

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

乳児血管腫のプロプラノロール内服治療期間に関する研究
プロプラノロール有害事象について診療科横断的展望から

研究分担者 力久直昭 おゆみの中央病院形成外科部長

研究要旨

序論：乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法の適切な開始時期・中止時期については、議論の余地がある。

方法：医療安全の観点から本治療法の適切な治療期間を検討することを目的に、乳児血管腫以外の小児疾患における本剤の有害事象について、診療科横断的な文献レビューを実施した。

結果：高血圧、心疾患、未熟児網膜症に対して本剤投与が行われ、徐脈、喘鳴、低血糖などの有害事象が10～15%の頻度で発生していた。投与中止、投与量調整、有害事象に対する治療を要し、薬物治療の効果と安全性を最大化する様々な提言がなされていた。

結論：本剤の安全性を確保するため、新生児への早期投与では継続的なバイタルサインの監視と投与量の調整が必要であり、乳児血管腫の退縮期以降に継続投与する症例では服薬方法順守と経口カロリー摂取管理、有害事象対応が重要である。これらの知見は乳児血管腫治療の戦略構築に有益な示唆を提供する。

A. 研究目的

プロプラノロールは1962年にイギリスで開発され、1964年に世界で初めて臨床応用された β 遮断薬である。成人および小児の不整脈、頻拍、本態性高血圧症に使用されてきており、循環器疾患専門の内科医や小児科医はその有効性と安全性について一定の評価を持っている。本邦では乳児血管腫（infantile hemangioma：以下IHと略す）のプロプラノロール内服療法（1～3 mg/kg/day）が2016年に保険適用となった。この治療法について、血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン2022（第3版）のクリニカルクエスチョン（clinical question：以下CQと略す）19「乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法の望ましい開始・中止時期はいつか？」が設定された。プロプラノロール内服療法は、従来のステロイド療法よりも有害事象（adverse events：以下AEと略す）が少なく、腫瘍の縮小効果も高い傾向にあること、生後6ヵ月未満で治療を開始すると効果が高く、生後12～15ヵ月未満の間に治療を終了すると再増大のリスクが低くなる可能性が示された。

IHの治療においては自然な退縮を待つ待機療法（Wait&Seeポリシー）が多く選択される。一方で、未熟児におけるIHの発生頻度が高いことは知られており、病変が機能的または整容的問題を引き起こす場合には、プロプラノロール早期内服療法が考慮されることがある。診療ガイドラインによれば、新生児や生後5週未満の乳児に対する治療の優位性は明らかではなく、早産児に対する治療で

は無呼吸や心拍数の低下による胸骨圧迫を必要とした症例も報告されている。このため、内服導入時には厳重な監視体制が必要とされ、治療の開始時期およびAEへの対策などが重要な検討課題となっている。

前述のような循環器疾患に対するプロプラノロール内服療法から得られた治療経験や研究結果をIHについての診療ガイドラインに取り入れるべきか否かについては、議論の余地がある。そこで、診療ガイドラインの補足検討として、IH以外の小児疾患に対して行われた本剤内服療法のAEを診療科横断的に調査し、望ましい内服療法開始時期および中止時期を医療安全の観点から検討することとした。

B. 研究方法

<文献検索とスクリーニング>

検索の結果網羅的な文献検索の結果、91編（PubMed 23編、医中誌68編）の文献が一次スクリーニングの対象となった。一次スクリーニングの結果、26編（PubMed 20編、医中誌6編）の文献が二次スクリーニングの対象となった。二次スクリーニングを行った結果、本論文では、プロプラノロール内服期間について示唆に富む13編（PubMed 13編、医中誌0編）を採用した。

<観察研究（症例集積）の評価>

未成年者の乳児血管腫以外の疾患でのプロプラノロール内服の有害事象について情報収集を以下の視点に基づいて行った。

主要解析項目：システマティックレビューによって集められた科学的なデータ

副次的解析項目：システマティックレビューにはなじまない知見や洞察

主要解析項目は、治療対象疾患、文献種類、症例数、対象年齢、投与量、投与期間、副作用・有害事象発生率、副作用・有害事象を起こしやすい年齢や時期、文献制限事項とした。副次解析項目は、副作用・有害事象の種類、副作用・有害事象を起こしやすい投与量、副作用・有害事象の回避方法、 β 遮断薬の安全性について有益な知見、安全確保に有益な患者指導、低血糖の発症経過とした。

C. 結果

治療対象疾患、症例数、対象年齢、投与量、投与期間、AE発生率についての情報を含む文献を表1示した。症例数に関して、コントロール群を含めた報告や累積治療年数形式の報告は除外し、治療対象疾患および症例数に関する各文献のデータを統合した結果、循環器疾患は224例（高血圧症9例、うっ血性心不全10例、肥大型心筋症41例、詳細不明132例）、片頭痛は2,217例、未熟児網膜症は225例と集計された。さらに疾患ごとにAE発生率を解析したところ、循環器疾患では13%の症例でAEが認められ、その内訳は徐脈6%、気管支痙攣4%、低血糖1%、夜驚症1%、および食欲不振0.5%であった。未熟児網膜症におけるAE発生率は8.4%であった。片頭痛のAE発生率に関しては数値の記載がなかった。治療対象年齢を明示している文献を統合し、年齢別にAE頻度を解析した結果は以下である。対象患者を0歳～19歳以下とする文献を統合するとAE発生率は14.0%であり、内訳は低血糖4%、夜驚症4%、徐脈2%、気管支痙攣2%、および食欲不振2%であった。対象患者を0～1歳とする文献を統合するとAE発生率は13%であり、徐脈8%、気管支痙攣5%、低血糖0%であった。在胎32週未満で生後3ヵ月以内とする文献においては、AE発生率は8.4%で、徐脈、低血圧、気管支痙攣、無呼吸などが合わせて8.0%、低血糖は0.4%であった。

レビューによって把握したAE対策を「薬剤選択、投薬方法、投薬量」「AE管理、患者教育（服薬方法順守）」「誤薬対処法」「AE発生状況」に分類し、以下にまとめる。

●薬剤選択、投薬方法、投薬量

プロプラノロールは小児高血圧治療の第一選択薬としては推奨されず、他の薬剤との併用や代替治療薬の使用が推奨されていた。本剤導入時には1 mg/kg/day程度の低用量から開始し、徐々に投与量を増加させて適切な血圧を得る、高用量療法（5 mg/kg/day以上）はAE発生率が高いため避けるべきであり7）、AEを回避するために投与量を2 mg/kg/day以下とする報告があった。片頭痛におけるAEへの対応では、本剤は他の薬剤に比べて安全性が

やや劣るとしていたものの、対応策に関する具体的な言及はなかった。未熟児網膜症においては、重篤なAEが発生した症例でプロプラノロールの血漿濃度が20ng/mlを超えていたため、重篤なAEを回避するためのカットオフ値を血漿濃度20 ng/ml以下としていた。AE発生後に投与量を減らしたうえで投与を続けた症例群もあった。

●AE管理、患者教育（服薬方法順守）

服薬中の自己管理向上を図る具体的な指導法として以下のような方法が示されていた。患児とその保護者に発汗など低血糖症状を説明し、症状の有無を聴取すること、16時間以上の絶食をしないように患者と保護者に強く説明（警告）すること、絶食後の発汗や震えなどの低血糖症状に注意し、症状があればブドウ糖または糖分を含む液体を摂取するように説明（通知）すること、規則正しい食事パターンが重要であり学校でのおやつとして果物を摂取することを説明（推奨）することなどがある。

●誤薬対処法

プロプラノロールなどの親油性 β 遮断薬は、血中半減期を超えて循環動態や糖代謝に影響を及ぼす可能性があり、内服量にかかわらず低血糖のリスクが存在する。このため誤薬や過剰投与が発生した場合には、内服後12～24時間は自宅または医療機関で低血糖について経過観察を行うべきである。

●AE発生状況

AEの発生状況は多岐にわたる。以下に具体例を示す。医療管理下において本剤導入時には問題がなかったものの、内服継続中にAEが発生した事例が複数報告されている。また、18時間以上の絶食後に発生した事例も確認されている。さらに、咳と発熱が続いた後にAEが発生した例、頬部外傷により摂食不良が続いた後に発生した例、手術室で全身麻酔中に発生した例、および誤薬によって発生した例がある。

D. 考察

プロプラノロールは、IHに加えて他の小児疾患にも使用されている。具体的には、高血圧症やうっ血性心不全などの循環器疾患、肥大型心筋症などの心疾患、片頭痛、未熟児網膜症が挙げられる。本剤の一般的な治療投与量は1～2mg/kg/dayであり、治療に必要な β 遮断作用の程度とAEの有無に基づいて投与量が調整されていた。循環器疾患や心疾患などでは、投与量が2mg/kg/dayを超える症例や複数年にわたる長期投与が必要になる症例がある。このため、薬物治療の安全性と治療効果を最大化する様々な提言がなされている。肥大型心筋症による小児の突然死や未熟児網膜症による失明を回避するために、本剤を積極的に投与した症例群が

あったが、これらの治療は国内未承認の治療法であることに留意が必要である。

レビューしたすべての文献で、本剤の安全上の懸念が指摘されており、AE発生率は10～15%程度であった。AEには、低血糖、低血圧、徐脈、喘鳴、気管支痙攣、無呼吸、不眠、夜驚症、抑うつ、勃起不全などがあった。年齢ごとにAEを解析した結果、年齢区分がやや粗くなってしまったが、新生児から乳児では低血圧や気管支痙攣の頻度が高く、幼児から青年期では低血糖および夜驚症の頻度が増加することが確認された。成人においては、夜間低血糖に伴う症状として、悪い夢を見る・寝汗・うなされる・暴れるなどが観察されており、上記の幼児から青年期に発生する不眠や夜驚症には、夜間低血糖が一因である可能性がある。

循環器疾患などを対象とした先行治療・研究の報告を質的に統合すると、「合併症の健康被害が大きく、その発生率も高い疾患において、循環動態や糖代謝に影響するプロプラノロール内服療法が採用されている。代替治療も含む治療の益と害を慎重に評価し厳格な医療管理下で治療が行われている」とまとめることができる。

IHに対するプロプラノロール内服療法による重篤な低血糖症について、Morimotoらは2016年から3年間に報告のあった28例を分析した。その結果、本邦での本剤治療中の重度低血糖の発生率は5,164名中0.54%と推定された。さらに低血糖の発症年齢と時間の傾向から、夜間絶食した1歳前後の患者が早朝に低血糖および低血糖性痙攣を発症しやすいことが示唆された。この知見は、本レビューの年齢別AE分析において、1歳以下の症例に比べて、19歳以下の症例で低血糖の発症が増加していること、および小児のプロプラノロール誘発性低血糖と経口カロリー摂取不足は直接関連しているとする指摘と矛盾しない。

乳幼児は、成長するにつれて成人に近いブドウ糖代謝およびグリコーゲン貯蔵能力を徐々に獲得し、体重に占める脂肪の割合は出生時から1歳までに約1.5倍に増加することが報告されている。生後数ヵ月間でカロリー保持能力が高まり、日中の十分なカロリー摂取が行われることで、夜間の食事の必要性が減少する。この変化に伴い、乳児は自己で寝つきをコントロールする能力を習得し、夜間中途覚醒後も保護者に頼ることなく再入眠することが可能になる。具体的には、新生児は昼夜を問わずほとんど寝ており、1～3時間ごとに授乳のために起きる。1歳児は夜間に10～12時間眠り、日中に2回昼寝をするようになる。このような乳児期から学童期にかけての睡眠時間には大きな個人差があり、さらに文化や地域によっても異なることが知られている。プロプラノロールが血中半減期を超えて持続する作用をもつことが影響し、グリコー

ゲン貯蔵能力の発達と生理的社会的要因による睡眠と覚醒のリズムの大きな変化が、比較的長期間服用した1歳前後のIH患者における早朝の低血糖の原因となっている可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

日本形成学会学術誌に2025年3月掲載予定
学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

付表 1. 本論研究で得られた安全なプロプラノロール内服療法についての知見

1. プロプラノロールについて
プロプラノロールは親油性の非選択的 β 遮断薬である。
妊婦への投与は原則禁忌であり、授乳中は使用を避けることが望ましい。
誤薬してしまった場合、小児に対する β 遮断薬の暴露の影響は臨床的にほとんど重要にならないが、救急病院での経過観察が肝要となる。
投与量を 2 mg/kg/day 以下にすると副作用の発生率が低くなる。
高容量 (5mg/kg/day 以上) では副作用が起こりやすい。
新生児において、重篤な副作用を発症例のプロプラノロール血漿濃度は 20ng/mL 以上であった。
β 遮断薬は、血漿濃度とはあまり相関せずに血漿半減期から予想される薬物作用の持続時間を超えて作用することがある。
内服量にかかわらず低血糖のリスクがある。
治療投与量を超えてしまった誤薬の場合、低血糖発生リスクが上がるのかどうか不明である。
幼児のプロプラノロール代謝は成人よりも早く、十分な β 遮断作用を得るためには投与量を増やす必要がある。
β 遮断薬の効果には人種差があるとされる。
2. 患者年齢について
在胎 32 週未満の患児では、プロプラノロール投与 (1~2 mg/kg/day) で低血圧、徐脈、無呼吸が観察されることがある。
出生後から生後 1 年までに体脂肪率は率にして、1.5 倍ほど増える。
乳児から幼児にかけてカロリー保持能力が向上し、夜間中途覚醒が少なくなり夜間の絶食時間が長くなる。
幼児から学童にかけて活動時間が長くなり、活動範囲が広がるため、食事時間、食事量、就寝時間、睡眠時間を適宜変更する機会が増える。
治療が長期に渡れば、感染症に罹患して中断するケースも増える。
3. 疾患について
肥大型心筋症やマルファン症候群の小児患者には、突然死を回避するために長期間・高容量のプロプラノロール投与が試みられている。
未熟児網膜症による失明を回避するために、在胎 37 週未満の患児にプロプラノロール投与が試みられている。
小児高血圧の治療では非選択的 β 遮断薬のプロプラノロールは積極的に選択されず、本剤を含めた多剤の併用や他の治療薬が勧められる。
乳児血管腫は、生後 2 週間程度で病変が顕在化し、かつ 1 歳以降に自然退縮する特徴的な一連の自然歴を持つ。
4. 低血糖・副作用について
小児のプロプラノロール誘発性低血糖と経口カロリー摂取不足は直接関連している。
プロプラノロール導入時には、患者を入院させ、継続的なバイタルサインの監視を行い、副作用の発生を早期に検知し回避する必要がある。しかしながら、プロプラノロールの導入後に現れる副作用に関しては、このような監視は行いにくく、導入後も患者の定期的な診察と問診、副作用症状に対する鋭敏な観察が重要である。
乳児血管腫のプロプラノロール内服治療中、夜間絶食した 1 歳の患者が早朝に低血糖および低血糖性痙攣を発症する可能性が高い。
低血糖症状のひとつである頻拍は薬剤の β 遮断作用のため顕在化しにくい。 α 作用の発汗 (寝汗) が低血糖を疑う初期症状となる。
プロプラノロールの副作用として記載されている夜驚症 (眠っている間に叫び声をあげたり、激しい恐怖を感じたり、暴れたりするエピソード) には、夜間低血糖の症例が含まれているかもしれない。
年単位の長期間投与する症例では、16 時間以上の絶食をしないように、患者と保護者

に強く説明している。絶食後の発汗や震えなどの低血糖症状に注意し、症状があればブドウ糖または糖分を含む液体を摂取するように説明している。規則正しい食事が重要であり、学校でのおやつとして果物を摂取することを推奨している。
5. 治療方針の決定について
治療法決定のプロセスでは、最良のエビデンスをもとにリスクと効果のバランスを考慮し、患者価値観、医療者の経験を含めて話し合う共同意思決定（Shared Decision Making; SDB）を行うことが、最適な治療戦略を立てることに有効である。
患児およびその保護者に発汗や震えなどの低血糖症状を説明し、疑わしい症状があれば外来診察時に医師に進んで報告するように伝える。