

出生時より巨大な血管腫を持つカサバツハ・メリット症候群の 新生児2例～大きく異なった治療反応性～

矢野 道広¹⁾・蛇口 美和¹⁾・平井 大士^{1,2)}・深谷 博志^{1,3)}
久保田弘樹¹⁾・近野 勇樹¹⁾・山田 俊介¹⁾・高橋 勉¹⁾

¹⁾秋田大学医学部附属病院 小児科, ²⁾中通総合病院 小児科, ³⁾仙北組合総合病院 小児科

(received 8 January 2013, accepted 23 January 2013)

Two newborn cases of Kasabach-Merritt syndrome with large congenital hemangiomas at birth

Michihiro Yano¹⁾, Miwa Hebiguchi¹⁾, Daishi Hirai^{1,2)}, Hiroshi Fukaya^{1,3)},
Hiroki Kubota¹⁾, Yuki Konno¹⁾, Shunsuke Yamada¹⁾ and Tsutomu Takahashi¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Akita University Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Nakadori General Hospital

³⁾Department of Pediatrics, Senboku Kumiai General Hospital

Abstract

Kasabach-Merritt syndrome (KMS) is a consumptive coagulopathy associated with the presence of large hemangiomas. KMS has a high mortality rate of nearly 30% due to the development of serious bleeding tendencies, high output heart failure caused by arteriovenous shunt flow and respiratory failure caused by direct compression by large hemangiomas. Although several treatments are administered to treat KMS patients, including steroids, interferon, anti-neoplasm agents, propranolol and radiation therapy, there are no recommended management strategies, except for the use of steroid therapy as first-line therapy.

We herein report two newborn cases of KMS with large congenital hemangiomas at birth. Although the laboratory findings of these cases were very similar, their clinical courses were significantly different. In one case, in spite of having introduced various treatments, it took more than one year for the laboratory findings to improve and stabilize. However, in the other case, all laboratory findings normalized within three weeks after administering prednisolone only. We do not know why this disparity occurred. It is important to clarify the histopathological differences between apparently similar vascular tumors.

Key words : congenital hemangioma, Kasabach-Merritt syndrome, prednisolone, propranolol, chemotherapy

諸 言

カサバツハ・メリット症候群は、巨大血管腫に血小板減少や凝固線溶系の異常を合併した病態である。出血傾向や循環・呼吸障害により死亡に至る危険もあることから、速やかに血管腫への対応を開始し、同時に全身への支持療法を適切に行う必要がある。さまざまな治療法が試みられているが、確立された治療法は無

Correspondence : Michihiro Yano, M.D.
Department of Pediatrics, Akita University Graduate
School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
Tel : 018-884-6159
Fax : 018-836-2620
E-mail : yanomi@doc.med.akita-u.ac.jp

く、症例ごとに対応を検討しているのが実情である。

今回我々は、出生時より巨大な血管腫を持ち、カサバツハ・メリット症候群を合併した新生児2例を経験した。2例とも出生時に体表面に巨大な血管腫を認め、血小板減少や凝固線溶系の異常を伴っており、血液検査学的には類似していた。ところが治療に対する反応は大きく異なり、1例はプレドニゾロン、放射線治療、プロプラノロールでは効果不十分で、ビンクリスチンの投与で軽快するも、全経過に1年以上を要したのに対し、もう1例はプレドニゾロンに速やかに反応し、わずか3週間で血液検査はすべて正常化した。外観的にも類似した感のある2例において、なぜこのような治療への反応の差が生じたのかは不明である。生検による病理学的な検討が必要であったとも考えられるが、出血傾向の観点から危険が伴うことと、現段階では治療方針の選択に有用とは言えないことから、一般に実施される例は少ない。

症 例

症例 1

日齢6の女児。母親の妊婦健診では異常を指摘されていない。他施設にて在胎39週6日に吸引分娩で出生した。児の出生体重は2,902g、アプガールスコアは1分値6点、5分値7点。右肩から上背部にかけて

12×10cmのなだらかなドーム状を呈する赤紫色の腫瘤を認めた(図1)。正常皮膚面とはなめらかに連続しており、肉眼的に境界は比較的明瞭で、また周囲に皮下出血が地図状に大きく拡がっていた。血小板減少やフィブリノーゲン低下、FDP上昇など凝固線溶系の異常を認め、巨大血管腫に伴うカサバツハ・メリット症候群と診断した(表1)。新生児DICスコアは5点で、DIC確定であった。プレドニゾロンを2mg/kgで開始し、5mg/kgに増量した後に専門的治療の継続のため当科に紹介された。(以下、図2参照)プレドニゾロンは同量で継続し、メシル酸ガベキサートを併用しながら適宜輸血を繰り返したが、心不全症状が徐々に進行し至急の対応が必要となったことから、放射線照射を1日1グレイで5日間実施した。徐々に血小板低下は緩徐となり、凝固線溶系の改善を認めたことから、プレドニゾロンの漸減を開始するも、増悪は無く輸血非依存状態となり、一切の薬剤投与を終了した。しかし3週間後より再び血小板減少と凝固線溶系の異常を示し、再燃と判断しプレドニゾロンを再開したが効果に乏しく、放射線照射を前回と同様にを行った。再度輸血依存状態となり、β遮断薬であるプロプラノロールの投与を試みた。安全性を考慮して0.5mg/kgから漸増し、2mg/kgまで増量したが、効果は認められなかった。そこで化学療法の導入に踏み切り、ビンクリスチン0.05mg/kgの週1回投与を開始した。こ

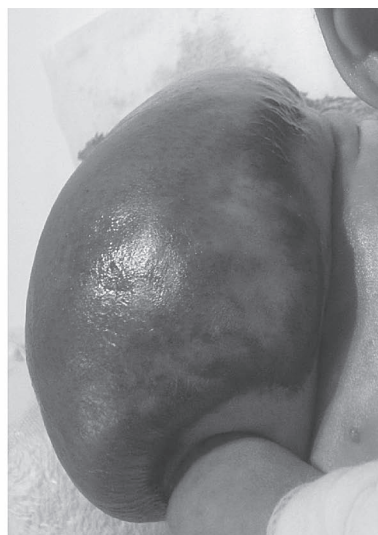


図1. 左: 症例1. 右肩から上背部にかけて赤紫色の腫瘤を認める。
右: 症例2. 右肩から上腕外側にかけて暗赤色の腫瘤を認める。

表 1. 出生時検査所見 (凝固線溶系・末梢血)

	症例 1	症例 2
PT-INR	1.88	1.55
APTT (sec)	44.1	53.0
Fib (mg/dl)	71	48
AT-III (%)	58	28.6
FDP (μg/ml)	85.2	79
D-Dimer (μg/ml)	23.07	46.6
Plt (/ μ)	13,000	15,000
RBC ($\times 10^4$ / μ)	332	194
Hb (g/dl)	12.4	7.5
Ht (%)	38.0	23.5
WBC (/ μ)	14,200	8,400

の間のプレドニゾロン、プロプラノロールは共に継続投与とした。5 回投与した頃から輸血非依存状態となり、最終的に 10 回投与した後にプロプラノロール、プレドニゾロンを漸減中止したが、再燃の兆候は認めなかった。この時点で、治療開始から 14 か月経過していたが、血管腫はやや縮小した程度の変化に留まっていた。約 1 か月経過観察を続けていたが、家族の転居に伴い、県外の小児医療専門施設へ紹介した。紹介

施設においては、血管塞栓術で血管腫の著明な縮小を得て、皮膚瘢痕となったとのことである。当科での同種血輸血の内訳は、血小板輸血が 72 ドナーで 7,146 ml、新鮮凍結血漿が 73 ドナーで 4,626 ml、赤血球輸血が 15 ドナーで 525 ml であった。輸血による合併症、感染症などは認めていない。

症例 2

日齢 0 の男児。母親が妊娠 30 週の超音波健診で、子宮内に腫瘤を指摘されたが、母体、胎児いずれの由来であるのかは判別できなかった。胎児心不全のため妊娠継続困難となり、36 週 1 日に緊急帝王切開となった。児の出生体重は 2,736 g、アプガールスコアは 1 分値 7 点、5 分値 9 点。右肩から上腕にかけて 9×8 cm の暗赤色の緊満した腫瘤を認めた (図 1)。正常皮膚面から急激な隆起を呈し、「パッド様」であった。辺縁部分には、怒張した細くて脆い血管が多数認められ、わずかな接触刺激により容易に出血した。血小板減少やフィブリノーゲン低下、FDP 上昇など凝固線溶系の異常を認め、巨大血管腫に伴うカサバハ・メリット症候群と診断した (表 1)。新生児 DIC スコアは 5 点で、DIC 確診であった。(以下、図 3 参照) プレドニゾロン、メシル酸ナファモスタットを開始し、

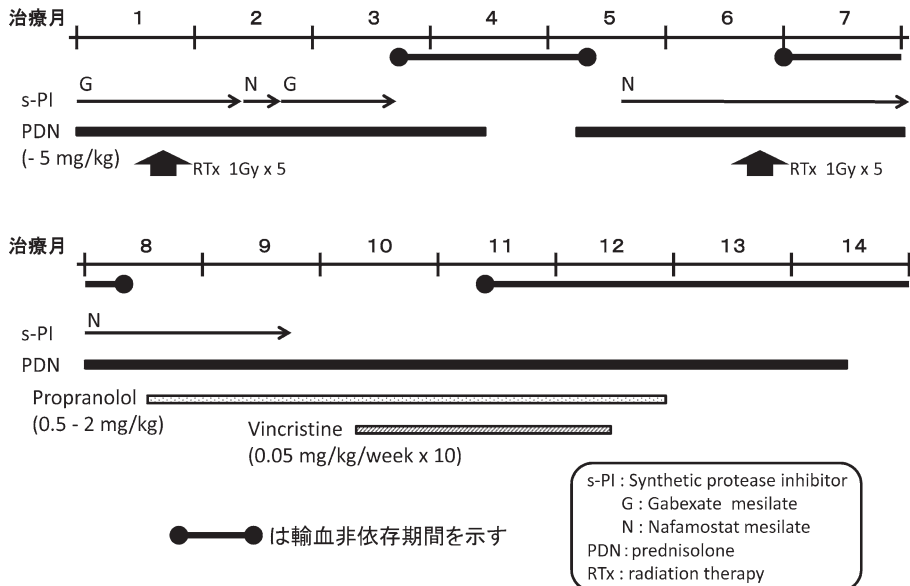


図 2. 症例 1 の治療経過概略。軽快と増悪を繰り返し、ビンクリスチンの投与後から輸血非依存の状態が得られた。

(26)

カサバツハ・メリット症候群の新生児2例

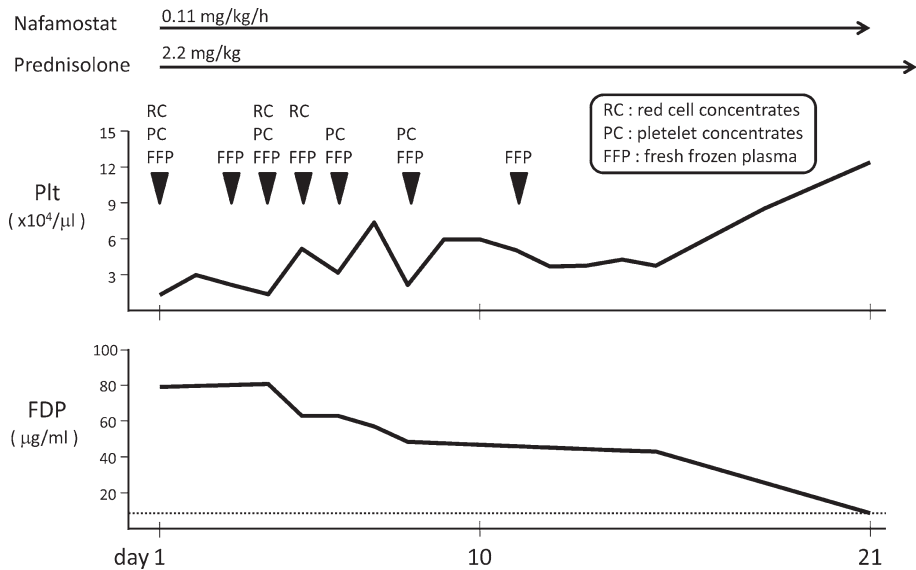


図3. 症例2の治療経過概略。プレドニゾロンに速やかに反応し2週間後から血小板値の上昇を認めた。



図4. 症例2の治療終了後の病変部の変化を示す。腫瘍は縮小を続け現在は皮膚の癬痕のみとなっている。

適宜輸血を行った。凝固異常は速やかに改善し、治療開始から2週間を過ぎた頃から血小板値は上昇し、3週間で血液検査はすべて正常となり、プレドニゾロンを漸減中止とした。その後血管腫は少しずつ縮小し、カサバツハ・メリット症候群の再燃は認めなかった。治療終了から1年6か月経過し、皮膚癬痕となっているが、上肢機能に問題は認めていない(図4)。同種血輸血の内訳は、血小板輸血が4ドナーで120 ml、新鮮凍結血漿が7ドナーで210 ml、赤血球輸血が3ドナーで90 mlであった。輸血による合併症、感染症などは認めていない。

考 察

カサバツハ・メリット症候群は、巨大血管腫に血小

板減少や凝固線溶系の異常を合併する病態である。強い出血傾向を示す場合や、動静脈シャントによる心不全を示す場合もあり、死亡率は10~37%とされている¹⁾。そのため血管腫縮小を図る治療だけでなく、支持療法として、輸血療法、抗DIC療法、循環・呼吸管理、感染予防などを適切に行う必要がある²⁾。

治療には、薬物療法や放射線治療が多く用いられ、状況によって血管塞栓術や外科的切除が用いられる場合もある。薬物治療ではステロイド剤が第1選択として頻用され、その他にインターフェロン、抗腫瘍薬が用いられ、最近では β 遮断薬であるプロプラノロールを試みた報告が増えている。

ステロイド剤としては、通常プレドニゾロンが用いられ、2~3 mg/kg程度で使用されるが、時には本例で行ったように5 mg/kgまで増量を試みられることも

ある³⁾。有効率は必ずしも高いとは言えず、30%程度とする報告が多い⁴⁾。一旦反応がみられた場合でも、減量ないし中止に伴って再燃する場合があります、注意を払う必要がある。

インターフェロン療法は、それが持つ血管新生の抑制力を利用した治療である³⁾。ステロイド剤の無効例に使用されることが多かったが⁵⁾、本来の適応症でないことや、連日かつ長期投与が必要なこと、さらに不可逆性の神経障害を生ずる場合があり⁶⁻⁸⁾、後述のプロプラノロールの導入に伴い、優先順位は下がっている。

β遮断薬であるプロプラノロールの有効性が2008年に報告されて以来⁹⁾、報告例が急増している。血管腫に対する作用機序としては、①血管腫内の血管の収縮を誘導する、②VEGFやbFGFなどの血管内皮細胞の維持・増殖に必要な因子の産生を抑制する、といった要因が想定されている¹⁰⁾。有効率はステロイド剤よりも高く、80%近くで有効であったとの報告も見られる¹¹⁾。有効例は劇的に改善しているが、逆に症例1のように全く無効である場合もあり、有効・無効を規定する要因を探る必要がある。副作用には注意が必要で、特に気管支収縮による呼吸障害が重篤なものである^{10,12)}。症例1で寝つきが悪かったり、睡眠時にうなされるような様子がみられていたが、この薬剤による副作用と考えられた。

化学療法の使用はその性質上、極力控えるべきであるが、他の薬物療法への反応が乏しい場合や、放射線治療が不可能ないし無効の場合に行われている。ピンクリスチンの単剤使用の報告が多く^{13,14)}、それを参考に症例1で行ったところ有効であった。他にシクロホスファミドの単剤使用も報告されているが¹⁵⁾、複数剤の組み合わせとして、これら2剤とアクチノマイシンDを組み合わせた、いわゆるVAC療法の報告も散見される^{16,17)}。特にFuchimotoらは、ピンクリスチン単剤使用後の再発にVAC療法を行い、改善した例を報告している¹⁸⁾。

放射線療法は、早期の治療効果が期待できることから、症例1のような全身状態不良で、至急の対応が必要である場合には試みられるべきものである。通常は1回線量を1~2グレイ、総線量を5~10グレイに設定し、最大でも15グレイまでとしている¹⁹⁾。当然ながら、照射による短長期の障害を考慮し、適応を判断すべきである。

以上のような治療法の中から、ステロイド剤を第1

選択とし、無効であれば、第2選択としてそれ以外の治療への切り替えとなるのが通常である。しかしいずれにも一長一短があり、結局は症例ごとに主治医が判断せざるを得ない実情である。特に放射線療法については、治療期間の大きな短縮が期待できることから、総じて患者の利益につながるため、早期に行うべきという意見と、逆に放射線障害を懸念して、極力行うべきではないとする意見に分かれ、一定の見解は定まっていない。またプロプラノロールの応用例が増えるにつれ、一部では、これを第1選択にすべきという意見も出始めている¹¹⁾。

いずれにせよ、治療への反応性を予見する手段が考じられない限り、手探りの治療選択が行われることになる。今回の2症例では初診所見は類似していたが、その後の治療に対する反応は大きく異なっていた。とりわけ、症例2のプレドニゾロンに対する反応は劇的であった。なぜこれだけの違いが生じたのか不明であるが、ひとつには病理組織学的な違いが潜在していた可能性がある。血管腫の病理組織別の治療反応性の差異を検討した報告は見受けられず、止血困難の懸念や治療方針の決定に有用となっていない現状から、あえて生検が実施される頻度は低い。およそどの病型にも対応できる治療法が確立されることが望ましいが、そうでなければ、生検の必要性を検討し、ある程度の指針を示していくか、あるいは、それに代わる有用な非侵襲的検査の開発が必要と考えられる。

文 献

- 1) 鬼田智子, 七野浩之, 陳基明, 長野伸彦, 梁尚弘, 齊藤勉, 麦島秀雄 (2009) Kasabach-Merritt 症候群. 日大医誌 **68**, 339-342.
- 2) 三間屋純一 (2006) Kasabach-Merritt 症候群の病態と治療戦略. 日小血会誌 **20**, 143-149.
- 3) Hall, W. (2001) Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br. J. Haematol.*, **112**, 851-862.
- 4) Enjolras, O., Riche, M.C., Merland, J.J. and Escande, J.P. (1990) Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*, **85**, 491-498.
- 5) Ezekowitz, R.A.B., Mulliken, J.B. and Folkman, J. (1992) Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.*, **326**, 1456-1463.

- 6) Barlow, C.F., Priebe, C.J., Mulliken, J.B., Barnes, P.D., MacDonard, D., Folkman, J. and Ezekowitz, R.A.B. (1998) Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J. Pediatr.*, **132**, 527-530.
- 7) Dubois, J., Hershon, L., Carmant, L., Bélanger, S., Leclerc, J.M. and David, M. (1999) Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. *J. Pediatr.*, **135**, 782-785.
- 8) Wörle, H., Maass, E., Köhler, B. and Treuner, J. (1999) Interferon alfa-2a therapy in haemangioma of infancy: spastic diplegia as a severe complication. *Eur. J. Pediatr.*, **158**, 344.
- 9) Léauté-Labrèze, C., Dumas de la Roque, E., Hubiche, T., Boralevi, F., Thambo, J.B. and Taïeb, A. (2008) Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.*, **358**, 2649-2651.
- 10) Zimmermann, A.P., Wiegand, S., Werner, J.A. and Eivazi, B. (2010) Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, **74**, 338-342.
- 11) Price, C.J., Lattouf, C., Baum, B., McLeod, M., Schachner, L.A., Duarte, A.M. and Connelly, E.A. (2011) Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas. *Arch. Dermatol.*, **147**, 1371-1376.
- 12) Lawley, L.P., Siegfried, E. and Todd, J.L. (2009) Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr. Dermatol.*, **26**, 610-614.
- 13) Moore, J., Lee, M., Garzon, M., Soffer, S., Kim, E., Saouaf, R., del Toro, G., Yamashiro, D. and Kandel, J. (2001) Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J. Pediatr. Surg.*, **36**, 1273-1276.
- 14) Taki, M., Ohi, C., Yamashita, A., Kobayashi, M., Kobayashi, N., Yoda, T., Horiuchi, T., Aikyō, M., Horikoshi, Y. and Mimaya, J. (2006) Successful treatment with vincristine of an infant with intractable Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr. Int.*, **48**, 82-84.
- 15) Gottschling, S., Schneider, G., Meyer, S., Reinhard, H., Dill-Mueller, D. and Graf, N. (2006) Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide. *Pediatr. Blood Cancer*, **46**, 239-242.
- 16) Hu, B., Lachman, R., Phillips, J., Peng, S.K. and Sieger, L. (1998) Kasabach-Merritt syndrome-associated Kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, **20**, 567-569.
- 17) 稲葉美枝, 家原知子, 細井 創ら (2004) 治療に難渋し VAC 療法が奏効した腹部巨大血管腫 (Kasabach-Merritt 症候群) の一例. *小児がん* **41**, 101-106.
- 18) Fuchimoto, Y., Morikawa, N., Kuroda, T., Hirobe, S., Kamagata, S., Kumagai, M., Matsuoka, K. and Morikawa, Y. (2012) Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatr. Int.*, **54**, 285-287.
- 19) 根本建二 (2002) 良性疾患の放射線治療. Kasabach-Merritt 症候群. *臨床放射線* **47**, 104-111.