

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての
調査研究

平成28年度 分担研究報告書

乳児巨大肝血管腫に関する研究

黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授

研究要旨

肝血管腫のなかで低年齢に発症して呼吸循環障害や血液凝固障害などの重篤な臨床徴候を呈し、時に致死的な経過をとる一群の症例が知られ、「乳児巨大肝血管腫」としてこれまでの厚生労働科学研究班における調査結果などに基づき疾患概念の確立ならびに診断基準、診断の手引き、重症度分類の策定を行い、学会承認を得てきた。加えてMINDSの診療ガイドライン作成の手引き2014年版に沿って、今年度は診断、治療、長期予後にわけてクリニカルクエッションをあげ、PICO事象を併記し、ガイドライン策定に向けた文献のシステマティックレビューを行ったが、肝血管腫に絞ると疾患の希少性から大きな症例数での前向きな研究報告は検索できず、症例報告や後ろ向き研究などエビデンスレベルの低い文献を散見するにとどまることが今年度の研究で明らかになった。これよりガイドラインはクリニカルクエッション 推奨文方式の記述ではなく、今年度は総説として肝血管腫に関する章を仕上げ、日本小児外科学会ほか関連学会へ外部コメントを求めた。

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、従来の多くの文献では血管内皮細胞の増殖した良性腫瘍と記述されてきた。臨床的には肝血管腫の大部分は無症状であり偶然に発見されるものも多いが、新生児や乳児にみられる肝血管腫の一部に稀少ではあるが呼吸循環不全や凝固傷害など治療抵抗性で致死経過をとるものがある。これらは巨大な単発性病変や肝内のびまん性病変を呈し、増大した血管床による心負荷による高拍出性心不全や、消費性凝固障害など重篤な病態を呈することが指摘されており、周産期のハイリスク疾患の一つである。2007年にChristison-Lagay

らはこのような重篤な病態を呈する肝血管腫症例をまとめて、特にびまん性に肝内に広がる肝血管腫は最もリスクが高く、肝血管腫の大多数を占める無症状の病変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ていない。加えてこれらは深部臓器の血管性病変であり、出血傾向などの臨床徴候を伴うことから、こうした病変を生検する機会はほとんどなく、組織学的な裏付けは確立していない。

従来“血管腫”や“リンパ管腫”と呼ばれて来た脈管性病変について、皮膚科、形成外科領域では1990年代から、これを血

管内皮の増殖した腫瘍性病変と脈管奇形・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。本研究班は最新のISSVA分類に沿って包括的に血管腫、リンパ管腫の診療ガイドラインを策定する事を目的とする。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、肝血管腫のような組織学的な背景が未確立の深部臓器の血管性病変にこの概念がそのまま導入可能か否かは議論が残っている。

一方で、近年、血管腫に対する新たな治療法や治療技術が提唱され、注目を集めている。Leaute-Labrezeらは2008年にプロロカール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臓器移植も報告された。出生前診断技術も飛躍的に進歩し、周産期医療の課題の一つとして、低年齢にみられるこれら難治性肝血管腫の臨床像、治療実態の把握とそれに基づいた治療指針の策定が求められていた。

こうした背景から平成21年より厚生労働省の難治性疾患研究事業の一環として小児外科領域の学会認定施設を対象とし、第一次・第二次の全国調査が、続く平成24年からの研究班では、さらなる症例の洗い出しと、上記の症例も含めてより詳細な臨床情報の解析が行なわれた。調査では全国の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、その詳細な臨床情報がデータベース化された。これらの調査結果とデータベース解析に基づいて、本邦においても従来の肝血管腫とは異なる「乳幼児巨大肝血管腫」という独立した疾患概念が提唱された。これはChristison-Lagayらの主張とは若干異なり、重篤な症状を呈するものは単発性の大きな病変までもが包含される。また、予後因子として、病態制御手段のより豊富な心不全よりも、制御の難しい血液凝固異常がハイリスク因子であることも示された。加えて限定された組織検体ではあるがその検討より、血管内皮のマーカーであり乳児血管腫の診断に用いられるGLUT-1は「乳幼児巨大肝血管腫」の半数しか発現していないことが明らかにされた。臨床的には当初より高ガラクトース血症を呈する症例がみられ、乳児期の巨大肝血管腫病変の退縮後に肝内門大循環シャントを形成する症例も見つかった。これらの臨床的観察より、一部の「乳幼児巨大肝血管腫」は先天性もしくは二次性に血管奇形の形質を表現することも明らかにされた。これらの観察所見は、「乳幼児巨大肝血管腫」の中にいくつかの異なる病理組織学的な背景を持った疾患が含まれる可能性を示唆しているが、その解明や詳細な分析はまだ研究の緒に着いたばかりで詳細は不明のままである。将来的には病理組織学的な検討など基礎的な検討も加え、肝血管腫といわれるものの中に病理組織学的にどのような病変が含まれるのかを明らかにしてゆくことも重要な課題であると考えられる。

血管腫・リンパ管腫の治療ガイドライン

を作成、検討する本研究課題の中で、深部病変である「乳幼児巨大肝血管腫」を含めるか否かについて多くの議論がなされた。その中で、深部臓器や深部器官における血管性病変は肝血管腫に限らないが、臨床的に最も重篤な経過を呈する一群があること、他の深部臓器に比較してこれまでの全国的調査研究が最も進んでおり、臨床実態もより把握されていることが重視され、他の深部臓器の血管性病変に先駆けて「乳幼児巨大肝血管腫」については、他の表在性血管病変のガイドライン策定と平行して診療ガイドライン策定を目指すことが決められた。このような経緯で脈管性病変の包括的な診療ガイドラインの構築を目指すことが確認され、研究班内に肝血管腫研究グループが設置された。

昨年度までの本研究課題の中で、「乳幼児巨大肝血管腫」診断基準、重症度分類が策定され、日本小児外科学会などの学会承認を得た。続いて研究課題の2年目になる昨年度にはMINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに沿って、SCOPEが策定され、各クリニカルクエッションに対してPIC0が定められた。クリニカルクエッションは、診療上明らかな項目に関しては避けて、診断、治療、長期予後の領域で合計4つの質問まで絞り込まれた。(資料1)

研究課題の最終年度にあたる本年は、これらのPIC0に沿って文献検索とシステムティックレビューを行い、ガイドラインを完成することを目指した。

B. 研究方法

1) 文献検索

昨年、最終案をまとめたクリニカルクエッションとPIC0に沿って、文献検索を行なった。クリニカルクエッションは全体で4つに絞ったが、最も重要な治療に関するクリニカルクエッションは、致命的な病態である呼吸循環不全と凝固障害についてそれぞれに対する有効な治療を分けて検索を行なう方針とした。

2) システマティック・レビュー

システマティック・レビューチームをガイドライン作成担当とは分けて結成し、検索された文献についてシステマティック・レビューの結果をガイドライン作成者に戻すこととした。各々の総括は以下のように割り振った。

ガイドライン作成担当：

黒田 達夫

システマティック・レビュー担当：

藤野 明浩

木下 義晶

3) ガイドラインの完成

システマティック・レビュー・チームからの報告に基づいて、ガイドラインを実際に作成した。当初はクリニカル・クエッションに対する推奨文と解説の形でガイドラインを制作する予定であったが、疾患の希少性から十分なエビデンスをもった文献の検索が難しい可能性も指摘されており、検索結果ならびにシステマティック・レビューの結果と合わせてガイドラインのスタイルは最終的に作成担当がケツツイする事とした。

各々の総括は以下のように割り振り、研究協力者の協力を得て作業を進めた。

ガイドライン作成担当：

黒田 達夫
システムティック・レビュー担当：
藤野 明浩
木下 義晶

(倫理面への配慮)

全国調査における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。

診断基準、重症度評価、診療ガイドラインの策定に関しては、研究施設の倫理審査申請対象には該当しない。

C . 研究結果

1) 文献検索をシステムティック・レビュー

文献検索を行なった結果、肝血管腫に対象を限定した場合、Boston小児病院のグループから新たに従来の概念を後押しする論旨の報告が出されている事が分かった。その他はわれわれの研究班における本邦の調査報告や、それを解説した総説のほか、数件の別のシリーズにおける後方視的観察研究の報告が見られたが、治療の有効性の比較研究などは見つけれなかった。新たな治療として、プロプラノロールに関する報告は多く見られたがいずれも対象が乳児血管腫など体表の病変であり、肝血管腫における前向きの比較研究は見つけれなかつ

た。特に肝血管腫に対象を限定すると、後ろ向き研究でも大きなシリーズの報告はみられず、メタアナリシスを行なう事もできなかった。

2) ガイドライン(総説スタイル)

文献検索の結果をみて、システムティック・レビュー・チーム総括と議論の上、今年度作成するガイドラインは、クリニカルクエッションー推奨文型のもので作っても推奨度、エビデンスの強さとも極めて弱く、「推奨なし」と得ざるを得ないため、このようなスタイルでのガイドライン作成を断念した。これに伴い、システムティック・レビューに基づいた総説の形でガイドラインを作成した。

3) ガイドラインの承認

ガイドラインは、血管腫・リンパ管腫全体のガイドラインとして本疾患ともっとも関係の深い日本小児外科学会はじめ複数の学会に審議・承認を求めた。肝血管腫に関する部分では特に指摘された事項はなく、承認された。

D . 考察

深部臓器の脈管性病変として「乳幼児巨大肝血管腫」は稀少かつ得意な疾患である。本疾患の頻度として、これまでの研究では本邦における年間の新規発症を5~10例程度と推定している。さらに出生前死亡例や全く臨床的に診断されない死産例のようなhidden mortalityの可能性も考えられる。これに対して、今日、血管腫などの脈管性病変に対する治療技術の進歩は目覚ましい。これまでの研究班でも第一選択となるステロイド治療に加えてプロプラノロールによ

る薬物療法、さらに近年のmTOR阻害剤まで新規治療がどんどん応用されつつある。その一方で、乳幼児巨大肝血管腫の組織学的背景が未だに未確立であることは、治療の方向性を考える上で重要な問題である。これまでの情報を総合的にみると、おそらくこれは血管内皮の増殖性病変と血管形成異常と2系統の疾患を含んだ総称と言わなければならないと思われる。

この様な背景で、今回、本研究課題の一部として乳幼児巨大肝血管腫の診療ガイドライン作成を目指し、MINDS2014年版のガイドライン作成手順に沿って、作業を進めて来た。しかしながら、文献検索を行なった段階で最も問題になったのは、この疾患の希少性により直接性のあるエビデンスを収集出来なかったことであった。血管腫もしくは血管奇形と言うキーワードであれば多くの文献が検索でき、その中には前向きなものも大きなシリーズのものも含まれるが、肝血管腫は上記の様な疾患の希少性、中に幾つもの疾患群を内包する可能性から、血管腫としてのガイドラインや文献をそのままスライドして利用することが出来ない。極端に直接性の高い文献を集めなければならず、実際にわれわれの検索では収集出来なかった。この為に、最終段階でガイドラインは総説形式をとるように方針を改めて、今年度策定のガイドラインでは、システムティック・レビューに基づいた説明文章と主要文献を付記した。巻末に完成したものを添付する。

今後の方向性としては、しかしながら、この疾患に対する関心の高まりを反映して、

今後、大きな症例数の観察研究や、場合によって前向き研究の報告が出て来る可能性はある。今回、策定したクリニカル・クエッションは、この後のガイドライン更新の際に、また検討すべきものと思われる。

E．結論

「乳幼児巨大肝血管腫」に対する診療ガイドラインとして、MINDS2014年版のガイドライン作成手続きに沿った策定手順を踏んで作業を進めたが、本疾患の希少性から直接性の高い文献が収集し得ず、総説の形でガイドラインをまとめた。

F．研究発表

1．論文発表

- 1) 黒田達夫(2016)乳幼児巨大肝血管腫 肝・胆・膵 72(4); 707-711

2．学会発表 なし

G．知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1．特許取得
該当なし
- 2．実用新案登録
該当なし
- 3．その他

(添付資料 1)

【ガイドライン クリニカルクエッション案】

【診断】

「乳幼児肝巨大血管腫」について：疫学、診断基準など概要の解説

CQ 1. 至急治療を要する重症例をどのように診断するか

【治療】

CQ 2. 急性期の呼吸循環障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（呼吸循環障害のある症例）

I/C：ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

抗がん剤投与例・非投与例

IVR 塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例。非手術例

O：呼吸循環障害の改善

CQ 3. 急性期の血液凝固障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（血液凝固障害のある症例）

I/C：ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

抗 DIC 治療施行例・非施行例

抗がん剤投与例・非投与例

IVR 塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例・非手術例

O：血液凝固障害の改善

【長期予後】

CQ 4. 慢性期の肝不全に肝移植は有用か

P：乳幼児肝巨大血管腫で年長児に肝障害を呈した症例

I/C：肝移植施行例・非施行例

O：長期生存の有無

(添付資料2) 【ガイドライン 総説】

乳幼児巨大肝血管腫 総説

Critical infantile hepatic hemangioma

1) 乳幼児巨大肝血管腫の概念

肝の血管性病変は包括的に“肝血管腫”と呼ばれ、このうち単発性で巨大な病変あるいは多発性・びまん性病変を持つ症例では、新生児期から乳幼児期早期より肝腫大、血管床の増大から高拍出性心不全や呼吸不全、消費性凝固障害などの重篤な病態を呈し、ときに致死的な経過を取ることが以前より報告されている¹。さらに一部の症例では呼吸循環不全や凝固障害など急性期症状を制御しえた後、非代償性肝硬変が進行する。これらの肝血管腫の ISSVA 新分類に基づいた病理組織学的背景は未だに明らかにされていない。急性期の治療法は未確立であり、慢性期に肝障害が進行する機序に関しても完全には解明されていない。

Christison-Lagay ら³のグループは、特にびまん性病変のある症例で重篤な病態を呈することが多く、肝血管腫の中でも臨床的に独立した一群であることを提唱した。この疾患概念は徐々に支持を拡げている。本邦では厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として、平成 21 年より数回にわたり小児外科施設を対象に、重症化する肝血管腫症例の全国調査が行われ⁴、乳幼児巨大肝血管腫の臨床像がまとめられた。

2) 難治性肝血管腫の臨床像

(1) 発症頻度の推定

上述の難治性疾患克服研究事業における調査では、全国の小児外科施設において生後 1 年以内に治療を要した肝血管腫症例として第二次調査で過去 5 年間に 19 例、続く第三次調査で過去 10 年間に新たに 26 例が同定された。これより全国で年間に 4～7 例の新規発症例が小児外科施設で治療されていることになり、小児外科施設へ搬送前の死亡例や、小児科領域で保存的に管理し得た症例の存在も勘案すると、本症に該当する症例の年間の新規発症は全国で 10 例程度と推定された。

(2) 臨床症状と病態

本症の約半数の症例で高拍出性心不全、血液凝固障害、腹部膨隆、呼吸循環障害などがみられる⁴。凝固障害から腫瘍内出血を呈した症例もみられる。予後因子の検索では、死亡例において血小板数の低下やプロトロンビン時間の延長が有意との報告がある⁴。心不全徴候よりも制御できない凝固異常が予後と密接に関連することが示唆される。上記の本邦における調査では転帰の明らかな 19 例中死亡例が 3 例あり、いずれも乳児期早期の死亡と報告される。

慢性期症状として、肝血管腫における甲状腺機能低下症の併発が知られるが、上述の調査ではその頻度は5%程度に留まった。肝機能異常は3割の症例で見られ、また、高ガラクトース血症・高アンモニア血症が10–15%の症例で見られ、病変内の門脈—大循環系シャントの存在が示唆される。本邦の調査報告では2例で幼児期以降に肝機能障害が進行して移植を必要としていた。

Christison-Lagayら^{3,5}は重症化の背景として肝のびまん性血管腫を主張したが、本邦の調査では病変は肝の4区域にほぼ均等の頻度で見られ、死亡例の中には単発性で径8cmの病変を持ったものが含まれた。

(3) 治療の動向

従来より肝血管腫治療の第一選択はステロイドとされるが、上述の調査⁴では、ステロイド単独で病変の退縮が見られた症例は20–25%のみで、半数の症例ではステロイド単独では病態を制御出来ずに他の治療の併用を要し、ほか四分の一の症例ではステロイドに感受性が見られなかった。ステロイドの効果が不十分な症例に対してビンクリスチンや、アクチノマイシンD、サイクロフォスファミドなどの抗がん剤が奏功した症例の報告が散見される^{6,7}。しかしながら良性病変に対する抗悪性腫瘍剤の使用には慎重な考慮を要する。一方で2008年のLeaute-Labrezeら⁸の報告以降、プロプラノロールによる血管腫の退縮効果が注目されており⁹、本邦の調査でも即効性が見られた症例が含まれる。プロプラノロールの正確な作用機序は未だ解明されないが、血管新生因子を介するものとされる。低血圧などの副作用があり、新生児においては慎重な使用が必要である。これら薬物治療に関する報告はいずれも1例もしくは少数症例の観察研究または後方視的研究で、効果に関するRCTやメタアナリシスに関する報告はない。

放射線科的治療として、放射線照射や **interventional radiology** による血管塞栓が有効であった症例の報告も見られるが、本邦の全国調査では効果は限定的とされている。

外科的な治療として、開腹による肝動脈結紮術、肝切除術などの報告がみられるが、流入血管閉塞の効果は限定的であり⁴、肝切除は全身状態により適応が限定される。さらに肝移植の報告もある。海外では低年齢児において凝固障害や呼吸循環障害などの急性期の症状に対して肝移植を行なって救命した報告が見られる¹⁰。本邦で施行された肝移植症例は慢性期の肝機能低下に対して行われたものであった。

3) 診断の手引きと重症度分類

難治性疾患克服研究事業研究班を中心にまとめられた本症の診断基準は図1の様である。単発性で大きな病変をもつ症例とび慢性病変をもつ症例の両者を、重篤な症状を呈しうるものとして本疾患概念に含めている。また、重症度分類を図2に示す。生命の危険の迫っているものを重症と位置付けている。

図 1

図 2

文献

- 1) Drolet BA, Esterly NB, Friden IJ: hemangiomas in children. *New Engl J Med* 1999; 341:173-181
- 2) Michel Wassef, Francine Blei, Denise Adam, et al: Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136:e203; originally published online June 8, 2015; DOI: 10.1542/peds.2014-3673 .
- 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) Kuroda T, Kumagai M, Nosaka S, et al: Critical infantile hepatic hemangioma: results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group. *J Pediatr Surg*. 2011 ;46(12):2239-43.
- 5) Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al: Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification *J Pediatr Surg* 2012;47:165-170
- 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) 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*. 2012;54(2):285-7.
- 8) 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
- 9) 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
- 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) Sakamoto S, Kasahara M, Shigata T, et al: Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of hepatic hemangioma. J Pediatr Surg 46:1288-1291, 2011

図 1

新生児・乳児難治性肝血管腫 診断の手引き

生後1歳未満より肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変があり、以下の2項目の双方を満たす。

- 1) 生後1歳未満の画像所見で、肝内に単発で径60mm以上、または右外側、右内側、左内側、左外側の4区域のうち2区域以上に及ぶ多発の血管性病変を有する。(画像診断)
- 2) 以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

鑑別診断 肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍は除く

図 2

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/mm³)
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