

マルホ皮膚科セミナー

2016年12月15日放送

「第115回日本皮膚科学会総会 ⑨ 教育講演24-2

「莓状血管腫（乳児血管腫）に対するプロプラノロール療法」

広島大学病院 皮膚科
助教 河合 幹雄

はじめに

莓状血管腫は、近年、乳児血管腫(infantile hemangioma、以下 IH)と呼ばれる乳児に好発する疾患です。早産、低出生体重児、女児に多く、日本人では1.7%の小児に発症するとされます。

IHは血管内皮細胞由来の良性腫瘍で、血管内皮細胞の腫瘍性増殖とアポトーシスによる消褪を特徴とします。IHの多くは5~6歳頃には自然退縮するため、以前もそして現在も、しばしば wait and see で様子観察されています。しかし、整容面から治療を行った方がよい症例や、機能面から急いで治療を行うべき症例も散見されます。こういった場合、これまでレーザーやステロイドの局注が行われてきましたが、それらの治療では不十分な症例もあります。

海外で IH の患児に、プロプラノロールが著効したことが 2008 年に論文報告されて以降、本邦でも IH にプロプラノロールが有効である症例が、多数報告されるようになりました。そこで本講演では、IH の臨床症状、経過に触れた上で、プロプラノロール療法の適応、使用方法について述べたいと思います。

皮疹の性状

まず皮疹の性状ですが、局面型と腫瘤型に大きく分けられます。前者の病変の主座は真皮上層であるのに対して、後者は真皮～皮下脂肪織の深い所にまで病変は存在しま

す。後者の中でも真皮内病変がわずかで、病変が主に脂肪織にあるものは皮下型と呼ばれます。局面型は野いちご状の外観を示すことが多く、紅斑もしくは紅色局面を呈します。腫瘤型は種々の程度の隆起を伴いますが、皮表の紅斑は病変の深さによってさまざまです。

臨床経過

続いて臨床経過ですが、IHは、通常生下時には存在しません。発生期は生後2～4週間とされます。その後、増殖期となり、急速に増大し1歳過ぎに極大となります。その後消退期に入り2～5歳頃までに徐々に大きさは縮小し、色調も退色していきます。その後は消失期となり、表面は萎縮性瘢痕となって、皮下は脂肪に置き換わっていきます。

鑑別疾患

このようにIHは特徴的な臨床経過をたどりますが、鑑別疾患として先天性血管腫と種々の血管奇形が挙げられます。これらには、プロプラノロールは効果がないため、正しい診断、鑑別が大切です。

先天性血管腫は退縮傾向の違いによりRICH、PICH、NICHの3つに分類される血管腫です。胎児期に増殖したと考えられる病変が出生時より存在する点が、IHと異なります。

血管奇形の中では、毛細血管奇形が局面型のIHと、静脈奇形、リンパ管奇形、動静脈奇形などが腫瘤型のIHと鑑別が必要となります。血管奇形とは、生下時より存在する点や視診、超音波検査、MRIなどで鑑別します。病理組織では、GLUT-1



図1
a: 2か月女児、投与前
b: 1歳時、投与10か月
c: 2歳時、投与1年10か月

a | b | c



図2
a: 2か月女児、投与前
b: 1歳時、投与8か月
c: 1歳7か月時、中止後5か月

a | b | c



図3
a: 4か月女児、投与前
b: 7か月時、投与8か月
c: 1歳6か月時、投与1年2か月

a | b | c

が陰性である点も陽性の IH との鑑別になります。

プロプラノロールの作用機序

2008 年の、IH に対するプロプラノロールの効果の報告以降、多くの報告がなされています。プラセボや内服ステロイドとの比較試験でも有意に有効と報告され、現在、海外においては、有効性および安全性から、標準治療とみなされています。

プロプラノロールの作用機序は、血管内皮細胞に発現する β_2 受容体の遮断を介した作用と考えられ、時期により異なるとされています。早期には血管内の NO 合成と放出抑制による血管の収縮が起こります。中間期には VEGF、basic FGF などの血管新生因子が抑制され、長期には血管内皮細胞のアポトーシスを誘導するとされます。

治療の対象

治療の対象ですが、機能障害や生命の危険が懸念される場合には、強く勧められます。気道や声門、鼻孔に生じた IH は呼吸困難が、眼瞼や眼窩内に生じると視力障害が起こり得ます。耳周囲、口周囲に生じた場合も難聴や開口障害を起こすことがあります。肝臓などの内臓に生じて、血小板減少や高拍出性心不全を起こすこともあり、その場合も治療対象となります。

巨大な IH も、心不全による哺乳困難、体重増加不良をきたすことがあり、また、顔面や被髪頭部の広範な IH も、退縮後の瘢痕、脱毛等の整容的な問題が生じることがあり、早期治療が必要となります。

潰瘍を伴う症例では、出血や痛みを生じるため、口周囲では哺乳困難を、外陰部では排尿、排便困難を生じ得るため各々適応となります。

逆に、退縮した後の瘢痕が目立たないと予測される部位や大きさの IH では、治療対象になりません。ただし、急に増大する場合にはプロプラノロールの使用を考慮すべきと思われます。

投与方法

投与は、増殖期間に開始されることが推奨されます。増殖期以降の開始でも有効とされますが、腫瘍の縮小は緩やかとなります。腫瘍の大きさや色調によっては、プロプラノロールの投与を考慮してもよいでしょう。

表 プロプラノロール療法の適応

<プロプラノロール療法が推奨される乳児血管腫>	
1. 生命にかかわったり機能障害が懸念される場合	
・声門部や気道に生じた場合(気道閉塞)	
・眼瞼・眼窩内に生じた場合(視覚障害)	
・内臓(肝臓など)に生じた場合(血小板減少、うっ血性心不全)	
2. 潰瘍を形成している場合(疼痛、哺乳障害)	
3. 顔面の広範な病変の場合	
4. 増殖が急激な場合	
<プロプラノロール療法が必要なことがある乳児血管腫>	
1. 腫瘍型	
2. 露出部にある場合	
<経過観察でよい乳児血管腫>	
1. 瘢痕が残っても気にならない部位の局面型乳児血管腫	
2. 瘢痕が残っても気にならない大きさの乳児血管腫	
3. 明らかに消褪期に移行した乳児血管腫	

プロプラノロールはβブロッカーであり、投与前検査として、心拍数、心音聴診、血圧測定、心電図は必要です。βブロッカーは気管支収縮や低血糖を起こしたりするため、気管支喘息の既往の問診や、血糖値の測定も必要です。

生命にかかわる重篤な合併症を伴う場合には入院治療が必要ですが、それ以外は外来治療で可能です。ただし、患児のバイタルサインや全身状態の管理には、小児科医の診察をお願いする方が無難と思われま

す。当院では1日あたり0.25mg/kg、分3で投与を開始し、2日ごとに0.25mg/kgずつ漸増しています。腫瘍の増殖抑制の程度や副作用をみながら、1日あたり1~3mg/kgで維持量とし、多くの症例では2mg/kgで治療を行っています。受診時には血圧を測定しています。

維持期間は、増殖期の終わる1歳~1歳半頃までが適切な投与期間といえます。生後9ヵ月以内の中止例、深部病変例、女児例では再発が多いとされるため、症例に応じて適宜内服を延長したいところです。当院では再発をできるだけ防ぐため、腫瘍の大きさや色調を見て、1歳~1歳半頃まで維持量とします。中止時は投与量を緩徐に減量していく方針としており、1~2ヵ月おきに投与量を漸減し3~6ヵ月かけて中止しています。

副作用として、睡眠障害、肢端チアノーゼがときにみられます。重篤な副作用としては、徐脈、低血圧、低血糖、気管支喘息があります。徐脈、低血圧では哺乳不良、多呼吸、呼吸困難、冷や汗、浮腫、四肢冷感などが、低血糖では冷や汗、動悸、意識レベルの低下などの症状がみられることがあります。特に低血糖は永続的な中枢神経障害を起こしうるので、注意が必要です。したがってこれらの症状は保護者へあらかじめ伝えておくのがよいと思われま

おわりに

最後になりますが、今年9月には、プロプラノロールがヘマンジオルシロップとして国内で販売開始となり、さまざまな施設での使用例が急速に増えるものと思われま

す。しかし、診断、プロプラノロール療法の適応、副作用のモニター、適切な内服方法、内服期間など、丁寧に診察し、投薬すべきと思われま

す。またプロプラノロールが有効であっても、整容面から修正手術が必要な場合もあり、長期間の注意深いフォローアップが欠かせません。

症例 1

2 ヶ月、女児。上口唇の腫瘤型の IH (図 1a)。表面に潰瘍を形成している。プロプラノロール内服を 0.25mg/kg/日で開始し、2.0mg/kg/日を維持量とした。1 歳時ではまだ表面の紅斑、隆起は残存するが (図 1b)、2 歳時には色調も目立たなくなり、平坦化してきている (図 1c)。内服は 2 歳 4 ヶ月で漸減を開始し、2 歳 6 ヶ月で中止し増悪はない。

症例 2

2 ヶ月、女児。左頬部の局面型の IH (図 2a)。顔面の広範囲の IH であり、下眼瞼に存在し視力障害が懸念されたため、プロプラノロールの内服を開始した。2.0mg/kg/日を維持量とした。1 歳時には色調、隆起とも改善し (図 2b)、1 歳 1 ヶ月で漸減開始し、1 歳 2 ヶ月で中止した。1 歳 7 ヶ月時には紅斑はわずかとなっている (図 2c)。

症例 3

4 ヶ月、女児。右耳下部の腫瘤型 IH で痂皮も伴っている (図 3a)。プロプラノロールの内服を開始し、2.0mg/kg/日を維持量とした。7 ヶ月時には色調、腫瘤とも改善し (図 3b)、1 歳 6 ヶ月時には紅斑はほぼ消失し、腫瘤も平坦化している (図 3c)。内服は 1 歳 7 ヶ月で漸減を開始し、1 歳 11 ヶ月で中止した。以降増悪はない。