

血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（三村班）推奨案記載シート

CQ6：乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？

推奨案：慎重な観察の下で投与されることを前提とし、治療が必要な増殖期の乳児血管腫に対して、プロプラノロール内服療法は、第1選択となる可能性のある薬剤である。増殖期のいわゆる alarming hemangioma・life-threatening hemangioma や、顔面に生じた巨大例などの整容的問題が懸念される症例、また潰瘍を形成し易出血性となった症例、機能障害を来しうる症例に対し、高い有効性が明らかになり、欧米では本剤が第1選択として用いられるようになった。その後、増殖期を過ぎた血管腫に対する有効性も確認された。副作用としては、睡眠の変化・先端チアノーゼが最も多く、重篤になりうるものとしては低血圧・除脈・低血糖があるが、それらが発生する頻度は低く、モニタリングを慎重に行うことで回避しうるし、また、特殊な状態—PHACES 症候群併発例—では循環動態への影響を鑑み減量投与を行う、などの配慮を加えることで、回避しうる。ただし、現在本邦に於いては保険適応外であり、投与する際には院内の IRB・倫理審査会での承認を要する。

推奨の強さ (いずれかに○)	1 ☒ (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 ☐ (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
-------------------	---

エビデンス	☒ (A)強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)
-------	---

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
① アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☒ はい ☐ いいえ	治療結果が多数集積がなされた近年になるほど、多数の報告例を対象にした検討がなされており、その結果、エビデンスの質は高いことが示された。

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

治療の結果や副作用の報告が蓄積された近年になるほど、多数の症例を対象にした systematic review がみられるようになり、高い推奨度・エビデンスレベルが担保されている。

② 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	☒ はい ☐ いいえ	本剤の IH に対する内服療法は第1選択薬剤として推奨され、副作用はモニタリングを良くすることでまず回避されることが示されている。
---	--	---

推奨の強さに考慮すべき要因	判定	説明
① 患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違） ・価値観や好みに確実性（一致性）があるか？ ・逆に、ばらつきがあればあるほど、または価値観や好みにおける不確実性が大きければ大きいほど、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	☒ はい ☐ いいえ	Life-threatening, Ulcerated-IH, その他、種々臨床像を呈した IH 全般に有効性があることが判明している。

② 正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうか ・コストに見合った利益があると判定できるか？ (コストに関する報告があれば利用する。) ・保険診療であるか？	☐ はい ☒ いいえ	本邦に於いては保険診療の適応外であり、現時点では、IRB・倫理委員会での承認を要する。
--	---	--

CQ6 乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？

解説

1) 有効性；ステロイド投与中の巨大鼻部乳児血管腫を有する児に併発した閉塞性肥大型心筋症に対し、プロプラノロールが投与され、それが血管腫の退縮をもたらしたという Serendipity が経験された (Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque ED, et al, N Engl J Med 358:2649,2008)。その後、乳児血管腫の治療にプロプラノロール内服療法が行われるようになり、増殖期のいわゆる alarming hemangioma・life-threatening hemangioma や、顔面に生じた巨大例など整容的問題が懸念される症例、潰瘍を形成し易出血性の症例、あるいは機能障害を来たしうる症例に対する高い有効性が明らかになり、欧米では、本剤が第1選択として用いられるようになった。その後、増殖期を過ぎた血管腫に対する有効性も確認された。さらに、小型の局面型・腫瘤型 hemangioma に対しても、wait-and-see の方針をとらず、整容的な意義・家族からの希望への対処から、早期から投与するグループも出てきているが、この場合もプロプラノロールは奏効する。

なお、本邦に於いては現時点で保険適応は無いので、院内の IRB・倫理審査会の承認を受け、心機能の評価やその他、全身性合併症の有無を精査した後、小児科と連携し、入院の上で投薬している。本邦で汎用されている投与法は、通常 0.25mg/kg/日を開始量とし、投与中は血圧・脈拍測定・血糖値測定を行い、2日ごとに 0.25mg/kg/日ずつ増量、2.0mg/kg/日を目標維持投与量とするものである (木下佳保里・朴修三ほか；形成外科 54: 669, 2011、戸田さゆり・秀道広；臨皮 68(増): 111, 2014、など。投与量は向後改訂される可能性がある。)。なお、退縮期にはいっても、投与量は一般的に緩徐に減量していくのがよい。(なお海外では、前述のように小さな病変や退縮期にある病変に対しても、特に整容上の観点からプロプラノロール内服療法を推奨する施設もあるが、これらは自然消褪が望めるものであり、プロプラノロールの副作用を考慮すれば、本邦では原則として、推奨しない。)

有効性に関しては、多数の報告がある¹⁻¹¹⁾が、最新の報告を3編挙げておく。

○2008年から2012年の間の41施設、1264人(うち女児806人)に対する治療結果をMEDLINEとCochrane databaseに基づき総括した、systematic reviewである。平均6.6か月から開始、2.1mg/kg/日で、平均6.4か月間の投与であった。overallの奏効率は98%で、顔面(100%)・気道(100%)・眼瞼周囲(98%)・頭頸部(97%)・耳下腺(87%)と、severe hemangiomaを生じるリスクがある部位

でも奏効し、それらのリスクは回避されている。しかし治療後の再発が 17%にみられ、そのうち 45%で治療が再開されている。副作用は 39 施設・1189 人中 371 人にみられ、睡眠の変化(136 人)・先端チアノーゼ (61 人) が最も多く、また、重篤な合併症としては低血圧が 44 人、除脈が 9 人、低血糖が 4 人に診られている。全体の outcome としては、乳児血管腫のプロプラノロール治療の有効性の推奨 grade は 1、quality of evidence は A、で complicated IH の第 1 選択薬剤として、プロプラノロールを推奨している (本剤は色調・体積、両者に奏効する)。副作用に関しては、推奨 grade 1、quality of evidence として A または B と評価され、重篤な副作用はありうるが、その頻度は低く、初期のモニタリングを良くすることで、まず回避できるとしている¹⁾。

○ただしプロプラノロール抵抗性の乳児血管腫もあることが報告されている。フランスでの多施設で治療を受けた 1130 人による解析(retrospective study)では、10 人(0.9%)が治療抵抗性であり、発症時期は様々であり、また様々な type の proliferative、および post-proliferative-phase の hemangioma の患児に観察されている。⁸⁾

○多施設での retrospective study の中に、プロプラノロール内服療法とステロイド内服療法の、両者の効果を比較したものがある。平均 7.9 か月のプロプラノロール内服群 (68 人) と、平均 5.2 か月のプレドニン内服群 (42 人) において、75%以上の縮小がプロプラノロール投与群の 82%に、プレドニン投与群の 29%でみられ、副作用はプロプラノロール群では 2 例であったのに対し、ステロイド投与群では全例でみられた。またプロプラノロール投与群では投与終了後、2 例で再燃を来したが、再開により、それも奏効していることから、彼らはプロプラノロール内服療法を first-line agent とすべきと結論した¹¹⁾。

2) 想定されている作用機序と安全性 ; β 遮断薬の血管・血管内皮に対する作用は広範であり、細胞増殖と血管リモデリングに及ぼす作用は多彩である。それらの内で乳児血管腫に対し想定されているプロプラノロールの作用機序としては、初期に於いては NO 産生抑制による血管収縮作用が、増殖期に於いては VEGF、bFGF、MMP2/MMP9 などのような proangiogenic signal の阻害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増殖内皮細胞の apoptosis 誘導が指摘されている (Storch CH, Hoeger PH, Br J Dermatol 163, 269, 2010)。副作用としては、血圧低下、除脈、高 K 血症、低血糖、下痢、喘息、歯牙カリエスのほか、巨大血管腫・血管腫症・PHACES 症候群・PELVIS 症候群などでごく稀ではあるが、心不全を生じた例が報告されている。しかしながら、最近の副作用・有害事象の報告をみると、実際に生じる頻度は少なく、安全な薬物

の範疇に入りうるという得るが、投与にあたっては慎重な投与と、慎重な児の経過観察を要する。

副作用に関しては、多数の報告¹⁻¹⁴⁾があるが、最新の報告を1編挙げる。

○complicated hemangioma に対し、1施設に於いてプロプラノロール内服投与がなされた、174 症例(うち女児が 123 例) から検討された、prospective study。

血管腫の増殖パターンは superficial macular—、superficial nodular—、deep—、mixed—、と分類・記載されており、顔面・頭頸部・四肢から diaper area に至る、視力障害・聴力障害・気道閉塞・潰瘍形成・栄養障害を来たしうる症例への投与である。平均 4.8 か月から開始、99.4%に増大の停止・色調・体積・柔らかさの改善がみられ、懸念されたリスクから回避されている。重要な副作用は低血圧(3.4%)、喘鳴(9.2%)、夜間の不穏(22.4%)、四肢の冷感(36.2%)であり、内 1 例で投与中止、15 例では減量を余儀なくされたが、奏功率に変化はなかった。結論として、副作用は少なく、有効性は明らかで、complicated hemangioma (life-threatening situation・severe functional impairment・cosmetically permanent sequela などの問題点を有する—) に対する、熟練の医師によるプロプラノロール内服療法は、推奨される治療法であるとされた¹²⁾。

(倉持 朗)

参考文献

- 1) Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later; a systematic review. *Pediatr Dermatol* 30:182-91,2013・・・level I
- 2) Broeks IJ, Hermans DJ, Dassel AC, van der Vleuten CJ, van Beynum IM. Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: a case series and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77: 1791-800, 2013・・・levelV
- 3) Sharma VK, Fraulin FO, Dumestre DO, Walker L, Harrop AR . Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas. *Can J Plast Surg* 21: 23-8,2013・・・levelV
- 4) Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, Mancini AJ, Puttgen KB, Dohil M, Fischer G, Powell J, Cohen B, Ben Amitai D. Oral propranolol therapy

- for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 28: 94-8, 2011 • • • level I
- 5) Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 128:e259-66,2011... level I
 - 6) Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, van der Kerkhof PC, Wijnen MH, van der Vieuten CJ. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Acad Dermatol* 64:833-8,2011 • • • level II
 - 7) Saint-Jean M, Leaute-Lebreze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessaguet I, Lacour JP, Naouri M, Vabres P, Hadj-Rabia S, Nguyen JM, Stalder JF, Barbarot S. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 64:827-32,2011 • • • level II
 - 8) Causse S, Aubert H, Saint-Jean M, Puzenat E, Burztein AC, Eschard C, Mahe E, Maruani A, Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus J, Miquel J, Chiaverini C, Boccara O, Hadj-Rabia S, Stalder JF, Barbarot S. Propranolol-resistant infantile hemangiomas. *Br J Dermatol* 169:125-9,2013...level I
 - 9) Vassallo P, Forte R, Di Mezza A, Magli A. Treatment of infantile capillary hemangioma of the eyelid with systemic propranolol. *Am J Ophthalmol* 155:165-170,2013 • • • level II
 - 10) Lynch M, Lenane P, O'Donnell BF. Propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: our experience with 44 patients. *Clin Exp Dermatol* 39: 142-5,2014 • • • level II
 - 11) Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Scachner LA, Duarte AM, Connelly EA. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 147:1371-6,2011 • • •

level

- 12) Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, van Beynum IM, van der Vleuten CJ. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile hemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 168: 837-43, 2013 . . . level I
- 13) De Graaf M, Breur JM, Raphael MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol* 65: 320-7, 2011 . . . level II
- 14) Vlastarakos PV, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, Tavoulari EF, Delidis A, Protopapas D, Nikolopoulos TP. Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 32:213-21, 2012 . . . level I

検索式※

Pubmed

("infantile hemangioma"[TIAB] OR "strawberry hemangioma"[TIAB] OR ("infant"[TW] OR infantile[TIAB] OR strawberry[TIAB]) AND "Hemangioma, Capillary"[MH])) AND propranolol[TW] AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (1980[PDAT] : 2014[PDAT])

他に重要文献はハンドサーチにより検索した。

CQ 6 システマティックレビュー2次スクリーニング

文献 No.	文献情報			
	ID	Language	Authors	Title
1	23405852	eng	Ann L. Marqueling, M.D., Vikash Oza, M.D., Ilona J. Frieden, M.D., and Katherine B. Puttgen, M.D.	Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review
2	24074695	eng	Ilse Jantine Broeks , Denise Josephina Johanna Hermans ,Anne Catherina Maria Dassel,Catharina Joanna Maria van der Vleuten, Ingrid Mathilde van Beynum	Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas:A case series and review of literature
3	24431932	eng	Vishal K Sharma BSc MD, Frankie OG Fraulin MD FRCSC, Danielle O Dumestre,Lori Walker MD FRCPC, A Robertson Harrop MD MSc FRCSC	Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas
4			Alex Zvulunov, M.D., M.H.A., Catherine McCuaig, M.D., FRCPC, DABD, Ilona J. Frieden, M.D., Anthony J. Mancini, M.D., FAAP, FAAD, Kate B. Puttgen, M.D., FAAD,– Magdalene Dohil, M.D.,Gayle Fischer, MBBS, FACD, Julie Powell, M.D., FRCPC, ABD, Bernard Cohen, M.D.,– and Dan Ben Amitai, M.D.	Oral Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas Beyond the Proliferation Phase: A Multicenter Retrospective Study
5	21788220	eng	Hogeling M, Adams S, Wargon O.	A Randomized Controlled Trial of Propranolol for Infantile Hemangiomas
6	21353329	eng	Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, van de Kerkhof PC, Wijnen MH, van der Vleuten CJ.	Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: A study of 20 cases with matched historical controls
7	21353332	eng	Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessaguet I, Lacour JP, Naouri M, Vabres P, Hadj-Rabia S, Nguyen JM, Stalder JF, Barbarot S; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique.	Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas
8	23659587	eng	Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, Puzenat E, Bursztejn AC, Eschard C, Mahé E, Maruani A, Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Miquel J, Chiaverini C, Boccara O, Hadj-Rabia S, Stalder JF, Barbarot S; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique.	Propranolol-resistant infantile haemangiomas.
9	22967870	eng	PATRIZIA VASSALLO, RAIMONDO FORTE, ANTONIO DI MEZZA, AND ADRIANO MAGLI	Treatment of Infantile Capillary Hemangioma of the Eyelid with Systemic Propranolol
10	24289272	eng	Lynch M, Lenane P, O'Donnell BF.	Propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: our experience with 44 patients
11	21844428	eng	Cynthia J. Price, MD; Carol Lattouf, MD; Bertha Baum, DO; Michael McLeod, BS, MS; Lawrence A. Schachner, MD; Ana M. Duarte, MD; Elizabeth Alvarez Connelly, MD	Propranolol vs Corticosteroids for Infantile Hemangiomas:A Multicenter Retrospective Analysis

Journal	Year	Volume	Pages	研究デザイン	P: サンプル数、セッティング、Pの特徴
Pediatric Dermatology	2013	30	182-191	systematic review	41 studies with a total of 1,264 patients. Publication dates for these studies were between June 12, 2008, and June 15, 2012
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology	2013	77	1791-1800	retrospective review	Infantile hemangiomas in the airway, 85cases, A case series of five IH patients with airway involvement is presented, supplemented with a review of literature.
Can J Plast Surg	2013	21(1)	23-28	retrospective review	Patients with hemangiomaswith functional concerns or disfigurement. 105, efficacy and side effects of oral beta-blockers for the treatment.
Pediatric Dermatology	2011	28(2)	94-98	A Multicenter Retrospective Study	Data on 42 eligible patients from eight pediatric dermatology centers was collected.
PEDIATRICS	2011	128(2)	e259-e266	Randomized Controlled Trial	Forty children between the ages of 9 weeks and 5 years with facial IHs or IHs in sites with the potential for disfigurement
J Am Acad Dermatol	2011	64	833-838	case series study	Propranolol was given to 20 patients with IH, who suffered from ulceration at the start of treatment
J Am Acad Dermatol	2011	64	827-832	case series study	Thirty-three infants with propranolol-treated ulcerated infantile hemangiomas
British Journal of Dermatology	2013	169(1)	125-129	case series study	1130 patients for infantile haemangioma
Am J Ophthalmol	2013	155	165-170	case series study	17 patients with eyelid infantile capillary hemangiomas,
Clin Exp Dermatol	2014	39(2)	142-145	case series study	44 patients with IH were treated with propranolol, of whom, 39 had facial haemangiomas, which involved the periocular (n = 12), lip (n = 6), cheek (n = 6), nasal (n = 6), and parotid (n = 5) areas, and extensive facial areas (n = 4). Other sites of involvement were the neck (n = 2), perineum (n = 1), back (n = 1), and ear (n = 1). IH with ulceration was present in 11 patients (25%), and 2 patients with periocular IH had visual obstruction before propranolol treatment. Two patients had PHACES syndrome.
Arch Dermatol	2011	147(12)	1371-1376	Multicenter retrospective chart review	The study included 110 patients with His.(68 Patients received propranolol/42 Patients received oral corticosteroids) To determine whether propranolol therapy is safe and effective and superior to oral corticosteroids for treating infantile hemangiomas.

I: 記載されているIとその形式	C: 記載されているCとその形式	O: 記載されているOとその形式
treated with oral propranolol		Treatment responses for studies evaluating specific sites were comparable with the overall response rates for periorbital (98%; 115/117), airway (100%; 14/14), face (100%; 24/24), and head and neck (97%; 74/76) hemangiomas. The response rate in the study evaluating parotid hemangiomas was lower (82%; 9/11)
propranolol treatment		Propranolol was effective in 90% of the cases.
propranolol treatment		Treatment of infantile hemangiomas with oral beta-blocker therapy is highly effective and well tolerated, with more than 94% of patients demonstrating a response to treatment and 90% showing resolution of the primary functional indication for treatment.
treated with oral propranolol		propranolol is effective in infantile hemangiomas, including post-proliferative phase, and should be considered as the first-line therapy in that setting.
randomly assigned to receive propranolol or placebo oral solution		IH growth stopped by week 4 in the propranolol group. Significant differences in the percent change in volume were seen between groups, with the largest difference at week 12. Significant decrease in IH redness and elevation occurred in the propranolol group at weeks 12 and 24 (P .01 and .001, respectively). Propranolol hydrochloride administered orally at 2 mg/kg per day reduced the volume, color, and elevation of focal and segmental IH in infants younger than 6 months and children up to 5 years of age.
treated with oral propranolol		Propranolol reduces the duration of ulceration in IH and seems to be more effective when started in an early phase. We propose propranolol as the treatment of first choice for ulcerating IH
treated with oral propranolol		The average time to complete ulceration healing was 4.3 weeks in 30 of 33 patients. The mean time to complete pain control was 14.5 days. Parents rated treatment as very effective for 27 of 31 patients and very well tolerated for 29 of 31 cases
treated with oral propranolol		Among 1130 patients treated with propranolol for infantile haemangioma, 10 (0.9%) had propranolol-resistant infantile haemangiomas.
treated with oral propranolol		Four months of treatment with oral propranolol for eyelid infantile capillary hemangiomas led to complete regression of the lesion in patients younger than 1 year.
treated with oral propranolol		Propranolol is an effective and safe first-line treatment for complicated IH. The lowest effective dose of propranolol for IH has been advocated in one series in treating patients with PHACES syndrome.
Treated with oral propranolol vs treated with oral corticosteroids.		Propranolol therapy was more clinically effective and more cost-effective than oral corticosteroids in treating IHs. It also resulted in fewer surgical interventions and demonstrated better tolerance, with minimal adverse effects, compared with oral corticosteroids.

文献 No.	文献情報			
	ID	Language	Authors	Title
12	23278381	eng	D.J.J. Hermans, C.G. Bauland, J. Zweegers, I.M. van Beynum and C.J.M. van der Vleuten	Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions
13	21601311	eng	de Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG.	Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants
14	23093810	eng	Vlastarakos PV, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, Tavoulari EF, Delidis A, Protopapas D, Nikolopoulos TP.	Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies

Journal	Year	Volume	Pages	研究デザイン	P: サンプル数、セッティング、Pの特徴
British Journal of Dermatology	2013	168	937-843	case series study	Analysis of prospectively collected data was performed on 174 patients with IH treated with propranolol. Treatment was indicated in potentially threatening and /or complicated IHs.
J Am Acad Dermatol	2011	65	320-327	A case series	Propranolol was administered to 28 children with IH associated with life-threatening potential, functional risk, local complications, or cosmetic disfigurement.
Acta Otorhinolaryngol	2012	32	213-221	meta-analysis	A literature review was performed in Medline and other available database sources, along with critical analysis of pooled data. Seventeen studies were included in the analysis. The total number of treated patients was 61;

I: 記載されているIとその形式	C: 記載されているCとその形式	O: 記載されているOとその形式
treated with oral propranolol		In this study, propranolol was effective and safe in almost all patients with complex IH. A shift of the indication of propranolol for IH is evident, expanding its application for life-threatening situations or severe functional impairment to early prevention of disfigurement or cosmetically permanent sequelae.
treated with oral propranolol		A rapid improvement of the IH was observed in every patient. Side effects of treatment of IH with propranolol were Hypoglycemia (n=2),Bronchial hyperreactivity (n=3),Hypotension (n=16).
treated with oral propranolol		The results of the present study suggest that propranolol can be recommended for the treatment of airway haemangiomas, as it was found to be effective and outperformed the previously-considered gold standard treatment methods, with fewer side-effects.

血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（三村班）推奨案記載シート

CQ 7:「青色ゴムまり様母斑症候群（Blue rubber bleb nevus syndrome）を疑った患児には、どのような消化管検査が有用か？また、いつから検査を開始したらよいのか？」

推奨案：血液検査や便潜血検査によるスクリーニングを、出来るだけ早期から行うことを推奨する。消化管出血が疑われた場合、小児例での出血源の同定には内視鏡検査や赤血球シンチグラフィー、^{99m}Tc-標式赤血球SPECT-CT検査の有用性が報告されている。スクリーニングで異常がなく、本症の診断や将来の出血リスク評価のための消化管病変の検索を行う場合、その時期に一定の基準は無い。過去の報告において消化管病変を検出し得た検査の中では、CTやMRIが比較的低侵襲にかつ早期から施行できる可能性がある。

推奨の強さ (いずれかに○)	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する ② (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
-------------------	--

エビデンス	A(強) B(中) C(弱) ④ 非常に弱い
-------	-------------------------------

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
① アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	症例報告のみである

CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）
 症例報告しか存在しないため、全体的なエビデンスは低いと考える

② 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	スクリーニング検査は害は少ないが、侵襲的な検査については比較的危害が大きくなる
--	--	---

推奨の強さに考慮すべき要因	判定	説明
① 患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違） ・価値観や好みに確実性（一致性）があるか？ ・逆に、ばらつきがあればあるほど、または価値観や好みにおける不確実性が大きければ大きいほど、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	侵襲的な検査については、価値観や好みの不確実性は大きい
② 正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうか ・コストに見合った利益があると判定できるか？（コストに関する報告があれば利用する。） ・保険診療であるか？	☒ はい ☐ いいえ	消化管出血は生命予後に影響し得る合併症である

CQ7解説

「青色ゴムまり様母斑症候群 (Blue rubber bleb nevus syndrome) を疑った患児には、どのような消化管検査が有用か？また、いつから検査を開始したらよいのか？」

解説

青色ゴムまり様母斑症候群 (Blue rubber bleb nevus 症候群、Bean症候群) における消化管病変は全ての消化管にみられ、特に小腸に出現する頻度が高い。小腸病変は従来の内視鏡では観察しにくいため、消化管検査として上下部消化管内視鏡検査のほか、ダブルバルーン内視鏡、カプセル内視鏡、CT enterography、CT、MRIなどの有用性が報告されている¹⁻¹¹⁾。

検査を開始すべき時期に関しての明確な基準はない。しかしながら、生後すぐに消化管出血を来した新生児例が報告されており⁵⁾、本症を疑った際には出来るだけ早期の検査が望ましい。乳幼児では侵襲的な検査は難しいが、血液検査 (貧血・消費性凝固障害の有無) や便潜血検査は実施可能である。消化管出血が疑われた場合には、内視鏡検査、特にダブルバルーン内視鏡やカプセル内視鏡および^{99m}Tc-標式赤血球シンチグラフィー、^{99m}Tc-標式赤血球SPECT-CT検査などが小児例での出血源の同定に有用であったと報告されている^{1, 3, 6, 10)}。

スクリーニング検査で異常がなく、緊急性はないものの本症の診断や将来の出血リスク評価のための消化管病変の検索を行う場合、その時期について一定の基準は無く各施設で状況は異なると思われる。上記の検査の中ではCTやMRIが比較的低侵襲にかつ早期から施行できる可能性があるため、本症を疑った際にはまず試みてよい検査であると考え。その他の上記の消化管病変の検査は、検査に耐え得る年齢に達した時点で必要性を考慮する。

参考文献

- 1) Das KJ, Sharma P, Naswa N, Soundararajan R, Kumar R, Bal C, Malhotra. Hybrid SPECT-CT with ^{99m}Tc-labeled red blood cell in a case of blue rubber bleb nevus syndrome: added value over planar scintigraphy. *Diagn Interv Radiol*. 2013; 19: 41-3.
- (level V)

- 2) Senturk S, Bilici A, Miroglu TC, Bilek. Blue rubber bleb nevus syndrome: imaging of small bowel lesions with peroral CT enterography. *Abdom Imaging*. 2011;36: 520-3. □(level V)
- 3) Thomson M, Venkatesh K, Elmalik K, van der Veer W, Jacobs. Double balloon enteroscopy in children: diagnosis, treatment, and safety. *World J Gastroenterol*. 2010;16:56-62. □(level V)
- 4) Agnese M, Cipolletta L, Bianco MA, Quitadamo P, Miele E, Staiano. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Acta Paediatr*. 2010;99:632-5. □(level V)
- 5) Hansen LF, Wewer V, Pedersen SA, Matzen P, Paerregaard. Severe blue rubber bleb nevus syndrome in a neonate. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19:47-9. □(level V)
- 6) Yarlagaadda R, Menda Y, Graham. Tc-99m red blood cell imaging in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Clin Nucl Med*. 2008; 33: 374-6. □(level V)
- 7) Mechri M, Soyer P, Boudiaf M, Duchat F, Hamzi L, Rymer. Small bowel involvement in blue rubber bleb nevus syndrome: MR imaging features. *Abdom Imaging*. 2009; 34:448-51. □(level V)
- 8) Certo M, Lopes L, Ramada. Blue rubber bleb nevus syndrome: manifestations at computed tomography. *Acta Radiol*. 2007.48:962-6. □(level V)
- 9) Kopacova M, Tachei I, Koudelka J, Kralova M, Rejchrt S, Bures. A new approach to blue rubber bleb nevus syndrome: the role of capsule endoscopy and intra-operative enteroscopy. *Pediatr Surg Int*. 2007; 23: 693-7. □(level V)
- 10) De Bona M, Bellumat A, De Boni. Capsule endoscopy for the diagnosis and follow-up of blue rubber bleb nevus syndrome. *Dig Liver Dis*. 2005; 37: 451-3. □(level V)
- 11) Place. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report with long-term follow-up. *Mil Med*. 2001; 166: 728-30. □(level V)

CQ7 SR レポートのまとめ

CQ「青色ゴムまり様母斑症候群（Blue rubber bleb nevus syndrome）を疑った患児には、どのような消化管検査が有用か？また、いつから検査を開始したらよいのか？」

青色ゴムまり様母斑症候群（Blue rubber bleb nevus syndrome）は極めて稀な疾患であるため、症例報告や総論的な文献が中心であり、CQに対応するような多数例についての臨床研究論文は報告されていない。このため、主に小児例の症例報告の中から消化管病変を発見するのに有用であった検査を調査した。報告されていた検査は上下部消化管内視鏡検査、CT、MRI、ダブルバルーン内視鏡、カプセル内視鏡、CT enterography、小腸造影、^{99m}Tc-標識赤血球シンチグラフィー、^{99m}Tc-標式赤血球 SPECT-CT 検査などである。多数例の臨床研究が存在しないため、それぞれの検査による消化管血管病変の検出率は不明である。しかし、これらの検査法は本症に限らず他の消化管粘膜病変をきたす疾患の重要な検査手段であることから、推奨度を 2D とした。カプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡は、本症の消化管病変の好発部位である小腸粘膜を観察できる。また、CT、MRI は侵襲が少ないため、比較的早期から実施できる可能性がある。しかし、CT、MRI、^{99m}Tc-標識赤血球シンチグラフィー、^{99m}Tc-標式赤血球 SPECT-CT 検査、カプセル内視鏡、小腸造影検査などは消化管病変の有無を検索して診断するには有用と考えられるが、すでに治療を必要とする消化管出血を有する例では内視鏡検査などの治療を兼ねることのできる検査を併施することが必要となる。

検査の開始時期については推奨すべき年齢を明記している文献はないが、緊急的に対処が必要な消化管出血が生じている小児では年齢にかかわらず、実施されている。症状のない小児例の消化管病変の検索では、他の疾患において侵襲的な検査ほど児の成長を待って行われているのが実情である。

CQ 7 システマティックレビュー 2 次スクリーニング

文献 No.	文献情報							
	ID	La ng ua	Authors	Title	Journal	Year	Volum e	Pages
1	23255049	eng	Das KJ, Sharma P, Naswa N, Soundararajan R, Kumar R, Bal C, Malhotra	Hybrid SPECT-CT with 99mTc-labeled red blood cell in a case of blue rubber bleb nevus syndrome: added value over planar scintigraphy.	Diagn Interv Radiol	2013	19(1)	41-3
2	21085955	eng	Senturk S, Bilici A, Miroglu TC, Bilek	Blue rubber bleb nevus syndrome: imaging of small bowel lesions with peroral CT enterography.	Abdom Imaging	2011	36(5)	520-3
3	20039449	eng	Thomson M, Venkatesh K, Elmalik K, van der Veer W, Jacobs	Double balloon enteroscopy in children: diagnosis, treatment, and safety.	World J Gastroente	2010	16(1)	56-62
4	19958301	eng	Agnese M, Cipolletta L, Bianco MA, Quitadamo P, Miele E, Staiano	Blue rubber bleb nevus syndrome.	Acta Paediatr	2010	99(4)	632-5
5	18629772	eng	Hansen LF, Wewer V, Pedersen SA, Matzen P, Paerregaard	Severe blue rubber bleb nevus syndrome in a neonate.	Eur J Pediatr Surg	2009	19(1)	47-9
6	18431163	eng	Yarlagadda R, Menda Y, Graham	Tc-99m red blood cell imaging in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome.	Clin Nucl Med	2008	33(5)	374-6
7	18414932	eng	Mechri M, Soyer P, Boudiaf M, Duchat F, Hamzi L, Rymer	Small bowel involvement in blue rubber bleb nevus syndrome: MR imaging features.	Abdom Imaging	2009	34(4)	448-51
8	17957509	eng	Certo M, Lopes L, Ramada	Blue rubber bleb nevus syndrome: manifestations at computed tomography.	Acta Radiol	2007	48(9)	962-6
9	17205297	eng	Kopacova M, Tacheci I, Koudelka J, Kralova M, Rejchrt S, Bures	A new approach to blue rubber bleb nevus syndrome: the role of capsule endoscopy and intra-operative enteroscopy.	Pediatr Surg Int	2007	23(7)	693-7
10	15893285	eng	De Bona M, Bellumat A, De Boni	Capsule endoscopy for the diagnosis and follow-up of blue rubber bleb nevus syndrome.	Dig Liver Dis	2005	37(6)	451-3
11	11515327	eng	Place	Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report with long-term follow-up.	Mil Med	2001	166(8)	728-30