

201128113A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒田 達夫

平成24(2012)年 3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) 出生前診断された肝血管腫に対する治療に関する提言

(資料2) 肝血管腫治療のアルゴリズム

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 ----- 9

<塩田 曜子>

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 ----- 13

<野坂 俊介>

3. 肝血管腫の病理組織及び遺伝子 profile ----- 19

<中澤 温子>

4. 肝腫瘍に対する移植適応の確立 ----- 21

<星野 健>

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 23

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 25

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 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る。本研究班で昨年度からの全国調査により過去5年間に月齢12ヶ月未満で診療を受けた19症例を全国の11施設で同定・解析した。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%）が多く、3例が血液凝固障害及び心不全により死亡していた。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。死亡例では、治療前および治療後の血小板数の低下、治療後のPT値の延長が有意であった。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。これらに基づいて、特に出生前診断された症例に対する治療の提言がまとめられた。本提言では従来重視されてきたインターフェロン療法を一次選択より外し、ステロイド抵抗性の症例に対して新たにプロプラノロールの使用が提言された。合わせて今年度インターネットによる情報発信サイトも開設された。

分担研究者

塩田 曜子 国立成育医療研究センター
小児固形腫瘍科 医員
野坂 俊介 国立成育医療研究センター
放射線科 医長
中澤 温子 国立成育医療研究センター
病理部 部長
星野 健 慶應義塾大学 小児外科 講師

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、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す

る。また、凝固異常に起因する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。Christison-Lagayらのグループは、このような乳児難治性肝血管腫がひとつの臨床群をなすことを提唱した。平成21年度、平成22年度からの本研究班では、本邦における新生児・乳児の難治性肝血管腫について予備調査ならびにより詳細な二次調査を行い、これまでにその中間集計の結果を報告してきた。近年、出生前診断技術などの進歩から、本症は出生前から診断されうるようになったが、上述の様な重篤な病態のため、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、周産期治療の選択肢も確立されていない。そこで今年度は、全国調査のより詳細な集計と追加調査を行ない、特に出生前診断された肝血管腫症例に対する周術期治療に対する提言を行なうことを目指した。あわせて昨年度に引き続いて低体重の新生児腫瘍に対する血管塞栓療法など関連疾患に対する治療手技についても引き続き観察研究を継続した。さらに移植症例についても検討を行い、それらの内容を提言に盛り込むことを目指した。

一方、生物学的観点からは、これまで“血管腫”として一括して論じられてきたものを近年、腫瘍性のものと血管奇形に体系的に分類する概念が普及しつつある。病理学的には乳児血管腫と血管奇形の組織学的鑑別は困難なことが多いが、グルコーストランスポーターの一種である GLUT1 が、乳児血管腫では感度 97%、特異度 100%で陽性となることが報告されている。昨年度の調査で同定された症例について、今年度は免疫組織学的所見、臨床症状の相関につき検討を行ない、乳児肝血管腫の病理学的な危険因子を同定することを目指した。

今年度の本研究班のもうひとつの行動目標は、乳児肝血管腫に関する情報の一般への発信であり、インターネット上へ一般患者に向けた相談窓口を開設した。この窓口の試験的運営から、本疾患の情報発信に関する知見の収集・検証と、情報発信の方法に対するフィードバックを目指した。

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、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、先端の治療手技などについて、分担研究施設を中心に観察研究を行なった。

2. 全国調査（二次調査、病理組織調査）

1) 対象

日本小児外科学会の認定施設のうち、一次調査により過去 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された 38 施設に平成 22 年度に二次調査票を送付した。二次調査では平成 17 年 1 月～平成 22 年 12 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を対象とした。

2) 二次調査

平成 23 年 5 月まで調査期間を延長し、それまでに回収された回答について調査結果を集計し、低年齢児の肝血管腫の臨床像と治療実態、リスク因子に関して解析した。

3) 病理組織調査

グルコーストランスポーターの一種である GLUT1 が、乳児血管腫では感度 97%、特異度 100%で陽性となることが報告されている。GLUT1 は Kaposiform hemangioendothelioma や tufted angioma では陰性であり、リンパ管内皮マーカーである D2-40 は Kaposiform hemangioendothelioma の結節末梢部に陽性で、tufted angioma では陰性とされる。そこで今年度には、二次調査で回答を頂いた施設に対して、匿名化した病理組織標本の借用を依頼し、GLUT1, CD31, D2-40 の発現を肝血管腫 6 例について免疫組織化学的に検討した。

4) 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)に沿って、各施設で連結可能匿名化を行ない個々の研究対象者を特定することは不可能である。研究開始時に研究代表者が属した施設において本研究計画書の倫理審査を受けた。

3. 観察研究

1) 対象

新生児及び乳幼児の肝血管腫の症例、ならびに関連疾患として、同年齢の巨大血管腫に関しても治療情報を収集した。

2) 治療手技ならびに効果の検討

以下の項目の検討を継続して行なった

- (1) 抗がん剤治療の効果、副作用、適応
- (2) 危急的病態のintervention radiologyによる制御手技
- (3) 外科的治療の有効性、手技
- (4) 肝移植の適応

4. 出生前診断例に対する治療の提言

上記の全国調査結果及び観察研究の結果に基づき、出生前診断症例に対する治療の提言ならびに治療アルゴリズムを策定した。

5. 情報提供サイトの開設

代表研究者の施設のホームページに「小児がん相談窓口」を開設し、本症を含めた小児腫瘍に関する一般からの質問メールを受付けて、これに代表研究者が対応した。この相談窓口の運営から情報提供サイト運用の問題点を検証した。このうち、悪性的小児がんに関する相談に関しては、厚生労働省のがん臨床事業によりさらに詳細を検

討し、本研究では血管腫のみを対象とした。

C. 研究結果

1. 全国調査ならびに観察研究結果

1) 臨床像(図1)

本調査に該当する症例として、全国11施設より19例の臨床情報が集積された。

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。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。

2) 治療

(1) ステロイド

プレドニゾロン(0.5-10mg/Kg)が13例に対して3日から9ヶ月間投与され、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%)は他の治療を必要とした。

(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の効果は限定的であった。一方、プロプラノロール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。

(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が照射され、病変の縮小を認めた。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。肝動脈へのアプローチは経大腿動脈的にカテーテル挿入が一般的であるが、腹腔動脈の分岐部より遠位の動脈はより細径になり、大腿動脈の穿刺

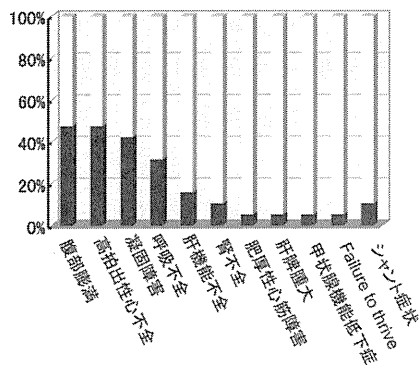


図1 主な症状の頻度

は容易でなく、穿刺部末梢の血流障害、大腿動脈閉塞に至る場合もある。左総頸動脈アプローチの症例報告もあり、本研究の観察研究でも関連疾患においてこのアプローチの feasibility が確認された。

(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 ± 258,80 から 400,700 ± 97,200/mm³) ならびにプロトロンビン (PT) 時間値 (28.5 ± 18.9 から 13.0 ± 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

ステロイド治療により縮小・安定化後、進行性の肝不全を呈した1歳10ヶ月齢の1例に肝移植が施行され、生存中である。

3) 病理組織

免疫組織学的検討ができた6例では、CD31 は全例で陽性、GLUT1 は2例で陽性、

D2-40 は全例陰性であった。症例数は少ないが、肝血管腫は、乳児血管腫に分類されるものと血管奇形に分類されるものの2種類があることが判明した。

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 ± 52,900 に対して 300,000 ± 195,600/mm³ (P<0.03))、治療後血小板数 (66,300 ± 20,200 に対して 388,700 ± 118,300/mm³ (P<0.003))、および治療後の PT 値 (35.0 ± 14.7 秒に対して、12.1 ± 1.4 秒 (P<0.0001)) が死亡例で有意に悪い値を呈した。

肝内病巣は単発性11例、多発性(2個から10個)8例、巨大単発病巣をもった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(I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. 出生前診断例の治療に関する提言

出生前診断例の治療に関して、添付資料1のような提言をまとめた。これをフローチャート化したものを図2に示す。

3. 情報発信サイトの運用

小児がん相談窓口は平成23年5月より11月までの6ヵ月間で述べ38件の問合せがあった。うち脈管腫瘍1例、肝腫瘍1例が含まれたが、この期間内に難治性肝血管腫に関する相談は含まれなかった。

以上の詳細は分担研究者の報告に譲る。

D. 考察

これまでに全国の 11 施設から 19 例の臨床情報が集積され、肝血管腫全体の中で、この致命的な症例が稀で特異な臨床群であることが示唆された。

治療の第一選択として gold standard とされてきたステロイドは、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、実際的には治療抵抗性の血液学的検査値異常が重篤な転帰と有意に相関することが示唆された。

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。しかしながら塞栓療法は、危急的病態の緊急的、一時的な回避に適応があるものと考えられた。低出生体重の新生児症例における塞栓療法は手技的には高難度であり、施行可能な施設や施行医が限定され、就学的治療を行なうことが出来る小児専門施設への本疾患症例の集約化が必要と考えられた。集約化施設における治療の均てん化の一つとして、海外で近年普及しつつある頸動脈からのアプローチが注目された。

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。

今後、病理組織も含めた継続的かつ詳細な検討により、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、全国的な二次調査ならびに観察研究を行い、特に出生前診断された症例の治療に関する提言をまとめた。また、本症を含む小児がん一般を対象としてインターネット上に情報発信サイト「小児がん相談窓口」を開設した。

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

- 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 J Pediatr Surg 2011;46(12) 2239-2243
- 2) Kuroda T: Cellular kinetics of neuroblastoma and the role of surgery. Pediatr Surg Int 27: 913-917, 2011
- 3) Shioda Y, Adachi S, Imashuku S, Kudo K, Imamura T, Morimoto A: Analysis of 43 cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH)-induced central

- diabetes insipidus registered in the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan. International journal of hematology 2011. (Published online:17 November 2011)
- 4) Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, Fukuda A, Kakiuchi T, Miyasaka M, Nosaka S, Nakano N, Nakagawa A, Horikawa R: **Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas.** Journal of pediatric surgery 2011, 46(6):1288-1291. 臼井規朗, 左合治彦, 田口智章, 金森豊, 米田光宏, 中村知夫, 野坂俊介, 左勝則, 北野良博: 本邦における胎児仙尾部奇形腫の治療成績 本邦における多施設共同研究(第1報). 日本周産期・新生児医学会雑誌 2011, 47(2):368.
- 5) 村田望, 岩崎美樹子, 大岡美奈子, 國弘敏之, 長基雅司, 五味達哉, 飯塚有応, 甲田英一, 堤義之, 野坂俊介: 優性遺伝性毛細血管拡張症における脳脊髄動静脈奇形の診断と血管内治療. 日本医学放射線学会学術集会抄録集 2011, 70回:S237.
- 6) 中村知夫, 臼井規朗, 左勝則, 左合治彦, 野坂俊介, 田口智章, 金森豊, 米田光宏, 北野良博: 胎児仙尾部奇形腫の生後の呼吸循環管理に関する因子の検討 本邦における多施設共同研究(第3報). 日本周産期・新生児医学会雑誌 2011, 47(2):368.
2. 関連の学会発表
- 1) 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)
- 2) Shioda Y, Kumagai M, Masuzawa A, Uno T, Kiyotani C, Mori T, Kuroda T, Miyazaki O, Masaki H, Nakazawa A, Tsunematsu Y: Extraskkeletal Soft Tissue Involvement With Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Report of 3 Pediatric Cases. The 27th Annual Meeting of the Histiocyte Society. (Austria October 19, 2011)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

添付資料 1.

出生前診断された肝巨大血管腫の 治療に関する提言

I. 出生前治療

1. 胎児水腫発症例に対して

- (1) 現時点で確立された治療法はない
- (2) 母体および胎児水腫の標準的産科管理

血流豊富な胎児巨大仙尾部奇形腫による胎児水腫に対して腫瘍のラジオ波焼灼により胎児腫瘍血流低下、胎児水腫の改善を認め、生後治療により救命が可能であった症例が観察された。焼灼は特定の血管を目標とせず、腫瘍中央部にラジオ波プローブを母体の経皮的に穿刺挿入し、腫瘍実質全体の焼灼を図った。

II. 生後治療

1. 呼吸循環不全、凝固障害など重篤な症状を呈する場合

1) ステロイド投与

ステロイド治療を生後治療の第一選択とする。通常は 1-3mg/kg/day を用いるが、5mg/kg/day への増量や、早期の効果を期待してパルス療法が行われる場合がある。ステロイドに不能例が過半数にみられ、即効性に乏しい場合には他治療への切り替えまたは併用を速やかに考慮する

2) プロプラノロール投与

投与量は 0.5 mg/Kg/day より開始し、血圧、脈拍などのモニタリングを行う。血圧低下、頻脈など、循環動態の増悪がないことを確認し、投与量を漸増する。上限は 2 mg/Kg/day を目安とする。

3) ビンクリスチン投与

上記に反応のない場合、ビンクリスチンの投与も選択枝になりうる。但し本研究班の全国調査では、新生児では即効的効果のみられた症例は観察されていない。

4) その他の薬物療法

α -インターフェロン使用の報告が見られるが、本研究班の全国調査では即効的な

効果は観察されていない

5) 外科切除

薬物療法に対して反応せず、片葉切除により腫瘍の全摘が可能で、かつ全身状態が開腹手術に耐えられると判断された場合には、外科切除も選択枝となりうる。

外科的肝動脈結紮は、本研究班の全国調査では十分な効果が得られず、かつ巨大血管腫による肝腫大の際には手技的に難しいと考えられる。

6) 血管塞栓療法

新生児肝血管腫の凝固障害に対する塞栓療法の持続的効果は、本研究班の全国調査では確認されていない。しかしながら、新生児、低月齢乳児の他腫瘍において、塞栓療法併用により外科手術を行い、救命した症例が観察されている。

血管アクセスに関しては、臍帯血管を用いた観察症例もあるが、一般的には大腿動脈が用いられる。但し、低出生体重児では血管径が細く、治療後に大腿動脈攣縮から下肢の阻血による合併症が観察されており、注意を要する。

7) 肝移植療法について

新生児に対する肝移植の安全性は未確立で、一般的には治療の選択肢として考慮することは難しい。

乳幼児における重篤な呼吸循環不全、凝固障害に対しては肝移植による救命例の報告がみられる。乳幼児期以降の血管腫に起因する肝不全に対して肝移植が適応となる

2. 軽度の凝固異常を認めるものの呼吸循環障害が認められない症例に対して

1) ステロイド療法

第一選択として推奨される

2) プロプラノロール療法

上記に対する不応例に対してはプロプラノロール療法が推奨される。

添付資料 2.

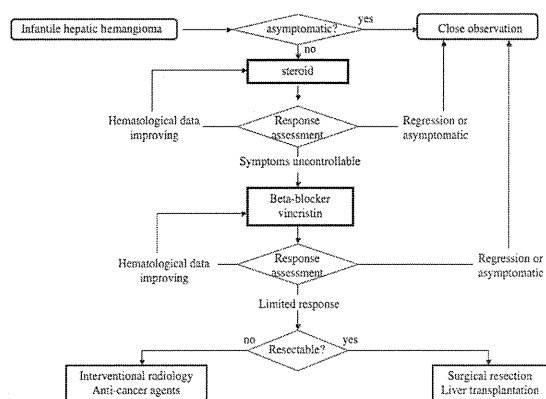


図2 治療のアルゴリズム (Kuroda et al J.Pediatr Surg 46(12),2011より)

II. 分担研究報告

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

分担研究者 塩田 曜子 国立成育医療研究センター 腫瘍科 医員

研究要旨 呼吸循環動態や凝固系の異常をともなう巨大血管腫に対する標準的な薬物治療は、ステロイド療法である。次いで、 α -インターフェロンやビンクリスチンが用いられてきた。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る。本研究班の全国調査により臨床情報が得られた新生児および乳児肝血管腫 19 症例においては、13 例にステロイドが使用されたが、3 例は無効であった。 α -インターフェロンおよびビンクリスチンが投与された症例では部分的な効果にとどまった。一方、プロプラノロールが投与された 1 例ではすみやかな反応がみられた。今後、さらなる前方視的な治療研究により、薬剤の選択、投与量および期間を含め、新生児および乳児肝血管腫に対する最適な内科的治療法の確立が望まれる。

A. 研究目的

新生児および乳児肝血管腫に対する内科的治療について、最適な内科的治療法の確立を目的に、近年の報告および本研究班において行った全国調査結果をもとに、薬剤の選択、至適投与量と副作用等について検討を行った。

B. 研究方法

1. 過去 20 年間の血管腫に対する内科的治療の報告を検討し、その効果と問題点について検討した。
2. 本研究班において行った全国調査結果を示し、内科的治療の内容、転帰について考察した。

C. 研究結果

1) ステロイド (Corticosteroid)

呼吸循環不全、凝固障害など重篤な症状を呈する巨大血管腫に対する第一選択薬は、ステロイドである。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おり、漸減時には慎重な対応を要する。一方、ステロイドに対する効果が不十分な場合には、他の治療への切り替えまたは併用を速やかに考慮すべきである。

副作用として、高血圧、高血糖、免疫抑制作用、消化性潰瘍、長期投与による成長障害、Cushing 症候群など、さまざまな合併症が問題となるため、配慮が必要である。投与量としては、通常は 1-3mg/kg/day を用いるが、5mg/kg/day への増量や、早期の効果を期待してパルス療法が行われる場合がある。

2) プロプラノロール (Propranolol)

2008 年に皮膚の乳児血管腫に対するプロプラノロール著効例の報告がなされて以来、さまざまな部位の血管腫に対する使用例の報告が相次いだ。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、 α -インターフェロン、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報告をはじめとして、これまでに 10 数例の臨床経過が示された。multifocal あるいは diffuse のいずれのタイプの肝血管腫においても効果が得られており、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。

作用機序としては、①投与開始後早期に認められる血管収縮作用、②血管新生に関与する血管内皮および線維芽細胞 growth factor の発現抑制による増殖阻害効果、③血管内皮細胞のアポトーシス誘導、などの要素によって血管腫の縮小を導くと考えられている。

プロプラノロールは、新生児を含む小児循環器疾患においてはすでに過去 40 年以上の使用経験があり、小児に対する安全性が確立されている薬剤である。しかし、副作用としては、低血糖、徐脈、低血圧、気管支れん縮、皮疹、消化器症状、不穏、無気力、傾眠などが挙げられる。特に、新生児においては、循環動態および血糖保持の不安定性から慎重なモニタリングのもとでの投与が推奨され、生後 1 週間以内の使用は避けることが望ましいとされている。

投与量としては、0.5 mg/kg/day 分 2-4 から開始し、循環動態の増悪や低血糖がないことを確認し、慎重に 2 mg/kg/day へ増量する。一方、漸減する際にも緩徐に行うことが推奨されている。

3) 化学療法

①ビンクリスチン (Vincristine)

肝臓を含めた各部位の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おり、ステロイド抵抗性の肝血管腫においても早期に効果が得られる例がある。

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、胆汁が主な排泄経路であるため、胆汁排泄遅延を生じている患者においては、投与量の調整を要する。特に新生児では肝機能が未熟であり、注意が必要である。

一般に、1 歳未満の乳児においては 0.03-0.05 mg/kg、年長児においては 1.0-1.5 mg/m² の範囲で、週 1 回の投与が行われている。

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

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。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 療法など、多剤併用化学療法の報告がある。

4) その他の薬物療法

α -インターフェロンは、ステロイドが無効あるいは副作用が問題となった際に、かつては多く使用されていた。効果発現は数週から数か月と緩やかだが、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、神経障害など、重篤な副作用を生じうる。特に、12 か月以下の乳児における永久的な spastic diplegia の報告がなされて以来、広く使用されることはなくなった。

その他、抗凝固療法・抗血小板療法・抗線

溶療法などが補助療法として用いられる。

5) 全国調査結果について

今回の全国調査をもとに、肝血管腫 19 例の臨床情報から内科的治療についての検討を行った。診断時年齢中央値は生後 1 カ月であった。また、初診時臨床症状として、すでに肝機能障害、腎不全が 15%前後の症例に認められており、薬剤の選択および投与量の調整にあたり、肝・腎機能の未熟さなど新生児・乳児に特有の配慮を要したと考えられた。

ステロイド（プレドニゾロン）が 13 例に対して、0.5-10mg/kg、3 日から 9 カ月間投与された。3 例では病巣は消失し、7 例では部分的な縮小が得られたが、3 例（23.1%）は全くステロイドに反応しなかった。

ビンクリスチン、 α -インターフェロン投与はそれぞれ 1 例に行われたが、部分的な効果にとどまった。

プロプラノロールが用いられた 1 例では、投与後すみやかに凝固異常の改善、さらに肝血管腫の縮小・消失効果が得られており、初期に使用すべき治療薬としての位置づけを期待させる結果であった。

D. 考察

一般に、血管腫は早期産、低出生体重児における発症が多いことから、内科的治療介入にあたっては、児の未熟性の面で特別な配慮を要する。

内科的治療として代表的なステロイドは、約 2/3 の症例に効果があるとされる。しかし、ステロイドに対する効果が不十分な場合には、他の治療への切り替えまたは併用を速やかに考慮すべきである。

一方、プロプラノロールについては、他の薬剤が無効であった難治例においても有効性を示す報告があり、将来的に広く選択される可能性が期待される。

ステロイド、 α -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。一方で、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への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やすい。

今後、前方視的な治療研究により、新生児および乳児血管腫に対する最適な内科的治療法の確立が望まれる。

E. 結論

肝血管腫に対する内科的治療指針の確立を目指し、各薬剤の選定、至適用量・用法などについて、さらに研究を継続し明らかにする必要がある。

G. 研究発表

- | | |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

【参考文献】

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

2. Mazereeuw-Hautier J. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomas. *J pediatr* 157: 340-302, 2010.
3. Faik Sarialioglu. Response of infantile hepatic hemangioma to propranolol resistant to high dose methylprednisolone and Interferon- α therapy. *Pediatr Blood Cancer* 55: 1433-1434, 2010.
4. A Marsciani. Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol. *Pediatr Blood Cancer* 54: 176, 2010.
5. C.H. Storch. Propranolol for infantile haemangiomas: insights in to the molecular mechanisms of action. *British Journal of Dermatology* 163: 269-274, 2010.
6. Perez-Valle. Vincristine, an efficacious alternative for diffuse neonatal hemangiomas. *Acta Paediatrica* 99: 311-315, 2010.
7. Amal Mhanna. Hepatic infantile hemangiomas treated with oral propranolol - A case series. *Pediatric Dermatology* 28(1): 39-45, 2011.
8. A.P. Zimmermann. Propranolol therapy for infantile hemangiomas: Review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74: 338-342, 2010.

分担研究報告書

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
動脈塞栓術の課題と今後の展望

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、乳児期早期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る。本研究班で昨年度からの全国調査により過去5年間に月齢12ヶ月未満で診療を受けた19症例を全国の11施設で同定・解析した。19例中、肝動脈塞栓術が行われたのは1例(5%)のみで、一般的な治療法とは言えなかった。その理由として、新生児および乳児に対する手技の技術的困難性が推測された。一般的に腹部の動脈塞栓術は、大腿動脈アプローチで行われる。肝血管腫への栄養血管の分岐部と経皮的な動脈アプローチ部位の関係を考慮すると、左総頸動脈アプローチで細径シースを挿入、大動脈を下行して腹部大動脈から分岐する腹腔動脈にカテーテルを誘導する方法の有用性が示唆された。動脈塞栓術は、単発あるいは多発性の肝血管腫で、児の血行動態に影響を与える動静脈短絡例のうちステロイドが無効な場合に考慮すべきとされており、今回の検討対象の約半数が該当することが判明した。新生児や、乳児期早期に見られる難治性肝血管腫に対する動脈塞栓術については、今後も症例を蓄積し、検討することの重要性が示唆された。

A. 研究目的

新生児や乳幼児期早期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、特に肝動脈塞栓術につき、全国の小児外科施設を対象とした二次調査結果から、今年度は、より詳細な集計と追加調査を行ない、動脈塞栓術の位置づけについて、課題を検討し、改良すべき点を明確に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二次調査結果からみた動脈塞栓術の現状から、本

手技の課題ならびに改良すべき点について、最近の報告を参考に、検討した。

C. 研究結果

乳幼児難治性肝血管腫の臨床的な特徴と治療法に関する全国調査では、検討の対象となった19例のうち、治療法の一つとして経カテーテル的動脈塞栓術が行われたのは1例のみであった(1)。この1例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、最終的に死の転機となっている。

新生児や乳児期早期の患児に対する動脈

塞栓術における手技上の課題は、個々の施設で経験する症例が極めて少ないことに加え、シースやカテーテル挿入といった手技そのものの困難性が考えられた。すなわち、腹部血管造影を行う際に動脈へのアプローチ部位として一般的な、大腿動脈は、動静脈短絡を伴う多血性腫瘍への栄養血管である肝動脈を分岐したあとであり、内腔が極めて細径となり、動脈穿刺が困難なばかりでなく、たとえ穿刺ができシースが留置できたとしても、穿刺部位より抹消の血流障害を生じる危険性が高くなるといった問題点もあることが示唆された。したがって、カットダウンにより、左総頸動脈からアプローチするという、動脈アプローチ法に関して、改良の必要性が示唆された。

D. 考察

Christison-Lagay ら(2)は、乳児血管腫を単発性、多発性、びまん性の3型に分類し、単発性および多発性で、心不全を伴い、ステロイド治療抵抗性の場合、短絡に対する塞栓術の適応としている。

今回の全国調査で、経カテーテル的動脈塞栓術が一般的でなかった理由の一つに、乳児に対する経カテーテル的手技の困難性は否定できないと思われる。肝動脈へのアプローチは、経大腿動脈的にシース(カテーテル)を挿入することが一般的であるが、特に生後間もない新生児では、肝臓に動静脈短絡を伴う多血性腫瘍がある場合、腹腔動脈の分岐部より遠位の動脈はより細径になり、大腿動脈の穿刺は容易でない。また、手技の後に、穿刺部より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もある。

乳児肝血管腫同様、多血性腫瘍である仙尾部奇形腫に対する術前動脈塞栓術を左総頸動脈アプローチで行い、続く腫瘍切除術の際の出血が極めて少なかった、という症例報告があり(3)、新生児・乳児期の肝動脈塞栓術の際にも考慮すべき動脈アプローチ法だと思われた。

総頸動脈アプローチによるカテーテルインターベンションに関しては、小児循環器領域では、通常の方法で血管アクセスが困難な場合に選択される経路で54例中25例に総頸動脈が選択され、その約70%がより重症かつ緊急例で、合併症は全体で2例のみで、いずれも長期化するものではなかったと報告されている(4)。

腫瘍への栄養血管の分岐より近位(心臓側)の動脈分枝である総頸動脈は、遠位の動脈分枝である大腿動脈よりも太径で、シース(カテーテル)挿入が容易かつ安全であることが推測される。

乳幼児難治性肝血管腫に関する全国調査結果からは、ステロイド治療抵抗性の場合の治療戦略として β -ブロッカー、外科的切除、肝移植が推奨されるという結果であった(1)が、今後は、薬物療法抵抗例に対し、カットダウンにより左総頸動脈にシース(カテーテル)挿入するなど、手技の改良を加えながら、より低侵襲な治療法としての経カテーテル的動脈塞栓術の適応に関して再検討されることが望まれる。

<文献>

1. Kuroda T, Kumagai M, Nosaka S, Nakazawa A, Takimoto T, Hoshino K; Infantile Hepatic Hemangioma Study Group, Japan.

Critical infantile hepatic hemangioma: results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group. *J Pediatr Surg.* 2011, 46(12):2239-2243.

2. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS, Paltiel HJ, Klement G, Mulliken JB, Fishman SJ. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg.* 2007, 42(1):62-67
3. Lahdes-Vasama TT, Korhonen PH, Seppänen JM, Tammela OK, Iber T. Preoperative embolization of giant sacrococcygeal teratoma in a premature newborn. *J Pediatr Surg.* 2011, 46(1):e5-8.
4. Davenport JJ, Lam L, Whalen-Glass R, Nykanen DG, Burke RP, Hannan R, Zahn EM. The successful use of alternative routes of vascular access for performing pediatric interventional cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008, 72(3):392-398.

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Kakiuchi T, Matsuno N, Tanaka H, Kitamura M, Nosaka S, Nakazawa A, Kasahara M: Hepatobiliary scintigraphy for the assessment of biliary stricture after pediatric living donor liver transplantation for hepaticojejunostomy reconstruction: the value of the excretion rate at 60 min. *Pediatric transplantation* 2011, 15(6):594-600.
- 2) Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, Fukuda A, Kakiuchi T, Miyasaka M, Nosaka S, Nakano N, Nakagawa A, Horikawa R: Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas. *Journal of pediatric surgery* 2011, 46(6):1288-1291.
- 3) Shigeta T, Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A, Kakiuchi T, Matsuno N, Tanaka H, Miyazaki O, Isobe Y, Nosaka S, Nakazawa A: Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for a portosystemic shunt after pediatric living-donor liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 2011, 46(6):e19-22.
- 4) Tsutsumi Y, Kosaki R, Itoh Y, Tsukamoto K, Matsuoka R, Shintani M, Nosaka S, Masaki H, Iizuka Y: Vein of

- galen aneurysmal malformation associated with an endoglin gene mutation. Pediatrics 2011, 128(5):e1307-1310.
- 5) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T. Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. J Pediatr Surg. in press
- 6) 野坂俊介: 【画像診断update 検査の組み立てから診断まで】 疾患 骨・関節・軟部 主要疾患の診断 被虐待児症候群. 日本医師会雑誌 2011, 140(特別1):S332-S333.
- 7) 野坂俊介: 教訓例に学ぶ小児腹部救急画像診断. 日本小児科学会雑誌 2011, 115(2):228.
- 8) 野坂俊介, 宮寄治, 正木英一: 【救急領域のマルチスライスCTマニュアル】 小児におけるMSCTの位置づけ. 救急医学 2011, 35(2):138-139.
- 9) 野坂俊介, 正木英一: 【一般小児科外来における超音波活用法】 腹部救急疾患を見極める. 東京小児科医会報 2011, 30(1):6-14.
- 10) 野坂俊介, 正木英一: 【胆汁うっ滞-診療の最先端】 胆汁うっ滞の画像診断. 小児内科 2011, 43(6):1000-1007.
- 11) 野坂俊介, 宮寄治, 正木英一: 小児におけるMSCT の位置づけ. 救急医学 2011, 35(2):138-139.
- 12) 野坂俊介, 笠原群生: 【造影CT 検査が必要とされる症例】 小児領域. 日獨医報 2011, 56(1):137-148.
- 13) 宮坂実木子, 野坂俊介, 正木英一: 【小児先天性疾患に強くなる 疾患の成り立ちから診断まで】 腹部 消化管疾患. 画像診断 2011, 31(6):578-589.
- 14) 堤義之, 野坂俊介, 正木英一: 【小児の画像診断: 正常との比較を中心に】 中枢神経. 臨床画像 2011, 27(8):918-927.
- 15) 堤義之, 野坂俊介, 正木英一: 【エキスパートが教える研修医のための薬の使いかた】 造影剤. 小児科診療 2011, 74(5):841-844.
- 16) 松岡貴子, 宮寄治, 岡本礼子, 北村正幸, 堤義之, 野坂俊介, 宮坂実木子, 正木英一, 小穴慎二, 小田切邦雄: 画像診断 今月の症例 川崎病に合併した胆嚢水腫. 小児科臨床 2011, 64(1):1-3.
- 17) 生田陽二, 宮寄治, 岡本礼子, 北村正幸, 堤義之, 野坂俊介, 宮坂実木子, 正木英一, 塩田曜子, 小田切邦雄: 画像診断 今月の症例 腸壁気腫症 (Pneumatosis intestinalis). 小児科臨床 2011, 64(5):833-836.
2. 学会発表
- 1) 宮坂実木子, 野坂俊介, 正木英一: 小児肝腫瘍に対するGd-EOB-DTPAを用いたMRIの初期経験. 第70回日本医学放射線学会学総会web開催. 2011. 5. 9-5. 20.
- 2) 村田望, 岩崎美樹子, 大岡美奈子, 國弘敏之, 長基雅司, 五味達哉, 飯塚有応, 甲田英一, 堤義之, 野坂俊介: 優性遺伝性毛細血管拡張症における脳脊髄動静脈奇形の診断と血管内治療. 第70回日本医学放射線学会学総会web開