

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）  
総合分担研究報告書

## 難治性肝血管腫に関する調査研究

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 埼玉医科大学総合医療センター小児科  
総合周産期母子医療センター 教授  
田尻 達郎 京都府立医科大学小児外科 教授  
前田 貢作 自治医科大学小児外科 教授  
土岐 彰 昭和大学小児外科 教授  
月森 清巳 福岡市立こども病院産科 部長

### 【研究要旨】

[ 研究目的 ] 新生児・乳幼児にみられる一部の肝血管腫は、重篤な病態と致死的な経過から独立した疾患群とする文献が海外で散見される。本研究では、重篤な病態を呈する難治性の新生児・乳幼児肝血管腫の臨床像を詳細かつ広域な調査により把握し、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目的とした。加えて、本症に関する情報発信に関しても研究の一環として検討することを目指した。

[ 研究方法 ] 日本小児外科学会認定施設ならびに全国の周産期施設を対象に可及的に悉皆的な症例数の調査を行った。日本小児外科学会認定施設に対してはより詳細な第四次調査に着手した。合わせて関連疾患に関する観察研究を行った。また「小児がん相談窓口」を開設して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。

[ 研究結果 ] 日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた調査では56施設より回答があり、過去10年において、本症と考えられる26症例が同定された。周産期医療施設に対する調査ならびに小児外科施設に対するより詳細な第四次調査も着手されている。

26例における代表的な症状とその頻度は、心不全26.9%、凝固異常23.1%、呼吸不全15.4%、腫瘍出血・貧血11.5%であった。プロプラノロールや肝移植などの新規治療の導入例が増加する傾向がみられる一方、ステロイドが標準的治療として過半数の症例に投与されていた。観察研究からは腫瘍内出血によるショック進行の危険性や、頸動脈アプローチによる新生児塞栓療法のfeasibilityなどが示唆された。双方向性情報発信システムの運用にあたって、諸種の問題点が検証された。

[ 結論 ] 平成22年からの先行研究による19例のデータベースと合わせて、致死的风险のある難治性肝血管腫は本邦で年間5-10例程度が発症しているものと考えられた。肝腫瘍は孤立性、多発性、双方の形態がみられ、リスク解析からは心不全徴候よりも凝固傷害が致死経過と直接に結びついていることが示唆された。これらに基づいて診断の手引きと重症度分類案が策定された。血管腫のISSVA分類を勘案しつつ、治療抵抗性の症例には内科的、外科的な新規治療の導入を、早い時期に考慮すべきものと思われた。

研究協力者

星野 健（慶應義塾大学 専任講師）

加藤 稲子

（埼玉医科大学総合医療センター 教授）

Mohamed Hamed Hussein Saleh

（埼玉医科大学総合医療センター新生児科  
特任講師）

宗崎 良太（九州大学大学病院 助教）

## A．研究目的

血管腫は小児肝腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍性病変であり、多くの文献では血管内皮細胞の増殖した良性腫瘍と説明されている。臨床的には多くの肝血管腫は無症状で偶然に発見されるものも多いが、一方で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経過をとるものがある。新生児の巨大な肝血管腫は、増大した血管床による心負荷による高拍出性心不全や、消費性凝固障害から全身性の播種性血管内凝固障害（DIC）などの重篤な病態を呈することが1990年代から指摘されており、周産期医療の領域では重要な疾患である。2007年にChristison-Lagayらは新たに重篤な症状を呈する肝血管腫症例をまとめて、特にび慢性に肝内にひろがる肝血管腫は最もリスクが高く、無症状の肝血管腫とは異なる独立した疾患群であることを主張した。その後、この疾患群の提唱を支持する文献が散見されるが、大きな症例数における広域規模での検討は見られず、それぞれの報告で若干異なった臨床像が提唱されている。

一方で、“血管腫”と言われる病変について、特に浅在性の病変については皮膚科、形成外科領域でやはり1990年代から、これを血管内皮の増殖した腫瘍性病変と血管奇形・形成異常の2つのカテゴリーに分けて考える概念が提唱されてきた。前者は自然退縮やステロイド、抗

腫瘍剤などへの感受性が期待できるが、後者では期待できない。臨床的に治療に直結した分類概念として、これはその後、International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 分類としてまとめられ、今日、広く普及している。しかしながら、ISSVA分類は基本的に浅在性病変の観察から確立された分類概念であり、肝血管腫のような深部病変に関してこの概念がそのまま導入可能か否かは今後の検討課題となっている。

近年、血管腫に対する新たな治療が導入されつつある。Leaute-Labrezeらは2008年にプロロッカーのプロプラノロールが重症の血管腫に著効を示すことを報告した。さらに新生児に対する血管内治療技術や、急性期病態に対する肝移植などが報告された。出生前診断技術も飛躍的に進歩し、難治性肝血管腫に対する新規治療をどのように選択すべきか、治療指針の策定に向けて大きなシリーズでの臨床像、治療実態の把握が求められている。

これらの背景を受けて、平成22年より厚生労働省の難治性疾患研究事業の一環として研究班が発足し、第一次・第二次の全国調査が行われた。調査では小児外科領域の学会認定施設を対象とし、全国の11施設から過去5年間で19症例の生後1歳未満で治療を要した肝血管腫症例が同定され、その臨床情報がデータベース化された。さらに全国的な症例の洗い出しと、上記の症例も含めた詳細な解析から、難治性肝血管腫のより質の高い臨床像の把握が可能と思われる。

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。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。加えて、本症に

関する情報発信の方法に関しても研究班の一環として検討することを目的とした。

## B．研究方法

### 1) 全国調査

「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）」研究班における調査を拡大し、日本小児外科学会認定施設ならびに全国の周産期施設を対象に可及的に悉皆的な症例数の調査を行った。日本小児外科学会認定施設に対してはより詳細な第四次調査に着手した。

### 2) 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) 情報ステーションの検証的研究

小児がんに対する双方向的な情報ステーションとして、領域リーダー研究者の慶應義塾大学小児外科のホームページ上（<http://www.pedsurg.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。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報に関しては、施設外へ出さないように匿名化して分析を行なう。医療情報の利用に関しては、匿名化した利用に関して十分な説明と同意を得る様にし、必要に応じて施設の倫理審査委員会の承認を受ける様にする。日本小児外科学会認定施設における調査に関しては、同学会学術委員会に申請し、審査のうえ承認を得た。

## C．研究結果

### 1) 全国調査

本症の発生数把握のための全国調査は、日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた。このうち56施設より回答があり、過去10年において、本症と考えられる26症例が同定された。周産期医療施設に対する調査ならびに小児外科施設に対するより詳細な第四次調査も着手されている。

26例における代表的な症状とその頻度は、心不全26.9%、凝固異常23.1%、呼吸不全15.4%、腫瘍出血・貧血11.5%であった。

内科治療としては、ステロイド療法が61.5%で、インターフェロン療法が30.8%で、プロプラノロール療法15.4%で、また抗がん剤治療が3.8%で行われていた。

さらに塞栓療法は23.1%、放射線照射は5.4%で、また肝切除、肝動脈結紮などの外科手術が26.9%で行われていた。加えて肝移植も2例で行われていた。

### 2) 観察研究

新規新生児症例に対する観察研究から、腫瘍内出血による急激な全身状態増悪の危険性が確認され、即時的な危機回避手段として手術治療の適応が検討された。また、頸動脈アプローチによる新生児塞栓療法のfeasibilityや、本症に対する新規治療薬としてプロプラノロールの効果が観察された。

### 3) 情報ステーションの検証

本症に対する直接の問い合わせはなかったが、関連疾患に関する問い合わせがあり、双方向性の難治性疾患情報ステーションの需要と有用性が示唆された。一方で利用者の立場、利用目的は多様で、対応は極めて難しいことが検証された。

## D．考察

平成22年度から23年度かけて行われた全国調

査では、直近5年間に生後1歳未満で治療を要した肝血管腫症例として19例が洗い出されたが、今回の調査では過去10年の症例を対象として症例の掘り出しが行なわれ、現在の段階で23例が同定された。小児外科学会認定施設からの回答率は前回調査より大幅に上がって、37.8%となっている。前回調査で同定された症例と重複している症例があるか、データクリーニングは今後の作業となっているが、回答率ならびに疾患の希少性を勘案して年間の発生数は本邦では5 - 10例程度かと思われる。

臨床像の傾向に関しては、前回調査と今回の調査の結果は類似しているように思われる。今回、腫瘍の出血に関する症状も多く指摘された。これは出生前診断の普及により出血を起こす前の状態で発見される症例が増加しつつあることと関係があるのではないかと思われる。

今回の調査では、肝移植症例も2例含まれ、外科治療、塞栓療法、プロプラノロール療法を受けた症例数がわずかず増えている。これら新規治療が積極的に導入されている状況を反映しているものと思われる。

現在進行中の周産期施設へのちょうさあ、さらなる詳細調査を進めて行くことで、より信頼度の高い解析結果が得られるものと考えられる。

情報ステーションの検証では、有用性ととも医療情報サービス提供の問題点が浮き彫りにされた。問題の解決のために、ステーションの運用、検証を継続する必要があると思われる。

第一次・第二次調査で構築されたデータベースと今回の調査を統合して解析すると、さらに色々な臨床的指針が得られた。

まず、新生児・乳幼児の難治性肝血管腫の形態的側面として、病変は必ずしもび慢性や多発性でなくても致死的な経過をとりうる事が前回調査でも明らかにされた。これはChristison-

Lagayらの主張とは異なる。2回の調査を通じて、径60mmの孤立性腫瘍が有症状の症例として同定されており、この大きさでも注意を要することが示唆された。

病理組織学的な検討に関しては、深部臓器の血管腫では標本が容易に得られないという高い障害がある。これまでに検討可能であった肝血管腫症例は8例に過ぎないが、これらは全て腫瘍性病変の診断がつけられた。その一方で、hemangioendotheliomaのマーカーであるGLUT1の発現率が3分の一定度で低く、臨床的にも腫瘍性病変の退縮後に門脈循環シャントが明らかになった症例が観察された。GLUT1の発現と予後は必ずしも相関がみられていない。ISSVA分類でいう腫瘍性病変と血管奇形が肝血管腫の中では混在している可能性も考えられ、肝血管腫の病理組織は今後の極めて重要な検討課題であることが明らかにされた。

症状としては心不全、呼吸不全、凝固障害、腫瘍内出血などが高頻度かつ重篤な症状としてあらためて注目された。このうち、心不全徴候は多くの症例でコントロール可能であり、腫瘍内出血も含めて、致死経過をとるものは凝固障害であった。前回調査のデータからみると、死亡例では治療に反応せずに血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以下に低下するか、あるいはプロトロンビン時間が20秒以上に延長している。これより、重症度として、生命の危険が迫っている重症例、放置すれば死亡の危険のある中等症、すぐには生命の危険のないと思われる軽症に分けることが可能と思われる。平成25年度には、これらをもとに以下のような難治性肝血管腫の診断手引き案、重症度案を策定した。

### 新生児・乳児難治性肝血管腫 診断の手引き

肝内血管性病変で以下の1), 2)の双方を満たすもの

- 1) 肝内に単発で径60mm以上または多発の血管腫  
(画像診断)
- 2) 下にあげるうち一つ以上の症状を呈するもの:  
呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、  
腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下、  
体重増加不良

付記 本症を疑う参考所見

高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫

### 新生児・乳児難治性肝血管腫 重症度分類案

- ・重症: 生命の危険が差し迫っているもの  
凝固異常 (PT20秒以上)  
血小板減少 (血小板数<10万/mm<sup>3</sup>)  
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が  
改善しないもの
- ・中等症: 放置すれば生命の危険があるもの  
下に上げるうち一つ以上の徴候がみられるもの  
心機能低下  
呼吸障害  
肝不全徴候
- ・軽症: 上記以外

最後に、平成24 - 25年度の本研究について、  
統合的な評価を以下にまとめる。

#### 1) 達成度について

悉皆性を向上させるための小児外科学会認定  
施設における全国調査は達成できた。この解析  
により、前調査と合わせてさらに信頼度の高い  
情報が得られた。周産期施設への調査や、詳細  
調査は完遂に至っていないが、進行中である。  
そのほか観察研究や情報ステーションの検証な  
ど付帯的な研究を行うことができた。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義に ついて

本症は時に治療抵抗性で重篤な転帰を来すこ  
とから、海外でも関心が高い。英文総説等の形  
で研究結果や本症に関する情報発信を続けてい  
る。血管腫に関しては国際的な組織 (ISSVA)  
による新分類が提唱され、広く普及しつつある  
が、深部臓器の血管病変への研究は限定的で、  
全国レベルの大規模な調査結果は意義深い。

#### 3) 今後の展望について

小児慢性特定疾患制度や難病治療の公費助成  
制度の見直しが進行しており、本研究結果を基  
に診断の手引き、重症度分類案などが提唱され  
た。今後は、詳細調査、多領域調査の情報をで  
きるだけ統合して、治療の均てん化にむけてガ  
イドラインの策定へ進む予定である。

#### 4) 研究内容の効率性について

研究の中核をなす全国調査について、学会の  
協力を得て効率よく進められた。一方で疾患の  
希少性から、症例の洗い出しや詳細情報の収集  
には時間を要している。

## E . 結論

重篤な経過をとり治療に難渋する乳児肝血管  
腫につき、全国的な再調査を行い、全国で過去  
10年間に26症例を同定した。主要症状の頻度や  
治療の現状が解析され、新規治療を受けている  
症例の増加傾向が認められた。調査結果や、付  
帯的に行われた観察研究に基づいて、診断の手  
引き、重症度分類案が策定された。血管腫の  
ISSVA分類に準拠しつつ、治療抵抗性の症例に  
は内科的、外科的な新規治療の導入を、早い時  
期に考慮すべきものと思われる。

## F . 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. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2012; 54(2): 285-7.
- 2) Kuroda T, Hoshino K, Nosaka S, Shiota Y, Nakazawa A, Takioto T: Critical hepatic

hemangiomas in infants: from the results of a recent nationwide survey in Japan *Pediatr Int* 2014 (in press)

## 2.学会発表

- 1) 黒田達夫：血管腫 第32回日本周産期新生児医学会シンポジウム（2014.2福岡）

## G．知的財産の出願・登録状況

なし