

# 乳幼児巨大肝血管腫診療ガイドライン総説

## Critical infantile hepatic hemangioma

### 作成主体

令和 2-4 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期の QOL 向上に関する研究」  
(研究代表者 田口 智章)

「難治性血管腫・脈管奇形・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」班 (研究代表者 秋田 定伯)

### 作成組織

ガイドライン作成担当：黒田 達夫 (慶應義塾大学医学部小児外科 教授)

システマティックレビュー担当：藤野 明浩 (国立成育医療研究センター

臓器運動器病態外科部外科 医長)

木下 義晶 (新潟大学医学部小児外科学 教授)

### 作成経過

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、「乳幼児巨大肝血管腫」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、重症度分類の策定等の研究が行われてきた。本ガイドライン 2017 年度版の策定に当たっては、「Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2014」に沿って、診断、治療、長期予後にわけてクリニカルクエスチョンをあげ、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スチョン—推奨文方式の記述ではなく、総説として肝血管腫に関する章を仕上げ、日本小児外科学会へ外部コメントを求めた。今回のガイドライン改訂にあたり、新規治療薬の登場や新しい知見の蓄積を勘案し、「Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2020」に沿ったガイドライン策定が目指された。しかしながら、再度、システマティック・レビューを行った結果では、これまでのところ新規治療薬の有用性について肝血管腫に直接性の高いランダム化研究や前向き研究の報告は見られなかった。そこで今回のシステマティック・レビューに基づいて、成人期の発症例や移行症例の報告を追記し、これらを包含する新しい診断基準を含めて総論を一部改訂し、併催するに留めることとした。

## 乳幼児巨大肝血管腫診療ガイドライン総説

### 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・びまん性の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<sup>1)</sup>。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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>、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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。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 割の症例でみられ、また、高ガラクトース血症・高アンモニア血症が 10–15%の症例でみられ、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<sup>3,5</sup>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。

以上に加えて新たな文献的検索では、海外より成人期になり凝固障害など重篤な症状の発症や重症化がみられた症例や、小児期からの移行症例、成人期の発症症例の報告もみられ<sup>6,7,8,9</sup>、これらの症例は本症の範疇に含められるべきものと思われた。

### (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<sup>4</sup>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<sup>10,11</sup>。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<sup>12</sup>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<sup>13</sup>、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。プロプラノロールの乳児血管腫などに対する有用性の報告は多いが、前回の本疾患に関する総論併催以降でも、肝血管腫に対する有用性の報告はいずれも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。さらに近年、血管腫、血管奇形、リンパ管奇形に対する新規治療薬としてシロリムス、エベロリムスなどmTOR阻害剤の有用性が指摘され、いくつかの報告がある。しかしながら肝血管腫に対する有用性や前向き研究の報告はなく、Triana ら<sup>14</sup>による比較的大きな後ろ向き研究でも肝血管腫症例は含まれていない。

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<sup>4</sup>、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<sup>15,16</sup>。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、2021年度の難病対策課との見直し作業で図1の様に改訂された。従前通り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。これに加えて海外などから成人期になって発症あるいは重症化される症例の報告が見られるようになったことを踏まえて、1歳以上においても症状を呈した場合は本疾患の範疇に含められるようにされた。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) Hettmer S, Andrieux G, Hochrein J, et al: Epithelioid hemangioendotheliomas of the liver and lung in children and adolescents. *Pediatric Blood Cancer* 2017; 64(12). Doi:10.1002/pbc.26675. Epub 217 Jun 9.
- 7) Oak CY, Jun CH, Cho EA, et al: Hepatic Hemangioma with Kasabach-Merritt Syndrome in an Adult Patient *Korean J Gastroenterol* 2016; 67:220-223
- 8) Lee JH, Yoon CJ, Kim YH, et al: Living-donor liver transplantation for giant hepatic hemangioma with diffuse hemangiomatosis in an adult: a case report. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24:163-168
- 9) Guerra A, Infante A, Rinninella E, et al: A peculiar case of diffuse hemangiomatosis of the left hepatic lobe in an asymptomatic adult patient: case report and literature review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2017; 21:1593-1597
- 10) 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

- 11) 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.
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al: Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *Eur J Pediatr Surg* 2017; 27: 86-90
- 15) 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
- 16) 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

## ○ 乳幼児巨大血管腫の診断基準

肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変であり、以下の A～C 項に該当する。

※ 生後 1 歳以降であっても、下記の診断基準を満たすものは本疾患に含める。

### A-1. 生後 1 歳未満の画像検査所見

1、2のいずれか 1 つ以上を認める。

1. 肝内に単発で径 60mm 以上の血管性病変。
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の 4 区域のうち 2 区域以上にまたがって連続性に及ぶびまん性、多発性の血管性病変。

### A-2. 1 歳以降、成人期も含めて以下に挙げる画像検査所見を呈する

1、2のいずれか 1 つ以上を認める。

1. 肝内に単発で径 10cm 以上の血管性病変。
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の 4 区域のうち 2 区域以上にまたがって連続性に及ぶびまん性、多発性の血管性病変。

### B. 症状・徴候

1～8のいずれか 1 つ以上を認める。

1. 呼吸異常、2. 循環障害、3. 凝固異常、4. 血小板減少、5. 腎不全、6. 肝腫大
2. 甲状腺機能低下症、8. 体重増加不良

### C. 参考となる所見

1～3のいずれか 1 つ以上を認める。

#### 1. 高ガラクトース血症

注：高ガラクトース血症とは酵素法による測定で血中ガラクトース値もしくは血中ガラクトース-1-リン酸値が 20 mg/dl を超える場合とする。（日本先天異常学会 診断基準策定委員会 ガイドラインを参照）

#### 2. 高アンモニア血症

### D. 鑑別診断

肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍

※上記の基準に満たない肝内の単発性、多発性の無症候性の血管性病変は含まない。

### <診断のカテゴリー>

Definite: A-1 または A-2 を満たし、かつ B を満たし、D を除外したもの。

Probable: A-1 または A-2 を満たし、かつ C を満たし、D を除外したもの。

注：日本小児外科学会 学術委員会による承認済

## 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

2023

1/22 SUN

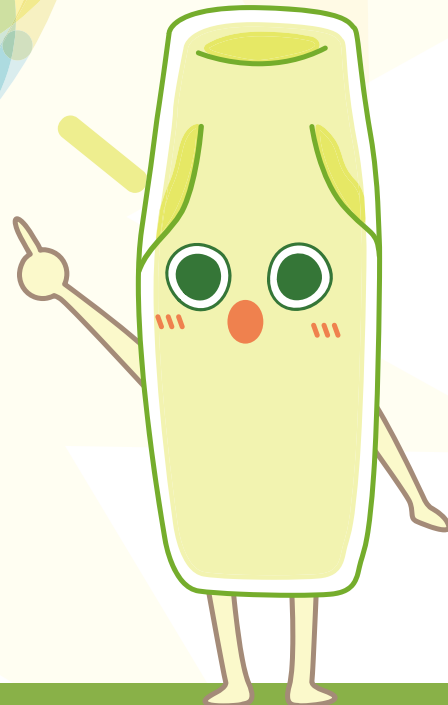
14:00~16:00  
終了後、交流会開催予定

現地会場 + Zoom 開催  
参加無料

第5回

# 小児リンパ管疾患 シンポジウム

—リンパで繋がろう！リンパ管疾患の今とこれから—



〈対象〉 患者さん・ご家族・他ご興味のある方々  
(どなたでもご参加いただけます)

〈会場〉 国立成育医療研究センター

〈参加申込〉 小児リンパ管疾患シンポジウム事務局  
(メールアドレス: 2023plds@gmail.com)

〈主催〉

小児リンパ管疾患研究班

AMED 難治性疾患実用化研究事業 (小関班)

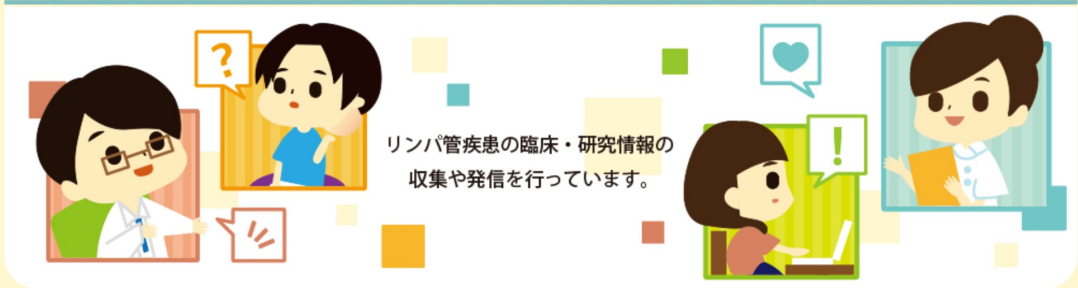
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
(田口班、白井班、秋田班)

成育医療研究開発費 (藤野班)



HP





- 新承認！シロリムス NEW
- 患者さん体験談 NEW
- 用語集
- Q&A
- 医療費助成について
- 研究協力のお願い
- シンポジウムについて ^
- お知らせ
- リンク
- 問い合わせ・相談窓口
- 会員メニュー
- 当サイトについて

リンパ管疾患の新しい治療薬シロリムスが承認されました  
詳しくはこちら

症例入力  
スタート

主治医の皆さま  
入力のご協力をお願い致します

先輩患者さんの  
体験談は  
こちら

動画で知ろう！リンパ管とリンパ管疾患を紹介します編

動画で知ろう！

絵本で知ろう！

リンパ管疾患について

それぞれの疾患について

疾患の研究について

H030522

- お知らせ
- NEW 2022.10.13 「NPO法人リンパ管腫と共に歩む会」主催の交流会(2022年10月23日(日)開催)のお知らせ。(詳細は[こちら](#)。)
  - NEW 2022.10.12 「リンパ管奇形に対する越婢加朮湯の効果を評価する臨床研究」が実施中です。参加される患者さんを募集しております。(詳細は[こちら](#)。)
  - NEW 2022.09.10 次回シンポジウム日程が決定しました。(2023年1月22日開催)