

マルホ皮膚科セミナー

2022年4月4日放送

「第45回日本小児皮膚科学会 ③

シンポジウム2 血管腫の最新治療とそのタイミング」

和歌山県立医科大学 皮膚科
教授 神人 正寿

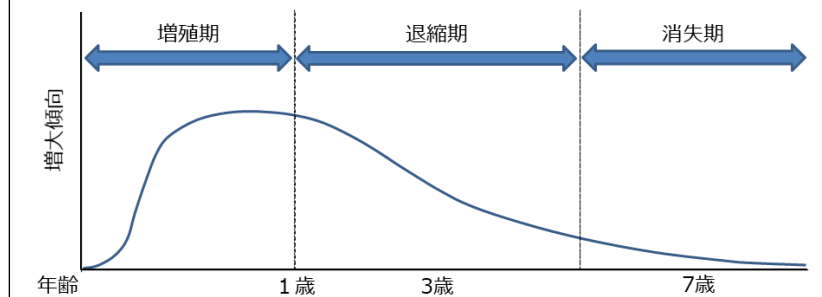
はじめに

最初に、乳児血管腫の、他の血管病変と違う非常に特徴的な臨床像として、増殖期、退縮期、消失期の3つの経過をたどります。すなわち、出生時にはあまり目立たないのに生後1-2週間で顕在化して、数ヶ月間増大し、その後自然退縮傾向を示します。

ここで2点重要なこととして、増殖期では、特に生後1-2ヶ月ごろに急速に増大し、生後5か月までにピーク時の80%の大きさに達するとの報告があります。また、この病気の経過のカーブは最終的にはゼロにな

るように書かれがちですが、例えば隆起の強い病変は将来にわたって線維脂肪組織、瘢痕、皮膚萎縮、あるいは毛細血管拡張など後遺症を残すことがあるので、それが保護者にとっては「話が違う」というトラブルにつながってきたわけです。では、その後遺症はどのような頻度でおこるのでしょうか。文献により25%から93%と幅がありますが、いずれにせよ想像以上に多いことが指摘されています。

乳児血管腫の自然史



- ・生後1-2ヶ月頃に急速に増大し、生後5か月までにピーク時の80%の大きさに達する
- ・隆起の強い病変は線維脂肪組織、瘢痕、皮膚萎縮、あるいは毛細血管拡張など後遺症を残すことがある
- ・後遺症の頻度：25-93%程度

そこで、どのような症例に治療介入するかに関し、診療ガイドラインやヘマンジオルシロップ発売当初から使用されている適正使用ガイドでは、機能面の問題があればプロプラノロールを含めた治療介入の絶対適応、整容面の問題であれば相対適応となっています。機能面の問題も整容面の問題もなければ、適切な精神的なサポートとともに経過観察が基本となります。

一方、治療介入のタイミングについてはこれまで活発な議論がなされてまいりましたが、臨床現場でも意見が定まっていませんし、診療ガイドラインでも明記されていません。そういう中で、現在の議論のポイントをご紹介します。

まず、大前提としてできるだけ早期からの診断と治療適応の判断が重要になってきます。海外のデータだと、残念ながら診断される平均の月齢は生後4ヶ月で、これではもう病変が大きくなり過ぎています。一度ダメージを受けた組織を回復するのは難しいことが多いので、現在は生後1ヶ月までに診断とリスクの評価、というのが目標となっています。先ほどお話ししたように生後1から2か月程度は乳児血管腫が急増するリスクが高いので、そのカーブの前にいち早く診断とリスク評価をしますが、この時点ではどこまで大きくなるか全く予測できないわけで、頻回に再受診するよう保護者を指導し、腫瘍の増殖の状態を確認するのが望ましいと考えられます。あるいは、増殖傾向が強くなった場合は早めの受診をあらかじめ指示しておくことも効果的と考えます。

プロプラノロール開始のタイミング

そして、増殖を強力に抑制する作用があるプロプラノロールの投与タイミングについては、整容面と機能面で分けて考えるのがわかりやすいです。整容的には、腫瘍が皮膚に不可逆的な影響を与えるより早期に治療を開始することがベストです。これは、繰り返しになりますが大きくなりすぎた病変を消失させるのは当然難しいですし、たるみや瘢痕形成は不可逆的な変化となり得るので、実際、生後6ヶ月以内に投与した方が、excellent response、つまりほぼ消失するぐらいの著効する割合というのはやはり得られやすいわけです。治療介入するのであれば早いほど上記のような後遺症を残しにくい、という考え方はコンセンサスを得ていると考えます。よく保護者から、「しばらく待って小さくならなかったら治療するのはダメなんですか」と聞かれますが、これはやっぱりよくないと言わざるを得ません。そのため、整容的に問題になる部位では増殖傾向が

プロプラノロール投与をいつ開始したらいいのか？(整容面)

	Excellent response (90%以上の改善)
3ヶ月未満	25.0%
3-6ヶ月	50.0%
6-9ヶ月	15.9%
9ヶ月以上	9.1%

Pam N, et al. Dermatol Ther 2021

- ・大きくなりすぎた病変を消失させるのは難しい
- ・たるみや瘢痕形成を生じると不可逆的となる

→治療介入するなら不可逆的なダメージが生じる前に

整容的に問題になる部位では(早めの診断のうえで)増殖傾向が見られたら治療の相対適応として保護者の希望を確認しながら速やかに投与を開始する

見られたら治療の相対適応として保護者の希望を確認しながら速やかに投与を開始するのが現実的ですし、より強い希望と理解があれば増大する前の早めの投与も行っています。

一方、機能面については、生命や機能を脅かすうために、もっともっと投与を急ぎたいケースがあります。臨床試験の対象患者が生後5週間から5ヶ月が対象だったということで、欧米では出生後5週未満には適応外です。幸い、日本では出生後5週未満には慎重投与で適応外というわけではないため、それだけに逆に5週間まで待つかどうか悩むというケースもあると思います。そのような場合、エビデンスにはまだまだ乏しいですが、5週未満で投与された場合というのも少しずつデータが集まってきています。例えば El Hachem らの論文では、やむをえない事情で5週未満で投与されたケースで、副作用なく、一方で十分な有効性を認めています。機能面の問題などでどうしても必要という場合には、5週未満でも投与自体は可能だと思われます。ただその場合、欧米のガイドラインでは入院での導入とか少なめからの投与、あるいは慎重なモニタリングが推奨されており、これはおそらくコンセンサスを得ていると言っても良いと考えます。

プロプラノロール投与をいつ開始したらいいのか？(機能面)

欧米では出生後5週未満には適応外
日本では出生後5週未満には慎重投与

<機能面>
生命や機能を脅かすうために、投与を急ぎたいケースもある

	治癒/ほぼ治癒	有効性	副作用
5週未満(n=15)	33%	100%	なし
5ヶ月以降(n=328)	24%	90%	睡眠障害、過敏症、下痢

El Hachem et al. Italian Journal of Pediatrics 2017

→生後5週未満での投与の場合、入院での導入、少量からの投与開始、慎重なモニタリングが推奨される

Hoeger PH, et al. Eur J Pediatr 2015

レーザー治療開始のタイミング

次に、レーザー治療についてもそのタイミングに関して議論があります。色素レーザーは、血管の中にあるヘモグロビンに吸収されてそれが熱を持って周りの血管を破壊します。例えば、毛細血管奇形は乳児血管腫と違い、基本的に自然消退しないので、整容目的の治療としてレーザーや外科的切除ということになります。実際、毛細血管奇形に対するレーザー治療のタイミングは診療ガイドラインで取り上げられており、文献上、1歳未満ではレーザー治療の効果が高い可能性、乳幼児であるほど皮膚が薄くレーザーの深達性がよいこと、血管壁も幼若であること、レーザー照射後の治癒が良いことなどから、できるだけ早期に治療を開始することが提案されています。一方、乳児血管腫に対するレーザーについては、ガイドラインでは取り上げられていません。この背景として、そもそも乳児血管腫に対するレーザー治療については多くの議論があり、有効性に関するエビデンスが乏しいのに加えて、毛細血管奇形と異なり乳児血管腫は自然消退傾向があるのでよりレーザーのメリットが少なく、逆にレーザー治療による潰瘍化、出血、瘢痕、色素沈着などの可能性を増すのではないかと考えられており、アメリカの小児科学会のガイドラインでも、レーザーと外科的治療がまとめて moderate な推奨、ということになっています。た

だ、少なくとも自然消退やβブロッカー治療後に残った紅色斑や血管拡張には有用という記載があり、これは多くのコンセンサスを得た意見だと思えます。というわけで、レーザー治療についても、乳児血管腫でもおそらく早く開始した方が効果があるのかもしれませんが、内服治療との使い分けとかタイミング以前にその有効性についてまだ定見が得られていない、という状況です。

そこで最近注目されているのが併用療法です。内服とレーザーを同時に行うことで相乗効果が期待できると、治療期間を短縮することで副作用も軽減できないか、という戦略です。実際、大規模なメタ解析が行われていまして、内服単独、あるいはレーザー単独に比べて、併用療法は有意差を持って有効性が高いという結果です。ただ、ほとんどが同一国からの論文ということでバイアスは考慮する必要がありますし、単独療法に比べて増加した有害事象はみられないもの

の、明らかに減ってもいないように思いました。ということで、併用療法はもちろん有用だろうということ自体はコンセンサスが得られていると思えますが、まだ議論はあるのはどのような症例で併用した方がいいか、またいつから併用すべきなのか、ということで、まだこちらも定見は得られていません。

おわりに

最後に、take home message をまとめてみました。コンセンサスの得られている意見として、

✓ できれば生後1ヶ月の前に専門医への紹介、そして早く診断とリスク評価を

✓ 治療介入するなら不可逆的なダメージが生じる前に

✓ レーザー治療は残存病変には有用、などがありますが、いくつかの議論がまだ残っており、本邦からも診療ガイドラインの改訂などで発信していかなければと考えています。

プロプラノロール内服とレーザーの併用治療

メタ解析

(プロプラノロール内服単独 vs 併用)	(レーザー単独 vs 併用)
5論文 191症例	6論文 1142症例
5論文 575症例	6論文 284症例

→2つの解析で、単独療法よりも併用療法に有意な改善効果
単独療法に比べて有意に増加・減少した有害事象はない

(Chen X, Pediatric Surgery International 2020)

併用は有用であろう

→併用すべき症例は？
併用を開始すべき時期は？

はわかっていない

タイミングに関する Take home message

コンセンサスあり	コンセンサスなし
✓ できれば生後1ヶ月の前に専門医への紹介を→早く診断とリスク評価を	✓ 治療の選択：レーザーか内服か？
✓ 治療介入するなら不可逆的なダメージが生じる前に	✓ 生後5週未満にでも内服薬を投与すべき？
✓ 生後5週未満での投与の場合、入院での導入、少量からの投与開始、慎重なモニタリングが推奨される	✓ レーザーの有用性？
✓ レーザー治療は残存病変には有用	✓ 併用すべき症例は？ ✓ 併用を開始すべき時期は？