

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

難治性肝血管腫に関する研究

研究分担者(順不同) 黒田 達夫 慶應義塾大学小児外科 教授
田村 正徳 埼玉医科大学 教授
田尻 達郎 京都府立医科大学医学研究科 教授
前田 貢作 自治医科大学医学部 教授
土岐 彰 昭和大学医学部 教授

研究要旨

【研究目的】新生児・乳児の難治性肝血管腫についてはこれまでの難治性疾患克服研究事業において小児外科領域からの全国調査が施行された。本研究では、新生児、乳幼児の肝血管腫の臨床像をさらに詳細かつ広範囲で検討し、治療実態の把握とともに様々な先端的治療手技の応用可能性を検証することを目的とした。加えて本症の病理学的背景と病態や臨床像との関連を分析し、これに基づいて先端的治療手技も包括した総合的治療戦略を提唱することをも目指す。

【研究方法】産科施設などへ対象を拡大した全国調査のための準備を進めた。関連疾患も含めた観察研究、文献的研究により、本疾患の情報を集約化を図った。双方向性情報ステーションを開設、運用し、有用性などの検証を行なった。

【研究結果】全国調査は調査票の策定が進んで倫理審査申請、関連学会への協力要請の働きかけなどが進んでいる。観察研究ではプロプラノロールの有用性が示唆される症例が見られた一方、腫瘍内出血による死亡例も見られた。情報ステーションは利用者には高い評価を得られているが、肝血管腫自体に関する問い合わせはまだ見られない。

【結論】研究計画に沿って、各々のプロジェクトが進められた。

研究協力者

宗崎 良太(九州大学大学病院 助教)
加藤 稲子(埼玉医科大学 教授)
星野 健(慶應義塾大学)

年からの「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)」研究班では、全国の日本小児外科学会の認定施設11施設で11施設で該当する23例が同定され、うち19例の二次調査結果が検討された。その結果、本疾患は従来言われるような肝内の瀰漫性病変のみならず単発性病変でも致死的病態を呈しうること、

A. 研究目的

新生児や乳児にみられる肝血管腫の中には、稀少ではあるが、特異な病態から治療抵抗性で致死的経過をとるものがある。平成21

血液凝固障害がリスク因子として重要であること、新規治療薬としてプロプラノロールのよう有用性が期待できることなどが明らかにされた。さらに関連疾患も合わせて新生児治療技術の監察研究の結果を合わせて、出生前診断症例に対する治療の提言がまとめられた。一方で、小児外科のみならず新生児科施設も含めた本症症例の悉皆的把握や、本症の情報を患者、医療者へ広くフィードバックの仕組みの検証、病理組織画像や診断画像も含めた臨床情報データベースの充実などは今後の課題とされた。そこで本研究では、新生児、乳幼児の肝血管腫の臨床像をさらに詳細かつ広範囲で検討し、治療実態の把握とともに様々な先端的治療手技の応用可能性を検証することを目的とした。緊急肝移植の適応や、脳死移植ドナー臓器の本症患者への配分など医療政策的議論の基礎資料を得るとともに、本症の病理学的背景と病態や臨床像との関連を分析し、これに基づいて先端的治療手技も包括した総合的治療戦略を提唱することをも目指す。

B . 研究方法

1) 全国調査に向けた準備

全国の周産期施設へ調査対象を広げて、前研究班における全国調査と同様の調査を行なうこととした。この際、日本小児外科学会認定施設を対象にした再調査を行なうこととして、今年度、新たな調査票を策定した。

2) 本症ならびに関連疾患の観察研究

分担研究者、研究協力者の施設において、難治性乳児肝血管腫のほか、関連疾患として年長児も含めた難治性血管腫症、新生児

巨大腫瘍などの症例を対象とした観察研究を継続した。

3) 文献的研究

本症の治療に関する内科的、外科的な文献を包括的に検索し、検討した。

4) 情報ステーション開設の検証的研究

小児がんに対する双方向的な情報ステーションとして、代表研究者の慶應義塾大学小児外科のホームページ上

(<http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation.html>)に「小児がん相談窓口」を開設し、一般に対してE-メールによる対応を行い、その運用の問題点、有用性などを検証した。

C . 研究結果

1) 全国調査

今年度、調査票が策定され、報告書の時点で倫理審査申請を準備している。あわせて関連学会への働きかけが検討された。

2) 観察研究

今年度、新規に診断された出生前診断例2例について観察研究が行われた。ともに出生時に凝固異常、著明な腹部膨満による呼吸障害を認めた。1例は単発性に近い構造で4分の2区域を占めた。画像上は嚢胞性構造を内容する点が特徴的であった。出生直後の循環動態は安定しておりステロイド治療の開始が検討されたが、第2生日頃に突然ショック状態に陥り蘇生に反応せず死亡した。急変後の画像診断では腫瘍嚢胞内への大量出血が疑われた。

2例目の症例では、出生前より典型的な肝巨大血管腫を認め、生直後より凝固異常ならびに検査上心不全徴候がみられた。ステロイド治療を開始したが明らかな凝固異常

の改善が見られないため、前研究班の提言に沿ってプロプラノロールが開始された。この結果、心不全徴候の消失および凝固異常の改善、血小板値の上昇をみた。この症例はプロプラノロールより離脱したい印となった。

3) 文献研究

近年、血管腫のみならず、同じく脈管系の疾患であるリンパ管腫に対するプロプラノロールの有用性が報告されている。大規模RCTに基づいた有用性検証が必要と考えられる。

肝移植の適応に関して、乳児期までの急性期を乗り切った後の肝不全進行、幼児期以降の腫瘍増大に関する肝移植の報告が散見された。一方、乳児期における急性、致死性病態の管理を目的とした緊急肝不全に関して、生体肝移植の症例のシリーズが旧社会主義圏のポーランドから見られている。さらに小児内科・新生児科、小児外科および産科領域にわけて文献検索を継続している。

4) 双方向性情報ステーションの運用検証
2011年4月の「小児がん相談窓口」開設以来、2012年12月までに延べ63件の問合せを受けた。この中には関連疾患としてリンパ管腫に関する問い合わせ2件、肝腫瘍に関する問い合わせ8件が含まれたが、肝血管腫に関する問い合わせはなかった。サイトに関するサイバー攻撃や冷やかしのような悪意のあるアクセスは1件もなかったが、異常性行動と発癌に関する問い合わせなど、情報ステーションの趣旨と異なるアクセスがみられ、対応に苦慮する場合も見られた。

D. 考察

本年度は前研究班を引き継いで組織の拡大と研究体制の整備が行われた。病態、治療実態のより詳細な把握のために全国調査が計画され、準備が進められているが、調査対象を拡大したことにより、倫理審査申請や関連学会への働きかけに時間を要している。

観察研究に関して、重篤な症例2例の経過が観察されたが、1例は生直後に循環虚脱により死亡していた。嚢胞性構造内への腫瘍内出血が原因と考えられたが、現時点で正確なリスク予測は不可能と思われた。後方視的には外科的切除も選択肢となりうる症例と思われたが、生直後の肝切除手術の一般的なリスクと、待期中の腫瘍内出血などの致死的事象のリスクの相対的な比較は困難と思われた。他1例ではプロプラノロールの有用性が示唆された。プロプラノロールの効果の科学的検証のためには、単発的な文献報告の集計では限界があり、大規模なRCTが必要であることは文献研究からも示唆されている。一方において、少なくとも本調査や学術報告として明らかになっている本症例の稀少性が大規模症例の集積を難しくしている。本疾患の概念と、症例群の独立性に関しては比較的近年に提唱されたものであり、その普及、浸透の程度を考えると直ちに国際的な研究グループの立ち上げにも困難が予想され、RCTの施行は将来的な課題の段階であると思われる。

文献的研究も初年度として一定の結論には至っていないが、乳児期早期の緊急肝移植が治療の選択肢になりうるか否かに関しては議論が残る。成功例のシリーズとして旧社会主義圏からの報告が見られるが、社会構造、社会通念的に本邦にそのまま容認さ

れるものか否かは考慮を要する。本疾患の急性期病態に対する緊急肝移植を是としたとして考察を続けると、病態の緊急性から脳死移植を想定した場合、ドナー分配にも相当の配慮を求める必要がある。解決すべき課題が今年度の研究により、さらに浮き彫りにされた。

双方向性情報ステーションの有用性に関して、肝血管腫に関する直接的な問い合わせは見られていないが、関連疾患についてはアクセスが見られた。これらは利用者からは極めて評判が良く、高い評価を頂いている。情報サイトの存在に関する広報や、民間商業機関による私的なサイトではない authorization、サイトの安全性に関する保障など、ユーザーの信頼を高めることによりアクセス数は増加が可能であろうと思われる。一方で、こうしたサイトへの、本来の趣旨とは異なるアクセスについて、特に悪意のないアクセスであった場合に対応の難しさも明らかになった。

各々の研究テーマについて、初年度の基礎体制確立に続いて、今後、作業を進め、あるいは継続することにより、さらに情報を収集してゆく必要がある。

E . 結論

初年度の研究活動として、

- 1) 前研究班を引き継いで、難治性肝血管腫の治療実態ならびに病態把握の調査研究を組織し、準備している。
- 2) 観察研究、文献研究を継続している。
- 3) 双方向性情報ステーションを開設、運用して、問題点を検証した。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T, Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y. Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatr Int : official journal of the Japan Pediatric Society* 54(2): 285-7, 2012

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

