

## 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】

2017年に「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」の中に総説併載の形で公開された乳幼児肝巨大血管腫ガイドラインをMINDS2020年マニュアルに沿った形で改訂することを目的に、体系的文献検索とシステマティック・レビューを進めた。しかしながら2022年度までのレビューの結果では、血管腫の新規治療として提唱されるプロプラノロール、mTOR阻害剤について、肝血管腫と直接性の高い報告やRCT、メタアナリシスの報告はないことが明らかになった。一方で成人期発症例や成人化後の増悪例に関しては報告が増えていた。2023年は2017年策定の上記ガイドラインの改訂年に当たっており、これらの事情を勘案し、乳幼児肝巨大血管腫については総説を改訂し、新たな「血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患診療ガイドライン」に併載した。この中で新規治療について記述するとともに、現在までに有用性に関するエビデンスに乏しいことも明記した。また、昨年度に改訂された新たな診断基準も総説の中を含めた。

### A．研究目的

2017年に「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」の中に総説併載の形で公開された乳幼児肝巨大血管腫ガイドラインをMINDS2020年マニュアルに沿った形で改訂することを目的とした。本疾患は小児慢性特定疾病、難病の指定を受けていることから、疾患に関する最新治験の収集を継続し、併せて成人期の難病としての病態を明らかにすることを併せて目標とした。

### B．研究方法

#### 1) ガイドライン策定

聖路加国際大学図書館と連携して体系的文献検索を行い、一次、二次の文献検索の上、システマティック・レビューを継続した。さらにこの過程で、特にプロプラノロール、やmTOR阻害剤による新規治療の文献を手作業で探索し、検討文献に加えた。この結果に基づき、新たな「血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患診療ガイドライン」に併載する乳幼児肝巨大血管腫に関する総説を策定した。

#### 2) 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)

本研究は既発表の文献の収集並びに検討であり、特別な配慮を要する研究に該当しない。

### C．研究結果

#### 1) ガイドライン改訂（添付資料1）

2022年度までのレビューの結果でも、血管腫の新規治療として提唱されるプロプラノロール、mTOR阻害剤の効果に関して肝血管腫と直接性の高い報告やRCT、メタアナリシスの報告は見られなかった。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未だ見られない。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。この報告では対象例中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。ちなみに対象症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、現時点では改訂作業を続けても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ことが結論された。一方で成人期発症例や成人化後の増悪例に関しては報告が継続的に散見された。2023年は2017年策定の上記ガイドラインの改訂年に当たっており、これらの事情を勘案し、乳幼児肝巨大血管腫については本年度までのシステムティック・レビューの結果を反映させる形で、新たな総説を策定し、「血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患診療ガイドライン」に併載した。改訂された総説では、プロmTOR阻害剤といった新規治療に関する記述を追記した。しかしながら現時点でこれら新規治療は乳幼児肝巨大血管腫に対する有効性の十分なエビデンスがないことを明記した。もうひとつの重要な改訂点として成人症例に関する報告を追記し、小児期より肝病変の存在が診断されていて乳幼児期を過ぎて成人期に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が顕著になる症例や、それまで診断されずに成人期に至って初めて、従来は乳児期の本疾患の症状と考えられていた急性期症状、徴候でを呈して致命的になる症例の報告について記述を追加した。またこれらを受けて、成人期発症症例も本性に包含されるように、新しい診断基準が策定されたことを明記した。文献報告ではこうした成人期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されている。

## 2) 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。

## D. 考察

本研究課題においては、MINDS2020年マニュアルに沿った形で乳幼児肝巨大血管腫ガイドラインを改訂することが目指された。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。乳幼児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。しかしながら体系的文献検索による抽出論文のシステムティック・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の大きなシリーズでの臨床的有用性の報告は、現時点まで見つかっていない。

継続中のシステムティック・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

2023年には前回2017年に策定された「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」改訂の期限が迫り、研究期間内でのエビデンス総体の強さに変化がないことから、結果的に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形でのガイドライン策定を諦め、再び総説を併催する形でのガイドライン改訂とした。但し、研究期間内のシステムティック・レビューにより得られた新治験を改訂版の総説に反映するようにした。

一方で将来に向けて、多くの宿題を残すことになった。本疾患の病理組織学的背景が明らかでないため、従来は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は、今後明らかにしなければいけない課題である。

ガイドラインとして、今後の検索結果で新規治療に関する直接性のある報告が出れば、エビデンス総体が強くなったと考えてもう一度MINDSマニュアル様式によるガイドライン策定に着手しなければならない。引き続き文献の検索とレビューの作業を継続してゆく必要がある。

さらに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。

今後も議論を進め、その進捗に伴い、こうした課題を解決する必要がある。

#### 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。システマティック・レビューの結果、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。一方、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も散見されるようになった。研究最終年度の時点におけるガイドライン改訂として、乳幼児肝巨大血管腫については2022年度までのシステマティック・レビューの結果に基づいて、改訂版の診断基準の記述をも含めて総説を改訂し、新たな「血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患診療ガイドライン」に併載した。

#### 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