

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	効果あり 4~8週間で効果 大きさの退縮は55~95% 全症例で色調が改善(暗赤色から淡紅色・皮膚常色へ)																																																												
Global score (excellent, good, sufficient, no response) Haemangioma Activity Score ; HAS 使用 治療開始前、2-4ヶ月時、5-7ヶ月以上経過時で算出 ***** 対照なし	全ての表在型IHで1-4ヶ月間に効果出現。 表在型眼瞼症例6例でexcellentとgood 鼻部2例と下眼瞼1症例でnoとsufficient、その内1例はプロプラノールお全身投与施行。 表在型頭部症例の全てでexcellentとgood。 Global score とHASの継時的結果と一致。																																																												
対照なし	結果 glocal score 2.58(SD1.20) VAS 1 42.67(SD23.45) VAS 2 45.00(SD24.06) CombinedVAS 43.83(SD23.28) 相関係数 0.92 P値. 01 生後1~6ヶ月のIH増殖期の治療開始の結果は良好で早く消退																																																												
縮小率 50% < Good 0-50% Moderate 大 増 Poor ***** 対照群(未治療、経過観察のみ) 10症例平均生後4.8か月	治療群全ての症例で赤みの改善があり、ほとんどの症例で厚みの改善があった。 それに対し、未治療群では全ての症例で赤み・厚みの増悪を認めた。 その後の経過観察は、治療群では3-24ヶ月間、未治療群では7.5-40か月間行ったが、表在型には有効な方法。しかし、深在性には無効。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>type</th> <th>Good(%)</th> <th>Moderate(%)</th> <th>Poor(%)</th> <th>Total(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>type</td> <td>Superficial 5(100)</td> <td>0(0)</td> <td>0(0)</td> <td>5(100)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mixed 3(43)</td> <td>4(57)</td> <td>0(0)</td> <td>7(100)</td> </tr> <tr> <td>Superficial</td> <td>0(0)</td> <td>0(0)</td> <td>1(100)</td> <td>1(100)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Total 8(61)</td> <td>4(31)</td> <td>1(8)</td> <td>13(100)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">チモロール群 (n=13) (p=0.001)</td> </tr> <tr> <th>type</th> <th>Good(%)</th> <th>Moderate(%)</th> <th>Poor(%)</th> <th>Total(%)</th> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>Superficial 0(0)</td> <td>1(25)</td> <td>3(75)</td> <td>4(100)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mixed 0(0)</td> <td>0(0)</td> <td>5(100)</td> <td>5(100)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Deep 0(0)</td> <td>0(0)</td> <td>1(100)</td> <td>1(100)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Total 0(0)</td> <td>1(10)</td> <td>9(90)</td> <td>10(100)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">対照群 (n=10)</td> </tr> </tbody> </table>	type	Good(%)	Moderate(%)	Poor(%)	Total(%)	type	Superficial 5(100)	0(0)	0(0)	5(100)		Mixed 3(43)	4(57)	0(0)	7(100)	Superficial	0(0)	0(0)	1(100)	1(100)		Total 8(61)	4(31)	1(8)	13(100)	チモロール群 (n=13) (p=0.001)					type	Good(%)	Moderate(%)	Poor(%)	Total(%)	Total	Superficial 0(0)	1(25)	3(75)	4(100)		Mixed 0(0)	0(0)	5(100)	5(100)		Deep 0(0)	0(0)	1(100)	1(100)		Total 0(0)	1(10)	9(90)	10(100)	対照群 (n=10)				
type	Good(%)	Moderate(%)	Poor(%)	Total(%)																																																									
type	Superficial 5(100)	0(0)	0(0)	5(100)																																																									
	Mixed 3(43)	4(57)	0(0)	7(100)																																																									
Superficial	0(0)	0(0)	1(100)	1(100)																																																									
	Total 8(61)	4(31)	1(8)	13(100)																																																									
チモロール群 (n=13) (p=0.001)																																																													
type	Good(%)	Moderate(%)	Poor(%)	Total(%)																																																									
Total	Superficial 0(0)	1(25)	3(75)	4(100)																																																									
	Mixed 0(0)	0(0)	5(100)	5(100)																																																									
	Deep 0(0)	0(0)	1(100)	1(100)																																																									
	Total 0(0)	1(10)	9(90)	10(100)																																																									
対照群 (n=10)																																																													
チモロール点眼群とイミキモド塗布群それぞれ	イミキモドとチモロールで治療4ヵ月後では有意差なく同効果であった チモロールの方が有害事象がない																																																												
治療前後の比較	good:4人(上肢:1、頭皮:1、頸部:2), fair:2人(上肢:2), poor:1人(上肢:1)、その他は不明																																																												
治療前後の比較	IH効果あり: 52.6% (complete clearance:15.8%, excellent : 26.3%, moderate:10.5%), 型別では表在型66.7%、混合型28.6%に効果あり 化膿性肉芽腫の1人はexcellent、赤酒しみ様血管腫の5人には効果なし																																																												
クリームを塗布しなかった方の半分の病変と比較	Superficial 1:3例 2:4例 3:5例 4:6例 5:6例 6:7例 合計31例 Mixed 1:0例 2:2例 3:3例 4:2例 5:4例 6:2例 合計13例 良好な結果=1+2+3=39% 有効率=1+2+3+4+5=80% superficialとmixedで有効率に有意差なし poorだった症例1例1ヶ月後に再発 副作用のため治療中断した症例なし																																																												

除外	コメント
副作用なし (HRチェック)	外用は目の周囲の血管腫では安全性が高く、選択肢となりうる
	副反応に対するチェックとして、BP、BSを計測したが、啼泣などで信頼性がなかった 副作用は、接触性皮膚炎の報告があるが、今回なし
	有害事象なし 局所外用は、選択的に治療でき安全 表在型に関しては、プロプラノールの全身投与に代わる治療へ 安全性と有効性について、まだより多くの研究が必要
副作用なし。HR・BSの検査、モニタリング、視力検査・対光反射を行った。今後、薬剤の浸透性や全身への影響について、β blockerの全身投与群との比較が必要。全身投与の付加治療として外用は有効と思われる。	
	痂皮形成が最も多い反応(65%)であった 20ペアの中では合併症なし ペアに漏れた症例でイミキモドを使用した症例:浅い傷痕(14.9%)、色素沈着(28.7%) チモロール使用症例:有害事象なし
	有害事象 :すべての症例で痂皮形成とびらんが出現 痂皮形成前には水泡、浮腫、紅斑、剥離などが出現(症例ごとの詳細は不明) 局所感染は1例 最大炎症反応出現期間は治療開始平均4.9週 4例に癒痕が残った 腫瘍型IHには使用すべきでない
	IHの78.9%にかゆみ、紅斑/浮腫、剥離、びらん、痂皮形成、潰瘍、癒痕化を認めた 重度合併症は10.5%、中等度は26.3%、軽度は36.8% 全身の合併症はIHの4人(2人:発熱、1人:悪心、1人:下痢) 表在型IHには有効
	感染や全体的合併症なし 44例中27例に皮膚の反応あり 深い痂皮と潰瘍形成したのは2例で色素脱失・癒痕となった 痂皮形成24例 紅斑・浮腫7例 潰瘍4例 掻痒3例 表皮剥離3例 びらん2例 癒痕形成2例 2群間に副作用発生の有意差なし

文献 No.	文献情報								研究デザイン
	ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages	
35	19419474	eng	McCuaig CC, Dubois J, Powell J, Belleville C, David M, Rousseau E, Gendron R, Jafarian F, Auger	A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma.	Pediatr Dermatol	2009	26(2)	203-212	Journal Article
36	18485022	eng	Barry RB, Hughes BR, Cook	Involvement of infantile haemangiomas after imiquimod 5% cream.	Clin Exp Dermatol	2008	33(4)	446-449	Case report
37	17190622	eng	Ho NT, Lansang P, Pope	Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study.	J Am Acad Dermatol	2007	56(1)	63-68	Journal Article
38	15916578	eng	Hazen PG, Carney JF, Engstrom CW, Turgeon KL, Reep MD, Tanphaichitr	Proliferating hemangioma of infancy: successful treatment with topical 5% imiquimod cream.	Pediatr Dermatol	2005	22(3)	254-256	Case Reports; Journal Article
39	15389206	eng	Welsh O, Olazaran Z, Gomez M, Salas J, Berman	Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream.	J Am Acad Dermatol	2004	51(4)	639-642	Clinical Trial; Journal Article
40	14708627	eng	Robert Sidbury, Nicole Neuschler, Erin Neuschler, et al	Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo	J Invest Dermatol	2003	121(5)	1205-120	Journal Article
41	12071813	eng	Maria I. Martinez, Ignacio Sanchez-Carpintero, Paula E. North, Martin C. Mihm Jr,	Infantile hemangioma clinical resolution with 5% imiquimod cream	Arch Dermatol.	2002	138(7)	881-884	Case report
42	CN-00799727	eng	ChengHong Jiang, XiaoJie Hu, Gang Ma, et al.	A prospective self-controlled phase II study of imiquimod 5% cream in the treatment of infantile hemangioma	Ped Dermatol	2011	28(3)	259-266	Phase II; Controlled Clinical Trial; Journal Article 21615472と同一
43	2008109964	日本語	竹之内 辰也	新規外用薬イミキモドの適用と展望	Aesthetic Dermatology	2007	17(4)	259-266	総説

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>5%イミキモドクリームによる表在型と混合型いちご状血管腫の治療 非盲検研究 2005年3月—2006年9月 12週以上の増殖期IH16症例（男:5、女:11、表在型:10例、混合型:5例、深在型:1例、顔/頭部:8例、体幹:5例、上肢:3例）、平均治療開始年齢:4.1ヶ月、治療期間:4ヶ月、治療終了後4ヶ月追跡、平均面積:32.89cm²、平均体積:39.98cm³</p>	<p>効果判定 1. 2. 4か月ごとに長径、幅、高さを計測 面積と体積を0-4段階で評価（0:変化ないか増加した、1:24%以下の改善、2:25-49%の改善、3:50-79%の改善、4:75%以上の改善） 写真撮影により色調を評価（0:皮膚色、1:淡いピンク、2:濃いピンク、3:暗赤、4:鮮紅） 深さをドップラー超音波で評価</p>
<p>5%イミキモドクリームによるいちご状血管腫の退縮 5例(男1、女4)、 症例1:4.5か月、女児、左頬部IH 症例2:23週早期産児、後頭部の50×50mm潰瘍化したIH 症例3:2歳、男児、右側頭部、5mm 症例4:6週、男児、左臀部、35×25mm、潰瘍化あり 症例5:1歳、女児、前額～右上眼瞼～右鼻～上嘴唇にかけての結節を伴う混合型IH</p>	<p>肉眼的評価</p>
<p>5%イミキモドクリームによるいちご状血管腫の治療 後ろ向き IH患者:18症例22病変（16女2男、頭部:14例、性器:3例、体幹:2例、四肢:3例、表在型:16病変、混合型:3病変、深在型:3病変）、平均年齢:18週(4-256週)、平均治療期間17週(7-46週)、深在型の2病変は退縮期(256週、204週)に治療開始、その他は増殖期(4-48週)に治療開始</p>	<p>写真判定 2人の小児皮膚科医と1人の小児皮膚科医の2パートによる写真判定、 サイズの変化:100-mm visual analog scale (VAS)、 ヴィジュアル評価は全体的な外観、色、サイズの3カテゴリーにたいしてそれぞれ-3～+3(-3:かなり悪化、0:変化なし、+3:かなり改善)で評価、その3カテゴリー合計を9段階で評価。変化率を算出 50%以上の改善を効果ありと定義</p>
<p>4か月男児、右側胸部のIH、5.0×2.9cm大、混合型 5%イミキモドクリームを週に3回10週間塗布</p>	<p>効果判定:他覚的評価</p>
<p>10人のIH患児(3-7か月、女4男6) 5%イミキモドクリームを週5日毎に塗布 塗布部は軽くテープ保護(一晩中) 用量は一か所につき250mgまで 最長16週間治療を行った 炎症が進行してきている場合は治療を中断(10日間まで)</p>	<p>2週おきに効果と副作用についての他覚的評価(5段階) 1: clinical resolution(完全消退) 2: excellent improvement(75-99%消退) 3: moderate improvement(50-74%消退) 4: minimal improvement(25-49%) 5: failure(24%以下の改善)</p>
<p>血管内皮細胞腫モデルマウスを作成(EOMA cellを皮下に注入)し、5%イミキモドクリーム(200μg)を週に3回注入部位に塗布 I1:注入1日目より塗布開始、I5:注入5日目より塗布開始、B1:I1のコントロール(基材のみ)、B5:I5のコントロール(基材のみ)、A1:20%アラキドン酸を注入1日目より塗布、各グループ最低4匹ずつ。実験は2～6回繰り返し施行</p>	<p>1日おきに腫瘍サイズの計測と写真撮影 各群の生存率の比較。治療終了後に組織を採取し、PCNA・MMP-9・TIMP-1の解析を行った</p>
<p>頭部の血管腫2例に対して、5%イミキモドクリームを塗布 症例1:7か月男児 前頭部のIH(3.0×2.5cm)週に3回4週間塗布後2週間休止 その後1日おきに2週間 症例2:4か月女児 前頭部のIH(4.5×4.5cm)週に3回3週間塗布し、2か月中断後1日おきに6週間塗布</p>	<p>効果判定 症例1:治療終了時と4か月の所見 症例2:治療終了後4週と7か月の所見 評価者についての記載なし</p>
<p>IHの患児44症例に対して、それぞれの血管腫の半分だけに5%イミキモドクリームを1日置きに塗布(夜に塗布して、最低8時間あけて翌朝洗浄する) 16週間施行</p>	<p>効果判定:治療終了後16週後に再診 6段階評価 1: complete clinical resolution 2: excellent improvement(75-99%消退) 3: good improvement(50-74%消退) 4: moderate improvement(25-49%) 5: poor improvement(24%以下) 6: failure recurrence or no difference</p>
<p>イミキモドの作用機序・適用疾患・有害事象・今後の展望についての総説</p>	<p>「Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective study」(J Am Acad Dermatol,56:63-68, 2007)から乳児血管腫に対する効果について言及</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	面積、体積、深さは2例が改善、3例が増悪、その他は有意な変化なし、 11例で赤みが改善
治療前後の比較	<p>効果</p> <p>症例1: 2か月で縮小 8か月継続し小さな残存のみ</p> <p>症例2: サイズと深さが有意に減少</p> <p>症例3: 2週で完全消失</p> <p>症例4: やや平らになり、中央は蒼白になった</p> <p>症例5: 前額と眉間が平坦化。</p>
治療前後の比較	<p>表在型IH: 平均変化率60%改善(平均スコア: 6.23)、うち4病変(サイズ15mm以下)で完全消失</p> <p>混合型IH: 平均変化率22%とわずかな改善(平均スコア: 2.22)</p> <p>深在型IH: 平均変化率12%と変化ないか最小変化のみ(平均スコア: 1.78) 表在型IHと混合/深在型で反応に有意差あり</p> <p>部位、病変の発症年齢および治療開始時期と治療成績に相関関係なし</p>
治療前後の比較	治療終了時(10週後)の所見: くすんだ色調、平坦化 効果ありの判定
治療前後の比較	<p>1: clinical resolution(完全消退): 4人(背部1.5cm、左目1.5cm、後耳介1cm、肩2cm)</p> <p>2: excellent improvement(75-99%消退): 3人(左耳3cm、右下眼瞼2cm、1cm)</p> <p>3: moderate improvement(50-74%消退): 1人(右頬2.2cm)</p> <p>4: minimal improvement(25-49%): 0人</p> <p>5: failure(24%以下の改善): 1人(頸部1.5cm)</p> <p>1人中断</p>
B1;I1のコントロール(基材のみ)、B5;I5のコントロール(基材のみ)、A1:20%アラキドン酸を注入1日目より塗布、各グループ最低4匹ずつ	<p>腫瘍サイズ:</p> <p>コントロール群(B1,B5,A1)は、腫瘍が急速に増大したが、治療群(I1,I5)の腫瘍は成長が遅かった コントロール群間での有意差はなく、I1-I5間での有意差もなかった</p> <p>生存日数(注入後):</p> <p>B群 16±1.7日、A1 14±1.5日、I群 24±2.1日</p> <p>コントロール群とI群間に有意差を認めた B群とA1の間には有意差なし</p> <p>PCNA発現(腫瘍発育の指標):</p> <p>PCNA陽性細胞数が、B群平均24.8±2.39 I1群2.2±1.1</p> <p>アポトーシス細胞:I群 38.6±12.2に対して、B群 2.83±1.9</p> <p>TIMP-1発現(腫瘍の退縮の指標):I群はB群より14倍近く増加</p> <p>MMP-9活性(腫瘍拡張のプロモーター):I群では活性がなかったが、B群では3. 2から5. 1倍の活性が見られた</p> <p>MMP-2活性:どちらも見られず</p>
治療前後の比較	<p>症例1: 治療中から徐々に消退が見られ、治療終了時には血管腫は完全に消退し、皮膚も正常色 治療終了後4カ月時には再発・合併症は見られなかった</p> <p>症例2: 治療終了時にはほぼ消退 7ヶ月後再発と合併症は見られなかった</p>
各腫瘍の半分(クリームを塗布していない側)を対照	Resolution 3(6.8%),Excellent 6(13.6%),Good 8(18.2%),Moderate 8(18.2%),Poor 10(22.7%), Failure 9(20.4%) 再発なし
記載なし	浅在性の血管腫22病巣すべてに縮小効果がみられ、そのうち4病巣では完全消退が得られたが、深在性の血管腫に対しては効果が劣っていた

除外	コメント
	16例中14例に局所皮膚反応あり(mild:3例、moderate:10例、severe:1例)、2例に局所感染、最も若年の3か月で治療開始した1例は泣くため途中で治療を中断 1例に厚い痂皮形成
	有害事象 症例1: 激しい局所の炎症反応で途中3回治療を中断した 症例2: 39.4度の一過性発熱があり浸出液がひどくなった 症例3: 局所の激しい炎症反応あり 症例4: 局所炎症反応、一過性の発熱 症例5: 鼻病変に治療開始3-4週で重度の鼻出血がおこり治療を中止 潰瘍化しているIHにはイミキモド使用すべきでない
	有害事象 6症例に炎症に伴う浮腫、紅斑、鱗屑と痂皮形成 うち1例のみびらん形成 痂皮はすべて浅く癒痕を残さなかった
	7~10日のうちにびらんが広がり、痂皮化・出血が見られたが、その他の合併症はなかった
	浮腫、紅斑、痂皮化、眼球結膜の発赤
	炎症所見のみ
	2症例とも治療開始早期に炎症所見(紅斑と痂皮化)が見られたが、治療をやめると消失後遺症なし
	紅斑、浮腫、掻痒、落屑、びらん、痂皮化、潰瘍、癒痕、色素脱失
	自覚症状: 掻痒(20%前後)、灼熱感、疼痛 他覚的所見: 紅斑、浮腫、落屑、びらん、痂皮形成 全身的な有害事象は頻度が低く、重篤な障害は報告されていない。

文献 No.	文献情報								研究デザイン
	ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages	
44	20839418	eng	Pandy A., Gangopadhyay AN., Sharma SP., Kumar V., Gupta DK., Gopal SC.	Evaluation of topical steroids in the treatment of superficial hemangioma.	Skinmed	2010	8(1)	9-11	Journal Article
45	19150285	eng	Lapidoth M, Ben-Amitai D, Bhandarkar S, Fried L, Arbiser	Efficacy of topical application of eosin for ulcerated hemangiomas.	J Am Acad Dermatol	2009	60(2)	350-351	Case Reports; Journal Article
46	15692474	eng	Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden	Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy.	J Am Acad Dermatol	2005	52(2)	281-286	Journal Article
47	15262700	eng	Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, Metry	Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becaplermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor.	Arch Dermatol	2004	140(7)	867-870	Journal Article
48	9098309	eng	Cruz OA, Zarnegar SR, Myers	Treatment of periocular capillary hemangioma with topical clobetasol propionate.	Ophthalmology	1995	102(12)	2012-201	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>ステロイド局所注射と貼付の有効率を比較した後ろ向き研究 2004年6月-2006年6月 著者の施設の小児外科の患者で乳児血管腫superficial typeで2cm<, 5cm> 99例 大きさの合致しないsuperficial typeやmixed or deep typeは除く 先天性血管腫も除く 52例にmometasone furoateのfilmを2回/day 47例にtriamcinolone acetonideを1-2mg/kgの量で1回/月局所注射 針は24G 患者の選択はランダム 年齢/性別/経済的家庭環境に群間差なし</p>	<p>効果判定項目: 1.増殖停止 2.色調改善 3.表面の平坦化 効果判定 Excellent:上記3項目全てを満たす Good:上記2項目を満たす Poor:上記1項目を満たす excellentとgoodをあわせて有効とした</p>
<p>潰瘍化した乳児血管腫に対するエオジン液散布の効果を示す後ろ向き研究 Schneider Children's Hospitalで潰瘍化した乳児血管腫の18症例で21枚の評価できる良い写真のある症例をピックアップ 乳児血管腫に対し2%エオジン液を3回/日潰瘍部に散布、浅い潰瘍は被覆せず深い潰瘍はハイドロコロイド創傷被覆材を1回/日交換 治療期間は3-14週(平均7週) 4例では完全上皮化までに追加治療あり:2例は色素レーザー照射、4例は追加でハイドロコロイド被覆材(局所抗生物質投与) 1例は手術施行</p>	<p>完全上皮化</p>
<p>強いステロイドの局所投与の効果に関する後ろ向き研究 小児皮膚科3施設においてステロイド局所投与を行った乳児血管腫34例 週齢2.5~月齢8 女児24名男児10名 24例(71%)はsuperficial 10例はmixed type 病変の大きさは直径1mm~16cm 目の周辺の病変は眼科医による視力に関する診察あり 治療期間は2週~21.5週 期間不明1例 使用薬剤clobetasol propionate 0.05%軟膏orクリーム・Betamethasone dipropionate 0.05%軟膏・halobetasol propionate軟膏orクリーム 投与方法2回/日・毎日、1回/日・毎日</p>	<p>効果判定項目: 1.増殖停止 2.表面の平坦化あるいは縮小 3.色調改善 効果判定 Good Response:上記2項目を満たす Partial Response:上記1項目を満たす No Response:上記項目をいずれも満たさない</p>
<p>recombinant human platelet-derived growth factor-BB gelの効果に関する後ろ向き研究 2003年1月-6月 著者の施設の患者で潰瘍化している臀部・陰部エリアの乳児血管腫8例 男児2名女児6名 血管腫のタイプはsuperficial indeterminate 3例 superficial segmental 1例 mixed segmental 4例 全例増殖期 early 4例 late 4例 血管腫のサイズは3x2cmから15x7cmまで 潰瘍の大きさは1cm未満から3x3cmまで 深さは浅いもの4例 深いもの4例 出血の有無は出血ありが3例 潰瘍化している期間は3日-4か月 0.01%becaplerinを塗布 亜鉛華軟膏・moistガーゼ・シール・メトロナゾール軟膏を様々に組み合わせて使用</p>	<p>効果は上皮化するまでの日数</p>
<p>眼窩周辺の乳児血管腫に対するClobetasol Propionateクリームの効果に関する後ろ向き研究 著者の施設で視野に問題のある眼窩周辺の乳児血管腫3例に対し使用 年齢 7週・2.5か月・5か月 血管腫の発生部位は上眼瞼2例 下眼瞼1例 大きさの記載は1例のみ 4 x 2.5 x 1cm クリームは1日2回塗布 投与期間は2週投与、2週空けて2週投与・1週おきに4.5か月・2週投与して1週空けるを3クール</p>	<p>効果判定は血管腫の肉眼的な観察と血中コルチゾール濃度とACTH刺激試験で副腎皮質機能評価</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
局所注射群と貼付群	<p>ステロイド貼付群: 26例/52例excellent 19例/52例good 合計45例/52例(86.5%)が有効 ステロイド注射群: 30例/47例excellent 15例/47例good 合計45例/47例(95.7%)が有効 有効例に年齢性別の差なし 合併症 ステロイド貼付群: 痒み・ひりひり感10例(19.2%) 色素脱失4例(7.7%) ステロイド注射群: 穿刺に伴う疼痛47例(100%) 注射後の出血8例(17%) 注射後の感染8例(17%) 皮膚萎縮4例(8.5%) クッシング様顔貌1例(2.1%) 成長障害1例(2.1%) 痒み・ひりひり感9例(19.1%) 色素脱失3例(6.4%) 成長障害は3-5カ月後に正常化した</p>
治療前後の比較	<p>18例中16例が4週間の治療経過で完全上皮化 再発例なし 副作用に関する記載なし エオジンの作用を解明するため培養した血管腫細胞のAngiopoietin-2のm-RNAレベルの計測を施行</p>
治療前後の比較	<p>Good: 12例(35%) Partial: 13例(38%) No: 9例(27%) 上記3群間において年齢・病変のサイズ・治療期間・superficial typeの比率・発生部位として頭頸部に多いかに関して優位差なし No response群においては他2群に比してsuperficial typeが少なく、頭頸部以外の部位が多かった</p>
治療前後の比較	<p>全例が21日以内に潰瘍上皮化 血管腫の大きさは6cm²以上をlargeと定義 症例は全例large 潰瘍の上皮化は3-21日 平均10.25日 軟膏を使用する事により血管腫が増殖した様子はなかった</p>
治療前後の比較	<p>症例1: 投与2週後に血管腫のサイズ縮小しtotal3クールで終了 初回投与終了3日後のACTH刺激試験では異常なし basal cortisol levelは15.3 μg/dlで正常 成長問題なし 7カ月時に弱視の所見なし 11カ月時血管腫ほぼ消失 症例2: 投与2週後に血管腫のサイズ縮小し両眼視可能 4.5カ月後に血管腫は十分に縮小し開瞼可能 成長に問題なし 治療終了1週後のACTH刺激試験では異常なし basal cortisol levelは10.9 μg/dlで正常 15カ月時に弱視の所見なし 症例3: 最終的に血管腫は10cm²から3.75cm²へ縮小した ACTH刺激試験では異常なし basal cortisol levelは8.9 μg/dlで正常 12カ月時に弱視の所見なし</p>

除外	コメント
	<p>重篤な副作用はなく局所注射に比べ満足しうる有効率</p>
	<p>エオジンは小児を含めた人への使用に関する安全性に対し古くから記録がある 抗菌作用がある 安価である 以上の3点から勧められると結論</p>
	<p>合併症の報告は記載されていない</p>
	<p>合併症の報告は記載されていない</p>
	<p>合併症の報告は記載されていない 強い副腎皮質ホルモンクリームを使用しても副腎皮質機能抑制はなかった</p>

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	<p>一覽表文献No1・2・3・7・8・9・10・15・20・21・22・24・26・27・28・29・31・32・33・34・35・36・37・39・44・45・46・47</p> <p>1 : Craiglow BG, Antaya Management of infantile hemangiomas : current and potential pharmacotherapeutic approaches. <i>Paediatr Drugs</i> 15(2) 133-138 2013</p> <p>2 : Ni N, Guo S, Langer Current concepts in the management of periocular infantile (capillary) hemangioma. <i>Curr Opin Ophthalmol</i> 22(5) 419-425 2011</p> <p>3 : Elsas FJ, Lewis Topical treatment of periocular capillary hemangioma. <i>J Pediatr Ophthalmol Strabismus</i> 31(3) 153-156 1994</p> <p>7 : 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. <i>Eur J Dermatol</i> 23(5) 646-652 2013</p> <p>8 : Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. <i>J Am Acad Dermatol</i> 67(6) 1210-1213 2012</p> <p>9 : Kunzi-Rapp Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. <i>Pediatr Dermatol</i> 29(2) 154-159 2012</p> <p>10 : Blatt J, Morrell DS, Buck S, Zdanski C, Gold S, Stavas J, Powell C, Burkhart beta-blockers for infantile hemangiomas: a single-institution experience. <i>Clin Pediatr (Phila)</i> 50(8) 757-763 2011</p> <p>15 : 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. <i>Pediatr Dermatol</i> 31(3) 286-291 2014</p> <p>20 : Moehrle M Topical timolol for small hemangiomas of infancy <i>Pediatric Dermatol</i> 30(2) 245-249 2013</p> <p>21 : Gante V First report of topical timolol treatment in primarily ulcerated perineal haemangioma <i>Arch Dis Child Neonatal Ed</i> 97(3) F155-157 2012</p> <p>22 : Chambers CB A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas <i>Ophthalm Plast Reconstr Surg</i> 28(2) 103-106 2012</p> <p>24 : Chakkittakandiyil A Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study <i>Pediatric Dermatol</i> 29(1) 28-31 2012</p> <p>26 : Khunger N, Pahwa M Dramatic response to timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome <i>Br J Dermatol</i> 164 886-888 2011</p> <p>27 : Nina Ni, BA; Paul Langer, MD; Rudolph Wagner, MD; Sugun Guo, MD Topical timolol for Periculiari Hemangioma: Report of Further Study <i>Arch Ophthalmol</i> 129(3) 377-379 2011</p> <p>28 : Oranje AP, Janmohamed, Madern GC Treatment of Small Superficial Haemangioma with Timolol 0.5% Ophthalmic Solution : A series of 20 Cases <i>Dermatology</i> 223(4) 330-334 2011</p> <p>29 : Pope, Chakkittakandiyil Topical Timolol Gel for infantile Hemangiomas: A Pillot Study <i>Arch Derma</i> 146(5) 564-565 2010</p> <p>31 : 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. <i>Clin Exp Dermatol</i> 38(8) 845-850 2013</p> <p>32 : 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. <i>Pediatr Dermatol</i> 30(3) 342-347 2013</p> <p>33 : Mao XH, Wang JY, Yan Topical imiquimod treatment of cutaneous vascular disorders in pediatric patients: clinical evaluation on the efficacy and safety. <i>J Zhejiang Univ Sci B</i> 13(9) 745-750 2012</p> <p>34 : 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. <i>Pediatr Dermatol</i> 28(3) 259-266 2011</p> <p>35 : McCuaig CC, Dubois J, Powell J, Belleville C, David M, Rousseau E, Gendron R, Jafarian F, Auger A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. <i>Pediatr Dermatol</i> 26(2) 203-212 2009</p> <p>36 : Barry RB, Hughes BR, Cook Involution of infantile haemangiomas after imiquimod 5% cream. <i>Clin Exp Dermatol</i> 33(4) 446-449 2008</p> <p>37 : Ho NT, Lansang P, Pope Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. <i>J Am Acad Dermatol</i> 56(1) 63-68 2007</p>
------	--

		<p>39: Welsh O, Olazaran Z, Gomez M, Salas J, Berman Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 51(4) 639-642 2004</p> <p>44: Pandey A., Gangopadhyay AN., Sharma SP., Kumar V., Gupta DK., Gopal SC. Evaluation of topical steroids in the treatment of superficial hemangioma. Skinmed 8(1) 9-11 2010</p> <p>45: Lapidot M, Ben-Amitai D, Bhandarkar S, Fried L, Arbiser Efficacy of topical application of eosin for ulcerated hemangiomas. J Am Acad Dermatol 60(2) 350-351 2009</p> <p>46: Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol 52(2) 281-286 2005</p> <p>47: Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, Metry Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becaplermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor. Arch Dermatol 140(7) 867-870 2004</p>
不採用論文	<p>一覧表文献 No12/13/30/42 一覧表文献No6/23/43 一覧表文献No40 一覧表文献 No4/5/11/14/16/17/18/ 19/25/38/41/48</p>	<p>リスト内に同一文献あり 総説 動物実験 特殊な病態でなく5例未満の少数のcase reportでデータがなかったり副作用のない報告</p>
その他の引用論文		

評価シート RCT用

CQ	乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？
対象	乳児血管腫患者
介入	外用塗布(1%プロプラノロール水溶性軟膏 1日2回塗布)
対照	全身投与(プロプラノロール 2mg/kg/day 1日2回内服)、局所注射(1mg/1cc、0.2ml/直径1cm、最大 1ml/回、週1回投与)

アウトカム	
-------	--

個別研究		バイアスリスク*									
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	不完全アウトカムデータ	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
CN-00961393	RCT	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0

コメント(該当するセルに記入)

			1重盲検(効果判定者のみ盲検)								

*各項目の評価は”高(-2)”、”中/疑い(-1)”、”低(0)”の3段階

まとめは”高(-2)”、”中(-1)”、”低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

非直接性*					リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)			
0	0	0	0	0	15			15					

評価シート 観察研究用

QQ	乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？
対象	乳児血管腫患者 (Superficial, Mixed, Deepに分類)
介入/要因曝露	0.25%チモロールジェル2滴/回 2回/日塗布 1歳時に1回/日に減量し1週間後に中止。
対照	未治療、経過観察のみ

*バイアスリスク、非直接性

各項目の評価は”高(-2)”、”中/疑い(-1)”、”低(0)”の3段階

まとめは”高(-2)”、”中(-1)”、”低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

**上昇要因

各項目の評価は”高(+2)”、”中(+1)”、”低(0)”の3段階

まとめは”高(+2)”、”中(+1)”、”低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		バイアスリスク*						上昇要因**			
個別研究		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス				
CN00860067	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	+2	+2

コメント(該当するセルに記入)

非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子			
	0	0	0	0	10	10		14	14			

評価シート エビデンス総体用

CQ	乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？
対象	乳児血管腫患者
介入	外用薬塗布
対照	外用薬以外の治療または無治療

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン /研究数	バイア スリス ク	非一 貫性	不精 確	非直 接性	その 他(出 版バイ アスな ど)	上昇 要因 (観 察研 究)
1%プロプラノロール外用は内服に効果は劣るものの一定の効果認め、内服に危険性のある患者に考慮される。	RCT/1	0	0	0	0	0	+2

エビデンスの強さはRCTは”強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート。
 *各項目は”高(-2)”、”中(-1)”、”低(0)”の3段階
 エビデンスの強さは”強(A)”、”中(B)”、”弱(C)”、”非常に弱(D)”の4段階
 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
15	13	86.7%	15	10	66.7%				強(A)	3	文献ID: CN-00900917

【4-10 SRLレポートのまとめ】

CQ29 乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？

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薬物外用療法は有効か」に関連したランダム化比較試験の報告は1例のみであった。プロプラノロール外用に関するもので、全45例を内服群(プロプラノロール 2mg/kg/day 1日2回)、外用群(1%プロプラノロール水溶性軟膏、1日2回塗布)、局注群(1mg/1ccで注入。0.2ml/直径1cm、最大1ml/回、週1回投与)に15例ずつ3群に割り付けた。外用群は10例(66.7%)に改善を認めたが、内服群の13例(86.7%)には及ばなかった。効果発現までの期間、治療完了までの期間も外用が内服より時間を要した。合併症については、外用では合併症を認めなかったのに対して、内服例1例に原因不明の失神の副作用があり脱落となった他、内服例3例に心拍数、血圧の低下を認めたが、研究を中断する程度には至らなかった。局注群は8例(53.3%)に改善を認めたが、3例が疼痛と煩雑さのため離脱した。以上より外用は内服薬の副作用の危険のある患者に検討されうる選択肢と結論されている。

また、同条件で比較した報告はなかったが、外用による治療成績の比較研究や症例数の比較的多い治療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、βブロッカー(プロプラノロール、チモロール)外用は一定の効果があり、重篤な合併症も認めないとしている。

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。

I(介入): 治療方法として外用のプロプラノロール・チモロール、イミキモド、ステロイドを塗布し、未治療群、全身投与、局所注射群などと比較を行った。

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報告が多かった。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。

③薬物外用療法の種類と効果

今回の検索による報告では

- 1)薬剤の種類 イミキモド・チモロール・プロプラノロール・副腎皮質ホルモン・その他に大別された
- 2)薬剤の濃度と剤型 イミキモドは5%のクリーム・チモロールは0.5%の点眼液あるいはgel・プロプラノロールは1%の軟膏・副腎皮質ホルモンはclobetasol propionate, halobetasol propionate, Betamethasone dipropionateなど比較的強いランクの軟膏が多かった
- 3)薬剤外用の方法 イミキモドは2日に1度、1回の塗布、チモロールは毎日、1日2回、1回に1-2滴、プロプラノロールは毎日、1日2回、副腎皮質ホルモンは毎日、1日2回の投与方法が多かった
- 4)効果判定方法 いずれも肉眼所見と写真による比較 写真による面積を比較した報告もある 対照としてhalf-side testを施行した報告もある
- 5)副作用 いずれも全身的なものはなく、局所の副作用が中心 イミキモドは痛み・発赤・びらんが比較的頻度が多い チモロール・プロプラノロールでは局所の副作用がほとんど見当たらない 副腎皮質ホルモンでも局所の副作用は指摘されなかった
- 6)薬物間の効果の優劣 イミキモドに関してはβブロッカーに匹敵する有用性が認められているが、副作用の点から優位とは言えない
副腎皮質ホルモンに関してはβブロッカーと比較して有効性の点から優位性は認められない

【4-11 future research question】

外用、特に β ブロッカー製剤の有用性については全般的に認められるが、placeboと比較した報告はなく、さらに症例集積の必要がある
色素レーザー照射と比較するリサーチが必要と思われる