

## 乳幼児肝巨大血管腫

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ついて、2017年に「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」中に総説形式で掲載された本疾患の診療ガイドラインの更新・改訂作業を進めた。昨年度までに第一次体系的文献検索を終了しており、本年度はシステマティック・レビューを継続中であるが、2017年度のガイドライン作成当時と比較して、新たな治療法の報告は散見されるもののランダム化試験の研究や肝血管腫に直接性の高い研究の報告はほとんど見られなかった。直接性のある論文の追加検索とレビューを開始した。しかしながら新規開発中の治療であるmTOR阻害剤等に関しては、ランダム化試験の報告はまだなく、エビデンス総体の強さは前回ガイドライン策定時から大きな改善がないことが明らかになってきている。あわせて本疾患の啓蒙に関して、新型コロナウイルス感染拡大下である状況を考慮し、Webセミナー開催の可能性など、検討を継続した。

### A．研究目的

肝血管腫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。2007年にボストンのChristison-Lagayらのグループは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、この新しい疾患概念は徐々に支持を拡げている。そこで我々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して、本邦におけるこうした症例の実態調査を行い、これに基づいて疾患の診断基準や重症度分類が策定された。さらに本疾患は小児慢性特定疾病、さらに成人期に及ぶ有症状例の存在から難病の指定も受けている。2017年には本邦の知見及び体系的な文献検索のレビューをまとめてInternational Society of Studying Vascular Anomalies (ISSVA)の国際分類に基づいた「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」中に、総説形式ではあったが、乳幼児肝巨大血管腫診療ガイドラインを策定した。しかし

ながら本疾患は重篤かつ難治性の経過をとるものの、公費負担の基準に該当する症例は稀少であり、本疾患に関する啓蒙活動や、一般への本疾患の理解を深めるためにより使い易いガイドラインへの改訂が求められている。

一方で血管腫や脈管奇形に関する研究やその治療に関しては、近年まで新たな展開や議論が続いている。分類に関してもISSVAは2014年に新たな国際分類の改訂を行い、この中でVascular tumorの第1項にBenign vascular tumorを挙げ、その冒頭にInfantile hemangioma/hemangioma of infancy（乳児血管腫）とCongenital hemangioma（先天性血管腫）をまず記載している。本課題で対象としている乳幼児肝巨大血管腫は乳児血管腫を中心としたこれらの2疾患が肝臓に発生したものとして整理をされている。乳児血管腫は特異的なマーカーとしてGLUT-1の発現が知られる。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、乳幼児肝巨大血管腫の病理組織に関する知見は国内外で極めて限定的である。われわれの先行研究では6例の本症の病理組織学的検討で、GLUT-1陽性例は2例しかな

く、明らかにISSVAの見方に合致しない。このよう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。2017年ガイドラインの完成前に有用性の報告が散見されるようになったプロプラノロールに関しては、その後、徐々に大きなシリーズでの報告が出始めた。さらにその後、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った。

本研究班においては、国際分類の改訂やこれら新規治療の出現を受けて、改めてINDS2014年版以降のガイドライン作成手順に準拠した形で、乳幼児巨大肝血管腫に対する診療ガイドラインの改訂を目的とした。このため再度、乳幼児巨大肝血管腫に関するCQ見直しと新たなSCOPE策定が行われ、昨年度前半に掛けて文献検索機関である聖路加国際病院図書館との議論により、上記のような近年の本疾患関連のトピックスに合わせて何回かSCOPEの微修正が行われた。昨年度後半には微修正された最終版SCOPEに基づいた体系的文献検索が行われ、今年度システマティック・レビューが開始された。

上記のガイドライン改訂作業の継続に加えて、本研究のもう一つの活動目的を、乳幼児肝巨大血管腫に関して一般向けに公費負担の制度と併せて啓蒙的活動を行う事とした。本疾患は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。急性期を過ぎた一部の症例は非代償性肝硬変へ進行してゆく。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いるものの、未だに知名度は低い。そこで、リンパ管奇形研究班と共同の公開セミナー開催など、何らかの形で一般への情報公開手段を模索・検討を行った。

## B．研究方法

### 1) ガイドライン改訂

研究協力を要請した聖路加国際大学図書館と連携して体系的文献検索作業が行われ、文献のシステマティック・レビューを開始、継続した。

### 2) 一般啓蒙活動の検討

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など、コロナ禍における啓蒙活動の可能性を検討した。

（倫理面への配慮）

既に公開されている文の体系的検索とそのレビューによるガイドライン改訂作業であり、倫理面に関する問題はないと考えられた。

## C．研究結果

### 1) ガイドライン改訂

本年度はシステマティック・レビューを継続中であるが、2017年度のガイドライン作成当時と比較して、新たな治療法の報告は散見されるもののランダム化試験の研究や肝血管腫に直接性の高い研究の報告はほとんど見られなかった。そこでさらに個別の手作業で、直接性のある論文の追加検索とシステマティック・レビュー（SR）を開始した。先に報告が出たプロプラノロールについては、血管腫に対する後方視的な検討の報告は散見されるが、肝血管腫に特化した直接性のある報告は無かった。一方、より最近に報告されたmTOR阻害剤の有用性については、現時点での報告はほとんどが症例報告で、後方視的な検討の報告も2017年のTrianaらの血管奇形、リンパ管奇形41例の検討が、検索された中では最も規模の大きな検討であった。この研究では対象例中6例が血管腫症例で、うち2例でmTOR阻害剤の有効性が認められたとしているが、残る4症例では全く効果がなかった。対象例中に肝血管腫は含まれていない。肝血管腫に対してmTOR阻害剤の効果が見られたという症例報告も検索した限りでは見られていない。新規開発中の治療であるmTOR阻害剤等に関するランダム化試験の報告はまだなく、エビデンス総体の強さは前回ガイドライン策定時から大きな改善がないことが明らかになってきている。

一方で今回の検討で、成人期の本疾患に関しては、報告数が増えてきたように思える。その多くが症例報告で、まとまったシリーズでの後方視的研究の報告は未だにほとんど見られないが、2017年のHetterらの報告では24例の小児例中2例で成人期に移行し、死亡していた。さらに2016年以降の比較的新しい症例報告が散見される。50歳前後に発症、ないしは急速に病変が増大した症例の報告が多く、興味あることに韓国からの報告が多いことから、本疾患の成人化（トランジション）の頻度に東アジアの人種的な偏りがある可能性も示唆された。

### 2) 一般啓蒙活動の検討

今年度は、当初、隔年で開催しているリンパ管腫研究班（代表研究者 藤野明浩（国立成育医療研究センター 外科））のリンパ管腫公開シンポジウムと合同で、乳幼児肝巨大血管腫の

説明会を行うことを企画していた。しかしながら新型コロナウイルス感染拡大により、多数の人数が会場に集まる形式の説明会の開催は好ましくないと判断され、他の形式による啓蒙活動の検討が必要となった。Web上でのオンライン会議のシステムを利用したオンラインシンポジウムの形が、現時点では最も現実的であるように思われたが、稀少疾患にある本疾患について、どのように参加者を応募し、システムへの参加手続きを進めるかが障害となり、現時点では具体的な説明会の予定が立っていない。

#### D. 考察

プロプラノロールやmTOR阻害剤と言った新たな治療薬の導入など、近年の血管腫に対する新たな概念・分類の提唱や、新しい薬物治療の登場によって、改訂版の診療ガイドラインは大きな診療方針のモラトリアム・シフトの記述が出来るものと期待されていた。しかしながら今年度に、これまでに完了した体系的文献検索による抽出論文のシステマティック・レビューを進めた結果、プロプラノロールやmTOR阻害剤に関して、期待されたような乳幼児肝巨大血管腫を直接的に扱った大きなシリーズの研究の報告は、現時点でないことが明らかになった。さらに手作業により個別の論文の検索を進めたが、これらの新規治療薬に関しては未だに報告の殆どが症例報告で、血管腫全般を対象とした後方視的研究がわずかに見られるに過ぎない。乳幼児肝巨大血管腫の病理組織についても、現時点でISSVA分類の評価と、本邦の先行研究の結果に依然、やや乖離があり、これに関しては改訂版のガイドラインではシステマティック・レビューの結果に基づいた解説文を策定してゆく予定である。

継続中のシステマティック・レビューの中で今年度明らかになってきた問題点をまとめると以下のようになる

- (1) 新規薬剤による臨床試験は現時点ではまだ進行中で有り、最終結果の報告にはまだ若干の時間を要する
- (2) 肝血管腫と直接性の強い臨床研究はほぼ無い
- (3) 乳幼児肝血管腫の組織はISSVAでは乳児毛管腫、先天性血管腫とされるが、未確定である
- (4) MINDS最新版のガイドライン作成マニュアルに沿ったガイドラインの作成としては、エビデンス総体の強さに問題がある

これらの問題を解決するために、次年度に向けても個別の文献検索を継続し、間に合えば最

新のランダム化臨床試験の報告などを取り入れて、時間をかけてガイドライン改訂作業を継続してゆきたい。それでも推奨文の書けないクリニカルクエッションに関しては、解説文を充実させ、ガイドライン利用者の便宜を図ってゆくことを考えている。

もう一つの課題である本疾患に関する啓蒙活動に関しては、当初予定された公開情報説明会は、新型コロナウイルス感染拡大の状況を鑑み、今年度も開催が見送られた。これに変わる啓蒙活動の方向性として、Webシステムを利用したオンライン説明会の企画などが検討されたが、参加者への周知やオンライン説明会への不特定多数のアクセスがあった場合、セキュリティや個人情報保護などの重大問題が起こる可能性が考えられる。今年度中にこうしたweb参加の具体的なソリューションができず、未だに実現はしていない。コロナ禍の状況下でオンラインによる集会、会議の需要は多く他の会合の様子などを調査して、ソリューションの方法を継続的に検討してゆく予定である。

#### E. 結論

乳幼児肝巨大血管腫について、2017年に「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」中に総説形式で掲載された本疾患の診療ガイドラインの更新・改訂作業を進めた。本年度はシステマティック・レビューを継続したが、血管腫に対する新たな治療法の報告は散見されるものの前向きランダム化試験の研究の報告はほとんど無く、肝血管腫に直接性の高い研究の報告は見られなかった。さらに追加検索とレビューを開始した。エビデンス総体の強さは前回ガイドライン策定時から大きな改善がないことが明らかになりつつある。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 黒田達夫：小児外科における公費負担医療の種類と申請方法；乳幼児肝巨大血管腫．小児外科 2021年 53巻3号 in press
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