

201128113B

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22-23年度 総合研究報告書

研究代表者 黒田 達夫

平成24(2012)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

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>

(添付資料1) 二次調査票

(添付資料2) 全国調査 集計結果図版

(添付資料3) 出生前診断された肝巨大血管腫の治療に関する提言

(添付資料4) 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戦略 ----- 27

<熊谷 昌明、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；動脈塞栓術の位置づけ ----- 31

<野坂 俊介>

3. 肝血管腫の病理組織及び遺伝子 profile ----- 37

<中澤 温子>

4. 肝腫瘍に対する移植適応の確立 ----- 43

<星野 健>

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 47

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 49

I. 総合研究報告

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）

総合研究報告書

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 慶應義塾大学医学部 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、独立した疾患群とする概念が提唱される。本研究班では、平成 21 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平成 22 年度より、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、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データベース化された。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、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。これらの全国調査結果ならびに新生児腫瘍などの関連疾患も対称とした治療手技の観察研究結果に基づいて、平成 23 年度には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。この中では、従来本疾患の治療として重要視されていたインターフェロン療法は一次選択から外れ、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療法が提言された。合わせて平成 23 年度より、小児がん全般を網羅した小児腫瘍に関する相談窓口の一環として、インターネットを利用した情報発信サイトが開設されたが、本疾患の頻度自体が極めて低く、肝血管腫に対する問い合わせは極めて少ない。

分担研究者

- 熊谷 昌明 国立成育医療研究センター
腫瘍科 医長
- 塩田 曜子 国立成育医療研究センター
腫瘍科 医員
- 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 慶應義塾大学医学部
小児外科 講師

A. 研究目的

血管腫は血管内皮由来の腫瘍性疾患で、小児肝腫瘍中では最も頻度が高いとされてきた[1]。近年では、これまで“血管腫”として一括して扱われてきたもののなかに、腫瘍性の病変と血管奇形に起因する病変があり、これらを体系的に分けて扱う概念が臨床的にも重要であるとする概念が広まりつつある。肝臓にみられる血管腫のうち、無症状で高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]。近年の出生前診断技術の進歩から、大きな肝血管腫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、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、治療効果は不定で実態は把握されておらず、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[7, 8]。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。これら多様な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・乳児に対する高難度の塞栓療法手技など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、平成 21 年度研究班（代表研究者 黒田達夫）において、日本小児外科学会の全認定施設を対象とした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 例程度の頻度で見られること、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た。

平成 22 年度からの本研究班では、上記 Pilot study 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。さらに平成 23 年度には、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。

病理学的観点からみると、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。全国的二次調査で同定された症例

について、平成 23 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。

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る。平成 23 年度には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。

<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, Kapsrzyk 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、分担研究施設において先端的治療手技ならびに新規治療の臨床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

1) 対象

平成 21 年度の難治性肝血管腫に関する研究班(研究代表者:黒田達夫)において、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。そこで、新たな治療法の効果を検証する本研究の目的に添って、これらの手段が選択可能である過去 5 年の症例を対象を限定して、該当症例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、平成 22 年度により詳細な二次調査票を郵送した。二次調査の対象は 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。

2) 調査票(添付資料 1.)

3) 調査期間

平成 22 年 11 月より平成 23 年 5 月まで

4) 調査方法

後方視的観察研究

調査は連結不可能匿名化の形式を以て、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復活させることとした。

5) 分析

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。

6) 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、アクチノマイシンド、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。

4. 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。

5. 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ならびに病理組織学的検討の結果に基づき、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。

6. 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、本症を含めた小児がんに関する一般からの質問メールを受付けて、これに対応しながら情報提供サイト運用の問題点を検証した。

C. 研究結果

1. 全国二次調査結果（添付資料 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 例で見られ、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 つの区域にほぼ同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。

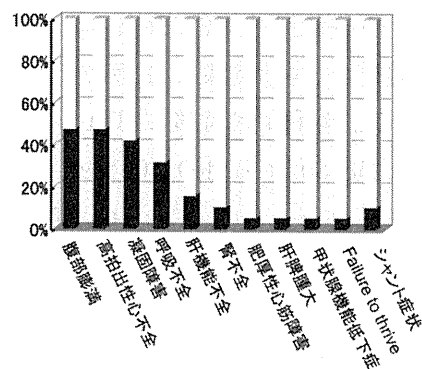


図1 主な症状の頻度

3) 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 $400,700 \pm 97,200/\text{mm}^3$) 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

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 $300,000 \pm 195,600/\text{mm}^3$ ($P < 0.03$))、治療後血小板数 ($66,300 \pm 20,200$ に対して $388,700 \pm 118,300/\text{mm}^3$ ($P < 0.003$))、および治療後のPT値 (35.0 ± 14.7 秒に対して、 12.1 ± 1.4 秒 ($P < 0.0001$)) 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(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. 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、経大腿動脈の塞栓療法が行われ、手技や全身管理に関して feasibility が検証された。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観察された。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。危急病態の一時的な回避のために、塞栓療法は選択枝の一つに成り得ることが観察されたが、中・長期的効果や手技の詳細に関

しては、今後も症例を重ねて検討を継続する必要がある。

3) 外科手術・移植について

Hemangi endothelioma 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

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。

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. 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3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添付資料4に示す。

5. 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、難治性肝血管腫に関する相談はなかった。

以上の詳細は分担研究者の報告に譲る。

D. 考察

平成21年度に発足した乳幼児の難治性肝血管腫に関する研究班では、本疾患に対して治療効果の期待できる新たな治療手段として、抗がん剤投与、プロプラノロール療法、低年齢児に対する塞栓療法や肝移植などの feasibility が検証され、実用化の可能性が示唆された。加え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、症例の分布などの概略が把握された。平成22年度よりの本研究班では、この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を対象として、より詳細な二次調査が行われた。画像データ、病理組織データの収集も併せて図られた。

この結果、2005年から2010年の5年間に1歳未満で診療された本症例について、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た。予備調査による推定罹患数よりも若干、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可能性も考えられるが、肝血管腫全体のなかで、この致命的な症例が決して多くなく、特異な臨床群であることを示唆している。

血管腫に対する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。

本研究における調査結果の分析では、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、塞栓治療などが治療の選択肢となりうることも検証された。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尾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。

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」が開設され、悪性腫瘍に関しては広く一般からの相談が寄せられたが、研究年度の間には肝血管腫に関する相談はまだ受けていない。双方向性の医療サービスのひとつの手段として、今後もこうした窓口の運用と検証が重要であると思われる。

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 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

11) 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

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

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)

3) 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 44th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons April 10-14 (Cancun, Mexico)

4) 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

添付資料 1.

新生児・乳児肝血管腫 二次調査

2005 年 1 月より 2010 年 6 月までの間に、12 ヶ月未満で発症または初診した、治療を要する肝血管腫症例について 1 例ごとに記入して下さい

記入日 (西暦) 年 () 月 () 日

研究 ID _____ 性別 (男児 ・ 女児)

生年月 () 年 () 月

回答施設 初診年月 () 年 () 月

在胎 () 週 () 日 出生時体重 () g で出生

初診時体重 () Kg

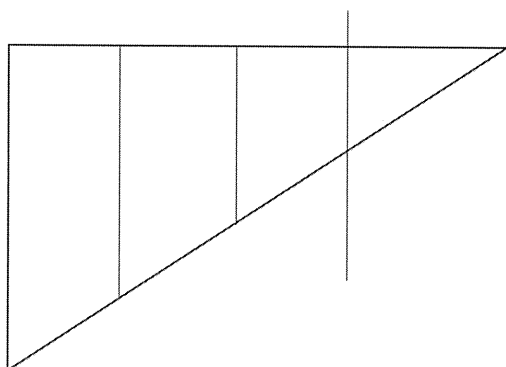
血管腫について

肝内血管腫は () 単発性 () 多発性

肝外の血管腫 () なし () あり

(具体的な部位)

肝腫瘍の部位 (JPLT の PRETEXT 表記に準じて、初診時のだいたいの位置と大きさを図示して下さい)



匿名化した画像データ (撮影年月入) を拝借できますか () 諾 () 不可
拝借できる画像試料

単純 X 線 単純 CT 造影 CT

単純 MRI 造影 MRI

その他 ()

画像内に含まれる患者個人情報の消去

あり なし

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(有り・なし)

病理解剖(有り・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