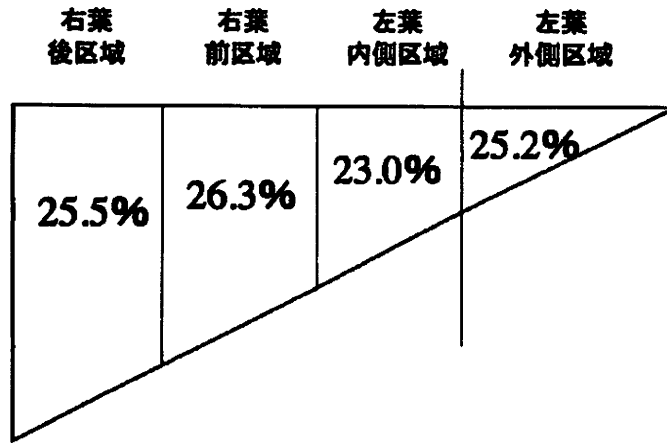


図1 病変の部位

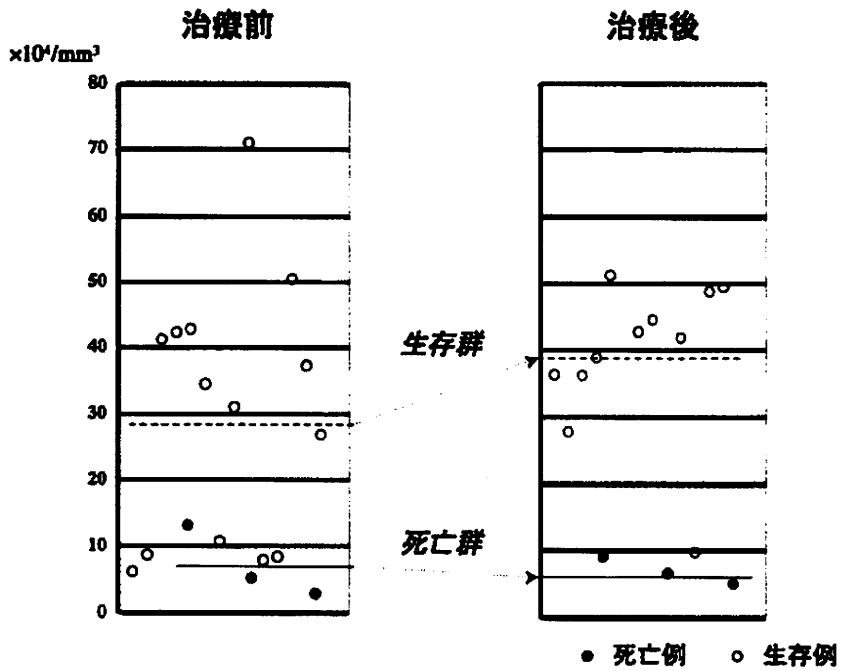


図2 治療前および治療後の血小板数

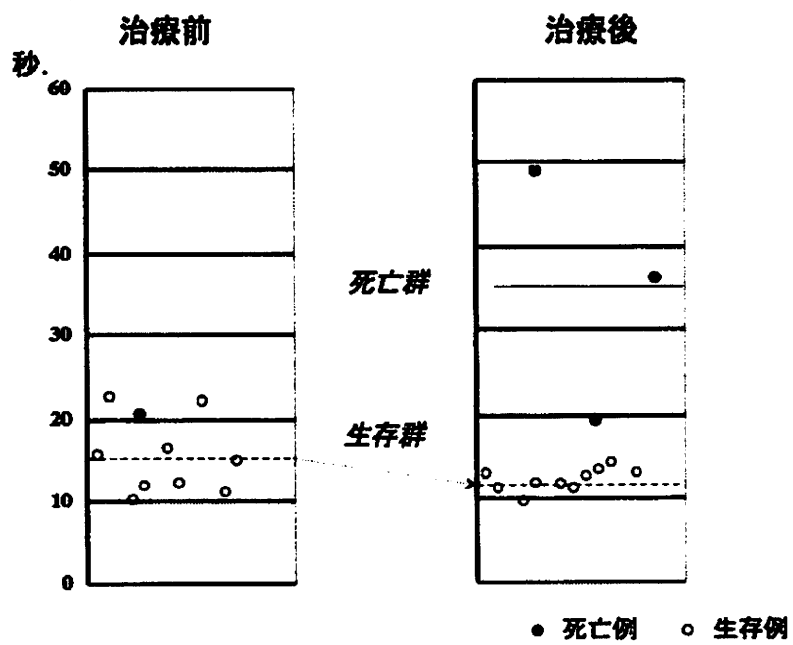


図3 治療前ならびに治療後のプロトロンビン時間

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

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  
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

**研究要旨** 肝血管腫に対する治療法としては、発生臓器に特異的な手段として肝移植が挙げられるが、その他の化学療法を含む内科的治療については、他の臓器に発生した巨大血管腫と共通するものである。本研究では、これまでに報告された内科的治療、化学療法について、その適応と効果、問題点について検討するとともに、全国アンケート調査の結果をふまえて、今後の内科的治療の方向性について考察した。

**A. 研究目的**

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 $\alpha$ が一般に用いられている。また、抗凝固薬、抗血小板薬、抗線溶薬などが補助的に使用される。

これらの薬剤で病勢の制御が困難な症例に対して、いくつかの薬剤が試みられている。化学療法剤としては、ビンクリスチン、シクロフォスファミド、アクチノマイシンDなどのほか、ブレオマイシンの局所投与方法が挙げられる。その他の薬剤として、近年、プロプラノロールの有効性を示す報告が相次いでおり、初期に用いられるべき治療薬としての役割が期待されている。

本研究では、すでに確立された治療であるステロイド、インターフェロン $\alpha$ 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。

**B. 研究方法**

1. 過去20年間の血管腫に対する薬物治療および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. 全国アンケート調査結果を示し、内科的治療の効果と問題点について考察する。

**C. 研究結果**

1. 内科的治療について  
第一選択として、ステロイドがこれまで最も広く使用されている。1992年にインターフェロンが登場してから、インターフェロン $\alpha$ も多く用いられるようになった。  
また、補助的な治療として、抗凝固薬（heparin、antithrombin III、warfarin）、抗血小板薬（aspirin、ticlopidine、pentoxifylline）、抗線溶薬（ $\epsilon$ -aminocaproic acid、tranexamic acid）などが挙げられ、ほかの治療法と併用して用いられる。

## 2. 化学療法について

上記の薬剤が無効であった場合に、セカンダリーの治療薬として抗がん剤が用いられる。肝臓を含めた各部位の血管腫に対して、ビンクリスチン単独投与が最も多く選択されている。また、シクロフォスファミド単独投与も効果をあげている。重症例においては、ビンクリスチン、アクチノマイシン D、シクロフォスファミドの3剤を用いる VAC 療法のほか、固形腫瘍の治療法に準じた薬剤の組み合わせによる多剤併用化学療法の報告がある。

### 1) ビンクリスチン (Vincristine)

血管腫に対する化学療法剤としては最も多く使用されている。ビンクリスチンは、通常の投与方法では骨髄抑制がなく、発がん性も低いため、非悪性腫瘍に対しても投与を行いやすい。副作用として、末梢神経障害、イレウス、SIADH のほか、肝毒性が知られている。

ビンクリスチンは、cytochrome P450 を介した肝代謝、胆汁排泄が主な排泄経路である。そのため、直接ビリルビン値の上昇を示す胆汁排泄遅延を生じている患者においては、投与量の調整が推奨される。特に新生児においては肝機能が未熟であり、注意が必要である。

また、一般に小児に対する抗がん剤投与量の設定においては、年長児に比べ乳児では体表面積と体重の比が大きくなり、通常体表面積を基準とする算出方法では過大投与となる。また、ビンクリスチンのクリアランスは、体表面積計算では年長児に比べ乳児では劣るとされている。これらの理由から、小児で最もビンクリスチンの使用頻度が高いリンパ系悪性腫瘍においても、乳児に対して投与する際には体重換算として減量して使用されている。他の抗がん剤についても同様に、

至適投与量については、年齢を考慮する必要があると思われる。

### 2) シクロフォスファミド (Cyclophosphamide)、 アクチノマイシン D (Actinomycin)

血管腫に対してシクロフォスファミドは単剤あるいは他の薬剤と併用して用いられる。アルキル化剤であり、長期投与では不妊や二次がんが問題となる。アクチノマイシン D は VAC 療法として用いられることが多い。血管漏出を生じた場合には、強い組織障害をきたす。

これらの薬剤は、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍の臨床試験の結果から、肝静脈閉塞症 veno-occlusive disease (VOD) の発症が問題とされており、乳児においては薬剤投与量を減量して使用されている。

また、VAC 療法では重度の造血障害をきたすため、感染症対策をはじめとする全身管理を要する。

### 3) ブレオマイシン (Bleomycin)

血管奇形の治療に準じて、塞栓療法として使用される場合がある。まれに発熱や潰瘍形成などが報告されている。全身大量投与では、肺線維症が問題となる。

## 3. 今後期待される治療

### 1) プロプラノロール (Propranolol)

血管腫に対するプロプラノロールの有用性については、2008 年から主に皮膚や気道閉塞が問題となる耳鼻科領域の症例において報告されている。肝血管腫においても、プレドニン、メチルプレドニソロン大量療法、インターフェロン $\alpha$ 、ビンクリスチン、あるいはシクロフォスファミドが無効であった例に対し、プロプラノロール内服が奏功したという症例報告が2010年から相次いでいる。プロプラノロールの併用により、ステロイド



など他の治療が中止可能となり、数週～数カ月以内に血管腫は 50%以下に縮小したと報告されている。

正確な作用機序は明らかではないが、血管収縮作用、血管内皮および線維芽細胞 growth factor の発現抑制、血管内皮細胞のアポトーシス誘導などが関与すると考えられている。

プロプラノロールは古くから新生児循環器疾患に対して使用されており、安全性および副作用に対する対処法を含めて既知の薬剤であることから、新生児においても使用し易い。投与にあたっては、初期の血圧や脈拍、血糖のモニタリングが推奨されるなど、一定の指針が確立されつつある。

これまで血管腫に対して使用されてきたステロイド、インターフェロン、化学療法は、いずれも短期および長期投与におけるさまざまな副作用が問題となることから、将来的には、プロプラノロールが第一選択薬としての役割を担うことが期待される。

## 2) その他

さまざまな anti-angiogenic agent のほか、Peg-rHuMGDF (pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor) など、新たな薬剤が研究段階にある。

## 4. 全国アンケート調査結果：

今回の調査においては、診断時の年齢中央値は生後 1 カ月であった。また、初診時臨床症状として、肝機能障害、腎機能障害が認められた。化学療法が行われた症例は数例にとどまったが、抗がん剤投与の選択にあたり、肝・腎機能の未熟さ、高ビリルビン血症などを含め、新生児・乳児に特有の問題への配慮が必要であったと推測される。

一方で、プロプラノロール投与例が 1 例

に認められた。この症例は、肝血管腫の縮小・消失効果が得られており、近年議論されているファーストラインの治療としての位置づけを期待させる結果であった。今後さらなる症例の蓄積が待たれる。

## D. 考察

乳児の血管腫においては、自然退縮する症例もみられることから、治療方法の選択には十分な検討を要する。一方で、新生児や乳児にみられる難治性肝血管腫は、致死的な症状を呈することがあるため、迅速な判断が求められる。特に diffuse type の肝血管腫においては、外科的には肝移植しか治療手段はなく、内科治療の果たす役割は大きい。

これまで第一選択薬とされ広く効果が示されているステロイドは、比較的早期に反応が現れ、単独で約 2/3 の症例に効果があるとされている。しかし、初期には有効だが、短期間での再燃も多く報告されている。また、長期投与による成長障害、Cushing 症候群、免疫抑制作用、潰瘍、高血圧、高血糖等々、さまざまな合併症が問題となる。

第二選択とされているインターフェロン  $\alpha$  は、ステロイドより効果発現は緩やかだが、約半数以上の症例で有効とされている。しかし、発熱のほか、好中球減少、肝障害、神経麻痺など、重篤な副作用を生じうる。

抗凝固療法・抗血小板療法・抗線溶療法については、個々の薬剤の有効性は明らかではなく、補助療法として上記の治療に併用される。

化学療法は、これらの治療による効果が不十分な症例、および、長期間のステロイド投与を余儀なくされるなど、標準的な薬剤による合併症が生じうる症例においても使用される。これらの症例に対しては、発がん作用、

不妊への影響が少なく、血液毒性も軽度であるビンクリスチンを試みることは許容されるものと考える。その他の抗がん剤については、劇的な改善が期待できる場合もあるが、重篤な障害の可能性を考慮して、症状の程度、進行の早さに応じた選択がなされるべきである。化学療法剤の至適投与量の設定には、新生児および乳児の場合には体重を考慮するなど、年長児と異なる配慮が必要である。特に肝機能障害を認める症例では、使用が困難な場合がある。

プロプラノロールの血管腫に対する効果については、現段階では preliminary なデータだが、さまざまな治療が無効であった難治例でも有効性を示す報告がある。新生児、乳児においても安全性の確立された治療として、将来的に広く選択される可能性が期待される。今後、前方視的な治療研究により最適な内科的治療法が確立されることが望まれる。

#### E. 結論

抗がん剤およびプロプラノロールを含めた各薬剤の効果については、少数例ながら難治例に対して期待する結果が報告されている。しかし、対象を選択する指針、各薬剤の選定と至適用法、容量などに関しては、観察症例数が少なく、研究を継続し明らかにする必要がある。

#### F. 参考文献

1. Georgina W. Hall. Kasabach-Merritt syndrome: Pathogenesis and management. *British Journal of Haematology* 112: 851-862, 2001.

2. Clodagh Ryan. Kasabach-Merritt phenomenon: a single center experience. *European Journal of Haematology* 84: 97-104, 2009.
3. A Moore. Vincristine: Can its therapeutic index be enhanced? *Pediatr Blood Cancer* 53: 1180-1187, 2009.
4. T Muir. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Int* 19: 766-773, 2004.
5. A.P.Zimmermann. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: Review of the literature. *Int J pediatr otorhinolaryngology* 74: 338-342, 2010.
6. Mazereeuw-Hautier J. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J pediatr* 157: 340-302, 2010.
7. Faik Sarialioglu. Response of infantile hepatic hemangioma to propranolol resistant to high dose methylprednisolone and Interferon- $\alpha$  therapy. *Pediatr Blood Cancer* 55: 1433-1434, 2010.
8. A Marsciani. Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol. *Pediatr Blood Cancer* 54: 176, 2010.

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



分担研究報告書

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；放射線科学的視点より

分担研究者 野坂 俊介 国立成育医療研究センター 放射線診療部医長

**研究要旨** 新生児ならびに乳幼児の難治性肝血管腫に対する治療法には、薬物治療、放射線治療、動脈塞栓術、外科治療（肝切除、肝動脈結紮、肝移植）などがあげられる。本分担研究では、動脈塞栓術について検討した。全国の小児外科施設を対象とした二次調査では、23例の詳細情報が得られた。そのうち動脈塞栓術は1例（4%）にのみ行われており、一般的な治療法とは言えない結果であった。今回の二次調査の結果と、新生児ならびに乳幼児肝血管腫に対する動脈塞栓術の適応に関するこれまでの報告を考慮し、我が国における動脈塞栓術の位置づけをあらためて検討する必要性が示唆された

**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に対する種々の治療法のうち、肝動脈塞栓術について、全国の小児外科施設を対象とした二次調査結果からみた動脈塞栓術の位置づけについて検討することを本分担研究の目的とした。

**B. 研究方法**

全国の小児外科施設を対象とした調査結果からみた動脈塞栓術

全国二次調査結果を参考に、動脈塞栓術の位置づけを検討した。

**C. 研究結果**

全国の小児外科施設を対象とした二次調査結果からみた動脈塞栓術について。

全国の小児外科施設を対象とした二次調査では、23例の情報が得られ、そのうち動脈塞栓術は1例にのみ行われていた(4%)。

動脈塞栓術実施例における病変は右葉後区域を除く3区域を占拠し、出生直後の初診時臨床症状は、人工呼吸管理を要する呼吸不全と腹部膨満であった。動脈塞栓術は新生児期に右鼠径部アプローチで行われ、マイクロカテーテルを用いて行われていた。塞栓物質としては主にゼラチンスポンジ細片が用いられていた。塞栓術は1回のみで、新生児期に死亡転帰となり、病理診断は乳児血管内皮腫であった。

**D. 考察**

全国の小児外科施設を対象とした二次調査では、23例のうち動脈塞栓術は1例に行われ、これは全体の4%と少なかった。この1例の臨床症状は、人工呼吸管理を要する呼吸不全と腹部膨満であった。一般的に、動脈塞栓術の適応は、薬物療法に抵抗性な症例に限られるべきである<sup>1)</sup>。肝血管腫では、心不全を合併する症例が塞栓術の適応

になるといわれている<sup>2)</sup>。Christison-Lagay ら<sup>3)</sup>は、無症状例から死に至る重篤症例と多様な病態を示す肝血管腫のうち、単発あるいは多発性で患児の血行動態に影響を与える動静脈短絡例はステロイド治療の適応で、これが無効な場合(約 1/3 の症例が該当)は、塞栓術を考慮すべきとしている。また、Christison-Lagay ら<sup>3)</sup>は、びまん性の肝血管腫の場合は、動静脈短絡が無く、一般的に動脈塞栓術の有用性はないとしている。今回の二次調査例 23 例のうち心不全は 43.5%に認められ、また単発性病変が 14 例と半数以上を占めていたことから、潜在的な動脈塞栓術適応例がある可能性が示唆された。

動脈塞栓術は新生児期に右鼠径部アプローチで行われていた。肝動脈へのアプローチ法は、大腿動脈が一般的であるが、特に新生児期では、肝臓に多血性腫瘤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こし、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、他の領域で行われている頸動脈からのアプローチ<sup>4)</sup>も考慮する必要がある。その他、経静脈的なアプローチの報告もある<sup>2)</sup>

塞栓物質としては主にゼラチンスポンジ細片が用いられていた。一般的に、塞栓物質は、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。

Warmann ら<sup>2)</sup>は、金属コイルによる塞栓術の有用性を報告している。金属コイルを用いた場合、完全に塞栓できなくとも、血流を減少させることにより、効果が期待できるという報告もある<sup>5)</sup>。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<sup>5)</sup>。

#### <文献>

- 1) Dubois J, et al.: Pediatric Interventional Radiology. In: Baum S and Pentecost MJ eds. Abrams' Angiography: interventional radiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1047-1067, 2006
- 2) Warmann S, et al.: Interventional treatment of infantile hepatic hemangioendothelioma. J Pediatr Surg 38:1177-81, 2003
- 3) Christison-Lagay ER, et al.: Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. J Pediatr Surg 42:62-68, 2007
- 4) Komiyama M, 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
- 5) 森谷聡男, 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

#### E. 結論

新生児ならびに乳幼児肝血管腫に対する動脈塞栓術の適応に関する全国の小児外科

施設を対象とした二次調査結果およびこれまでの報告を考慮し、我が国における動脈塞栓術の位置づけをあらためて検討する必要性が示唆された。

F. 健康危険情報  
該当事項なし

G. 研究発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

分担研究報告書

肝血管腫の病理組織及び遺伝子 profile

分担研究者 中澤 温子 国立成育医療研究センター 病理診断部 部長

**研究要旨** 肝血管腫二次調査の結果から、病理組織所見について検討した。「肝血管内皮腫/海綿状血管腫」と病理診断された症例は23例中8例（35%）であった。8例中2例が死亡し、いずれも診断時月例は0ヶ月、病理診断は、乳児血管内皮腫 type I と Type II (angiosarcoma) が1例ずつであった。参考症例として、3歳時の肝生検では、乳児血管内皮腫 type I が大部分で、ごく一部に Type II が混在して認められ、肝移植施行するも、肝、前額部に再発し、乳児血管内皮腫 Type II と診断された症例についても病理学的に詳細な検討を加えた。

**A. 研究目的**

肝血管腫（乳児血管内皮腫）は呼吸循環不全や凝固障害などの危急的病態を呈し、速やかな治療効果が得られなければ致死的な疾患である。また、血管腫は発生・分化の過程における血管系の形成異常の側面をもち、肝外病変の存在により、成長、発育を障害する場合もある。低年齢で発見される肝血管腫の頻度は少ないため、危急的病態に対する標準的治療や長期の管理指針は現状では未確立である。加えて治療手技や効果に関するデータは断片的で散在しており、その後の治療に十分に情報を活用できない現状である。本研究では乳幼児期に発生する肝血管腫の内科的、外科的治療のみならず、低年齢児に対する塞栓療法や移植治療など新たな治療戦略を提言するため、病理学的背景を研究することを目的とする

**B. 研究方法**

肝血管腫全国調査（二次）にて、病理診

断された症例を抽出し、病理組織学的に検討した。死亡例2例については、H&E染色標本を供覧し、病理組織像のスペクトラムと病態について検討した。

**C. 研究結果**

肝血管腫全国調査（二次）において「肝血管内皮腫/海綿状血管腫」と生検あるいは剖検にて病理診断された症例は23例中8例（35%）であった。病理診断名は、海綿状血管腫3例、乳児血管内皮腫2例、乳児血管内皮腫I型2例、乳児血管内皮腫II型1例であった。8例中2例が死亡し、いずれも診断時月例は0ヶ月、死因は、DIC、心不全・呼吸不全であった。病理組織診断は、乳児血管内皮腫 type I と Type II が1例ずつであった。

**【死亡症例1】**

日齢3、女児。出生前より肝の巨大な血管内皮腫が診断されていた。胎児貧血、心

不全を呈し、母体適応にて在胎 32 週 5 日に帝王切開で出生。DIC、汎血球減少により生後 3 日で死亡された。分娩時の胎盤には絨毛水腫が認められた。

剖検時、全身の高度浮腫と腹部膨満がみられた。腹腔内には巨大肝腫瘍がみられた。腫瘍の大きさは肝左葉 (13×9×7cm)、肝右葉 (1.5×1.5×1.1cm) で内部に多量の血液を容れていた。剖面は粗造、腫瘍下部には変性壊死、石灰化を伴って、内部嚢胞状となった黄色調部を認めた。

組織学的には異型の乏しい内皮細胞によって裏打ちされた管腔のびまん性増生よりなる腫瘍で、肝細胞索様に取り残された部分には偽胆管様構造を示す肝細胞がみられた。乳児血管内皮腫 I 型の所見と考えられた。髄外造血も認められた。腫瘍下部の嚢胞状部には組織学的には凝固壊死、線維化、石灰化がみられたが、これらが母体へのステロイド投与による治療効果によるかは不明。腫瘍前面には拡張した肝静脈を認めたが、腫瘍部への大型の流入血管は認めなかった。心拡張がみられ、周囲臓器ではリンパ管の拡張が認められた。

直接死因は巨大な乳児血管内皮腫内への血液貯留による高度貧血、呼吸循環不全と考えられた。腫瘍そのものが巨大化して血液を貯留しており、外科的に結紮しうる流入血管はなかった。

#### 【死亡症例 2】

生後 1 カ月男児。タール便が持続し、貧血 (Hb 6.6g/dl) を認めた。出血傾向はなく、Meckel 憩室も否定された。腹腔鏡検査を行ったところ、回盲弁から 200cm の部位に直径 4mm の血管腫様病変を認め、切除し

た。病理組織学的に乳児血管内皮腫と診断された。タール便は一旦消失したが、再度出現し、貧血もみられたため、精査目的で再入院した。CT, MRI にて肝両葉に直径 1～2cm 大の多発性腫瘤と右肺下葉に結節が認められた。開腹したところ、前回より 15cm 口側に 1cm 大のポリープ様病変が認められ、この部分の回腸を 20cm 切除した。病理組織学的には、回腸粘膜から粘膜下にかけて、類円形核を有する短紡錘形あるいは類円形細胞が、血管腔を形成し、増殖していた。血管腔が目立たず、腫瘍細胞が密に増殖する部分も認められた。核分裂像は 0-2/HPF 認められたが、細胞異型はそれほど目立たなかった。増殖する細胞は CD34 陽性であった。乳児血管内皮腫 Type II (angiosarcoma) に相当する病変と考えられた。回腸粘膜下の血管内に腫瘍が増殖する所見もみられた。回腸と同様の病変を肝にも認めた。その後タール便は消失したが、DIC により死亡された。

#### 【参考症例】

3 歳女児。肝左葉腫瘍の生検では、乳児血管内皮腫 type I が大部分で、ごく一部に Type II が混在して認められた。プレドニン、オンコビン、放射線照射 (5Gy)、INF 治療を施行し、左葉の腫瘍は縮小傾向を示したものの、右葉への転移を認めたため、母親をドナーとした生体部分肝移植が施行された。摘出肝の左葉の大部分を占める腫瘍が認められたが、広範な線維化がみられ、治療による変化と考えられた。左葉、右葉ともに腫瘍は乳児血管内皮腫 Type I と診断された。移植後 3 か月目から肝、前額部に腫瘤が認められ、4 か月目に生検で、乳児

血管内皮腫 Type II と診断された。右足の痛み、跛行があり、骨シンチにて 両側大腿、前額部、椎体、右上腕骨に異常集積が認められた。現在、化学療法施行中である。

#### D. 考察

乳幼児にみられる肝の良性腫瘍の主なもの、hepatocellular adenoma, infantile hemangioendothelioma, hemangioma (cavernous hemangioma), lymphangioma, mesenchymal hamartoma である。肝細胞腺腫は経口避妊薬服用の若年女性に多いとされるが、小児期では糖原病 Ia 型、家族性糖尿病、脂質代謝異常症、チロジン血症などに合併した報告があり、小児原発性肝腫瘍の 1.5-2%を占めている。

乳児血管内皮腫は乳児の肝臓に発生する腫瘍で最も多く、女児に多い。胎生期に発生すると非免疫性胎児水腫を起し、鬱血性心不全や肝腫大、黄疸などが初発症状となる。死亡症例 1 はこのタイプで、母体へのステロイド投与がなされたが、DIC も併発し、生後 3 日で死亡した。腫瘍破裂による腹腔内出血や血小板減少による出血傾向が認められ、半数の症例では皮膚血管腫を伴っている。海綿状血管腫は小児期では頻度が成人に比べて低いが、血管内皮腫と混同されていることがある。肝過誤腫は小児期に特有な肝良性腫瘍で、新生児にも認められる。小児肝腫瘍の 6%を占めるとの報告がある。

乳児血管内皮腫には、より異型の強い腫瘍細胞からなるものがあり、aggressive な経過をとることが知られている。Dehner、Ishak は乳児血管内皮腫 type II としたが、現在は angiosarcoma に相当すると考えら

れている。死亡症例 2 は、乳児血管内皮腫 type II (angiosarcoma) で肝外病変として、回腸に腫瘍が認められた。

参考症例のように、乳児血管内皮腫 type II がごく一部に認められ、治療により消失したと思われたが、再発時には type II のみとなった症例も経験された。悪性度の判定については、生検のみでは困難で、type II の成分を見逃さないように詳細な病理組織学的検討が必要と考えられた。

組織学的には良性であっても、死亡症例 1 のように生後まもなく呼吸循環不全により死亡する症例がある。年長児あるいは成人で偶然に発見される肝血管腫とは臨床像が全く異なり、腫瘍容積の増大による呼吸・循環不全や凝固障害など、低年齢児に特異的な病態を呈し、救命困難な症例が少なくない。近年、肝乳児血管内皮腫と毛細血管の増生を伴う肝血管奇形とを GLUT1 の発現で鑑別できるという報告がなされ、自然消退する血管内皮腫と鑑別に有用とされている。GLUT1 や細胞増殖関連因子の発現を含めた病理組織学的検討を今後行っていく予定である。

#### E. 結論

肝の乳児血管内皮腫は、胎児水腫、DIC、出血などの重篤な副病変が認められ、腫瘍容積の増大による呼吸・循環不全や凝固障害が主たる病態と考えられた。病理組織学的には、多くは type I という良性病変であるが、稀に悪性 (type II) がみられ、両者が混在する症例も認められた。

#### F. 参考文献

Dehner LP, Ishak KG. Vascular tumors of

the liver in infants and children. A study of 30 cases and review of the literature. *Arch Pathol* 1971; 92: 101-111

Nazir Z, Pervez S. Malignant vascular tumors of liver in neonates. *J Pediatr Surg* 2006; 41: e49-e51

Selby DM, Stocker JT, Waclawiw MA, Hitchcock CL, Ishak KG. Infantile hemangioendothelioma of the liver. *Hepatology* 1994; 20: 39-45

Zhang Z, Hui-Jiao C, Wen-Juan Y, Hong B, Bing W, Xiao-Yu Lo, Jing F, Rui Zh, Yun-Bi N, Hong-Ying Z. Infantile hepatic hemangioendothelioma: A clinicopathologic study in a Chinese population. *World J Gastroenterol* 2010; 16(36): 4549-4557.

Mo JQ, Dimashkieh HH, Bove KE. GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum Pathol* 2004;35(2):200-209.

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし



厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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  
肝腫瘍に対する移植適応の確立

分担研究者 星野 健 慶應義塾大学 小児外科 講師

**研究要旨** 小児の難治性肝血管腫（本疾患）に対する究極的な治療手段として、肝臓移植があげられる。しかし、本疾患に対する肝移植の詳細な適応についてはいまだ確立されていない。肝移植治療の小児の難治性肝血管腫に対する適応とその成績についてその現状を調査すべく、肝血管腫全国調査（二次調査）から、肝臓移植治療にいたった背景を分析した。新生児期の緊急移植は技術的に克服されれば成績は良好と考えられるものの、本邦においてはいまだ報告例はみられなかった。現時点では移植適応は未確立である。

A. 研究目的

小児の難治性肝血管腫（本疾患）に対する究極的な治療手段として、肝臓移植があげられる。しかし、本疾患に対する肝移植の詳細な適応についてはいまだ確立されていない。

本研究では、本疾患に対する治療手段として、interventional radiology、抗がん剤投与、外科的肝切除手術などの治療を選択しえない、または反応しない症例の現状を調査し、肝移植治療の小児の難治性肝血管腫に対する適応とその意義について後方視的に分析することを目的とした。

B. 研究方法

肝血管腫全国調査（二次調査）にて肝臓移植治療がなされた症例を抽出し、移植治療にいたった背景を分析した。

C. 研究結果

二次調査により、23 症例のデータが得られた。このうち今年度中にデータの解析が可能であった 19 例の集計が今年度報告されている。この中で、肝臓移植治療にいたった症例の報告は 1 例認められたが、ステロイド治療によって肝血管腫消失後、肝内門脈大循環シャントをともなった肝腫瘍に対する移植症例であったため今回の検討から除外した。

集計された 19 例の報告のうち、死亡例は 3 例であり、出生後新生児期早期の死亡である。ステロイド治療は開始されているが、急激な循環不全、DIC のコントロールが不能であり失っている。死亡例のうち、外科治療、interventional radiology の介入症例はなかった。

low grade malignancy を呈する疾患群における最終手段としての肝臓移植症例 1 例

の報告がえられた。二次調査以外のデータであるため、参考症例として扱ったが、詳細は分担研究3の「肝血管腫の病理組織及び遺伝子 profile」で報告する。

#### D. 考察

移植治療の対象は、本例に対する内科的（ステロイド、cyclophosphamide, interferon 治療など）、外科的治療（肝動脈 embolization、肝切除）による多角的アプローチが奏功しない症例となる。心不全、凝固異常が亢進し、症状増悪が急激に進行するケースが多く、新生児期に移植がなされているケースはほとんどが緊急移植である。しかし、実際に移植をすべきかどうかの決定、そして移植の至適時期の決定は容易ではない。今回の調査からも新生児期の死亡例にはステロイド治療の導入のみであり、ほかの侵襲的治療の選択すらもできな

かったと推測される。今回の調査からは移植治療の意義を見出すことはできなかった。

#### E. 結論

新生児期の緊急移植は技術的に克服されれば成績は良好と考えられるものの、本邦においてはいまだ報告例はみられなかった。現時点では移植適応は未確立である。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



