

【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 (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

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

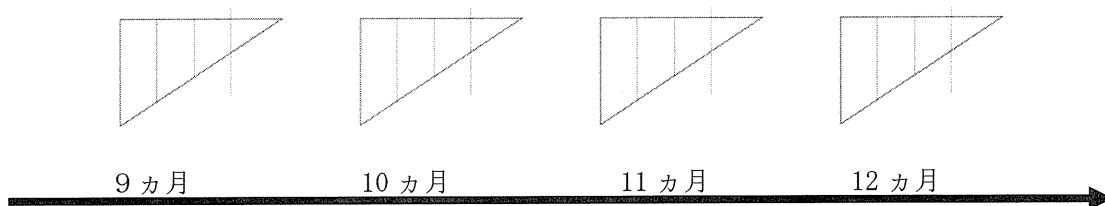
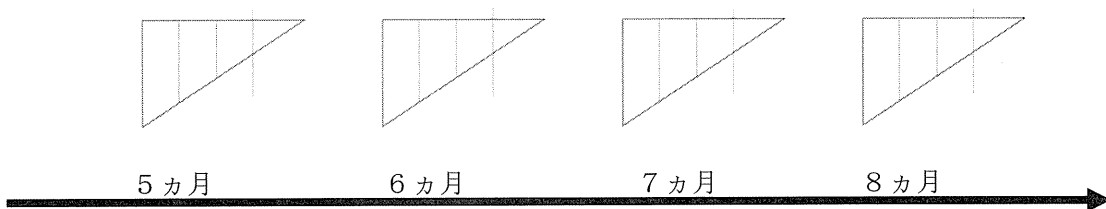
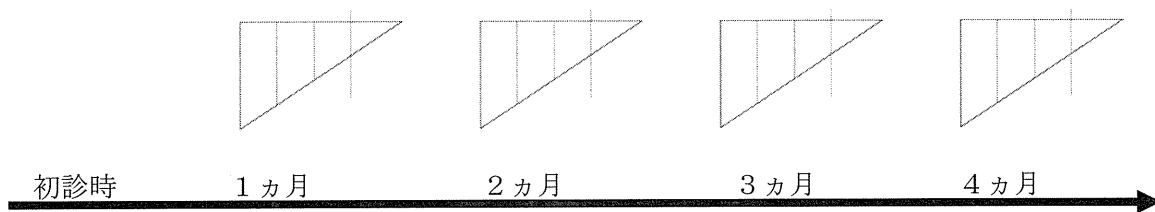
- () 心不全 Ejection Fraction ()%
- () 呼吸不全 人工呼吸管理 (有り ・ なし)
- () 凝固異常 最終血小板数 () 万/mm³
- () 腫瘍出血
- () 腎不全 最終クレアチニン値 () mg/dl
- () 甲状腺機能低下
- その他 (具体的に) ()

使用中の薬剤

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

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へ書き込んで下さい



ご協力ありがとうございました

添付資料 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)

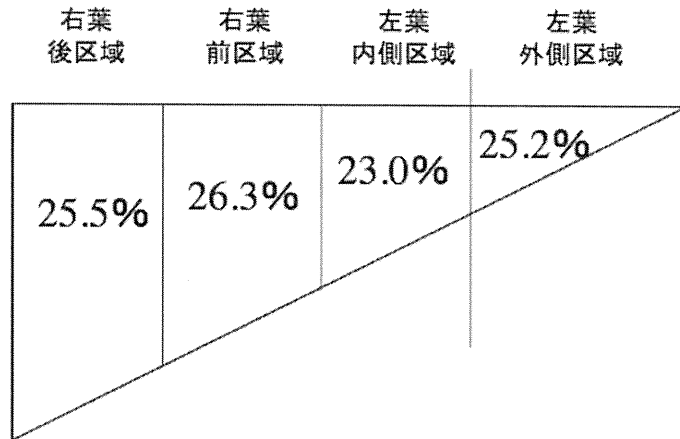


図 1 病変の部位

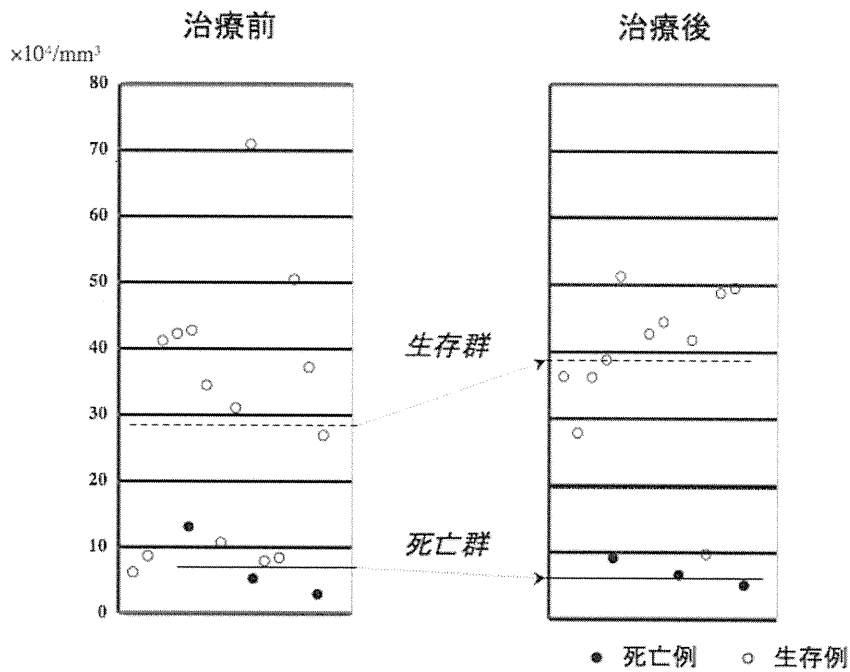


図 2 治療前および治療後の血小板数

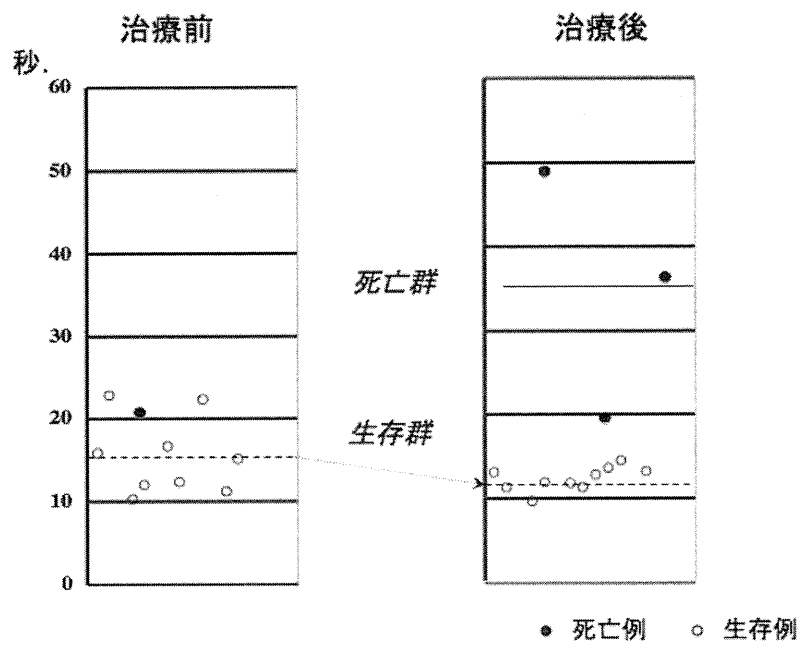


図3 治療前ならびに治療後のプロトロンビン時間

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

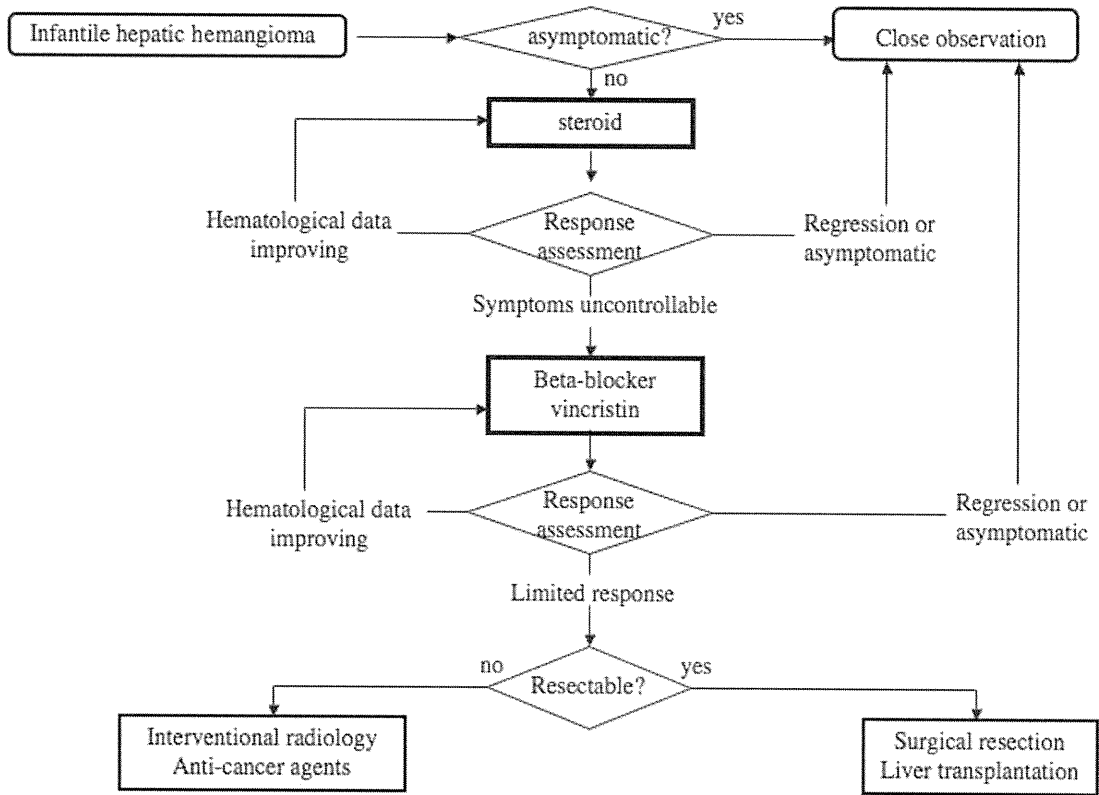
1) ステロイド療法

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4. 治療のアルゴリズム



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

II. 総合分担研究報告

研究課題 新生児および乳児肝血管腫に対する内科的治療戦略

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。これらに基づき、特に出生前診断された症例に対する内科的治療についての提言をまとめるに至った。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。
3. これらの研究をもとに、出生前診断された肝巨大血管腫に対する出生後の内科的治療に関する提言をまとめた。

C. 研究結果

1. 内科的治療について
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、メチルプレドニゾン大量療法、 α -インターフェロン、ビンクリスチン、あるいはシクロfos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fosファミド (Cyclophosphamide)、 アクチノマイシン D (Actinomycin D)

血管腫に対してシクロfos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fos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。

2. 全国調査結果について

本研究における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内容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。

3. 出生前診断された肝巨大血管腫の治療に関する提言

本研究結果をもとに、生後に行う内科的治療として、以下のような提言をまとめた。

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肢になりうる。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) 内科的治療に反応しない場合

外科切除、血管塞栓療法、肝移植療法などが検討される。

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。

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、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、ここ数年の間に血管腫に対する有効性が明らかとなり、肝臓を含むさまざまな部位の血管腫における臨床経過、および作用機序に関する考察がなされている。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。しかし、巨大血管腫のために高拍出性心不全をきたしている症例においては、プロプラノロールの心拍数や心収縮抑制作用による心不全の急速な進行が懸念される。初回投与直後に血圧低下を認めた症例報告もあり、慎重な配慮が必要と考えられる。現在、欧米において乳児血管腫に対するステロイドとプロプラノロールの併用、あるいは単独投与によるランダムイズ試験が行われている。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。

F. 健康危険情報

なし

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

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.

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）

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 動脈塞栓術の位置づけ

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。本研究班で行った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。通常、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、というアプローチ法の有用性が示唆された。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塞栓術を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。塞栓物質としては、一時的塞栓物質であるゼラチンスポンジ細片と永久塞栓物質である金属コイルを適宜組み合わせ用いることが重要と思われた。新生児、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、動脈塞栓術の位置づけにつき、問題点を明らかにし、改良すべき点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、動脈塞栓術の現状、本手技の問題点、改良すべき点、および塞栓物質に

つきこれまで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。

新生児や乳幼児期早期の患児に対する動脈塞栓術における手技上の問題点は、個々の

施設で経験する症例が極めて少ないことに加え、シース挿入やカテーテル誘導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った、動脈へのアプローチ法について、改良の必要性が示唆された。

塞栓術の際に用いる塞栓物質としては、一時的塞栓物質であるゼラチンスポンジ細片と永久塞栓物質である金属コイルを適宜組み合わせ用いることが重要と思われた。

C. 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。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る。

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）の動脈分枝である左総頸動脈は、遠位の動脈分枝である大腿動脈よりも太径であり、心臓外科医の協力を得ることでカットダウンによりシース挿入がより安全かつ確実にに行えることが推測される。

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(5)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(6)。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(6)。

<参考文献>

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.

5. Warmann S, et al.: Interventional treatment of infantile hepatic hemangioendothelioma. *J Pediatr Surg* 38:1177-81, 2003
6. 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

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、カットダウンによる左総頸動脈からシースを挿入するなど、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。

F. 健康危険情報

該当事項なし

H. 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開催. 2011. 5. 9-5. 20.
3. 野坂俊介, 宮崎 治, 藤野明浩, 北野良博, 黒田達夫, 正木英一. 小児鈍的腹部外傷に伴う総胆管損傷の画像診断と経カテーテル的治療の有用性. 第40回日本IVR学会総会. 2011. 5. 19-5. 21. 青森.
4. 笠原群生, 阪本靖介, 福田晃也, 浜野郁美, 重田孝信, 垣内俊彦, 田中秀明, 野坂俊介: 【ビデオフォーラム1】小児生体肝移植における門脈合併症とその対策. 第111回日本外科学会定期学術集会. 2011. 5. 26-5. 28. 東京.
5. 福田晃也, 重田孝信, 垣内俊彦, 阪本靖介, 笠原群生, 田中秀明, 北村正幸, 野坂俊介: 【サージカルフォーラム115】99mTc-PMT肝胆道シンチグラフィによる小児生体肝移植Reduced-Left Lateral Segment Graftの胆汁排泄能の評価. 第111回日本外科学会定期学術集会. 2011. 5. 26-5. 28. 東京.
6. 田中秀明, 北野良博, 黒田達夫, 宮寄治, 野坂俊介, 星野英紀, 久保田雅也: 結節性硬化症に合併する腎血管筋脂肪腫に対する治療戦略. 第53回日本小児神経学会総会. 2011. 5. 26-5. 28. 横浜.
7. Nosaka S, Miyazaki O, Fujino A, Yamane Y, Kitano Y, Kuroda T, Masaki H. Common bile duct injury after blunt abdominal trauma in children: diagnosis and intervention. IPR (International Pediatric Radiology) 2011. 2011. 5. 27-5. 31. London.
8. 阪本靖介, 笠原群生, 福田晃也, 野坂俊介, 磯部義憲: この症例をどうする? 小児生体肝移植後の晩期門脈閉塞の1例. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 2011. 6. 8-6. 10. 東京.
9. 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). 第47回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2011. 7. 10-7. 12. 札幌.
10. 宗崎良太, 臼井規朗, 左勝則, 左合治彦, 野坂俊介, 中村知夫, 金森豊, 米田光宏, 北野良博, 田口智章: 胎児仙尾部奇形腫の周術期合併症および後遺症に関する検討 本邦における多施設

- 共同研究(第4報). 第47回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2011. 7.10-7.12. 札幌.
11. 左勝則, 左合治彦, 臼井規朗, 中村知夫, 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周産期リスク因子に関する検討 本邦における多施設共同研究(第2報). 第47回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2011. 7.10-7.12. 札幌.
 12. 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). 第47回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2011. 7.10-7.12. 札幌.
 13. 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. 7.20-7.22. 東京.
 14. 田中秀明, 松田諭, 山根裕介, 鈴木昌也, 武田憲子, 渡邊稔彦, 藤野明浩, 北野良博, 黒田達夫, 小穴慎二, 宮寄治, 野坂俊介: 肝門部挙上空腸静脈瘤に対し開腹下経腸間膜静脈的塞栓術を行った一例. 第48回日本小児外科学会学術集会. 2011. 7.20-7.22. 東京.
 15. 野坂俊介: 【教育講演20】教訓例に学ぶ小児腹部救急画像診断. 第114回日本小児科学会学術集会 2011. 8.12-8.14. 東京.
 16. 松田希, 藤井仁深, 小澤亮, 増澤亜紀, 鹿島京子, 藤原摩耶, 横内裕佳子, 白川清吾, 勝盛宏, 斎藤昭彦, 野坂俊介: 左上肢麻痺を主訴に見つかった無熱性の上腕骨骨髓炎の1乳児例. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011. 8.12-8.14. 東京.
 17. Nosaka S: 【Special Focus Session】 Cardiovascular imaging in children with unexpected presentation: pearls, pitfalls, and lessons learned. KCR 2011. 2011.10.27-10-29. Seoul.
 18. Nosaka S: Pearl and pitfall in pediatric emergency radiology. 11th Congress of Asian & Oceanic Society for Pediatric Radiology (AOSPR). 2011.11.10-11.12. Bali
 19. 野坂俊介, 宮崎 治, 正木英一: 【ワークショップ1】小児固形腫瘍における針生検の役割と問題点. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 2011.11.25-11.27. 前橋.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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。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%で陽性となり、両者の鑑別に有用であることが報告されている。本研究では、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。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。

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。