

プロプラノロールで治療した乳児血管腫の13例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 南雲, 薫子, 平澤, 恭子, 石黒, 久美子, 衛藤, 薫, 立川, 恵美子, 永田, 智 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032033

プロプラノロールで治療した乳児血管腫の13例

東京女子医科大学小児科

ナグモ	カオルコ	ヒラサワ	キョウコ	イシグロク	ミコ
南雲	薫子	・平澤	恭子	・石黒久美子	
エトウ	カオル	タチカワ	エミコ	ナガタ	サトル
衛藤	薫	・立川恵美子	・永田	智	

Propranolol Therapy in Infantile Hemangioma: Summary of Our Cases

Kaoruko NAGUMO, Kyoko HIRASAWA, Kumiko ISHIGURO,

Kaoru ETO, Emiko TACHIKAWA and Satoru NAGATA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

Propranolol was introduced as a treatment for infantile hemangiomas (IH). We report a summary of 13 cases of IH treated with propranolol and discuss its effectiveness. In our series, propranolol therapy was initiated at the mean age of 4.1 months (1-8 months), and the mean therapy duration was 15 months (9-20 months). All patients showed good clinical response. Only one patient experienced asymptomatic hypoglycemia as the side effect of the drug. To avoid the side effect, the dose was increased slowly, with a feeding interval of 3 or 4 hours. Under these conditions, hypoglycemia did not recur, which enabled treatment continuation. Propranolol conferred a risk of bronchial constriction that lead to wheezy bronchitis. One patient had wheezy respiration when he contracted a viral infection, during which time he stopped taking propranolol and resumed the treatment after 1 week. She showed no deterioration of bronchial symptoms and could complete the therapy.

Adverse events such as hypoglycemia or low blood pressure might lead to a serious condition; thus, during therapy initiation, hospitalization and careful monitoring are needed. During home care after the initial hospitalization, frequent feeding and careful observation should be recommended with the medical staff's advice. With these considerations about adverse effects, propranolol therapy seems safe, effective, and easy, and should be the first-line therapeutic option.

Key Words: infantile hemangioma, propranolol, hypoglycemia

緒 言

乳児血管腫は、本邦では新生児の1.7%¹⁾にみられる頻度が高い腫瘍であり、その所見から、いちご状血管腫と呼ばれている。血管形成の前駆因子である血管内皮増殖因子(VEGF)や線維芽細胞増殖因子(bFGF)が増殖に関与していると考えられている²⁾。多くは自然退縮するが、機能障害の危険性、潰瘍化、整容的問題がある場合は積極的な治療介入が必要と

なる。欧米で使われてきたプロプラノロールの内服療法が2016年に本邦でも承認され、乳児血管腫の第一選択となってきた。一方でこれらの血管腫では自然退縮もあることから治療の適応に迷うことも少なくない。また本薬剤の対象が乳児であり、低血糖などの副作用に十分配慮することが求められており、安全な治療の継続に対しては様々な検討課題がある。そこで、当科で施行した乳児血管腫13例のプロ

✉: 南雲薫子 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学病院小児科

E-mail: motoe.kaoruko@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.88.4_99

Copyright © 2018 Society of Tokyo Women's Medical University

プロプラノロール治療について、本治療の実施月齢と効果、低血糖などの副作用の出現時期などをまとめ、乳児血管腫に対するプロプラノロール治療におけるリスクや家族に指導しておくべき注意点などについて再検討した。

対象および方法

2012年12月より2018年1月までに東京女子医科大学病院：形成外科、および、小児科を受診し、乳児血管腫を認め、機能障害の危険性、整容的問題、潰瘍化、出血のリスクがあり、治療を急いだ方がよいと形成外科医および小児科医が判断した症例を対象とした。当初はプロプラノロール製剤として適応外使用の申請をうけてインデラル®（維持量2.0 mg/kg/日）を、2016年に本剤の単純性血管腫に対する使用が保険承認された後はヘマンジオルシロップ®（維持量3.0 mg/kg/日）を使用し、内服療法を行った。治療開始前に不整脈や心不全などが無いことを確認するために胸部X線検査、心電図検査、心エコー検査を施行した。また、深部の血管腫の存在が疑われる例では頭部MRI検査や腹部超音波検査を行った。投与方法としては、保険承認前は、Sansらの方法³⁾に準じて、0.5 mg/kg/日分3で内服を開始し、1.0 mg/kg/日、1.5 mg/kg/日、2.0 mg/kg/日と2日ごとに増量した。保険承認後はヘマンジオルシロップ®の添付文書に準じて投与を行った。全例治療導入時はプロプラノロールの副作用である徐脈、低血圧、低血糖を評価するために入院管理とし、投与開始後24時間は心拍、経皮的酸素（SpO₂）モニターを装着し、内服前の血圧、脈拍、血糖測定を行い副作用がないことを確認し以後は在宅で治療を継続した。2018年5月当院病院倫理委員会の承認（承認番号180508）を得た。

結 果

(Table 1) 症例の投与開始時の年齢は月齢1~8か月、9例が男児、4例が女児だった。血管腫の治療適応となった血管腫の部位は頭部8例(60%)、体幹部3例(23%)、四肢2例(15%)であった。投与期間は9~20か月だった。4例にレーザー療法を、1例にステロイド内服を併用した。投与期間は乳児血管腫の増殖期が終了する1歳過ぎごろまで投与継続し、経過を確認しながら主治医である形成外科医、または小児科医の判断で終了した。プロプラノロール投与の終了方法として、多くの症例は漸減中止し、早期に血管腫の退縮を認めたため漸減せずに中止した症例もあったが、どちらも終了後の増悪、再発は

認めなかった。対照群を置いていないが、増殖期にかかわらず治療開始後数日から血管腫の縮小を認めた。本症例は自然退縮する疾患ではあるが本治療によって早期から効果を認め、特に潰瘍形成している例や視覚遮蔽や気道閉塞が懸念されている例に対し合併症予防として効果的だった。副作用によって中止した症例は認めなかった。プロプラノロール治療開始当初はステロイド内服やレーザー治療を併用した症例もあったが、近年はプロプラノロールの内服療法単独でも良好な治療効果をあげている。

プロプラノロールの副作用として、1例のみ低血糖を認めた。入院期間は、症例1と症例12で長期になった以外は、7~9日であった(中央値8日)。症例1では、眼帯による遮蔽による視力低下のリスク回避のため、治療効果を急ぎ、ステロイドを併用したことや気道病変検索も行ったこと、症例12では治療初期に低血糖があり増量を慎重に行ったことにより、それぞれより長期の入院を要した。低血糖の症例は、プロプラノロールを1.0 mg/kg/日で開始した2日後に低血糖(39 mg/dL)を認めた。プロプラノロール内服より11時間後で、前回哺乳より4時間後だった。軽度の発汗を認めたがそれ以外の明らかな低血糖症状はなく、哺乳することで血糖値は速やかに回復した。プロプラノロールを一旦0.5 mg/kg/日へ減量し低血糖を認めないことを確認して2日ごとに1.0 mg/kg/日、2.0 mg/kg/日と増量した。一旦退院し、再入院して前回増量から8日後に3.0 mg/kg/日へ増量した。その結果、低血糖や他の副作用がないことが確認でき、退院し在宅治療継続とした。現在も外来で経過観察を行っているが低血糖による発達の遅れや、低血糖の再発は認めていない。その他入院中に問題となる副作用を呈した症例はなかった。全例に退院時まで血管腫の大きさの縮小、色調の変化軽減、潰瘍の改善といった臨床効果を認めた(Fig. 1)。

1例のみ(症例6)に感染に伴い軽度の喘鳴が出現し、喘鳴に対する本剤の影響を考慮し、1週間投与を中止したが、投与再開後も喘鳴の再発は認めなかった。その他には在宅での継続治療で服薬を中止するような重大な副作用はなかった。

考 察

乳児血管腫の多くは自然退縮するが、治療介入を必要とするものもあり、早期治療を行うことで合併症を防ぐことができる。従来から、乳児血管腫の治療としては外科的切除、薬物療法(ステロイド、ピ

Table 1 Thirteen cases of infantile hemangioma treated with propranolol

	Location	Size (cm)	Therapeutic indication	Initiation age (month)	Age at therapy completion (month)	Duration of therapy (month)	Maintenance dose (mg/kg)	Adverse effect(s)	Duration of hospitalization (day)	Last examination (month)
1	Face	Not noted	Risk of covered eye	1	14	13	1	-	26	Slightly erythematous (28)
2	Face (eye)	1×1	Risk of covered eye	3	24	19	2	-	7	Slightly erythematous (12)
3	Face (ear)	4×4	Ulceration	2	23	19	2	-	8	Slightly erythematous (36)
4	Neck	5×4	Disfigurement	5	23	16	2	-	9	Persistent stretching of skin (20)
5	Back	5×8	Ulceration	7	23	13	2	-	7	Erythema 5×7 cm (24)
6	Face (eye)	1×2	Risk of covered eye	4	24	20	3	Wheezing	7	Disappearance of elevation (12)
7	Arm	Around elbow and wrist	Disfigurement	2	Still in treatment	-	3	-	8	Disappearance of elevation (16)
8	Face, Abdomen	1×2, 1×0.5	Disfigurement	6	Still in treatment	-	3	-	8	Disappearance of elevation, Erythema (16)
9	Neck to Chest	8×4	Disfigurement	3	12	9	3	-	9	Slightly erythematous (14)
10	Knee	5×6	Functional disorder	5	Still in treatment	-	3	-	8	Disappearance of elevation (7)
11	Shoulder	6×5×3	Bleeding tendency	8	Still in treatment	-	3	-	9	Decreased volume (9)
12	Face (nose)	4×4	Risk of airway obstruction	4	Still in treatment	-	3	Hypoglycemia	16	Decreased volume (4)
13	Body	3×2	Ulceration	4	Still in treatment	-	3	-	9	No ulceration (5)

Case 1 ~ 7: Inderal[®], Case 8 ~ 13: Hemangirol[®] Syrup for Pediatric.

Decreased volume: The size or elevation decrease to 10% compared to the initiation of therapy.

ンクリスチンなど), 放射線療法, 塞栓療法などがあるが, 侵襲性が強いことや, 副作用のため敬遠されることが多かった。それに比して, 副作用が軽微であるプロプラノロールが第一選択となっていった。

プロプラノロールは非選択性のβ-ブロッカーであり, 循環器疾患では小児でも頻用され, 使用の安全性が確立されているといえる。血管腫に対する投与としては, 2008年に米国で血管腫を合併した心疾患児に対して心疾患の治療のために本剤を投与したところ, 偶然合併していた血管腫が消えたというのが最初の報告である⁴⁾。以降, 本剤の血管腫への効果が注目され, 相次いで使用報告がされるようになり, 血管腫に対する本薬剤の有効性が確立し, 2014年に

欧米を中心に保険承認された。その作用機序に関しては増殖期の血管腫に対して, ①血管内皮細胞のβ2作用性の受容体を直接阻害して血管収縮を起こす, ②増殖期に発現の増加する血管形成の前駆因子であるbFGFやVEGFを抑制する, ③血管内皮細胞のアポトーシスを誘導する, と考えられている。

一般的に血管腫は頭部60%, 体幹部25%, 四肢15%とされており, 今回我々の症例の治療適応となった部位と同様の分布であった。治療適応については頭部では整容面, 機能障害を考慮, 体幹部は潰瘍形成や易出血性などが懸念された症例が多かった。治療開始早期より効果を認めるため, 特に潰瘍のある症例や視覚遮蔽や気道閉塞などの機能障害が

(Left)



(Right)

**Fig. 1** Case 3

Left: Before the therapy (2 months old).

Right: Just after finishing the therapy (23 months old).

Parents gave consent to the use of these pictures.

懸念される症例では診断後早期に治療開始するべきだと考えた。

一般的な副作用として、低血糖、低血圧、徐脈、呼吸障害などが挙げられており、家族への指導パンフレットでも空腹時に投与しないことや、体調不良時は投与を中止すること、低血糖症状や低血圧症状、呼吸困難が出現したときは医師に相談するといった注意が与えられている。自験例で副作用を認めたのは、前述の低血糖を呈した1症例のみであった。低血糖については2013年のレビューで85検討1,175症例についてまとめているが、10例(0.8%)に低血糖が見られ、嘔吐などの経口摂取不良時や長時間哺乳をしなかった症例が多かったとされている⁵⁾。自験例では、低血糖が起きた時間は、生理的にも血糖が低くなり始める時間帯でもあった。嘔吐の合併や感冒症状など、一般的な低血糖の誘因となるファクターも認めなかった。本例のようにリスク因子がなくても低血糖を起こす可能性があることから、症状がわかりにくい乳児にあっては、低血糖により重大な脳障害を引き起こすことを再認識する必要があると思われた。本例では、その後も血糖を測定しながら注意深い観察下で緩徐にプロプラノロールを増量したところ、低血糖の再発を認めずに維持量まで増量できた。哺乳時間を4時間以上あげないこと、体調不良時はプロプラノロールの内服を中止すること

を指導し、低血糖症状とはどのようなものであるかについての説明も十分行い退院後、低血糖は起こしていないことを確認した。2017年の血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン⁶⁾では、低血糖を予防するためにプロプラノロール投与中は生後4か月までは少なくとも5時間毎、生後4か月以降は少なくとも6~8時間毎に哺乳することを家族に指導するように記載されているが、本例は生後4か月で前回哺乳より4時間で起きており哺乳間隔については4時間まではあげないようにと指導した。血圧低下や徐脈の副作用は初回の内服や増量の際に起こりやすいが、低血糖の出現時期は様々で、治療開始より10日~8か月と幅広く報告されている⁴⁾が、本症例のように治療早期の無症候性低血糖例があることより、治療開始時の入院管理は必須と考えられる。導入時の入院管理では、今回の検討からは、ヘマンジオルシロップ[®]の添付文書通りに1日1.0 mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1.0 mg/kgずつ増量し、1日3.0 mg/kgの維持量まで増量させるのは、前後の経過観察期間も含めると副作用がなくとも7~9日程度が必要であった。家族の負担を考えると短い入院期間が望ましいが、頻度は少なくとも副作用の報告はあり、重症化や後遺症を引き起こすリスクがあることを考慮すると十分に注意して導入を行うべきである。一方、7~9日間という入院期間

中でも血管腫の緊満感の軽減，サイズの減少，褪色傾向などを認めるため家族の満足度は高く，治療に対するコンプライアンスは良好であった。

服用についてはプロプラノロール製剤に比して，ヘマンジオルシロップ®は飲みやすく，実際，退院後の家庭での服用にもアドヒアランスの問題はなく，長期投与は可能であった。

一方，本剤のようなβ-ブロッカーは気道過敏性を増加させるリスクが懸念される。乳児期には風邪などの罹患時に喘息様の病態を来すことは少なくなく，本剤によって喘息様の病態の悪化が懸念される。自験例でも前述したように喘鳴出現時に1週間休薬した症例があった。このようなときの服用中止期間や再開時期の目安については今後も検討が必要と思われる。

乳児血管腫におけるプロプラノロール治療に関してはさらなる症例と検討が必要であり，今後項目を増やして倫理申請を行い実施する予定とした。

結 論

プロプラノロールによる乳児血管腫の治療においては，副作用の頻度は低かったが，乳児の低血糖など症状からはわかりにくい副作用の可能性もあり，導入時は入院管理など慎重な経過観察と家族指導が必要である。しかし，特に潰瘍形成している症例や視覚遮蔽や気道閉塞を懸念する症例などの合併症予防に対する有効性は高かった。副作用に注意しながら，

合併症を懸念する症例に対し今後積極的に初期に試みられるべき治療である。

本発表は製薬会社などより資金提供を受けたものではなく，患児に対してベストな治療法ということで，適応外使用審査委員会等の承認を得て治療を行った成果を示したものであり，開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Hidano A, Purwoko R, Jitsukawa K et al:** Statistical survey of skin changes in Japanese neonates. *Pediatr Dermatol* **3**: 140-144, 1986
- 2) **Storch CH, Hoeger PH:** Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *BJ Dermatol* **163**: 269-274, 2010
- 3) **Sans V, de la Roque ED, Berge J et al:** Propranolol for severe infantile, hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* **124** (3): e423-e431, 2009
- 4) **Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al:** Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* **358**: 2649-2651, 2008
- 5) **Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL et al:** Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* **131**: 128-140, 2013
- 6) 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班：血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン2017 第2版. <http://www.marianna-u.ac.jp/va/files/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%202017.pdf#view=FitV> (参照2018年5月)