

小児科診療 UP-to-DATE

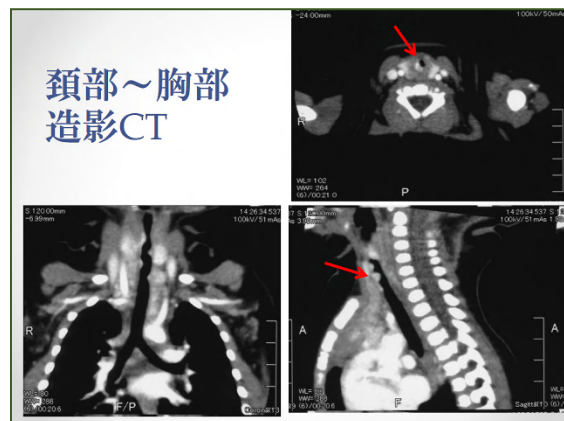
2014年11月26日放送

声門下血管腫に対するプロプラノロール治療

神奈川県立こども医療センター 総合診療科
医長 田上 幸治

小児科診療 up-to-date として本日は、声門下血管腫に対するプロプラノロール治療という演題をいただきました。症例数は少なく稀な疾患ではありますが、小児科医にとっては非常に重要で、臨床経過や治療についても示唆に富む内容ですので、お話しするのが楽しみです。本題である声門下血管腫の話の前に乳児血管腫についてお話ししたいと思います。乳児血管腫は乳児期の良性腫瘍で最も頻度が高い腫瘍です。出生後より存在し、生後半年から1年は増大を示し、その後しばらくは身体の成長に比例して増大するが、5歳から10歳までの間に縮小し自然消退するという経過をとります。皮膚の乳児血管腫の治療として、皮膚レーザー照射などの治療があります。病変周囲以外には影響しないため、他の病気などがあり、薬を使って治療している患者さまにも行うことができます。欠点としては照射をする際に痛みを伴うほか、皮膚の変色や、皮膚が縮むなどの副作用があります。また、皮膚の表面付近の乳児血管腫には効果がありますが、皮膚の奥の部分にあるものや、大きく盛り上がっているものに対しては効果が弱いことがあります。

乳児血管腫は全身のあらゆる部位に発症することがあります。もちろん気道にも発症することがあります。気管の声門下に発症する声門下血管腫は乳児期早期に重篤な気道閉塞症状を呈する稀な疾患です。多くは生後数週間から数か月後に気道閉塞症状が顕著となり、救命治療を必要とすることもあります。出生直後から生後数か月で吸気時喘鳴をきたし、陥没呼吸、呼吸困難、咳、チアノー



声門下血管腫

男女比 2:3 女児に多い
発症時期 出生直後 (30%)～生後6～8週頃
生後8～18カ月で増大その後退縮する。
半数以上が表面の血管腫の合併が認められる。
症状：吸気時喘鳴、咳、呼吸困難、嚥下障害、
犬吠様咳嗽、嘔声

ゼ、嚥下困難、嘔声あるいは摂食障害等の症状で発症します。当初、クループ症候群の診断で治療されることもあります。皮膚の乳児血管腫と異なり、自然退縮を待つことができない症例もあり、レーザー照射を行うこともできません。これまで各種の治療法が報告されてきましたが、ステロイド全身投与が第一選択となっていました。しかし、長期投与に伴う成長障害、高血圧、肥大型心筋症などの副作用がありました。

2008年、乳児血管腫の治療に革命的発見が起こります。心筋症の患児にプロプラノロールを使用したところ、併存していた顔面の乳児血管腫が偶然にも改善した症例です。この症例報告は2008年6月New England Journal Of Medicineに発表されました。このことを端緒に、乳児血管腫のプロプラノロールの有用性が明らかになっていきます。その後、乳児血管腫へのプロプラノロール治療が多数報告され、声門下血管腫の報告も散見されています。声門下血管腫に対するプロプラノロール治療の症例は2012年までに11の文献で20例の報告があり、発症年齢は生下時から5か月、女兒に多く(男女比2:18)、プロプラノロール治療開始時期は3週から22カ月でした。投与前の他の治療はステロイド全身投与15例、ステロイド局部注射6例、ビクリスチン投与3例、CO2レーザー4例、気管切開3例、外科切除2例で、一方最初からプロプラノロール単独治療は5例に行われていました。その効果は1症例で月齢5に再発悪化した症例がありましたが、全例で有効でありました。症状は24時間以内から1週間で改善し、内視鏡では1週間で70%気道狭窄から10%気道狭窄、80%気道狭窄から5%気道狭窄、3週間で50%気道狭窄から気道狭窄なし、1か月間で95%気道狭窄から5%気道狭窄等の報告がありました。副作用は全例で認められませんでした。プロプラノロールの効果は高く、気管切開や外科手術を回避でき、長期ステロイド投与による副作用も回避できました。プロプラノロール単独治療でも良好な経過を示しました。治療期間に関しては9例は治療継続中でありましたが、4か月から10か月間でした。

さて、プロプラノロールの作用機序についてですが、血管収縮、血管増生阻害、アポトーシス誘導の3つが想定されています。血管腫は内皮細胞を含む種々の細胞からなり、毛細血管内皮細胞は β_2 受容体を持ちます。自律神経とエピネフリンは血管の弾性を制御する働きをもち、エピネフリンは α_1 受容体や β_2 受容体に作用し血管を収縮、拡張させます。 β ブロッカーであるプロプラノロールはエピネフリンによる血管拡張を阻害し、内皮細胞の血管収縮に作用します。血管腫の成長期にはbasic fibroblast factor や vascular endothelial growth factor (VEGF) の2つの血管増殖促進因子の発現が高まります。 β ブロッカーはVEGFの発現を阻害し血管増殖を抑えるとされて

乳児血管腫とプロプラノロール

- 2008年心筋症の患児にプロプラノロール投与で併存していた顔面血管腫が偶然改善を認めたことで効果を発見された。

N Engl J Med 358(24):2649,2008

投与量：2-3mg/kg/day
 投与期間：血管腫増殖期間までの投与や腫瘍消退するまでの投与
 副作用：低血糖、血圧低下、徐脈、気管支痙攣、下痢など。

発症年齢	性別	開始年齢	治療期間	他の治療	経過
1か月	女	18か月	10か月	SS,JS,T	3週後に気管切開閉鎖
2か月	女	6か月	6か月	SS,JS	1週間で症状改善
1か月	女	2か月	6か月	SS,JS	1週間で症状改善
3か月	女	5か月	6か月	SSL	1週間で症状改善
1か月	女	4か月	5か月	SS,JS,R	1週間で症状改善
1か月	女	4か月	6か月	SS,LR	2日間で症状改善
2か月	女	22か月	4か月*	SS,JS,LVCR	6週後に症状改善
1か月	女	6か月	7か月	SS,LVCR,T	月齢15で気管切開閉鎖
1か月	女	8か月	10か月*	SS	24時間以内に症状改善
3週	男	3週	4か月	SS	24時間以内に症状改善
2か月	女	11か月	7か月*	SS,VCR	1週間で70%→10%気道狭窄
出生時	女	4か月	2か月*	SS	3週間で50%→0%気道狭窄
2か月	女	3か月	6か月*	なし	改善
5か月	女	5か月	3か月*	なし	1週間で80%→50%気道狭窄
2か月	女	2か月	3か月	なし	月齢5で悪化
3か月	女	3か月	9か月	SS,T	1か月で95%→5%気道狭窄
1か月	女	1か月	8か月	なし	急速に改善
4か月	女	4か月	1か月*	なし	48時間で症状改善
1か月	男	4か月	12か月*	SS,JS	10日後には症状改善
1か月	女	2か月	3か月*	SS	1週間で症状改善

SS:ステロイド全身投与 JS:ステロイド局部注射 T:気管切開 L:CO2レーザー
 R:外科切除 VCR:ビクリスチン投与 *:治療継続中

プロプラノロールの作用機序

毛細血管内皮細胞は β_2 受容体を持つ。自律神経とエピネフリンは血管の弾性を制御する働きをもち、エピネフリンは α_1 受容体や β_2 受容体に作用し血管を収縮、拡張させる。 β ブロッカーであるプロプラノロールはエピネフリンによる血管拡張を阻害し、内皮細胞の血管収縮に作用する。
 Br J Dermatol 2010; 163: 269-274

血管腫の成長期にはbasic fibroblast factor, vascular endothelial growth factor (VEGF) の2つの血管増殖促進因子の発現が高まる。 β ブロッカーはVEGFの発現を阻害し血管増殖を抑えると考えられる。
 J Biol Chem 2000; 275: 13802-13811

アポトーシスは様々な機序があり、 β_1 作用も関与すると考えられ、プロプラノロールが β_1 作用を阻害することによりアポトーシスが加速されるとの仮説もある。
 Pancreas 2009; 38: 94-100

います。また、アポトーシスは様々な機序があり、 $\beta 1$ 作用も関与すると考えられ、プロプラノロールが $\beta 1$ 作用を阻害することによりアポトーシスが加速されるとの仮説もあります。今後、プロプラノロールの乳児血管腫に対する作用機序の解明とともに、効果と安全性に関する更なる検討が必要と思われま

す。プロプラノロールの副作用としては、低血圧、末梢冷感、除脈、低血糖、気管支痙攣、不眠、下痢などが報告されています。海外で承認された添付文書には顆粒球減少症や幻覚、血管収縮、高カリウム血症が頻度不明の副作用として記載されています。

治療効果と副作用を勘案し、現在、欧米の多くの施設ではプロプラノロールが乳児血管腫治療の第一選択薬となっています。2014年の春には欧米で、乳児血管腫の治療としてプロプラノロールが承認されていますし、国内でも治験の第3層試験がおこなわれています。今後承認審査を経て、広く使われることと思います。

投与量に関しては当施設では1 mg/kg/日から開始し、0.5 mgずつ増量し、2 mgで維持しています。症例により症状をみて3 mg/kg/日まで増量するケースもあります。

投与に際し循環器疾患の精査と投与後の上記の副作用に注意する必要があります。投与期間は、乳児血管腫の自然消退期以前に中止できるとの報告もありますが、当施設では1歳までを治療の原則としています。でも、症状を見ながら1歳半くらいまで継続するケースもあります。それから漸減中止しています。

乳児血管腫に対するプロプラノロール治療の効果は高く、副作用も少ないです。当センターでは皮膚の乳児血管腫の症例や声門下血管腫を含む気道内の乳児血管腫の症例を経験していますが、全例で効果をもとめ、大きな副作用は認めませんでした。乳児血管腫に対するプロプラノロール治療は効果が高いだけでなく、患者、および御家族にも満足度の高い治療法です。今後、乳児血管腫に対するプロプラノロール治療が承認されますと、たくさんの施設で広くおこなわれると思われま

「小児科診療 UP-to-DATE」

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