

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）

分担研究報告書

## 乳幼児巨大肝血管腫

研究分担者 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今年度、聖路加国際大学図書館と連携して、昨年までに見直しが進んでいた診療ガイドラインのSCOPEを完成した。SCOPEの根幹は昨年度策定案を踏襲し、新たにmTOR阻害剤の有用性をCQに繰り入れた。PICOの設定は実際の体系的文献検索を勘案して、抽象的なものから具体的な文言に修正された。これに基づいて、体系的文献検索を開始した。

また、2018年9月23日(日)に国立成育医療研究センター(東京都世田谷区)1階講堂においてリンパ管腫公開シンポジウムと同時開催の形で乳幼児肝巨大血管腫の公開説明会を開催した。本疾患固有の聴講者数は不明であるが、同じ脈管系腫瘍としてリンパ管腫の患者・家族に対しても有意義な情報提供が出来たものと思われる。来年度以降、体系的文献検索を完了し、システムティック・レビューの作業に入ることを目指す。

### 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とされるが、古くより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し、致命的な経過をとることが知られていた。2007年にボストンのChristison-Lagayら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おり、我々も本邦におけるこうした症例の実態調査と診療ガイドラインの策定を目的に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全国調査を含む先

行研究を進め、その結果を国内外に向けて発信してきた。

一方で、International Society of Studying Vascular Anomalies (ISSVA) は従来“血管腫”と呼ばれて来た病変を、血管内皮など血管細胞の腫瘍性増殖と血管形成異常に大別した国際分類を提唱し、ステロイドを中心としたこれまでの薬物療法が有効なのはこのうち腫瘍性病変に限られることを主張した。この新概念による分類は治療感受性と相関するために皮膚科、形成外科領域などの体表の生検が容易な病変を扱う診療科を中心に広く普及している。しかしながら、重篤な病態下の乳幼児から深部臓器の病変の生検組織標本が得られる機会は極めて限定されるために、本疾患では未だに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。これまで得られた少数の組織標本を検討した我々の先行研究でも乳児血

管腫のマーカーとされるGLUT-1は検討例の半数の症例では陰性であった。

こうした疾患背景を勘案して、本疾患に対する診療ガイドライン策定が試みられ、厚生労働省研究班で我々が2017年に刊行した血管腫(リンパ管腫を含む)診療ガイドラインの中に肝血管腫に対する記載を掲載することを得た。当初はMINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに乗っ取ってクリニカル・クエッション(CQ) - 推奨文形式でのガイドライン作成が目指されたが、文献検索作業が始まってスクリーニングに入ると、当時は直接性のある論文が乏しく、結果的に本疾患に関しては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。

丁度このガイドライン策定のためのシステマティック・レビュー(SR)の時期より血管腫に対するプロプラノロールの有効性に関する報告が出始め、その後、本疾患に対する使用報告も散見されるようになった。またそれに少し遅れて、新たな治療として分子標的薬 mTOR 阻害剤の血管腫、リンパ管腫に対する有効性の報告が見られるようになり、これら新規治療に対する評価を盛り込んだガイドラインの更新が必要となった。

そこで昨年度より立ち上がった本研究班においては、次回の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に関する新たな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た形でのガイドライン作成を目指すこととした。昨年度にCQの見直しが行われ、本年度はSCOPEの完成とSRのための文献検索開始が目標とされた。

本疾患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。本疾患はこうした臨床像を背景に、小児慢性特定疾患、さらに難病の一つとして指定を受けるに至っているが、本疾患の知名度は低く、通常の「肝血管腫」としてのみ理解され、患者サイドでも医療者側でも本疾患に遭遇、罹患しながらも公的助成の申請に至っていない場合が多いものと考えられる。このためこれまで医学雑誌への投稿などで本疾患の啓蒙や概念の普及に努めてきたものの、その効果は決して満足できるものではなかった。そこでガイドライン策定作業と並行して、何らかの形で一般への情報公開手段を模索することが本年度のもう一つの目的とされた。

## B. 研究方法

### 1) ガイドライン策定

昨年度に構築された研究協力者を含めた新規ガイドライン作成委員会ならびに今年度より新たに研究協力者が招請された聖路加国際大学図書館において、これまでのCQを検討し、文献検索に耐えうるようにSCOPEを再整備・完成した。これに基づいた文献検索作業が開始された。

### 2) 公開情報説明会の開催

これまで脈管系腫瘍の研究班として研究班員の相互連携を行ってきたリンパ管腫研究班(代表研究者 藤野明浩(国立成育医療研究センター 外科))と連携し、リンパ管腫公開シンポジウムと同時開催の形で乳幼児肝巨大血管腫の説明会を準備、開催した。

(倫理面への配慮)

なし

## C . 研究結果

### 1 ) 診療ガイドライン策定

聖路加国際大学図書館と連携し、文献検索を視野に入れてSCOPEの見直しが行われ、修正版SCOPEが完成された。新たなSCOPEのCQとPICOを資料として本報告書に添付する。昨年度までのCQ原案策定過程において、基本方針などは議論されており、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案では昨年度策定した原案の根幹は変更せず、診断、治療、長期予後の3大項目を建てている。

冒頭のCQは文献検索やSR作業を容易にするために、より具体的に予後予測因子を上げ、本邦の全国調査や文献的に指摘されている凝固障害、高拍出性心不全といった呼吸循環障害の予後因子としての有用性を客観的に評価する形をとった。また、病理学的な知見に関しては現段階での知見をレビューして解説文をまとめるようにした。

治療に関しては、薬物療法に関する旧来からのCQに加えて、プロプラノロール、そして今年度新たにmTOR阻害剤をPICOのI/Cに追加で項目建てした。

また昨年度の見直しのように薬物療法を長期に継続することの意義について、有用性をアウトカムとしたCQを設定している。同じく、難病の指定を受けて、慢性期の合併症に関するCQと、慢性化例に対する肝移植の有用性を問うたCQも残している。

### 2 ) 公開説明会の開催

本研究班が人的、研究推進の面で連携しているリンパ管腫研究班では毎年リンパ管腫に関する公開シンポジウムを開催しており。今年度、初めてこの公開シンポジウムと同時開催の形で2018年9月23日(日)に国立成育医療研究センター(東京都世田谷区)1階講堂において乳幼

児肝巨大肝血管腫の公開説明会が行われた。本疾患固有の聴講者数はリンパ管腫シンポジウムの聴講者と分けてカウントできなかったために不明であるが、脈管の腫瘍性疾患として、リンパ管腫の患者、家族に対しても重要な情報を提供することが目指された。説明の内容は本疾患が独立した疾患と見做されるに至った経緯、本疾患の臨床像、現行の治療方法、またそれらの効果などであった。

## D . 考察

本疾患のCQ-推奨文形式での診療ガイドライン更新に向けて、本年度、再び体系的な文献検索が開始された。前回の検索以降の血管腫治療の新知見や新たなトピックが加わり、新規の文献検索は必須と考えられた。一方で、多くの文献は肝血管腫に言及の可能性はあっても、血管腫一般に関する文献が大多数と思われ、直接性の高い文献が検索にかかる可能性はあまり期待できないかもしれない。いずれにしても本疾患に関連した新たな動きを盛り込み、今回、文献検索機関も加わった連携でより具体性の高いSCOPEへ見直しが完成したことが大きな進捗であると考えられる。まだ検索結果として提示できるものはないが、次年度、文献検索を終了したところから、研究協力者によるSRチームを発足させて、SR作業に取り掛かる予定である。

今年度のもう一つの進捗は、初めて本疾患に対する公開説明会が行われたことである。独立した説明会の体を取ることは出来なかった。また本疾患のみを目標に来場した聴講者数の評価は出来なかったが、同じ脈管系腫瘍として一部の治療に共通点のあるリンパ管腫の多くの患者・家族にも有益な情報を提供しえたと考えている。今後は規模を徐々に拡大してゆくとともに、本疾患の患者、家族の洗い出しと開会の案内送付が出来るように工夫をしつつ、定期的な

#### 別添 4 - 3

公開説明会の開催を目指す。併せて会の参加者や効果に関する評価も行うことを目指したい。

#### E . 結論

- 1 ) 今年度、聖路加国際大学図書館と連携して、昨年までに見直しが進んでいた乳幼児肝巨大血管腫診療ガイドラインのSCOPEを完成し、体系的文献検索を開始した
- 2 ) SCOPEの完成にあたり、根幹は昨年度策定案を踏襲し、新たにmTOR阻害剤の有用性をCQに繰り入れた
- 3 ) リンパ管腫公開シンポジウムと同時開催の形で乳幼児肝巨大血管腫の公開説明会を開催した

#### F . 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし