

【4-10 SRLレポートのまとめ】

①定性的システマティックレビューの結果

「乳児血管腫に対するステロイドの局所注射は全身投与に比べて有効か」に着目したランダム化比較試験の報告は1例のみであった。コントロール群、内服群(プレドニゾン2mg/kg/day 隔日投与 6週間)、局注群(トリアムシロン1-5mg/kg 最大30mg 月に一回 6か月間)と分けており、治療群は無治療群と比較すると有意にサイズが縮小した。しかし、内服群と局注群の間に統計学的差はないが、局注群の方が縮小率は大きい傾向にあり、わずかに優れていると結論付けていた。

また、同条件で比較した報告はなかったが、研究に参加した患者数の多い(200例)治療成績の集積研究をやや質の高い論文として採用した。いずれの報告も、内服、局注の効果があるとしているが、両者に差があると結論付けているものはなかった。

②メタアナリシスの結果

研究デザインが同じで、PICOの各項目の類似性が高いといえる複数の論文がなかったため、論文を組み合わせるメタアナリシスは行わなかった。

P(患者):乳児血管腫患者に統一されていた。中には、Strawberry, Cavemous, MixedやSuperficial, Deep, Mixedなどに形態を分類した報告があった。

I(介入):治療方法として内服はプレドニゾン、局注はトリアムシロンで共通していたが、治療の選択を血管腫のサイズや部位で決めている報告があり比較できなかった。さらに、治療回数・アフターケアについて論文間で同一性はなかった。

CO(比較とアウトカム):治療効果を大きさの縮小率で評価していた。評価時期・評価者・評価方法について論文間で同一性がなかった。

【4-11 future research question】

ステロイドによる治療は、有効であり、比較的合併症が少ない安全な方法である。しかし、内服と局注に有意差はなく、今後両者のさらなる比較をする必要はないと考えられた。

CQ29 システマティックレビュー

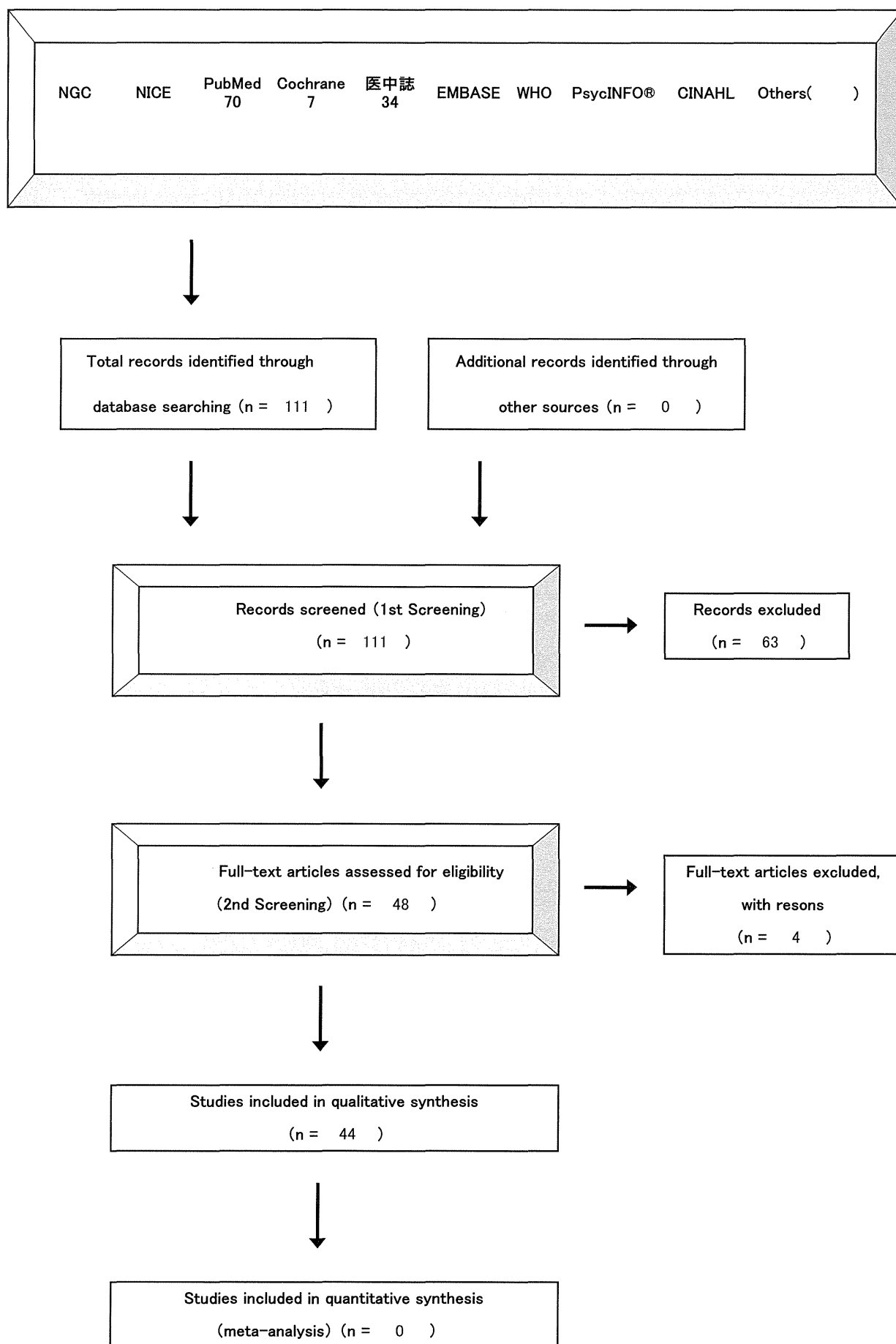
スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
<p>重要臨床課題3. 薬物療法、レーザー治療、放射線治療、その他保存的治療の有効性 従来より乳児血管腫に対するステロイド内服、毛細血管奇形に対するレーザー治療は標準的な治療として行われてきた。薬物療法としては近年乳児血管腫に対するβブロッカーの有効性や、脈管奇形に対するシロリムスの有効性が報告されている。放射線治療はKasabach-Merritt症候群をきたしたkaposiform hemangioendotheliomaに対して有効であった報告があるが、静脈奇形に伴う局所消費性凝固障害が同症候群と混同される傾向にあり、静脈奇形に対する放射線治療は問題視されている。薬物療法、レーザー治療、放射線治療、その他保存的治療の有効性について検討する。</p>				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	(指定なし	・ 男性	・ 女性)
年齢	(指定なし	・)
疾患・病態			乳児血管腫	
地理的要件			特になし	
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls, Comparators) のリスト				
薬物外用療法				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomesの内容	益か害か	重要度	採用可否
01	症状の改善	(益 ・ 害)	9点	可
02	症状のない場合、病変の縮小(治療による縮小)	(益 ・ 害)	8点	可
03	治療による重大な合併症	(益 ・ 害)	8点	可
04		(益 ・ 害)	点	
05		(益 ・ 害)	点	
06		(益 ・ 害)	点	
作成したCQ				
乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？				

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	CQ 29
CQ	乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？
データベース	#1 Pub Med #2 Cochrane #3 医中誌
日付	2015/8/13
検索者	小嶋

#	検索式	文献数
1	((("Hemangioma"[MH] AND ("Infant"[MH] OR infantile[TIAB])) OR "strawberry hemangiomas"[TIAB] OR "capillary hemangiomas"[TIAB]) AND ("Administration, Cutaneous"[MH] OR "Ointments"[MH] OR ointment[TIAB] OR "Liniments"[MH] OR liniment[TIAB] OR "Dermatologic Agents"[PA] OR "topical preparation"[TIAB] OR "Administration, Topical"[MH:noexp]) AND (Japanese[LA] OR English[LA]) AND ("1980/01/01"[PDAT] : "2014/09/30"[PDAT]))	70
2	#1 "hemangioma":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #2 ointment or liniment or "dermatologic agent" or "topical preparation" (Word variations have been searched) #3 MeSH descriptor: [Dermatologic Agents] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Administration, Cutaneous] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Administration, Topical] explode all trees #6 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5) Publication Year from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	7
3	(血管腫/TH or 血管腫-イチゴ状/TH or 乳児血管腫/TA) and (塗布剤/TH or 経皮投与/TH or 軟膏剤/TH or 外用/TA or 塗布/TA or 軟膏/TA or 皮膚作用剤/MTH) and PT=会議録除く and DT=1980:2014	34
4		
5		
6		

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



文献 No.	文献情報								研究デザイン
	ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages	
1	23456550	eng	Craiglow BG, Antaya	Management of infantile hemangiomas : current and potential pharmacotherapeutic approaches.	Paediatr Drugs	2013	15(2)	133-138	Journal Article; Review
2	21730838	eng	Ni N, Guo S, Langer	Current concepts in the management of periocular infantile (capillary) hemangioma.	Curr Opin Ophthalmol	2011	22(5)	419-425	Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review
3	7931948	eng	Elsas FJ, Lewis	Topical treatment of periocular capillary hemangioma.	J Pediatr Ophthalmol Strabismus	1994	31(3)	153-156	Case Reports; Journal Article
4	22718070	eng	Jha AK, Mallik SK, Raihan	Topical ophthalmic solution in infantile hemangioma.	J Postgrad Med	2012	58(2)	163-165	Case Reports; Letter
5	22398997	eng	Weissenstein A, Villalon G, Luchter E, Bittmann	Children's haemangiomas: use of new topical therapies.	Br J Nurs	2012	21(5)	274	Journal Article
6	2012287180	日本語	渡辺 晋一	日本の皮膚科治療 世界標準治療との違い	皮膚科の臨床	2012	54(7)	963-971	総説
7	24135427	eng	Zaher H, Rasheed H, Esmat S, Hegazy RA, Gawdat HI, Hegazy RA, El-Komy M, Abdelhalim	Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial.	Eur J Dermatol	2013	23(5)	646-652	Randomized Controlled Trial

P: サンプル数、セッティング、Pの特徴	I: 記載されているとその形式
<p>乳幼児血管腫IHのPharmacotherapyのreview PubMed, MEDLINEにて1950年～2011年5月に発表された英語論文を検索 検索語: 'hemangioma and treatment,' 'hemangioma and [particular form of treatment]'(e.g. 'hemangioma and corticosteroids') 参考文献一覧も使用 【副腎皮質ホルモン】 1) 全身投与 経口prednisolone: 2-5mg/kg/day(典型は2-3mg/kg/day) 増殖期に開始(投与経路によらない) (controversial) 2) 病巣内投与(intralesional) triamcinoloneの病巣内局注が一般的 2-3mg/kgを超えない 必要に応じて3-6週毎の繰り返し投与 3) 局所投与(topical) 局所corticosteroid(clobetasol propionate軟膏, halobetasol propionate軟膏), 1-2回/日, 4-11週 【βブロッカー】 1) propranolol 1-3mg/kg/dayを2-3回/日に分けて投与. 多くの専門家: 食後の投与を推奨(低血糖リスク軽減のため)広く受け入れられたプロトコルは無い 2) timolol局所投与 数滴を2回/日 【imiquimod局所投与】 imiquimod 5%クリーム 【interferon-α】 【vincristine】 1.0-1.5mg/m² iv weekly (CV留置)</p>	記載なし
<p>最近の眼周囲乳幼児(毛細血管性)血管腫治療法のreview (論文抽出方法の記載なし) 各治療法の歴史的背景を記載 引用論文は1986-2011年に発表された論文で、眼周囲に関して経ロプロプラノロール治療は7つのcase seriesを引用比較 局所チモロールは溶液・ゲルあわせ4つのcase seriesを引用比較 【従来の治療】コルチコステロイド、レーザー、手術、免疫調節療法 【最近の治療】経ロプロプラノロール治療: 漸増し初期は2mg/kg/day、メンテナンス期は 2-3/mg/day、突然の中止は再燃をきたすため2週間かけて漸減する 局所チモロール0.5%チモロール溶液2滴/回、1日2回、チモロールゲル、ローション</p>	記載なし
<p>眼周囲(眼瞼)毛細血管性血管腫5例 日齢3～週齢11 全例でプロピオン酸クロベタゾールクリーム塗布1-4回/日、うち眼瞼結膜病変を伴う2例は1%酢酸ブレドニゾン+フルオロメロン点眼薬併用 再燃を認めた場合は再度同様に加療</p>	サイズ変化(肉眼評価)開眼可否、屈折検査、視軸、視力検査
<p>1例 症例報告 増殖期の顔面多発乳児血管腫 timolol gel 0.5% 局所塗布</p>	記載なし
<p>2例 症例報告 timolol gel 0.5%を1日2回 局所塗布</p>	記載なし
<p>乳児血管腫治療に関するエキスパートオピニオン</p>	記載なし
<p>前向き1重盲検、Randomized clinical trial Topical, intralesional, systemicの3投与経路の効果比較 45症例を無作為に3群(15例ずつ)に割付 18か月間 A群: Oral propranolol; 2mg/kg/day B群: Topical propranolol; 1%, 1日2回塗布 C群: IL Propranolol; 1mg/1ccで注入 0.2ml/直径1cm, Max 1ml.週1回 フォロー期間; 治療終了後6か月間 Inclusion criteria: Problematic IHs (Vital functions, 視力, 呼吸の障害など)、通常の生活(食事、排泄等)の障害、醜形をInclude 除外基準; 超音波で確認された皮下病変を有する症例、禁忌症例、別の治療を行い中止している患者 症例背景; 45例(M/F=10/35)、49病変、月齢3-18カ月(中央値8.82ヶ月)</p>	<p>効果判定: 終了時点で評価 同じ2人の評価者により写真で評価 ---Excellent (完全な消失) ---Good (大きさが50%以上縮小) ---Fair (大きさが50%未満縮小) ---Poor (効果なし、増悪、副作用)</p> <p>観察期間: 全患者を治療開始後24時間モニター (BP, HR/12h)、その後最初の1か月週1回、2か月目は2週おき、その後4週間毎、治療終了後6か月まで</p> <p>治療の終了基準: 病変の消失、2か月大きさが不変、重篤な副作用の出現</p>

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																																																																								
対照なし	<p>【副腎皮質ホルモン】</p> <p>1) 全身投与 response rate: 40%以下~100% one meta-analysis: 2.9mg/kg/dayで84%(1-2週以内に安定)</p> <p>2) 病巣内投与(intralesional) response rate: a systematic review: 94%(head and neck) a retrospective study: 90%</p> <p>3) 局所投与(topical) →good or partial response</p> <p>【βブロッカー】</p> <p>1) プロプラノロール one flow-up case series: 100%で効果あり。投与後数時間で色調の軽減、hemangiomaの軟化が生じる numerous case reports & retrospective studiesでも有用性の報告あり 1st lineにとって代わったが、大規模臨床試験の完了、安全性の確立までは、注意喚起が必要。 placebo-controlled試験、ステロイド全身投与との比較試験が現在(2013年)進行中</p> <p>2) チモロール局所投与 timolol 0.5% gel/溶解液点眼 (FDA未認可)の有用性の報告あり 特に表層のIHに有用(増殖期) 擦れたりこする箇所(neck creaseやおむつの場所)に有用 軟膏やdressing剤で閉鎖するとなお有用</p> <p>【imiquimod局所投与】 imiquimod 5%クリームの有効性の報告が多くある a phase II trial: 紅斑は改善、サイズは改善せず→効果は表層に限定か</p> <p>【interferon】 IFN-αの有効性の報告が多くある</p> <p>【vincristine】 有用性の報告あり ステロイド抵抗性の重症例に使用されるが、有用性の報告はcase reportや少数のseriesに限られる</p>																																																																								
対照なし	<p>【経口プロプラノロール】</p> <p>Cheng et al. 経口プロプラノロール投与を施行した10例のサイズ比較 756.7mm(治療前)、543.2mm(治療後)、治療失敗の1例は外科的切除 Haider et al. & Claerhout et al. excellent (>50% reduction in size) 50-59%、残りはgood (<50% decrease size)またはfair (no further growth) Al Dhaybi et al. visual analog scale (VAS) 評価: -100(2倍に増大) ~ +100(完全減少) 早期治療でスコアが良好であった PHACE syndromeに対していくつか報告があるがいずれもプロプラノロールは効果があった 眼周囲のIHに関しては 乱視改善の平均値は0.8~1.5D (across the studies、response ratesは60、83、69%) Al Dhaybi et al. 3人の患者について治療後平均1.7Dの減少 Fabian et al. 治療後平均1.5Dの減少 EBMを支持する大規模研究がない 最低vital、血糖値、心電図の確認要 心エコーをスクリーニングとして行っている施設あり</p> <p>【局所チモロール】</p> <p>First study 2010年 Guo and Ni 眼瞼IHの4か月女児に対し0.5%チモロール溶液2滴/回、1日2回 治療3週間後に縮小と退色、視力改善 副作用なし Ni et al. 小児7症例 55-95%のサイズ減少 治療期間1-6か月 副作用なし Guo et al. 小児9症例 全例でサイズ減少、乱視2.5D から1.00Dの減少、不同視のある乱視1.75D から0.50Dへ減少し経口プロプラノロールに匹敵 Pope and Chakkittakandiyil チモロールゲルを使用し6人中3人で減少または増大停止効果 Khunger and Pahwa チモロールローションで治療効果があったhemi-facial PHACE syndromeの1例報告 ヒトでは皮膚上でのβブロッカー薬物動態について解明されていない 局所チモロール治療では副作用も局所に留まる 弱視や整容的変形のある限局的で表在性の眼周囲IHに対する代替または補助治療として推奨する 禁忌、注意事項、モニタリングパラメーターはプロプラノロールと同じ</p>																																																																								
治療前後の比較	全例でプロピオン酸クロベタゾールクリーム塗布による血管腫の退縮 治療期間は1~3か月間継続し1週間~1か月で漸減してから終了し1例で長期観察不可能、他4例で治療中止後の再増大、second course後には治癒固定 クロベタゾールにはステロイド局注同様の不同視改善効果は確認されず 病変が深部に存在していた1例では他4例と比較して退縮に時間を要した 全例で成長はnormal 1例の日中コルチゾール値は正常低値																																																																								
治療前後の比較	3週間使用して退縮 合併症なし																																																																								
治療前後の比較	2週間で劇的な縮小効果が見られたため継続投与 合併症なし																																																																								
対照なし	レーザー治療は血管腫を早期退縮させる可能性があるが、エビデンスはない ステロイド注射がいまだに第一選択																																																																								
A,C群	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Age(Mo)</th> <th>Sex</th> <th>頭頸</th> <th>体幹</th> <th>四肢</th> <th>臀部</th> <th>Single</th> <th>Multiple</th> <th>Size(cm2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A: 3-18(9.13)</td> <td>F12M3</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>4-15(Mean;8)</td> </tr> <tr> <td>B: 1-18(8.33)</td> <td>F12M1</td> <td>11</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>14</td> <td>1</td> <td>3-10(6)</td> </tr> <tr> <td>C: 3-18(9.00)</td> <td>F13M2</td> <td>10</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>14</td> <td>1</td> <td>4-15(7.67)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Excellent</th> <th>Good</th> <th>Fair</th> <th>Poor</th> <th>Rebound</th> <th>Side Effect</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A: 9例(60%)</td> <td>2(13.3%)</td> <td>1(6.7%)</td> <td>3(20%)</td> <td>1(6.7%)</td> <td>1;Syncope, 3(BP ↓ HR ↓)</td> </tr> <tr> <td>B: 3例(20%)</td> <td>5(33.3%)</td> <td>2(13.3%)</td> <td>5(33.3%)</td> <td>1(6.7%)</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>C: 2例(13.3%)</td> <td>3(20%)</td> <td>3(20%)</td> <td>7(46.7%)</td> <td>2(13.3%)</td> <td>3;pain</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mean time to achieve initial response(Weeks)</th> <th>Treatment continued period(Months)</th> <th>No major side effects.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A: 2-4(mean; 2.67)</td> <td>3-9(5.13)</td> <td>EXCEPT; A1例、C3例が痛みや治療の煩雑さから治療離脱した。</td> </tr> <tr> <td>B: 3-8(5.87)</td> <td>5-10(7.47)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>C: 4-8(6.73)</td> <td>5-12(7.87)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*A<B,C p=0.005 A<B,C(p=.005,.001)</p> <p>A(内服)群で改善率が高く13例(86.7%)に改善を認めた 反応までの治療期間、治療終了までの期間も短期間であった 1例に原因不明の失神の副作用を認め離脱 3例にHR,BPの低下、研究を中断するほどではなかった B(外用)群は10例(66.7%)に改善を認めた 治療効果が得られるまで、治療終了となるまでA群より有意に時間を要した 合併症は認めなかった C(局注)群は8例(53.3%)に改善を認めた B群と効果発現に時間を要した 3例が疼痛と煩雑さのため離脱</p>	Age(Mo)	Sex	頭頸	体幹	四肢	臀部	Single	Multiple	Size(cm2)	A: 3-18(9.13)	F12M3	12	0	0	3	13	2	4-15(Mean;8)	B: 1-18(8.33)	F12M1	11	2	1	1	14	1	3-10(6)	C: 3-18(9.00)	F13M2	10	3	2	0	14	1	4-15(7.67)	Excellent	Good	Fair	Poor	Rebound	Side Effect	A: 9例(60%)	2(13.3%)	1(6.7%)	3(20%)	1(6.7%)	1;Syncope, 3(BP ↓ HR ↓)	B: 3例(20%)	5(33.3%)	2(13.3%)	5(33.3%)	1(6.7%)	none	C: 2例(13.3%)	3(20%)	3(20%)	7(46.7%)	2(13.3%)	3;pain	Mean time to achieve initial response(Weeks)	Treatment continued period(Months)	No major side effects.	A: 2-4(mean; 2.67)	3-9(5.13)	EXCEPT; A1例、C3例が痛みや治療の煩雑さから治療離脱した。	B: 3-8(5.87)	5-10(7.47)		C: 4-8(6.73)	5-12(7.87)	
Age(Mo)	Sex	頭頸	体幹	四肢	臀部	Single	Multiple	Size(cm2)																																																																	
A: 3-18(9.13)	F12M3	12	0	0	3	13	2	4-15(Mean;8)																																																																	
B: 1-18(8.33)	F12M1	11	2	1	1	14	1	3-10(6)																																																																	
C: 3-18(9.00)	F13M2	10	3	2	0	14	1	4-15(7.67)																																																																	
Excellent	Good	Fair	Poor	Rebound	Side Effect																																																																				
A: 9例(60%)	2(13.3%)	1(6.7%)	3(20%)	1(6.7%)	1;Syncope, 3(BP ↓ HR ↓)																																																																				
B: 3例(20%)	5(33.3%)	2(13.3%)	5(33.3%)	1(6.7%)	none																																																																				
C: 2例(13.3%)	3(20%)	3(20%)	7(46.7%)	2(13.3%)	3;pain																																																																				
Mean time to achieve initial response(Weeks)	Treatment continued period(Months)	No major side effects.																																																																							
A: 2-4(mean; 2.67)	3-9(5.13)	EXCEPT; A1例、C3例が痛みや治療の煩雑さから治療離脱した。																																																																							
B: 3-8(5.87)	5-10(7.47)																																																																								
C: 4-8(6.73)	5-12(7.87)																																																																								

除外	コメント
	<p>【副腎皮質ホルモン】</p> <p>1) 全身投与 有害事象 one retrospective study: 73%に易怒性、不眠 45%に高血圧(36%がサイアザイド開始) 経口H2blocker, PPIが胃炎予防に処方される 1/3に成長障害、しかし24ヵ月以内に元の成長曲線に戻る(身長: 91%, 体重: 88%) 最も重大なものはimmunosuppression: a prospective study(16 Pt.): Bリンパ球減少、Tリンパ球数減少、破傷風・ジフテリアのtiterが不十分に。</p> <p>2) 病巣内投与(intralesional) 有害事象 網膜動脈閉塞、失明のリスクあり眼窩周囲、前頭部のIHには勧められない</p> <p>3) 局所投与(topical) 色素脱失のみ(2/34人)</p> <p>【βブロッカー】 有害事象: bradycardia, hypotension, hypoglycemia, bronchospasm, hypothermia, hyperkalemia 【imiquimod局所投与】 副作用: 紅斑, crust, 接触皮膚炎 【interferon】 神経学的な副作用 a meta-analysis: 神経学的障害は1歳未満 【vincristine】 副作用: 便秘、可逆的神経障害、消化器症状</p>
	<p>経口プロプラノロール: 全身有害事象 徐脈、低血圧、気管支痙攣、低血糖症、電解質異常、睡眠、胃腸障害 2-3mg/kg/dayの少量でも発生 8週の見でvague syndrome 1例×2論文でwheezing、プロプラノロール単独の原因か否か不明 皮膚・肝臓の血管腫がある日齢27の見で治療開始後160日目に低血糖発作 少なくとも他4例で症候性低血糖の報告あり 潰瘍ある血管腫の17週の見で利尿、サルブタモール吸入による血清K補正を要した 局所チモロール: 掻痒</p>
	合併症記載なし
1例報告	合併症なし
データなし	合併症なし
エキスパートオピニオン	眼周囲およびびまん性のものが内服 眼周囲以外の病変が局注と投与前に差があるため比較が難しい
	<p>適応を適切に行ったうえで、Propranololの内服が勧められる 外用は内服薬の副作用の危険のある患者に考慮される 局所注射による有益性は乏しく治療として勧められない</p>

文献 No.	文献情報								研究デザイン
	ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages	
8	22516113	eng	Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo	Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas.	J Am Acad Dermatol	2012	67(6)	1210-121	Journal Article
9	22141326	eng	Kunzi-Rapp	Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas.	Pediatr Dermatol	2012	29(2)	154-159	Journal Article
10	21525081	eng	Blatt J, Morrell DS, Buck S, Zdanski C, Gold S, Stavas J, Powell C, Burkhart	beta-blockers for infantile hemangiomas: a single-institution experience.	Clin Pediatr (Phila)	2011	50(8)	757-763	Journal Article
11	20142555	eng	Guo S, Ni	Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution.	Arch Ophthalmol	2010	128(2)	255-256	Case Reports; Letter
12	CN-00900917	eng	Kunzi-Rapp K	Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas.	Pediatric dermatology	2012	29(2)	154-159	Journal: Article
13	CN-00961393	eng	Zaher H, Rasheed H, Esmat S, Gawdat HI, Hegazy RA, El-Komy M, Abdelhalim DM	Propranolol and infantile hemangiomas: Different routes of administration, a randomized clinical trial.	European journal of dermatology	2013	23(5)	646-652	Journal: Article
14	24074395	eng	Rizvi SA, Yusuf F, Sharma R, Rizvi	Management of superficial infantile capillary hemangiomas with topical timolol maleate solution.	Semin Ophthalmol	2015	30(1)	62-64	Case Reports; Journal Article

P: サンプル数、セッティング、Pの特徴	I: 記載されているとその形式
<p>後ろ向き、Chart review Superficial IHに対する1%プロプラノロール外用の有効性、安全性を評価(2009/9-2011/5) 25症例(M/F=4/21、Median age 4ヶ月(1-10か月)) 28病変、1日3回塗布 治療期間中央値21週(5-59週) 病変の大きさ 0.56-376cm² 病変の分布: 頭頸部8例(29%)、体幹10例(30%)、四肢8例(29%)、会陰部2例(7%)</p>	<p>効果判定 大きさ、性状、色調を一定間隔で記録(4, 12, 24週) Good, partial, no response の3段階評価 点数による 大きさ 0-2点、 色調 0-1点、 Tension 0-1点) 3回の合計点数が >8: Good、 3-8: Partial、 <3: No)</p> <p>効果について、月齢、病変の大きさをKruskal-Wallisテストで統計解析 有害事象評価</p>
<p>Preliminary report; 症例集積 45児(M/F=18:27)、65病変に対して1%Propranolol外用 Propranolol-hydrochloride 1% in a hydrophilic ointmentとして院内調剤 患児親に1.5mg/cm²で1日2回薄く塗布するように指導 2例の潰瘍化した患児には潰瘍の周囲のみ塗布。潰瘍化した症例にはV BEAMを併用(7mm, 0.45ms, 5J) 2008/9-2010/6 Group1: 6か月以下の児39例(中央値2.6か月)、うち7例が早期産児(妊娠<37か月で出産) Group2: 7-33か月 早期産児にはBP,HRを入院中、1日1回計測 それ以外のモニターはなし</p>	<p>治療開始前に写真撮影 超音波検査で最大厚を計測 表在型のみをInclude 治療開始後、2-4週、1か月後、その後2か月毎に評価 色調、性状、触診、見た目の大きさを評価し写真撮影</p>
<p>後ろ向き、Chart review 単一施設による症例集積、治療報告 対象: 2008/01-2010/08に初診の患者 患者背景、診断、効果、合併症を分析 血管腫以外の血管奇形に対してPropranololにより加療された症例も含む Propranolol(内服): 0.25-1mg/kg/dで開始し、1-4mg/kg/dまで増量 1日2-3回で分服 Timolol maleate(0.5% topical solution)外用; 1日1-2回塗布 内服: 初回治療として42例(開始理由: ステロイド無効10例、ステロイド終了後再発3例、ステロイド副作用2例) 外用: 初回治療として16例(ステロイド無効1例、プロプラノロール内服中止)</p>	<p>効果判定、合併症評価 1か月後の反応性をChart review.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CR: 完全またはほぼ完全な消失 ・PR: 少なくとも50%以上の縮小 ・OR: (Objective response) <p>明確には50%には達しない反応 または不変、増大 色調・性状・平坦化は認めるが、大きさが不変のもの</p>
<p>症例報告 左上眼瞼のcapillary type 4か月女児 0.5%timolol maleate, ophthalmic solutionを1日2回塗布 2滴皮膚面に滴下して指で伸ばす</p>	<p>記載なし</p>
<p>ID:22141326と同一文献のため上記参照とする。</p>	
<p>ID:24135427と同一文献のため上記参照とする。</p>	
<p>症例報告 0.5%チモロールマレイン酸塩液を4滴、1日2回用手的に塗布、12か月間 症例1: 2か月女児、左内眼角から鼻部上部IH 症例2: 1か月男児、左上眼瞼IH</p>	<p>記載なし</p>

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																																																																		
治療前後の比較	<p>28病変中、 16(57%)が[†]Good 9(33%)が[†]Partial 3(10%)が[†]No Good OR Partial=90%(95%CI;72-98%)</p> <p>治療開始年齢が0-3カ月の症例は有意にGoodの割合が高かった(p=0.00277)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Group</td> <td>N</td> <td>Good</td> <td>Partial</td> <td>No</td> <td>p</td> <td>合併症無</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Age,mo</td> <td>0-3</td> <td>15</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>.00227</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>3-6</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>6-10</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>25</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Size, cm2</td> <td>0-5</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>.0532</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>5-10</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>10</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>28</td> <td>13</td> <td>7</td> <td>8</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Group	N	Good	Partial	No	p	合併症無	Age,mo	0-3	15	10	4	1	.00227		>3-6	5	2	3	0			>6-10	5	0	3	2			Total	25	12	10	3			Size, cm2	0-5	13	10	2	3	.0532		>5-10	7	3	4	3			>10	8	0	1	2			Total	28	13	7	8		
	Group	N	Good	Partial	No	p	合併症無																																																												
Age,mo	0-3	15	10	4	1	.00227																																																													
	>3-6	5	2	3	0																																																														
	>6-10	5	0	3	2																																																														
	Total	25	12	10	3																																																														
Size, cm2	0-5	13	10	2	3	.0532																																																													
	>5-10	7	3	4	3																																																														
	>10	8	0	1	2																																																														
	Total	28	13	7	8																																																														
Group1とGroup2が互いに対照	<p>65病変の内訳;頭頸部20例(31%)、体幹部25例(38%)、四肢13例(20%)、外陰部7例(11%) Group1(6か月以下)の39例、57病変のうち 23病変(59%)に退縮を認めた。10病変(26%)が増大しなかった。 6例(15%)に反応を認めなかったか、皮下病変が新出して増大した。このうち5例は頭部の病変で皮下病変が増大した。しかし、皮膚表面の病変は灰色化して軟化した。これらの患者にはPropranolol内服を開始した。 7例の早期産児の15病変はNICU在室中から外用治療を開始した。臨床的に明らかな副作用は認めなかった。複数病変を有する患児のBP,HRも変化なかった。 男児2例(6か月、7か月)に潰瘍を伴う会陰部の血管腫を認めた。レーザー治療2回と外用治療により3-6週で潰瘍は治癒した。潰瘍の再発は外用の継続中認めなかった。</p> <p>Group2(7か月以上)の6例、10病変については2-3か月の外用治療ののち全10例で改善を認めた。最長9か月まで治療を続けた。</p>																																																																		
内服例が対照 しかし内服例が中心に解析されているため、明確な対照ではない	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>2008</td> <td>2009</td> <td>2010</td> <td>Total</td> </tr> <tr> <td>初診</td> <td>n=70</td> <td>n=142</td> <td>n=90</td> <td>N=302</td> </tr> <tr> <td>Propranolol</td> <td>5</td> <td>13</td> <td>29</td> <td>47(15.6%)</td> </tr> <tr> <td>Timolol</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>14</td> <td>17(5.6%)</td> </tr> <tr> <td>Both</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>6</td> <td>7(2.3%)</td> </tr> </table> <p>3年間の初診54例(17.9%)が[†]Propranololにより治療 治療開始時;Mean4Mo(3d-26Mo) 血管腫の特徴</p> <table border="1"> <tr> <td>Type</td> <td>F/M</td> <td>2008</td> <td>2009</td> <td>2010</td> <td>Total</td> </tr> <tr> <td>Single</td> <td>2.1/1</td> <td>45</td> <td>95</td> <td>77</td> <td>220</td> </tr> <tr> <td>2-5</td> <td>1.6/1</td> <td>12</td> <td>25</td> <td>12</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>>5</td> <td>1/1</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>2</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Segmental</td> <td>8/3</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>10 (H/N;8, Perinium1, Trunk;1. PHACES syn;2)</td> </tr> <tr> <td>Internal</td> <td>8/6</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>14 (Laryngeal;5, Hepatic 9. 内13は皮膚病変併存)</td> </tr> </table> <p>後ろ向き評価で大多数の患者で効果はFavorable 内服回数、1日の薬剤使用用量により治療効果に有意な差は認めなかった ステロイド内服中止後にプロプラノロールを使用した15例中、11例に病変の縮小、1例は病変の安定をみとめた 2例は十分なフォローができなかった 28例は内服継続し、26例では内服減量した 月齢3-32で中止可能だった10/26例で(38%)で再増大、6/10例で再投与して再度縮小を認めた 1例は十分なフォローができなかった 内服;内服中に増大した病変はなかった 外用開始後2週間以内に病変が増大した6週齢児の症例では内服に切り替えた後、病変が安定 治療開始月齢や薬剤の用量と効果の程度に明確な相関関係は認めなかったが、月例6か月以内に治療を開始した群にCR, PRの患児が多い傾向が観察された(23/37例(62%)、8-26ヶ月以内(中央値9.5)に治療開始しなかった群ではCR, PRが4/12例(33%)であった</p>		2008	2009	2010	Total	初診	n=70	n=142	n=90	N=302	Propranolol	5	13	29	47(15.6%)	Timolol	-	3	14	17(5.6%)	Both	-	1	6	7(2.3%)	Type	F/M	2008	2009	2010	Total	Single	2.1/1	45	95	77	220	2-5	1.6/1	12	25	12	50	>5	1/1	8	11	2	21	Segmental	8/3	3	4	3	10 (H/N;8, Perinium1, Trunk;1. PHACES syn;2)	Internal	8/6	5	7	2	14 (Laryngeal;5, Hepatic 9. 内13は皮膚病変併存)					
	2008	2009	2010	Total																																																															
初診	n=70	n=142	n=90	N=302																																																															
Propranolol	5	13	29	47(15.6%)																																																															
Timolol	-	3	14	17(5.6%)																																																															
Both	-	1	6	7(2.3%)																																																															
Type	F/M	2008	2009	2010	Total																																																														
Single	2.1/1	45	95	77	220																																																														
2-5	1.6/1	12	25	12	50																																																														
>5	1/1	8	11	2	21																																																														
Segmental	8/3	3	4	3	10 (H/N;8, Perinium1, Trunk;1. PHACES syn;2)																																																														
Internal	8/6	5	7	2	14 (Laryngeal;5, Hepatic 9. 内13は皮膚病変併存)																																																														
治療前後の比較	5週後、血管腫縮小。 大きさ、厚さ、色が改善 7週で治療終了 視力が改善した																																																																		
治療前後の比較	症例1: 大きさ、厚さ、色調の改善 症例2: 完全消失																																																																		

除外	コメント
	<p>Superficial IHIに対して、1%Propranolol外用安全で有効な選択肢の可能性がある。</p>
	<p>早期産児において1%Propranolol外用によってBP,HRIに影響はなかった。(data not shown.) Wheezingの報告なし。 食事摂取も通常通りであった。 Local irritationも認めなかった。 1人の女兒(臀部・下肢のLarge segmental hemangioma)にかゆみを認めたが、皮膚の変化はなかった。</p>
	<p>内服例9例に合併症を認めた</p> <p>①部位②月齢(Mo)③用量(mg/kg/d)④副作用⑤発現時期⑥効果⑦その他 コメント</p> <p>症例1①Segmental face②2.5③1-2 qid④Cough, ⑤<1wk⑥Almost complete resolution, CR⑦PHACE syn; QT延長症候群</p> <p>症例2①Ear②7③0.25-2 tid④Cough⑤1wk after⑥SD, Color change⑦用量減量後咳消失increase to 2.2,</p> <p>症例3①Neck②4.5③1-2 bid④Wheezing⑤<1Mo⑥OR⑦rebound with weaning 減量なしで症状進行無</p> <p>症例4①Skin lesion②8③1-2.1bid④-1Irritability⑤<Wks⑥OR, Slightly smaller ⑦家族が減量し改善</p> <p>④-2Sleepier ⑦同量で再使用后再発</p> <p>④-3Transient HR 80</p> <p>症例5①Neck②3③1bid④-1Barely arousable ⑤<2wks⑥No change 低用量では問題なし</p> <p>④-2Severe hypotension</p> <p>症例6①Segmental Face②2③4 bid④Bradycardia⑤不詳⑥OR-PR⑦別国で用量4で開始 2で問題なし</p> <p>症例7①Eyelid②8③2.5 bid④-1Hypoglycemia⑤2wks⑥OR, softer, paler⑦他の医師からも処方され2重に④-2Seizures 内服治療</p> <p>症例8①Nose②3③1 tid④-1Acrocyanosis⑤3days⑥No change minimal⑦用量0.7 bidで2週間症状進行無④-2mottling⑤ response with rebound⑦0.9 tidで四肢冷感出現</p> <p>症例9①Capillary②17③1 bid④Barely arousable⑤2days⑥Inevaluable⑦Not rechallenged 外用例に副作用は認めなかった</p>
	<p>全身、局所の合併症無</p>
	<p>副作用なし</p>

文献 No.	文献情報								研究デザイン
	ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages	
15	24602019	eng	Ma G, Wu P, Lin X, Chen H, Hu X, Jin Y, Qiu	Fractional carbon dioxide laser-assisted drug delivery of topical timolol solution for the treatment of deep infantile hemangioma: a pilot study.	Pediatr Dermatol	2014	31(3)	286-291	Clinical Trial; Journal Article
16	24261914	eng	Semkova K, Kazandjieva	Rapid complete regression of an early infantile hemangioma with topical timolol gel.	Int J Dermatol	2014	53(2)	241-242	Case Reports; Journal Article
17	23846584	eng	Xue K, Hildebrand	Deep periocular infantile capillary hemangiomas responding to topical application of timolol maleate, 0.5% drops.	JAMA Ophthalmol	2013	131(9)	1246-1247	Case Reports; Letter
18	23889228	eng	Sorrell J, Chamlin	Topical timolol 0.5% gel-forming solution for small deep facial infantile hemangiomas.	Pediatr Dermatol	2013	30(5)	592-594	Case Reports; Journal Article
19	22417222	eng	Calvo M	Topical timolol for infantile hemangioma of eye lid	Int J Dermatol	2013	52(5)	603-604	case report, Journal article
20	22471694	eng	Moehrl M	Topical timolol for small hemangiomas of infancy	Pediatric Dermatol	2013	30(2)	245-249	case report, Journal article
21	22190187	eng	Cante V	First report of topical timolol treatment in primarily ulcerated perineal haemanjioma	Arch Dis Child Neonatal Ed	2012	97(3)	F155-157	case report, letter
22	22410658	eng	Chambers CB	A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas	Ophthal Plast Reconstr Surg	2012	28(2)	103-106	Comparative study; Controlled clinical Trial; Journal article
23	22256996	eng	McMahon P	Topical timolol for infantile hemangiomas: Putting a note of caution in "Cautiously optimistic"	Pediatric Dermatol	2012	29(1)	127-130	総説
24		eng	Chakkittakandiyil A	Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study	Pediatric Dermatol	2012	29(1)	28-31	Journal Article multicenter study
25	22734302	eng	Anne Weissenstein, Alexandra Straeter, Gloria Villalon, Stefan Bittemann	Topical timolol for small infantile hemangioma: a new therapy option	Turk J pediatr	2012	54(2)	156-158	Case report
26	21158749	eng	Khunger N, Pahwa M	Dramatic response to timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome	Br J Dermatol	2011	164	886-888	Case report, letter

P: サンプル数、セッティング、Pの特徴	I: 記載されているとその形式
<p>前向き研究 2012年3月～12月に登録された、増殖期の深部IHが1カ所ある1～6か月の乳児9例、アジア人 病変部の皮膚にフラクショナルCO2レーザー(10,600nm、DeepFx、ハンドピースのスポットサイズ0.12nm、25～30mJ/pulse、single pulse、density 5、300Hz、one pass)、1週間に1度 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を2～5滴コットンに浸してレーザー照射部に置き、ビニールで30分間密閉、1日4～5回、毎日 前月との変化がなくなるまで継続</p>	<p>効果判定: 治療前後の臨床写真により、医者3名がglobal scoreとHASで判定 global scoreはIHの退縮で評価: poor(<25%)、moderate(25%-49%)、good(50%-75%)、excellent(>75%) HASは治療前、治療後1ヵ月、治療終了後3ヵ月で評価</p>
<p>症例報告 3ヵ月男児、頭頂部のIH 0.1%チモロールマレイン酸塩ゲルを1cm²当たり1滴、1日4～5回塗布、2ヵ月間</p>	記載なし
<p>症例報告 0.5%チモロールマレイン酸塩液を3滴、1日2回塗布 症例1: 7週女児、左上眼瞼IH 9ヵ月間 症例2: 6ヵ月女児、右下眼瞼IH</p>	記載なし
<p>症例報告 表面にはあまり病変のないdeep IHに対する0.5%チモロールゲルの塗布 症例1: 7週女児 眉間のIH 1回1滴 1日3回 3ヵ月使用 症例2: 4ヶ月男児 額部から眉間の病変含め多発 1回1滴 1日3回 6週使用 症例3: 2ヶ月男児 眉間の病変含め多発 1回1滴 1日2-3回 6週使用</p>	記載なし
<p>症例報告 1ヶ月男児 左上眼瞼のIH 0.5% timolol makeateの点眼液を1日に2度塗布 5ヶ月間使用</p>	記載なし
<p>前向き 患者: 8mm以上の退縮傾向のない乳児血管腫11個、9症例 全員乳児で男4人女5人 0.5%timolol gelを1日1回患部に塗布し密閉 5～30週間</p>	1週目にチェックし以降4週ごとに再診して評価
<p>右臀部の潰瘍化した乳児血管腫に対してtimololを外用 0.5%timolol点眼液を1日に2度外用しハイドロコロイドで覆った Case1 日齢24 女児 39週 3180gで出生 Case2 日齢12 男児 正期産 20mmの潰瘍</p>	記載なし
<p>後ろ向き 2007年8月から2011年1月視力障害の原因とはなりえないと考えられる眼瞼の乳児血管腫の患児を対象血管腫ほ深さでsuperficial,mixed,deepにわけた。 23人の患者中13人が治療を受けた。 治療群: 月例平均4.8ヵ月 superficial 5 mixed 7 deep 1 未治療群: 月例平均3.7ヵ月 superficial 4 mixed 5 deep 1 0.25%timolole gelを1日に2度患部に5秒間塗布 最初の塗布時に血圧、心拍、血糖をモニター 1歳になったら1週間だけ1日1回の塗布へと減量しその後投与を中止 再度増大したら再び1日に2度の塗布を再開</p>	<p>first outcome: 治療開始2ヵ月での効果(good, moderate, poor) second outcome: 直近での腫瘍サイズ、色、厚みと有害事象の有無</p>
記載なし	記載なし
<p>後ろ向き研究 0.1%または0.5%timolol gel単独で乳児血管腫に対し治療されている患者 0.1または0.5%timololを1日に2回患部に塗布し密閉 女児56名 男児17名 乳児血管腫出現まで平均で3±3週間。 62個が頭頸部、8個が体幹、7個が四肢 潰瘍のある症例はなかった Typeは62個で記載があり、superficial46,mixed14,deep2 治療導入時の平均月例が8±10.9ヵ月 0.5%timololを用いたものが62、0.1%timololを用いたものが11</p>	<p>結果は0がno change,+100が完全に消失,-100が2倍のサイズとしてVASを用いて写真で判定 副作用の調査 効果の予測因子の調査</p>
<p>小範囲乳児血管腫のチモロール(Nyogel)局所外用の症例報告 生後3ヵ月と生後6ヵ月の乳児 2例 背部10×6mm大、右頭部11×7mm大 0.5%マレイン酸チモロールジェル 2回/日塗布 2週間継続</p>	<p>家族が写真撮影の写比較 治療前・治療後小児科医2名で判定</p>
<p>PHACE症候群患者の巨大乳児血管腫に対するチモロール溶液の外用治療経験 生後18ヵ月女児 開瞼不可、右小眼球、高度な耳介変形あり 右顔部中心に三叉神経領域に広がるIH 右脳低形成、第四脳室・脳脊髄腔の拡張あり (過去にステロイドと抗生剤の全身投与を3週間施行したが無効) 0.5%眼科用チモロール溶液(Iotim®; FDC Mumbai ,India)10滴/回塗布 2回/日を8週間継続</p>	著者が症状評価

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
治療前後の比較	<p>global score: poor: 0例(0%)、moderate: 1例(11.1%)、good: 4例(44.4%)、excellent: 4例(44.4%) HAS: 治療前: 4.1±0.7、治療後1か月: 1.7±0.7、治療終了後3か月: 1.4±0.7 再発1例</p>
治療前後の比較	完全消失
治療前後の比較	<p>症例1: 色調、容量、開瞼幅、弱視、視力の改善 症例2: 色調、硬さ、腫脹、斜視、視力の改善</p>
治療前後の比較	全症例とも増大なし 軟化した
治療前後の比較	厚み、色調、眼瞼下垂が改善した。
治療前後の比較	<p>2週時点で全例で血管腫の成長が止まり赤みと厚みは減少 7個の血管腫が8-30週間にcomplete resolution(>80%) 4個の血管腫が薄く赤みが減退 全例においてtimolol中止後4週間は再発なし 2例で再発したがtimolol投与再開により効果あり</p>
治療前後の比較	<p>Case1 15日後に潰瘍は治癒。その後1日に1回の外用となり135日間継続、その後4か月間再発無し Case2 7日後潰瘍は改善、21日後に治癒、血管腫の赤みも改善 その後totalで45日目まで外用を継続、さらに3か月間1日1回の外用 外用開始から9か月の時点で再発無し</p>
未治療の群と比較	<p>2か月の時点でtimolol群が経過観察群より有意に改善 1年の時点で治療群全例で色調は改善し、12例で厚みも改善 未治療群は全例色は濃くなり厚みは増加 治療群に有害事象なし 1年時の治療効果は治療群のうちsuperficialで全例(100%)がgood,mixedで3例(42.9%)がgood、4例(57.1%)がmoderate,deep1例(100%)がpoor 未治療群はsuperficial1例(25%)がmoderate,3例(75%)がpoorであった。mixed、deepは全例でpoor</p>
対照なし	<p>非選択性βブロッカーとして長く緑内障の点眼薬として使われてきたtimololはgel formが開発され全身性に吸収されにくいタイプの薬剤となった。しかし小児は体積が小さいこと、薬剤の代謝が遅いことから過剰に蓄積することは想定しうる。また個人によりその作用の効果が変わるため最適な容量は決めにくいとされ、中毒発生のモニタリングは心拍数で行うべきである。Timololはpropranololの4日から10倍の力価があるがbioavailabilityや吸収の過程からpropranolol服用と同等の効果を得るだけの塗布量は不明。投与禁忌として考えられているのは喘息、SOPD、洞性徐脈、心不全、2、3度AVblock、心原性ショック、この薬品に過敏性のある患者。小児眼科医による報告では114例中9例で有害事象を認めたとの報告がある。2例がapnea,1例が喘息,2例で意識消失,1例で行動異常,1例で徐脈,1例で一時的なめまい,1例でチアノーゼを伴う徐脈であった。成人では呼吸器の有害事象を認めるが乳児血管腫の多くは未熟児であるため同様のことが起こるかもしれないので注意を要する。また低血糖も成人の糖尿病患者で起こり得るβ blockerの副作用だ。また心血管系の有害事象も報告されている塗布による局所の副作用も報告されている</p>
0.1%、0.5%がそれぞれcomparison	<p>治療期間は平均3.4±2.7か月 平均のVASは最後のフォローアップの時点で45±29.5% 長く治療したもののほど改善率が良好 1例を除き治療前より最終フォロー時のほうが縮小 副作用は1例睡眠障害を認めた 投与終了後3-6か月以内に再発した症例はなかった 予後因子として年齢、場所に関しては有意差なし 治療期間が3か月以上は以下と比べて、濃度が0.5%が0.1%と比べて、superficialがdeepと比べて有意に改善率が高かった</p>
対照なし	効果あり 暗赤色から淡紅色へ、一部は常色へ色調の改善
治療前後の比較	<p>劇的な改善 開始3日目で赤みが改善 1週間で50%サイズが小さく退縮し平坦化する劇的な効果あり 8週間後に完全によくなった薬剤を中止してから、再発なし</p>

除外	コメント
	副作用なし
	副作用なし
	副作用なし
	合併症の記載なし
	有害事象は認めなかった
	有害事象は認めなかった
	有害事象に関して記載なし
	治療群で1例治療5カ月の時点で改善したため使用を中止していたが悪化したためそこからまた外用を始めた
	副作用に関する総説
	副作用は睡眠障害1例
	副作用なし(心電図・BPチェック)母数の多い研究が今後必要
	4週目に掻痒あり。 モニタリングするもその他副作用なし。

文献 No.	文献情報								研究デザイン
	ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages	
27	21403002	eng	Nina Ni, BA; Paul Langer, MD; Rudolph Wagner, MD; Sugin Guo, MD	Topical timolol for PericuliariHemangioma: Report of Further Study	Arch Ophthalmol	2011	129(3)	377-379	Case report, letter
28	22179543	eng	OranjeAP, Janmohamed, MadernGC,	Treatment of Small Superficial Haemangioma with Timolol 0.5% Ophthalmic Solution :A series of 20 Cases	Dermatology	2011	223(4)	330-334	Case reports; Journal Article
29	20479314	eng	Pope, Chakkittakandiyil	Topical Timolol Gel for infantile Hemangiomas: A Pillot Study	Arch Derma	2010	146(5)	564-565	letter
30	CN00860067	eng	Chamber CB, Katowitz WR,Katowitz JA ¥,Binenbaum G	A Controlled Study of Topical 0.25% Timolol Maleate Gel for the Treatment of Cutaneous Infantile Capillary Hemangiomas	Ophthalmic plastic and surg	2012	28(2)	103-106	Comparative Study;Controlled Clinical Trial;Journal Article 22410658と同一
31	23627540	eng	Qiu Y, Ma G, Yang J, Hu X, Chen H, Jin Y, Lin	Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study.	Clin Exp Dermatol	2013	38(8)	845-850	対象研究
32	23046440	eng	Qiu Y, Ma G, Lin X, Jin Y, Chen H, Hu	Treating protruding infantile hemangiomas with topical imiquimod 5% cream caused severe local reactions and disfiguring scars.	Pediatr Dermatol	2013	30(3)	342-347	Journal Article
33	22949365	eng	Mao XH, Wang JY, Yan	Topical imiquimod treatment of cutaneous vascular disorders in pediatric patients: clinical evaluation on the efficacy and safety.	J Zhejiang Univ Sci B	2012	13(9)	745-750	Journal Article
34	21615472	eng	Jiang C, Hu X, Ma G, Chen D, Jin Y, Chen H, Chen X, Lin	A prospective self-controlled phase II study of imiquimod 5% cream in the treatment of infantile hemangioma.	Pediatr Dermatol	2011	28(3)	259-266	Journal Article

P: サンプル数、セッティング、Pの特徴	I: 記載されているとその形式
<p>チモロールの局所外用の眼周囲の治療経験 生後1か月～6か月の未治療の乳児 7名 0.5%マレイン酸チモロール溶液 2～3滴/回を塗布 2回/日を1～6ヶ月継続</p>	<p>担当の小児科医症状評価</p>
<p>表在型小児乳児血管腫に対する0.5%チモロール溶液の治療効果 後ろ向き 2010年の1年間 生後1か月～11ヶ月 表在型乳児血管腫20名 眼瞼11名、頭部4名、鼻部2名 上肢3名 表在型8名 大きさ3×2mm - 100×50mm 0.5%チモロール眼科溶液3～4回/日 2～4ヶ月間使用</p>	<p>著者と家族が写真症状判定</p>
<p>乳児血管腫に対するチモロールジェル外用治療のパイロット研究 後ろ向き 生後1か月～36ヶ月 6名 頭頸部の乳児 血管腫 生後6か月未満 3名 生後6か月以上 3名 すべて女児 0.5%マレイン酸チモロールジェル 2回/日塗布 治療期間3.33ヶ月</p>	<p>2名の観察者が個別に判定 臨床写真で色調・大きさ・拡大傾向の効果判定 (0,4,8,16週撮影) global score (色調・大きさ・拡大傾向 比較) -2 (much worse) -1 (worse) 0 (same) +1 (better) +2 (much better) Visual analog scale:VAS (大きさ比較) -100 (size2倍) 0 (変化なし) +100 (完全消退)</p>
<p>乳児血管腫に対する0.25%マレイン酸チモロールジェルの治療研究 後ろ向き 2007年8月1日～2009年3月30日 治療群 14例 平均生後3.7ヶ月 IHはSuperficial, Mixed, Deepに分類 0.25%チモロールジェル2滴/回 2回/日塗布 1歳時に1回/日に減らして1週間後に止。</p>	<p>小児科医が治療開始2か月時に写真判定 (大きさ・色・厚みの変化)</p>
<p>表在型増殖期IHにたいする0.5%チモロール点眼薬と5%イミキモドクリームの比較 2007年4月～2012年6月 0.5%チモロール点眼薬:51人(男24、女27、生後3.56±2.07カ月)、5%イミキモドクリーム:94人(男43、女51、生後3.75±2.48カ月) そのうち20病変が部位、色、大きさがマッチしてペアとした この20ペアを対象とした 4ヵ月治療</p>	<p>効果判定: Visual analogue scale(VAS)、Haemangioma Activity Score(HAS)で評価し、2グループでt検定を行い有意差を調べた</p>
<p>腫瘍型IHにたいする5%イミキモドクリームの反応 後ろ向き 2010年3月～2012年2月 9症例の表在型IH(うち7症例が3mm以上の高さがある腫瘍型、男5、女4、上肢:5、頸部:2、体幹:1、頭皮:1)、平均3.3カ月で治療開始。3～14カ月(平均9カ月)追跡</p>	<p>治療前後の臨床写真 評価者2名の判定 IHの範囲とボリュームの改善度 (excellent:75～100%, good:50～74%, fair:25～50%, poor:0～24%, failure:増殖)</p>
<p>小児皮膚血管障害にたいする局所イミキモド 2007～2008年 乳児血管腫:19人(男5、女14、12人浅在型/7人混合型)、赤酒しみ様血管腫:5人、化膿性肉芽腫:1人 計25人の乳児皮膚血管障害患者に5%イミキモドクリームを使用 4～16週(平均9.6週間)一日おきに使用 治療期間4～16週(平均9.6週)、追跡:1～16ヶ月間(平均6ヶ月)</p>	<p>効果判定 3か月ごとに写真撮影 全体的なスコアリング (scored 4: complete clearance of the lesion, scored 3; excellent effect—75% to 99%改善, scored 2; moderate effect—50% to 74%改善, scored 1; minimal effect—25% to 49%改善, scored 0; failure—<25%改善, scored 0) 2以上を効果ありとした局所の皮膚反応もスコアリング (0=なし、1=+/軽度(紅斑反応)、2=++/中程度(ただれまたは薄い痂皮形成)、3=+++ /重度(潰瘍、厚い痂皮形成または癬痕化))</p>
<p>5%イミキモドクリームによる表在型と混合型乳児血管腫の治療 Half side testによる前向き研究 2009年4月～10月 1～12ヶ月(平均3.4Mo) exclusion criteria ; 早急に治療しなければいけない症例・眼周囲・肛門周囲・以前に何か治療している症例・別の疾患がありIHに影響をもたらす可能性のある治療をしている症例・イミキモドにアレルギーのある症例・局所治療が禁忌の症例 2日に1度、夜IH部分の半分に塗布、少なくとも8時間以上そのまま朝には患部洗浄 16週継続 2例は深部血管腫部分の腫脹により治療を変更 2例はきちんと半分に塗っていないかったのでexclude 合計44例 頭頸部12・体幹11・四肢2例 superficial31・mixed13例 範囲3～168cm2(中央値38.5)</p>	<p>4週毎に写真撮影 色調・範囲・体積につき、studyと関係のない皮膚科医が6段階に評価 1:complete clinical resolution 2:excellent 75～99%の改善 3:good 50～74%の改善 4:moderate 25～49%の改善 5:poor 24%以下 6:failure 効果無しか再発 統計処理はχ²検定 P<0.05で有意</p>