

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

乳幼児巨大肝血管腫

黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授

【研究要旨】

乳幼児肝巨大血管腫に対しては、先行する血管腫・リンパ管腫ガイドライン作成の研究班において、ガイドライン巻末の総説の形で、一旦、診療指針をまとめた。今年度の研究においては、先行研究における文献検索やシステマティック・レビューの実際を勘案して、基本的に旧来の方向性を継承しつつ、新規にクリニカルクエッション案をまとめて新たなSCOPE案を策定した。この中では新たなCQ案では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。次年度以降、ガイドライン策定に向けて活動を進める予定である。

A．研究目的

肝血管腫は、無症状で偶然に診断されるものも含めれば、小児で最も頻度の高い肝の腫瘍性病変であるが、単発性で巨大な病変あるいは多発性・びまん性の病変を持つ一部の症例では、血管床の増大から高拍出性心不全や消費性凝固障害などの重篤な病態を呈する。このため新生児期や乳児期早期に致死的な経過を取る症例もあることが以前より指摘されていた。2007年にボストンのChristison-Lagayら³のグループは有症状の肝“血管腫”症例をまとめ、特にびまん性に病変のある症例では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。こうした症例は出生前診断される場合も多く、周産期から成長後慢性期の病態まで包括的な管理を要する。さらに急性期を過ぎると、その一部は非代償性肝硬変へ進行してゆく。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。

一方で、従来“血管腫”と呼ばれて来た病変を、近年、International Society of Studying Vascular Anomalies (ISSVA) は腫瘍性病変と形成異常に大別し、2014年には最新の国際分類を提唱している²。しかしながらこの分類は皮膚科、形成外科領域などの体表の病変を主な対象としており、重篤な病態下の乳幼児から深部臓器の病変の組織標本が得られる機会は限定されるために、肝血管腫に関しては未だにISSVA新分類に基づいた病理組織学的背景は明らかにされていない。

われわれ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本邦の小児外科施設を対象に、重症化する肝血管腫症例の洗い出しと調査を行ない、乳幼児巨大肝血管腫の新たな疾患概念をまとめてきた。昨年までの血管腫・リンパ管腫ガイドライン作成の研究班では、血管腫診療ガイドラインの改訂に合わせて、乳幼児巨大肝血管腫のガイドラインを総説として巻末に掲載した。当初はクリニカルクエッション（CQ）をたてて、システマ

ティック・レビューを行い、MINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに乗っ取った形でのガイドライン作成を目指していたが、実際に文献検索作業が始まってスクリーニングに入ると、現時点では直接性のある論文が乏しく、結果的に本邦の症例調査の結果と検索文献から、総説の形で診療ガイドラインをまとめざるを得なかった。今年度より新たな研究班に組み入れられ、本研究では改めてCQの見直しからガイドライン改定に向けて、作成作業を立て直すことを目的とした。

B．研究方法

研究協力者を含めた新規ガイドライン作成委員会を構築した。新ガイドライン作成委員会においては、先行研究で策定したクリニカルクエッションを中心としたガイドライン作成のためのSCOPEを見直し、新たなクリニカルクエッションの策定と、それに対するPICQを策定した。これに対して文献検索を再開し、システマティック・レビューを進める予定である。

C．研究結果

今年度は、目標に沿って、SCOPEの見直しを行った。基本的に、先行研究においてクリニカルクエッション（CQ）の基本方針などを議論しており、これを根底から覆すような改訂は行わないこととした。

新たなCQ案については巻末の資料に全文を掲載する。

主な改訂点を以下に述べる。

新たなCQ案では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。

まず診断に関して、旧来のCQの冒頭にあった緊急性のある症例の診断に関する記述は、文献検索やシステマティック・レビューの上でも作業が困難であることを勘案して、より具体的な

CQに変更した。具体的にはまず予後予測因子を文献検索から総説的にまとめて推奨文とする様にし、さらに本邦の調査で予後との相関が示唆された凝固障害、呼吸循環不全について、それぞれ予後予測に有用か否かをCQにした。これはそれぞれ凝固障害、呼吸循環障害のある症例をPとして、0を比較する形でシステマティック・レビューが可能と考えられた。

次に、今回、新たに文献的に肝血管腫の病理所見に関する文献検索を行い、推奨文として総説的にこれをまとめるように病理組織に関するCQを新設した。

治療に関しては、薬物療法に関する旧来からの中盤のCQをそのまま利用するようにした。

今回のCQ案で新たに追記した項目として、薬物療法を長期に継続することの意義について、有用性を0としたCQを設定した。

難病の指定を受けて、慢性期の合併症に関するCQを新たに新設した。これと慢性化例に対する肝移植の有用性を問うたCQで、長期予後に関する指針をまとめるようにした。

D．考察

先行研究における文献検索やシステマティック・レビューの実際を勘案して、今年度の研究では旧来の方向性を継承しつつ、新たなガイドライン改訂に向けて新規CQ案が策定された。今回は総説型の記載ではなく、MINDS2014年版に準じたCQ-推奨文型のガイドラインを目指したい。しかしながら、すでに現時点でいくつかのCQは総説型の推奨文になる予定であり、前回のシステマティック・レビュー以降にどの程度、直接性のある文献が増えているかによっては、なかなかこうした形でのガイドライン作成は難しいかもしれない。

いずれにしても研究班ではこの新規CQ案をもとにさらに検討を進め、次年度以降、文献再検

索と、システマティック・レビューに向けて活動してゆく予定である。

また、今年度の研究方略や研究結果には直接的には書かれていないが、難病指定も視野に入れて、本疾患の短期的、長期的な経過、治療などについて、共同研究を行っているリンパ管腫グループとも連携して、公開セミナーなどの活動を行い、ここで集約した意見、情報をガイドラインに盛り込んでゆくことも考えている。

E．結論

先行研究における文献検索やシステマティック・レビューの実際を勘案して、今年度の研究では旧来の方向性を継承しつつ、新規にクリニカルクエッション案をまとめて新たなSCOPE案を策定した。この中では新たなCQ案では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。次年度以

降、ガイドライン策定に向けて活動を進める予定である。

F．研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 特記すべきことなし

乳幼児巨大肝血管腫 改訂CQ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

CQ1 . 至急治療を要する重症例をどのように診断するか

予後予測因子は何か？

凝固障害、呼吸循環障害、発症年齢、在胎週数など
システマティック・レビューに基づいた解説文策定

凝固障害は予後予測に有用か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（凝固障害のある症例）

I/C： 生存例・死亡例

O： 有意の相関関係の有無

呼吸循環障害は予後予測に有用か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（呼吸循環障害のある症例）

I/C： 生存例・死亡例

O： 有意の相関関係の有無

CQ2 . 病理所見に関する概要の解説

システマティック・レビューに基づいた解説文策定

【治療】

CQ3 . 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

CQ4 . 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

CQ5 . 長期薬物療法は有用か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（有症状例）

I/C： ステロイド短期投与例・長期投与例

プロプラノロール短期投与例・長期投与例
抗がん剤1コース投与例・多コース投与例

- ： 症状再燃の有無
副作用の有無

【長期予後】

CQ 6 . 慢性期の合併症にはどのようなものがあるか？

CQ 7 . 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
○： 長期生存の有無