

小児科診療 UP-to-DATE

2017年3月1日放送

乳児血管腫(いちご状血管腫)に対する新しい治療法

—プロプラノロール療法—

岐阜大学大学院 小児病態学

併任講師 小関 道夫

乳児血管腫、いちご状血管腫に対する新しい治療法である、プロプラノロール療法についてお話し致します。この薬剤は非常に有効性が高く、乳児血管腫に対する第一選択薬であるといえます。しかし、乳児期に使用するために、起こり得る副作用を理解して使用するべきであることや、乳児血管腫の臨床像を理解した適正な使用が求められています。今回は、「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2016」の位置づけとともに解説させていただきます。

乳児血管腫：臨床的特徴

まず、乳児血管腫の臨床的特徴から理解が必要です。いわゆる、いちご状血管腫のことですが、血管腫・血管奇形の国際学会である ISSVA の分類の中では、脈管腫瘍に属しています。GLUT-1 陽性の毛細血管内皮細胞が増殖する良性の腫瘍で、乳児期で最も頻度の高い腫瘍です。女兒や早期産児、低出世児に多く、発生頻度には人種差があり、日本人での発症は約 1% といわれています。発生部位は頭頸部 60%、体幹 25%、四肢 15%と、頭頸部に多い傾向があります。3つの病型がありますが、局面型は外見

New ISSVA classification for vascular anomalies (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014)				
Vascular anomalies (脈管異常)				
Vascular tumors (脈管腫瘍)	Vascular malformations (脈管奇形)			
	Simple (単純型)	Combined	of major named vessels	associated with other anomalies
Benign (良性)	Capillary malformations (毛細血管奇形)	CVM, CLM LVM, CLVM CAVM CLAVM others	See details	See list
Locally aggressive or borderline (境界)	Lymphatic malformations (リンパ管奇形)			
Malignant (悪性)	Venous malformations (静脈奇形)			
	Arteriovenous malformations (動静脈奇形)			

(原文はwww.issva.orgからダウンロードできます)

上、赤く小さな凹凸を伴ういちごのような性状の表面だけのタイプで、腫瘤型、皮下型は塊となって表面に少し出ていたり、皮下に埋もれているタイプをいいます。

出世時には目立たないことが多いですが、生後2~4週間で病変が明らかとなり、急激に増大する「増殖期」が1歳頃まで続き、その後、病変が縮小する、「退縮期」を迎え、7歳頃に自然に消失する、といわれています。最終的には消失する症例が多いのですが、隆起が強い病変では表面がチリメン状となったたるみとして残存することがあり、この瘢痕化が整容的な問題になることがあります。また発生部位によっては、気道閉塞、視力障害、哺乳障害、難聴、排尿排便困難などをきたす危険性もあり、こうした症例は緊急に対応が必要となります。また大きく隆起した病変は、潰瘍を形成し、出血したり2次感染を起こすこともあるため、注意が必要です。こうした症例のことを「Alarming hemangioma」と呼ぶこともあります。

多くの症例は、自然に退縮に向かうので、通常はwait-and-see policyで良いのですが、こうした機能障害や合併症、整容面で問題となる症例に対しては、いかに早く治療を進めることができるかがポイントであると考えます。

通常、このような場合には、これまで手術療法や、ステロイド、レーザーなど、様々な治療法が行われてきましたが、有効率は低く、合併症なども問題となります。その中で、心疾患に使用されているβ受容体拮抗薬である、プロプラノロールの有効性が2008年にフランスのグループから報告され、それ以後、多数の臨床研究によって有効性が確認されました。2014年には欧米で承認され、日本では2016年に薬事承認、販売となりました。血管腫・血管奇形ガイドライン2013年版では、プロプラノロールはまだそれほどエビデンスレベルの高い文献がなかったため、推奨グレードC1でしたが、ガイドライン2016では、「慎重な観察の下に投与されるのであれば、プロプラノロール内服療法は乳児血管腫に対して、第1選択となる可能性のある薬剤である」ということで、推奨度の強さは1、エビデンスもAとなっています。

プロプラノロール：作用機序

プロプラノロールの作用機序としては、まだ完全にはわかっていませんが、初期はNO産生抑制

Vascular tumors	
Benign vascular tumors	
Infantile hemangioma (乳児血管腫) / Hemangioma of infancy	
Congenital hemangioma	
Rapidly involuting (RICH)	
Non-involuting (NICH)	
Partially involuting (PICH)	
Tufted angioma	
Spindle-cell hemangioma	
Epithelioid hemangioma	
Pyogenic granuloma (aka lobular capillary hemangioma)	
Others	
Locally aggressive or borderline vascular tumors	
Kaposiform hemangioendothelioma	
Retiform hemangioendothelioma	
Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA), Dabska tumor	
Composite hemangioendothelioma	
Kaposi sarcoma	
Others	
Malignant vascular tumors	
Angiosarcoma, Epithelioid hemangioendothelioma	
Others	

乳児血管腫 (Infantile Hemangioma: IH)

【疾患概念】

Glucose transporter-1 (GLUT-1) 陽性の毛細血管内皮細胞が増殖した良性腫瘍
生後2週頃に病変が顕在化し、増殖期、消退期、消失期がある

【疫学】

乳児期で最も頻度の高い腫瘍 女児(3-4倍)、早産、低出生体重児に多い
発症頻度人種差がある(白人 2-12% > 日本人 0.8-1.7%)
家族歴が1親等に存在する場合、発生リスクが2倍

・単発 80% 多発性 20%

・発生部位: 頭頸部 60% 体幹 25% 四肢 15%

【原因】

いまだ不明

(説)・中胚葉系前駆細胞の分化異常

・胎盤由来の細胞の塞栓

・血管内皮増殖関連因子の遺伝子異常

による血管収縮作用が働き、増殖期に於いては VEGF などの pro-angiogenic growth factor シグナルの発現調節による増殖の停止機序が、また長期的な奏効機序としては血管内皮細胞の apoptosis を誘導することが想定されております。

使用方法は体重あたり 3mg を 2 回に分けて投与しますが、3mg ではなくても 1~2mg でも有効性を認めたという報告があるため、安全性などを考慮し、主治医の先生の判断で調整をされると良いかと思えます。私たちの使用経験からは、投与後数日で、赤い部分がピンク色に変化し、緊満感が取れ、皸が出演します。治療開始時は約 1 週間入院しますが、1 週間後の退院時には何らかの効果が見えていることが多いです。その後は外来通院となりますが、経時的に徐々に縮小していきます。私たちの経験では、3 カ月で約 50%、6 カ月で 80% 程度まで縮小していました。通常は増殖期に使用し、退縮期に入ったら 1 日 1 回に漸減し、リバウンドがなければ中止することが多いです。一般的に退縮期に入る 1 歳前後まで使用することとなりますが、あくまでも症例に応じてご使用頂ければと思います。



プロプラノロール：安全性

安全性に関しては、多くの研究で軽症の有害事象がみられるとされていますが、少数例に看過できない重篤な有害事象の発生が報告されておりますので、注意が必要です。主治医の先生は、乳児の特性から起こり得る副作用や対処法を十分理解し、治療前に、ご家族に副作用の予防策や注意点、中断すべきタイミングを十分に説明することが重要であると考えます。

治療中の有害自称について、2013 年のレビューにおいて、39 の研究の 1,189 例について、まとめられています。睡眠障害、末梢のチアノーゼ、低血圧、徐脈、低血糖、喘鳴などの呼吸障害、下痢などの消化器障害、精神障害などがあります。有害事象を理由に治療中断した症例は 21 例で、喘鳴、細気管支炎、息止め発作などの呼吸器症状が 7 例と最も多く、睡眠障害 6 例、低血糖、症候性徐脈などの心血管障害 5 例、眠気 3 例、低血糖 1 例でした。有害事象の頻度は数% 程度ですが、体重あたり 1mg の群と 3mg の群では発生頻度に差がなかったと報告されています。

レビュー文献内の副作用、合併症			
合併症	起こった数/ その論文の患者総数	報告されている 論文中の頻度 (%)	レビューした 85論文中の頻度 (%)
無症候性低血圧	33 / 228	14.5	2.8
症候性低血圧	3 / 46	6.5	0.3
呼吸器症状 (気管支収縮、 気管支炎、喘鳴)	16 / 201	8.0	1.4
低血糖	10 / 88	11.4	0.9
無症候性徐脈	11 / 126	8.7	0.9
症候性徐脈	1 / 2	50	0.1
不眠、悪夢	44 / 326	13.5	3.7
眠気	26 / 220	11.8	2.2
末梢冷感	20 / 225	8.9	1.7
下痢	9 / 53	17.0	0.8
胃食道反応、症状	8 / 133	6.0	0.7

プロプラノロールの注意すべき重篤な副作用としては、低血糖や循環器系の徐脈と血圧低下、

心不全など、呼吸器系の気管支攣縮、喘鳴、気道感染などが挙げられます。低血糖については、プロプラノロールによって低血糖を補正する正常な内因性カテコラミンの反応を抑制するとされているためですが、頻脈、動悸、発汗などの低血糖徴候も押さえてしまうといわれています。もともと乳児期は相対的に脳が大きく、グルコースの要求量も高いだけでなく、体内で貯蔵されている糖が少ないため、低血糖に陥りやすいといわれています。これまでも、症候性低血糖や痙攣発作が、少数であるが報告されていますが、決して高容量ではなく、発症時期にばらつきがあり、治療開始から長期間経過している症例もみられます。発症要因としては長期の絶食や経口摂取不良、感染症などの合併、コルチコステロイドの併用、過量投与などの誤用が考えられます。そのため、推奨される対策としては、まず何らかの原因で哺乳できない、もしくは嘔吐している患者では使用しないことが1つです。ウイルス性腸炎の罹患などにも注意してください。またコルチコステロイドの併用はしないことや過量投与にならないように家族に伝えます。特に体重増加時に増量する場合は間違いやすいので、家族に投与量をきちんと確認してもらったり、服用記録などをつけて頂くのが良いかもしれません。

また投与後に徐脈または血圧低下を生じる可能性があります。治療前の評価として、既往歴、家族歴の聴取と診察、心電図検査が推奨されます。添付文書に記載されている、禁忌症例に当たらないかなどを確認し、必要があれば、専門医にコンサルトすることや、リスクがあると考えられる症例は少量で開始することも必要です。また投与後のモニタリングも推奨され、治療開始時、または増量後、1～2時間後の心拍数と血圧を測定してください。問題がなければ治療を継続し、明らかな徐脈または血圧低下が起こった場合は、直ちに治療を中止してください。基本的には外来治療であるため、家族に注意すべき臨床症状について十分、説明をしなければなりません。

プロプラノロールは β_2 遮断作用によって気管支収縮を起こすため、気管支喘息患者には禁忌です。また気管支喘息の疑いがあると言われたことがある症例の使用にも注意が必要です。乳児期の気管支喘息は多くありませんが、感染症をきっかけに喘鳴など喘息発作を起こすことがよくあります。使用中に、喘息発作と考えられる呼吸困難、喘鳴などの症状を生じた場合や、喘鳴を伴う下気道感染が生じた場合は早期に治療を中断し、適切な治療を行ってください。症状改善後は再開可能な場合がほとんどですが、再発には注意してください。また併用できない薬剤などもあるため、患者が他病院へ受診した際などは、お薬手帳を提示することやプロプラノロールを内服していることを正しく伝えるよう指導してください。

まとめ

乳児血管腫、いちご状血管腫に対する新しい治療法として、プロプラノロール療法が第一選択薬となりました。非常に有効性が高く、特に腫瘍型や機能障害などのリスクがある症例では、早期に治療介入することが推奨されます。しかし、通常の症例は自然に退縮するため、治療適応を考慮し、適切な使用を心がけてください。また副作用も軽症のものが多いですが、低血糖など重

篤な後遺症を残す可能性があるものもわずかにありますので、主治医が理解するとともに、患者への指導を十分に行って頂きたいと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>