

## 乳幼児巨大肝血管腫

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。しかしながら現時点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。これらの研究結果を元に2021年度には疾患の個票と診断基準を改訂した。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。

### 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を収集して、公開されている疾患個票を見直し、また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

MINDS2020年版診療ガイドライン作成マニュアルに沿って、2017年の総説策定時に作成されたクリニカル・クエッションやSCOPEを見直した。これに基づいて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を行い、一次、二次の文献レビューの上、新たな知見を収集した。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) 疾患個票・診断基準の改訂

ガイドライン改定のための体系的文献検索と、システマティック・レビューの結果を反映して、疾患個票・診断基準を改訂した。

#### 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。

#### 4) 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。また論文発表などを通じて、本疾患の啓蒙に努めた。

#### （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

現時点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ないことが明らかになった。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増えていた。2023年度は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2022年度、総説を改訂する作業に着手し、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。改訂の要点は 新規治療の記述ならびに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、成人症例に関する報告を追記、新しい診断基準を明記、の三点を中心とした。

### 2) 疾患個票・診断基準の改訂 (資料1)

本研究課題において行なった体系的文献検索では、海外から、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症状、徴候を呈して致命的になる症例の報告が散見されるようになった。この中には韓国からの症例報告もあり、人種的背景の類似性を勘案すると、本邦

においても重視すべき報告と思われた。これらのレビュー結果を受けて、2021度に疾患個票および診断基準の見直しを行い、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。最も重要な改訂点は、潜在的な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、成人期症例の報告増加を反映させて、成人期発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。

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。

### 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。

### 4) 一般啓蒙活動の検討 (資料2)

2022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、新型コロナウイ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。一方、雑誌上には本疾患に関する新治験を盛り込んだ論文を作成、掲載し、啓蒙活動の一環とした。

## 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

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マティック・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。

併せて、研究期間内に研究班で行われた疾患個票と診断基準の見直しにも、これら新たな知見が反映された。成人期に有症状化する症例を大幅に本疾患の線り入れることは、難病として本疾患を扱う上で非常に大きな変更である。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られる。

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。引き続いて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。

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が出てきたことに基づいて、個票と診断基準を見直した。改訂された個票では新規治療に言及すると共に、成人期発症の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。

さらに現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現時点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。

一般市民向けセミナーの開催はできなかったが、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、レジストリの構築が検討課題に加えられ、長い時間軸でデータ構造を蓄積する方針で、検討が開始された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 黒田達夫：小児外科疾患における公費負担  
医療の種類と申請方法；乳幼児肝巨大血管  
腫  
小児外科 53巻3号 313-317、2021

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