

## 当院で経験したKasabach-Merritt症候群の6例

### Six cases with Kasabach-Merritt syndrome

大阪市立総合医療センター

小児医療センター 血液腫瘍科<sup>1</sup>、脳神経外科<sup>2</sup>

大杉夕子<sup>1</sup>、小宮山雅樹<sup>2</sup>

Department of Pediatric Hematology/Oncology<sup>1</sup> and Neurosurgery<sup>2</sup>,  
Osaka City General Hospital

Key words: Kasabach-Merritt syndrome, interferon, vincristine, embolization

はじめに

Kasabach-Merritt症候群 (KMS) は巨大血管腫に Disseminated intravascular coagulation (DIC) を伴う疾患で12-14 % は致死的といわれている<sup>1,2</sup>。治療として、ステロイド、放射線療法、Interferon- $\alpha$  (IFN)、vincristine (VCR)の投与が行われている<sup>2,3</sup>。しかしこれらの治療に抵抗性のものも少なく、ステロイド依存例では長期使用による副作用が、また放射線治療では2次がんを含めた晩期障害が危惧される。今回、当院で経験した6例のKMSの臨床経過についてまとめた。

症例

症例の詳細を表に示す。初発時年齢0-3カ月の女児5例、男児1例。部位は頭頸部3例、四肢が3例であった。いずれも血液データ上、血小板減少、FDPの上昇、fibrinogen (fib)の低下がみられ、DICをともなっていた。

治療の基本方針は、まず Prednisolone (Pred)の内服 (1-2 mg/kg) と必要に応じて抗凝固療法を開始。Predのみで反応が不十分な例やPred減量が難しい例で、IFN (300万単位/m<sup>2</sup>/日) もしくは週一回のVCR (0.05-0.065 mg/kg) を併用。血管腫による呼吸困難などの症状が見られる例や以上の治療に抵抗する例では、栄養血管の塞栓術 (polyvinyl alcohol particles (150-250  $\mu$ m)  $\pm$  platinum coil)を考慮した。放射線治療は、できるだけ避けることとし、以上の治療に抵抗する例にのみ適応とした。

症例の経過をしめす。症例1は、初診時、Predを投与したが、気管の圧迫による呼吸困難のため、緊急に塞栓術を施行、著効した。IFNを併用し、入院後2ヵ月で退院した<sup>4</sup>。

症例2, 3は、Predが有効であったが減量できず、IFNを投与したが無効。塞栓術は効果が一時的で、内科的治療を続けるうちに軽快。それぞれ入院後4.5、5.5ヵ月で退院となった。症例4は、他院で局所6 Gyの放射線治療が4回 (計24 Gy) 行われたが軽快せず、当院を紹介された。IFNを開始し、徐々に軽快し、IFN後4ヵ月、寛解となった。外来経過観察中 (退院後9ヵ月)、予防接種時一時血小板が減少したが無治療で回復した。

症例5は、IFN、塞栓術が無効で、VCRを併用。軽快退院したが治療中止1ヵ月後再燃。再度VCRとPredを投与したところ軽快し、その後Predを漸減、VCRは間隔をあけて投与し、入院治療開始1年7ヵ月後完全中止した (計33回投与)。

症例6は、VCRが有効で、いったん退院し、ステロイド減量を測ったが再燃。IFNが著効したが、効果は一時的で、VCR再投与にても変わらず。VCRに ActD、cyclophosphamideを併用したが、これも効果は一時的であった。血管塞栓術も試みたが無効。VBL、VACも無効であった。Predの効果も不十分となり、1歳8ヵ月時、局所に12 Gy照射した。その後もDICが続いたが、照射後約3週間で軽快傾向が見られ、ステロイド減量目的でIFN (3回/週) を再度併用し外来治療を行なった。放射線治療半年後にはIFNもステロイ

ドも中止になった。

症例4、5は治療中止で再燃し、治療期間が2年以上と長期になったが、最終治療で寛解が続いている。表に示すように、症例ごとの最終治療後の寛解期間は、1年5ヵ月から9年9ヵ月間である。

副作用に関しては、Pred投与中、症例3で軽度の肝機能障害が見られた。一時的で減量にて軽快した。

現在は、いずれも5歳を超えている。診断時に発育不良のあった症例6を除いて、1SD以上の成長障害はみられていない。患部に放射線治療を行った症例4、6は、歩行可能で、幼稚園に通園している。

## 考案

Kasabach-Merritt症候群の多くはステロイドによく反応する。しかし、ステロイドに依存し、他の治療と併用しないと、減量が難しい<sup>3</sup>。他の治療として、IFN投与、VCRを含めた化学療法、栄養血管の塞栓術、放射線治療などが行われている<sup>3,5,6,7</sup>。

IFNは有効との報告があるにもかかわらず<sup>5</sup>、本邦では保険適応がないため、使用に躊躇する施設が少なくない。しかしながら、今回は全例で、使用した。症例1、4では有効と思われたが、他の治療を併用していたので、単剤の効果は明らかではなかった。病初期使用時は無効であったが、症例2、3、6でいったん中止した後に再投与し、有効と思われた。今後、効果が明らかな症例に対しては保険が適応されることが望まれる。

塞栓術は5例で行った。本治療は栄養血管が同定できる症例では確立された治療法であるが、目的としない部位の梗塞、機能障害が問題となることが指摘されている。また側副血管による再発や治療血管の再開通も見られる。今回行った5例のうち、症例1でのみ有効であった<sup>4</sup>。症例2、3で一時的に効果が見られたが治療を行った血管の再開通により再燃した。症例5、6に対しては無効であった。

VCRは、Kasabach-Merritt症候群で有効性であったという報告が多数見られている<sup>3,6</sup>。今回は症例5、6で用い有効であった。しかし、症例5では、症状が改善し投与を中止したところ再燃し、再開を必要とした。また、症例6では効果が一時的で、その後、他の抗がん剤を組みあわせても無効となっていった。このため最終的に放射線治療を必要とし軽快した。

以上に示したように、いずれも、本症候群で特有のDIC症状が軽快するまで、最低数ヵ月の治療期間を必要とし、ある一定期間を超えると、自然に軽快した。本疾患は、放置により致死的であるが救命は可能な疾患である。一方、乳児期発症例がほとんどであるため、治療に伴う副作用が問題となる。特にステロイドが長期間必要な症例が少なくなく、治療中の感染症や骨粗しょう症、成長障害が危惧される。投与中の副作用として、1例で軽度の肝機能障害が見られたが、一時的であった。IFNによる片麻痺やVCRによる末梢神経麻痺、イレウスも、今回の症例ではいずれも見られなかった。塞栓術による梗塞は見られなかったが、完全塞栓を回避したため、症例2、3では再開通し、それとともに再燃した。

最も心配したPredによる成長障害に関しては、幸い、症例6以外は±1SD以内で、現在のところ成長曲線にそって成長している。症例6は、もともと原因不明の体重増加不良があり、現在も-2.5SDであるがcatch upしている。

放射線治療による副作用は今のところ、色素沈着にとどまっているが、2次がんを含む晩期障害など、今後のことに関しては明らかでない。患肢が成長障害を示したが日常生活に問題はなかったとの報告もあり、今後注意をはらう必要があると思われる。

## まとめ

以上、当院で経験したKasabach-Merritt症候群6例をまとめた。本疾患は良性腫瘍であるが、一時期、致死的な出血傾向を示す例が多く、治療に難渋する。幸い当院では死亡例はないが、経過中致死的となった例もあった。今後、病因のさらなる解明、治療の確立が望まれる。

症 例	1	2	3	4	5	6
初発時年齢	2mo	2mo	1mo	0	3mo	1mo
性	F	F	M	F	F	F
部位	頸部	上腕	頬	大腿	頸部	大腿
Plt (x10 <sup>4</sup> /μl)	4.4	3.8	8.4	1.2	1.9	4.5
fib(mg/dl)	100	65	212	27	162	80
FDP(μg/ml)	17	7.8	33	56	124	37
<b>治 療</b>						
Pred	+	+	+	+	+	+
IFN	+	+	+	+	+	+
VCR	-	-	-	-	+	+
血管内治療	+	+	+	-	+	+
放射線治療	-	-	-	+	-	+
病 期	CR	CR	CR	CR	rel	rel
(期間)	9y9mo	5y10mo	5y9mo	3y2mo	→CR 1y5mo	→CR 1y9mo

#### 文 献

1. Enjolras O, et al.: Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. J Pediatr 160: 631-40, 1997
2. Hall GW: Kasabach-Meritt syndrome pathogenesis and management. Brit J Haematol 112: 851-61, 2001
3. 三間屋純一: Kasabach-Merritt 症候群の病態と治療戦略. 日小血20 : 143-9, 2006
4. Komiyama M. et al.: Endovascular treatment of huge cervicofacial hemangioma complicated by Kasabach-Meritt syndrome. Pediatr Neurosurg 33: 26-30, 2000
5. Enkowitz RAB, et al.: interferon alfa-2a therapy for life threatening hemangioma of infancy. N Eng J Med 326: 1456-63, 1992
6. Haisley-Royster C, et al.: Kasabach-Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. J Pediatr Hematol/Oncol 24:459-62, 2002
7. Enjolras O, et al., Residual Lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients. J Am Acad Dermatol 42:225-35, 2000