厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

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は、１）2017年に総説の形で観光された診療ガイドラインをMINDSアニュアルに沿った形で改訂すること、２）一般市民への情報発信を考えること、これらに加えて代表研究者との話し合いで新たに３）レジストリの構築を開始することの3点を活動目標とした。ガイドラインについては、今年度も引き続いてシステマティック・レビューを続けているが、新規治療として注目されるプロプラノロールやシロリムスに関しては強いエビデンス総体は得られず、特に臨床研究などの進んでいるプロプラノロールに関しても本疾患と直接性の強い報告は見られなかった。これらの新規治療に関して、さらに継続して最新の文献を検索している。一方、新型コロナウィルス感染拡大により会場を設置した一般市民向けセミナーの開催はできず、webセミナーなどの開催形態を検討してゆくこととした。今年度に新たなテーマとされたレジストリの構築に関しては、海外文献などで成人期に有症状化する症例の報告が増えてきたことから、長い時間軸でデータ構造を蓄積する方針が固められ、検討が開始された。

この間、個票と診断基準の見直しの作業が入り、個票で新規治療に言及すると共に、頻度は少ないものの1歳を超えて成人期に症状が一挙に増悪する症例の報告が出てきているため、こうした症例を漏らさず診断出来るように診断基準に追記を行って、これらの改変につき日本小児外科学会の承認を受けた。

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、乳幼児期に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、致命的な経過をとり、一部の症例では乳幼児期を乗り切った後に非代償性の肝不全兆候を呈する。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。本邦においても厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として症例調査が行われ、疾患の診断基準や重症度分類が策定されて、小児慢性特定疾病、難病の指定も受けるに至っている。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稀少であり、本疾患に関する文献報告などは限定的で、MINDSマニュアルに沿ったガイドラインへの改訂が課題であった。

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、乳幼児巨大肝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。

治療に関して、2017年ガイドライン策定の少し前よりプロプラノロールの血管腫に対する有用性の報告が散見されるようになり、その後、徐々に大きなシリーズでの報告が出始めている。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・血管奇形、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。これは組織学的に毛管腫、血管奇形双方の背景が推定される肝巨大血管腫に対する有効な新規薬物療法として、大きな注目を集めているが、これまでのところでは前向き試験やRCTにより本疾患に対するmTOR阻害剤の有用性を明らかにした報告はない。加えてこれまでの後方視的研究では、比較的大きなシリーズで肝病変のmTOR阻害剤の非感受性を記述したものもみられる。

このような本疾患の背景を受けて、本研究課題では、最も中心的な目的として改めてMINDS2014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指した。すでにCQ見直しと新たなSCOPE策定が行われ、聖路加国際病院図書館で体系的文献検索を行って、昨年度よりシステマティック・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に向けに公費負担の制度と併せて啓蒙的活動を行う事を目標とした。

また、新たな目標として、本疾患のレジストリ構築を目指すことが提案され、今年度より検討を開始することとなった。

B．研究方法

１）ガイドライン改訂

(1) 文献検索ならびにシステマティック・レビュー

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・レビューが行われた。検索された文献の検討において、前節で述べられた新規薬物療法に関して、本疾患への直接性ならびにエビデンスレベルの強い文献が、体系的文献検索の時点でほぼ皆無であることが分かってきた。このため、これらの項目に関して、さらに最新の情報を得るために、焦点を絞った文献検索とシステマティック・レビューを継続して行った。

(2) 疾患個票・診断基準の改訂

進行中の体系的文献検索では、海外より乳幼児期を過ぎて成人期に有症状化する症例や、成人期発症症例が散見されるようになった。これを受けて、今年度中の疾患個票および診断基準の見直し作業で、新たな情報を反映させて個票と診断基準の改訂を行った。

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。

３）レジストリ構築の検討

本疾患のレジストリを構築する方向性で、データ構造などについて検討を開始した。

(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

(1) 文献検索ならびにシステマティック・レビュー

本年度もシステマティック・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、探索中のプロプラノロールおよびmTOR阻害剤に関する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やはり検策

しえなかった。これら新規薬物療法のうち、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かなり散見されるようになったが、肝血管腫に特化した直接性のある報告は今年度の探索でも無かった。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、現時点でもほとんどが症例報告で、後方視的な検討を含めても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多くの症例の検討と思われた。昨年度の報告にも述べたように、この研究では対象例中６例肝血管腫症例で、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、このまま改訂作業を続けると、今回の改訂では新規薬物治療の効果に関する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。

(2) 疾患個票・診断基準の改訂

疾患個票の見直しに当たっては、これまでの文献検索と、システマティック・レビューの結果を反映するようにした。最も重要な改訂点は、新規薬物治療として、プロプラノロールとmTOR阻害剤に関する記述を追記した。しかしながら、上述のように効果に関するエビデンス総体が強くないことを明記し、特にmTOR阻害剤では、現時点で有用性が期待できるものの明らかな有用性を証明した報告がないことも併記し、治療の選択肢とはなり得るものの、効果の保証がないことが分かるようにした。また、敢えて追記は簡便で短い文章とし、これら新規治療が過度に評価されない様に留意した。

一方、昨年度までの検討で、成人期に有症状化する症例の報告が集められている。この中には小児期より肝病変の存在が診断されていて、成人期に至って、従来指摘されていた慢性の肝不全徴候の進行のみならず、高拍出性心不全や消費性凝固障害のような急性期症状で発症し、肝移植などの治療を要した症例が含まれる。中には小児期の肝病変については知られず、成人期に、従来は乳児期の本疾患の症状と考えられていた症状、徴候で発症した症例も見られている。こうした治験の蓄積を受けて、乳幼児期を過ぎて成人期に有症状化して診断された症例も、本疾患に含まれるように、診断基準を改定した。文献報告ではこうした症例の中で最も病変の大きさの小さな症例では径10cmで、新しい基準では径10cm以上を巨大血管腫と見做し得るようにし、成人期の診断例でも肝に巨大ないしびまん性の病変があり、有症状であることを本疾患の診断基準とした。この改訂基準に関して、日本小児外科学会へ検討・審議を求め、承認を得た。

その他、用語の使い方など細かい点を含めて新旧対照表を作成し、これに関しても学会承認を得た。さらに議論が追加され、肝血管腫の合併病変として知られる皮膚血管腫に関しては、特異性が低く、特に有症状の肝巨大血管腫との関連性が薄いことから、添付の診断基準最終案では、この項目は削除された。

２）一般啓蒙活動の検討

今年度は、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はweb開催の形で開催された。しかしながら、新型コロナウィルス感染拡大により、会場を設置することはできず、予め登録された参加者に招待URLを送付する形をとった。血管腫に関しては、患者組織などのシステムがなく、参加登録の呼びかけが十分にできないことから、今年度も見送らざるを得なかった。稀少な症例の掘り起こしと、患者会の様な組織整備、一般に対する情報発信の方法などの課題が浮き彫りにされた

３）レジストリ構築の検討

今年度、研究代表者との議論のなかで、本疾患のレジストリ構築につき検討することが指摘された。これを受けて、レジストリの構築につき検討され、稀少な症例を出来るだけ掘り起こしてデータベース化することは重要であることに関してはコンセンサスが得られた。症例数が稀少であることに加えて、乳幼児期に限らず成人期まで長い時間的スパンで情報を収集してゆく必要があることが、レジストリのデータ構造ならびにそのアップロード・システムはかなり複雑になると思われた。これらについてはさらに慎重に審議を続けてゆく必要がある。

D．考察

巨大な脈管腫瘍・奇形に対しては、近年の血管腫に対する新たな概念・分類の提唱や、プロプラノロールや、さらにはmTOR阻害剤と言った新たな治療薬の導入によって、革命的な診療方針の転換が期待された。本研究課題の主眼である肝巨大血管腫に対する診療ガイドラインの改訂では、こうした最新の概念や治療戦略を反映

することが期待されていた。しかしながら今年度の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においても、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、現時点で見つかっていない。

継続中のシステマティック・レビューの中でこれまでに明らかになってきた問題点を、もう一度、まとめる。

(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、未確立である
(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

ガイドラインの推奨文の策定は、次年度以降になるが、現時点では新規治療の有用性に関して、弱いにせよこれを推奨する十分なエビデンスは乏しく。MINDSマニュアルに沿った臨床課題とその回答を主軸にしたガイドライン策定は非常に難しいように思われる。

しかしながら、これまでのレビューのより、新たな所見は蓄積しており、今年度にたまたま研究班で行われた疾患個票と診断基準の見直しには、これらが反映された。成人期に有症状化する症例を大幅に本疾患の繰り入れることは、本疾患を扱う上で非常に大きな変更である。本疾患の病理組織学的背景が明らかでないため、従来の乳幼児期発症例と成人期発症例で、病変の組織に相違があるかどうかも、今後明らかにしなければいけない課題である。

一方で、臨床的観点からは、成人症例も含めたこれらの症例には極めて強い類似性があり、今回の改訂は妥当であると考える。

ガイドラインとして、次回改訂時の形態については、次年度までの検索結果でＭＩNDSマニュアル様式か、再び総説としてこれに追加情報を付記するか、最終的に判断しなければならない。

さらに課題として、稀少症例に対するコロナ禍における情報発信の難しさも、浮き彫りにされた。稀少疾患であるが故に、症例の組織化は重要になってくるように思われる。そうした意味合いでも、レジストリ構築への方向性は、今後、重要になってくると思われる。長い時間的スパンにわたりデータのアップロードが必要になると思われるが、実際にどのようなシステムで、経済的にどのようにレジストリ事業を構築してゆくかは大きな問題である。

次年度以降の議論の進捗に伴い、この課題も解決が必要である。

Ｅ．結論

乳幼児肝巨大血管腫診療ガイドラインの更新・改訂作業を進めた。今年度も引き続いてシステマティック・レビューを続けているが、新規治療として注目されるプロプラノロールに関する本疾患と直接性の強い報告は見られず、mTOR阻害剤についても肝巨大血管腫に対する有用性を明らかにした報告は見られていない。これらの新規治療に関して、さらに継続して最新の文献を検索している。一方、この間に個票と診断基準の見直しの作業が入り、個票で新規治療に言及すると共に、頻度は少ないももの1歳を超えて成人期に症状が一挙に増悪する症例の報告が出てきたことに基づいて、こうした症例を漏らさず診断出来るように診断基準に追記を行った。これらの改変については日本小児外科学会の承認を受けた。

今年度も、新型コロナウィルス感染拡大により会場を設置した一般市民向けセミナーの開催はできず、webセミナーなどの開催形態を続けて検討してゆくこととした。また、今年度に新たにレジストリの構築が検討課題に加えられた。長い時間軸でデータ構造を蓄積する方針が固められ、検討が開始された。

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：313-317

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