

【4-10 SRLレポートのまとめ】

Kaplan¹⁾らによる expert opinionの報告においては、潰瘍化を伴った四肢乳児血管腫患者(あるいは明らかな二次感染が認められるときは初期に抗生剤全身投与)においては、抗生剤外用治療単独と比較して、自己接着圧迫包帯 Coban (3M Co.)による圧迫療法を組み合わせた治療がより効果的で、ほとんどの患者に急速な改善が認められ、2週間以内に潰瘍が治癒すると報告している。また、自己接着圧迫包帯使用は安全で簡便で血管腫の退縮を促進していると報告している。

越智²⁾らは14例の乳児血管腫に対する持続圧迫療法症例を報告している。14例中の2例は「Kasabach-Merritt症候群を合併」と記載されており、今回のシステマティックレビューでは除外した(乳児血管腫の総論参照)。12例(女児9例、男児3例、年齢は平均8.4カ月(1ヶ月～4歳)、部位は四肢6例、頭頸部5例、体幹1例)に対して弾性包帯(5例)・プレスネット(4例)・サポーター(1例)・エラテックスおよび凍結療法(2例)による圧迫を行った。12例中11例に血管腫の消滅あるいは縮小がみられ、無効例は1例(頭頸部)のみであり、頭頸部の血管腫に対してプレスネットでの圧迫を試みたが圧迫の中断があり、不十分な圧迫にとどまった例であった。有効であった11例の消退までの圧迫期間もしくは圧迫継続期間は2ヶ月～3年(11例 平均19.5ヶ月)であった。圧迫療法に伴う合併症は認められなかった。圧迫療法は合併症がないため、血管腫が圧迫できる部位にあるものに対しては早期に開始することを喚起している。

Totsuka³⁾らは女児3例の耳下腺血管腫(平均年齢4.3カ月(4～5カ月))に対して、レジン板によるスプリントおよび手製の帽子による圧迫を行った。治療期間は平均13ヶ月間(8～16ヶ月)、平均4.6歳(2～7歳)まで観察を行った。3例すべてに臨床的にもエコー上も、血管腫の消滅を認めた。乳児血管腫は自然に退縮傾向を示すものもあるため、圧迫療法により血管腫のサイズが縮小したと結論づけることはできないが、安全で効果的な治療法ではあると報告している。

上記のごとく、研究間の異質性は高いと判断し、量的統合を行ってこれらの研究を一括して評価することはできなかったが、CQIについて安全で効果的とする傾向があると推測することができた。

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前向き研究が存在しないため、論文を組み合わせて分析するメタアナリシスは行わなかった。

文献

1) Kaplan M, Paller AS. Clinical pearl: use of self-adhesive, compressive wraps in the treatment of limb hemangiomas. J Am Acad Dermatol. 1995; 32: 117-118.

2) 越智五平, 大川治夫, 金子道夫, 他. 小児外科疾患とNon-open Surgery 血管腫の非手術的治療 持続圧迫療法と凍結療法. 小児外科.1992; 24: 539-547.

3) Totsuka Y, Fukuda H, Tomita K. Compression therapy for parotid haemangioma in infants. A report of three cases. J Craniomaxillofac Surg. 1988; 16: 366-370.

【4-11 future research question】

圧迫療法に関する前向き試験を行い、その結果に基づく客観的評価が望まれる。調べ得た文献は、現時点では症例報告にとどまり、エビデンスレベルが高いものではない。しかし、乳児血管腫に対する圧迫療法は、腫瘍を消退させる可能性を示唆するものもあり、一方で明らかな有害事象は報告するものは存在しなかった。また、皮膚科領域のエキスパートによれば、乳児血管腫に対する圧迫療法は、一定の有用性があるとする意見もある。従って、乳児血管腫に対する圧迫療法は、現時点では否定するものではなく、比較的合併症が少ない治療法の一つとして推奨されるものである。今後、乳児血管腫に対する圧迫療法を評価するためには、この治療を支持するエビデンスを得ることができるかどうか重要である。従って、周到な準備に基づいた臨床研究を行い、さらに検討していく必要があると思われる。その際には、乳児血管腫は自然消退する可能性を考慮し、比較試験を含めて十分な症例数を算定して行うのが望ましい。また、静脈奇形、動静脈奇形及びリンパ管奇形は、圧迫療法が積極的に支持される一方、乳児血管腫に対する圧迫療法は、なお議論の余地もある。各疾患の病態における異同を明らかにしつつ、今後乳児血管腫に対する基礎的な研究が、さらに期待される。

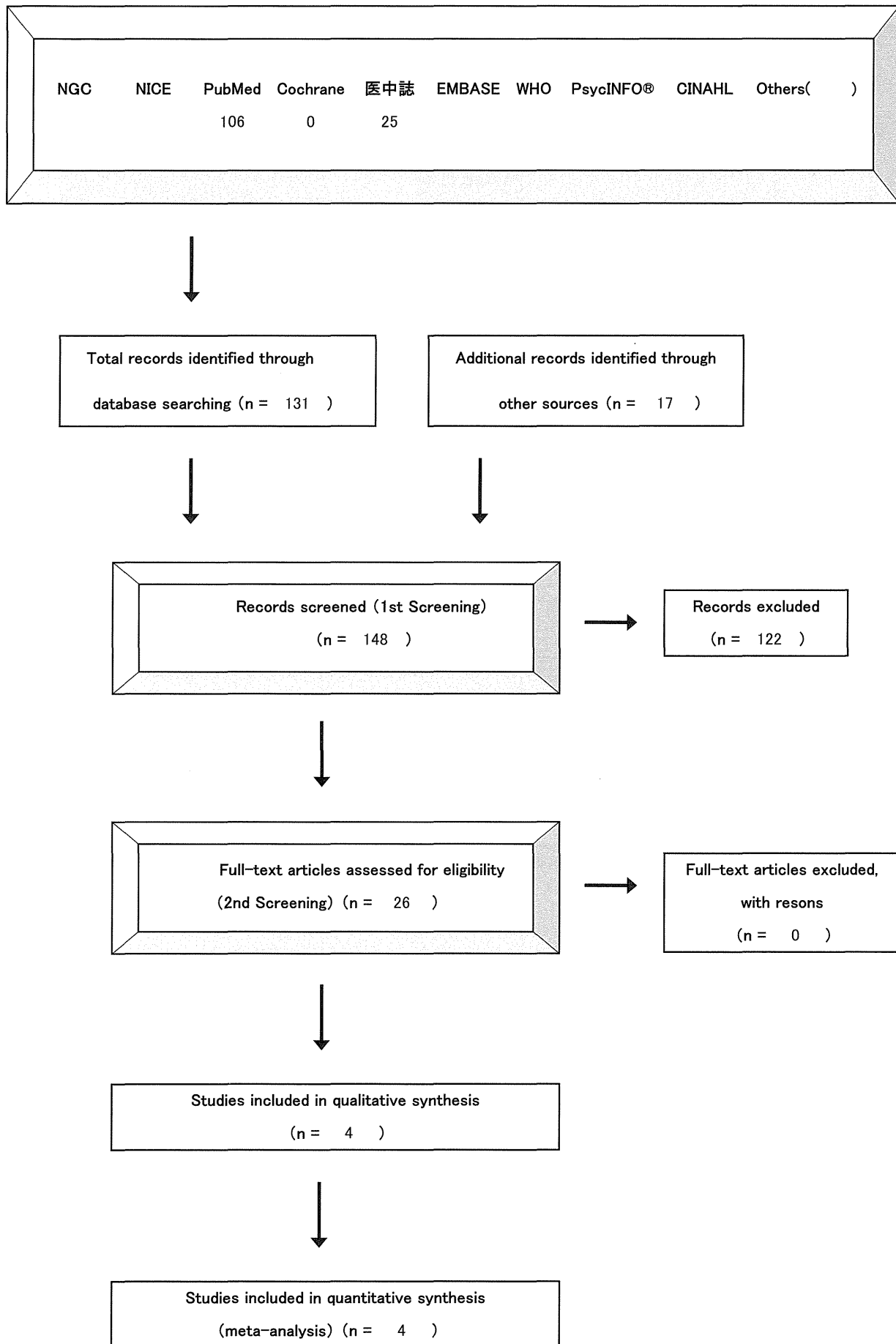
CQN6 システマティックレビュー

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	血管腫・血管奇形診療ガイドライン
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？
データベース	PubMed、コクランレビュー、医学中央雑誌
日付	2014.7.31
検索者	KS/AK/MJ

#	検索式	文献数
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 いちご/TA or 苺/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	25
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])	106
コクラン	("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])	0
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			
	ID	Language	Authors	Title
1		English	Hogeling M, et al.	A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas.
2		English	Léauté-Labrèze, et al.	Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age.
3		English	Malik MA, et al.	Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study.
4		English	Bauman NM, et al.	Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial.
5		English	Zaher H, et al.	Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial.
6		English	Abarzua-Araya A, et al.	Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study.
7		English	Ehsani AH, et al.	Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed dye laser with topical propranolol: a randomized clinical trial.
8		English	Léauté-Labrèze, et al.	A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma.
9		English	Menezes MD, et al.	Status of propranolol for treatment of infantile hemangioma and description of a randomized clinical trial.
10		English	Marqueling AL, et al.	Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review.
11		English	Xu SQ, et al.	Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review.
12		English	Izadpanah A, et al.	Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis
13		English	Xu S, et al.	Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids.
14		English	Peridis S, et al.	A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas.
15		English	Vlastarakos PV, et al.	Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies.

				研究デザイン
Journal	Year	Volume	Pages	
Pediatrics	2011	128	e259-66	RCT
Br J Dermatol	2013	169	181-3	RCT
J Pediatr Surg	2013	48	2453-9	RCT
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg	2014	140	323-30	RCT
Eur J Dermatol	2013	23	646-52	RCT
J Am Acad Dermatol	2014	70	1045-9	RCT
Arch Iran Med	2014	17	657-60	RCT
N Engl J Med	2015	372	735-46	RCT
Ann Otol Rhinol Laryngol	2011	120	686-95	SR
Pediatr Dermatol	2013	30	182-91	SR
World J Pediatr	2013	9	221-9	SR
Plast Reconstr Surg	2013	131	601-13	SR
J Paediatr Child Health	2014	50	271-9	SR
Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2011	75	455-60	SR
Acta Otorhinolaryngol Ital	2012	32	213-21	SR

P: サンプル数、セッティング、Pの特徴	I: 記載されているIとその形式
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例 全82例から選ばれた	2 mg/kg/dayのプロプラノロールを投与20例
4ヶ月未満の症例に対して7人のプロプラノロール投与群と7名の非投与群を比較	7名のプロプラノロール投与群 3 mg kg 1 daily for 15 days then 4 mg kg 1 daily for 15 additional days
生後1週～8ヶ月で整容面あるいは機能面の問題がある30症例で、ステロイド投与群、プロプラノロール投与群、併用群を比較	10名のプロプラノロール投与群1-3mg/kg/day
生後2週～6ヶ月の55症例で、ステロイド投与群とプロプラノロール投与群を比較	11名のプロプラノロール投与群2mg/kg/day
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	プロプラノロール内服
	atenol
	レーザー+プロプラノロール
460例中、456例が治療を受けた。最初の188症例は1mg/kg/dayあるいは3mg/kg/dayのプロプラノロールあるいはプラセボで比較され、その結果3mg/kg/dayに量が固定された。最終的にplacebo55例とプロプラノロール投与群101例が比較された	101名のプロプラノロール投与群 3mg/kg/dayの
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	プロプラノロール
41 studies with a total of 1,264 patients. Publication dates for these studies were between June 12, 2008, and June 15, 2012	treated with oral propranolol
15の電子オンラインデータベースを使用、419例	プロプラノロール
965～2012年に発表された16の研究(2629症例)と25の研究(795症例)	プロプラノロール
眼周囲の血管腫	プロプラノロール
気道の血管腫	プロプラノロール
A literature review was performed in Medline and other available database sources, along with critical analysis of pooled data. Seventeen studies were included in the analysis. The total number of treated patients was 61;	treated with oral propranolol

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	除外	コメント
プラセボ投与20例	24週までのサイズの評価と写真の評価（赤み、青み、隆起）		
プラセボ投与7例	4週後の病変の厚みとサイズを評価		
ステロイド投与10名 1-4mg/kg/day	18ヶ月までの色調とサイズのVAS primary outcomeは(a) Clinical evaluation: assessment of healing, change in consistency and geometric measurements (b) Change in VAS based on clinical photographs (c) Parental satisfaction、secondary outcomeは(a) Difference in extent/size versus color changes in each group.(b) Adverse events during therapy in each group. (c) Standardization of the dose of propranolol.		
8名のステロイド投与群 2mg/kg/day	12ヶ月までの病変の数と表面積で評価		
プロプラノロール外用・局注			
プロプラノロール			
レーザー単独			
プラセボ投与55例	完全あるいはほぼ完全に消退した腫瘍のパーセンテージで評価		
プラセボなど			
	Treatment responses for studies evaluating specific sites were comparable with the overall response rates for periorbital (98%; 115/117), airway (100%; 14/14), face (100%; 24/24), and head and neck (97%; 74/76) hemangiomas. The response rate in the study evaluating parotid hemangiomas was lower (82%; 9/11)		
ステロイドなど	volumeの変化・overall appearanceの改善・眼機能・副作用を評価		
ステロイド			
ステロイド			
	The results of the present study suggest that propranolol can be recommended for the treatment of airway haemangiomas, as it was found to be effective and outperformed the previously-considered gold standard treatment methods, with fewer side-effects.		

文献No.	文献情報			
	ID	Language	Authors	Title
16		English	Broeks IJ, et al.	Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: a case series and review of literature.
17		English	Sharma VK, et al.	Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas.
18		English	Zvulunov A, et al.	Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study.
19		English	Hermans DJ, et al.	Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls.
20		English	Saint-Jean M, et al.	Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas.
21		English	Caussé S, et al.	Propranolol-resistant infantile hemangiomas.
22		English	Vassallo P, et al.	Treatment of infantile capillary hemangioma of the eyelid with systemic propranolol.
23		English	Lynch M, et al.	Propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: our experience with 44 patients.
24		English	Price CJ, et al.	Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis.
25		English	Hermans DJ, et al.	Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile hemangioma: indications, safety and future directions.
26		English	de Graaf M, et al.	Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants.

				研究デザイン
Journal	Year	Volume	Pages	
Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2013	77	1791-800	Case study and Review of literature(86cases)
Can J Plast Surg	2013	21	8-23	retrospective review
Pediatr Dermatol	2011	28	94-8	A Multicenter Retrospective Study
J Am Acad Dermatol	2011	64	833-8	case series study
J Am Acad Dermatol	2011	64	827-32	case series study
Br J Dermatol	2013	169	125-9	case series study
Am J Ophthalmol	2013	155	165-170	case series study
Clin Exp Dermatol	2014	39	142-5	case series study
Arch Dermatol	2011	147	371-6	Multicenter retrospective chart review
Br J Dermatol	2013	168	837-43	case series study
J Am Acad Dermatol	2011	65	320-7	A case series

P: サンプル数、セッティング、Pの特徴	I: 記載されているIとその形式
A case series of five IH patients with airway involvement is presented, supplemented with a review of literature. Review of literature together with these five cases showed 81 patients with airway IHs treated with propranolol.	treated with oral propranolol
Indications for treatment were either functional concerns (68.6%) or disfigurement (31.4%). Functional concerns included ulceration (29.5%), periocular location with potential for visual interference (28.6%), airway interference (4.8%), PHACES syndrome (3.8%), auditory interference (0.95%) and visceral location with congestive heart failure (0.95%). 105 were treated with oral beta-blockers.	treated with oral propranolol
Data on 42 eligible patients from eight pediatric dermatology centers was collected.	treated with oral propranolol
Propranolol was given to 20 patients with IH, who suffered from ulceration at the start of treatment	treated with oral propranolol
Thirty-three infants with propranolol-treated ulcerated infantile hemangiomas	treated with oral propranolol
1130 patients for infantile haemangioma	treated with oral propranolol
17 patients with eyelid infantile capillary hemangiomas,	treated with oral propranolol
44 patients with IH were treated with propranolol, of whom, 39 had facial haemangiomas, which involved the periocular (n = 12), lip (n = 6), cheek (n = 6), nasal (n = 6), and parotid (n = 5) areas, and extensive facial areas (n = 4). Other sites of involvement were the neck (n = 2), perineum (n = 1), back (n = 1), and ear (n = 1). IH with ulceration was present in 11 patients (25%), and 2 patients with periocular IH had visual obstruction before propranolol treatment.	treated with oral propranolol
The study included 110 patients with His.(68 Patients received propranolol/42 Patients received oral corticosteroids) To determine whether propranolol therapy is safe and effective and superior to oral corticosteroids for treating infantile hemangiomas.	Treated with oral propranolol vs treated with oral corticosteroids.
Analysis of prospectively collected data was performed on 174 patients with IH treated with propranolol. Treatment was indicated in potentially threatening and/or complicated IHs.	treated with oral propranolol
Propranolol was administered to 28 children with IH associated with life-threatening potential, functional risk, local complications, or cosmetic disfigurement.	treated with oral propranolol

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	除外	コメント
	Propranolol was effective in 90% of the cases and seven patients were classified as nonresponders.		
	Treatment of infantile hemangiomas with oral betablocker therapy is highly effective and well tolerated, with more than 94% of patients demonstrating a response to treatment and 90% showing resolution of the primary functional indication for treatment.		
	propranolol is effective in infantile hemangiomas, including post-proliferative phase, and should be considered as the first-line therapy in that setting.		
	Propranolol reduces the duration of ulceration in IH and seems to be more effective when started in an early phase. We propose propranolol as the treatment of first choice for ulcerating IH		
	The average time to complete ulceration healing was 4.3 weeks in 30 of 33 patients. The mean time to complete pain control was 14.5 days. Parents rated treatment as very effective for 27 of 31 patients and very well tolerated for 29 of 31 cases		
	Among 1130 patients treated with propranolol for infantile haemangioma, 10 (0.9%) had propranolol-resistant infantile haemangiomas.		
	Four months of treatment with oral propranolol for eyelid infantile capillary hemangiomas led to complete regression of the lesion in patients younger than 1 year.		
	Propranolol is an effective and safe first-line treatment for complicated IH. The lowest effective dose of propranolol for IH has been advocated in one series in treating patients with PHACES syndrome.		
	Propranolol therapy was more clinically effective and more cost-effective than oral corticosteroids in treating IHs. It also resulted in fewer surgical interventions and demonstrated better tolerance, with minimal adverse effects, compared with oral corticosteroids.		
	In this study, propranolol was effective and safe in almost all patients with complex IH. A shift of the indication of propranolol for IH is evident, expanding its application for life-threatening situations or severe functional impairment to early prevention of disfigurement or cosmetically permanent sequelae.		
	A rapid improvement of the IH was observed in every patient. Side effects of treatment of IH with propranolol were Hypoglycemia (n=2), Bronchial hyperreactivity (n=3), Hypotension (n=16).		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Hogeling M, et al.	A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas.
	Léauté-Labrèze, et al.	Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age.
	Malik MA, et al.	Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study.
	Bauman NM, et al.	Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial.
	Zaher H, et al.	Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial.
	Abarzua-Araya A, et al.	Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study.
	Ehsani AH, et al.	Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed dye laser with topical propranolol: a randomized clinical trial.
	Léauté-Labrèze, et al.	A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma.
	Menezes MD, et al.	Status of propranolol for treatment of infantile hemangioma and description of a randomized clinical trial.
	Marqueling AL, et al.	Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review.
	Xu SQ, et al.	Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review.
	Izadpanah A, et al.	Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis
	Xu S, et al.	Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids.
	Peridis S, et al.	A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas.
	Vlastarakos PV, et al.	Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies.
	Broeks IJ, et al.	Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: a case series and review of literature.
	Sharma VK, et al.	Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas.
	Zvulunov A, et al.	Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study.
	Hermans DJ, et al.	Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls.
	Saint-Jean M, et al.	Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas.
	Caussé S, et al.	Propranolol-resistant infantile hemangiomas.
	Vassallo P, et al.	Treatment of infantile capillary hemangioma of the eyelid with systemic propranolol.
	Lynch M, et al.	Propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: our experience with 44 patients.
Price CJ, et al.	Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis.	
Hermans DJ, et al.	Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile hemangioma: indications,safety and future directions.	
de Graaf M, et al.	Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants.	
不採用論文		
その他の引用論文		

評価シート RCT用

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？
対象	指定なし
介入	プロプラノロール内服療法
対照	プラセボカステロイド

アウトカム		縮小										
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	対象
Hogeling M 2011	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malik MA, 2013	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bauman NM, 2014	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Léauté-Labrèze 2015	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0

コメント(該当するセルに記入)

Hogeling M 2011		詳細の記載なし	1施設での研究	2重盲検	2重盲検		投与群1例が上気道感染で投与中止					
Malik MA, 2013		コンピューターでのランダム割付	1施設での研究	2重盲検	2重盲検							1 week to 8 months of either sex and problematic IHs with potentially disfiguring lesions in the face or functionally threatening lesions of the limbs, genitalia or natural orifices
Bauman NM, 2014		using a CNMC institutional tamper-proof, pregenerated encrypted scheduled		2重盲検	2重盲検							19 of 44 eligible infants aged between 2 weeks and 6 months.
Léauté-Labrèze 2015		詳細の記載なし。	詳細の記載なし。							COIが少しありそう		35 to 150 days of age, with a proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy

*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)								
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	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
0	0		0	18	0	0	19	4	21	RR		
0	0		0	10	9	90	10	10	100	RR		
0	0		0	6	5	83	10	9	90	RR		
0	0		0	55	2	3.6	101	61	60	RR		
				89	16	18	140	84	60			

プロプラノール 2mg/kg/day	プラセボ	24週までのサイズの評価と写真の評価(赤み、青み、隆起)		24週時点で、14例中1例が完全消失			24週時点で、17例中4例が完全消失					
プロプラノール2-3mg/kg/day	ステロイド1-4mg/kg/day	18ヶ月までの色調とサイズのVAS primary outcomeは(a) Clinical evaluation: assessment of healing, change in consistency and geometric measurements (b) Change in VAS based on clinical photographs (c) Parental satisfaction、secondary outcomeは(a) Difference in extent/size versus color changes in each group.(b) Adverse events during therapy in each group. (c) Standardization of the dose of propranolol.	All patients responded to therapy except one in group B.という記載あり	All patients responded to therapy except one in group B という記載あり								
プロプラノール 2mg/kg/day	ステロイド 2mg/kg/day	12ヶ月までの病変の数と表面積で評価		Fig.2から								
プロプラノール 3mg/kg/day	プラセボ	完全あるいはほぼ完全に消退した腫瘍のパーセンテージで評価		table2から								

評価シート_RCT用

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？
対象	指定なし
介入	プロプラノロール内服療法
対照	ステロイド

アウトカム	重篤な副作用
-------	--------

個別研究		バイアスリスク*										まとめ	対象
		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			
Malik MA, 2013	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Bauman NM, 2014	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

コメント(該当するセルに記入)

Malik MA, 2013		コンピューターでのランダム割付	1施設での研究	2重盲検	2重盲検							1 week to 8 months of either sex and problematic IHs with potentially disfiguring lesions in the face or functionally threatening lesions of the limbs, genitalia or natural orifices
Bauman NM, 2014		using a CNMC institutional tamper-proof, pregenerated encrypted schedule		2重盲検	2重盲検							19 of 44 eligible infants aged between 2 weeks and 6 months.

*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)								
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	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
0	0	0	0	10	9	90	10	2	20	RR		
0	0	0	0	7	5	71	11	1	9.1	RR		
				17	14	82	21	3	14			

プロ プラ ノール	ステ ロイド	18ヶ月までの色調とサイズのVAS primary outcomeは(a) Clinical evaluation: assessment of healing, change in consistency and geometric measurements (b) Change in VAS based on clinical photographs (c) Parental satisfaction、secondary outcomeは(a) Difference in extent/size versus color changes in each group.(b) Adverse events during therapy in each group. (c) Standardization of the dose of propranolol.	One patient did not show any response and had failure to thrive at 18 months of follow-up									
プロ プラ ノール 2mg/ kg./d ay	ステ ロイド 2mg/ kg./d ay	12ヶ月までの病変の数と表面積で評価										

評価シート_エビデンス総体用

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？
対象	指定なし
介入	プロプラノロール内服療法
対照	プラセボかステロイド

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)
腫瘍の縮小	RCT/4	0	0	-1	-1	0	
治療による重大な合併症	RCT/2	0	0	-1	0	0	

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	(%)						
85	17	20.0%	138	84	60.9%	RR	2.44	0.69-8.71	強(A)	9	
17	14	82.4%	21	3	14.3%	RR	0.19	0.07-0.54	強(A)	8	