症例報告

Kasabach-Merritt 症候群

鬼田 智子¹⁾ 七野 浩之¹⁾ 陳 基明¹⁾ 長野 伸彦¹⁾
 梁 尚弘¹⁾ 齊藤 勉²⁾ 麦島 秀雄¹⁾

¹⁾日本大学医学部小児科学系小児科学分野

²⁾日本大学医学部放射線医学系放射線腫瘍学分野

Kasabach-Merritt Syndrome

Tomoko KIDA¹⁾, Hiroyuki SHICHINO¹⁾, Motoaki CHIN¹⁾, Nobuhiko NAGANO¹⁾,
 Naohiro RYO¹⁾, Tsutomu SAITO²⁾ and Hideo MUGISHIMA¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine

²⁾Department of Radiological Oncology, Nihon University School of Medicine

We report our experiences with two infants with Kasabach-Merritt syndrome. The first case exhibited a hemangioma in his right shoulder. We treated him with corticosteroids, radiation therapy, and interferon alpha. After treatment with interferon alpha was initiated, the size of the hemangioma decreased and his platelet counts and other markers of coagulation returned to the normal range. However, since afebrile convulsion occurred after 8 weeks of interferon treatment, we decreased that treatment thereafter. The second case exhibited a hemangioma in his left arm, and we treated him with corticosteroid and radiation therapy. After the initiation of radiation therapy, the size of the hemangioma decreased and his platelet counts returned to the normal range. Neither patient has experienced recurrence. These cases support the notion that the proper treatment must be selected in a step-by-step manner, based on the status of each individual patient and on the balance between the efficacy and adverse effects of treatment.

Key words: Kasabach-Merritt syndrome, hemangioma, radiation therapy, interferon-alpha

カサバハメリット症候群，プレドニゾロン療法，放射線療法，インターフェロン α

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2009; 68 (6): 339–342)

要旨 カサバハメリット症候群の2乳児例を経験した。症例1はプレドニゾロン(PSL)療法と放射線療法を選択したが，血小板数の改善なくINF- α 療法を開始した。治療効果がみられたが，無熱性痙攣を認め中止した。症例2はPSL療法にて効果がみられず放射線療法を選択した。終了後より改善がみられた。両症例とも現在まで再燃や晩期障害はない。今回経験した2例ではPSL療法を開始し，その後各種治療法から適切であると考えた治療法を選択した。

I. 背景

カサバハメリット症候群は巨大血管腫に血小板減少と凝固線溶系の異常を合併する病態であり，しばしば多量の出血を認めたり，動静脈シャントによる心不全を認めたりして管理に難渋する事がある。死亡率10–37%と推定されている。現在いくつかの治療法が報告されているがいまだに確立された治療法はない。我々は多量の出血を認めたカサバハメリット症候群の2乳児例を経験し，プレドニゾロン(PSL)療法と放射線療法あるいはインターフェロン α (IFN- α)療法を選択し軽快した症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例1：1か月，男児

主 訴：右背部腫瘍

家族歴・妊娠分娩歴：特記事項なし

現病歴：出生後から認めていた右肩の腫瘍が次第に増大し暗紫色になった。1か月健診で血管腫を指摘され当院へ入院した。

入院時身体所見：全身状態は良好。身長54 cm，体重4502 g，体温36.9°C，呼吸数38回/分，心拍整130回/分，収縮期血圧90 mmHg。大泉門平坦，全身色蒼白，眼瞼結膜貧血あり，咽頭口腔内出血なし。その他の身体所見に異常は認めなかった。右背部に9×9 cmの弾性硬で波動を触れない暗紫色の腫瘍を認める。

入院時検査所見(Table 1)：血液検査では貧血および著明な血小板減少を認めた。凝固検査ではフィブリノーゲン(Fib)の低下，FDPの上昇があり，凝固線溶系の異常が認められた。

CT画像(Fig. 1)：右背部に腫瘍像を認め，肩甲骨下にも腫瘍が入り込んでいる。最大径は5×7 cmで内部は不均一に造影され，周囲組織との境界は不明瞭であった。

Table 1 Laboratory data

Case 1.				Case 2.			
Peripheral blood		Blood chemistry		Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	10400 / μ l	T.Bil	10.63 mg/dl	WBC	19900 / μ l	T.Bil	1.48 mg/dl
Myelo	+	D.Bil	0.54 mg/dl	Myelo	+	AST	24 U/l
Band	1.5 %	AST	22 U/l	Band	1 %	ALT	15 U/l
Seg	22.5 %	ALT	9 U/l	Seg	26 %	LDH	259 U/l
Eo	1 %	LDH	374 U/l	Eo	1 %	BUN	13.6 mg/dl
Mo	8.5 %	BUN	14.3 mg/dl	Mo	9 %	Cr	0.29 mg/dl
Ly	66 %	Cr	0.22 mg/dl	Ly	63 %	Na	136 mEq/l
RBC	2.29×10^4 / μ l	Na	142 mEq/l	RBC	3.27×10^4 / μ l	K	5.5 mEq/l
Hb	7.3 g/dl	K	4.8 mEq/l	Hb	10.9 g/dl	Cl	103 mEq/l
Ht	21.7 %	Cl	107 mEq/l	Ht	32 %	Ca	10.5 mg/dl
MCV	92.3 fl	Ca	10.3 mg/dl	MCV	97.9 fl	TP	6 g/dl
MCH	31.7 Pg	BS	79 mg/dl	MCH	33.3 Pg	CRP	0.1 mg/dl
MCHC	34.3 %	CRP	0.1 mg/dl	MCHC	34 %		
Plt	0.9×10^4 / μ l	TP	5.3 mg/dl	Plt	2×10^4 / μ l		
Reticulo	7 %			Reticulo	12.2 %		
Coagulation test				Coagulation test			
PT	15.4 sec			PT	12.1 sec		
APTT	38.8 sec			APTT	31.3 sec		
Fib	50 mg/dl			Fib	83 mg/dl		
AT-3	69 %			AT-3	122 %		
FDP	87.2 μ g/ml			FDP	57 μ g/ml

Fig. 1 Shoulder CT scan and clinical course of case 1.

入院後経過 (Fig. 1): 入院翌日から PSL: 2 mg/kg/日を経口投与で開始した。PSL 療法を 2 週間継続したが腫瘍の縮小効果に乏しく, また血液検査上も血小板数の増加, 凝固異常の改善は認められないため放射線療法を選

択した。脊椎・肺などを含まないよう腫瘍部位に電子線 9 MeV を 1.5 Gy $\times$ 5 日間, 総線量 7.5 Gy の照射を行った。血小板数の増加や Fib の上昇がみられないため再度総線量 7.5 Gy を追加照射した。腫瘍の縮小効果は認め

Fig. 1 Left arm MRI and clinical course of case 2.

られたが血小板数減少と凝固異常は持続した。これ以上の追加放射線照射は骨および筋の成長障害出現を考へ行わず、IFN α 300万単位/ m^2 /回の連日皮下注射を開始した。IFN α 開始後2週目から血小板数の増加を認めようになり、3週目には血小板数 $7.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで増加を認めた。凝固検査もIFN- α の開始時、FDP $51.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、Fib $102 \text{ mg}/\text{dl}$ であったものが、3週目にはFDP $6.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、Fib $153 \text{ mg}/\text{dl}$ と改善を認めた。その後IFN α 療法8週目に無熱性痙攣を認めたため、漸減しながら10週目で投与を中止した。過去の文献で報告されたIFN α 使用中の痙攣対麻痺は認めなかった¹²⁾。投与中止後2年を経過しているが腫瘍は消失し、血液検査上でも血小板数 $39 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Fib $239 \text{ mg}/\text{dl}$ 、FDP $5.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満であり現在まで再発徴候はない。

症例2：日齢26，男児

主訴：左肘血管腫増大

妊娠分娩歴：在胎40週前期破水のため帝王切開で出生。

家族歴：父方祖父と叔父に肝血管腫がある。

現病歴：生直後から左肘に1 cm大の血管腫を認め、次第に増大するため近医を受診した。血液検査で血小板数が $7.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少を認めカサバツハメリット症候群と診断され経過観察を行っていた。症状が進行し血小板数が $2.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ になったためPSL 3 mg/kg/日を開始されたが治療効果がなく当院へ転院となった。転院前に2回の血小板輸血と濃厚赤血球の輸血が行われた。

入院時身体所見：全身状態良好，皮膚色は蒼白，身長

51 cm，体重 4205 g，体温 37.5°C ，心拍 126回/分，呼吸数 36回/分，収縮期血圧 82 mmHg，心音は整，胸骨左縁下部でLevine II / VIの収縮期雑音を聴取した。尿道下裂を認めた。左肘を中心として上腕から前腕に広がる6 cm大の波動を認める腫瘍を認めた。その他の身体所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査は前医での赤血球輸血後の値である。血小板数減少とFDPやDダイマーの高値、Fibの低値を認めた。

MRI所見 (Fig. 2)：上腕背側に5 cm程大の境界不明瞭な病変を認め、T1/T2で高信号域を呈し、造影効果が認められる。広がり上腕二頭筋から骨の周囲に及んでいる。

入院後経過 (Fig. 2)：前医に引き続いてPSL 3 mg/kg/日を6週間継続した。出血の進行はなかったが、血小板数と凝固線溶系の改善が認められなかったため、4MVX線 $1.5 \text{ Gy} \times 4$ 回、総線量6 Gyの放射線照射を行った。照射終了後から血管腫の縮小と血小板数の増加を認めた。現在2年半が経過するが、触診ではやわらかい部位をわずかにみとめるのみで外観では左右差はみられない。血小板数 $21.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Fib $163 \text{ mg}/\text{dl}$ 、FDP $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満と症状の増悪は認めていない。

III. 考 案

カサバツハメリット症候群は巨大血管腫に血小板減少、凝固線溶系の異常を合併する病態である。現在いくつかの治療法が報告されているがいまだ確立された治療

法はなく、症例ごとに最善と考えられる治療法を選択する必要がある。これまで報告された治療法にはステロイド療法・放射線療法・インターフェロン療法・化学療法・外科療法などがある。

ステロイド療法は、通常PSLの経口投与(2~3 mg/kg/day)が用いられる^{1,2)}。重症な有害事象が起こる可能性が少なく、第1選択として通常行われる治療法である。血管新生を抑制したりフィブリン溶解を抑制したりして病変内部の血栓形成を促進する機序が考えられる。有効率は30%程度とする文献が多い^{2,3)}。高用量のステロイドパルス療法の有効性の報告もみられる⁴⁾。有効例では治療開始後1~2週間で血管腫の縮小や凝固異常が改善している。しかし有効例でもステロイド減量中の再燃が報告されており、注意が必要である。自験例ではPSLの使用では2例ともに血管腫の縮小も血小板数や凝固異常の改善もみられず、出血の危険性が続いたため次の治療法を選択した。

放射線療法は、ステロイド無効例に対して第2選択として選択されることが多く、通常は1~2 Gy/回を総線量3~9 Gyで行う⁵⁻⁷⁾。照射が有効な場合には10日以内と早期に血小板の増加が認められる⁵⁾。全身状態が悪化しているような場合では時期を臆することなく選択をすべき方法と考えられる。照射野は可能な限り全ての血管腫を含む範囲とし、同時に可能な限り短期・長期の障害を避けるように設定しなければならない。骨や性腺・眼球・肺など主要臓器に対する長期的な障害を考慮し、総線量を少なくすることや電子線を選択し周囲組織への照射を減らすことに努める⁷⁾。これまでも四肢の血管腫で成長障害や筋短縮などの合併症を認めたり^{5,6)}、総線量25 Gy以上で成長障害を認めたりすることが報告されている⁶⁾。一回線量を0.5~1 Gyの小線量で行い、総量を10~15 Gy以下までに抑えるべきと考えられている⁷⁾。再照射例では長期的な障害に特に注意が必要である。自験例では症例1では総線量15 Gyを使用し血管腫の退縮がみられたが、血小板数や凝固線溶系には改善がみられなかった。現在成長障害や運動障害はみられていない。症例2では総線量6 Gyを使用し血管腫のほぼ完全な退縮と血小板数や凝固線溶系の改善がみられ、現在まで成長障害や運動障害は見られていない。

IFN- α は血管の内皮細胞および平滑筋細胞の増殖を抑制して血管の新生を抑制する効果を期待して血管腫の治療に使用される^{1,8)}。ステロイド療法無効例に選択されるが、その評価は定まっていない。投与法は200~300万単位/m²を連日皮下注射が推奨されている¹⁾。長期投与が必要であることや痙攣性両麻痺などの神経学的有害事象の懸念がある⁹⁾。自験例では症例1に使用したが、使用2ヶ月めに無熱性痙攣をみとめたため対麻痺への進行を懸念して投与を中止している。しかし対麻痺は認めず、脳波

で左側優位に周波数3 Hz、振幅70~120 mVのspike & waveを認めたためてんかん発作として抗痙攣薬の内服を行っている。IFN- α との関連は不明である。血管腫に対する治療効果は血管腫のほぼ完全な退縮と血小板数や凝固線溶系の改善を認め、中止後も再燃はみられていない。

以上の治療に対しても不応な場合や血管腫の局所的な問題で放射線照射が不適切な場合には化学療法が選択されている^{1,10)}。これまでにビンクリスチン(1.5 mg/m²/週×4回/月)やシクロホスファミド(10 mg/kg×3日間/月)で有効性がみられている¹⁾。しかし血管腫自体は悪性腫瘍ではなく、急性期をすぎると自然退縮する可能性もある。化学療法に伴う有害事象や長期障害(二次癌など)を考え、慎重な適応の選択が必要である。自験例では使用していない。また、血管腫の退縮にプロプラノール(β -blocker)が有効であるとの報告がみられ今後の検討が待たれる¹¹⁾。

結 語

カサバハメリット症候群に対しては、多数の治療法の中から全身状態や血管腫の存在部位・出血の重症度などを考慮して、症例ごとに最適な方法を選択する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001; **112**: 851-861.
- 2) 三間屋純一. Kasabach-Merritt 症候群の病態と治療戦略. 日小血会誌, 2006; **20**: 143-149.
- 3) Enjolras O. Management of alarming hemangiomas in infancy: A review of 25 cases. *Pediatrics* 1996; **85**: 491-498.
- 4) Sadan N. Treatment of hemangiomas of infants with high dose of prednisone. *Pediatr* 1996; **128**: 141-146.
- 5) Mitsunashi N. Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1997; **39**: 467-473.
- 6) Ogino I, Torikai K, Kobayashi S, et al. Radiation therapy for life- or function-threatening infant hemangioma. *Radiology* 2001; **218**: 834-839.
- 7) 根本健二. 良性疾患の放射線治療 Kasabach-Merritt 症候群. 臨床放射線, 2002; **47**: 104-111.
- 8) Lopriore E. Diffuse neonatal hemangiomatosis: new views on diagnostic criteria and prognosis. *Acta paediatr* 1999; **88**: 93-97.
- 9) Grima I, Dureau E, Ejolraso. Effectiveness and dangers of interferon-alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants. *Arch Pediatr* 2000; **7**: 163-167.
- 10) 稲葉三枝. 治療に難渋し VAC 療法が奏功した腹部巨大血管腫 (Kasabach-Merritt 症候群) の一例. 小児がん, 2004; **41**: 101-106.
- 11) Léauté-Labrèze C. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N ENGL J MED* 2008; **358**: (24) 2649-2651.
- 12) Barlow CF, et al. Spastic diplegia as a complication of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 1998; **132**: 527-530.