

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	N6	乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？
P		
I	プロプラノロール	
C	ステロイドあるいはプラセボ	
臨床的文脈		乳児血管腫の治療
O1	腫瘍の縮小	
非直接性のまとめ	4つのRCTでは非直接性は低かった。	
バイアスリスクのまとめ	4つのRCTではバイアスリスクは低かった。	
非一貫性その他のまとめ	4つのRCTでは非直接性は低かった。	
コメント	4つのRCTのメタアナリシスのうち2つでは、プロプラノロール内服療法はプラセボと比較して病変を有意に縮小させた。あるいは残りの2つのRCTでステロイド内服と比較した場合、より病変を縮小させる傾向があるが、有意水準には達しない。	
O2	治療による重大な合併症	
非直接性のまとめ	2つのRCTでは非直接性は低かった。	
バイアスリスクのまとめ	2つのRCTではバイアスリスクは低かった。	
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTでは非直接性は低かった。	
コメント	2つのRCTのメタアナリシスでは、プロプラノロール内服療法は、ステロイド内服と比較して、重大な合併症が有意に少ない。	
O3		
非直接性のまとめ		
バイアスリスクのまとめ		
非一貫性その他のまとめ		
コメント		

【4-9 メタアナリシス】

CQ		乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？																																											
P	乳児血管腫	I	プロプラノロール内服治療																																										
C	プラセボまたはステロイド	O	腫瘍の縮小																																										
研究デザイン	RCT	文献数	4	番号	Hogeling M leaute-Labre ze Malik Bauman																																								
モデル	ランダム効果モデル	方法	分散逆数法																																										
効果指標	リスク比 (RR)	統合値	(            -            ) P=																																										
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Author Year</th> <th colspan="2">placebo/steroid</th> <th colspan="2">propranolol</th> <th rowspan="2">Risk Ratio [95%CI]</th> </tr> <tr> <th>Total</th> <th>response</th> <th>Total</th> <th>response</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hogeling M 2011</td> <td>18</td> <td>0</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>8.55 [ 0.49 , 148.33 ]</td> </tr> <tr> <td>Léaute-Labréze 2015</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>1.11 [ 0.85 , 1.44 ]</td> </tr> <tr> <td>Malik MA, 2013</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>1.08 [ 0.71 , 1.63 ]</td> </tr> <tr> <td>Bauman NM, 2014</td> <td>55</td> <td>2</td> <td>101</td> <td>61</td> <td>16.61 [ 4.22 , 65.34 ]</td> </tr> <tr> <td>RE Model IV</td> <td colspan="2">z=1.43 Q=16.57</td> <td colspan="2">p=0.15195 p=0.00087</td> <td>tau<sup>2</sup>=1.66 I<sup>2</sup> =95.16</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント： プラセボやステロイドに比較して、プロプラノロールの有効性が認められる。研究間の異質性は大きい</p>					Author Year	placebo/steroid		propranolol		Risk Ratio [95%CI]	Total	response	Total	response	Hogeling M 2011	18	0	19	4	8.55 [ 0.49 , 148.33 ]	Léaute-Labréze 2015	10	9	10	10	1.11 [ 0.85 , 1.44 ]	Malik MA, 2013	6	5	10	9	1.08 [ 0.71 , 1.63 ]	Bauman NM, 2014	55	2	101	61	16.61 [ 4.22 , 65.34 ]	RE Model IV	z=1.43 Q=16.57		p=0.15195 p=0.00087		tau <sup>2</sup> =1.66 I <sup>2</sup> =95.16
Author Year	placebo/steroid		propranolol		Risk Ratio [95%CI]																																								
	Total	response	Total	response																																									
Hogeling M 2011	18	0	19	4	8.55 [ 0.49 , 148.33 ]																																								
Léaute-Labréze 2015	10	9	10	10	1.11 [ 0.85 , 1.44 ]																																								
Malik MA, 2013	6	5	10	9	1.08 [ 0.71 , 1.63 ]																																								
Bauman NM, 2014	55	2	101	61	16.61 [ 4.22 , 65.34 ]																																								
RE Model IV	z=1.43 Q=16.57		p=0.15195 p=0.00087		tau <sup>2</sup> =1.66 I <sup>2</sup> =95.16																																								
Funnel plot	<p>コメント： EggerおよびBeggの検定からは出版バイアスは見られない。</p>																																												
その他の解析					コメント：																																								
メタリグレーション																																													
感度分析																																													

【4-9 メタアナリシス】

CQ		乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？																															
P	乳児血管腫	I		プロプラノロール内服治療																													
C	プラセボ	O		腫瘍の縮小																													
研究デザイン		RCT	文献数	4	番号 Hogeling M Bauman																												
モデル	ランダム効果モデル	方法		分散逆数法																													
効果指標	リスク比 (RR)	統合値		(       -       ) P=																													
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Author Year</th> <th colspan="2">placebo/steroid</th> <th colspan="2">propranolol</th> <th rowspan="2">Risk Ratio [95%CI]</th> </tr> <tr> <th>Total</th> <th>response</th> <th>Total</th> <th>response</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hogeling M 2011</td> <td>18</td> <td>0</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>8.55 [ 0.49 , 148.33 ]</td> </tr> <tr> <td>Bauman NM, 2014</td> <td>55</td> <td>2</td> <td>101</td> <td>61</td> <td>16.61 [ 4.22 , 65.34 ]</td> </tr> <tr> <td>RE Model IV</td> <td colspan="2">z=4.26 Q=0.17</td> <td colspan="2">p=2e-05 p=0.68094</td> <td>tau<sup>2</sup>=0 I<sup>2</sup> =0</td> </tr> </tbody> </table>					Author Year	placebo/steroid		propranolol		Risk Ratio [95%CI]	Total	response	Total	response	Hogeling M 2011	18	0	19	4	8.55 [ 0.49 , 148.33 ]	Bauman NM, 2014	55	2	101	61	16.61 [ 4.22 , 65.34 ]	RE Model IV	z=4.26 Q=0.17		p=2e-05 p=0.68094		tau <sup>2</sup> =0 I <sup>2</sup> =0
	Author Year	placebo/steroid		propranolol			Risk Ratio [95%CI]																										
Total		response	Total	response																													
Hogeling M 2011	18	0	19	4	8.55 [ 0.49 , 148.33 ]																												
Bauman NM, 2014	55	2	101	61	16.61 [ 4.22 , 65.34 ]																												
RE Model IV	z=4.26 Q=0.17		p=2e-05 p=0.68094		tau <sup>2</sup> =0 I <sup>2</sup> =0																												
<p>コメント: プラセボに比較して、プロプラノロールの有効性が有意に認められる。研究間の異質性はすくない</p>																																	
Funnel plot																																	
	<p>コメント: EggerおよびBeggの検定からは出版バイアスは見られない。</p>																																
その他の解析		コメント:																															
メタリグレーション																																	
感度分析																																	

【4-9 メタアナリシス】

CQ		乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？																																					
P	乳児血管腫	I	プロプラノロール内服治療																																				
C	ステロイド	O	腫瘍の縮小																																				
研究デザイン	RCT	文献数	4	番号	leaute-Labre ze Malik																																		
モデル	ランダム効果モデル	方法	分散逆数法																																				
効果指標	リスク比(RR)	統合値	(            -            ) P=																																				
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Author Year</th> <th colspan="2">placebo/steroid</th> <th colspan="2">propranolol</th> <th rowspan="2">Risk Ratio [95%CI]</th> </tr> <tr> <th>Total</th> <th>response</th> <th>Total</th> <th>response</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Léauté-Labreze 2015</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>1.11 [ 0.85 , 1.44 ]</td> </tr> <tr> <td>Malik MA, 2013</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>1.08 [ 0.71 , 1.63 ]</td> </tr> <tr> <td>RE Model IV</td> <td>z=0.81</td> <td>p=0.41623</td> <td>tau<sup>2</sup>=0</td> <td></td> <td>1.10 [ 0.88 , 1.37 ]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Q=0.01</td> <td>p=0.92668</td> <td>I<sup>2</sup> =0</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: ステロイドに比較して、プロプラノロールの有効性が認められるが、有意差はない。研究間の異質性は少ない</p>					Author Year	placebo/steroid		propranolol		Risk Ratio [95%CI]	Total	response	Total	response	Léauté-Labreze 2015	10	9	10	10	1.11 [ 0.85 , 1.44 ]	Malik MA, 2013	6	5	10	9	1.08 [ 0.71 , 1.63 ]	RE Model IV	z=0.81	p=0.41623	tau <sup>2</sup> =0		1.10 [ 0.88 , 1.37 ]		Q=0.01	p=0.92668	I <sup>2</sup> =0		
Author Year	placebo/steroid		propranolol		Risk Ratio [95%CI]																																		
	Total	response	Total	response																																			
Léauté-Labreze 2015	10	9	10	10	1.11 [ 0.85 , 1.44 ]																																		
Malik MA, 2013	6	5	10	9	1.08 [ 0.71 , 1.63 ]																																		
RE Model IV	z=0.81	p=0.41623	tau <sup>2</sup> =0		1.10 [ 0.88 , 1.37 ]																																		
	Q=0.01	p=0.92668	I <sup>2</sup> =0																																				
Funnel plot	<p>コメント: EggerおよびBeggの検定からは出版バイアスは見られない。</p>																																						
その他の解析					コメント:																																		
メタリグレーション																																							
感度分析																																							

【4-9 メタアナリシス】

CQ		乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？																															
P	乳児血管腫	I	プロプラノロール内服治療																														
C	ステロイド	O	治療による重大な合併症																														
研究デザイン	RCT	文献数	2	番号	Malik Bauman																												
モデル	ランダム効果モデル	方法	分散逆数法																														
効果指標	リスク比 (RR)	統合値	1.00 ( 0.95 - 1.05 ) P= 0.97994																														
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Author Year</th> <th colspan="2">placebo/steroid</th> <th colspan="2">propranolol</th> <th rowspan="2">Risk Ratio [95%CI]</th> </tr> <tr> <th>Total</th> <th>response</th> <th>Total</th> <th>response</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Malik MA, 2013</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>0.22 [ 0.06 , 0.78 ]</td> </tr> <tr> <td>Bauman NM, 2014</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>0.13 [ 0.02 , 0.87 ]</td> </tr> <tr> <td>RE Model IV</td> <td colspan="2">z=-3.11 Q=0.23</td> <td colspan="2">p=0.00187 p=0.63486</td> <td>tau<sup>2</sup>=0 I<sup>2</sup> =0</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: プロプラノロール内服はステロイドに比べて副作用の出現率が低い。</p>					Author Year	placebo/steroid		propranolol		Risk Ratio [95%CI]	Total	response	Total	response	Malik MA, 2013	10	9	10	2	0.22 [ 0.06 , 0.78 ]	Bauman NM, 2014	7	5	11	1	0.13 [ 0.02 , 0.87 ]	RE Model IV	z=-3.11 Q=0.23		p=0.00187 p=0.63486		tau <sup>2</sup> =0 I <sup>2</sup> =0
Author Year	placebo/steroid		propranolol		Risk Ratio [95%CI]																												
	Total	response	Total	response																													
Malik MA, 2013	10	9	10	2	0.22 [ 0.06 , 0.78 ]																												
Bauman NM, 2014	7	5	11	1	0.13 [ 0.02 , 0.87 ]																												
RE Model IV	z=-3.11 Q=0.23		p=0.00187 p=0.63486		tau <sup>2</sup> =0 I <sup>2</sup> =0																												
Funnel plot	<p>コメント: EggerおよびBeggの検定からは出版バイアスは見られない。</p>																																
その他の解析					コメント:																												
メタリグレッション																																	
感度分析																																	

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

##### ①総評

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 2008 年に経験された。その報告に基づき、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。また、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・家族からの希望のため、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。本邦に於いては現時点で保険適応は無いが、種々の方法で使用され始めており、一方で不適切に使用される恐れもあるため、臨床的に重要な CQ であると考えられる。

SR に用いる文献は、医学中央雑誌 (以下、医中誌)、PubMed、コクランレビュー (以下、コクラン) から、設定したキーワードを用いて検索された。その結果リストアップされた 131 文献 (医中誌 25 文献、PubMed106 文献、コクラン 0 文献) から、タイトルとアブストラクトによる 1 次スクリーニングとフルテキスト抄読による 2 次スクリーニングにて SR に使用する文献を抽出した。以上の作業により、ランダム化試験(RCT)あるいは観察試験を中心として 26 の文献が残り、そのうち 4 報を後述のメタアナリシスに使用した。

「乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？」という CQ に関連した RCT あるいは観察試験は幾つか存在する(1-26)。例えば Hogeling らは、生後 9 週～5 歳で顔面あるいは整容的に問題となる場所に乳児血管腫を有するケース 40 症例を対象に、ランダム化してプラセボあるいは 2 mg/kg/day のプロプラノロールを投与したところ、大きさ、赤みや隆起が投与群で有意に改善した。有害事象としては上気道感染で 1 例が試験中断され、その他 bronchiolitis, gastroenteritis, streptococcal infection, cool extremities, dental caries,あるいは sleep disturbance などが見られた(12)。

Zaher らは 45 症例を 15 人ずつランダムにプロプラノロール内服群、外用群、局注群に分けて 6 ヶ月観察した。内服群では 60%、外用群では 20%、局注群では 13.3%に治療効果が見られた。大きな副作用は見られず、内服群で 1 例、局注群で 3 例、痛みや治療の不便さで試験を中止したのみであった(13)。

Malik らは生後 1 週～8 ヶ月の 30 症例をランダムにプロプラノロール投与群・プレドニゾン投与群・併用群にわけ、プロプラノロール投与群でプレドニゾン群に比較してより早期に治療効果を得られる事を見したが、併用とプロプラノロール単独で明らかな差はなかった(14)。Bauman は生後 2 週～6 ヶ月の 44 症例で Phase 2, investigator-blinded, multi-institutional RCT を行った。プロプラノロール内服とプレドニゾン内服 (2mg/kg/day)を、臨床効果が見られるか副作用により中止するまで継続した。4 ヶ月間の治療では両者に有意な差は見られなかった。さらに長期の観察では、プレドニゾンの方が効果の発現が早かった。副作用全体の発現率は両者で変化無かったが(32% vs 44%)、ステロイドの方が成長抑制など重篤な副作用や投与の中止率が有意に多かった(15)。

Léauté-Labrèze らは 4 ヶ月未満の症例に対して 7 例のプロプラノロール投与群と 7 名の非投与群を比較した RCT を行い、投与群では 24 時間以内に色調の変化と軟化を、そして 4 週間以内に血管腫の消退をみとめ、瘢痕の予防に有用と考えられた。無症状の軽度の徐脈と血圧低下以外に、重篤な副作用はみられなかった(16)。

その他、atenolol とプロプラノロールの比較、レーザーとプロプラノロール外用の併用の比較も行われている(17,18)。そして、2015 年に最も大規模な RCT が New England journal of medicine に掲載され、やはりプロプラノロールがプラセボに対して有意に血管腫を縮小させるという結果であった(19)。さらに、主に観察研究を対象としたシステマティックレビューおよびメタアナリシスもいくつか存在し、Menezes らは 2008 年 6 月-2010 年 9 月からの 49 の英文文献をレビューし、10 人以上のプロプラノロール投与症例をあつかう 6 つの研究 (計 154 患者)をまとめた。平均 4.5 ヶ月の乳幼児に投与され、65%が 2mg/kg/day、25.3%が 3mg/kg/day で治療されていた。2/3 の症例ではプロプラノロール単剤で治療された。平均 4.3 ヶ月の治療後に 21%で再燃が見られ、血圧低下、傾眠、喘鳴、不眠、興奮、悪夢、手の冷感、寝汗、胃食道逆流症、乾癬様皮疹を含む有害事象が 18.1%に出現した(20)。

Marqueling らは 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 に基づき総括したシステマティックレビューを行った。生後平均 6.6 か月・2.1mg/kg/day から開始され、平均 6.4 か月間投与された。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た。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、徐脈が9人、低血糖が4人にみられている。結論として、推奨 grade は1、quality of evidence はA で complicated な乳児血管腫に対する第1選択薬剤としてプロプラノロールを推奨している。副作用に関しては、推奨 grade 1、quality of evidence は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(21)。

一方 Xu らは、15 の電子オンラインデータベースを使用して volume の変化・overall appearance の改善・眼機能・副作用を評価した。419 症例のデータが解析されたが、研究間の相違が大きかったためメタアナリシスは施行されなかった。いくつかの研究においてはプロプラノロールは volume の減少と overall appearance の改善効果がステロイドよりも優れている事が示された。副作用や眼機能については大きな差を見いだせなかった(22)。

また、1965～2012年に発表された16の研究(2629症例)と25の研究(795症例)のメタアナリシスでは、12ヶ月の治療で69%の患者がステロイド治療に反応したのに対し、プロプラノロールでは奏効率は97%で、有意差がみられた(23)。

2013年以前の文献の眼周囲の血管腫においてもステロイドよりも有意に高い有効性がメタアナリシスで示され(24)、気道の血管腫についてもプロプラノロールはメタアナリシスでステロイドやCO2レーザー、ビュクリスチンに比べて最も効果が強かった(25,26)。

以上より、本CQにおいて設定した益のアウトカム「腫瘍の縮小」に直接関係するRCTやシステマティックレビュー・メタアナリシスが複数見られるため、きわめて高いエビデンスがあると考えられた。また、損のアウトカム「治療による重大な合併症」についても、ステロイドと同等それ以下の副作用にとどまると考えられた。

## ②メタアナリシスの結果

上述のような、プロプラノロールの有効性および副作用についての観察研究に関するシステマティックレビューやメタアナリシスがすでに存在するため、本SRでは介入研究のみをメタアナリシスした。文献の選択基準は研究デザインがRCTであるもの、対照がプラセボまたはステロイド投与であるもの、治療効果を腫瘍の縮小で評価しているものなどとした。公表バイアスについてはFunnel plot、Begg検定およびEgger検定を用いて評価した。

4つのRCT論文がリストアップされたが、「腫瘍の縮小」についての評価方法が一定ではないためメタアナリシスは困難と思われた。しかし論文を精読することにより以下のような比較的共同性の高い因子を抽出し、ランダム効果モデルによるメタアナリシス(分散逆数法)を行うことができた。

- ・Hogeling M 2011 ; プラセボを対照とし、隆起を有する腫瘍の%を6ヶ月後に評価
- ・Léauté-Labreze 2015 ; プラセボを対照とし、完全あるいはほぼ消失した腫瘍の%を6ヶ月後に評価
- ・Malik MA 2013;ステロイドを対照。ステロイド群で1例のみが3ヶ月後に反応しなかったという記載があり。
- ・Bauman NM 2014; ステロイドを対照とし、腫瘍の数が4ヶ月後まで評価されている。

対照を「プラセボまたはステロイド」とした場合、プロプラノロールと対照の縮小率に有意な差は認められなかった。しかしプラセボを対照とする2つのRCTのメタアナリシスによる統合リスク比は14.67 (95%CI: 4.22-65.34)となり、プラセボと比較してプロプラノロールによる縮小率が有意に高いことが示された(エビデンスの強さ:A)。また、ステロイドに比べても腫瘍の縮小傾向を示したが、有意水準には達しなかった(B)。

「治療による重大な合併症」についてはステロイドとの比較を行うことにした。2つのRCTの統合リスク比は0.19 (95%CI: 0.07-0.54)となり、ステロイドと比べて有意に重大な合併症が少なかった(A)。

各メタアナリシスのFunnel plot、Begg検定、そしてEgger検定では、公表バイアスは検出されなかった。以上の結果から、プラセボに対する腫瘍の縮小効果とステロイドに対する合併症の少なさについては有意差が存在し、かつ既存のメタアナリシスと同じ結果であったため、CQについて大きな傾向があると推測することができ、そのエビデンスはAとした。

しかし、2つの文献でのメタアナリシスには信頼性に限界があるのは事実であるため、本SRでのメタアナリシスはあくまで便宜的なものであり、今後発表されるRCTを含めた再検討が必要であろう。また、Funnel plot、Egger検定およびBegg検定により公表バイアスがないと判断されたが、研究数が少ないため有意差が出にくい可能性は否定できない。

## 参考文献

1. Broeks IJ, Hermans DJ, Dassel AC, et al. Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: a case series and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77: 1791-800, 2013
2. Sharma VK, Fraulin FO, Dumestre DO, et al. Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas.

Can J Plast Surg 21: 23-8, 2013

3. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 28: 94-8, 2011
4. Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, et al. 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
5. Saint-Jean M, Leaute-Lebreze C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 64: 827-32, 2011
6. Causse S, Aubert H, Saint-Jean M, et al. Propranolol-resistant infantile hemangiomas. *Br J Dermatol* 169: 125-9, 2013
7. Vassallo P, Forte R, Di Mezza A, et al. Treatment of infantile capillary hemangioma of the eyelid with systemic propranolol. *Am J Ophthalmol* 155: 165-170, 2013
8. 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
9. Price CJ, Lattouf C, Baum B, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 147: 1371-6, 2011
10. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile hemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 168: 837-43, 2013
11. De Graaf M, Breur JM, Raphael MF, et al. 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
12. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 128: e259-66, 2011
13. Zaher H, Rasheed H, Esmat S, Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial. *Eur J Dermatol* 23: 646-52, 2013
14. Malik MA, Menon P, Rao KL et al. *J Pediatr Surg* 48: 2453-9, 2013
15. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:323-30, 2014
16. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants &lt; 4 months of age. *Br J Dermatol* 169:181-3, 2013
17. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 70: 1045-9, 2014
18. Ehsani AH, Noormohammadpoor P, Abdolreza M, et al. Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed dye laser with topical propranolol: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 17: 657-60, 2014
19. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 372:735-46, 2015
20. Menezes MD, McCarter R, Greene EA, et al. Status of propranolol for treatment of infantile hemangioma and description of a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 120: 686-95, 2011
21. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 30: 182-91, 2013
22. Xu SQ, Jia RB, Zhang W, et al. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. *World J Pediatr* 9: 221-9, 2013
23. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, et al. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 131: 601-13, 2013
24. Xu S, Jia R, Ge S, et al. Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids. *J Paediatr Child Health* 50: 271-9, 2014
25. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, et al. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75: 455-60, 2011
26. Vlastarakos PV, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, et al. 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



【4-11 future research question】

a. リサーチクエスチョン

早期に投与した方が効果が高いか？  
色調の変化などに対する効果は？  
どのようなタイプに有効性が高いか？  
併用療法の有効性は？  
再発について  
至適投与量について  
副作用のさらなる詳細な解析

b. 背景

- ・損の結果についての評価が画一的であり、痛みやコストなどを評価している研究が少ない。
- ・益の結果について色調の変化、再発の有無、至適投与量などを評価している研究が少ない。
- ・治療結果を定量的に評価する方法で、国際的に標準となりうる新しい方法(費用がかからず簡便な方法)の開発とその方法の評価が求められる。

c. 研究計画

対象疾患と患者年齢を厳密に指定し、治療プロトコル・評価方法を統一し、病型・人種などを記録して前向きに治療経過を記録していく

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: 乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？		
<p><b>推奨案：</b>                  慎重な観察の下に投与されるのであれば、プロプラノロール内服療法は乳児血管腫に対し第1選択となる可能性のある薬剤である。なお、2015.12月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倫理審査会などでの承認を要する。</p>		
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	
エビデンス	A(強)	
<p><b>推奨の強さの決定に影響する要因</b></p>		
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。
<p><b>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）</b>                  本 CQ に直接関係する RCT やシステマティックレビュー・メタアナリシスが複数見られるため、極めて高いエビデンスレベルを有していると思われた。</p>		
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	プロプラノロールはプラセボと比べて有効性が有意であり、ステロイドと比べて同等の効果を有すると判断した。一方、安全性については、プロプラノロールはステロイドよりも副作用が有意に少ないと考えられる。
<p><b>推奨の強さに考慮すべき要因</b></p>		
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	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では、治療を希望されることが多い
<b>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</b> ・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？	<input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	2015年12月時点では保険適応外だが、近い将来に保険適応になる見込みである

## 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？

### 推奨グレード

1A

### 推奨文

慎重な観察の下に投与されるのであれば、プロプラノロール内服療法は乳児血管腫に対し第1選択となる可能性のある薬剤である。なお、2015.12月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倫理審査会などでの承認を要する。

### 解説

1) 有効性；ステロイド投与中の巨大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 2008 年に経験された<sup>1)</sup>。その報告に基づき、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(ヘマンジオール)が第1選択として用いられるようになった。また、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・家族からの希望のため、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。

「乳児血管腫に対してプロプラノロールは安全で有効か？」という CQ に関連した RCT あるいは観察試験は幾つか存在する<sup>2-27)</sup>。例えば Hogeling らは、生後 9 週～5 歳で顔面あるいは整容的に問題となる場所に乳児血管腫を有するケース 40 症例を対象に、ランダム化してプラセボあるいは 2 mg/kg/day のプロプラノロールを 6 ヶ月間投与したところ、大きさ、赤みや隆起が投与群で有意に改善した。たとえばプロプラノロール投与群では隆起を有する 19 例のうち 4 例が消失したのに対し、プラセボ群では 18 例中 0 例であった。有害事象としては上気道感染で 1 例が試験中断され、その他 bronchiolitis, gastroenteritis, streptococcal infection, cool extremities, dental caries, あるいは sleep disturbance などが見られた<sup>13)</sup>。

Zaher らは 45 症例を 15 人ずつランダムにプロプラノロール内服群、外用群、局注群に分けて 6 ヶ月観察した。内服群では 60%、外用群では 20%、局注群では 13.3% に治療効果が見られた。大きな副作用は見られず、内服群で 1 例、局注群で 3 例、治療の不便さや痛みで試験を中止したのみであった<sup>14)</sup>。

Malik らは生後 1 週～8 ヶ月の 30 症例をランダムにプロプラノロール投与群・プレドニゾン投与群・併用群にわけ、プロプラノロール投与群でプレドニゾン群に比較してより早期に治療効果を得られる事を見いだしたが、併用群とプロプラノロール単独群で明らかな差はなかった<sup>15)</sup>。プロプラノロール投与群では 10 例全例、ステロイド投与群では 9 例が 3 ヶ月間の治療に反応した。一方、プロプラノロールでは 10 例中 2 例(無症候性の低血糖、不眠)に、ステロイドでは 10 例中 9 例(クッシング様顔貌、消化管の不調などと、)副作用は後者で有意に多かった。

Bauman は生後 2 週～6 ヶ月の 44 症例で Phase 2, investigator-blinded, multi-institutional RCT を行った。プロプラノロール内服とプレドニゾン内服(2mg/kg/day)を、臨床効果が見られるか副作用により中止するまで継続した。4 ヶ月間の治療では両者に有意な差は見られず、たとえば腫瘍の数はステロイド投与群で 6 個中 5 個が消退、プロプラノロール投与例では 10 個中 9 個が消退した。さらに長期の観察では、プレドニゾンの方が効果の発現が早かった。副作用全体の発現率は両者で変化無かったが(32% vs 44%)、重篤な副作用はプロプラノロールでは 11 例中 1 例、プレドニゾンの方が 7 例中 5 例と後者で有意に多かった<sup>16)</sup>。

Léauté-Labrèze らは 4 ヶ月未満の症例に対して 7 例のプロプラノロール投与群と 7 名の非投与群を比較した RCT を行い、投与群では 24 時間以内に色調の変化と軟化を、そして 4 週間以内に血管腫

の消退をみとめ、癍痕の予防に有用と考えられた。無症状の軽度の徐脈と血圧低下以外に、重篤な副作用はみられなかった<sup>17)</sup>。

その他、atenolol とプロプラノロールの比較、レーザーとプロプラノロール外用の併用の比較も行われている<sup>18,19)</sup>。そして、2015年に最も大規模なRCTがNew England journal of medicineに掲載され、やはりプロプラノロールがプラセボに対して有意に血管腫を縮小させるという結果であった<sup>20)</sup>。6ヶ月の治療で完全あるいはほぼ消失した症例はプラセボで55例中2例(4%)、3mg/kg/dayのプロプラノロールで101例中61例(60%)であった。

さらに、主に観察研究を対象としたシステマティックレビューおよびメタアナリシスもいくつか存在し、Menezesらは2008年6月-2010年9月からの49の英文文献をレビューし、10人以上のプロプラノロール投与症例をあつかう6つの研究(計154患者)をまとめた。平均4.5ヶ月の乳幼児に投与され、65%が2mg/kg/day、25.3%が3mg/kg/dayで治療されていた。2/3の症例ではプロプラノロール単剤で治療された。平均4.3ヶ月の治療後に21%で再燃が見られ、血圧低下、傾眠、喘鳴、不眠、興奮、悪夢、手の冷感、寝汗、胃食道逆流症、乾癬様皮疹を含む有害事象が18.1%に出現した<sup>21)</sup>。

Marquelingらは2008年から2012年の間の41施設、1264人(うち女兒806人)に対する治療結果をMEDLINEとCochrane databaseに基づき総括したシステマティックレビューを行った。生後平均6.6か月・2.1mg/kg/dayから開始され、平均6.4か月間投与された。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た。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、徐脈が9人、低血糖が4人にみられている。結論として、推奨gradeは1、quality of evidenceはAでcomplicatedな乳児血管腫に対する第1選択薬剤としてプロプラノロールを推奨している。副作用に関しては、推奨grade 1、quality of evidenceは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<sup>22)</sup>。

一方Xuらは、15の電子オンラインデータベースを使用してvolumeの変化・overall appearanceの改善・眼機能・副作用を評価した。419症例のデータが解析されたが、研究間の相違が大きかったためメタアナリシスは施行されなかった。いくつかの研究においてはプロプラノロールはvolumeの減少とoverall appearanceの改善効果がステロイドよりも優れている事が示された。副作用や眼機能については大きな差を見いだせなかった<sup>23)</sup>。

また、1965~2012年に発表された16の研究(2629症例)と25の研究(795症例)のメタアナリシスでは、12ヶ月の治療で69%の患者がステロイド治療に反応したのに対し、プロプラノロールでは奏効率は97%で、有意差がみられた<sup>24)</sup>。

2013年以前の文献の眼周囲の血管腫においてもステロイドよりも有意に高い有効性がメタアナリシスで示され<sup>25)</sup>、気道の血管腫についてもプロプラノロールはメタアナリシスでステロイドやCO2レーザー、ピンクリスチンに比べて最も効果が強かった<sup>26,27)</sup>

以上より、プロプラノロールはプラセボと比べて有効性が有意であり、ステロイドと比べて同等の効果を有すると判断した。一方、安全性については、プロプラノロールはステロイドよりも副作用が有意に少ないと考えられた。本CQに直接関係するRCTやシステマティックレビュー・メタアナリシスが複数見られるため、極めて高いエビデンスレベルを有していると思われた。

尚、2015年12月時点では、本邦では乳児血管腫に対する適応のあるプロプラノロール製剤はなく、適応外使用である。したがって、使用に際しては施設毎の倫理審査等が必要となる。また本人・家族に適応外使用であることと、その必要性・副作用の可能性を十分御理解頂き、同意を得た場合に限り使用すべきである。

2) 想定されている作用機序； $\beta$ 遮断薬の血管・血管内皮に対する作用は広範で細胞増殖と血管リモデリングに及ぼす作用は多彩であり、乳児血管腫に対するプロプラノロールの作用機序は未だ明らかになっていない。血管内皮細胞においてはNO産生抑制などによる血管収縮作用、レニン産生抑制、VEGF・bFGF・MMP2/MMP9発現調節による血管新生の阻害、そしてアポトーシスの誘

導などの作用が考えられているが、周皮細胞や血管腫幹細胞に影響を与える可能性もある<sup>28-30)</sup>。

### 3) 2015.12月時点で推奨される、本邦での治療開始時の対応

これまでの文献、国内症例のプロプラノロール治療プロトコールは、投与量、投与間隔などにばらつきがある。いずれにしても2015.12月時点では適応外使用であり、倫理審査で承認をされている（経験のある）限られた施設で、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、小児科など必要な診療科と連携し、入院管理の下で治療開始することが望ましい。

投与量に関しては、これまでの報告は1日1~3mg/kg、2-3分割が一般的である。また最低6時間以上空け、3回投与することを推奨されている（2回投与の場合は9時間）。まず安全性、有効性を考慮し少量から開始して、段階的に増量することが望ましい。欧米のコンセンサス会議では、外来で治療後2時間後の脈拍、血圧を測定し、問題がなければ1週間毎に増量することを推奨されている<sup>29)</sup>。ヘマンジオールの本邦での市販後は、添付文書に沿って治療を行うことが推奨されるだろう。

### 4) 小児患者におけるプロプラノロールの有害事象

プロプラノロール療法を行うにあたり、起こり得る副作用とその症状、また対処法を知っておく必要がある。また副作用の予防策や注意点、中断すべきタイミングがあるため、本人・家族に十分説明することが肝要である。

これまで報告されている有害事象は、睡眠障害や末梢のチアノーゼ、低血圧、徐脈、低血糖、呼吸障害、消化器障害、精神障害などである。治療中断に至るほど重篤な例は少ないが、特に以下の点に注意すべきである<sup>22, 29-33)</sup>。

- a) 低血糖を起こすリスクがあるため、プロプラノロールは哺乳（栄養）中か、哺乳後に投与する。1日2回投与の場合は9時間、3回投与の場合6時間は空けることが推奨される。飢餓状態を避けるため、生後4ヵ月までは少なくとも5時間毎、生後4ヵ月以降は少なくとも6~8時間毎に哺乳することが望ましい。またウイルス性胃腸炎などによる嘔吐時は休薬する。
- b) 低血圧、徐脈などの循環器系の副作用を予測するため、治療前に既往歴、家族歴などの十分な問診、診察、心電図検査（必要に応じて心エコー、小児科、小児循環器専門医の受診）を行う。これらの検査に異常を認めなくても、治療中に低血圧、徐脈などを認めることがあり、そのような場合は治療を中断し対応する。
- c) 気管支喘息症状や気道感染症によって、喘鳴や細気管支炎を起こした場合は休薬する。特に冬場に流行するRSウイルスによる感染に注意する。

さらなる詳細は、概説を参照のこと。

## 参考文献

1. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque ED, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 358:2649-51, 2008
2. Broeks IJ, Hermans DJ, Dassel AC, et al. Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: a case series and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77: 1791-800, 2013
3. Sharma VK, Fraulin FO, Dumestre DO, et al. Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas. *Can J Plast Surg* 21: 23-8, 2013
4. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 28: 94-8, 2011
5. Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, et al. 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

6. Saint-Jean M, Leaute-Lebreze C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 64: 827-32, 2011
7. Causse S, Aubert H, Saint-Jean M, et al. Propranolol-resistant infantile hemangiomas. *Br J Dermatol* 169: 125-9, 2013
8. Vassallo P, Forte R, Di Mezza A, et al. Treatment of infantile capillary hemangioma of the eyelid with systemic propranolol. *Am J Ophthalmol* 155: 165-170, 2013
9. 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
10. Price CJ, Lattouf C, Baum B, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 147: 1371-6, 2011
11. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile hemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 168: 837-43, 2013
12. De Graaf M, Breur JM, Raphael MF, et al. 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
13. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 128: e259-66, 2011
14. Zaher H, Rasheed H, Esmat S, Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial. *Eur J Dermatol* 23: 646-52, 2013
15. Malik MA, Menon P, Rao KL et al. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study. *J Pediatr Surg* 48: 2453-9, 2013
16. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:323-30, 2014
17. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age. *Br J Dermatol* 169:181-3, 2013
18. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 70: 1045-9, 2014
19. Ehsani AH, Noormohammadpoor P, Abdolreza M, et al. Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed dye laser with topical propranolol: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 17: 657-60, 2014
20. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 372:735-46, 2015
21. Menezes MD, McCarter R, Greene EA, et al. Status of propranolol for treatment of infantile hemangioma and description of a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 120: 686-95, 2011
22. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later; a systematic review. *Pediatr Dermatol* 30: 182-91, 2013
23. Xu SQ, Jia RB, Zhang W, et al. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. *World J Pediatr* 9: 221-9, 2013
24. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, et al. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 131: 601-13, 2013
25. Xu S, Jia R, Ge S, et al. Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids. *J Paediatr Child Health* 50: 271-9, 2014
26. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, et al. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75: 455-60, 2011
27. Vlastarakos PV, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, et al. 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
28. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 163: 269-74, 2010
29. 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

- 30, Kum JJ, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol* 6: e979699, 2015
- 31, Horev A, Haim A, Zvulunov A. Propranolol induced hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev* 12:308-10, 2015
- 32, Blei F, McElhinney DB, Guarini A, et al. Cardiac screening in infants with infantile hemangiomas before propranolol treatment. *Pediatr Dermatol* 31: 465-70, 2014
- 33, Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA, et al. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas?: A cohort study. *J Am Acad Dermatol* 72:465-72, 2015

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。



## 推奨作成の経過

### 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？

欧米に於いて、いわゆる alarming hemangioma・life-threatening hemangioma や、顔面の巨大例など整容的な問題が懸念される症例、また潰瘍を形成し易出血性の症例、機能障害を来たしうる症例への第1選択としてプロプラノロールが用いられるようになり、本邦に於いても、2015年12月現時点では保険適応は無いが年内には使用される方向にあり、不適切な使用が起きないように、プロプラノロールの有効性と安全性に関し、適切なSRレポートが作成されることが求められる。

今回のSRのデータベースとしては、医学中央雑誌（医中誌）・Pub Med・コクランレビューを用い、指定したkey wordより検索した。（検索式；①医中誌：乳児血管腫/TA or 血管腫—イチゴ状/TH or((乳児/AL or イチゴ/TA or イチゴ/TA or 莓/TA) and 血管腫/AL)) and(Propranolol/AL or プロプラノロール/TA)and LA=日本語、英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト and DT=1980:2014,②PubMed：“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]ORJapanese[LA] AND(1980[PDAT]：2014[PDAT] ),③コクランレビュー：“infantile hemangioma”[TIAB] OR”strawberry hemangioma”[TIAB] OR((“infant”[TW] ORinfantile[TIAB]OR strawberry[TIAB] AND”Hemangioma,Capillary”[MH]))AND propranolol[TW]AND”humans”[MH] AND (English[LA]ORJapanese[LA] AND(1980[PDAT]：2014[PDAT]))

リストアップされた医中誌25文献・Pub Med106文献・コクランレビュー0文献、計131文献から、腫瘍（血管腫）の縮小（プロプラノロールの有効性）と治療による合併症（副作用）をアウトカムとして、さらに1次（タイトルとアブストラクトによる）・2次スクリーニング（テキストの精読による）を行い、SRに使用する文献を抽出した。この作業によりランダム化試験(RCT)、または観察試験を中心に26文献が残ったが、この中でプロプラノロールの有効性と副作用に関する、観察研究に基づくSRとメタアナリシスは、既に多数存在していたため、本SRでは介入研究である4報のみをメタアナリシスに使用した。これら文献の選択基準は、研究デザインがRCTであるもの、対象がプラセボあるいはステロイド投与であるもの、効果を腫瘍の縮小により評価しているもの、と

した。公表バイアスについては Funnel plot、Begg 検定、および Egger 検定を用いた評価とした。前述の4報の RCT 論文は、その「腫瘍の縮小効果」に関する評価が一定でないため、メタアナリシスが困難と当初は思われたが、論文を精読することにより比較的共通性の高い因子を抽出でき、ランダム効果モデルによるメタアナリシス（分散逆数法）を行うことができた。その4論文は Hogeling M(2011), Leaute-Labreze(2015), Malik MA(2013), Bauman NM(2014)の論文である。

「腫瘍の縮小」に関して言えば、プロプラノロールはプラセボと比較して有意に腫瘍の縮小効果を有すること、ステロイドに比しても腫瘍の縮小傾向は示されたものの有意水準には達していないこと、が判明した。「合併症」に関してはステロイドとの比較を行ったが、2つの RCT で、ステロイドと比し有意に有害事象が少ないことが判明した。これらから、プラセボに対する腫瘍の縮小効果、ステロイドに比しての合併症の少なさに関しては有意差が存在し、また多くのエビデンスの質が高いと考えられる既存の観察研究の SR の結果と同等の結果であったため、今回の CQ については大きな傾向があると推測し、そのエビデンスレベルを A と判定した。

なお将来、本邦に於いてもプロプラノロールが汎用されるようになった場合、新たな CQ の元に、SR レポートの作成が再度検討されることが考えられる。本邦の患者にも欧米の患者と同等の有効性が得られるか、副作用は同等か、さらに今まで知られていなかった長期経過後の有害事象は無いのか、投与のタイミングはいつが最良か（早期の方がよいのか）、至適投与量は如何なるものか、再発率はどうか、再発例に対する再投与の有効性はどうか、など、多くの新たな問題点が、CQ の対象として上ってくるものと予測される。

CQN11 システマティックレビュー

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
<p>重要臨床課題4. 病変の部位による適切な治療の違い                      眼窩眼瞼、舌・口腔、顎骨、手指足趾、足底、関節など、病変の部位により治療が難しい場合があり、また治療効果や合併症に違いを生じる可能性がある。部位による適切な治療の違いについて検討する。</p>				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	( <input checked="" type="radio"/> 指定なし	・ 男性	・ 女性	)
年齢	( <input checked="" type="radio"/> 指定なし	・		)
疾患・病態	顎骨動静脈奇形			
地理的要件	特になし			
その他				
I(Interventions)／C(Comparisons, Controls, Comparators)のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> <li>・切除術</li> <li>・塞栓術／硬化療法</li> <li>・その他治療</li> </ul>				
O(Outcomes)のリスト				
	Outcomesの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	症状の改善	( <input checked="" type="radio"/> 益 ・ <input type="radio"/> 害 )	9点	可
O2	病変の縮小	( <input checked="" type="radio"/> 益 ・ <input type="radio"/> 害 )	8点	可
O3	治療による重大な合併症	( <input type="radio"/> 益 ・ <input checked="" type="radio"/> 害 )	7点	可
O4	再発(再増大)の有無	( <input type="radio"/> 益 ・ <input checked="" type="radio"/> 害 )	5点	可
O5		( <input type="radio"/> 益 ・ <input type="radio"/> 害 )	点	
O6		( <input type="radio"/> 益 ・ <input type="radio"/> 害 )	点	
作成したCQ				
顎骨の動静脈奇形の適切な治療は何か？				