

## 資料 3 文献評価構造化抄録

# 構造化抄録 家族性地中海熱

英語タイトル	THE EFFICACY OF INTERFERON ALPHA ON COLCHICINE-RESISTANT FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ATTACKS] A PILOT STUDY
著者名	M. TUNCA, E. TANKURT, H. AKBAYLAR, AKPINAR, S. AKAR, N. HIZLI and O. GOYUNEN
雑誌名; 巻: 頁	British Journal of Rheumatology 0886^25]0994 0997
日本語タイトル	

目的	コルヒチン抵抗性 FMF に対するインターフェロンの有効性評価
研究デザイン	前方視症例シリーズ
セッティング	10 例のコルヒチン抵抗性 FMF 成人症例を対象とした。基準は Tel-Hashomer による FMF 確定基準を満たし、コルヒチン 1.5-2mg/day 内服にても発熱と漿膜炎の発作を発症することとした。患者は 1-4 ヶ月 (平均 2 ヶ月) ごとの発作が 8-16 歳から 1-5 日 (平均 3.1 日) 続いていた。コルヒチン投与は、1 例は無効であったが、その他は発作が機会発作へと発作頻度が減少していた。全例が発作前の前駆症状を自覚していた。インターフェロン治療研究の説明に対し、8 例が参加に同意した。8 例中 7 例がその後の FMF 発作にインターフェロンを投与した。患者は発作の前駆症状の段階でインターフェロンを投与し、副作用については 0 (なし)、1 (軽度 介入は必要なし)、2 (中等度 追加治療が必要)、3 (重度 入院治療が必要) と記載するよう指示されていた。さらに発作の苦痛を 0 - 10 で評価し、治療反応を 0 - 10 段階で評価し、苦痛の時間を記録するように指示した。投与後には直ちに電話で連絡させ、病院を受診するように指示した。発作翌日も診察し、2 人の医師にて治療の有効性と副作用を確認した。最後の 6 回の発作は病院でインターフェロンの投与を行った。

対象者 (P)	コルヒチン抵抗性 FMF 成人症例
暴露要因 (E or 介入・危険因子 / 対照 C)	インターフェロン 3,000,000 単位
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	発作時の苦痛 発作時間 副作用
結果	7 例の患者で計 21 回の発作にインターフェロンを使用した。最初の患者の初回発作でインターフェロン 10,000,000 単位使用したところ、副作用が強くてため、その後の投与量を 3,000,000 単位とした。腹痛は 18 回の発作にて平均 3.05 時間 (幅 1-6 時間、中央値 3 時間) で消失した。2 例において発作 12 時間以内に腹痛の再燃の消失を認め、1 例において腹痛が 36 時間持続した。この 3 回の発作においては無反応と評価した。2 例において効果不十分の

	<p>ためインターフェロンを増量したところ、次の発作から症状が軽快した。副作用はほとんどが軽度か中等度であった。発熱はすべての患者で認められたが、発作によるものか副作用かは区別できなかった。発熱に対してはアセトアミノフェンを推奨したが、5回の発作に使用され、11回の発作ではNSAIDSを使用していた。全例が次の発作時にもインターフェロンを使用することを希望した。最後の6回の発作で血液検査を行い、赤沈、CRPの上昇、リンパ球の減量を認め、発作が正確に生じていることを確認した。</p>
--	---

結論	インターフェロン投与により腹痛の程度の軽減、時間の短縮がみられ、コルヒチン抵抗性FMFの有効な治療薬となりうる。
コメント	対照がないため、さらなるエビデンスが期待される。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Interferon-a as a Treatment Modality for Colchicine-Resistant FamilialMediterranean Fever
著者名	NURIT TWEezer-ZAKS, EINAT RABINOVICH, MERAV LIDAR and AVI LIVNEH
雑誌名；巻：頁	J Rheumatol 2008;35;1362-1365
日本語タイトル	

目的	コルヒチン抵抗性 FMF に対するインターフェロンの有効性評価
研究デザイン	前方視的観察研究（オープンラベル、薬剤投与患者決定）
セッティング	2003 年から 2004 年の 18 ヶ月間に FMF と診断され、コルヒチン（2mg/day 以上）抵抗性の 10 症例の患者を対象とした。コルヒチン治療は維持した状態で、6 ヶ月間の間のほとんどの発作がインターフェロン投与を必要とする程度であった。自己判断で発作時にインターフェロンを使用するかどうかを決定し、使用した場合としない場合の発作時間、発作の程度（VAS スコア）、副作用の発現を記録させた。

対象者（P）	コルヒチン抵抗性 FMF 成人症例
暴露要因（E or I 介入・危険因子 / 対照 C）	インターフェロン 3,000,000 単位
主なアウトカム評価（0 エンドポイント）	発作時の苦痛 発作時間 副作用
結果	対象 10 例の平均年齢は 35 歳でほとんどが 30 歳台か 40 歳台であった。小児期から発作を認めており、発作は平均 2 日持続した。M694V ホモ変異が 5 例、M694V と E148Q 複合ヘテロが 2 例、V726A ホモが 1 例、変異を認めなかったのが 2 例であった。研究期間全体で 58 回のインターフェロン治療した発作と 22 回の治療しなかった発作があった。インターフェロン治療時は、同患者が治療しなかった時を対照とすると、発作時間の 20%以上短縮が 100%（ $p < 0.001$ ）、50%以上短縮が 90%（ $p < 0.001$ ）の発作でみられた。また発作の程度は 20%以上減少が 88%（ $p < 0.001$ ）、50%以上減少は 49%（ $p < 0.001$ ）であった。患者主観では 2 例のみがインターフェロンの反応が良好と回答し、残りはどちらともいえない（mix of response）であった。副作用は軽度から中等度でそれらは患者も発作の症状と明確に区別できなかった。主に発熱（41%）があったが発症に対照と有意差なく、疲労倦怠感と悪寒が治療群で有意に多かった。

結論	インターフェロン $\alpha$ -療法は発作時間の短縮と症状の軽減効果がみられ、副作用は忍容範囲であった。
コメント	患者主観に効果は限定的であり、またインターフェロン $\alpha$ -の長期的な副作用については明らかではない。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Colchicine therapy of familial Mediterranean fever
著者名	Wolff, S. M. Dinarello, C. A. Dale, D. C. Goldfinger, S. E. Alling, D. W
雑誌名; 巻: 頁	Transactions of the Association of American Physicians
日本語タイトル	

目的	F M F に対するコルヒチンの有効性を評価する
研究デザイン	二重盲検ランダム化対照比較研究
セッティング	11 人の F M F 成人患者 (男性 6 人、女性 5 人) の中で、発作頻度が基準に達している症例を対象とし、ランダムにてコルヒチンかプラセボを内服させ、発作がおきるか、あるいは 28 日たてば 1 コース終了とする。新たにランダム化し、同一の方法で次のコースを行う。同一患者でコルヒチン投与時に発作なく、プラセボで 5 回発作が起きるか、あるいはコルヒチン投与時に 1 回発作で、プラセボで 7 回発作が起きればコルヒチンが有効とみなし、終了する。またコルヒチン投与時 2 回発作が起きれば無効と判断し、終了する。コルヒチンの副作用が見られた場合は減量する。

対象者 (P)	F M F 患者、平均年齢 40 歳で、全例長期間 F M F に罹患し、発熱とともに腹膜炎発作を認める。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン 0.6mg 1 日 3 回 プラセボ
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	発熱発作 発作の程度 (軽度、中等度、重度)
結果	11 例中 6 例の発作頻度が基準を満たしたため、6 例で解析を行った。6 例中 3 例が計 15 コースのコルヒチンにて発作なく、17 コースのプラセボでそれぞれ 5 回の発作を認め、有効となった。1 例はコルヒチン 7 コースで 1 回、プラセボ 8 コースで 7 回の発作を認め、有効となった。のこり 2 例はそれぞれコルヒチン 5 コースで 2 回 / プラセボ 4 コースで 2 回、コルヒチン 6 コースで 2 回 / プラセボ 5 コースで 5 回、の発作がみられ、無効と判定した。しかし前者は 2 回のコルヒチンの発作には下痢ため 1 日 1 回しか内服できていなかった。後者はプラセボで発作回数が多く、コルヒチン発作時は患者主観で症状が軽症であった。全体でコルヒチン発作回数 (7/60 12%) とプラセボ発作回数 (38/60) での発作回数をカイ 2 乗検定したところ有意差が得られた ( $P < 0.001$ )。また発作時の症状の程度はコルヒチン投与時が軽度 5 回、中等度 1 回、重度 1 回で、プラセボ投与時が軽度 8 回、中等度 9 回、重度 17 回

	であり、コルヒチン投与時で有意に症状が軽かった ( $p < 0.02$ , Wilcoxon test)
--	---

結論	F M F に対し、コルヒチンは発作頻度の減量、発作の程度の軽減効果がある
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	LONG-TERM COLCHICINE TREATMENT IN CHILDREN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER
著者名	DEBORAH ZEMER, AVI LIVNEH, YEHUDA L. DANON., MORDECHAI PRAS, and EZRA SOHAR
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis and Rheumatism, Vol. 34, No. 8 (August 1991)
日本語タイトル	

目的	患者コホートを後方的に評価しコルヒチンの長期投与の有効性と安全性を評価する
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	350 人 (男性 177 人、女性 173 人) の F M F に対し 16 歳未満からコルヒチン予防内服を行われている患者を対象とした。110 例が 16 歳から 20 歳であり、134 例が 30 歳であった。全体の 3 分の 2 が 6 年以上、62 例が 11-13 年使用している。

対象者 (P)	F M F に対し 16 歳未満からコルヒチン予防内服を行われている患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	F M F の発作 F M F の合併症 コルヒチンの有害事象
結果	<p>全体のうち 17 例はコルヒチン 2mg/day 内服にても発作を抑制できていなかった。この 17 例は平均 13 年間、2mg/day 内服を継続していたが、アミロイドーシスの発症を認めていない。現時点で 40% が 1mg/day、25% が 1.5mg、35% が 2mg/day のコルヒチン内服をしてきた。副作用はほとんどが軽度であり、下痢と嘔気が多かった。4 例下痢による服薬困難は漸増による脱感作により克服できた。3 例で、それぞれ神経性血管浮腫、鼻出血、顆粒球減少が見られた。顆粒球減少を来した 1 例も漸増にて副作用を克服できた。</p> <p>64% で完全寛解が得られており、部分寛解が 31% に見られた。コルヒチン開始時点でたんぱく尿があった 17 例は現時点で生存しており、腎不全は 4 例で認め、発症は治療 1 - 5 年の間であった。たんぱく尿変化なしが 4 例、たんぱく尿消失が 9 例であった。はコルヒチン開始時にたんぱく尿を認めなかった 3 例のうち、1 例は一過性のたんぱく尿、2 例は腎不全となり腎移植を行った。17 歳の時点でコルヒチン治療されていない過去の F M F 患者 (1955-1960 生まれ) と比較し、コルヒチン治療を受けた患者 (1966-1970 生</p>

	まれ)の身長は高く、正常範囲により近づいている。女性で6例にのみ深刻な不妊が見られ、男性では認めなかった。24例の男性が結婚し19例が子供をもち、異常を認めていない。95例の既婚の女性では31例が計48回妊娠している。全例がコルヒチン治療を継続し、21例は最初の妊娠までに10年以上継続していた。全例が妊娠中もコルヒチンを継続し、正常な44人の満期正常分娩による新生児を出産した。残り、4回の妊娠は妊娠3ヶ月以内に自然流産した。胎児期の異常は認めなかった。
--	--

結論	F M Fのコルヒチン長期投与は発作の抑制、アミロイドーシスの予防につながり、成長を改善させる。副作用は軽度であり、妊娠出産への影響は認めていない。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study
著者名	Ilan Ben-Zvi, Tami Krichely-Vachdi, Olga Feld, Merav Lidar, Shaye Kivity and Avi Livneh
雑誌名; 巻: 頁	Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:3
日本語タイトル	

目的	コルヒチンを投与せずに長期間臨床的寛解を維持している FMF 患者の臨床的・遺伝的・人口動態的な特徴を調べた。
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	The Israeli National Center for FMF at the Sheba Medical Center

対象者 (P)	約 1000 名の登録 FMF 患者の内、コルヒチン未使用で長期間発作が無い患者 (3 年以上)。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	対照は同じコホートよりランダム選ばれた同数の患者群。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome コルヒチンを投与せずに長期間臨床的寛解を維持している (又は維持していた) FMF 患者の臨床的・遺伝的・人口動態的な特徴の把握
結果	33 名 (男性 19 名、女性 14 名) の患者が条件に合致した。平均寛解年齢: $25.2 \pm 13.6$ 歳、平均寛解期間: $12.6 \pm 8.1$ 。48% の患者では寛解に入る契機となったと思われるエピソードがあり、そのうち半数は腹部手術 (特に虫垂切除) であり、その他に食事の変化、精神的ストレスの軽減、閉経、妊娠が挙げられた。長期間の寛解後の発作再発の要因と思われるエピソードは 40% に認められ、その内 30% は軍隊への義務参加、その他の要因として精神的ストレス、妊娠・分娩、避妊薬の使用が挙げられた。人種分布と発症年齢に差は無かったが、診断年齢は長期寛解群で優位に高く、従ってコルヒチンの使用開始年齢も高かった。又、長期寛解群の寛解前の臨床的重症度はコントロール群より有意に軽症であり、高容量 (2mg/day 以上) のコルヒチン投与の必要が少なかった。長期寛解の後に再発した症例全員に対してコルヒチンが著効した。M694V のホモ接合患者はコントロールで 11/33 人 (32%) であったのに対して、長期寛解者には存在しなかった。多変量解析では、疾患活動性の低さだけがコルヒチン無しでの長期間の寛解と相関していた。

結論	3% 前後の FMF 患者に於いては、コルヒチン無での長期間の寛解が得られる可
----	---

	能性がある。元々疾患活動性が低く、発症の遅い患者において認められる現象である。
コメント	コルヒチン投与中止の可能性について示唆する論文。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	The expanded clinical profile and the efficacy of colchicine therapy in Egyptian children suffering from familial mediterranean fever: a descriptive study
著者名	Hala Salah El-Din Talaat, Mohamed Farouk Mohamed, Nihal Mohamed El Rifai and Mohamed Ali Gomaa
雑誌名 ; 巻 : 頁	Italian Journal of Pediatrics 2012, 38:66
日本語タイトル	

目的	エジプトの小児 FMF 患者を臨床的・遺伝的特徴から幾つかのグループに分類し、それぞれのグループに対するコルヒチンの有効性を比較。
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Rheumatology clinic, Children's Hospital, Cairo University

対象者 (P)	Tel Hashomer の診断基準を満たし、1 年以上経過をフォローされ、しっかりと治療を続けている患者。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	MEFV 遺伝子変異型
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome FMF 患者を臨床的・遺伝的特徴から幾つかのグループに分類し、それぞれのグループに対するコルヒチンの有効性を比較。
結果	70 名 (男性 40 名、女性 30 名) の患者の内、MEFV 遺伝子変異 (12 種) を両アリルに変異を持つ患者 (homo) が 20 名、片アリルにのみ持つ患者 (hetero) が 40 名、変異無の患者 (UC) が 10 名であった。主要症状は、発熱 (95.7%) ・腹痛 (94.3%) ・関節炎 (77.1%) であり、homo 患者の重症度は hetero/UC 患者より高く、発症年齢も若かった。コルヒチン治療に対する全体の反応は、完全反応 16/70、部分反応 52/70、無反応 2/70 であり、hetero 患者の反応性が最もよかった。発作抑制に必要なコルヒチンの量も homo/UC 患者より hetero 患者で少なかった。

結論	MEFV 遺伝子変異を両アリルに持つか、片アリルに持つか、持たないか、により FMF の重症度やコルヒチンに対する反応が異なる。
コメント	MEFV 遺伝子変異により、FMF 患者の臨床的重症度や、必要コルヒチン投与量を推定する事が可能かもしれない。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure
著者名	Katia Stankovic Stojanovic, Yahsou Delmas, Pablo Ureña Torres, Julie Peltier, Gaëlle Pelle, Isabelle Jéru, Magali Colombat and Gilles Grateau
雑誌名 ; 巻 : 頁	Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 1898-1901
日本語タイトル	

目的	アミロイドーシスと腎不全を合併した FMF 患者に対するアナキンラの有効性を検討した。
研究デザイン	後方視的研究と文献検索
セッティング	French national center for AA amyloidosis and FMF、及び過去の報告例

対象者 (P)	アミロイドーシスと腎不全の合併に対しアナキンラを使用した French national center for AA amyloidosis and FMF の 4 名の患者と、文献報告された 5 名の患者。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ投与 (100mg/dose) 連日 ~ 週 3 回
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome FMF の発作及びその他の症状、炎症反応
結果	総数 9 名の患者の内、8 名は M694V のホモ接合体であり、1 名は M694V と V726A のヘテロ接合体であった。アナキンラ投与により 7 名の患者で発作が消失し、他の症状の消失或は軽減が認められた。残りの 2 名でも明らかな改善が確認された。特記すべき副作用は認められなかった。

結論	アミロイドーシスと腎不全を合併した FMF 患者に対しては、コルヒチンでは無くアナキンラ (或は他の抗 IL-1 製剤) を使用すべきと思われる。抗 IL-1 製剤の副作用や安全性、移植腎に対するアミロイド沈着の予防効果については更なる見当が必要。
コメント	アミロイドーシスと腎不全を合併した FMF 患者に対してアナキンラは有効な治療法と成り得る。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Prevention of Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever with Colchicine: A Case-Control Study in Armenia
著者名	Maria K. Sevoyan, Tamara F. Sarkisian, Ara A. Beglaryan, Gohar R. Shahsuvaryan, Haroutune K. Armenian
雑誌名 ; 巻 : 頁	Med Princ Pract 2009;18:441-446
日本語タイトル	

目的	アルメニア人の FMF 患者に於いて、コルヒチン投与にアミロイドーシスの予防効果があるかどうかを検討。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	American University of Armenia, Center of Medical Genetics (CMG).

対象者 (P)	2000 年から 2005 年の間に遺伝子検査にて FMF と確定診断し CMG でフォローされている Yerevan に居住しているアルメニア人で、2003 年から 2005 年の間にアミロイドーシスを合併した患者の内、調査に同意した患者。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	対照：観察期間終わりの時点で腎アミロイドーシスの合併の無い FMF 患者。対象者 1 名に対し 2 名の対照コントロールをランダムに選定。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome コルヒチン投与歴による腎アミロイドーシス発症の有無
結果	33 名の対象者と 66 名のコントロールにて検討。アミロイドーシス合併者は年齢が高く、診断までに長い時間を要しており、アミロイドーシスの家族歴を有している場合が多かった。M694V 変異のホモ接合体はこの範囲を持たない患者よりアミロイドーシスの合併が多かった。コルヒチンの使用も関しては、適正量 (1.2-1.8mg/day) 治療、早期治療、継続治療が腎アミロイドーシスの合併と逆相関しており、特に、腎アミロイドーシスの合併において不十分治療、治療中断例が有意に多かった。

結論	コルヒチンの使用により、アルメニア人 FMF 患者の腎アミロイドーシス合併が抑制されることが示された。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Treatment of colchicine resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents
著者名	Fehime Kara Eroglu Nesrin Bessas· Rezan Topaloglu· Seza Ozen
雑誌名；巻：頁	Rheumatol Int 35 10 1733-7
日本語タイトル	コルヒチン抵抗性をしめす小児または思春期 FMF 患者の治療

目的	コルヒチン抵抗性をしめす小児または思春期 FMF 患者の治療を評価するため
研究デザイン	一施設後方視的研究
セッティング	Hacettepe Pediatric Nephrology and Rheumatology Departments 2006 年から 2013 年.

対象者 (P)	MEFV 遺伝子異常を homo もしくは heter でもちコルヒチン抵抗性を示す患者の中で、下記の 3 つうちひとつを満たす患者 14 人。1) アミロドーシス、2) 繰り返す発熱を伴う筋肉痛、ステロイドをしばしば必要とする、3) 持続する関節炎。コルヒチン抵抗性の定義はコルヒチンを適切に使用中に 3 か月以上つづけて 1 月に最低 1 回の血沈・CRP・SAA の上昇を伴う発作があることとする 13 人:MEFV エクソン 10 に homo 変異、1 人:MEFV M694V/E148Q かつ homo MVKV377I
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン：2 mg/日または小児では最大量。生物学的製剤投与中も継続。 エタネルセプト：0.8mg・mg/週 カナキマブ：2 mg/kg/週 (体重 40 kg 以下)、150 mg/8 週間 (40 kg 以上)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	AIDAI score、患者 VAS、医者 VAS、検査所見 3-6 ヶ月おき、FMF50
結果	すべての患者は十分コルヒチン治療を受けており、投与量はコルヒチン：0.035±0.01 mg/kg/day (0.03-0.06 mg/kg/day) であった。 エタネルセプト 3 人：平均 7 ヶ月投与。1 名は効果なしで中止、1 名は副作用 (好中球減少) で中止、1 名は関節炎症状を含め部分的に有効であった。 アナキンラ 11 人：平均 8 ヶ月投与された。9 人で 3 ヶ月後までに症状が改善し、AIDAI、炎症反応の低下を認めた。そのうち 3 人は当初は有効であったが蕁麻疹と注射部位反応のため中止され、1 人は 6 ヶ月後に活動性の関節炎をみとめ認めため中止した。また 1 人は投与 6 ヶ月後に中止しても安定しており、4 人は継続使用している。効果を示さなかった 2 人は増量後も効果不十分であった。 カナキマブ：9 人 (そのうち 4 人は他の生物製剤が無効であった) 3 ヶ月後には全員が AIDAI 低下、炎症反応低下を認めた。そのうち 2 人は 6 ヶ月後までに増量もしくは間隔を狭める必要があった。3 人は投与間隔を 12-16 週間

	<p>まで伸ばすことのばすことができた。2人は初回投与後、頻回発作がなかったため2回目の投与なしでコルヒチンのみで9もしくは16ヶ月発作なし。1人は頻回の発作を認めステロイドを必要としていたが、発作時カナキヌマブ投与により2日間で症状改善した(初回と8ヶ月後の合計2回)。カナキヌマブ投与中、1人において肺炎のため入院治療を必要とした。9人全員がカナキヌマブ投与を継続し、そのうち2人はAIDAI score 9以上あり、CRP 正常値を超えていた。</p>
--	---

結論	抗 IL-1 療法はコルヒチン抵抗性の FMF 患者に対して有効性が認められた。
コメント	Seza Ozen は Novartis、SOBI からコンサルト料を受け取っている。MEFV のエクソン 10 変異の詳細については記載なし。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations
著者名	Kishida, D. Nakamura, A. Yazaki, M. Tsuchiya-Suzuki, A. Matsuda, M. Ikeda, S.
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis research & therapy 2014 16 5 439
日本語タイトル	日本人 FMF 患者における Genotype-phenotype : 地中海地方の患者と日本人患者との遺伝的、臨床症状的違い

目的	本邦における遺伝形 臨床形相関の検討。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	2003 年から 2012 年 信州大学病院、MEFV 遺伝子検査(エクソン 1,2,3,5,10)

対象者(P)	FMF を疑われた 216 人のうち MEFV 遺伝子に少なくともひとつの疾患関連が疑われる変異を認めるもの。Tel-Hashomer の基準により診療診断確定例、主要症状 1 つ、副症状 1 つの FMF 疑い例の 2 群に分けて評価
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価	コルヒチンによる発作の抑制

(0 エンドポイント)	
結果	216 人中、MEFV 遺伝子に少なくともひとつの変異をもつのは 147 人で、69 人は MEFV 遺伝子に変異を認めなかった。14 人は家族が無症状のため除外された。他疾患と診断された 17 人も除外された。最終的に MEFV 遺伝子に少なくともひとつの疾患関連が疑われる変異を認めるものは 116 人であった。116 人中 70 人(60.3%)がコルヒチン治療(平均 0.8 mg/日)を受け、91.4%が完全寛解もしくは発作の減少あり。M694I 変異をもちコルヒチン投与を受けた人はすべて症状消失または時々の発作のみであった。コルヒチン使用者は約 50%だが、L110P and/or E148Q 変異 (L110P/E148Q, L110P-E148Q/E148Q, E148Q/wild-type) の患者のコルヒチンに対する反応は良好であった。、P369S/R408Q or R202Q/wild-type をもつ患者のコルヒチンに対する反応は不良であった。1 人の E148Q/M694I 変異をもつ FMF 患者がインフリキシマブ治療を受けた(効果は不明)

結論	M694I 変異をもつ FMF 患者はコルヒチンへの反応は良好であった。
コメント	M694I 以外の変異ではコルヒチン使用率が 50%もしくはそれ以下であったため、コルヒチンが有効である症例に偏っていた可能性がある。 M694I homo の変異をもつ患者のコルヒチンへの反応性は明記されていない。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial mediterranean fever homozygous for the M694V mutation
著者名	Soylemezoglu, O.Arga, M.Fidan, K.Gonen, S. Emeksiz, H. C.Hasanoglu, E.Buyan, N.
雑誌名; 巻: 頁	Journal of Rheumatology
日本語タイトル	M694V 変異をホモでもつ FMF 患者のコルヒチンへの反応性は不良である。

目的	MEFV 遺伝子の遺伝形 臨床形関連の検討。
研究デザイン	
セッティング	Department of Pediatric Nephrology in Gazi University School of Medicine, Ankara, Turkey

対象者 (P)	臨床診断された FMF 患者 222 人。6 MEFV 変異 (M694V, M694I, M680I, V726A, E148Q, and R761H) の有無を調べ、M694V を A)ホモで持つ患者、B)ヘテロでもつ患者、C)持たない患者の 3 群に分け、コルヒチンの有効性を評価。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	コルヒチンへの反応性 完全反応：作なし、 不十分反応：発作 50%以上の減少 無効：発作 50%未満の減少
結果	グループ A、B、C における FMF 患者数はそれぞれ、63 人、79 人 80 人であった。 グループ A、B、C におけるコルヒチンへの反応はそれぞれ 完全反応は 36.1%、54.4%、70.0%と有意差を認めた。 不完全反応は 5.9%、41.7%、23.7%と有意差は認めなかった。 反応なし 18% 3.9% 6.3%と有意差は認めなかった 8 人に下痢、5 人に嘔吐をみとめたが、全員 1.5 mg/日以上のコルヒチンを投与中されており、減量により症状改善した。

結論	M694V 変異をホモでもつ FMF 患者はコルヒチンへの反応性が不良である。
コメント	M694V 変異は日本では少ないが、地中海地方で疾患関連が最も知られている代表的な変異である。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Dapsone as an alternative therapy in children with familial mediterranean fever
著者名	Salehzadeh, F.Jahangiri, S.Mohammadi, E.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Iranian Journal of Pediatrics 2012 22 1 23-27
日本語タイトル	ダスポンは FMF の小児患者に対する治療選択肢のひとつである。

目的	コルヒチン不応の FMF 患者に対してダプソンの有効性を評価する。
研究デザイン	前方視的観察研究

セッティング	FMF and periodic fever clinic in Ardabil University of Medical Sciences
--------	---

対象者 (P)	Tel-Hashomer 診断基準を満たし、コルヒチン不応もしくは副作用でで使用不可使用不可の FMF 小児患者 10 人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ダブソン 2mg/kg
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	発作の消失
結果	4 人は発作頻度が変化せず、平均 27 日でダブソン中止した。 1 人は本研究に同意が得られなかった。 5 人は平均 8 か月 6 日使用し、その間の発作なし。

結論	ダブソンは FMF に対する代替治療となりうる。
コメント	遺伝子診断はなされていない。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever
著者名	Deborah Zemer, Moshe Revach, Mordechai Pras, et al.
雑誌名；巻：頁	NEJM 291:932, 1974
日本語タイトル	

目的	コルヒチン投与に FMF 発作の予防効果があるかどうかを検討。
研究デザイン	プラシボコントロール、クロスオーバー試験
セッティング	Sheba Medical Center and Tel-Aviv University Medical School

対象者 (P)	22 名 (男性 18 名、女性 4 名) の FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン (1.0mg 分 2/day) とプラセボ投与 2 か月ごとにランダムにコルヒチン治療期間とプラセボ治療期間をわける。期間・治療薬は患者・医師ともに知られていない。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome FMF 発作
結果	22 名中 13 名が試験を終了した。コルヒチン期間において有意に FMF の発作頻度が減少した。コルヒチン、プラセボの治療期間 1 ヶ月目、2 ヶ月目それぞれ発作回数 (0.70 vs 2.50 $p<0.01$ ), (0.45 vs 2.83 $p<0.01$ )

結論	コルヒチン投与は FMF の発作予防に有効である
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Periodic Peritonitis - Present Management and Future Prospects
著者名	Farhan Bakir
雑誌名；巻：頁	Arch Intern Med 139:781, 1979
日本語タイトル	

目的	コルヒチン投与に FMF 発作の予防効果があるかどうかを検討。
研究デザイン	前方視観察研究
セッティング	University of Baghdad

対象者 (P)	33 名 (男性 20 名、女性 13 名) の PP (FMF) 患者 21 人の患者は月に 1, 2 回の発作を認め、3 人は月に 4 回以上の発作を認めていた。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与 (1.5mg 分 3/day) 3 ヶ月間 この間に発作がなければ (1.0mg 分 2/day) し、発作ができれば初期量に戻す。 15 歳未満患者には (1.0mg 分 2/day)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome FMF 発作
結果	平均観察期間 27 ヶ月であり、32 名の患者で完全な寛解が得られたが、アミロイドーシスを合併した 1 名の患者では無効であった。論文発表時点で、21 名の患者は 1.0mg/day、10 名の患者は 1.5mg/day でコントロールされている (1 名は発作の軽減を理由にコルヒチンを中止した)。大きな副作用は無く、6 名の妊娠可能な女性の内、1 名は避妊していた。残り 5 名の女性患者の内 3 名が治療中に妊娠し正常児をもうけた。

結論	コルヒチン投与は FMF の発作予防に効果を認めた。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study
著者名	Riva Brik, Yonatan Butbul-Aviel, Sari Lubin, Eliad Ben Dayan, et al.
雑誌名 ; 巻 : 頁	ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY 66;3241, 2014
日本語タイトル	

目的	コルヒチン不応性の小児 FMF 患者に対する Canakinumab の有効性を検討。
研究デザイン	オープンラベル試験 (6 か月間)
セッティング	Rambam Medical Center and Shaare Zedek Medical Center

対象者 (P)	7 名のコルヒチン不応性の小児白人 FMF 患者 (男児 5 名、女児 2 名) MEFV 遺伝子の Exon10 に 2 つの変異 (M694V/M694V 5 名、M694V/V726A 1 名、M694V/M680I 1 名) を有する。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Canakinumab 投与 (2mg/kg maximum 150mg/doe) 4 週間経過または次の発作により再投与。 29 日以内の発作では (4mg/kg maximum 300mg/doe)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 治療期間中の FMF 発作頻度が半分以下となった患者の割合 Secondary outcome 炎症反応レベル、CHQ-PF50、医師のグローバルアセスメント、最終投与から次の発作までの期間、安全性と副作用
結果	6 名で発作頻度が半分以下に減少し、この内投与量の増量を必要としたのは 1 名のみであった。4 名で発作が初回投与当日に頓挫し、3 名で 24 時間以内に収まった。最終投与後、平均 25 日で 5 名の患者で発作が再燃した。CRP/ESR/SAA、CHQ-PF50、 医師のグローバルアセスメントは軒並み改善し、4 名に 11 の有害事象 (2 つは感染) が認められたが、重篤なものは無かった。

結論	コルヒチン不応性の小児 FMF 患者に対して Canakinumab は有効であり、その投与は安全である。
コメント	症例数が少なく観察期間も短い、コルヒチン不応性の小児 FMF 患者に対して Canakinumab は有効な治療手段と成り得る。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Efficacy of Interleukin-1 Targeting Treatments in Patients with Familial Mediterranean Fever
著者名	Pinar Cetin, Ismail Sari, Betul Sozeri, Ozlem Cam, Merih Birlik, Nurullah Akkoc, Fatos Onen, and Servet Akar
雑誌名；巻：頁	Inflammation, Vol. 38, No. 1, February 2015
日本語タイトル	

目的	コルヒチン不応性 FMF に対する抗 IL-1 薬の有効性を検討
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	小児患者(Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey) 成人患者(Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey)

対象者 (P)	抗 IL-1 薬の投与を受けたコルヒチン不応性 FMF 患者、Tel-Hashomer か Shebamedical center の基準で診断されている。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Anakinra 又は Canakinumab 投与
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome IL-1 薬投与前後での臨床症状の変化 Secondary outcome 遺伝子変異型による差、炎症反応、副作用
結果	対象患者は 20 名 (小児 4 名) で、男性 11 名 (小児 2 名)、女性 9 名 (小児 2 名)。 遺伝子型は M694V/M694V:16 名、M694V/V726A:1 名、M694V/M680I:1 名、M694V/WT:1 名、E148Q/WT:1 名。全例が許容できる最大量のコルヒチン投与にも拘らず FMF の発作が認められていた。 12 名は anakinra(100mg/day)、8 名は canakinumab(150mg/8wk)を使用し、発作回数・炎症反応の有意な低下が認められ、anakinra 治療を受けた 1 名を除き、抗 IL-1 薬は有効であった。Anakinra 治療を受けた 1 名に K. pneumoniae 肺炎が認められた以外には重篤な副作用は無かった。成人・小児患者の何れに於いても尿蛋白の減少が認められた。

結論	コルヒチン不応性 FMF に対して抗 IL-1 薬は有効であり、安全性も高い。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Colchicine in the Preventing and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever
著者名	Deborah Zemer, Mordechai Pras, Ezra Sohar, et al.
雑誌名；巻：頁	NEJM 314:1001, 1986
日本語タイトル	

目的	コルヒチン投与に FMF による amyloidosis の予防・治療効果があるかを検討。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	Sheba Medical Center and Tel-Aviv University Medical School

対象者 (P)	1973～1980 年に診断され、コルヒチンを処方された 1070 名 (男性 18 名、女性 4 名) の FMF 患者の内、4～11 年以上フォローされている患者。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 尿蛋白の出現 Secondary outcome 腎障害
結果	1070 名中、960 名はコルヒチン投与開始時に尿蛋白・アミロイドーシスの所見がなく、残り 110 名に腎障害 (86 名は蛋白尿期、9 名はネフローゼ期、15 名は尿毒症期) が認められた。8 名が途中死亡 (4 例は腎不全が原因、4 例は FMF と無関係) していた。コルヒチン投与開始時に尿蛋白陰性であった 960 名の内 54 名が 2 年以上コルヒチンを怠薬したことがあり、この内 16 名に尿蛋白が出現し、内 2 名はネフローゼ期に至り、更に 1 名は腎移植を必要とした。怠薬のなかった残り 906 名中 902 名は尿蛋白陰性を維持していた。この中には FMF 発作が抑制できないものの内服を続けた 34 名が含まれている。尿蛋白陽性となった 4 名の内、1 名は 10 歳で紫斑病を発症した後 13 歳で陽性となり、残り 3 名は 63/55/51 歳で陽性となったが、このうち 2 名は糖尿病を合併していた。怠薬グループの尿蛋白総出現率は 9 年間で 48.9%、無怠薬グループのそれは 11 年間で 1.7%であった。コルヒチン開始時に蛋白尿期にあった 86 名の患者群では怠薬は 1 名のみ認められ、この患者は透析が必要となった。無怠薬の 85 名中 12 名でネフローゼや尿毒症が出現し、この内 9 名は末期腎不全となった。68 名では安定しており、5 名では尿蛋白が陰性化した。コルヒチン開始時にネフローゼ期・尿毒症期にあった 24 名では腎機能が廃絶していた。

---

結論	コルヒチン投与は FMF によるアミロイドーシスの予防に有効である。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Colchicine Prevents Kidney Transplant Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever
著者名	Avi Livneh, Deborah Zemer, Bruno Siegel, Arie Laor, et al.
雑誌名; 巻: 頁	Nephron 1992;60:418
日本語タイトル	

目的	FMF アミロイドーシスに対して移植された腎臓に対する二次性アミロイドーシスの合併をコルヒチンが予防できるか否かを検討。
研究デザイン	後方視的研究、文献検索
セッティング	Sheba Medical Center and Tel-Aviv University Medical School

対象者 (P)	1973～1988年に腎移植を受けたFMFアミロイドーシス患者35名の内、急性拒絶や移植直後に患者が死亡した9名、及びフォロー不能の5名を除き、1年以上移植腎が機能していた21症例。加えて、FMFアミロイドーシスに対して腎移植を受け、1mg/day未満のコルヒチン投与を受けた3症例を過去の文献より引用。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 尿蛋白の出現
結果	21名中11名では中央値3年で尿蛋白が陽性となり、残り10名では陰性のままであった。コルヒチンの投与量は、尿蛋白陽性となった11例では全例1mg/day以下であり、陰性を維持した10例では全例で1mg/day以上であった。文献報告の3例を加えると、1mg/day未満、或は0.5mg/dayのコルヒチン投与を受けた患者では、それ以上のコルヒチンを投与された患者より尿蛋白の出現が有意に早かった。1.5mg/day以上のコルヒチンを投与された患者では蛋白尿は認められなかった。コルヒチンの開始、或は増量により尿蛋白の減少・消失が3例に認められた。尿蛋白陽性となった10名の内7名、陰性を維持した10名の内2名がFMFの発作を経験していた。

結論	移植腎のアミロイドーシス再発に対してコルヒチンは用量依存性の効果を示すと思われ、1.5mg/day以上の投与が勧められる。
コメント	文献症例を加えて解析し、有意差をだしたという研究方法に解析バイアスがある。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Colchicine Prophylaxis in Familial Mediterranean Fever: Reappraisal After 15 Years
著者名	Eldad Ben-Chetrit and Micha Levy
雑誌名；巻：頁	Seminars in Arthritis and Rheumatism, Vol 20, 1991:241-246
日本語タイトル	

目的	FMF 患者に対するコルヒチンの有効性評価。
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Department of Medicine A, Hadassah University Hospital, Jerusalem.

対象者 (P)	1972～1976 年に FMF と診断され、コルヒチンを投与されて 15 年間以上フォローされている患者 53 名。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMF の臨床像とコルヒチンの有効性、副作用、小児の成長に与える影響
結果	53 名の患者の内 8 名がフォロー脱落し、45 名 (男性 23 名、女性 22 名) を対象とした。発症時年齢は 2～35 歳、診断時年齢は 4～50 歳で、28 名に FMF を疑わせる家族歴あり。発作症状として発熱は必発で、44 名 (97%) に激しい腹痛を伴う腹膜炎が認められ、35 名 (77%) に主に膝・足関節の関節痛が認められ、胸膜炎は 66% に認められた。コルヒチンの投与量は 1.0mg/day (17 名)、1.5mg/day (17 名)、2.0～3.0mg/day (11 名) であり、32 名 (72%) が良好な反応、7 名が部分反応、6 名が反応不良であったが、反応不良群でも発作の軽症化・発作期間の短縮が認められた。コルヒチンの中止により多くの患者で数日以内に発作を誘発した。副反応は軽症であり、投薬の中止を必要とするものは無かった。小児患者の成長は正常範囲であり、尿蛋白所見の悪化は無かった。無精子症が 1 名存在し、3 名が流産を経験、1 名が不妊であったが、コルヒチンとの関連性は証明されなかった。11 名の女性が妊娠中にコルヒチンを内服したが、15 名の正常児を満期出産した。

結論	コルヒチンは FMF の発作抑制に有効であり、その副作用は許容できるものであった。
コメント	後方視的研究だがフォローが長期間である。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Colchicine Therapy For Familial Mediterranean Fever: A Double-Blind Trial
著者名	Charles A. Dinarello, et al.
雑誌名；巻：頁	NEJM 291:934, 1974
日本語タイトル	

目的	コルヒチンによる FMF 発作予防効果の検証
研究デザイン	Double-Blind Trial
セッティング	NIH and MGH

対象者 (P)	合併症の無い 11 名の FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	<p>コルヒチン又はプラセボ投与 (患者・医師 二重盲検)</p> <p>コルヒチン又はプラセボの 28 日間内服を 1 コースとし、それを繰り返す。途中で発作が出現したら内服を中止し、発作頓挫後に新たなコースを始める。内服量は 0.6mg 錠剤 (コルヒチン又はプラセボ) 3tab/day より開始し、胃腸症状が認められれば 1tab/day ずつ投与量を減量し、以後のコースでは再増量しない。</p> <p>コルヒチン: プラセボ投与中の発作が 0:5、又は 1:7 となった時点でコルヒチン治療は成功と判断し、それに至らずにコルヒチン投与中の発作が 2 回起こった時点で失敗と判断した。最初の 6 名の判断が下された時点で全員の結果を検討し、それ以降の研究は中止すべきと判断した。</p>
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	<p>Primary outcome</p> <p>発作回数と発作重症度 (患者による 3 段階: 軽・中・重の判断)</p> <p>Secondary outcome</p> <p>副作用</p>
結果	<p>全体としてプラセボ 60 コースで 38 回起こった発作はコルヒチン 60 コースでは 7 回のみであった。治療判断に至った 6 名の内、4 名は成功と判断され、コルヒチンコース中の発作は 3 名で 0 回、1 名で 1 回であった。2 名の失敗例の内、1 名のコルヒチン: プラセボ投与中の発作は 2:2 であったが、この患者の投与量は 1tab/day であった。もう 1 名ではコルヒチン: プラセボ投与中の発作は 2:5 であったが、コルヒチンコースでの発作は軽症であった。コルヒチンコース中の発作は軽症の傾向があり、プラセボコース中の発作はより重症であった。消化器症状以外に特記すべき副作用は認められなかった。</p>

結論	コルヒチンは FMF の発作抑制に有効である。
----	-------------------------

コメント	Transactions of the Association of American Physicians の原著 症例数は少ないが Double-Blind Trial である。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever Prophylactic Benefit in 6 Childhood Patients
著者名	David Branski, Eva Gross-Kieselstein, Abraham Abrahamov
雑誌名；巻：頁	???
日本語タイトル	

目的	コルヒチンによる FMF 発作予防効果の検証
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Bikur Cholim General Hospital, Jerusalem

対象者 (P)	6 名の小児 FMF 患者 ( 詳細な記載は 3 名のみ )
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 発作回数と重症度
結果	6 名中 5 名の患者でコルヒチン投与開始後に発作が完全に抑制され、残り 1 名でも軽症化と発作頻度の低下が認められた。コルヒチンの投与量は 1 名で 0.2mg/kg/day、もう一名で 0.2 0.3mg/kg/day、それ以外の記載なし。副作用は認められなかった。

結論	小児 FMF 患者に対してもコルヒチンは有効で安全であった。
コメント	詳細が不明
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Genotype - phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population
著者名	Ruhan Duşunsel, et al.
雑誌名；巻：頁	Pediatrics International (2008) 50, 208-212
日本語タイトル	

目的	トルコに於ける小児期発症 FMF の臨床像と遺伝子型表現型関連を明らかにする。
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Pediatric Nephrology and Rheumatology at Erciyes University Faculty of Medicine

対象者 (P)	Tel-Hashomer 基準にて診断された 102 名の FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMF 遺伝子変異 12 種 (E148Q, P369S, F479L, M680I, I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H) を調べ、ホモ M694V 接合患者 (group1:46 名) ヘテロ M694V 接合患者 (group2:34 名) その他の患者 (Group3:22 名) に分けて、臨床像・治療反応性等を検討。
結果	102 名の患者 (男児 45、女児 57) の内、7 名では FMF 症状の出現以前にアミロイドーシスが存在していた (phenotype II)。両親の近親婚は 30.4%と高率であった。臨床症状では発熱 (94.1%)・腹痛 (98.6%)・関節炎 (40.2%)・胸痛 (4.9%)・丹毒様紅斑 (9%) であり、各グループに症状の差は認められなかった。遺伝子型 group 間で重症度に統計学的に差は無かった。コルヒチン治療開始前後での年間発作頻度は 12 回と 1 回であり、Phenotype II を除いた 95 名に於けるコルヒチンの有効性は、完全寛解 77.5%、部分寛解 13.7%、無反応 2%であり、遺伝子型 group 間で差は認められなかった。11 名に蛋白尿が認められ、この内 9 名でアミロイドーシスが確定された。アミロイドーシスの合併は Group1 に多かった (8 名)。この他、Henoch-Schönlein 紫斑病が 7 名、IgA 腎症が 2 名に認められた。

結論	M694I ホモ接合体と臨床像との関連では、アミロイドーシス合併 (及び Phenotype II) とのみ相関が認められた。
コメント	

構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹
-----------	-----------

英語タイトル	Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever
著者名	Ahmet Gül1, Huri Ozdogan, Burak Erer, Serdal Ugurlu, et al.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Research & Therapy (2015) 17:243
日本語タイトル	

目的	コルヒチン不応性 FMF に対する canakinumab の効果検証。
研究デザイン	Open-label pilot study
セッティング	Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology

対象者 (P)	1.5~2.0 mg/day のコルヒチン投与下に直近 3 か月間に 1/month 以上の発作があった FMF 患者 (1 つ以上の exon10/MEFV 変異を有する) を対象のコルヒチン不応性 FMF とした。1 回目の run-in 期間(30 日間)に 1 回以上の発作が認められた場合に 2 回目の run-in 期間(30 日間)に移り、2 回目の run-in 期間中に発作があれば初回の canakinumab 投与を受ける。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Canakinumab (150mg/dose) を 4 週間毎に 3 回投与 (投与期間 12 週間)。初回と 2 回目の投与の間に発作が認められた場合には投与量を 300mg/dose に増量。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 発作頻度の低下 (50%以上の低下) Secondary outcome 最終投与から発作再発までの期間、生活の質、炎症検査所見、PGA
結果	13 名が初回 run-in 期間に入り、この内 9 名が 2 回目の run-in 期間の初回発作より canakinumab 投与を開始した。全員で発作頻度が 50%以上の低下を達成し、治療期間中、発作が起きたのは 1 名の患者 (M694V ホモ接合、コルヒチン 2mg/day 内服中) の 1 回のみであり (day54) canakinumab の増量には至らなかった。12 週間の投与期間終了後から 2 か月の内に 5 名 (全て M694I ホモ接合でコルヒチン 2mg/day 内服中) に発作が認められ、発作再燃までの中央値は最終投与後 71 日であった。炎症検査所見は 8 日目までに正常化し、患者と医師による効果判定は何れも非常に良好であった。8 名で副反応が認められたが、複数の患者で認められたものは頭痛(4 名)と上気道炎 (2 名) であった。酷い頭痛が一名に認められたが投薬を中止する必要は無かった。1 名の患者が 3 回目の投与後に妊娠し、正常児を分娩した。

結論	コルヒチン不応性 FMF に対して canakinumab は有効な治療法と成り得る。
----	---

コメント	症例数が少なく観察期間も短い、治療前後の変化は大きい。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Efficacy of Intermittent Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever
著者名	DANIEL G. WRIGHT, SHELDON M. WOLFF, et al.
雑誌名；巻：頁	Annals of Internal Medicine 86:162,1977
日本語タイトル	

目的	コルヒチン頓用による FMF 発作頓挫効果の検証
研究デザイン	controlled, double-blind trial
セッティング	NIH

対象者 (P)	発作が頻回にあった成人 FMF 患者 9 名。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	<p>コルヒチン (0.6mg 錠) 又はプラセボを 1 回 1 錠ずつ内服。発作初期 (前兆を感じた時) に 1 時間毎に 4 回、その後 2 時間毎に 2 回、翌日・翌々日に 12 時間毎に 2 回。悪心・下痢の症状が認められたら次回より内服回数を減量。</p> <p>発作が回避されたと判断する条件は、1) 漿膜炎症状が内服開始後 8 時間以内に消失、2) 最高体温が 37.8 未満、3) 発作が回避されたと患者が判断、の全てが揃った場合と定義した。コルヒチン: プラセボ投与中の発作回避失敗が 0:5、又は 1:7 となった時点でコルヒチン治療は成功と判断し、それに至らずにコルヒチン投与中の発作回避失敗が 2 回起こった時点で失敗と判断した。最初の 5 名の判断が下された時点で全員の結果を検討し、それ以降の研究は中止すべきと判断された。</p>
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 発作の回避と発作重症度の改善
結果	<p>3 名の患者がドロップアウトしたが、この内 2 名はそれまでコルヒチン予防投与が成功していた患者であり研究開始前に離脱した、1 名は 4 回連続で発作の頓挫が失敗 (この内 3 回はプラセボコース) した症例であった。3 名がコルヒチン治療成功例と判断され、この内 2 名では全てのコルヒチン投与で開始に成し、1 名ではコルヒチンコース 7 回中 6 回で回避に成功し、残る 1 回でも発作は普段より軽症であった。2 例の失敗例の内、1 例では全く効果が無かったが、残り 1 例では部分的な効果が認められた。成功例の内 2 名で初期に胃腸症状が認められ、以後の投与量は初日 4 錠、翌日・翌々日に 1 錠ずつに減らされていた。全体としてコルヒチンコースの発作回避成功率は 75%、プラセボコースのそれは 10%であった。</p>

結論	一部の FMF 患者にはコルヒチンの頓用が発作の回避に有効である可能性がある。
----	---

コメント	症例が少ない。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Familial Mediterranean Fever and Growth: Effect of Disease Severity and Colchicine Treatment
著者名	Amnon Zung, et al.
雑誌名; 巻: 頁	Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 19, 155-160 (2006)
日本語タイトル	

目的	小児 FMF 患者に対するコルヒチン治療が発育に与える影響を検討
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Pediatric Rheumatology Unit of Kaplan Medical Center

対象者 (P)	しっかりした成長記録がある思春期前の FMF 患者 30 名 (男児 19 名)。内 22 名に遺伝子検査 (M694V、V726A、M608I の 3 つのみ) が施行され、変異の存在が確認されている。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome コルヒチン投与前後での症状・重症度と発育関連指数 身長標準偏差 (Ht-SDS)、体重標準偏差 (Wt-SDS)
結果	遺伝子検査を施行された患者の内、15 名は M694V ホモ接合体、5 名は M694V ヘテロ接合体、2 名は M694V/V726 複合ヘテロ接合体であった。治療開始前後の何れに於いても、15 名の M694V ホモ接合体と 5 名の M694V ヘテロ接合の間に疾患重症度や成長パラメーターの差は認められなかった。コルヒチン治療により月間発作回数は $1.48 \pm 0.9$ 回から $0.08 \pm 0.08$ 回に減少し、これに伴い Ht-SDS ( $p < 0.001$ ) と Wt-SDS ( $p < 0.008$ ) に有意な改善が認められたが、成長速度の改善は有意差を認めるに至らなかった ( $p = 0.066$ )。治療中の Ht-SDS はコルヒチン投与開始年齢と逆相関した。

結論	小児 FMF 患者に対するコルヒチン治療は成長の改善に繋がる。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Familial Mediterranean fever in small children in Turkey
著者名	F. Yalçınkaya, et al.
雑誌名；巻：頁	Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (Suppl. 67):S87-S90.
日本語タイトル	

目的	トルコに於ける小児 FMF 患者の内、3 歳以下発症患者とそれ以外の患者との間の臨床的差異と、診断の遅れに繋がる要因を検討。
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Pediatric Nephrology Department of Ankara University

対象者 (P)	10 年以内に診断され 2009 年 1~7 月に外来定期受診をした小児 FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	前半では 3 歳以下発症群 (Group I:83 名) とそれを超える年齢での発症群 (Group II:73 名) との間の、後半では 12 カ月以内に診断確定に至った群 (Group A:48 名) 13~59 月必要であった群 (Group B:57 名) 60 月以上要した群 (Group C:51 名) の 3 群間での臨床像を比較。
結果	156 名 (男児 76、女児 80) の内 137 名に遺伝子検査 (M694V、M694I、V726A、M608I、K695R、E148Q のみ) が施行され、M694V ホモ接合 (24%) が最も多く、74% の患者が少なくとも片アリルに M694V 変異を有していた。145 名でコルヒチンの効果が調べられ、67% で発作が完全消失、31% で頻度低下と発作時間の短縮が認められ、2% で無効であった。発作間歇期でも 5% に炎症反応の上昇が認められた。診断までの期間は Group I が優位に長く、M694V 変異を有する割合も高かった。最終コルヒチン投与量も Group I で高かった。Group C 患者の 69% は Group I に分類され、Group A 患者の 67% は Group II に分類されていた。発症時年齢と診断までに要した時間には有意な逆相関があった ( $p < 0.001$ )。

結論	早期発症 FMF 患者はより症状が重い傾向があり、且つ診断までに長い時間を要している事が示された。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Familial Mediterranean Fever in Japan
著者名	Kiyoshi Migita, et al.
雑誌名；巻：頁	Medicine 2012;91:337
日本語タイトル	

目的	日本に於ける FMF 患者の実態把握
研究デザイン	Nationwide survey (アンケート調査)
セッティング	病床数に応じてランダム選定された病院と、FMF 患者を報告している専門病院

対象者 (P)	選定された病院を 2009 年に受診した FMF 患者 診断は Tel-Hashomer の診断基準の簡略版を使用した。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	本邦に於ける FMF 患者の疫学・臨床症状・遺伝子型の把握
結果	<p>2251 病院 (小児科・内科・リウマチ/アレルギー科) に 1 次サーベイを行い、1380 病院 (61.3%) が返答、170 名が FMF の基準を満たした。内訳は小児科 85 (50.0%)、内科 67 (39.4%)、リウマチ/アレルギー科 18 (10.6%) であり、日本に於ける推定患者数は 292 となった。</p> <p>170 名中の 122 名とサーベイ後 2009 年中に新たに診断された 12 名を加えた 134 名 (男女比 1:1.3) について詳細調査。発症平均年齢は 19.6 歳で、34 名 (25.4%) は 10 歳未満、50 名 (37.3%) は 10 代、50 名 (37.3%) は 20 歳以降で発症。99 名に家族歴が無く、主な症状は発熱 (128 名, 95.5%)、腹痛 (84 名, 62.7%)、胸痛 (48 名, 35.8%)、関節炎 (42 名, 31.3%)、丹毒様紅斑 (10 名, 7.5%)、アミロイドーシス (5 名, 3.7%)。アミロイドーシスの認められた患者の MEFV 遺伝子変異は M694I/M694I、E148Q/E148Q、E148Q/R202Q/P369S/R408Q、M694I/E148Q/L110P (2 名) であった。コルヒチンは 132 名に投与され、122 名 (91.8%) に有効であり、必要量の平均は 0.89mg と少なめであった。126 名に MEFV 遺伝子解析を行い、多く認められる変異は E148Q・E148Q-L110P・P369S-R408Q・M694I であり、頻度としては M694I (29.4%)、E148Q (31.3%)、L110P (11.5%)、P369S (5.6%)、R408Q (5.6%)。稀な変異として M680I、G304R、R202Q、E84K もヘテロ接合体として認められた。エクソン 10 変異 (M694I、M680I) は 67/126 (53.2%) に認められ、これらを有する患者では胸痛・腹痛の頻度が高く関節炎の頻度が低かった。MEFV 変異の有無による症状の頻度やコルヒチンの必要量に差は認められなかった。</p>

---

結論	
コメント	日本の FMF 臨床像をまとめた貴重な報告。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky
著者名	R. Gattringer, et al.
雑誌名；巻：頁	European Journal of Clinical Investigation (2007) 37,912-914
日本語タイトル	

目的	コルヒチン不応 FMF に対する anakinra の有効報告
研究デザイン	症例報告 (2 例)
セッティング	Vienna General Hospital, Medical University of Vienna

対象者 (P)	コルヒチン不応 FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	anakinra
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Anakinra の有効性と副反応の報告
結果	<p>症例 1 : 13 歳発症、治療開始時点で 29 歳の女性。コルヒチン 1.5mg/day で発作頻発し、anakinra(100mg/day)開始し著効。注射の痛みが激しく使用を中止するとすぐに発作が再燃。100mg 隔日投与にして経過良好。</p> <p>症例 2 : 32 歳 M694V/M694V 女性。コルヒチン投与でも 2 週毎に発作があり、anakinra(100mg/day)開始し著効。14 日後に注射部位の腫脹・発赤と咳嗽出現し投与中止。2 日後注射部位反応改善するも肺炎発症し入院加療。その後再投与は行わず。</p>

結論	コルヒチン不応 FMF に anakinra は有効だが、注射部位反応が強く、感染の危険性もある。
コメント	2 例報告
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Genotype-Phenotype Assessment of Common Genotypes Among Patients with FMF.
著者名	Tael Shinar, et al.
雑誌名；巻：頁	Journal of Rheumatology 2000;27:7
日本語タイトル	

目的	FMF で最も認められる 4 つの MEFV 遺伝子型による臨床像の比較
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Sheba Medical Center and NIH

対象者 (P)	Sheba Medical Center と NIH で Tel-Hashomer の診断基準をもとに診断された。M694V ホモ、V726A ホモ、M694V/V726A、E148Q/M694V の遺伝子型を持つ FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	遺伝子型による臨床像の比較 発作頻度 関節炎と丹毒様紅斑の頻度 発作重症度 コルヒチンの必要量
結果	全 108 名の内訳は (M694V ホモ:30 名、V726A ホモ:21 名、M694V/V726A:32 名、E148Q/M694V:25 名) であり、M694V ホモと M694V/V726A の患者は半数以上が 10 代で発症していた。発作頻度・関節炎と丹毒様紅斑の頻度・発作重症度は全て M694V ホモで高く (すべての項目で $p < 0.001$ )、コルヒチンの必要量も多かった ( $p < 0.001$ )。V726A ホモ患者ではコルヒチン投与量が少ない傾向があった。

結論	M694V ホモ患者は重症でコルヒチン必要量も多い。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Growth and IGF-1 levels of children with familial Mediterranean fever on colchicine treatment
著者名	E. Savgan-Gürol, et al.
雑誌名；巻：頁	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2001;19 (Suppl.24): S72-S75.
日本語タイトル	

目的	小児 FMF 患者の発育過程と IGF-1 レベルを検討（Tel-Hashomer の診断基準にて診断）
研究デザイン	前向きコホート研究
セッティング	Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University

対象者（P）	思春期前のコルヒチンで治療されている FMF 患者と健常コントロール
暴露要因（E or I 介入・危険因子 / 対照 C）	コルヒチン
主なアウトカム評価（O エンドポイント）	Primary outcome 発育指数・IGF-1 レベルの比較
結果	1998 年 6 月から翌年 2 月までの前向き研究。FMF 患者（男児 31 名、女児 20 名）と健常コントロール（男児 22 名、女児 20 名）を比較。 FMF 患者の発育と発育と IGF-1 レベルは健常人コントロールと差は無いが、コルヒチンの総投与量と Height Velocity に正の相関が認められた ( $p < 0.001$ )。

結論	コルヒチンには小児の発育に対する負の作用は無く、炎症抑制によりむしろ小児 FMF 患者の発育を促進する可能性がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Is colchicine therapy effective in all patients with secondary amyloidosis?
著者名	Selman Unverdi, et al.
雑誌名；巻：頁	Ren Fail, 2013; 35(8): 1071-1074
日本語タイトル	

目的	二次性腎アミロイドーシスに対するコルヒチン治療の効果判定
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Ankara, Turkey

対象者 (P)	FMF とそれ以外のリウマチ性疾患による二次性アミロイドーシス患者 腎アミロイドーシスは腎生検標本をコンゴレッド染色にて確定診断されている。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与に対する、FMF とそれ以外の疾患の腎アミロイドーシス
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	尿蛋白、eGFR
結果	24 名 (男性 15 名/女性 9 名、FMF15 名/それ以外 9 名) の患者を評価。当初、14 名は非ネフローゼ期、10 名はネフローゼ期にあり、9 名で eGFR は正常、15 名で 80mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満であった。コルヒチン治療後、非ネフローゼ期の患者 11/14 で尿蛋白量が 50%以下となり、3/14 で増加した。ネフローゼ期の患者では 5/10 で尿蛋白の増加が認められた。尿蛋白の陰性化は非ネフローゼ期の 3 名にのみ認められた。FMF 群 (FMF-A) とそれ以外の疾患群 (RD-A) との比較では、当初のネフローゼ期の患者は RD-A でやや多く (5/15 と 5/9)、FMF-A 群がやや若かったが、コルヒチン投与後の尿蛋白減少は FMF-A 群でのみ認められた (12/15 と 0/9)。治療開始時の eGFR は RD-A 群で低く、治療後にも大きな変化は無かった。

結論	コルヒチンは FMF による腎アミロイドーシスに有効であり、特に早期に効果を発揮した。対照とした。他疾患による腎アミロイドーシスに対してのコルヒチンの有効性は認められなかった。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Growth in Familial Mediterranean Fever: Effect of Attack Rate, Genotype and Colchicine Treatment
著者名	Mehmet Türkmen, et al.
雑誌名；巻：頁	Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 21, 789-792 (2008)
日本語タイトル	

目的	FMF の発作頻度、M694V ホモ遺伝子型、コルヒチン治療が小児患者の発育に与える影響を検討
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Dokuz Eylul University Medical Faculty, Department of Pediatrics

対象者 (P)	Tel-Hashomer の基準で思春期前に診断され 6 か月以上コルヒチンの治療を受けた小児 FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与前 / コルヒチン投与後
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	各種発育パラメーター (身長、体重、BMI)
結果	83 名の小児 FMF 患者中 33 名 (男児 19 名女児 14 名)、平均年齢 7.1 歳を解析。コルヒチン投与前後の比較では発作頻度は減少したが、BMI にわずかな改善が認められたものの、他の発育パラメーターに有意な変化は認めなかった。治療前の発作頻度は発育に負の相関を示す傾向が認められたが、有意差に至らず。M694V ホモ接合をもつことも発育には有意な影響を認めなかった。

結論	コルヒチン治療は、発育に対して負の影響は及ぼさない。
コメント	重症例には正の影響を与える可能性はあり。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Intravenous Colchicine for Treatment of Patients with Familial Mediterranean Fever Unresponsive to Oral Colchicine
著者名	MERAV LIDAR, et al.
雑誌名；巻：頁	The Journal of Rheumatology 2003; 30:12
日本語タイトル	

目的	FMF に対するコルヒチン静注療法の効果と安全性評価
研究デザイン	open-label pilot study
セッティング	Heller Institute of Medical Research, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, and Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

対象者 (P)	コルヒチン経口投与 (2-3mg/day) にて頻回の発作 (月 2 回以上) を認める FMF 患者 13 名
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン 1mg の週一回静注 (経口コルヒチンはそのままの量で継続) 上記治療開始前後の比較
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発作頻度・発作重症度・ESR・鎮痛薬使用・副反応
結果	12 週間の治療後、10 名の患者で腹痛・胸痛・関節症状の何れかで発作頻度が 50% 以上低下した。6 名では発作の重症度が改善した。総合的に見て、腹痛・胸痛発作は改善したが、関節発作には有意な改善を認めなかった。ESR も有意に改善し、鎮痛薬の使用頻度も低下した。2 例で注射部位の炎症を来したが、保存的治療で軽快した。本治療において副作用は認めなかった。

結論	経口コルヒチン療法に反応不良な患者に対するコルヒチン静注療法併用は有効であり副作用も認めなかった。
コメント	少人数でのオープンラベル試験
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients
著者名	Merav Lidar, et al.
雑誌名；巻：頁	Autoimmunity Reviews 12 (2012) 72-76
日本語タイトル	

目的	コルヒチンの M694V ホモ接合 FMF 患者に対する有効性評価
研究デザイン	電話インタビュー
セッティング	FMF clinic at the Sheba Medical Center

対象者 (P)	1000 人以上より遺伝子型によりランダムに選出された 112 名の FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMF に関する臨床的・社会的特徴を遺伝子型 (M694V ホモ接合、M694V/V726A、V726A ホモ接合) 間で比較
結果	M694V ホモ接合患者：40 名と M694V/V726A 患者：41 名、V726A ホモ接合体：31 名とを比較した。M694V ホモ接合患者は他の患者より早期発症で ( $5.65 \pm 5.8$ vs $15.59 \pm 12.9$ vs $24.42 \pm 11.7$ 歳), 発作頻度も多く ( $2.6 \pm 2.0$ vs $1.5 \pm 1.3$ vs $1.3 \pm 1.63$ 回/月) 関節症状を訴える割合が多かった ( $80.0\%$ vs $41.5\%$ vs $12.9\%$ ) (いずれの項目の各 2 群間比較ともに $p < 0.005$ )。治療に用いるコルヒチン量も多く ( $1.98 \pm 0.56$ vs $1.47 \pm 0.58$ vs $1.13 \pm 0.41$ mg/day 各群比較いずれも $p < 0.001$ ) 副作用を訴える割合も多かった ( $40\%$ vs $17.1\%$ vs $22.6\%$ 有意差に至らず)。治療効果も他の遺伝子型より劣り、全く無効である患者も多かった。

結論	M694V ホモ接合患者はコルヒチンに対する反応が悪い傾向がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	COLCHICINE TREATMENT OF AA AMYLOIDOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: An Analysis of Factors Affecting Outcome
著者名	AVI LIVNEH, et al.
雑誌名; 巻: 頁	ARTHRITIS & RHEUMATISM 1994, 37:1804-1811
日本語タイトル	

目的	FMF アミロイドーシスに対するコルヒチン治療効果に影響を与える因子の解析
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Sheba Medical Center

対象者 (P)	1974-1992 年に尿蛋白陽性 (0.5g/24h)、クレアチニン 2.5mg/dl 以下で、コルヒチンを投与され 5 年以上フォローされた FMF 患者 68 名 (男性 41 人/女性 27 人)。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	尿蛋白量、腎機能
結果	68 名中 31 名で腎機能・蛋白尿が悪化し、15 名で改善が認められ、22 名で安定していた。コルヒチン治療開始時にクレアチニン 1.5mg/dl 以上であった症例の予後は有意に不良であった ( $p < 0.01$ )。コルヒチンの平均投与量 1.5mg/day 以下は腎機能の悪化と有意に相関していた ( $p < 0.001$ )。副作用は概ね許容範囲内であった。10 名で 23 回の妊娠が認められ、その内 5 回で腎機能の悪化が認められた。

結論	コルヒチンは FMF によるアミロイドーシスに有効であるが、腎機能の悪化前 (クレアチニン 1.5mg/dl 以下) に 1.5mg/day 以上の投与を始め、継続する事が重要と考えられた。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Interleukin-1 Targeting Drugs in Familial Mediterranean Fever: A Case Series and a Review of the Literature
著者名	Ulrich Meinzer, et al.
雑誌名；巻：頁	Semin Arthritis Rheum 41:265-271, 2011
日本語タイトル	

目的	抗 IL-1 療法を受けた FMF 症例のまとめ
研究デザイン	Case series と文献検索
セッティング	French pediatric and adult rheumatologists societies

対象者 (P)	French pediatric and adult rheumatologists societies の mailing-list にて集められた症例と、PubMed で検索された文献報告例
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Anakinra、Canakinumab
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	7 名 (M4/F3) の FMF 患者が 5 つの病院で抗 IL-1 療法を受けていた。MEFV 遺伝子型は M694V ホモ接合 6 名と I692del/V726A, E149Q (?) 1 名であった。全例がコルヒチン治療を受けており、抗 IL-1 治療開始後も継続されていた。6 名が anakinra で治療開始され、この内 1 名は後に canakinumab に変更していた。1 名は canakinumab にて治療を開始されていた。抗 IL-1 療法を行った理由は、コルヒチン治療にも関わらず頻発する発作、SAA 値の高値持続、コルヒチン不耐、Henoch-Schönlein Purpura (HSP) 合併 FMF、であり、全例で有効であった。副反応は注射部位反応と中等度の頭痛のみであった。PubMed 検索では 8 例の anakinra 使用症例報告があり、この内 6 例で遺伝子解析が行われ、5 名は M694V ホモ接合体、残る 1 名は E148Q のヘテロ接合体であった。Anakinra に対する反応は完全寛解 6 例、部分寛解 2 名であり、注射部反応以外の副反応は認めなかった。

結論	抗 IL-1 療法はコルヒチン不応・不耐の FMF に対する有効な治療法と成り得る。
コメント	症例報告集であり、有効例のみに偏っている可能性がある。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Adult-Onset Familial Mediterranean Fever in Northwestern Iran; Clinical Feature and Treatment Outcome
著者名	H Nobakht, et al.
雑誌名; 巻: 頁	Middle East Journal of Digestive Diseases/ Vol.3/ No.1/ March 2011
日本語タイトル	

目的	20 歳を超えて発症した FMF 症例の特徴をまとめる
研究デザイン	Cross-sectional study
セッティング	gastroenterology and rheumatology clinics of Ardebil University of Medical Science

対象者 (P)	2004-2009 年の間に 20 歳を超えて発症し、当該施設を紹介受診した FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン 1mg/day
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	年齢・性別・発症時年齢・発作頻度・発作持続時間・症状・家族歴・炎症反応・尿蛋白所見
結果	44 名 (男性 30/女性 14) が調査対象となり、11 名に家族歴あり。5 名は 40 歳以降、10 名は 30 代、29 名は 20 代で発症していた。1 名は過敏症でコルヒチンを中止したが、その他の 43 名全員が 1mg/day で反応を示した。完全寛解が 33 名、部分寛解が 10 名であった。コルヒチンをしっかり服用した患者は半数をやや超える程度であり、半数弱は不定期に服用していた。不定期服用者全員において内服中止後、平均 1.2 ヶ月で発作の再燃が認められていた。

結論	成人発症 FMF 症例は比較的少量のコルヒチンに対しても良好に反応した。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Once-Daily Use of Colchicine in Children with Familial Mediterranean Fever
著者名	Celalettin Koşan and Behzat Özkan
雑誌名；巻：頁	Clin Pediatr. 2004;43:605-608
日本語タイトル	

目的	コルヒチン 1 日 1 回投与の安全性と有効性を評価する。
研究デザイン	Cross-sectional study
セッティング	Atatürk University Medical Faculty Pediatric outpatient clinics

対象者 (P)	当該施設にてフォローされている 39 名の FMF 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチンをそれまで通りに分 2 または分 3 で内服した 20 名 (Group 1) と 1 日 1 回まとめて内服した 19 名 (Group 2) にランダムで分け、30 日毎に平均 8 か月間フォロー
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発作頻度・発作重症度・炎症反応・副反応
結果	Group 1 と 2 の間に、年齢、性別、治療歴、発作頻度に有意差は認めなかった。試験開始後、両群に発作頻度・重症度・炎症反応・副反応とも差は認められなかった。

結論	小児の FMF 患者にはコルヒチンを 1 日 1 回まとめて投与しても同等な結果であった。
コメント	どの程度の量まで大丈夫か、上限が不明瞭。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Possible effect off subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever
著者名	Z. Birsin Özçakar, et al.
雑誌名；巻：頁	Clin Rheumatol (2006) 25:149 152
日本語タイトル	

目的	非発作期の FMF 症状と潜在性炎症に対するコルヒチンの有効性を評価
研究デザイン	Cross-sectional study
セッティング	Ankara University Medical School

対象者 (P)	小児 FMF 患者 50 名
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	コルヒチン治療開始前後での日常活動スコア (倦怠感、食欲不振、睡眠障害、活動性低下をそれぞれ患者主観で 3 段階評価)、および CBC、炎症反応などの検査結果比較
結果	コルヒチン治療の前後で発作頻度は著明に減少したが、発作時の炎症反応に差は認められなかった。非発作期を比較すると、治療開始後には日常の活動性スコアの改善、白血球数・赤沈の低下と Hb の上昇が有意に認められた。CRP 値に有意差は無かったが、治療開始後に低い傾向が認められた。

結論	コルヒチン治療は、非発作期の潜在的炎症を改善し日常活動性を向上させる。
コメント	主観的データ、客観的データともにその変化は発作が減った影響である可能性もあり、間歇的投与との比較が必要。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Anti-Interleukin 1 Treatment for Patients with Familial Mediterranean Fever Resistant to Colchicine
著者名	SEZA ÖZEN, YELDA BILGINER, NURAY AKTAYAYAZ, and MERAL CALGUNERI
雑誌名；巻：頁	The Journal of Rheumatology 2011;38;516-518
日本語タイトル	コルヒチン抵抗性の家族性地中海熱患者に対する抗 IL-1 治療

目的	コルヒチン抵抗性の家族性地中海熱患者 6 名に対する、抗 TNF 製剤（エタネルセプト）と抗 IL-1 製剤（アナキンラ）の効果を報告すること。
研究デザイン	症例シリーズ報告
セッティング	トルコ。単施設。2010 年の報告。

対象者（P）	コルヒチン抵抗性の家族性地中海熱（FMF）患者 6 人、うち 5 人は小児。MEFV 遺伝子の変異は、M694V ホモ変異が 4 例、M680I ホモ変異が 1 例、M694V/M680I コンパウンドヘテロ変異が 1 例。コルヒチン抵抗性の定義は、2mg/kg まで増量して投与しても、月 2 回以上の発作があり、発作間の炎症マーカーが陰性にならないこととした。
暴露要因（E or I 介入・危険因子 / 対照 C）	エタネルセプト投与は、0.8mg/kg/week。 アナキンラ投与は、1-2mg/kg/day。 コルヒチンは、全員が 1.5mg/kg で投与のまま、上記薬剤の追加を行った。
主なアウトカム評価（0 エンドポイント）	Primary outcome Secondary outcome
結果	上記 6 人中、小児 3 人と成人 1 人の計 4 人に、まずエタネルセプトが投与された。3 人は発作回数が月 3-4 回から月 2 回に減ったが、臨床所見改善は不十分で、2 人はまだ炎症マーカーが高値のままであった。投与期間は 3-6 か月であった。全員が、治療効果不十分のためアナキンラに変更になった。残りの 2 人は最初からアナキンラが投与された。6 人のアナキンラ治療により、発作は消失もしくはごく軽度が月 1 回にまで改善し、炎症マーカーも正常範囲となった。アナキンラ投与は、2-30 か月（中央値 9 か月）の観察結果である。

結論	アナキンラは、コルヒチン抵抗性の FMF において、炎症の抑制と発作回数の減少に有効であった。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史、河合朋樹

英語タイトル	Prophylactic Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever A Controlled, Double-Blind Study
著者名	ROBERT C. GOLDSTEIN, M.D., and ARTHUR D. SCHWABE, M.D., F.A.C.P.
雑誌名; 巻: 頁	Annals of Internal Medicine 1974;81:792-794,
日本語タイトル	家族性地中海熱に対する予防的コルヒチン治療。二重盲検比較試験。

目的	FMF に対する予防的コルヒチン連日投与の効果を、二重盲検比較試験で評価すること。
研究デザイン	二重盲検ランダム化比較試験。プラセボ対照。
セッティング	1974 年の報告。アメリカ、UCLA。

対象者 (P)	UCLA の FMF クリニックで、135 人の FMF 患者から選ばれた、少なくとも月 1 回の発作があり・アミロイドーシスなし・ステロイドの慢性投与なし・妊娠なしの条件を満たす 15 人の患者。ランダムに、コルヒチン 90 日 プラセボ 90 日群と、プラセボ 90 日 コルヒチン 90 日群に振り分けられた。群の振り分け・薬剤の投与は、二重盲検で行われた。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチンもしくはプラセボの錠剤を、1 日 3 回内服。コルヒチンは、1 錠 0.6mg。いずれかを 90 日間内服し、その後もう一方に変更され 90 日間内服する。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome コルヒチン投与中もしくはプラセボ投与中の発作頻度。 Secondary outcome 患者によって記録された、発熱・悪寒・嘔気・嘔吐・発疹・黄疸・胸痛・腹痛・関節痛などの症状や、発作期間、発作の始まりや終わり、の分析。
結果	15 人中 10 人の患者が試験を最後まで完遂できた。アルメニア人 7 名、アシュケナージ系ユダヤ人 1 名、パレスチナ系アラブ人 1 名、マルタ人 1 名の計 10 名。 90 日間に、プラセボ投与では 10 人中 9 人の患者が計 59 回の発作を起こし、コルヒチン投与では 10 人中 8 人で発作がなく、残り 2 人の発作回数もそれぞれ 2 回・3 回と減少が見られた。コルヒチンによる発作の減少は、統計学的有意差を認めた ( $p < 0.002$ )。 2 人の患者では発作回数の減少が見られたが、発作の性質・期間についてはプラセボ投与中と比べて明らかな違いは見られなかった。

結論	コルヒチンの継続投与は、FMF の発作予防に有効であった。
コメント	

構造化抄録作成者名	中川権史、河合朋樹
-----------	-----------

英語タイトル	Riloncept for Colchicine-Resistant or -Intolerant Familial Mediterranean Fever: A Randomized Trial
著者名	Philip J. Hashkes, et al.
雑誌名; 巻: 頁	Ann Intern Med. 2012;157:533-541
日本語タイトル	

目的	コルヒチン不応 FMF 患者に於ける riloncept の有効性評価
研究デザイン	multicenter, randomized, double-blind, single-subject, and alternating treatment study
セッティング	6 U.S. sites

対象者 (P)	コルヒチン不応性 FMF 患者 (4 歳以上で直近 3 ヶ月間に月 1 回以上の発作が認められた患者) 2008 年 10 月から 2010 年 2 月までリクルートが行われ、2011 年 1 月まで観察が行われた FMF の診断は Tel-Hashimor の基準を満たし少なくとも 1 つ MEFV 遺伝子変異を持つものとした。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Riloncept 2.2 mg/kg (maximum 160mg) sc/week or プラセボ、3 ヶ月投与 × 4 コース
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	発作頻度・発作持続時間、副反応、HRQOL Primary outcome 反応 Riloncept でプラセボに比較し 40%以上の発作頻度の減少した場合
結果	14 名が投与を開始され、12 名が少なくとも Riloncept とプラセボ治療それぞれを 1 コース以上の治療を完了し、11 名が 12 カ月の研究を終了した。発作頻度は、スクリーニング期の 3.3/月から、riloncept 期 0.77/月、プラセボ期 2.0/月に減少。少なくとも Riloncept とプラセボ治療それぞれを 1 コース以上の治療を完了した 12 名の primary outcome は 8 名が反応で 4 名は不応であった。不応 4 名のうち 2 名は非典型的な遺伝子変異 (A776S と R329H) を有していた。また全体での Riloncept コースはプラセボコース比較し無発作であったコースが多かった (29% vs 0%, p=0.004)。発作持続時間や炎症反応に有意差は無かった。HRQOL では身体的要素にのみ有意な改善が認められた。副反応としては、riloncept 期に肺炎が 1 例認められた他、注射部位反応が riloncept 期に多かったが軽症であった。

結論	コルヒチン不応 FMF 患者に対して riloncept は発作頻度を減少させる可能性がある。
コメント	

構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹
-----------	-----------

英語タイトル	Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever
著者名	A. Duzova, A. Bakaloglu, N. Besbas, R. Topaloglu, S. Ozen, F. Ozaltin, Y. Bassoy, E. Yilmaz
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clinical and Experimental Rheumatology 2003; 21: 509-514.
日本語タイトル	家族性地中海熱における、潜在性炎症のモニタリングとコルヒチンの投与量 における A-SAA の役割

目的	FMF 患者の潜在性炎症の判定において、A-SAA と他の急性炎症蛋白を比較する。A-SAA に関連するような臨床的・検査的特徴を探す。A-SAA 値に沿ったコルヒチン増量の効果を評価する。
研究デザイン	観察研究
セッティング	トルコ。2003 年の報告。

対象者 (P)	FMF 患者 183 人。男女比 95:88、年齢の中央値 11.0 歳 (1.0-20.0)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	MEFV 遺伝子変異 (ホモ/コンパウンドヘテロ、ヘテロ、変異なし、未検査) コルヒチン治療法 発作頻度
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMF 非発作期の A-SAA 値
結果	非発作期の FMF 患者の A-SAA 値は中央値 74 (6-1500) mg/L (健常人コントロールは 10 人全員が <10mg/L) であり、他の急性期蛋白は 49-93% の患者で正常範囲であった。年齢、性別、発症年齢、診断年齢、治療期間、発作頻度は、A-SAA 値に影響を与えなかった。ホモまたはコンパウンドヘテロ変異患者は、ヘテロ変異患者に比べ A-SAA 高値であった。上記の 183 人からランダムに選ばれた 26 人の患者で、コルヒチンを最大 2.0mg/day まで増量したところ、著明な A-SAA 値の低下、CRP や赤沈の低下とヘモグロビン値上昇が見られた。

結論	潜在性の炎症が非発作期の FMF 患者で見られるが、A-SAA はその潜在性炎症の最も良いマーカーと考えられた。コルヒチンの増量により A-SAA は著明に低下が見られ、A-SAA は投薬量モニタリングに有用と考えられた。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史、河合朋樹

英語タイトル	The effect of colchicines on physical growth in children with familial Mediterranean fever
著者名	Ozçakar ZB, Kadioğlu G, Siklar Z, Kavaz A, Nur Aksanal F, Berberoğlu M, Ekim M, Ocal G, Yalçinkaya F.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Eur J Pediatr;169:825-8
日本語タイトル	地中海熱の子供の身体的成長に対するコルヒチンの効果

目的	地中海熱の患者においてコルヒチン治療の後に身長が改善するかの評価
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	トルコの 2 施設、2010 年の報告

対象者 (P)	50 人の地中海熱患者。いずれの患者も Tel-Hashomer の診断基準を満たし、コルヒチンに反応している。中央値は発症年齢が 4 歳、治療開始が 6.5 歳、現在の年齢が 12 歳で、フォローされた期間が 3.6 年だった。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	同一患者でコルヒチン投与前の時期と、少なくとも 1 年間投与した後の比較
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 身長の標準偏差値 (SDS) の比較。年齢平均の身長を用いた SDS と、両親の身長で補正した SDS の 2 つの値でコルヒチン治療前後を比較。 Secondary outcome 検査値と身長 SDS の相関
結果	身長 SDS はコルヒチン前の $-0.19 \pm 1.01$ から治療後は $0.13 \pm 0.99$ へ有意に増加し ( $p=0.026$ )、両親の身長で補正した SDS でも $-0.18 \pm 1.23$ から治療後は $0.13 \pm 1.24$ と有意に増加した ( $p=0.027$ )。BMI はコルヒチン前が $15.44 \pm 2.63 \text{kg/m}^2$ で治療後が $18.26 \pm 3.2 \text{kg/m}^2$ と有意差はなかった。 治療開始前の身長 SDS は発作間欠期のフィブリノーゲン値と負の相関があり ( $p=0.03$ )、コルヒチン治療後の身長 SDS は発作間欠期のヘモグロビン値と正の相関があった ( $p=0.03$ )。

結論	地中海熱患者に対するコルヒチン治療は、発熱発作を抑制するだけでなく、小児患者の身長の伸びを改善させた
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	田中孝之、河合朋樹

英語タイトル	Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up.
著者名	Özçakar ZB, Yüksel S, Ekim M, Yalçınkaya F.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clin Rheumatol;31:1267-71
日本語タイトル	地中海熱関連のアミロイドーシスに対するインフリキシマブ治療 : 長期のフォローアップを含むケースシリーズの報告

目的	地中海熱関連のアミロイドーシスに対するインフリキシマブ治療の有効性
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	トルコの 2 施設、2012 年の報告。

対象者 (P)	地中海熱でアミロイドーシスを来した小児患者 4 例。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	全例にインフリキシマブを投与、ケースシリーズ
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	<p>症例 1</p> <p>13 歳女児。腹痛と繰り返す嘔吐でこの施設へ紹介となった。2 歳時に地中海熱として診断されコルヒチン 1mg/day が開始された。その後も腹痛、胸痛、関節炎、発熱の発作を繰り返した。3 か月前の発熱、嘔吐、腹痛の発作の際に他院へ入院となった。ネフローゼ症候群と診断され、生検で腎臓と上部消化管のアミロイドーシスを同定された。入院後も腹痛、下痢、嘔吐が続き腎機能は低下した。筆者らの施設へ紹介された時、Cr 7mg/dl, Alb 1.5g/dl で透析が開始された。アルブミン投与、経静脈栄養を行ったが効果がなかった。入院 3 カ月目に強い消化管症状に対してインフリキシマブを投与することとした。3 回投与した 15 日後に症状は消失して退院となった。インフリキシマブは 8 週ごとの投与を 2 年間継続され、その期間中 3 回の関節炎発作があったが腹痛は伴わなかった。その後インフリキシマブを中止し、腎移植を行った。移植後はコルヒチン 2mg/day を投与していても月 2 回の発作があり、発作期にはクレアチニンも上昇した。移植 9 カ月後にアナキンラ 1mg/kg/day を追加し軽い発作がまれに出るのみで 12 か月が経過した。貧血は改善し、Cr 1.2mg/dl である。</p> <p>症例 2</p> <p>11 歳男児。腹痛、嘔吐、下痢の主訴に筆者らの施設へ入院となった。浮腫は 5 日前から始まっていた。既往歴としては発熱と腹痛の発作が 5 歳の時に始ま</p>

っていた。来院時全身の浮腫、腹水、胸水があり TP 4.2g/dl, Alb 1.1g/dl でネフローゼ症候群と診断された。腎生検でアミロイドーシスを認め、地中海熱の診断でコルヒチン 1mg/day が開始された。その後も強い嘔吐、下痢が続いたので、インフリキシマブの投与を開始した。3 回目のインフリキシマブ投与後、アルブミン点滴が必要なくなり、嘔吐と下痢も止まった。6 カ月後には TP 6.4g/dl, Alb 3.5g/dl でネフローゼ症候群は部分寛解と診断され、その状態が 3 年半続いた。時々地中海熱の発作は見られた。全身状態はよく、毎日学校へ通っていた。その後アルブミンが低下し始め、クレアチニンが徐々に上昇した。その後 15 カ月が経過し、Cr 3mg/dl, Alb 1.1g/dl となっている。インフリキシマブは 8 週間ごとに 39 回投与され特に副作用を認めていない。

#### 症例 3

15 歳女児。発熱と腹痛で入院となった。血圧が低下し意識がはっきりしなかった。虫垂炎疑いの診断で手術が行われ、穿孔した虫垂が認められた。既往歴として幼児期より繰り返す発熱発作があった。8 歳時より発熱、腹痛、共通の発作を認めるようになった。地中海熱の診断で 11 歳の時にコルヒチンが開始された。左足関節の関節炎が 1 年半、入院時まで続いていた。半年前より腎機能は正常だが蛋白尿、低アルブミン血症を来し、腎生検でアミロイドーシスを認めた。腹部の手術後、腎機能が急速に悪化し透析が開始された。嘔吐、下痢、強い腹痛、栄養不良が見られた。栄養補助やアルブミン点滴が行われたが 1 カ月後に全身状態が悪化していったのでインフリキシマブ投与を開始した。すべての症状が徐々に改善して消失した。4 回目のインフリキシマブ投与後、入院より 4 カ月後に退院となった。6 カ月後に心アミロイドーシスの診断でジゴキシンが開始された。インフリキシマブ投与で 5 年半、フォローした。期間中にインフリキシマブからエタネルセプトやアナキンラに変更しようとしたが、患者の全身状態が悪化したのでインフリキシマブに戻した。活動性の C 型肝炎のために腎移植は施行できなかった。12 か月前にインフリキシマブの投与を受け、透析を受けている状態で腎臓内科へ転科し、現在は医学生として学生生活を送っている。

#### 症例 4

12 歳女児。嘔吐、下痢、顔面と下肢の腫脹、両膝の腫脹と疼痛を主訴に入院となった。既往歴として 5 歳時から発熱と腹痛の発作があり、8 歳時から関節痛を伴うようになった。11 歳時からコルヒチンが開始されたが嘔吐と下痢のために継続できなかった。3 か月前に顔面と下肢の腫脹が現れた。入院時には多量の蛋白尿があり低アルブミン血症が見られた。腎と小腸の生検でアミロイドーシスが見られ、コルヒチン 2mg/day が開始された。その後 16 ヶ月間に食欲低下、体重減少、繰り返す腹痛、嘔吐、下痢、間欠的な発熱が見られた。入院を繰り返しアルブミンの点滴を受けた。それでも全身状態が悪化したためにインフリキシマブを開始とした。5 回投与後に下痢、嘔吐と関節炎が改善

	<p>した。アルブミンの点滴も不要となった。ヘモグロビン、急性期反応、血清アルブミン値が正常化し、尿たんぱくが減少した。2年半後にインフリキシマブ点滴に対しアナフィラキシー反応が起きたためにインフリキシマブを中止した。5カ月後に嘔吐、間欠的な下痢、発熱のエピソードが再燃しクレアチニンは1.9mg/dlに上昇した。アルブミン点滴を再開し、完全静脈栄養を開始した。4カ月後に消化管症状は改善し、Alb 2.8-3.0g/dl、Cr 1.8mg/dlとなった。その後3年半、診察に来なくなった。最後の半年間はエタネルセプトも受けなかった。その結果、発熱、腹痛、下痢で入院となった。Cr 8mg/dlで透析が開始され、3カ月後に生体腎移植が行われエタネルセプトは中止となった。移植後2年が経過し、コルヒチン 1.5mg/day 投与中で、軽い発作が1年に4回起こる程度で、Cr 1.1mg/dlである。</p>
--	--

結論	4人の地中海熱患者に2年から6年半の期間インフリキシマブ治療を行い、消化管、関節、ネフローゼ症候群症状に対して非常に有効だった。ネフローゼ症候群に関しては、インフリキシマブ投与により症例2が3年半、症例4が2年半の部分寛解を維持した。
コメント	家族性地中海熱の診断根拠が明確でなく、遺伝子検査の記載もない。
構造化抄録作成者名	田中孝之、河合朋樹

英語タイトル	Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever.
著者名	Ozkaya N, Yalçinkaya F.
雑誌名；巻：頁	Clin Rheumatol2003,22:314-7.
日本語タイトル	地中海熱の小児に対するコルヒチン治療

目的	地中海熱の小児患者に対する有効なコルヒチン投与量を明らかにすること
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	トルコの2施設、2003年の報告

対象者 (P)	62人の地中海熱の小児患者 (Livne らの基準による。49人で遺伝子検査にて診断確定済)。平均値で発症年齢は4.5歳、コルヒチン開始年齢が8.3歳、現在の年齢が12.2歳、コルヒチンの治療期間が45.6カ月であった。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	全例にコルヒチンを投与し、必要に応じて増量する。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 発熱発作の頻度、期間を減少することができたコルヒチン投与量を求める。 (体重当たり、または体表面積当たり) Secondary outcome 相対的に投与量が多くなった患者群、少なくなった患者群の臨床的な特徴を評価する。
結果	全例に対してコルヒチンは有効で、発作の頻度を減らし、間欠期の炎症反応を低下させた。50%は低用量群 (0.01-0.03 mg/kg/day)、26%は中等用量群 (0.04-0.05 mg/kg/day)、24%は高用量群 (0.06-0.08 mg/kg/day) だった。コルヒチンを開始された平均年齢はそれぞれ、9.7, 6.9, 5.3歳となり、低年齢で高用量だった。 平均コルヒチン投与量は集団全体では $0.05 \pm 0.02$ mg/kg/day だった。5歳ごとに平均投与量を計算すると、<5歳 $0.05 \pm 0.02$ mg/kg/day, 6-10歳 $0.03 \pm 0.01$ mg/kg/day, 11-15歳 $0.03 \pm 0.01$ mg/kg/day, 16-20歳 $0.02 \pm 0.0$ mg/kg/day と低年齢ほど高用量だった。体表面積で計算しても、<5歳 $1.46 \pm 0.41$ mg/m <sup>2</sup> /day, 6-10歳 $1.19 \pm 0.03$ mg/m <sup>2</sup> /day, 11-15歳 $0.84 \pm 0.20$ mg/m <sup>2</sup> /day, 16-20歳 $0.78 \pm 0.05$ mg/m <sup>2</sup> /day と低年齢ほど高用量だった。 副作用としては軽い下痢が6人 (9.6%)に見られたが、減量で軽快した。嘔気は5人 (8%)、白血球減少は1人 (1.6%)に見られたが、重篤な副作用は見られなかった。

結論	地中海熱の小児患者に対するコルヒチンの有効投与量を算出した。低年齢ほど高用量を必要とした。従来推奨された 0.05mg/kg/day を超える投与量を必要とした症例も 25%あった。
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	田中孝之,河合朋樹

# 構造化抄録 コルヒチンと妊娠

英語タイトル	Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever
著者名	Rabinovitch, O Zemer, D Kukia, E Sohar, E Mashiach, S
雑誌名 ; 巻 : 頁	American Journal of Reproductive Immunology 1992 28 3-4 245-246
日本語タイトル	受胎と妊娠におけるコルヒチン治療 : 231 人の家族性地中海熱患者

目的	家族性地中海熱患者における受胎と妊娠におけるコルヒチンの影響を検討する。
研究デザイン	介入研究
セッティング	National FMF Center at the Sheba Medical Center

対象者 (P)	<p>1 施設における家族性地中海熱患者において、1976 年まではコルヒチン治療を受けていた家族性地中海熱患者は妊娠計画時点でコルヒチンを中断するように指導を受けていた。一部患者はその指導に従わず、受胎時までコルヒチン内服し妊娠一期にコルヒチン中止していた。1977 年からは全妊娠経過においてコルヒチン内服するようにし、羊水検査で胎児の異常を確認することとしていた。以上の背景の家族性地中海熱患者 231 人中、妊娠した 116 名、妊娠 225 回を対象とした。</p> <p>A)91 回 : 全妊娠経過においてコルヒチン内服、B) 40 回 : 受胎時までコルヒチン内服し妊娠一期はコルヒチン中止、C) 94 回 : 全経過においてコルヒチン内服なし (1973-1977 年)。</p>
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン 1-2 mg/日
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	自然流産率、帝王切開率、妊娠期間、出生時体重、胎児異常の有無
結果	<p>妊娠平均年齢はコルヒチン治療群(A+B)27.4 才 ± 4.5 才、コルヒチン非投与群 24.7 才 ± 3.5 才であり、治療群が有意に高かった。自然流産は、コルヒチン治療群 (A+B)12.2% (16 回)、コルヒチン非投与群 20.2% (19 回)であり、コルヒチン非投与群において自然流産率が高かった。コルヒチン治療群において 21 トリソミーが 2 例認められた。A+B 群の子供のうち 10 歳以上が 17 人、6-10 歳が 60 人、6 歳未満が 54 人であり、発達障害が認められる者はいない。妊娠期間、出生時体重に差はなかった。帝王切開率 : A,B,C 群で 19.8、20.0、12.8%。が C 群で低かった。</p>

結論	<p>コルヒチン投与は妊婦とその子供に明らかな有害事象は認めなかった。</p> <p>コルヒチン投与群は非投与群より自然流産率が低かった。</p>
コメント	妊娠中のコルヒチン投与は発熱発作を抑えるのに有効であり、自然流産率を下げ

	ることが期待される。またコルヒチン投与にともなう明らかな有害事象はないと考えられなかった。21トリソミーが2人に認められたのは偶然と結論づけられている。帝王切開率がC群で低いのはコルヒチン導入前の1973-1977年の患者であった影響が考えられる。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

1

2

英語タイトル	Female reproductive dysfunction in familial Mediterranean fever patients with and without colchicine treatment
著者名	Cerquaglia, C. Verrecchia, E. Fonnesu, C. Giovinale, G. Marinaro, A. De Socio, G. Manna, R.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clinical and Experimental Rheumatology 2010 28 4 SUPPL. 60 S101
日本語タイトル	コルヒチン投与の有無と女性 FMF 患者の妊娠機能不全

目的	コルヒチン使用または不使用の女性 FMF 患者において不妊の有病率と種類、自然流産、早産の割合を検証する
研究デザイン	後方視観察研究
セッティング	1998 年 1 月 and July 2008 年 7 月 Peridodic Fever Research Center, Department of Internal Medicine, A. Gemelli Policlinic, (ローマ市)

対象者 (P)	FMF 患者 221 人のうちの妊娠適齢期の女性 73 人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	不妊の有病率と種類、 自然流産 早産 胎児奇形の発生率
結果	73 人中 38 人は妊娠希望なし。35 人中 7 人は妊娠希望あるが不妊 (2 人は腹膜癒着、1 人は子宮内膜症、3 人は原因不明) であった。残りの 28 人において合計 61 回の妊娠あり。28 人中 27 人は FMF 発症後の妊娠。2 人は FMF 発症前に妊娠あり (そのうち 1 人は FMF 発症後に再度妊娠)。61 回の妊娠のうち 50 回は出産までたどりつき、11 回が自然流産となった。FMF 症状はあるがコルヒチン内服なしの 21 人の

	<p>女性に 48 回の妊娠があり、(1 人はコルヒチン抵抗性のため、3 人は副作用のため、17 人は FMF 診断前であるためにコルヒチン内服はなし) 38 回は満期出産し 10 回が自然流産であった。糖尿病などの他疾患はなし。胎児奇形はなし。</p> <p>6 人がコルヒチン治療を受けており、9 回の妊娠中 8 回は出産に至り、1 回は羊水穿刺の 2 週間後に流産した。1 回は妊娠中毒症、1 回は胎盤異常のため合計 2 回の早産となった。胎児奇形は認めなかった。全体で不妊は 20%と一般人の 8-10%より高率で、コルヒチンなしでの流産は 21%と一般人の 10-15%よりも高率であった。不妊の割合が多いのは診断までに 14.8 年と長時間かかり無治療期間が長かったことによる可能性がある</p>
--	--

結論	女性 FMF 患者においてコルヒチン使用は妊娠に対して明らかな有害事象を認めなかった。
コメント	妊娠中のコルヒチン使用中は母体に対する悪影響と胎児奇形の誘発を認めなかった。MEFV 遺伝子検査なし。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

3

英語タイトル	Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever
著者名	Nabil, H. Zayed, A. State, O. Badawy, A.
雑誌名; 巻: 頁	Journal of Obstetrics & Gynaecology 2012 32 8 756-9
日本語タイトル	女性 FMF 患者における妊娠結果

目的	女性 FMF 患者における母体妊娠経過と新生児への影響を検証する。
研究デザイン	前方視研究
セッティング	Gynecology and General Medicine Outpatients Clinic in Mansoura University Hospital, Mansoura, Egypt 2006 年 7 月~2010 年 6 月

対象者 (P)	74 人の不妊 FMF 患者 (遺伝子検査ありもしくは臨床症状より)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	通常の不妊治療、ステロイド、コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	<p>Primary outcome 妊娠終了時期とその結果</p> <p>Secondary outcome 妊娠中の母体、胎児の異常の有無</p>
結果	不妊治療により 74 人中 26 人が妊娠した。そのうち 12 人は発作がおこり高容量のコルヒチンを必要とした。26 人中 4 人 (15.3 %) において腹膜炎のためと考えられる早期子宮収縮により流産となった。先天性奇形なし。22 人中 10 人は帝王切開

	となったが高血圧や妊娠糖尿病、IUGRのためであった。
--	-----------------------------

結論	妊娠中に発作コントロールのためにコルヒチンが必要であった。
コメント	74人中62人がコルヒチン投与を受けたが、妊娠中にコルヒチン投与を受けた人の人数の記載なし。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

4

英語タイトル	Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified?
著者名	Ben-Chetrit, A. Berkun, Y. Ben-Chetrit, E.
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis care & research 2010 62 2 143-148
日本語タイトル	コルヒチン投与を受けた女性 FMF 患者における妊娠結果。羊水穿刺は妥当か?

目的	コルヒチン内服が女性の FMF 患者の妊娠におよぼす影響を評価する。
研究デザイン	後方視的観察研究 (一部の患者で前方視観察)
セッティング	2004年4月から2008年5月 Hadassah University Medical Center の Center for FMF

対象者 (P)	FMF 以外の合併症をもたず、Tel Hashomer の診断基準を満たし FMF と診断され、子供をもつ女性
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 初期流産、後期流産、または子供の先天性奇形や疾病の有無
結果	患者を全妊娠コルヒチン投与群 (61 人)、妊娠中コルヒチン投与混在群 (22 人)、全妊娠コルヒチン非投与群 (49 人) に分けた解析では 3 群で人種差、遺伝子変異型に差は認めず、発症年齢やコルヒチン開始年齢に差を認めたが、初回妊娠の年齢は同等であった。全妊娠コルヒチン非投与群が発症年齢と観察時点の最初・最後の子供の年齢が最も高く、妊娠中コルヒチン投与混在群がそれに続いていた。子供の初期流産、後期流産、先天性奇形や疾病の有無いずれも全妊娠コルヒチン投与群が他の 2 群より低かったが有意にはいかなかった。羊水穿刺の施行は全妊娠コルヒチン投与群で多かったが、妊娠結果への影響は認めなかった。妊娠中コルヒチン投与混在群におけるコルヒチン投与時と非投与時の子供での比較では流産の発生は非投与時に多い傾向があったが有意差には至らなかった。 さらに コルヒチン投与群、 コルヒチン非投与群、 一般コントロール群の 3

	群で比較では、 61 人妊娠回数 179 回、 29 人妊娠回数 100 回、 84 人妊娠回数 312 回において初期流産は 8.9%、9%、14%、後期流産は 1.1%、3%、2%、大奇形は 0.5%、2%、0.6%、小奇形は 0%、0%、0.3%であった。
--	---

結論	初期流産、後期流産、または先天性奇形の有無について、3 群における統計学的差はない。コルヒチン投与群でむしろ良好な傾向があった。
コメント	コルヒチン投与においてルーチンに羊水穿刺は不要であると主張している。遺伝子検査で確定した FMF の割合は不明。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever
著者名	Berkenstadt, M. Weisz, B. Cuckle, H. Di-Castro, M. Guetta, E. Barkai, G.
雑誌名 ; 巻 : 頁	American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005 193 4 1513-1516
日本語タイトル	コルヒチン治療を受けた FMF 夫婦における染色体異常と先天性異常症

目的	FMF 患者に対するコルヒチンの催奇形性の有無を検証する。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	Sheba Medical Center 出生前カウンセリング受診、1976 年～2003 年

対象者 (P)	夫婦のどちらかが FMF
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 夫婦のどちらかが FMF 患者で受胎の際にコルヒチン治療を受けていた場合の、羊水穿刺における染色体異常と先天性異常症を母体年齢より推定される一般の割合と比較する。 Secondary outcome 夫婦のどちらかが FMF 患者で受胎の際にコルヒチン治療を受けていない場合、染色体異常以外の先天性奇形の割合を出生後に検証する。
結果	326 組の夫婦 (男性 FMF 90 人、女性 FMF 236 人) 901 回の妊娠、うち 10 人が双胎

	<p>であった。羊水穿刺は 566 回。胎児死亡、人工流産などを除く生出生妊娠 777 を解析対象とした。89 組（女性 80 人、男性 9 人）は受胎時にコルヒチン内服なし。全出生妊娠中、合計 14 人に奇形を認めた、そのうち一人はコルヒチン非投与女性患者。コルヒチン投与をうけ、子供に染色体異常を認めたのは 7 人、均衡転座、ダウン症候群、クラインフェルター症候群、モザイクターナー症候群、不均衡 Y 染色体転座（父由来、母が FMF 患者）。これは母体年齢から推定される染色体異常の子供は 4.99 人と比較して有意差なし（<math>p = 0.29</math>）</p> <p>染色体異常以外の先天奇形の発生は 6 人で母体年齢から推定される 3.22 と比較し有意差なし（<math>p=0.11</math>）。胎児死亡は 0.9%とイスラエルレジストリの 4.7 %より低かった（<math>p&lt;0.001</math>）</p>
--	---

結論	受胎時のコルヒチン内服は胎児の染色体異常や先天奇形の割合を増加させない。ただ統計学的に本研究はまだ安全性を示すには患者数は不足している。
コメント	羊水穿刺の必要性に関してはさらなるデータの蓄積が必要と discussion に記載されている。これは 2005 年の報告。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine
著者名	Diav-Citrin, O. Shechtman, S. Schwartz, V. Avgil-Tsadok, M. Finkel-Pekarsky, V. Wajnberg, R. Arnon, J. Berkovitch, M. Ornoy, A.
雑誌名；巻：頁	American Journal of Obstetrics and Gynecology 2010 203 2 144.e1-144.e6
日本語タイトル	コルヒチンの子宮内暴露が妊娠に与える影響

目的	コルヒチンが妊娠経過、胎児に与える影響を検証する。
研究デザイン	前方視比較観察研究
セッティング	Israeli Teratology Information Service (TIS), Jerusalem、the Drug Consultation Center at Assaf Harofeh Medical Center, Zerifin, Israel, 1994 年～2006 年

対象者（P）	コルヒチン投与を妊娠中に受けた妊婦、対照群は催奇形性がないとされている薬に暴露された妊婦に対し、前方視的にその後の妊娠経過、出生時の状態について追跡アンケート調査を行った。
暴露要因（E or I 介入・危険因子 / 対照 C）	コルヒチン

主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 子宮内コルヒチン暴露による主要先天異常の発生割合。 Secondary outcome 妊娠結果、出生時体重、在胎週数。
結果	310 回のコルヒチン暴露妊娠うち 238 回が追跡可能で解析対象となった。追跡不能は電話変更、住所変更などのテクニカルな要因であった。疾患:FMF87.3%、Bechet 病 7.5%、他 5.2%。主要先天奇形はコルヒチン群で 4.5%、対照群で 3.9%と有意差なかった。細胞遺伝学的(染色体異常)はコルヒチン投与群では認められなかった。コルヒチン暴露群で、平均在胎週数は短く( (39 [38-40] vs 40 [38-41] weeks; P<001)、早産の割合も多く(32/214 [15.0%] vs 51/867 [5.9%]; P<.001),平均出生時体重は小さい(3000g [2688-3300] vs 3300g [2900- 3600] g; P<001)傾向はあった。

結論	コルヒチン治療は他の疾病の治療群に比較し、催奇形性は認められなかった。
コメント	最近の規模の大きな前向き研究。対照群もおかれている。 薬物治療をなされた基礎疾患のある対照群であることから、 同疾病へのコルヒチンの影響を直接比較したものではない。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

m

英語タイトル	Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy
著者名	Ehrenfeld, M. Brzezinski, A. Levy, M. Eliakim, M.
雑誌名 ; 巻 : 頁	British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1987 94 12 1186-1191
日本語タイトル	長期コルヒチン投与を受けた FMF 患者における妊娠能と妊娠経過。

目的	長期コルヒチン投与を受けた FMF 患者における妊娠能と妊娠経過を調べる
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	不明

対象者 (P)	結婚している妊娠適齢期の女性 FMF 患者 グループ 1 : コルヒチン治療が始まる 1972 年以前に妊娠した 14 人の FMF 女性。 グループ 2 : コルヒチン投与を受けた 31 人の FMF 女性のうち、13 人は妊娠に気づくまで、10 人は妊娠中もコルヒチン投与を受けた。グループ 3 妊娠前にコルヒチンを中止した 25 人
---------	---

暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 上記の 3 群における流産の割合、女性 FMF 患者における不妊の原因
結果	グループ 1 のコルヒチン治療が始まる 1972 年以前に妊娠した 14 人の FMF 女性は 31 回の妊娠全例健常児を出産した。グループ 2 のうち、コルヒチン内服を受胎時まで継続したのが A)13 人 (妊娠 17 回)、B)妊娠中も継続したのが 10 人 (妊娠 11 回)、A)のうちコルヒチン副作用を心配して中絶したのが 5 回、流産 5 回、母体、胎児に問題なく出産となったのは 3 回であった。B)のうち流産 2 回、母体、胎児に問題なく出産となったのは 9 回であった。グループ 3 の 25 人中 17 人が妊娠し、24 妊娠のうち 2 妊娠が流産、残り 22 妊娠は健常児を出産した。

結論	コルヒチン投与を受けた妊婦の流産の割合は 25%と高率であったが、女性 FMF 患者の流産率とかわりにはなかった。コルヒチン投与を受けた妊婦 (上記の A+B) に生まれた 16 人は全例健常であった。
コメント	1987 年のイスラエルの論文。MEFV 遺伝子検査なし。流産率が高いのはいまから 30 年ほど前の報告のためかもしれない。新生児の評価法について記載なし。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever
著者名	Yasar, O. Iskender, C. Kaymak, O. Taflan Yaman, S. Uygur, D. Danisman, N.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 27 7 733-736
日本語タイトル	女性の FMF 患者における妊娠結果の後方視的評価

目的	FMF の妊婦における母体と児の結果を調べる。
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	2008 年 1 月と 2012 年 12 月の間 perinatology clinic of Dr Zekai Tahir Burak Research and Training Hospital

対象者 (P)	Tel Hashomer criteria の基準を満たし、膠原病合併のない女性 FMF46 人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン、対照群はランダムに選択された 138 人 (女性 FMF の 3 倍の人数)
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	母体の年齢、妊娠中のコルヒチン使用、分娩歴、今回の妊娠結果と妊産婦と新生児の合併症

結果	<p>FMF 群と、対照群で、母体年齢、出生週数、出生体重は同等で、FMF 群で流産の回復の既往が多かった。FMF 妊婦では、前期破水と帝王切開率、低出生体重児の割合は高かった。しかし、死産、妊娠糖尿病、子癇前症の発生率は差がなかった。早産率は、FMF 患者群で高い傾向にあったが統計的有意には達しなかった(14.0% vs 5.3% P=0.06)。</p> <p>妊娠合併症を有する患者は、合併症のない患者をよりも蛋白尿を認める率が高かった。9人はコルヒチン無使用、37人はコルヒチン使用。コルヒチン使用群で児に染色体異常を認める者はおらず、先天異常を認める割合は対照群と差はなかった(具体的な数字なし)。</p>
----	---

結論	FMF の妊婦においては前期破水と帝王切開率、低出生体重児の割合は高かった。妊娠中のコルヒチン投与は安全で、流産の率を減らすかもしれない。
コメント	FMF 患者における MEFV 遺伝子検査の有無については記載なし。妊娠中のコルヒチンが児にあたえる長期的な影響については記載なし。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine
著者名	Berkun, Y. Ben-Chetrit, E. Ben-Chetrit, A.
雑誌名; 巻: 頁	Seminars in Arthritis and Rheumatism 2004 34 2 549-552
日本語タイトル	コルヒチン治療をうけている男性 FMF 患者の妻の妊娠結果

目的	コルヒチン治療をうけている男性 FMF 患者の妻の妊娠結果を評価する
研究デザイン	前方視的研究
セッティング	1995 年から 2003 年 4 月まで

対象者 (P)	Tel Hashomer criteria の基準を満たし臨床診断された 60 人の既婚の FMF 患者と妻 (健康人)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン、230 人の健康男性とその妻 (健康人)
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	流産、胎児奇形の割合

結果	<p>患者群では妊娠 222 回、出産 206 回、自然流産 16 回 (7%)、出生児 3 人 (1.3%) に奇形を認めた。対照群では 788 回の妊娠、127 回が流産 (16%)、出生児 6 人 (0.8%) に奇形を認めた。</p> <p>妊娠時にコルヒチン内服中は 53 人、妊娠 158 回、コルヒチン内服なしは 7 人、妊娠 64 回であり、流産率はそれぞれ 6.4%、9.3% (p=0.6) と差がなかった。</p>
----	--

結論	男性のコルヒチン内服は流産や奇形の発生率に影響を認めなかった。
コメント	遺伝子検査の割合は不明。コルヒチン内服中の男性にうまれた奇形をもつ新生児の人数 (3 人中の何人か?) は不明。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Behcet's disease and pregnancy: A retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome
著者名	Iskender, C. Yasar, O. Kaymak, O. Yaman, S. T. Uygur, D. Danisman, N.
雑誌名; 巻: 頁	Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2014 40 6 1598-1602
日本語タイトル	ベーチェット病と妊娠: 病勢と妊娠結果に関する後方視的研究

目的	ベーチェット病 (BD) と妊娠の関係を調べる。
研究デザイン	後方視的観察研究。
セッティング	perinatology clinic of Dr Zekai Tahir Burak Research and Training Hospital 2008 年 1 月 and 2013 年 6 月

対象者 (P)	同施設 BD と診断され、結合組織病を合併した 1 人、データ不十分な 1 人を除く、妊婦 24 人を対象とした。対照群は同センターからランダムに選ばれた 147 人の妊婦。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価	妊娠合併症、NICU 入院、早産、低出生体重児、胎児奇形、妊婦死亡など

(0 エンドポイント)	
結果	24人の妊婦において合計63回の妊娠があり、そのうちBDと診断後の妊娠は52回であった。本研究ではそのうち同施設において観察された49回の妊娠について評価した。コルヒチン内服群は24人中11人であった。中絶3回、流産8回、出生児数41人。母体年齢、出生時週数、出生体重、妊娠結果については有意差はなく両群で同等であった。血管合併症はBD群において有意に高かった( $p<0.01$ )が他は有意差なし。BD群において胎児奇形は認めなかった。

結論	BD妊婦においては血管合併症を多く認めたが、他のアウトカムについては対照群は差を認めなかった。
コメント	41回の出生児のうち、何人の妊婦がコルヒチンを内服していたかは不明。血管合併症はBDの主要合併症であり、家族性地中海熱の母体での増加は認めていないことから、原疾患であるBDの影響が大きいと思われる。 有意差は認めなかったが、流産、早産、帝王切開、NICU入室の頻度はBD群で多い傾向にあったが、原疾患の影響も考えられる。ただしBD群では胎児奇形は認めていない。いずれにせよ本研究の安全性評価には患者数が少ないことと、中絶、流産について詳細な評価がされていないことを念頭におく必要がある。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Behcet's disease and pregnancy
著者名	Noel, N. Wechsler, B. Nizard, J. Costedoat-Chalumeau, N. Boutin, D. L. T. H. Dommergues, M. Vauthier-Brouzes, D. Cacoub, P. Saadoun, D.
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis and Rheumatism 2013 65 9 2450-2456
日本語タイトル	ベーチェット病と妊娠

目的	妊娠におけるベーチェット病の影響を調べる。
研究デザイン	
セッティング	internal medicine department of the La Pitie-Salpetriere university hospital フランス パリ 1974年~2006年

対象者 (P)	同期間同施設で認めたベーチェット病をもつ、妊婦50人、84妊娠のうち、臨床情報が十分にあった妊婦46人、76回の妊娠
暴露要因 (E or I 介)	妊娠時(合併症あり/合併所なし)と非妊娠時におけるBehcetの活動性、治療内

入・危険因子 / 対照 C)	容を比較
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	流産、帝王切開、中絶、HELLP 症候群、血小板減少症、在胎週数、出生児体重、死産など
結果	コルヒチン内服中の妊婦 43 回、コルヒチン投与なし妊娠 33 回 それぞれにおいてベーチェットの発作は 12 回 (27.9%)、15 回 (45.4%) p=0.11 ベーチェット病の病勢は妊娠中に軽くなる傾向が見られた。

結論	ベーチェット病における妊娠は、妊娠合併症を増加させない。妊娠中のベーチェット病の病勢は、特にコルヒチン内服中は改善する傾向にある。
コメント	コルヒチン内服中の出産による胎児奇形については直接の記載はないが、BD 妊婦のコルヒチン内服は発作を減らし有用であろうと結論づけている。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	LONG-TERM COLCHICINE TREATMENT IN CHILDREN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER
著者名	DEBORAH ZEMER, AVI LIVNEH, YEHUDA L. DANON., MORDECHAI PRAS, and EZRA SOHAR
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis and Rheumatism, Vol. 34, No. 8 (August 1991)
日本語タイトル	

目的	患者コホートを後方的に評価しコルヒチンの長期投与の有効性と安全性を評価する
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	350人(男性177人、女性173人)のFMF患者に対し16歳未満からコルヒチン予防内服を行われている患者を対象とした。110例が16歳から20歳であり、134例が30歳であった。全体の3分の2が6年以上、62例が11-13年使用している。

対象者 (P)	FMF に対し 16 歳未満からコルヒチン予防内服を行われている患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMF の発作 FMF の合併症 コルヒチンの有害事象
結果	<p>全体のうち 17 例はコルヒチン 2mg/day 内服にても発作を抑制できていなかった。この 17 例は平均 13 年間、2mg/day 内服を継続していたが、アミロイドーシスの発症を認めていない。現時点で 40% が 1mg/day、25% が 1.5mg、35% が 2mg/day のコルヒチン内服をしてきた。副作用はほとんどが軽度であり、下痢と嘔気が多かった。4 例下痢による服薬困難は漸増による脱感作により克服できた。3 例で、それぞれ神経性血管浮腫、鼻出血、顆粒球減少が見られた。顆粒球減少を来した 1 例も漸増にて副作用を克服できた。</p> <p>64% で完全寛解が得られており、部分寛解が 31% に見られた。コルヒチン開始時点でたんぱく尿があった 17 例は現時点で生存しており、腎不全は 4 例で認め、発症は治療 1 - 5 年の間であった。蛋白尿変化なしが 4 例、蛋白尿消失が 9 例であった。コルヒチン開始時に蛋白尿を認めなかった 3 例のうち、1 例は一過性の蛋白尿、2 例は腎不全となり腎移植を行った。17 歳の時点でコルヒチン治療されていない過去の FMF 患者 (1955-1960 生まれ) と比較し、コルヒチン治療を受けた患者 (1966-1970 生まれ) の身長は高く、正常範囲により近づいている。女性で 6 例にのみ深刻な不妊が見られ、男性では認めなかった。24 例の男性が結婚し 19 例が子供をもっており、子供に異常を認めていない。95 例の既婚の女性では 31 例が計 48 回妊娠している。全例がコルヒチン治療を継続し、21 例は最初の妊娠までに 10 年以上継続していた。全例が妊娠中もコルヒチンを継続し、正常な 44 人の満期正常分娩による新生児を出産した。残り 4 回の妊娠は妊娠 3 ヶ月以内</p>

	に自然流産した。胎児期の異常は認めなかった。
--	------------------------

結論	FMF のコルヒチン長期投与は発作の抑制、アミロイドーシスの予防につながり、成長を改善させる。副作用は軽度であり、妊娠出産への影響は認めていない。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

#### 除外論文とその理由

1 The relations between attacks and menstrual periods and pregnancies of familial Mediterranean fever patients

- ・コルヒチン投与群は4例のみのため除外。

2 Subfertility in women with familial Mediterranean fever

- ・女性の FMF 患者における不妊の原因を調べた論文。以前は癒着が原因といわれたが、この論文において腹膜癒着は 16.2%のみであり、不妊の原因は一般の不妊の原因と同じ。

3 Transplacental passage of colchicine in familial Mediterranean fever

コルヒチン濃度測定の論文。1 mg/day 内服中の妊婦の血漿では 3.15 ng/ml 臍帯血では 0.47 ng/ml。以前の報告で母乳中では 0.5 ng/ml。

4 The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system

Clinical Rheumatology 2014 33 10 1385-8

review article のため除外。非常によい review。

5 Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy

European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2003

Review のみ

6 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report

記載が具体的でないため除外

# 構造化抄録 CAPS

英語タイトル	A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease
著者名	Sibley, C. H., Chioato, A., Felix, S., Colin, L., Chakraborty, A., Plass, N., Rodriguez-Smith, J., Brewer, C., King, K., Zalewski, C., Kim, H. J., Bishop, R., Abrams, K., Stone, D., Chapelle, D., Kost, B., Snyder, C., Butman, J. A., Wesley, R., Goldbach-Mansky, R.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Ann Rheum Dis;74;1714-19
日本語タイトル	NOMID に対するカナキヌマブ 24 か月オープンラベル投与研究

目的	CAPS 最重症 NOMID に対して、カナキヌマブ投与量を必要時増量した際の有効性と安全性の評価
研究デザイン	オープンラベル試験、phase I/II 研究
セッティング	2009 年 1 月 - 2011 年 2 月、アメリカ、NIH クリニカルセンター

対象者 (P)	NOMID として、好中球性蕁麻疹、中枢神経系症状、レントゲン上骨幹端過形成のいずれか 2 つを満たす NOMID 患者 6 人が NCT00069329 臨床試験からリクルートされた。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	至適用量設定のため必要時増量によるカナキヌマブ皮下注投与をおこなった。150 mg (2 mg/kg, 40 kg 未満)ないし 300 mg(4 mg/kg, 40 kg 未満) 8 週間隔から開始、最高 600 mg(8 mg/kg, 40 kg 未満)4 週間隔まで増量可。 オープンラベル、プラセボ等の対照なし。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 6 か月における寛解 (炎症+CNS) 基準を満たすものの比率。 炎症寛解 = (CRP 10 mg/L 以下、global diary score 週平均 2 以下) CNS 寛解 = 髄液中の WBC 15 cell/ $\mu$ L 以下かつ頭痛 diary score 週平均 0.5 以下 Secondary outcome 12、18、24 か月における痛み/活動度に対する患者/家族による VAS、主治医による VAS、身長、体重、ACR66/68 圧痛及び腫脹関節数、レントゲン検査。検査データとして、ESR、CRP、SAA に加え、髄液検査、MRI 検査、聴力検査、視力検査を行った。 また有害事象を収集した。
結果	6 か月における寛解 (炎症 + CNS) を満たしたものは 0%であった。6 人中全員が臨床所見の改善がみられ、4/6 が炎症寛解基準を満たした。一方、CNS 寛解基準を満たしたものは 0/6 であった。5/6 は頭痛スコアで寛解をみたすも、髄液中細胞数が寛解をみたさず、1/6 は髄液中細胞数が寛解をみたすも、頭痛スコアが満たさなかった。最後に研究に参加した 1 人をのぞく 5 人が延長観察された。12 か月で

	<p>炎症は 4/4、CNS 1/4 寛解。18 か月で、3/3 炎症寛解、1/3 CNS 寛解。24 か月で、2/2 炎症寛解、0/2 CNS 寛解であった。</p> <p>患者 VAS および主治医 VAS は 6 か月にて 5/6 にて改善した。延長時点での所見も同様で、CRP、SAA、ESR の平均値は改善した。平均聴力は、全経過中、変わらなかった。ただし 1 人の聴力が、12 か月 (10 dB, 10 dB) 24 か月 (25 dB, 30 dB) にて悪化した。視力の悪化はみとめなかった。髄液細胞数増多は、ベースラインで 2/α (平均髄液中細胞数 10.3) であったが、6 か月で 5/6 (平均髄液中細胞数 37.2) に認めた。平均頭痛スコアは、ベースラインで頭痛を訴えた 5 人において、6 か月時に前例において頭痛スコアの改善を認めた。MRI は 3 人で悪化、1 名改善、1 名不変であった。IQ は不変であった。身長、関節所見、骨所見に大きな変化はなかった。</p> <p>カナキヌマブは全体として良好な忍容性を示した。カナキヌマブの重症の有害事象として、MRSA による膿瘍を一例認めた。6 人に 12 件の感染症関連有害事象あり。それぞれ、耳感染症、真菌感染症、インフルエンザ、指感染症、副鼻腔炎、関節損傷、咳嗽、鼻閉、咽頭痛、ざそう、2 回のブドウ球菌による皮下膿瘍であった。</p>
--	--

結論	カナキヌマブは NOMID 患者 6 人の臨床症状、血清炎症所見を改善した。CNS については、髄液細胞増多の改善は認められなかったが、頭痛スコアはベースラインで頭痛のあった 5 人全例において頭痛スコアの改善を認めた。
コメント	当研究はカナキヌマブの開発元ノバルティス社の資金援助で行われた。また corresponding author の G-M はノバルティス社の研究資金を受領している。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome
著者名	Helen J. Lachmann, Isabelle Kone-Paut, Jasmin B. Kummerle-Deschner, Kieron S. Leslie, Eric Hachulla, Pierre Quartier, Xavier Gitton, Albert Widmer, Neha Patel, Philip N. Hawkins.
雑誌名 ; 巻 : 頁	N Engl J Med;360;2416-25
日本語タイトル	CAPS に対するカナキヌマブ治療

目的	CAPS に対するカナキヌマブ治療の有用性の検討
研究デザイン	2 重盲検、プラセボ対照、無作為薬剤中止試験
セッティング	多施設共同試験、11 施設、フランス、ドイツ、インド、イギリス、アメリカ

対象者 (P)	<i>NLRP3</i> 変異を有する患者で、4 歳以上 75 歳未満体重が 15 kg から 100 kg 未満のもの。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	カナキヌマブ投与を行う。3 つのパートに分かれる。1) オープンラベルでカナキヌマブ 1 回投与。8 週間観察。2) 2 重盲検、薬剤中止試験、24 週間。無作為に、実薬、プラセボに分け、24 週間もしくは再燃のいずれかにて終了。3) カナキヌマブ 8 週間おきに、最低 16 週間投与。トータル 48 週間。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome パート 2 におけるカナキヌマブとプラセボを比較した CAPS の再燃 Secondary outcome パート 1 における完全寛解率、炎症マーカー (CRP、SAA)、主治医及び患者評価、安全性、忍容性。 主治医評価内容 (全体評価、発疹、関節痛、筋痛、頭痛、偏頭痛、結膜炎、疲労、その他、を 5 段階評価) 患者評価内容 (全体評価、発熱、発疹、関節・筋痛、眼の不快感や充血、疲労感、頭痛、その他、を 5 段階評価)
結果	35 名の CAPS 患者を対象とした。34/35(97%) がカナキヌマブ 150 mg (2 mg/kg, 40 kg 未満) 1 回投与で完全寛解となった。完全寛解に達しなかった患者は、自己注射にて規定より少ない用量を注射していたことが、血中濃度より推定され、研究から脱落した。その他に 1 人が、効果に満足せず、2 人が二重盲検試験を拒否したため脱落し、31 名がパート 2 に進んだ。パート 2 でカナキヌマブ投与群では 15/15 で寛解が維持され、プラセボ群では 13/16(81%) が再燃した。炎症マーカーでは CRP と SAA とともにプラセボ群で有意な上昇を認めた。主治医の疾患活動性評価におけるスコア 0 もしくは 1 の患者は、カナキヌマブ群 15/15 であったが、プラセボ群 4/16 のみであった。また発疹の消失例はカナキヌマブ群では 14/15(93%) に対し、プラセボ群では 5/16 (31%) のみであった。パート 2 終了

	<p>時点で、カナキヌマブ群 4 名に他の疾患に伴って強い症状を認め、2 名は急性腸炎、1 名線維筋痛症、1 名偏頭痛によるものであった。31 例全員がパート 3 に進み、29 名（94%）が完了した。2 例が途中中止で、1 例は急性閉塞隅角緑内障を発症し治療反応性が乏しいと患者が判断したためであり、もう 1 例は下部尿路感染症のためであった。パート 3 終了時で 28/29（97%）が寛解を維持した。パート 2 でプラセボ群で再燃した患者では、パート 3 におけるカナキヌマブ導入とともに平均 CRP、SAA が低下した。パート 3 まで進んだ患者中、30/31（97%）が疾患活動性が 0 か 1 の状態で、その他は 2 であった。発疹は 29/31（94%）で 0、2 名で 1 であった。26/31（84%）において症状スコアが 0 か 1 で、2 が 1 名、3 が 2 名、4 が 1 名（線維筋痛症）であった。1 名でデータを喪失した。</p> <p>有害事象として、死亡、生命にかかわるような副反応は認めなかった。2 例、パート 3 で重症有害事象があり、1 例は尿路感染症、1 例は CAPS による急性閉塞隅角緑内障に伴った回転性めまいであった。感染症の増加がカナキヌマブ群に観察された（<math>p=0.03</math>）。ただし、パート 2 においてカナキヌマブ群がプラセボ群より観察期間の長かったことが関与している可能性が存在する。カナキヌマブの注射部位反応は、ほとんどの患者で認めず（91%以上）認めても軽度であった。抗体産生は認められず、血液検査、検尿、その他のモニタリングでも安全性に問題はなかった。</p>
--	--

結論	カナキヌマブ 8 週おきの皮下注は小児および成人の CAPS 患者において炎症に伴う臨床症状の抑制をもたらした。
コメント	カナキヌマブ製造しているノバルティス社がスポンサー。HJL, PNH 他多数、ノバルティス社の COI あり。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results)
著者名	T. Imagawa, R. Nishikomori, H. Takada, S. Takeshita, N. Patel, D. Kim, K. Lheritier, T. Heike, T. Hara, S. Yokota
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clinical and Experimental Rheumatology;31;302-309
日本語タイトル	日本の CAPS 患者におけるカナキヌマブの安全性及び有用性の検討 : オープンラベル第 3 相試験 ( 24 週後の結果 )

目的	日本の CAPS 患者におけるカナキヌマブの有効性、安全性の検討
研究デザイン	オープンラベル試験、phase III 研究
セッティング	多施設共同試験、日本の 3 施設、2013 年

対象者 ( P )	CAPS と診断された 19 名の患者。7 人の MWS、12 人の NOMID。17/19 が <i>NLRP3</i> 変異陽性。
暴露要因 ( E or I 介入・危険因子 / 対照 C )	至適用量設定のため要時増量によるカナキヌマブ皮下注投与をおこなった。150 mg ( 2 mg/kg, 40 kg 未満 ) 8 週間隔から開始、臨床症状が残っていれば、最高 600 mg ( 8 mg/kg, 40 kg 未満 ) 4 週間隔まで増量可。24 週時点で評価し、その後はカナキヌマブが承認されるまで延長期間として投与される。 オープンラベル、プラセボ等の対照なし。
主なアウトカム評価 ( 0 エンドポイント )	Primary outcome 24 週における再燃患者の比率。 Secondary outcome CNS 臨床所見の改善 ( NOMID 患者のみ )。平均週間頭痛スコアと髄液細胞数で評価する。カナキヌマブの安全性、忍容性、カナキヌマブ抗体産生。
結果	19 人の CAPS 患者のうち、1 人が辞退。24 週を 18 人が完了し、13/19 ( 68% ) が用量の増量をされていた ( MWS 4 例、NOMID 9 例 )。40 kg 以上では、NOMID に対しては平均 350 mg、MWS には平均 150 mg 投与されていた。24 週時点で、14/18 ( 77.8% ) が寛解状態であった。主治医による自己炎症症状の評価は、カナキヌマブ投与後いずれも改善した。CRP もベースライン 4.52 mg/dl から 1.19 mg/dl に改善した。SAA も同様に改善した ( 329.2 mg/L vs 54.7 mg/L )。抗カナキヌマブ抗体が 3 人で途中検出されたが、その後消失した。NOMID の 9/12 が 24 週時点で CNS 寛解 ( 頭痛スコアのみ ) であった。 18/19 ( 94.7% ) が有害事象を経験した。鼻咽頭炎 7/19 ( 36.8% )、胃腸炎 6/19 ( 31.6% )、上気道炎 3/19 ( 15.8% )。13/19 がカナキヌマブとの関連が推定された有害事象であった。有害事象の重症度としては軽症 13/19、中等症 3/19 であ

	り、重症は1人でびまん性の血管炎と肺炎を認めた。さらに重篤な有害事象はパルボウイルス感染症、1人でEBウイルス感染症を認めたが、いずれも標準的治療で治癒した。1/19に注射部位反応を認めた。死亡事例はなく、カナキヌマブ増量例と標準治療例と比較し、有害事象に違いは認めなかった。
--	--

結論	カナキヌマブ 150 mg 皮下注、8 週間隔投与は日本の CAPS 患者治療において、忍容性が優れ、高い有効性を認めた。重症例に対してはカナキヌマブの増量が有効であり、かつ有害事象の増加は認めなかった。
コメント	臨床研究のスポンサーは、カナキヌマブの製造元、Novartis 社である。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)
著者名	Chang, Z., Spong, C., Jesus, A. A., Davis, M., Plass, N., Stone, D. L., Chapelle, D., Hoffmann, P., Kastner, D. L., Barron, K., Goldbach-Mansky, R. T., Stratton, P.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Rheumatol;66;3227-32
日本語タイトル	CAPS 患者における妊娠中のアナキンラ治療について

目的	FCAS、MWS、NOMID を含む CAPS 患者での妊娠の経過、その結果、アナキンラ治療について評価する。
研究デザイン	ケースシリーズ。観察研究。
セッティング	アメリカ、2014 年発表

対象者 (P)	CAPS と診断され妊娠した女性患者。CAPS 患者、自然歴プロトコールにはいない患者 (NCTC00059748 and/or NCTC0069329 )
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	観察研究
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 流死産率、母体の妊娠合併症、胎児・出生児の異常
結果	<p>アナキンラ投与前もしくは後に、妊娠を経験した CAPS (FCAS : 4、MWS/NOMID : 2、NOMID : 3) 9 人の女性を観察対象とした。それぞれ 100 mg/日 で症状は改善したが、NOMID、MWS/NOMID の患者ではより多いアナキンラ投与量を要した。妊娠中のアナキンラ投与量は、1 例では双子の妊娠で体重増加にともなってアナキンラを増量し、それ以外は妊娠前の投与量を維持した。</p> <p>24 回の妊娠があり、5 回が流死産、1 回が子宮外妊娠であった。流死産 5 回中 4 回、母親がアナキンラを投与されていないときにおこっており、流死産率はアナキンラ非投与例では 27%、アナキンラ投与例では 11%であった。18 回の生産児妊娠のうち、9 回はアナキンラ治療前、9 回はアナキンラ投与後であった。1 胎児 (双子の 1 人) は腎形成不全で死亡したが、その他は満期産であった。3 人が帝王切開を受け、うち 2 人が妊娠中アナキンラを投与されていた。新生児には有害事象を認めなかった。母体は 1 人の患者が慢性高血圧に、子癇前症を合併し、誘発分娩がおこなわれた。それ以外は、妊娠中合併症はなかった。</p> <p>胎内死亡した胎児は、<i>NLRP3</i> p.Val726Ala をもち、生産児であったもう 1 人の双生児は変異陰性であった。18 人の生産児中、8 人が変異あり (MWS/NOMID : 2, MWS : 2, FCAS : 4)。そのうち 4 人は NICU で観察され、1 人は WBC 高値により抗生剤投</p>

	与を受けた。
--	--------

結論	CAPS 患者でアナキンラを妊娠中継続する事は、CAPS の長期合併症を予防するだけでなく、臨床症状の緩和を維持できる。またアナキンラの妊娠中投与の忍容性は十分と考えられた。ただしアナキンラが腎形成不全症の原因であるということは可能性が低い、さらに安全性に関する情報を収集する必要がある。
コメント	著者の 1 人、G-M 医師は、Sobi (アナキンラの製造元)、Novartis (カナキヌマブの製造元)、Regeneron (リロナセプトの製造元) から研究資金をもらっている。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition
著者名	Goldbach-Mansky, R., Dailey, N. J., Canna, S. W., Gelabert, A., Jones, J., Rubin, B. I., Kim, H. J., Brewer, C., Zalewski, C., Wiggs, E., Hill, S., Turner, M. L., Karp, B. I., Aksentijevich, I., Pucino, F., Penzak, S. R., Haverkamp, M. H., Stein, L., Adams, B. S., Moore, T. L., Fuhlbrigge, R. C., Shaham, B., Jarvis, J. N., O'Neil, K., Vehe, R. K., Beitz, L. O., Gardner, G., Hannan, W. P., Warren, R. W., Horn, W., Cole, J. L., Paul, S. M., Hawkins, P. N., Tuyet, H. P., Snyder, C., Wesley, R. A., Hoffmann, S. C., Holland, S. M., Butman, J. A., Kastner, D. L.
雑誌名 ; 巻 : 頁	New England Journal of Medicine;355;581-92
日本語タイトル	NOMID は IL-1 抑制治療が有効である

目的	CAPS の最重症型 NOMID に対する治療法として、アナキンラの有用性を検討した。
研究デザイン	休薬相を含むオープンラベル試験。
セッティング	アメリカ、2006 年発表。

対象者 (P)	18 人の NOMID 患者。うち 12 人が <i>NLRP3</i> 変異を同定されている。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ投与 (1-2 mg/kg/日)。皮下注、毎日投与。 コントロールなし。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 日記形式による疾患スコアの変化、炎症マーカーの変化 (CRP、SAA、ESR) をベースライン、治療 3 か月後、3 か月から再燃発症まで比較する。 Secondary outcome CHAQ、オージオグラム、視力検査、髄液検査、頭部 MRI (内耳を含む)、膝関節 MRI、発達テスト。その他、薬剤の安全性、炎症の寛解 (SAA<10 mg/L, CRP<0.5 mg/dl, ESR<20 mm, 日記形式による疾患スコア<0.5)、頭部 MRI の変化、ステロイドの投与量の変化、炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカイン、アナキンラの血清中及び髄液中濃度、血管内皮マーカー、薬物動態。末梢血の <i>in vitro</i> 培養における IL-1 の産生 (LPS 刺激ありなし)、全血の発現解析。正常値として 25 人の健康人検体を用いた。  * 休薬相は最初の 11 人でその症状が強く (1 人の心外膜炎、3 人の角膜浸潤、2 名のブドウ膜炎を含む)、NIH 倫理委員会より休薬相の中止が推奨された。
結果	18 人の NOMID 患者全員が迅速にアナキンラに反応し、結膜炎、発疹は 3 日以内に消失した。3 か月時点で、患者全員で、日記形式の疾患スコア、炎症マーカー (CRP、

	<p>SAA、ESR) すべて有意に改善した。3 か月後、11 人で最大 7 日の休薬相をおこなった。1 人以外全員で再燃(以下の 2 つ以上:発疹スコアの上昇 4 日間、体温 37 より高い 4 回以上の検温、嘔吐もしくは頭痛 3 日間、神経症状の悪化)を認めた。再燃をみたさなかった 1 名は、6 日間の発疹、発熱 1 回、3 日間の関節痛、結膜炎を認めた。6 か月時点で、6/18 が聴力の改善、9/18 が安定した聴力が可能となった。視力は変化はなかったが、疼痛、両親および担当医の全体評価、CHAQ は有意に改善した。ステロイド投与量も、3 か月後、6 か月後で有意に低下した。炎症の寛解は 3 か月で 8/18、6 か月時で 10/18 に認めた。</p> <p>ベースラインで全員に頭痛あり。頭痛スコアは平均 0.5 から 0.1 へ改善した。8 人で 3 か月時に頭痛は完全に消失した。12 人の髄液検査を行った患者では、髄液圧、髄液蛋白濃度、髄液細胞数が有意に低下した。休薬相では、頭痛が全員で再燃もしくは再発し、頭痛スコアは 0.8 へ悪化した。MRI で内耳増強効果を認めた 17 人中、13 人で改善を認め、3 人は変化なし、1 人が悪化を認めた。8 人の脳髄膜増強陽性患者では、全員で 3 か月時の検査で改善を認めた。</p> <p>サイトカイン測定では、血清及び髄液中 IL-6 は治療とともに減少、休薬により血清中 IL-6 は増加した。TNF、E-selectin、SDF-1 は治療で減少した。治療中の髄液中の IL-1 受容体拮抗物質の濃度は上昇しており、アナキンラの髄液移行を示唆した。</p> <p>患者末梢血の培養にて、上清中 IL-1 産生を無刺激で認め、また LPS 刺激では正常よりもより高値の産生を認めた。この無刺激及び LPS 刺激での IL-1 産生は 6 か月まで治療とともに改善した。末梢血の発現解析では、IL-1 関連遺伝子の発現上昇を認めたが、変異 <i>NLRP3</i>、<i>TNF</i>、<i>IL-18</i> の発現上昇は認めなかった。アナキンラ治療は、<i>IL-1</i> 及びその下流の遺伝子発現を減少し、休薬にて上昇した。</p> <p><i>NLRP3</i> 変異陽性と陰性症例にてベースライン臨床所見、アナキンラの反応に有意な差を認めなかった。</p> <p>全ての患者において、投薬中止はなかった。8/18 に注射部位反応をみとめたが、6 週間で軽快した。有害事象として、15 人に上気道感染症、2 人に尿路感染症、1 人に非細菌性下痢、脱水を認めた。</p>
--	--

結論	アナキンラの毎日皮下注は <i>NLRP3</i> 変異の有無にかかわらず、NOMID の臨床症状、検査所見を著明に改善した。
コメント	一部の著者が、製造元 Amgen 及び Abott より講演、コンサルタント、研究に対して金銭的な支援をうけていた。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome
著者名	Hawkins, P. N., Lachmann, H. J., McDermott, M. F.
雑誌名 ; 巻 : 頁	New England Journal of Medicine;348;2583-4
日本語タイトル	MWS に対する IL-1Ra (アナキンラ) 治療

目的	ネフローゼ症候群合併マックルーウェルズ症候群に対して、SAA 産生に重要な IL-1 を抑えるアナキンラを投与した。
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	北インド、イギリス、2003 年

対象者 (P)	アミロイドーシスによるネフローゼ症候群を合併したマックルーウェルズ症候群 2 例
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ治療。コントロールなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	<i>NLRP3</i> 変異をもつマックルーウェルズ症候群でアミロイドーシスによるネフローゼ症候群を合併した 2 症例の観察研究。これまで、コルヒチン、ステロイド少量、クロラムブシル、抗ヒスタミン剤、ダブソン、アザチオプリン、MMF、インフリキマブは無効であった。ステロイド大量療法、サリドマイドは部分的に有効であった。100 mg/日 アナキンラを投与したところ、SAA は 3 日後には正常化し、以降正常範囲内であった。現在 6 か月持続中で、アミロイドーシス関連 1 日蛋白尿がそれぞれ、11.2 g から 4.9 g、10.2 g から 2.3 g へと減量した。

結論	マックルーウェルズ症候群 2 人にアナキンラ投与後、血清 SAA と尿蛋白の改善を認めた。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Spectrum of Clinical Features in Muckle-Wells Syndrome and Response to Anakinra
著者名	Hawkins, P. N., Lachmann, H. J., Aganna, E., McDermott, M. F.
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis and Rheumatism; 50; 607-12
日本語タイトル	マックルーウェルズ症候群の臨床像の分布範囲とアナキンラに対する反応性

目的	マックルーウェルズ症候群に対する抗 IL-1 製剤の有効性の検討
研究デザイン	ケーススタディ
セッティング	イギリス、2004 年

対象者 (P)	マックルーウェルズ症候群の 1 家系、3 症例
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ治療。コントロールなし。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome  Secondary outcome
結果	<p>この家系の症例は、<i>NLRP3</i> p.Val198Met を有し、発疹、関節痛、発熱、倦怠感、難聴を認め、発疹は蕁麻疹様で毎日おこり生後数週間より発症し、結膜炎を合併する。これらはマックルーウェルズ症候群の特徴であるが、その他に、寒冷刺激で発熱、発疹、結膜炎、関節痛が誘発される。また 3 人とも、CINCA/NOMID で特徴的な低身長、frontal bossing、鼻根扁平、乳頭浮腫を認めた。アナキンラ治療により、3 人とも著効し、発疹の消失、炎症所見の改善を認めた。</p> <p>副反応として、注射部位反応を認めたが、その他の有害事象はなかった。注射部位反応は時間経過とともに、消失した。難聴、乳頭浮腫の改善はあきらかではなかった。いずれも全体的な健康度合が大幅に改善し、寒冷刺激にたいしても反応しなくなった。</p>

結論	マックルーウェルズ症候群 1 家系 3 例にたいして、アナキンラは有効であった。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist
著者名	Hoffman, H. M., Rosengren, S., Boyle, D. L., Cho, J. Y., Nayar, J., Mueller, J. L., Anderson, J. P., Wanderer, A. A., Firestein, G. S.
雑誌名; 巻: 頁	Lancet; 364; 1779-85
日本語タイトル	FCAS における寒冷誘発炎症の IL-1 レセプター拮抗物質による予防

目的	FCAS における寒冷誘発炎症試験を確立し、IL-1 レセプター拮抗物質による前処置による効果を検討する。
研究デザイン	介入試験
セッティング	アメリカ、2004 年

対象者 (P)	1 家系 4 名の FCAS 患者 ( <i>NLRP3</i> p.Leu353Pro)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	暴露要因: 寒冷誘発試験および IL-1 受容体拮抗物質による前処置。 健常人 3 人を対照とした。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome  Secondary outcome
結果	1 家系 4 人の FCAS 患者 ( <i>NLRP3</i> p.Leu353Pro) および健常コントロール 3 人に対して、寒冷誘発試験 (4、45 分、湿度 80%) をおこなった。また、FCAS 患者にはアナキンラ 100 mg を寒冷誘発試験 1 時間前に前投薬して、予防効果をみた。継続的に、臨床所見、臨床検査データ、血液中サイトカイン、皮膚生検を行い評価した。  無処置の FCAS 患者では、寒冷誘発試験の 1-4 時間後に、発疹、発熱、関節痛を認めた。また寒冷誘発後、4-8 時間後に血清中 IL-6、WBC 数増加を認めた。血清中の IL-1 及びサイトカイン mRNA は増加しなかったが、皮膚における IL-1 蛋白、mRNA 増加を認めた。FCAS 患者でアナキンラ予防投与したところ、健常人と同様に症状が出現せず、WBC 数増加、血清中 IL-6 増加を認めなかった。

結論	FCAS の寒冷誘発試験における臨床症状の出現および WBC 数及び IL-6 の増加をアナキンラが予防することは、FCAS における寒冷誘発炎症の病態に IL-1 が中心的な役割を持つことを示した。また FCAS における新治療の可能性を示した。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)
著者名	Kuemmerle-Deschner, J. B., Ramos, E., Blank, N., Roesler, J., Felix, S. D., Jung, T., Stricker, K., Chakraborty, A., Tannenbaum, S., Wright, A. M., Rordorf, C.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Res Ther;13;R34
日本語タイトル	カナキヌマブは CAPS 小児例に対して持続性の寛解をもたらす

目的	小児 CAPS 小児・青年期例にたいしてのカナキヌマブの有効性、安全性、薬物動態を検討した。
研究デザイン	第 2 相、オープンラベル研究
セッティング	ドイツ

対象者 (P)	<i>NLRP3</i> 変異を同定された治療を要する CAPS 患者小児・青年期例、5 名の MWS, 2 名の CINCA/NOMID の 7 名
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	オープンラベル、コントロールなし カナキヌマブ 2 mg/kg(体重 40 kg 未満)もしくは 150 mg(体重 40 kg 以上)を皮下注射し、7 日後に寛解しない場合、あるいは寛解後再燃時に追加投与する。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome カナキヌマブ投与後、完全寛解をえてから再発するまでの時間 Secondary outcome 完全寛解を示す患者の比率、疾患活動性の主治医評価、CRP および SAA の変化
結果	CAPS 患者に対して初回カナキヌマブ投与後、最低 1 回は追加投与され、中央値 6 回の投与を受けた。観察期間は 126-463 日であった。カナキヌマブにて全員が寛解を達成したが、4 人は 1 日で、3 人は 7 日を要した。ベースラインで CRP、SAA 高値例では 1 週間以内に正常化し、正常例では正常範囲内を維持した。6 人の患者は再発に対して治療をうけ、うち 4 人は 7 日以内に完全寛解に至り、大部分で 1 回の追加投与で十分であった。CRP、SAA が再発時には上昇することが多かったが、1 人の患者では、臨床的な再発時に CRP、SAA の上昇を認めなかった。5 人は 7 日以内に完全寛解を達成できたが、 <i>NLRP3</i> V198M 変異を持つ 2 人の患者は 7 日以内に再発することが多く、さらに追加投与が必要であった。この <i>NLRP3</i> V198M 患者では、結膜炎、発疹を認めなかった。2 mg/kg 皮下注での再発までの中央値は、49 日であった。薬物動態で 2、7 日後に血中濃度は、7.7、13.6 µg/ml であり、血中半減期は 23-26 日であった。 有害事象は、軽症から中等症であった。重症の有害事象として、1 人のめまい

	<p>があり、治療中に軽快した。最も頻度の高い有害事象として、上気道感染症と発疹があった。カナキヌマブ投与中に妊娠を認めたが、カナキヌマブを中止してステロイドで経過を観察し、健康な新生児が出生した。3名の患者で軽度から中等症の注射部位反応(52回中6回)を認めた。抗カナキヌマブ抗体は認めなかった。白血球数、好中球数、血小板数は正常上限から正常化した。2人がベースラインで貧血を示したが、終了時には正常化した。その他の血液生化学は変化を認めなかった。血圧も異常なかった。</p>
--	---

結論	<p>カナキヌマブ 2 mg/kg, もしくは 150 mg 皮下注は、小児・青年期 CAPS 患者に臨床的、生化学的に持続した有効性を示した。</p>
コメント	<p>第1著者はノバルティスより研究資金を提供され、コンサルティング及び講演に対して報酬を得ている。その他、Novartis 社のコンサルタント、ストックオプションを有する Novartis 社員が著者となっている。</p>
構造化抄録作成者名	<p>西小森隆太</p>

英語タイトル	Hearing loss in Muckle-Wells syndrome
著者名	Kuemmerle-Deschner, J. B., Koitschev, A., Ummenhofer, K., Hansmann, S., Plontke, S. K., Koitschev, C., Koetter, I., Angermair, E., Benseler, S. M.
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis Rheum; 65; 824-31
日本語タイトル	マックルーウェルズ症候群における難聴

目的	マックルーウェルズ症候群での耳機能の特徴をあきらかにし、難聴にいたる経過、 <i>NLRP3</i> 変異との難聴の関連性について調べる。
研究デザイン	シングルセンター、前方視的コホート観察研究。
セッティング	ドイツ

対象者 (P)	マックルーウェルズ症候群と診断された小児及び成人患者。33人。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	2000年から2008年にかけてマックルーウェルズ症候群の聴力変化を、公表されている年齢別のコントロールデータセットと比較。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome  Secondary outcome
結果	5家系33人のマックルーウェルズ症候群、3歳から75歳、 <i>NLRP3</i> 変異はA439V 14人、E311K 12人、T348M 3人、V198M 4人。2聴力検査の結果、22/33にコントロールと比べ、感音性聴力低下を認めた。29/33に左右聴力が同等であり、純音検査では、高音優位の聴力低下が観察された。若年者では4 kHz以上の高音でのみ聴力低下が観察された。前庭機能は異常なかった。耳鳴りに対する質問票を14名が記載し、7名がなんらかの慢性的な耳鳴を訴えていたが、生活に障害をきたすものではなかった。アナキンラ、カナキヌマブ治療により、大部分の聴力障害は不変であったが、アナキンラ2人(12人中)、カナキヌマブ3人(14人中)で改善、いずれもE311K変異であった。アナキンラ治療で1人聴力障害が悪化した。横断的な観察により、マックルーウェルズ症候群の聴力障害は、コントロールに比べより進行性が早い事が明らかであった。それぞれの変異による違いでは、V198M、A439Vではコントロールと変わらなかったが、E311K < T348Mでより有意に聴力障害が進行した。

結論	マックルーウェルズ症候群では、進行性の感音性難聴をきたすリスクがある。前庭機能障害は伴わない。聴力障害は高音域からはじまり、重症の難聴にいたる。聴力障害の進行は年齢依存性である。また <i>NLRP3</i> 変異により、難聴の進行は異なり、治療選択をする上で参考になりうる。
----	--

コメント	3人の著者がカナキヌマブの製造会社 Novartis から報酬をえている。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes
著者名	Lachmann, H. J., Lowe, P., Felix, S. D., Rordorf, C., Leslie, K., Madhoo, S., Wittkowski, H., Bek, S., Hartmann, N., Bosset, S., Hawkins, P. N., Jung, T.
雑誌名 ; 巻 : 頁	J Exp Med;206;1029-36
日本語タイトル	CAPS 患者における IL-1 の in vivo 制御

目的	抗 IL-1 抗体カナキヌマブ投与にて、生体内 IL-1 産生量が測定可能となる。2-コンパートメントモデルにより、CAPS 及び正常者の IL-1 産生能を検討した。
研究デザイン	オープンラベル、シングルセンター、phase I/IIa、dose titration study
セッティング	イギリス、2009

対象者 (P)	<i>NLRP3</i> 変異が同定された 7 名の CAPS 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	抗 IL-1 抗体カナキヌマブ投与にて、末梢血中の IL-1 はカナキヌマブと複合体を形成し、生体内で産生された IL-1 が測定可能となる。2-コンパートメントモデルの適用により健康成人では 6 ng/日の IL-1 の産生があり、CAPS では 31 ng/日の産生がある。カナキヌマブ治療により、約 8 週間でこの産生量はコントロールと同等となる。このことから、CAPS 患者での IL-1 過剰産生は生理的範囲を超えた IL-1 に依存していることが示唆された。

結論	CAPS の主な病態は生理的な IL-1 産生を超える IL-1 に依存し、カナキヌマブ治療により生理的な IL-1 産生に戻ることが示された。
コメント	カナキヌマブを販売する Novartis 社の社員が関与し、Novartis がこの研究のスポンサーになっている。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	A severe case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome treated with biologic agents
著者名	Matsubara, T., Hasegawa, M., Shiraishi, M., Hoffman, H. M., Ichiyama, T., Tanaka, T., Ueda, H., Ishihara, T., Furukawa, S.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Rheum;54;2314-20
日本語タイトル	CINCA 症候群重症例における複数の生物学的製剤治療

目的	CINCA 症候群、1 重症例における生物学的製剤治療の試み
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	日本、2006 年

対象者 (P)	CINCA 症候群重症例 1 例 ( <i>NLRP3</i> p.Gly307Val )
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ケースレポート。アナキンラ、エタネルセプト、トシリズマブにて治療。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome  Secondary outcome
結果	<p>CINCA 症候群 (<i>NLRP3</i> p.Gly307Val ) 症例に対して、アナキンラ治療 (0.8 - 1.6 mg/kg/日) を行ったが、発熱は改善するも完全には抑制できず、また炎症所見は抑制できず、発疹も投与後 20 時間で再燃した。網膜の血管の狭小化、関節所見の悪化を認め、5 か月でアナキンラ中止となった。</p> <p>エタネルセプト (0.8 mg/kg/週) を開始したところ、関節所見はレントゲン上若干改善したが、発熱、発疹、眼所見、CRP、WBC は改善せず、6 週間で中止となった。</p> <p>トシリズマブ (8 mg/kg/週) により、発熱は改善、不機嫌さも改善したが、眼所見、発疹、関節所見、レントゲン上の関節所見、頭部 CT は改善しなかった。WBC、CRP、SAA は改善した。2 か月後、多呼吸、頻脈が現れ、心拡大、心エコー上 EF41% がみられ、うっ血性心不全と診断した。24 時間後に死亡した。病理解剖にて、間質性肺炎、心筋障害を認めた。ただし、アポトーシス、アミロイド沈着は認めなかった。</p>

結論	CINCA 症候群重症例では、アナキンラ (0.8 - 1.6 mg/kg/日) では炎症のコントロールは困難で、エタネルセプト (0.8 mg/kg/週) も無効。トシリズマブは、発熱、CRP、SAA に対しては有効であったが、他の臨床所見には無効であった。またトシリズマブ開始後 2 か月時、間質性肺炎、うっ血心不全で死亡した。
----	--

コメント	著者の1人HMがRegeneron社より相談料をもらっている。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes
著者名	Sibley, C. H., Plass, N., Snow, J., Wiggs, E. A., Brewer, C. C., King, K. A., Zalewski, C., Kim, H. J., Bishop, R., Hill, S., Paul, S. M., Kicker, P., Phillips, Z., Dolan, J. G., Widemann, B., Jayaprakash, N., Pucino, F., Stone, D. L., Chapelle, D., Snyder, C., Butman, J. A., Wesley, R., Goldbach-Mansky, R.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Rheum;64;2375-86
日本語タイトル	アナキンラ治療をうけた NOMID 患者における持続的治療効果及び臓器障害予防効果

目的	NOMID 患者に対して臨床症状、臨床検査を評価し、長期的なアナキンラ治療の有効性及び安全性を検討する。
研究デザイン	観察研究、コホート研究
セッティング	アメリカ、2003-2010 年に患者登録 (NCTC00069329)

対象者 (P)	NIH で少なくとも 36 か月アナキンラ治療した 26 名の NOMID 患者。このうち 20 名は 60 か月治療した。アナキンラ治療は 1-5 mg/kg/日投与された。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	<p>Primary outcome</p> <p>Secondary outcome</p> <p>臨床症状アウトカムとして、日記形式の症状スコア、C-HAQ、痛みおよび全体評価に対する VAS (患者もしくは親 + 主治医) を NIH 受診時におこなった。</p> <p>臨床検査データアウトカムとして、ESR、CRP、SAA を NIH 受診時に測定した。全身炎症寛解は CRP 正常値と定義した (CRP &lt; 0.5 mg/dl)。</p> <p>臓器特異的アウトカム ガドリニウム造影、FLAIR・FIESTA による頭部 MRI。</p> <p>CNS 炎症寛解は髄液細胞数 &lt; 5/μl 且つ頭部 MRI で脳髄膜の増強なし。</p> <p>眼炎症寛解は、臨床的に眼炎症なし。</p> <p>内耳 MRI で増強陽性ありにて内耳炎症あり。</p> <p>その他の評価項目として、ステロイド投与量、安全性。有害事象において、アナキンラ投与量 &gt; 2.5 mg/kg, 2.5 mg/kg で比較した。アナキンラの薬物動態も行った。</p>

## 結果

26人中、*NLRP3*変異は21人に認めた。髄液検査を24人に対して行い、21/24に髄液圧上昇、19/24に無菌性髄膜炎を認めた。全員、いずれかの時期に無菌性髄膜炎を指摘されていた。16/26に低身長(3パーセントイル未満)、15/26に低体重(3パーセントイル未満)を認めた。

アナキンラ治療後、日記形式による症状スコア、親および主治医VAS、C-HAQはいずれも改善して、経時的にも安定していた。炎症マーカー(CRP、ESR、SAA)も安定し改善していた。全身炎症寛解は全員で達成できたが、再燃は感染、ストレスでしばしば誘発された。それぞれ全身炎症寛解率は、12か月46%、24か月58%、36か月65%、60か月65%であった。

3パーセントイル未満の低身長患者は36ヶ月時から60ヶ月時にかけてがもっとも有意なパーセントイル増加をしめた。体重についても同様の結果を認めた。16人の副腎皮質ステロイド内服中の患者では、有意にその投与量を減量できた。アナキンラ投与量に関して、患者延べ暴露期間は低容量群(2.5 mg/kg)、高容量群(>2.5 mg/kg)でそれぞれ69.21 patient-years, 78.89 patient-yearsであった。

**中枢神経アウトカム** ベースラインにて18/24、器質的障害、認知能障害を認めた。中枢神経系活動炎症項目、髄液細胞数、髄液圧上昇はいずれも36、60か月で有意に改善した。これらの指標は末梢血検査の炎症所見が正常でもしばしば観察された。11人の髄液細胞数上昇例で、7人はCRP正常、12人の髄液圧上昇例で4例はCRP正常であった。21人のベースラインにて髄液圧上昇例中、18人で36ヶ月、60か月ともに髄液圧低下を認めた。髄液蛋白濃度も有意にベースラインから低下した。36か月と60か月との比較では、髄液細胞数、髄液圧、蛋白の改善はみられなかった。髄液細胞数、髄液圧高値例の大部分では、アナキンラ投与量が増量されていた。36か月時点髄液細胞数増加症例の7/9、髄液圧増加症例の9/10は、60か月で改善した。アナキンラ治療により髄液圧が改善したが、13/26(36か月)、9/20(60か月)にアセトゾラミドの治療が必要であった。

MRIによる脳髄膜増強は、ベースラインにて10/21に認め、髄液細胞数より頻度は低かった。脳髄膜増強陽性患者はそれぞれ36、60か月で3/26、1/20と減少した。脳髄膜増強陽性患者は陰性患者に比べ、有意に髄液中アルブミン濃度が高値であった。知能検査の平均値に変化はなかった。

**聴力アウトカム** 18/26に聴力低下あり。年齢と正の相関を示し、高周波数音により顕著に観察された。30%に聴力の改善がみられ、その他の大部分は聴力の悪化の進行が停止した。36か月時に聴力低下が観察された耳の9/44では、ベースラインに聴力低下がありかつ最初の治療3年間に進行した。聴力低下例では、36か月間でより高値のCRPを示した。MRI上の内耳増強は、ベースラインで22/25認められ36、60か月でそれぞれ14/25、10/19に認められた。MRI上の平均内耳増強スコアは有意に改善していた。平均内耳増強スコアは難聴の程度と相関し、難聴を予測する指標になっていた。20か月未満の4症例ではベースラインで内耳増

	<p>強を認めたが、最終経過観察で全員難聴を認めず、3/4 は内耳増強を認めなかった。</p> <p><b>視力アウトカム</b> ベースラインにて 8/26 に視力低下、3 患者の 5 眼が失明していた。結膜炎 (25/26), 前部ブドウ膜炎 (11/26), 後部ブドウ膜炎 (2/26), 乳頭浮腫 (22/26) を認めた。結膜炎および乳頭浮腫についての日記形式症状スコアは、36 か月で有意に改善した。乳頭浮腫は 36 か月で 24/26, 60 か月で 19/20 で消失した。ブドウ膜炎は全例で消失した。大部分の患者で視力、視野は改善したか、もしくは悪化しなかった。1 人で視力、2 人で視野の悪化を眼炎症がない状態で認めた。いずれもベースラインで視神経萎縮が強く、視神経萎縮が持続する視機能悪化の指標となる可能性を示した。視野の低下は、optical coherence tomography (OCT) で視神経線維の厚さの減少と関連していた。20 か月未満で治療開始した患者では OCT で視神経線維の厚みは維持されていた。</p> <p><b>骨アウトカム</b> 骨過形成は 10/26、ベースラインで認めた。アナキンラ治療にかかわらず、有意に骨過形成は進行した。アナキンラ治療中に、新しい骨の骨過形成は認めなかった。</p> <p><i>NLRP3</i> 変異陰性例 5 例中 4 例がモザイクと判明した。変異陰性例と陽性例では臨床的に有意な差を認めなかった。</p> <p>アナキンラ必要量は、2 - 5 mg/kg であった。4/20 が最大投与可能量を必要とした。患者延べ暴露 148.1 年の観察期間にて、容量制限する毒性は認めなかった。しかし、ウイルス性上気道感染症、胃腸炎、中耳炎、尿路感染症をしばしば認めた。感染率は、アナキンラ容量 2.5 mg/kg と &gt;2.5 で差を認めなかった。5 回のウイルス性肺炎を 2.5 mg/kg &lt; 群で認めた。注射部位反応は頻回に認めた。悪性新生物は認めず。投与中止した症例は認めなかった。6 つの重症有害事象がアナキンラとの関連が推定された。2 例の創傷感染症、1 例のマクロファージ活性化症候群、外傷後前房蓄膿、めまい、胃腸炎を認めた。</p>
--	--

結論	アナキンラは NOMID の治療において、投与量の調整により、5 年間持続する有効性を示した。中枢神経系、聴力、視機能の障害の進行は予防可能であるが、骨過形成は予防不可であった。全体として、アナキンラの忍容性は優れていた。
コメント	Corresponding author の RGM は、Regeneron 社、Novartis 社、Sobi 社より研究資金をもらっていた。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	The clinical course of a child with CINCA/NOMID syndrome improved during and after treatment with thalidomide
著者名	Kallinich, HM Hoffman, J Roth, R Keitzer
雑誌名; 巻: 頁	Scand J Rheumatol 2005;34:246-249
日本語タイトル	サリドマイド治療中・治療後を通じて改善がみられた、CINCA/NOMID 患児の臨床経過

目的	複数の薬剤治療に抵抗性の CINCA 症候群患者に対するサリドマイド投与の効果と安全性を評価すること
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	ドイツ。2004 年の報告。

対象者 (P)	CINCA 症候群の 17 歳女性。CIAS1 の 9 つあるエクソンには、変異は同定されず。ステロイド、メソトレキサート、アザチオプリン、コルヒチン、シクロスポリン A、IVIg、トリアムシノロン等の治療に抵抗性。エタネルセプト治療には反応するも再燃。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	サリドマイド (6 mg/kg/day) をエタネルセプトに加えて投与。プラセボなし、コントロールなし。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	投与により、症状は劇的に改善した。松葉杖なしで独歩可能となり、体重増加が得られた。投与最初の 1 週は疲労感の訴えあり。NSAIDs は痛みのコントロールに必要だった。症状はコントロールできたが、白血球高値・貧血・CRP 高値は続いた。 サリドマイド追加 14 か月後にエタネルセプトを中止したが症状悪化は見られず。サリドマイド開始 23 か月後に倦怠感のため投与を中止したが、中止 6 か月後も症状の再燃は見られなかった。

結論	CINCA 症候群患者に対しアナキンラが有効であることは知られているが、その毎日の注射・副作用の可能性・長期使用での効果減弱の可能性・価格の問題を考えると、サリドマイドは CINCA 症候群治療における選択肢の 1 つになりうる。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル	Successful Management of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome With Canakinumab in Infancy
著者名	Maria Kanariou, MD, PhD, <sup>a</sup> Sofia Tantou, MD, Ioanna Varela, MSc, Maria Raptaki, MD, Chrissa Petropoulou, MD, PhD, Ioannis Nikas, MD, PhD, and Manthoula Valari, MD, PhD
雑誌名 ; 巻 : 頁	PEDIATRICS 2014 Nov;134(5):e1468-73
日本語タイトル	CAPS 乳児例に対するカナキヌマブによる効果的な治療

目的	CAPS 乳児例に対しカナキヌマブ投与を行った 1 例の治療効果や経過の報告
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	ギリシャ。2014 年の報告。

対象者 (P)	NOMID/CINCA 症候群の 2 歳 4 か月男児。生後 12 時間に蕁麻疹様皮疹で発症。NLRP3 遺伝子に T348M 変異が確認され、生後 70 日目に NOMID/CINCA と確定診断された。発熱、嘔吐、下痢、無菌性髄膜炎、頭蓋内出血、CRP 高値あり。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	生後 70 日目より、カナキヌマブ 4 mg/kg 投与 (8 週毎)。プラセボなし、コントロールなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	治療開始後は、白血球数、血清アミロイド A、CRP、IL-6 値は速やかに正常化した。頭部 MRI で悪化所見や新病変は見られなかった。臨床症状も改善し、発熱や発疹の再燃は見られていない。片麻痺やけいれんは残存し、理学療法や抗痙攣薬治療は続けた。眼底所見は正常。生後 18 か月で歩行開始、生後 26 か月で言語発達あり。カナキヌマブ開始後は、新たな合併症の出現はなく、有害事象も認められなかった。

結論	NOMID/CINCA の乳児に対しカナキヌマブを投与を行った結果、臨床症状や合併症が改善し、満足な精神発達を認め、また副作用も認めなかった。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル	Neonatal treatment of CINCA syndrome
著者名	Yan Paccaud, Gerald Berthet, Annette Von Scheven-Gête, Bernard Vaudaux, Yvan Mivelaz, Michael Hofer and Matthias Roth-Kleiner
雑誌名 ; 巻 : 頁	Pediatric Rheumatology 2014, 12:52
日本語タイトル	CINCA 症候群の新生児に対する治療

目的	新生児に対する抗 IL-1 製剤投与例の報告
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	スイス。2014 年の報告。

対象者 (P)	<p>症例 1 在胎 33 週 6 日出生の CINCA 症候群の男児。在胎 30 週から羊水過多あり。生後数時間後より蕁麻疹様皮疹、発熱、CRP 上昇あり。日齢 10 に手指・手・膝関節炎あり。NLRP3 E567K ヘテロ変異あり。</p> <p>症例 2 在胎 34 週 4 日出生の CINCA 症候群の女児。生後 7 時間後から蕁麻疹様皮疹あり、CRP 上昇、無菌性髄膜炎あり。その後、手指・足関節炎、発熱あり。NLRP3 F566L ヘテロ変異あり。</p>
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	<p>症例 1 日齢 17 よりアナキンラ 2 mg/kg/day 皮下注開始し、7 mg/kg/day まで増量。その後 3 mg/kg/day に減量。</p> <p>症例 2 生後 5 週よりアナキンラ投与開始。症状消失・CRP 陰性化のために 20 mg/kg/day まで増量。生後 2 か月時にカナキヌマブ (8 mg/kg を 5-6 週毎に皮下注) に変更。</p>
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	<p>Primary outcome</p> <p>Secondary outcome</p>
結果	<p>症例 1 アナキンラ開始 3 日後には皮疹消失、CRP は正常化し、関節炎改善。関節炎所見を完全に陰性化させるのにアナキンラを 7 mg/kg/day まで増量した。治療開始 6 か月後には 3 mg/kg/day まで減量するも症状の再燃なし。12 か月の時点では両側の感音性難聴あり。眼科的異常はなし。合併症としては、治療開始 3 か月後に大腸菌による尿路感染症に罹患したが抗菌薬治療で軽快した。</p> <p>症例 2 アナキンラは症状消失・CRP 陰性化のために 20 mg/kg/day まで増量。生後 2 か月時にカナキヌマブ (8 mg/kg、5-6 週毎) に変更後は症状や炎症反応の再燃なし。明らかな副作用は認めず。20 か月時、神経発達、脳 MRI、聴力検査、眼科診察は正常。</p>

結論	CINCA 症候群において、抗 IL-1 製剤による治療を新生児期から開始し、大きな有害事象は認めなかった。不可逆的な臓器障害や生涯にわたる身体障害を防ぐため
----	---

	にも、抗 IL-1 治療は早期に始めるべきであることが示唆された。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル	Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome
著者名	F. Caroli, A. Pontillo, A. D'Osualdo, L. Travan, I. Ceccherini, S. Crovella, M. Alessio, A. Stabile, M. Gattorno, A. Tommasini, A. Martini and L. Lepore
雑誌名；巻：頁	Rheumatology 2007;46:473-478
日本語タイトル	イタリアにおける CINCA 症候群患者の臨床的・遺伝的特徴

目的	イタリアにおける CINCA 症候群患者 12 人の臨床像・遺伝的特徴を報告し、 <i>CIAS1</i> 変異の表現型や予後に対する影響を検討する
研究デザイン	観察研究
セッティング	イタリア小児科学会に所属する小児リウマチ施設にアンケートを配布し、CINCA 症候群患者を集めた。2006 年の報告。

対象者 (P)	12 人の血縁でないイタリア人 CINCA 症候群患者が、4 つの小児リウマチ施設からリクルートされた。うち 7 人にサンガー法で <i>CIAS1</i> exon3 のヘテロ変異が認められた。蕁麻疹様皮疹は新生児期から全員に認めた。乳頭浮腫、難聴、頭痛、発達遅滞などの神経症状は、10 人に認められた。関節症状も 11 人に認められた。これらの患者のうち、症状が重症で種々の治療 (NSAIDs・ステロイド・免疫抑制剤) に抵抗性であった 7 人にアナキンラが投与された。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ 皮下注 1 mg/kg/day プラセボなし。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	アナキンラ投与後、7 人全員に症状の劇的な改善が認められた。投与開始数日後には、発熱や発疹は消失し、関節痛や乳頭浮腫等の改善が見られた。赤沈・CRP の低下も確認された。7 人とも現在も投与中 (平均 12 ± 4 か月) だが、病勢は落ち着いている。

結論	<i>CIAS1</i> 変異の有無にかかわらず、CINCA 症候群患者に対して、アナキンラ治療は効果的である。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル	Long-Term Efficacy of the Interleukin-1 Receptor Antagonist Anakinra in Ten Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease/Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, Articular Syndrome
著者名	Benedicte Neven, Isabelle Marvillet, Celine Terrada, Alice Ferster, Nathalie Boddaert, Vincent Couloignier, Graziella Pinto, Anne Pagnier, Christine Bodemer, Bahram Bodaghi, Marc Tardieu, Anne Marie Prieur, and Pierre Quartier
雑誌名 ; 巻 : 頁	ARTHRITIS & RHEUMATISM 2010 Jan;62(1):258-67
日本語タイトル	NOMID/CINCA 症候群患者 10 人に対する、インターロイキン 1 受容体拮抗薬アナキンラの長期的な効果

目的	NOMID/CINCA 症候群患者に対するアナキンラ投与の長期的な効果と安全性を評価すること
研究デザイン	多施設後方視的観察研究
セッティング	フランスの 2 施設において、2007 年以前にアナキンラ投与を開始された NOMID 患者の診療録を、2009 年 1 月時点で後方視的に分析した。

対象者 (P)	NOMID 患者 10 人。うち 9 人は <i>CIAS1</i> ヘテロ変異あり。アナキンラ開始時の年齢は 3 か月から 20 歳 (若い 2 人は生後 3 か月・4 か月、それ以外の 8 人は 6-20 歳)。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ皮下注を、1 mg/kg/day で開始した。経過に応じて増量し、投与量はより年齢の高い 8 人では 1-3 mg/kg/day、より低年齢の 2 人では 6-10 mg/kg/day であった。コントロールなし、プラセボなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	26-42 か月のフォローアップ。 発疹・発熱・関節痛などの症状は速やかに効果が見られた。生後 3 か月・4 か月で治療を開始した 2 人の若年患者では、症状のコントロールにそれぞれ 6・10 mg/kg/day までの増量が必要であった。CRP 等の炎症マーカーも、投与量の調節により陰性化した。頭痛・乳頭浮腫等の神経症状は、投与量調節により改善が見られたが、髄液所見は正常化した症例から不変の症例まで見られた。聴力については軽度改善が見られた患者もいたが、多くの症例では難聴の改善は見られなかった。中枢神経症状や難聴は、特に診断・治療が遅れた患者において残存した。成長については全ての患者で身長・BMI の改善が見られた。アミロイドーシスは、治療開始時にすでに存在した患者では残存したが、新規発症はなかった。過形成性関節症に対する効果は認められなかった。 有害事象は軽度の注射部位の反応のみであり、重症の感染症は認められなかった。

結論	NOMID/CINCA 症候群に対するアナキンラ治療は、長期的に見ても効果がある。ただし、不可逆的症状が出現する前に治療が始められるべきであり、また特に若年患者においては投与量の調節が必要である。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル	Efficacy and Safety of Anakinra Therapy in Pediatric and Adult Patients With the Autoinflammatory Muckle-Wells Syndrome
著者名	Jasmin B. Kummerle-Deschner, Pascal N. Tyrrell, Ina Koetter, Helmut Wittkowski, Anja Bialkowski, Nicolai Tzaribachev, Peter Lohse, Assen Koitchev, Christoph Deuter, Dirk Foell, and Susanne M. Benseler
雑誌名 ; 巻 : 頁	ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2011 Mar;63(3):840-9
日本語タイトル	マックルウェルズ症候群の小児・成人患者に対するアナキンラ治療の効果と安全性

目的	マックルウェルズ症候群の小児・成人患者に対するアナキンラ治療の短期的・長期的有効性と安全性について評価すること
研究デザイン	観察研究
セッティング	ドイツの単施設での観察研究。2004年から2007年に実施。

対象者 (P)	臨床症状から MWS と診断され、 <i>NLRP3</i> exon3 に変異が確認された MWS 患者 21 人。すべて白人、4 家系。このうち重症の疾患活動性を認めた 12 人にアナキンラが投与された。5 人が 18 歳以下、7 人は成人。変異は E311K が 7 例、T348M が 3 例、V198M が 2 例。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ皮下注 1 日 1 回。投与量は、1-2 mg/kg/day (体重 40 kg 未満) もしくは 100 mg/day (体重 40 kg 以上) とし、疾患活動性が残る小児に対しては、段階的に 8 mg/kg/day まで増量とした。プラセボなし、コントロールなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	聴力検査、眼科所見、脳 MRI 活動性評価 (DAS for MWS, VAS) 炎症検査値 (CRP, ESR, SAA)
結果	アナキンラ投与開始後、中央値 11 か月 (5-14 か月) の観察。 投与開始 2 週間の時点で、全ての患者において良好な反応 (臓器症状・疾患活動性を反映する DAS for MWS < 10) を認めた。2 週間の時点での他の評価として、患者状態のスコアリングスコア、炎症マーカーについても改善がみられた。 長期の効果としては、最終観察期間の診察においても 11 人の患者では DAS for MWS < 10 が維持できており、炎症マーカーもほとんどの患者で正常であった。8 mg/kg/day まで増量が必要だった 2 人は、いずれも V198M 変異であった。感音性難聴が 10 人で見られたが、2 人で改善を認めた。 安全性に関して、注射部位の局所反応が 5 人、軽症の感染症が 5 人、過活動性と体重増加がそれぞれ 4 人で認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。

結論	アナキンラは、症状の強い MWS の治療として、安全でかつ有効と考えられる。
----	--

コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル 著者名	Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens Jasmin B Kuemmerle-Deschner, Helmut Wittkowski, Pascal N Tyrrell, Ina Koetter, Peter Lohse, Katharina Ummerhofer, Fabian Reess, Sandra Hansmann, Assen Koitschev, Christoph Deuter, Anja Bialkowski, Dirk Foell and Susanne M Benseler
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Research & Therapy 2013, 15:R64
日本語タイトル	マックルウェルズ症候群の治療 : 2 つの抗 IL-1 薬の評価

目的	マックルウェルズ症候群の治療として、アナキンラとカナキヌマブの 2 つの抗 IL-1 療法の有効性と安全性を評価すること
研究デザイン	前方視的観察研究
セッティング	2004 年から 2008 年、ドイツの単施設。

対象者 (P)	臨床症状から MWS と診断され、 <i>NLRP3</i> exon3 に変異が確認された MWS 患者 21 人。すべて白人、4 家系。アナキンラ投与群は 12 人で、成人 7 人・小児 5 人。カナキヌマブ投与群は 14 人で、成人 8 人・小児 6 人。アナキンラ投与群のうち、途中でカナキヌマブ投与にスイッチされたのは 10 人で、成人 5 人・小児 5 人。このうち、小児 3 人は二次無効のための変更、小児 2 人と成人 5 人は個人的な選択により変更。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ皮下注。投与量は、1-2 mg/kg/day (体重 40 kg 未満) もしくは 100 mg/day (体重 40 kg 以上) で 1 日 1 回とし、疾患活動性が残る小児に対しては、段階的に 8 mg/kg/day まで増量とした。 カナキヌマブ皮下注。投与量は、2 mg/kg (体重 40 kg 未満) もしくは 150 mg (体重 40 kg 以上) で 8 週毎。8 日目までに寛解に達しない患者は、5 mg/kg 経静脈投与。効果が乏しい場合や患者が希望した場合は、異なる抗 IL-1 薬に変更してもよい。アナキンラ治療を中止する場合は、疾患の再燃を待たないといけない。カナキヌマブ開始までの最大の待ち時間は、14 日以内に行っている。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	活動性評価 (DAS for MWS、VAS) 炎症検査値 (WBC、HGB、PLT、CRP、ESR、SAA) 寛解 (DAS for MWS 5 以下かつ CRP、SAA 正常値) 率
結果	疾患活動性を示す MWS-DAS 平均値は、アナキンラ群では治療前が 13、治療 2 週後は 3、最終診察時は 4 と低下が確認でき、カナキヌマブ群でも治療前が 6、治療 2 週後は 3、最終診察時は 2 と低下が見られた。炎症マーカーは、治療に伴い両群で低下・陰性化が見られた。

	<p>治療開始 2 週間後・最終診察時において寛解が得られていたのは、アナキンラ群でそれぞれ 67%・75%、カナキヌマブ群でそれぞれ 93%・93%であった。</p> <p>有害事象としては、アナキンラ群では重度のものはなく、軽症の局所反応・上気道炎・体重増加が見られた。カナキヌマブ群ではめまいが 1 例で見られたが、自然寛解した。軽症のものとしては上気道感染・一過性の頭痛が見られた。</p>
--	---

結論	<p>いずれの抗 IL-1 療法も、MWS の治療に際して有効であり、重篤な有害事象も認めなかった。またアナキンラによる治療が十分でない際に、カナキヌマブへの変更は有効な治療の選択肢となりうると考えられた。</p>
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル	Follow-Up and Quality of Life of Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Treated with Anakinra
著者名	Loredana Lepore, MD, Giulia Paloni, MD, Roberta Caorsi, MD, Maria Alessio, MD, Donato Rigante, MD, Nicola Ruperto, MD, Marco Cattalini, MD, Alberto Tommasini, MD, Francesco Zulian, MD, Alessandro Ventura, MD, Alberto Martini, MD, and Marco Gattorno, MD
雑誌名 ; 巻 : 頁	THE JOURNAL OF PEDIATRICS, 2010;157:310-5
日本語タイトル	アナキンラ治療を受けた CAPS 患者の長期経過観察と QOL 評価

目的	イタリアの CAPS 登録システムに登録された患者の、とくにクオリティオブライフ (QOL) と長期の抗 IL-1 薬の効果について評価すること
研究デザイン	前方視観察研究
セッティング	イタリア。2004 年以降に登録された CAPS 患者。2010 年の報告。

対象者 (P)	2004 年以降、イタリアの CAPS 登録システムに登録された CAPS 患者 20 人が対象。年齢の中央値 12.1 歳。CINCA 15 人、MWS 5 人。14 人が <i>CIAS1</i> ヘテロ変異あり。20 人中 14 人にアナキンラが投与された。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ皮下注連日。1 mg/kg/day より開始し、主治医の判断により増量する。プラセボなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	CHQ-PF50 による患者 QOL 評価 炎症検査値 (WBC、HGB、PLT、CRP、ESR、SAA)
結果	観察期間の中央値は 37.5 か月。アナキンラ投与を受けた全ての患者で、投与開始後数日以内に発疹・発熱・関節炎は消失し、以後再燃はなかった。炎症マーカーも正常化した。頭痛も治療開始後すぐに軽減し、最終観察時には消失していた。乳頭浮腫は 7 人中 3 人で寛解したが、残りは改善を認めるも残存した。発達遅滞は残存した。難聴は、わずかな改善が見られた 1 人を除いて、改善が見られなかった。骨の異形成は改善しなかった。軟骨芽細胞腫がみられた 1 人では改善が見られた。治療開始後に新たに乳頭浮腫や難聴を発症する患者はいなかった。 <i>NLRP3</i> 変異の有無による治療効果の差は認められなかった。CHQ-PF50 による患者 QOL は、治療前は健常人と比べて身体的にも心理社会的にも低値であったが、治療により両者とも、特に身体的な面においてより改善が見られた。アナキンラ投与をされなかった患者では、症状が遷延し、難聴の悪化が見られる患者も認めた。有害事象としては、局所の皮膚反応が 4 人、体重増加が 2 人、口腔内アフタが 1 人で見られたが、重症感染症は認められなかった。

結論	CINCA 症候群と MWS の小児患者に対する長期間のアナキンラ治療は、臨床症状の
----	--

	改善・維持に有効であり、また QOL の改善も認められた。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル	Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review
著者名	Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects
雑誌名 ; 巻 : 頁	Ann Rheum Dis;72:678-85
日本語タイトル	自己炎症性疾患の治療の現状 : Eurofever 登録及び文献レビューの結果

目的	自己炎症性疾患と診断された患者の臨床的な特徴と治療への反応性を明らかにすること
研究デザイン	Eurofever へ登録した患者の情報と、PRINTO による文献レビュー
セッティング	Eurofever へは 2011 年 9 月 1 日までに登録された患者、オランダ、イギリス、トルコ、イスラエル、スペイン、フランス、イタリア、スイス、サウジアラビア、ギリシャの 10 カ国。論文は 2012 年 2 月までに発行された英語論文のみ。

対象者 (P)	対象疾患は FMF, CAPS, TRAPS, MKD, PAPA, DIRA, NLRP-12 関連周期熱、PFAPA。Eurofever は臨床症状が利用可能だった 902 人。文献レビュー総数 175。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	治療ごとの有効性評価
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	完全寛解、部分寛解
結果	<p>CAPS では 94 人の患者情報があった。86 人が少なくとも 1 回、抗 IL-1 製剤を受けた。アナキンラが投与された 61 人のうち、39 人(64%)が完全寛解、21 人(34%)が部分寛解となった。まれな副作用として局所の皮膚反応とアナフィラキシー様反応があった。カナキマブは 39 人(75%)に完全寛解、13 人(25%)に部分寛解をもたらした。ステロイド、NSAIDs はそれぞれ 19/24, 25/36 の患者で有効だったが NSAIDs 単剤で完全寛解となったのは 2 例のみだった。8 人は NSAIDs + ステロイドで IL-1 阻害なしに満足な効果が得られた。</p> <p>35 人の患者の RCT では、カナキマブは有効だった。コホート研究では、109 人中 85 人(78%)で完全寛解、23 人で部分寛解をもたらした。さらに 141 人のうち 127 人(90%)で再燃がなく CRP 正常を維持できた。リロナセプトは 47 人の患者に有意な改善をもたらした。107 人の患者でのコホート研究でアナキンラは 84 人(79%)に完全寛解をもたらし、若い患者では難聴も改善した。しかし中枢神経症状や骨</p>

	変形が完全に抑制できないとする報告もあった。
--	------------------------

結論	Eurofever registry により患者の症状、治療反応性についてデータを収集した。生物学的製剤の有効性を確認するとともに、NSAIDs やステロイドなどの以前からの薬の効果も検証することができた。
コメント	PRINTO と Novartis から研究費が支給されている。Novartis はカナキヌマブを製造している。
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease.
著者名	Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Rheum;52:1283-6.
日本語タイトル	アナキンラによる IL-1 阻害は NOMID 患者の臨床症状を改善する

目的	NOMID に対するアナキンラの有効性
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	アメリカ、2005 年の報告。

対象者 (P)	NOMID 患者 2 名。NLRP3 のシークエンスは 1 例のみで行われ、変異を認めなかった。共通する症状として新生児期からの発熱、皮疹、リンパ節腫脹、肝脾腫、慢性髄膜炎があり、難聴も認めた。症例 2 は視力低下、進行性の関節病変も認めた。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ケースレポート
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	<p>症例 1</p> <p>14 歳男児。上記の症状のほかに運動失調、感情の不安定性を認めた。それまでの治療として NSAIDs, ステロイド, MTX, エタネルセプト、インフリキシマブを投与されたが症状の改善を認めていなかった。アナキンラ 1 mg/kg/day を開始したところ、発熱と皮疹は 1 週間以内に消失し、1 ヶ月後には会話や注意力、感情の安定性の改善を認め、9 ヶ月後には難聴、リンパ節腫脹、肝脾腫が治癒した。最終来院時で 24 か月治療を受け投与量は 1.5 mg/kg/day となっており、問題なく治療を受けることができおり、症状の再燃を認めない。</p> <p>症例 2</p> <p>17 歳女児。それまでの治療として NSAIDs, コルヒチン, クロロキン, ステロイド, MTX, エタネルセプト、インフリキシマブを投与されていた。アナキンラ 1.5 mg/kg/day を開始され骨痛と皮疹は 1 週間以内に消失し、目の炎症と頭痛は 1 か月以内に消失した。アナキンラ治療を 1.5 年間継続しており、発熱、皮疹、関節痛、頭痛、リンパ節腫脹、眼疾患、肝脾腫は再燃していない。MRI では白質軟化病変のサイズが 2 年前に比べて縮小していた。</p> <p>検査所見としては、ESR は 2 例とも正常化した。CRP は症例 1 でのみ測定され、治療開始後は低下したが正常範囲内には至らなかった。貧血は 2 症例とも持続していた。</p>

結論	アナキンラにより IL-1 を阻害する治療は、NOMID 患者の臨床症状を速やかにかつ継続的に改善した。
コメント	アナキンラを製造している Amgen から DJL はコンサルト料を得ており、corresponding author の AMS は Amgen 社の株を有している。
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel.
著者名	Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W.
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis Rheum;50:3738-9;
日本語タイトル	変異陰性 NOMID/CINCA 症候群患者へのアナキンラ治療: Hawkins らと Hoffman, Patel による報告へのコメント

目的	Hawkins らによる MWS へのアナキンラ治療の有効性の報告を受けて、 <i>NLRP3</i> 変異陰性の重症型の NOMID/CINCA 症候群へのアナキンラの治療経験のコメント
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	NOMID/CINCA はオランダより、FCAS はアメリカより、2004 年の報告

対象者 (P)	<i>NLRP3</i> 変異を有しない CINCA 症候群の 3 例。いずれも皮膚、関節、中枢神経症状あり。 FCAS 3 例は <i>NLRP3</i> 変異の有無については記載なし
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ 1 mg/kg の連日投与
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	CINCA 症候群の 3 例 (4 歳、8 歳、10 歳) はいずれも出生時から発熱、皮疹などの炎症所見を認め、NSAIDs やコルヒチンは無効、高用量 2 mg/kg/day のプレドニゾンで部分的に症状がコントロールできたが、クッシング症状、成長抑制、骨粗しょう症の副作用のため治療は継続できなかった。アナキンラ治療開始後 24 時間以内に 3 例とも解熱し、皮疹、関節の炎症が消失した。症例 3 はいったん頭痛が消失したが 8 週後に再出現し、髄液圧の上昇 (24 cm H <sub>2</sub> O) と軽度の細胞数増加 (38 cells/ $\mu$ l) を認めた。臨床症状の改善に伴って 3 例とも、CRP や赤沈が正常化した。白血球増加、血小板増加、ヘモグロビンも 3 例とも正常化した。 FCAS の 3 例については、Hal M. Hoffman (University of California, San Diego, USA) からの報告。寒冷暴露前にアナキンラを投与した FCAS 患者由来の血球からは寒冷刺激によるサイトカイン放出が見られなかった。さらにアナキンラを継続的に投与したところ、MWS や CINCA 患者と同様に臨床的な効果が認められた。

結論	MWS 以外にも NOMID/CINCA 症候群と FCAS 患者に対してもアナキンラ治療が有効であった。
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease.
著者名	Hawkins PN, Bybee A, Aganna E, McDermott MF.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Rheum;50:2708-9.
日本語タイトル	NOMID 孤発例のアナキンラ治療に対する反応

目的	NOMID 患者に対するアナキンラ治療の効果
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	イギリス、2004 年の報告

対象者 (P)	de novo の G571R ヘテロ変異を有する NOMID 患者。中枢神経、関節症状あり。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ 100 mg を連日投与
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	<p>32 歳女性。出生時から蕁麻疹様皮疹、結膜炎を認め高用量ステロイドで短期間治まる以外は持続していた。持続的な関節痛(足関節、膝、手関節、肘)を認め、NOMID に特徴的な前額突出、扁平鼻梁を認めた。聴力障害は幼児期から認め、最近 5 年間はまったく聞こえなかった。神経症状としては易刺激性や頭痛、乳頭浮腫、進行性の視野消失があった。血液検査では好中球増加、正球性貧血、急性期反応上昇をずっと認めた。プレドニゾロン 5 mg 隔日とアザチオプリン 50 mg で治療され十分な効果は得られていなかった。</p> <p><i>NLRP3</i> 遺伝子に両親には認めない G571R ヘテロ変異を認めた。アナキンラ開始直前の血液検査では WBC 29000/<math>\mu</math>l, Hb 10.1 g/dl, Plt 89.9x10<sup>4</sup>/<math>\mu</math>l, SAA 28.4 mg/dl, CRP 10.9 mg/dl だった。アナキンラ 100 mg 連日投与開始し、開始 24 時間以内に皮疹、結膜炎、関節痛は消失した。5 日以内に頭痛、倦怠感が消失した。1 か月後の血液検査では、WBC 10700/<math>\mu</math>l, Hb 12.4 g/dl, Plt 36.6x10<sup>4</sup>/<math>\mu</math>l で急性期反応も正常化した。難聴と視力障害に変化は認めなかった。</p>

結論	アナキンラ治療は、NOMID 患者の臨床症状を速やかにかつ継続的に改善した。難聴や他の障害を防ぐにはより早期から長期の治療が必要と推測される。
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age.
著者名	Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, Finetti M, Battagliese A, Martini G, Bibalo C, Martini A, Gattorno M.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Res Ther;15:R33.
日本語タイトル	CAPS 患者へのカナキヌマブ投与スケジュールは患者の年齢よりも表現型で決まる

目的	CAPS 患者に対する年齢、表現型に応じた最適なカナキヌマブの投与スケジュールを同定すること
研究デザイン	オープンラベル、phase III
セッティング	イタリア国内の 5 施設、2013 年の報告

対象者 (P)	CINCA 7 人、MWS/CINCA 2 人、MWS 4 人、合計 13 人。うち、12 人は CACZ885D2306 trial に参加していた。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	カナキヌマブを臨床症状に応じて調節しながら、1 年間投与
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 1 年後のカナキヌマブの投与量、投与頻度 Secondary outcome アナキンラ投与後とカナキヌマブ投与後で、同一患者での症状の比較
結果	<p>開始時の投与量は、MWS 3 例、MWS/CINCA 1 例、CINCA 3 例ではカナキヌマブ 2 mg/kg (or 150 mg) を 8 week ごとに投与されていた。MWS/CINCA 1 例、CINCA 4 例では 4 mg/kg (or 300 mg) を 8 week ごとに投与されていた。MWS 1 例は 2 mg/kg 8week ごとで開始された。開始時の治療反応性は、MWS or MWS/CINCA のうち、4 例は完全寛解 (症状が 4 段階で 0 または 1 かつ炎症反応が正常)、2 例が部分寛解 (症状が 0 または 1 かつ炎症反応が高値) だった。CINCA の 7 例のうち、1 例が完全寛解、5 例が部分寛解、1 例が non-responder だった。</p> <p>MWS or MWS/CINCA の 6 例では、3 例は投与方法の変更が必要なかった。2 例は少なくとも 1 回の変更があった。1 例は 10 週ごとの投与へ変更となり、その後 on demand での投与となった。投与量は大部分が 2.5 mg/kg 以下で、1 例が 3.7 mg/kg だった。CINCA の 7 例中 6 例が変更を必要とした。3 例では投与頻度の増加が 1 回必要だった。2 例では 3 回の頻度の変更があり、4 週ごととなった。1 例では 6 週ごとへ投与頻度を変更しても症状が持続し、副作用と思われるめまいを認めたため、カナキヌマブ投与が中止となり、その後アナキンラ 2 mg/kg/day に変更され、完全寛解となった。</p> <p>CINCA 患者が MWS/CINCA + MWS の患者に比べ、より高頻度、かつ高用量 (3.7 mg/kg</p>

	<p>vs 2.1 mg/kg)を必要とした。12 か月の観察期間中、オージオグラムや眼科診察での変化は見られなかった。</p> <p>アナキンラ投与中は6例が完全寛解、6例が部分寛解だった。カナキヌマブで部分寛解となった5例はいずれも、アナキンラ投与中も部分寛解だった。</p>
--	--

結論	カナキヌマブ投与で疾患活動性を持続的に抑えることができ、年齢よりも臨床的な表現型が薬剤投与スケジュールに重要であると示された。
コメント	FZ, AM 他多数、カナキヌマブを製造しているノバルティス社のCOIあり。
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study
著者名	Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Res Ther;13:R202
日本語タイトル	カナキヌマブ治療を受けた CAPS 患者における持続的な症状の緩和と生活の質の改善 : 二重盲検プラセボ対照無作為薬剤中止試験の結果

目的	CAPS 患者に対してカナキヌマブを投与した際の症状と健康関連の生活の質の評価
研究デザイン	二重盲検、プラセボ対照、無作為薬剤中止試験
セッティング	多施設共同試験、11 施設、フランス、ドイツ、インド、イギリス、アメリカ

対象者 (P)	<i>NLRP3</i> 変異を有する患者で、4 歳以上 75 歳未満体重が 15kg から 100kg 未満のもの
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	カナキヌマブ投与を行う。3 つのパートに分かれる。1) オープンラベルでカナキヌマブ 1 回投与。8 週間観察。2) 二重盲検、薬剤中止試験、24 週間。無作為に、実薬、プラセボに分け、24 週間もしくは再燃のいずれかにて終了。3) カナキヌマブを 8 週間おきに、最低 16 週間投与。トータル 48 週間。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 全期間にわたって主治医および患者が疾患活動性を 5 段階で評価する。完全寛解とは主治医の疾患活動性評価が 0 または 1 がかつ CRP や SAA が正常範囲のものと定義した。 Secondary outcome 生活の質を治療開始前および一定の時点で評価する。使った指標は FACIT-F, SF-36 (身体的・精神的), HAQ, CHQ-PF28(17 歳未満の小児)。
結果	35 名の CAPS 患者を対象とし。治療前のベースラインにおいて、主治医が評価した全体的な疾患活動性は 2/35(5.7%) で 0 または 1 だった。患者評価でも 10/31(32%)のみが 0 または 1 だった。治療開始後、34/35(97%)がパート 1 で完全寛解に達した。そのうち 31 名がパート 2 に進んだ。パート 2 で実薬群では 15/15 で寛解を維持しプラセボ群では 13/16(81%)が再燃した。パート 3 まで進んだ患者中、30/31(97%)が疾患活動性 0 か 1 の状態だった。 パート 1 の day8 で主治医が評価した全体的な疾患活動性は 31/35(89%)で 0 または 1 だった。患者評価でも 27/33(82%)で 0 または 1 だった。Day8 での CAPS に関連した個々の症状の主治医評価において、関節痛、筋痛、頭痛、皮疹が 90%以上

	<p>の患者で 0 または 1 であり結膜炎と疲労感は 80%以上の患者で 0 または 1 だった。患者による評価でも、80%以上の患者が day8 において 0 または 1 と評価した。いずれの項目においても効果はパート 1 の期間中維持された。</p> <p>パート 2 ではカナキマブ群では主治医、患者評価とも疾患活動性は低下したまま維持された。一方プラセボ群では治療反応性が失われ、主治医による疾患活動性が 0 または 1 と評価されたのは 4/16(25%)となり、個々の項目で 0 または 1 となった割合は倦怠感(25%)、結膜炎(50%)、皮疹(50%)、頭痛(63%)、関節痛(69%)、筋痛(69%)だった。</p> <p>パート 3 に入るとプラセボ群の患者も寛解に入り、個々の項目の活動性は 85%以上の患者で 0 または 1 となり、全体的な疾患活動性はすべての患者で 0 または 1 となった。パート 3 終了時には主治医評価で疾患活動性が 0 または 1 の患者は 30/31(97%)で、患者評価では 26/31(87%)だった。</p> <p>治療前の FACIT-F は 27.4 だったがパート 1 終了時には 40.6 と有意に上昇し、パート 3 終了時には 39.5 でカナキマブ投与後の値はアメリカ人の平均値 43.6 に近づいた。同様に SF-36(身体的)も治療前の 41.0 からパート 1 終了時には 51.0 と上昇し、パート 3 終了時には 48.5 であり、アメリカ人の平均値 50 とほぼ同じ値だった。SF-36(精神的)は治療前に 43.1 だったがパート 1 終了時には 47.3 と有意に上昇し、パート 3 終了時には 48.9 でアメリカ人の平均値 50 に近づいた。HAQ 値は治療前の 0.41 からパート 1 終了時には 0.17 まで低下し、パート 3 終了時には 0.27 と機能障害の低下を示唆した。</p> <p>17 歳未満の小児 5 人は CHQ-PF28 で評価した。治療前は 43.4 とアメリカ人の平均値 50 より低かった。パート 1 終了時には 53.4 となり、パート 1 終了時には 50.1 となった。</p>
--	--

結論	カナキマブ 8 週おきの投与は CAPS 患者に素早く持続的な症状の寛解をもたらした、これに伴って生活の質も改善した。
コメント	カナキマブを製造しているノバルティス社がスポンサー。HJL, PNH 他多数、ノバルティス社の COI あり。
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes.
著者名	Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jiménez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, Widmer A, Preiss R, Lachmann HJ.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Ann Rheum Dis;70:2095-102
日本語タイトル	様々な重症度の CAPS 患者に 2 年間、オープンラベルで多施設にて第 3 相試験としてカナキヌマブを投与した際の安全性と有効性の評価

目的	FCAS, MWS, CINCA と様々な重症度の CAPS 患者に対して、2 年間という長期間カナキヌマブを投与した時の安全性と有効性を評価すること
研究デザイン	オープンラベル、phase III
セッティング	多施設共同試験、12 施設、ドイツ、フランス、アメリカ、イギリス、イタリア、トルコ、スペイン

対象者 (P)	3 歳以上の CAPS 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	カナキヌマブ投与を行う。初期量は 150 mg または 2 mg/kg(体重 40kg 以下の患者)を 8 週ごとに投与した。症状が残存する時は 600 mg または 8 mg/kg(40kg 以下)へ増量するか、投与頻度を増やした。観察期間は 2 年間。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 観察期間中の CAPS 症状への有効性 Secondary outcome 観察期間中の薬剤副反応(安全性)
結果	166 人の CAPS 患者がカナキヌマブ投与を受けた。うちわけは FCAS 30 人、MWS 103 人、CINCA 32 人だった。初めてカナキヌマブ投与を受けたのが 109 人で、前の研究からの継続が 57 人だった。151 人(91%)が 2 年間投与を終了した。脱落の理由は副作用が 3 名、同意の撤回が 5 名、不十分な治療効果が 3 名、追跡不能が 2 名、診断不適が 2 名だった。全体では 119 名の成人と 47 人の小児(18 歳未満)が含まれた。NLRP3 変異を有したのは 156 名(94%)だった。 初めてカナキヌマブ投与を受けた 109 名の患者では、85 名(78%)が完全寛解(疾患活動性が 5 段階評価で 0 または 1 かつ CRP/SAA が正常範囲内)に至り、他の 23 名では疾患活動性の低下または CRP/SAA の低下が見られた。再燃に関するデータは 141 名で解析可能であり、127 人は 8 週ごとの投与で再燃がなく、14 名(10%)で臨床症状の再燃が見られた。カナキヌマブを初めて投与された患者群では投与前の中央値は CRP 1.96mg/dl, SAA 356 µg/ml だったが、day8 には正常化した。継続

	<p>群では初めから正常範囲内だった。コホート全体で、CRP/SAA は観察期間中常に正常範囲内だった。</p> <p>研究開始時に 20 人(うち 4 人が CINCA )に神経障害が見られた。2 年後には 9 人(うち 1 人が CINCA)が正常化、2 人が改善し、1 人は新たに手根管症候群を発症した。観察開始時に 63 人でオーディオグラムの異常を認めたが、2 年間のカナキヌマブ投与後に 9 人が正常化、13 人で改善、29 人は不変で、12 人は追跡不能だった。4 人の CINCA 患者ではオーディオグラムの異常は改善しなかった。観察開始時に 22 人で見られた眼科的異常は 2 年後には、1 人で正常化、6 人で改善し 15 人は不変だった。4 人の腎アミロイドーシスを有する患者が含まれていた。うち 3 人はこの研究に参加する前のアナキンラ投与期間中に腎機能が改善しており、カナキヌマブ投与期間中もその状態が維持された。もう 1 人の腎アミロイドーシス患者はカナキヌマブ投与に反応せず腎障害が進行した。</p> <p>小児患者では成人より相対的に投与量が多く、CINCA 患者では他の重症度の患者より投与量が多かった。全体では 40 人(24%)で量や投与頻度が変更となった。36 人(22%)で増量となった。多くの患者では倍量となったが、5 人の成人(MWS 4, CINCA 1)では 600 mg へ、4 人の小児(MWS 2, CINCA 2)では 8 mg/kg へ増量となった。小児では 36.2%, CINCA では 46.9%が投与量や頻度の変更が必要となり、変更が必要となる患者の割合が大きかった。</p> <p>90%の患者が少なくとも 1 回副反応を経験した。ほとんどは一過性で、軽症から中等度だった。感染症は小児(75%) 成人(62%)と小児に頻度が高かった。重症な副反応も小児(13%) 成人(11%)で小児に頻度が高かった。小児例でのインフルエンザ気管支炎 1 例、扁桃炎 2 例、肺炎 1 例はカナキヌマブと無関係と推測された。虫垂炎とその後の膿瘍は、possibly related と推測された。成人での扁桃炎 1 例、肺炎 1 例、蜂窩織炎 1 例は無関係と推測された。頭痛の増悪 1 例と、妻の自然流産 1 例は possibly related と推測された。14 例で軽症から中等症の副反応で投与量の変更や中断が必要となり、2 例で重症な副反応が見られ、重症筋無力症の増悪が 1 例、多発関節炎の増悪が 1 例だった。</p> <p>副反応のために投与中止となったのは 3 例だった。1 例は重症のネフローゼ症候群、1 例は血清病、1 例は研究参加前から見られた多発性硬化症様の病変の悪化だった。</p>
--	--

結論	CAPS 患者に対するカナキヌマブ投与は速やかに完全寛解をもたらし、炎症が鎮静化された状態を 2 年間にわたって維持した。91%の患者が 2 年間の治療を完遂し、成人、小児とも投薬中断率は低かった。
コメント	カナキヌマブを製造している ノバルティス社がスポンサー。JBK-D, EH, PNH 他多数、ノバルティス社の COI あり。
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra
著者名	Mirault T, Launay D, Cuisset L, Hachulla E, Lambert M, Queyrel V, Quemeneur T, Morell-Dubois S, Hatron PY
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis Rheum;54:1697-700
日本語タイトル	アナキンラ治療を受けた MWS 患者の難聴の回復

目的	MWS 患者の難聴に対するアナキンラ治療の効果
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	フランス、2006 年の報告。

対象者 (P)	<i>NLRP3</i> E311K ヘテロ変異を有する MWS 患者 1 名
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ケースレポート
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	22 歳女性。8 歳時に右足第 1 指の関節炎と一過性の蕁麻疹様皮疹で発症。白血球増加と CRP 上昇を伴い、NSAIDs は有効だった。1 年後に高音域の聴力低下があった。12 歳時のオーディオグラムで両側性の感音性難聴を認め、その後悪化し、19 歳時に補聴器が必要となった。皮疹、結膜炎、関節痛、時に滑膜炎も伴う発作は 3、4 年ごとに生じ、NSAIDs で症状は軽減した。白血球増加と CRP 上昇は持続していた。 <i>NLRP3</i> の遺伝子検査が施行され、E311K 変異が同定され、22 歳時に CAPS の MWS と診断された。MWS の診断根拠として関節痛、関節炎、難聴があり、他の神経症状や髄膜炎は認めなかった。アナキンラ 100 mg1 日 1 回皮下注の治療が開始された。2 か月で白血球、CRP が正常化した。3 ヶ月後に患者は補聴器を必要としなくなった。オーディオグラムを再検すると、アナキンラ開始前は両側とも 50 dB 程度だったのが治療後は 10 dB 程度とほぼ正常化していた。アナキンラ投与中、皮疹、発熱、関節痛発作は認めなかった。アナキンラ 100 mg 隔日投与とすると CRP が上昇したので、連日投与としたら完全寛解となった。投与 18 カ月現在、CRP は正常で難聴の再燃もない。

結論	MWS に対するアナキンラ治療は炎症症状だけでなく難聴にも有効であると思われた。
コメント	特に COI なし

## 構造化抄録 Blau 病

英語タイトル	Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation
著者名	Milman, N., Andersen, C. B., Hansen, A., Van Overeem Hansen, T., Nielsen, F. C., Fledelius, H., Ahrens, P., Nielsen, O. H.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Apmis;114;912-9
日本語タイトル	de novo 変異 CARD15 変異による Blau 症候群一卵性双生児に対するインフリキシマブの有効性

目的	Blau 症候群に対するインフリキシマブの有効性
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	デンマーク。治療は 2001-2004 年に行われた。

対象者 (P)	1986 年出生の白人、一卵性双生児 2 名。NOD2 p.Arg334Trp ヘテロ変異を有する Blau 症候群患者。皮膚、関節、眼所見あり。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	インフリキシマブ (5 mg/kg、6 週間毎) をプレドニゾン、MTX 少量パルス療法に追加。プラセボ、コントロールなし。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	<p>双生児 A</p> <p>1 歳より間欠的な微熱と皮膚症状にて発症。抗結核薬無効であり、サルコイドーシスと診断され、2.1 歳時より、プレドニゾン内服 12.5 mg/day より開始したところ部分的に症状に効果が見られた。3.8 歳時にヒドロキシクロロキンを開始されて効果が認めなかった。6.7 歳時に発熱、皮疹の増悪、関節症状が認められ、プレドニゾン 15 mg/day に増量した。7 歳、MTX 10-12.5 mg/week 開始したところ、プレドニゾンを減量できた。9.8 歳、ブドウ膜炎発症した。シクロスポリンを 1 年間投与したが効果みられず、腎障害のため中止し、眼病変の悪化が進行した。15.3 歳、インフリキシマブ (5 mg/kg) 6 週間隔、を MTX17.5 mg/week, プレドニゾン 5 mg/day に併用したところ、完全寛解眼症状は改善した。その後 20 歳時に非炎症性の軽度の白内障が認められた以外は皮膚や関節に症状なく、成長発達の正常範囲内にある。</p> <p>双生児 B</p> <p>1.1 歳皮膚症状より発症。1.7 歳、皮膚生検で類上皮細胞肉芽腫あり、抗酸菌感染症と診断され、抗結核薬治療開始。無効。このころより関節症状あり。2.7 歳プレドニゾン内服開始、部分的に有効。3.8 歳ヒドロキシクロロキン治療開始したが効果を認めなかった。6.5 歳時に皮膚病変と関節炎の悪化に対し、プレドニ</p>

	<p>ゾロンを 15 mg/day にまで増量した。7 歳、MTX 10-12.5 mg/week 開始したところ、プレドニゾロンを減量できた。そのころよりブドウ膜炎発症。8.5 歳、ブドウ膜炎を発症し、その後間欠的な眼症状と関節炎の悪化が見られており、MTX 30 mg/week にまで増量した。18 歳、エタネルセプト 50 mg/週を MTX 20 mg/week, プレドニゾロン 5 mg/day に併用したが、感染症の反復のため 3 か月で中止した。18.7 歳、インフリキシマブ (5 mg/kg) 6 週間隔、を MTX17.5 mg/week, プレドニゾロン 5 mg/day に併用したところ、完全に症状を抑制できた。その後 20 歳の最終観察時点までに症状なく、成長発達も正常範囲内にあった。</p>
--	---

結論	<p>ケースレポート。Blau 症候群一卵性双生児にたいして、プレドニゾロン、MTX は部分的な効果が認められ、インフリキシマブ (5 mg/kg、6 週間隔) はプレドニゾロン、MTX に併用することにより、完全に症状を抑制できた。エタネルセプトは感染症で投与中止となった。</p>
コメント	<p>COI なし。</p>
構造化抄録作成者名	<p>西小森隆太、河合朋樹</p>

英語タイトル	Clinical and transcriptional response to the long-acting interleukin-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis
著者名	Simonini, G., Xu, Z., Caputo, R., De Libero, C., Pagnini, I., Pascual, V., Cimaz, R.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis and Rheumatism;65;513-8
日本語タイトル	Blau 症候群関連ブドウ膜炎に対するカナキヌマブの臨床的、発現解析的な効果

目的	Blau 症候群の重症、治療抵抗性ブドウ膜炎に対するカナキヌマブの治療効果および治療経過中の遺伝子発現プロファイルを報告する。
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	イタリア、2013 年報告

対象者 (P)	Blau 症候群 ( <i>NOD2</i> p.Arg334Trp ヘテロ変異) 患者。多種類の免疫抑制剤に対して抵抗性のブドウ膜炎を有する。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ケースレポート
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	<p>4 歳時に診断された Blau 症候群 (皮疹、関節炎、ブドウ膜炎あり)。眼病変は点眼薬、ステロイド全身投与で当初コントロールされていたが、年々、視力障害が進行しコントロール不能になった。一方、関節及び皮膚所見は次第に軽快した。5 歳時、両側性全ブドウ膜炎に進展し、MTX で治療したがコントロールできず、ステロイド局所注射、メチルプレドニゾロンパルス療法にも関わらず、病状は進行した。10 歳時、インフリキシマブ (5-10 mg/kg 4-6 週間隔) 開始。当初有効であったが、1 年後にはぶどう膜炎が悪化し、12 歳時、インフリキシマブからアダリムマブ (24 mg/m<sup>2</sup>, 2 週間隔) に変更。MTX の増量 (15 mg/m<sup>2</sup>/week) も行った。しかし眼病変の活動性は続き、MMF、アバタセプトを順次使用したが無効であった。16 歳時には疾患の炎症を抑制するためにステロイドパルス療法 3 回/月を要する状態であった。治療効果を期待して、カナキヌマブ (2 mg/kg/4 週) の治療を行った。その後 6 か月間、眼病変の再燃を認めず、副腎皮質ステロイドパルス療法が不要であった。カナキヌマブによる副作用は認めず、治療中の診察所見、検査所見も正常であった。</p> <p>患者カナキヌマブ治療前の末梢血発現解析を行ったところ、正常人と比べ、1993 の遺伝子転写物の発現の変化がみられた。これらは、カナキヌマブ投与で正常化した。また発現増加している遺伝子の中では、自然免疫系関連遺伝子の発現が増</p>

	強していた。また IL-1 もしくは IL-6 の関連が報告されている sJIA 患者と比較してみると、大部分が Blau 症候群患者と重複していた。
--	---

結論	Blau 症候群の病態として IL-1 の関与が示唆された。他の治療が無効な場合、抗 IL-1 抗体のカナキヌマブが有効である可能性がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes
著者名	Rose, C. D., Pans, S., Casteels, I., Anton, J., Bader-Meunier, B., Brissaud, P., Cimaz, R., Espada, G., Fernandez-Martin, J., Hachulla, E., Harjacek, M., Khubchandani, R., Mackensen, F., Merino, R., Naranjo, A., Oliveira-Knupp, S., Pajot, C., Russo, R., Thomee, C., Vastert, S., Wulfraat, N., Arostegui, J. I., Foley, K. P., Bertin, J., Wouters, C. H.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Rheumatology (Oxford);54;1008-16
日本語タイトル	Blau 症候群:臨床的、放射線学的及び ADL 評価についての多施設共同研究の横断的データ

目的	Blau 症候群に対する国際多施設共同前向き研究における関節、ADL、眼所見のベースラインデータを報告する。
研究デザイン	Blau 症候群の関節所見、ADL、眼所見、治療歴、放射線学的データの 3 年間にわたる多施設観察研究。
セッティング	11 カ国 18 センター。Pediatric Granulomatous Arthritis International Registry および PREs, PRINTO, ACR の小児部門の研究者に参加が招待された。Corresponding author は Leuven 大学所属。

対象者 (P)	Blau 症候群で遺伝子変異が同定された患者 31 名。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	観察研究
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	3 ヶ月以上の治療期間の上で有効、無効を以下の病変ごとに評価 関節炎 (1 カ所以上の関節の腫脹がある場合は治療無効) 眼病変 (活動性の硝子体炎または活動性網膜炎がある場合は治療無効) その他病変
結果	患者 31 名、男性 12 名、女性 19 名。18 名小児、13 名成人、中央値 16.5 歳。中央値: 皮疹、1.1 歳; 関節、2 歳; 眼、4.4 歳。関節所見は 30/31 に認め、7 名少関節型、23 名多関節型。21/30、活動性関節炎あり、活動関節数中央値、2。81%が関節可動域制限あり、中央値 6。53%が関節変形あり、中央値 8。CHAQ もしくは HAQ による ADL 評価では、41%正常、31%軽度、17%中等度、11%重度障害。48%の患者で全体健康度において中等度から重度の障害があり、43%の患者に中等度から重度の痛みを認める。眼科的な評価においては、25/31 に眼所見を認め、24/25 が両側性であった。前部は全員、後部は 72%、中間部は 52%に見られた。36%に活動性前部ブドウ膜炎、64%に活動性硝子体炎、18%に活動性脈絡網膜炎、5%に活動性網膜血管症を認めた。その他、血管もしくは臓器合併症を 16/31 に認めた。

	<p>治療として、30/31 に全身投与薬が使われ、70% にステロイドに加え免疫抑制剤もしくは生物学的製剤が使用されていた。</p> <p>ステロイド全身投与は 18/31、MTX17/31、アダリムマブ 12/31、インフリキシマブ 4/31、カナキヌマブ 1/31、サリドマイド 1/31、MMF1/31 であった。</p> <p>関節のコントロール（有効、無効）はそれぞれ、ステロイド（2、16）、MTX（6、10）、アダリムマブ（3、8）、インフリキシマブ（2、2）、カナキヌマブ（1、0）、サリドマイド（0、1）、MMF（0、1）であった。</p> <p>眼所見のコントロール（有効、無効）はそれぞれ、ステロイド（1、14）、MTX（1、11）、アダリムマブ（1、10）、インフリキシマブ（1、3）、カナキヌマブ（0、1）、サリドマイド（0、1）、MMF（0、1）であった。</p>
--	---

結論	<p>Blau 症候群は重症の眼、関節病変を伴う。内臓合併症も頻度が高く、生命を脅かす可能性がある。骨変形は診断的な価値があり、NOD 2 の骨に対するこれまでの未報告の作用が存在するかもしれない。現在しられている治療に抵抗性であり、新規治療薬の開発が期待される。</p>
コメント	<p>現存の治療薬で完全な症状の抑制は難しいことが示唆された。</p> <p>有効の判定基準が厳しいため、一定の効果がある治療も無効と判定されている可能性がある。</p> <p>GSK（KPF）の研究者が入っている。GSK から CHW への研究費提供により行われた。</p>
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	A new category of autoinflammatory disease associated with NOD2 gene mutations
著者名	Yao, Q., Zhou, L., Cusumano, P., Bose, N., Piliang, M., Jayakar, B., Su, L. C., Shen, B.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis research & therapy;13;R148
日本語タイトル	NOD2 変異を伴う新しい自己炎症性疾患

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	疾患が Blau 症候群を対象にしていないので、省略する。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	CARD15 mutations in Blau syndrome
著者名	Miceli-Richard, C., Lesage, S., Rybojad, M., Prieur, A. M., Manouvrier-Hanu, S., Hafner, R., Chamailard, M., Zouali, H., Thomas, G., Hugot, J. P.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Nature Genetics;29;19-20
日本語タイトル	Blau 症候群における <i>CARD15</i> 遺伝子変異

目的	Blau 症候群の原因遺伝子探索
研究デザイン	Blau 症候群 4 家系で、候補遺伝子 <i>CARD15</i> の調査をおこなった
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	Blau 症候群の治療については、検討されていないので省略する。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Genetic linkage of familial granulomatous inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16
著者名	Tromp, G., Kuivaniemi, H., Raphael, S., Ala-Kokko, L., Christiano, A., Considine, E., Dhulipala, R., Hyland, J., Jokinen, A., Kivirikko, S., Korn, R., Madhatheri, S., McCarron, S., Pulkkinen, L., Punnett, H., Shimoya, K., Spotila, L., Tate, A., Williams, C. J.
雑誌名 ; 巻 : 頁	American Journal of Human Genetics;59; 1097-1107
日本語タイトル	遺伝子連鎖解析にて家族性肉芽腫性関節炎、皮疹、ブドウ膜炎は染色体16番にマップされた

目的	家族性肉芽腫性関節炎、皮疹、ブドウ膜炎の遺伝子連鎖解析
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	Blau 症候群の治療については、検討されていないので省略する。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis/blau syndrome: Its possible action and mechanism
著者名	Yasui, K., Yashiro, M., Tsuge, M., Manki, A., Takemoto, K., Yamamoto, M., Morishima, T.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis and Rheumatism;62; 250-257
日本語タイトル	サリドマイドは若年発症サルコイドーシス/Blau 症候群の症状を劇的に改善する : 効果と機序について

目的	病態の機序として NF- B が関与する Blau 症候群患者にたいして、サリドマイドの有効性を検討する。
研究デザイン	2 例のケーススタディ。多核巨細胞を用いた in vitro の検討あり。
セッティング	日本、岡山大学病院小児科。2008 年に行われた。

対象者 (P)	Blau 症候群重症 2 例 患者 1 16 歳女性、生後 6 ヶ月から認める、弛張熱、皮膚病変、関節炎、骨関節変形、副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン)、MTX、タクロリムス、インフリキシマブを試されるも CRP 陽性が続いている。3 歳から眼病変が出現し、ほぼ失明状態にある。 患者 2 8 歳男児、弛張熱と関節炎があり、9 ヶ月時に Blau 症候群と診断される。診断時からプレドニゾロン内服を開始され、その後 MTX 内服、シクロスポリン内服を追加されたが十分な効果は認めなかった。8 歳の時点で WBC 上昇、CRP 高値、赤沈の亢進が認められ、関節破壊が進行していた。さらに眼病変の発症が認めれていた。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	サリドマイド 2 mg/kg/日を既治療薬に追加投与。必要により増量。コントロールなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	炎症所見 WBC, CRP, 赤沈 関節病変 MMP-3, ACR Pedi 眼病変 眼科診察、視力検査 その他 身長
結果	Blau 症候群 (NOD2 p. Asn670Lys) でブドウ膜炎及び視神経乳頭炎による視力低下、CRP 持続陽性である症例に、ステロイド、タクロリムスに追加投与する形で、サリドマイド (2 mg/kg/日) 投与開始。CRP が初めて正常化し、視力改善が得られ、関節痛も軽快した。第 2 例 (NOD2 p. Cys495Tyr) は関節障害、CRP 持続陽性、視神経乳頭炎あり。ステロイドに追加投与する形でサリドマイド投与 (2 mg/kg/日)。

	<p>CRP が初めて正常化した。使用していたエタネルセプトをいったん中止したところ CRP が再上昇したので、エタネルセプト追加さらにサリドマイドを 3 mg/kg/日に増量した。サリドマイド導入前に-6.2SD の低身長を認めていたが、導入後の半年で 8cm の身長増加を認めた。さらに関節症状の改善を認めた。2 例において、サリドマイドは炎症所見の改善、視力低下の改善（症例 1）を認めた。有害事象とくに神経伝導速度への影響は認めなかった。</p> <p>また in vitro において患者単球からの多核巨細胞形成を検討したところ、サリドマイドは抑制した。</p>
--	--

結論	サリドマイド（2 mg/kg/日）は Blau 症候群に有効な治療法かもしれない。
コメント	2 例の Blau 症候群重症例での検討。介入試験であるが、primary endpoint 等の設定はなし。
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	Blau syndrome (familial granulomatous arthritis, iritis, and rash) in an African-American family
著者名	Cuesta, I. A., Moore, E. C., Rabah, R., Bawle, E. V.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Journal of Clinical Rheumatology; 6; 30-34
日本語タイトル	アフリカンアメリカンの Blau 症候群の 1 家系

目的	アフリカンアメリカン家系 Blau 症候群 1 家系 3 症例の臨床症状、合併症、治療反応性の記述。
研究デザイン	観察研究
セッティング	アメリカ、デトロイト。2000 年。

対象者 (P)	アフリカンアメリカン家系 Blau 症候群 3 名。 症例 1 6 歳のアフリカンアメリカン男児 4 歳から関節腫脹で初発 症例 2 症例 2 の弟。4 歳時に皮疹と関節症状を初発とした。 症例 3 症例 1、2 の父親。9 歳から関節腫脹を認め、14 歳時に皮膚病変、22 歳時に眼病変を認めており、左目は失明状態にある。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ケースレポート
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	症例 1 : ナプロキセン無効であり、プレドニゾロン内服(1 mg/kg/日)で皮膚、関節症状の改善を認めた。プレドニゾロン減量後(0.5 mg/kg/日)に眼病変を発症し、副腎皮質ステロイド点眼を追加した。プレドニゾロン減量に伴い関節症状が悪化し、MTX を開始したが、効果を認めず、スルファサラジン追加したがほぼ改善を認めなかった。エタネルセプトを追加したが反応見られず。トリアムシノロンアセトニドの関節注射は効果を認めた。現状はプレドニゾロン内服(0.25 mg/kg/日)、MTX 12.5 mg/m <sup>2</sup> , ナプロキセン 15 mg/kg/day, スルファサラジン 50 mg/kg/day にて疾患は低活動状態で維持されている。 症例 2 : 症例 1 の弟。4 歳から関節病変に対し、プレドニゾロン内服(0.6 mg/kg/日)し、さらに MTX 10 mg/m <sup>2</sup> /week、スルファサラジンを追加したがほぼ改善を認めなかった。エタネルセプトも無効であったが、トリアムシノロンアセトニドの関節注射は効果を認めた。5 歳時に眼病変を発症し、副腎皮質ステロイド点眼を投与したが、その後は点眼治療なしで眼病変はコントロールされている。 症例 3 : 症例 1 , 2 の父親。NSAID s で治療を受けたのみ。ほぼ無効。

結論	Blau 症候群に対して、NSAIDs、MTX、スルファサラジン、エタネルセプトはほぼ無効であった。ステロイド内服、ステロイド関節注射は関節病変に有効であった。症例 2 では眼病変に対しては副腎皮質ステロイド点眼が行われ、その後、眼病変はコントロールされている。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	Early onset sarcoidosis: Not a benign disease
著者名	Fink, C. W., Cimaz, R.
雑誌名; 巻: 頁	Journal of Rheumatology; 24; 174-177
日本語タイトル	若年発症サルコイドーシス: 良性疾患ではない

目的	若年発症サルコイドーシスの臨床像、特に重篤な合併症が存在すること、若年性特発性関節炎と誤診断される可能性があることを示した。
研究デザイン	観察研究
セッティング	アメリカ、テキサス、1996年。

対象者 (P)	若年発症サルコイドーシス、6例
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	観察研究
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	若年発症サルコイドーシスの臨床情報。治療については、ステロイド投与について記載があるが、有効性については記載がほとんどない。

結論	若年発症サルコイドーシスの特徴として、発疹、関節炎、ブドウ膜炎は特徴的である。9-23年の長期観察にて、失明(4/6)、発育不良(3/6)、心合併症(2/6)、腎不全(1/6)、死亡(1/6)などの重篤な合併症を認めた。若年性特発性関節炎との鑑別が、重篤な合併症、治療選択という点において、重要である。
コメント	Blau症候群の治療については、ほとんど検討されていない。
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome
著者名	Ikeda, K., Kambe, N., Takei, S., Nakano, T., Inoue, Y., Tomiita, M., Oyake, N., Satoh, T., Yamatou, T., Kubota, T., Okafuji, I., Kanazawa, N., Nishikomori, R., Shimojo, N., Matsue, H., Nakajima, H.
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis Research and Therapy; 16; R89
日本語タイトル	超音波検査により、Blau 症候群における滑膜炎の詳細な分布があきらかになった。

目的	Blau 症候群の関節病変を正確に評価し、同疾患における関節超音波の有用性を評価する。
研究デザイン	多施設共同コホートに対する横断的研究。
セッティング	日本、2014 年

対象者 (P)	<i>NOD2</i> 変異を確認できた Blau 症候群 10 名。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	10 症例の 40 関節、102 滑膜部に対して関節エコーによるグレースケール及びパワードップラー血流シグナルを半定量的に評価する。年齢を一致させた健常者をコントロール。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	2 名の Blau 症候群患者で、インフリキシマブ + MTX、インフリキシマブの追加治療をおこない、治療前後の関節超音波所見を比べたところ、パワードップラー血流シグナルスコアの改善がみられた。4 名の MTX + 抗 TNF 製剤治療中患者においては (3 例インフリキシマブ、1 例エタネルセプト) はいずれも軽度の関節超音波所見であった。

結論	Blau 症候群の関節病変に対し関節超音波が関節病変の評価に有用であった。また抗 TNF 製剤 + MTX 治療は滑膜炎の改善効果が期待できる。
コメント	評価者西小森は著者の 1 人である。
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: Clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort
著者名	Arostegui, J. I., Arnal, C., Merino, R., Modesto, C., Carballo, M. A., Moreno, P., Garcia-Consuegra, J., Naranjo, A., Ramos, E., De Paz, P., Rius, J., Plaza, S., Yague, J.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis and Rheumatism; 56; 3805-3813
日本語タイトル	<i>NOD2</i> 遺伝子関連小児肉芽腫性関節炎：スペインのコホートで、臨床的な多彩さ、新規及び複数検出された <i>NOD2</i> 変異、及び IL-1 阻害薬により臨床的に改善した事の報告。

目的	スペインの Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス 9 家系 12 名の臨床データ、治療、遺伝子変異を記述する。
研究デザイン	患者および患者家族から質問形式で、臨床症状、検査所見、治療効果を収集する。
セッティング	スペイン、2007 年

対象者 (P)	スペインの Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス 9 家系 12 人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	観察研究
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	質問形式から収集した臨床症状、検査所見、治療効果
結果	比較的軽症 2 名に対してはそれぞれ MTX および NSAIDs が効果を認めたが、その他の症例は副腎皮質ステロイド全身投与 (0.1-4 mg/kg/日) にのみ反応した。ただし、一部の関節病変や眼病変に対しては、副腎皮質ステロイド関節内注射 (関節病変) 副腎皮質ステロイド点眼、副腎皮質ステロイド結膜下注射、散瞳薬 (眼病変) を要した。全身ステロイド投与抵抗性眼病変を呈した 1 名の患者において、末梢血中の IL-1 が高値であったため、IL-1 阻害剤のアナキンラ+セルセプトが投与され、全身の炎症所見は改善した。ただし、前治療に伴う眼合併症は持続した。

結論	治療においては、軽症例をのぞいて、ステロイド全身投与のみに効果が認められた。1 名の末梢血 IL-1 高値の患者に対してはアナキンラの有効性がしめされ、Blau 症候群の病態における IL-1 の関与が示唆された。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	Immunohistochemical evidence of specific iris involvement in blau syndrome
著者名	Paparizos, S. C., Goldstein, D. A., Bouhenni, R. A., Steiner, S., Dunmire, J. J., Edward, D. P.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Ocular Immunology and Inflammation; 20; 471-474
日本語タイトル	Blau 症候群における虹彩病変の免疫組織学的検討

目的	Blau 症候群における虹彩病変の関与について、免疫組織科学的に検討した。
研究デザイン	<i>NOD2</i> 変異を持つ Blau 症候群 1 名
セッティング	ケースレポート

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	Blau 症候群の治療については、検討されていないので省略する。
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	Etanercept-induced myelopathy in a pediatric case of blau syndrome
著者名	Caracseghi, F., Izquierdo-Blasco, J., Sanchez-Montanez, A., Melendo-Perez, S., Roig-Quilis, M., Modesto, C.
雑誌名; 巻: 頁	Case Reports in Rheumatology; 2011; 134106
日本語タイトル	Blau 症候群小児例におけるエタネルセプトによる脊髄症

目的	Blau 症候群小児例におけるエタネルセプト投与中に発症した脊髄症の記述
研究デザイン	<i>NOD2</i> 変異を持つ Blau 症候群 1 名
セッティング	ケースレポート

対象者 (P)	Blau 症候群でエタネルセプト、MTX、ステロイドで治療された 1 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	5 歳時に Blau 症候群と診断された 13 歳の男性。2 歳時に皮膚病変、関節病変を発症後、MTX、副腎皮質ステロイドの治療をうけ、5 歳の診断時よりエタネルセプトを追加され、疾患コントロールは良好であった。13 歳時に下肢の感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害を訴え、MRI にて横断性脊髄炎と診断された。抗 TNF 療法において脊髄炎の合併の報告があることからエタネルセプトを中止し、ステロイドパルス療法、ステロイド後療法 (プレドニン換算 1 mg/kg/日) にて軽快、治癒した。

結論	Blau 症候群の 1 例においてエタネルセプトが疾患コントロールに寄与したが、横断性脊髄炎の発症に関与した可能性がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太、河合朋樹

英語タイトル	CARD15 Mutations in Familial Granulomatosis Syndromes A Study of the Original Blau Syndrome Kindred and Other Families With Large-Vessel Arteritis and Cranial Neuropathy
著者名	Xiaoju Wang, Helena Kuivaniemi, Gina Bonavita, Lysette Mutkus, Ulrike Mau, Edward Blau, Naohiro Inohara, Gabriel Nunez, Gerard Tromp, and Charlene J. Williams
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis & Rheumatism 2002 Nov;46(11):3041-5
日本語タイトル	家族性肉芽腫性症候群における <i>CARD15</i> 変異。本来の Blau 症候群家系とその他の大血管炎や脳神経障害を持つ家系の調査。

目的	Blau 症候群や関連する他の肉芽腫性疾患のような、遺伝性の多臓器肉芽腫症家系において、 <i>CARD15</i> 遺伝子を分析すること
研究デザイン	観察研究
セッティング	アメリカ。2002 年の報告。

対象者 (P)	Blau 症候群の 10 家系。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	観察研究
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	10 家系中 5 家系で、 <i>CARD15</i> にヘテロのミスセンス変異が発見された。2 家系は R334W、3 家系は R334Q であった。健常人コントロール 208 人からは <i>CARD15</i> の変異は認められなかった。

結論	<i>CARD15</i> は、Blau 症候群や他の家族性肉芽腫性疾患の重要な原因候補遺伝子であることが示唆された。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史、河合朋樹

英語タイトル	Pediatric Granulomatous Arthritis An International Registry
著者名	Carlos D. Rose, Carine H. Wouters, Silvia Meiorin, Trudy M. Doyle, Michael P. Davey, James T. Rosenbaum, and Tammy M. Martin
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis & Rheumatism 2006 Oct;54(10):3337-44
日本語タイトル	小児肉芽腫性関節炎 国際レジストリ

目的	小児肉芽腫性関節炎 (Blau 症候群と若年発症サルコイドーシス) の国際レジストリに登録された患者・家系より、その表現型を分析し、変異の頻度や種類を解析すること。
研究デザイン	観察研究
セッティング	アメリカ。2006 年の報告。

対象者 (P)	小児肉芽腫性関節炎 (Blau 症候群と若年発症サルコイドーシス) の国際レジストリに、2005 年の登録開始から 1 年間で登録された患者・家系。22 家系。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	観察研究
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	<p>22 家系が登録され、うち 15 家系が古典的な表現型を示した。15 家系中 9 家系は孤発例で、6 家系は家族内に複数の罹患者を認めた。これら 15 家系の患者は総数 26 人で、23 人は白人、3 人は混血であった。残る 7 家系は非典型的な症例であり患者は計 8 人であった。</p> <p>96% の患者で多関節炎を認めた。眼症状は 22 人の患者で認め、21 人が両側の罹患、6 人が緑内障合併、11 人が白内障合併であった。</p> <p>古典的な表現型を示した 15 家系中 14 家系からは、<i>CARD15</i> 遺伝子のヘテロ変異が見られた。変異は R334W、R334Q、E383K、W490L であった。非典型的な症状の 7 家系からは <i>CARD15</i> 遺伝子変異は見られなかった。</p> <p>35 人の患者のうち、18 人が抗 TNF 治療を受けている。</p>

結論	小児肉芽腫性関節炎 (Blau 症候群と若年発症サルコイドーシス) 患者の解析で、古典的な症状をもつ患者は全て <i>CARD15</i> 遺伝子に変異を持ち、非典型的な例は同遺伝子に変異を認めなかった。本疾患において遺伝子解析は、組織検査と比べても、最も効果的な診断手法になるかもしれない。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史、河合朋樹

英語タイトル	Preferentially Inflamed Tendon Sheaths in the Swollen but Not Tender Joints in a 5-Year-Old Boy with Blau Syndrome
著者名	Kei Ikeda, PhD, Naotomo Kambe, PhD, Takashi Satoh, MD, Hiroyuki Matsue, PhD, Hiroshi Nakajima, PhD
雑誌名 ; 巻 : 頁	THE JOURNAL OF PEDIATRICS, 2013;163:1525.
日本語タイトル	Blau 症候群の 5 歳男児の、疼痛を伴わない腫脹した関節において観察された、炎症性の腱鞘

目的	Blau 症候群における滑膜炎所見の詳細を、超音波検査にて解析すること。
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	日本。2013 年の報告。

対象者 (P)	Blau 症候群の 5 歳男児。手指・手首・足に無痛性の腫脹あり。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ケースレポート。観察のみの報告。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	上記の Blau 症候群患児の手指・手首・足に超音波検査を行ったところ、パワー Doppler シグナルの増強を伴う著明に肥厚した腱鞘を認め、滑液貯留を認めた。それと比して、同じ部位での滑膜には炎症所見は認めない、もしくはわずかであった。

結論	Blau 症候群患者において、エコーにて関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎が優位であることが示され、今後の病態の理解と関節破壊を予防するための治療戦略の確立に有用と考えられた。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史、河合朋樹

英語タイトル	Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis
著者名	Luciano Bravo-Ljubetic, MD, Jes us Peralta-Calvo, MD, PhD, Susana Noval, MD, PhD, Natalia Pastora-Salvador, MD, Jos e Abelairas-G omez, MD, PhD, and Rosa Merino, MD
雑誌名 ; 巻 : 頁	Journal of AAPOS, 2013 Oct;17(5):456-9
日本語タイトル	難治性小児ぶどう膜炎に対するアダリムマブ治療

目的	難治性非感染性のぶどう膜炎の小児患者に対し、アダリムマブ治療の効果を報告すること
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	スペイン。単施設。2007-2012年の研究。

対象者 (P)	特発性もしくは JIA 関連の難治性非感染性ぶどう膜炎患者 15 人。年齢の平均は 12 歳 (5-17 歳)。JIA10 人、特発性ブドウ膜炎 4 人、Blau 症候群 1 人。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アダリムマブ皮下注、2 週毎。投与量は 40 mg/dose (30kg 以上) 20 mg/dose (30kg 未満) もしくは 24 mg/m <sup>2</sup> 。3 か月後に治療効果不十分であれば、治療間隔を 1 週毎に短縮する。プラセボなし、コントロールなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	アダリムマブ治療・フォローアップの期間は平均 32 か月、中央値 36 か月。 前房・後房の炎症所見は、治療時に所見があった 14 例中、12 例で改善が見られたが、2 例では悪化した。炎症所見が改善するまでの平均は 6 週であった。悪化した 2 例は、特発性両側汎ぶどう膜炎 1 例、Blau 症候群 1 例であった。ぶどう膜炎所見の再発予防の観点では、有効 9 例、やや有効 2 例、無効 2 例、悪化 2 例であった。悪化の 2 例は上記と同じ症例であった。 効果不十分 3 人、治療により 17 か月間良好な経過を維持 1 人、の計 4 人が、途中でアダリムマブ治療を中止した。 副作用として見られたのは、軽症の注射部位の反応のみであった。

結論	アダリムマブは、小児難治性ぶどう膜炎の急性炎症の初期コントロールとしては、多くの患者で有効であった。しかし、長期的には効果が落ちる症例も認められた。Blau 症候群患者 1 名に対する効果は乏しかった。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史、河合朋樹

# 構造化抄録 TRAPS

英語タイトル	Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study.
著者名	Bulua, Ariel C Mogul, Douglas B Aksentijevich, Ivona Singh, Harjot He, David Y Muenz, Larry R Ward, Michael M Yarboro, Cheryl H Kastner, Daniel L Siegel, Richard M Hull, Keith M
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis and rheumatism 2012 64 3 908-13 ページ
日本語タイトル	TRAPS 患者におけるエタネルセプトの有効性。前向き、オープンラベル、用量漸増試験。

目的	TRAPS 患者におけるエタネルセプトの有効性を調べた。
研究デザイン	前方視的研究、オープンラベル、用量漸増試験。
セッティング	不明

対象者 (P)	発作時に腹痛、筋肉痛、関節痛/関節炎、発疹、および眼症状を認め、TNFRSF1A に TRAPS 関連変異を認める 4 歳以上の 15 人の患者を対象とし、最初の 12 週間の期間に 2 回以上の発作を認めることを必要条件とした。ツベルクリン反応陽性者、妊婦、感染症罹患患者、併存疾患を有する者などは研究から除外した。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	12-14 週間ごとに 1) 観察期間、2) エタネルセプト 25mg (大人) または 0.4mg/kg (子供) を週 2 回。3) エタネルセプト週 2 回投与で、炎症所見を認めた者はエタネルセプト 25mg (大人) または 0.4mg/kg (子供) を週 3 回投与する。4) 休薬期間をおき、期間ごとの評価を行う。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 各期間における、自己申告に基づく症状の変化と急性期反応物質の平均値の変化 Secondary outcome 各期間における、疼痛緩和薬使用、7-9 年後の調査
結果	15 人中 1 人は辞退、1 人はコンプライアンス不良のため治療を完遂できなかった。 13 人においてエタネルセプト投与中は、観察期間と休薬期間に比べて症状の改善を認め、急性期炎症物質も有意な低下を認め、疼痛緩和薬の使用頻度も減少した。ただし、症状の消失、急性期炎症物質の正常化には至らなかった。長期フォローアップでは 13 人中 2 人のみがエタネルセプト使用を継続していた (一旦中止後、再開)。主な中止理由は効果不十分と感じたためであった。13 人中 6 人に注射部位の局所反応を認めたが、他に重篤な有害事象は認めら

	れなかった。エタネルセプトを中止した人のうち、6人はアナキンラへ変更したがそのうち4人は局所反応のため中止した。
--	--

結論	エタネルセプトは短期的には容量依存的に症状、炎症反応の改善に有効であるが消失はしない。長期的にはアドヒアランス不良であるが、エタネルセプトの継続使用によって症状の持続的な改善は得られるかもしれない。
コメント	エタネルセプトは短期的には有効性を認めるが、長期的には効果不十分のため、治療中断者が多い
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

2

英語タイトル	Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome
著者名	Gattorno, M. Pelagatti, M. A. Meini, A. Obici, L. Barcellona, R. Federici, S. Buoncompagni, A. Plebani, A. Merlini, G. Martini, A.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arthritis and rheumatism 2008 58 5 1516-1520 ページ
日本語タイトル	TRAPS 患者におけるアナキンラの有効性。

目的	TRAPS 患者におけるアナキンラの有効性
研究デザイン	前方視的研究
セッティング	Giannina Gaslini Institute に通院中で TNFRSF1A 変異を伴う 32 人の TRAPS 患者のうちほぼ毎日副腎皮質ステロイド全身投与を必要とするもしくはそれに近い状態にある症状の強い TRAPS 患者を選んだ。

対象者 (P)	副腎皮質ステロイド全身投与を必要とする TRAPS 患者 5 人 (子供 4 人、大人 1 人) (C52Y, C55Y, C43R R92Q C43R)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ 1.5 mg/kg/day、15 日間継続投与。その後、休薬期間中に発作を認めた際にはアナキンラを再開。
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	患者もしくはその両親による病勢スコア、発熱発作の回数と持続期間、合併症状、CRP、SAA

結果	アナキンラ投与により、発作症状の改善、炎症反応の正常化を認めた。休薬後、平均 5.6 日 (3-8 日) で再発作を認めたが、アナキンラ再開により発作消失を認めた。アナキンラを継続し平均観察期間 11.4 ヶ月 (4-20 か月) において、発作の再燃は認めなかった。副腎皮質ステロイド依存の 2 人のうち 1 人は減量後中止し、もう 1 人は 5 mg/日まで減量可能であった (喘息に対して副腎皮質ステロイド使用中)。炎症反応も正常のままであった。注射部位の局所反応以外に、重篤な有害事象は認められなかった。
----	--

結論	アナキンラは副腎皮質ステロイド依存となっている TRAPS 患者にとって短期的、長期的に有効であった。
コメント	
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

3

英語タイトル	Canakinumab efficacy and long-term tocilizumab administration in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)
著者名	La Torre, F. Muratore, M. Vitale, A. Moramarco, F. Quarta, L. Cantarini, L.
雑誌名; 巻: 頁	Rheumatol Int 2015 35 11 1943-7
日本語タイトル	TRAPS 患者におけるカナキヌマブの有効性とトシリズマブ長期投与
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	イタリアの病院 (詳細不明)
対象者 (P)	TNFRSF1A, heterozygous C96R 変異をもつ息子 (4 歳) と父の合計 2 人 息子: 4 才時に高熱、後頸部リンパ節腫脹、関節筋痛が持続し、CRP, ESR, SAA 高値であった。3 才児に同様の経過の既往あり 父: 4 才から息子と類似した発熱歴があり、全身型若年性特発性関節炎としてインフリキシマブを使用されたことがあったが、投与 18 ヶ月後に投与後の症状増悪を認めたため中止されていた。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	カナキヌマブ 4 mg/kg every 4 weeks トシリズマブ
主なアウトカム評価	症状の軽快、炎症反応

(0 エンドポイント)	
結果	<p>息子：プレドニゾン減量で再燃したため、カナキマブ 4 mg/kg every 4 weeks を開始した。途中から 6 週間おきの投与で 9 ヶ月間の観察期間において経過良好、最終 SAA 正常。プレドニゾンは中止できた。</p> <p>父：抗リウマチ薬（金製剤、ヒドロキシクロロキン、シクロスポリン A およびメトトレキサート）は無効。プレドニゾンは有効であった。2011 年から全身型若年性特発性関節炎としてトシリズマブ(8 mg/kg/month)を開始され、プレドニンは中止された。2013 年 TRAPS と診断後も治療継続し、合計 42 か月の観察で症状は抑制され、赤沈、CRP、SAA も正常を保っている。</p>
結論	カナキマブ、トシリズマブ共に TRAPS 親子例に効果を認めた
コメント	C96R 変異はこの論文が初めて。Rare SNPs の可能性も否定はできない。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

4

英語タイトル	Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS)
著者名	Lamprecht, P. Moosig, F. Adam-Klages, S. Mrowietz, U. Csernok, E. Kirrstetter, M. Ahmadi-Simab, K. Schroder, J. O. Gross, W. L.
雑誌名；巻：頁	Annals of the Rheumatic Diseases 2004 63 11 1518-1520
日本語タイトル	TRAPS 患者における小血管炎と再燃する脂肪織炎
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	<p>TRAPS 患者 2 人</p> <p>症例 1 66 歳女性 TNFRSF1A hetero R92Q</p> <p>症例 2 53 歳男性 TNFRSF1A hetero, T50M</p>
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	なし
結果	症例 1 は小児期に無症状であったが、反復性の発熱と皮疹、関節筋痛があり、小血管炎と再燃する脂肪織炎を認めた。TRAPS と診断され、エタネルセプト (2

	<p>× 25 mg の皮下/毎週) で改善した。</p> <p>症例 2 は反復性の発熱と皮疹、関節筋痛があり、小血管炎と再燃する脂肪織炎を認めた。発熱は小児期からあり、TRAPS と診断されエタネルセプト(2×25 mg の皮下/毎週) で改善した。</p>
結論	<p>TRAPS に小血管炎と再燃する脂肪織炎を認めることがある。</p> <p>エタネルセプトは有効である。</p>
コメント	<p>すくなくとも短期的には TRAPS に対してエタネルセプトは有効であった。</p> <p>R92Q は浸透率の低い変異。</p>
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

5

英語タイトル	Clinical and genetic features of hereditary periodic fever syndromes in Hispanic patients: The Chilean experience
著者名	Vergara, C. Borzutzky, A. Gutierrez, M. A. Iacobelli, S. Talesnik, E. Martinez, M. E. Stange, L. Basualdo, J. Maluje, V. Jimenez, R. Wiener, R. Tinoco, J. Jarpa, E. Arostegui, J. I. Yague, J. Alvarez-Lobos, M.
雑誌名; 巻: 頁	Clinical Rheumatology 2012 31 5 829-834
日本語タイトル	ヒスパニック系患者における遺伝性周期性熱症候群の臨床的および遺伝的特徴: チリの経験
目的	チリにおける遺伝性自己炎症性疾患の臨床的、遺伝学的特徴を調べる。
研究デザイン	観察研究
セッティング	2007 年 1 月~2010 年 12 月 リウマチや小児リウマチクリニック受診患者した FMF 患者 13 人、TRAPS 患者 5 人
対象者 (P)	遺伝性自己炎症性疾患が疑われた 21 人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	結果参照
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	なし
結果	<p>21 人が遺伝子検査を受け、結果は以下の通り。</p> <p>MEFV 合計 13 人: homo M694V 1 人, hetero M694V (n=3), 以下 1 人ずつ E148Q, R717H, A744S, A511V.</p> <p>TNFRSF1A 合計 5 人: hetero T50M, C30R, R92Q, IVS3+30:G A, IVS2-</p>

	17_18del12bpCT) TRAPS 患者の治療 T50M, C30R, R92Q, IVS2- 17_18del12bpCT 高用量副腎皮質ステロイドに反応あり。 IVS3+30:G A: サリドマイド、クロラムブシル、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、およびリツキシマブ) に対して不応性であり、最終的にはアバタセプトで改善した。
結論	チリにおける遺伝子自己炎症性疾患の特徴を明らかにした。
コメント	TRAPS 患者: T50M, C30R は確定した疾患関連変異、R92Q は浸透率の低い疾患関連変異。残り 2 つの変異は疾患関連性不明である。 観察期間不明。少なくとも短期的には高容量の副腎皮質ステロイドは有効であった。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

6

英語タイトル	Severe TNF receptor-associated periodic syndrome due to 2 TNFRSF1A mutations including a new F60V substitution
著者名	Haas, S. L. Lohse, P. Schmitt, W. H. Hildenbrand, R. Karaorman, M. Singer, M. V. Bocker, U.
雑誌名; 巻: 頁	Gastroenterology 2006 130 1 172-178
日本語タイトル	TNFRSF1A 遺伝子の F60V 変異を含む 2 変異による重症 TRAPS
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	不明
対象者 (P)	29 歳女性 19 歳発症 TNFRSF1A F60V, R92Q compound hetero
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	プレドニゾン全身投与
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	なし
結果	19 歳発症、3-7 日続く 40 度の発熱発作を繰り返す。腹痛、筋肉痛、関節痛。自然に軽快。起因菌検出なし。腹痛発作を繰り返し、左大腸切除術を受けた。遺伝子検査で TNFRSF1A F60V, R92Q compound hetero。プレドニゾン 40mg / day から開始し、徐々に減量。症状の改善と炎症反応の正常化を認めた。

結論	プレドニゾロンは少なくとも短期的には有効。
コメント	F60V の疾患関連性は不明。R92Q は浸透率の低い疾患関連変異。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

7

英語タイトル	Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome managed with the couple canakinumab-alendronate
著者名	Lopalco, G. Rigante, D. Vitale, A. Frediani, B. Iannone, F. Cantarini, L.
雑誌名；巻：頁	Clin Rheumatol 2014 34 807-809
日本語タイトル	カナキヌマブとアレンドロネートにより治療した TRAPS
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	イタリア 2009 年 5 月から 2014 年
対象者 (P)	35 歳女性 TNFRSF1A V95M hetero
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト、アナキンラ、カナキヌマブ、アレンドロネート
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	なし
結果	35 歳女性。2 年前から 40 度までの 12-15 日続く発熱発作を繰り返す。関節痛、筋肉痛、結膜炎を伴う。プレドニゾロン最高 50 mg/日は無効。エタネルセプト 50mg/week、アナキンラ 100mg/day は有効であったが、注射部位反応により中止された。カナキヌマブ 150 mg/8 weeks、その後 150mg/ 4weeks で 6 か月後に症状再燃 (微熱、腹痛、炎症反応上昇など) した。 骨粗しょう症に対してアレンドロネートを使用したところ発作が改善した。7 か月後に消化器症状のためアレンドロネートを中止したところ弱い発作が再燃、アレンドロネート減量して再開し、発作消失した。
結論	カナキヌマブとアレンドロネートの併用が TRAPS に対して有効であった。
コメント	V95F は軽症の TRAPS で報告あり。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): Description of a novel TNFRSF1A mutation and response to etanercept
著者名	Jesus, A. A. Oliveira, J. B. Aksentijevich, I. Fujihira, E. Carneiro-Sampaio, M. M. S. Duarte, A. J. S. Silva, C. A. A.
雑誌名 ; 巻 : 頁	European Journal of Pediatrics 2008 167 1421-1425
日本語タイトル	TRAPS : 新規変異とエタネルセプトへの反応
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	不明
対象者 (P)	9歳女児、 3歳から2週間ごとに3-7日間続く反復性の発熱を認め、腹痛、嘔気、嘔吐、筋痛を訴え、結膜炎と皮疹を伴った。ESR, CRPの上昇を認めた。TNFRSF1A C30F hetero R92Q hetero、ナロプロキセンやインドメタシンなどのNSAIDsは部分的な効果しかなく、コルヒチンの効果もわずかな発作頻度の減少といった部分的なものであり中止された。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	なし
結果	エタネルセプト投与後2ヶ月で症状消失し、炎症反応は正常化した。
結論	TRAPS1例に対しエタネルセプト投与後、症状が消失した
コメント	C30F hetero は de novo。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Delights and let-downs in the management of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: the canakinumab experience in a patient with a high-penetrance T50M TNFRSF1A variant
著者名	Cantarini, L. Lopalco, G. Vitale, A. Caso, F. Lapadula, G. Iannone, F. Galeazzi, M. Rigante, D.
雑誌名；巻：頁	Int J Rheum Dis 2014 18 473-475
日本語タイトル	TNFRSF1A 遺伝子に浸透率の高いT50M 変異を認める TRAPS患者におけるカナキヌマブ治療
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	不明
対象者 (P)	36 歳白人男性 17 年間 2 ヶ月ごとに7日程度続く反復性の発熱発作が続いており、発熱時に腹痛、便秘、関節炎、筋痛、皮膚炎、リンパ節腫脹、肝脾腫、炎症反応高値を伴っていた。NSAIDS, プレドニゾンで全身投与ではわずかな症状緩和効果しか認めなかった。TNFRSF1A hetero T50M を検出し、TRAPS と診断された。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	プレドニゾン、アナキンラ、カナキヌマブ
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	なし
結果	アナキンラは有効であったが重症の搔痒感をともなう蕁麻疹様発疹が出現したため中止。カナキヌマブ 150 mg/4 週間で 10 か月間寛解したが、その後再燃し発作時に副腎皮質ステロイド投与を必要とした。
結論	カナキヌマブが有効であったが、二次無効が想定された
コメント	カナキヌマブの増量を試していない。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

10

英語タイトル	Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS)
著者名	Jacobelli, S. Andre, M. Alexandra, J. F.

	Dode, C. Papo, T.
雑誌名；巻：頁	Rheumatology 2007 7 46 7 1211-1212
日本語タイトル	TRAPS における抗 TNF 療法は不応であった。
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	不明
対象者 (P)	TRAPS 患者 2 人 23 歳女性 3 才から周期熱を発症、hetero C30S、 27 歳女性 5 才から周期熱を発症 hetero 女性 R92Q
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン、ステロイド、エタネルセプト、インフリキシマブ
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	なし
結果	コルヒチンは無効であり、プレドニゾン全身投与は有効だが 20 mg/日未満で再燃した。エタネルセプト 25 mg 週 2 回で 2 か月後に重症発作あり中止した。8 か月後に再開したが、重症発作がありメチルプレドニゾンパルス療法を要した。インフリキシマブは合計 3 回使用したが、頻回の発作を認めたため中止となった。 毎週 24-48 時間つづく発作を認めていた。しばしば腹痛、胸痛、関節痛、発疹を認めた。コルヒチンは無効であり、プレドニゾン 15mg/day では発熱を予防できなかった。インフリキシマブ投与するも発熱発作頻度、炎症反応に変化はなかった。
結論	TRAPS2 例に対してエタネルセプト、インフリキシマブは無効であった。
コメント	C30S は疾患関連変異、R92Q は浸透率の低い疾患関連変異。 2008 年に同論文に対するコメントあり。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

11

英語タイトル	Comment on: Failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS)
著者名	Drewe, E. Powell, R. J. McDermott, E. M.
雑誌名；巻：頁	Rheumatology 2007 46 12 1865-6

日本語タイトル	「TRAPS における抗 TNF 療法は不応であった」に対するコメント
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者 (P)	TRAPS 患者 9 人 (C33Y hetero)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	なし
結果	<p>患者 1: エタネルセプトは二次無効であり、インフリキシマブにより症状増悪した。アダリムマブも効果を認めず。患者 2: エタネルセプトは有効であったが末期腎不全のネフローゼ症候群に伴いコンプライアンス不良であった。妊娠予定により中止した。</p> <p>患者 3: エタネルセプトは有効であったが 2 週間後に腹痛発作で中止した。アダリムマブは無効であった。患者 4: エタネルセプトは効果あったが肺炎球菌感染症を繰り返した。モキシフロキサシン内服を続けている。患者 5: エタネルセプトは効果を認めたが、上気道感染症を繰り返したため中止した。</p> <p>他の 4 人のうち一人は 2 次無効となり、透析を受けている。一人は有効、一人は部分的に有効だが肝機能障害を認めた。もう一人は短期的には有効であったが、長期の評価はできていない。</p>
結論	エタネルセプトは TRAPS に対してある程度有効であるが、その有効性の程度は患者によって異なる。また長期的な有効性は乏しいかもしれない。
コメント	Rheumatology 2003 42 2 235-239 の続報
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

12

英語タイトル	Comment on: Failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS)
著者名	Siebert, S. Amos, N. Lawson, T. M.
雑誌名; 巻: 頁	Rheumatology 2008 47 2 228-229
日本語タイトル	「TRAPS における抗 TNF 療法は不応であった」に対するコメント

目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	なし
対象者 (P)	TRAPS C33S 一人 4, 5 週間ごとに 2 週間続く周期熱で咽頭炎、関節炎、皮疹と筋痛を伴う。
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、インフリキシマブ、エタネルセプト
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	なし
結果	副腎皮質ステロイド、アザチオプリンは無効であり、インフリキシマブ (3mg/kg) は投与後 12 時間で症状増悪した。 その後、エタネルセプト開始後も、ベースの筋骨格症状や炎症反応の上昇はつづくが重症な発作は消失した。
結論	同上
コメント	インフリキシマブは避けるべき、エタネルセプトは部分的に有効である。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

13

英語タイトル	Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients
著者名	E. Drewe, E. M. McDermott, P. T. Powell, J. D. Isaacs and R. J. Powell
雑誌名 ; 巻 : 頁	Rheumatology 2003 42 2 235-239
日本語タイトル	抗 TNFRSF1B、抗 TNFRSF1A 療法 : 7 人の TRAPS のおける臨床症状と検査値の変化
目的	TRAPS 患者におけるエタネルセプトの効果を検証する
研究デザイン	前方視研究
セッティング	臨床的診断と遺伝子診断にて TRAPS と確定診断され、頻回の副腎皮質ステロイド投与が必要、または副腎皮質ステロイド内服の反応不良例を対象とした。

対象者 (P)	7人の TRAPS 患者 (C33Y 5人、R92Q 2人) 症例 1 48 才男性 C33Y 症例 2 25 才女性 C33Y 症例 3 55 才男性 C33Y 症例 4 33 才男性 C33Y 症例 5 31 才女性 C33Y 症例 6 37 才男性 R92Q 症例 7 5 才男児 R92Q
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト 25mg 2 回/week 24 週間投与あり、24 週間投与なし 症例 1 についてのみ p55TNFr-Ig100mg 静注 1 回投与、をエタネルセプト投与・非投与の 1 サイクルごとに併用・非併用を繰り返した。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	血沈、CRP、副腎皮質ステロイド使用量、自己評価による日々の全身状態、痛み、こわばり をエタネルセプト使用時、無使用時で比較する。
結果	C33Y 5 人においては血沈、CRP はエタネルセプト使用時も有意な低下はなかったが、症状は軽減し、副腎皮質ステロイド必要量を低下させることが可能であった。 R92Q 患者 2 人においては副腎皮質ステロイド使用量も少なく、比較は困難であった。症状も有意な改善は認められなかった。
結論	エタネルセプトは TRAPS の炎症を正常化することはできなかったが、臨床症状を改善し、副腎皮質ステロイドの減量が可能であった。
コメント	C33S 患者の一人は 2 サイクルのエタネルセプト投与を行ったが 2 回目は 1 回目ほど副腎皮質ステロイドの減量はできなかった (二次無効の可能性あり)。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

14

英語タイトル	Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review
著者名	Haar, N. T. Lachmann, H. Ozen, S. Woo, P. Uziel, Y. Modesto, C. Kone-Paut, I. Cantarini, L. Insalaco, A. Neven, B. Hofer, M. Rigante, D. Al-Mayouf, S. Touitou, I. Gallizzi, R. Papadopoulou-Alataki, E. Martino, S. Kuemmerle-Deschner, J. Obici, L. Iagaru, N. Simon, A. Nielsen, S. Martini, A.

	Ruperto, N. Gattorno, M. Frenkel, J.
雑誌名；巻：頁	Annals of the Rheumatic Diseases 2013 72 5 678-685
日本語タイトル	自己炎症性疾患の治療：Eurofever 登録結果と文献レビュー
目的	自己炎症性疾患の国際的登録制度からの治療反応性評価と最新文献レビュー
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Eurofever 登録患者
対象者 (P)	国際研究登録した 33 ヶ国、73 施設から臨床情報を集積した、Eurofever データベースに登録されている、TRAPS 患者 113 人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	各患者で使用した各薬剤の治療効果を選択肢により情報収集。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	なし
結果	TRAPS 患者 113 人における各薬剤への反応性：完全寛解、部分寛解、不応の人数。 NSAIDS 5, 31, 12    ステロイド 43, 40, 5 コルヒチン 3, 18, 18    アナキンラ 26, 5, 2 エタネルセプト 11, 21, 5    インフリキシマブ 2, 1 アダリムマブ なし    トシリズマブ なし
結論	アナキンラが最も完全寛解率が高かった。NSAIDS、コルヒチンは浸透率の低い R92Q 患者である程度有効であった。
コメント	カナキヌマブに対する記載なし
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

15

英語タイトル	Clinical and functional characterisation of a novel TNFRSF1A c.605T>A/V173D cleavage site mutation associated with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etanercept treatment
--------	--

著者名	Stojanov, S. Dejaco, C. Lohse, P. Huss, K. Duftner, C. Belohradsky, B. H. Herold, M. Schirmer, M.
雑誌名;巻:頁	Annals of the Rheumatic Diseases 2008 67 9 1292-1298
日本語タイトル	新規 TNFRSF1A 変異の臨床的、機能的特徴。心合併症とエタネルセプトの優れた有効性。
目的	症例報告と機能解析
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者 (P)	TRAPS 患者 7 人 V173D 4 人(うち 1 人は死亡済み)、R92Q 2 人、c.194-14G>A のうちエタネルセプトを使用した V173D の 3 人 周期性発熱を呈し、皮疹、関節痛、筋痛などを随伴していた。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト 25 mg/回 週 2 回
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	・周期性発熱 ・皮疹、関節痛、筋痛などの TRAPS 随伴症状
結果	これまで NSAIDS やコルチコステロイドを増量していたが効果不十分であったがエタネルセプト 25 mg/回 週 2 回 V173D の 3 人に使用し、ただちに症状消失、18 か月後までフォローし、無症状が維持された。
結論	エタネルセプトは TRAPS 患者 3 人に対して有効であった (18 か月間の観察)
コメント	V173D の疾患関連性は不明。 2 例に血栓症を認めやや TRAPS としては非典型的。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

16

英語タイトル	Dramatic improvement following interleukin 1beta blockade in tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS) resistant to anti-TNF-alpha therapy
著者名	Sacre, K. Brihaye, B. Lidove, O. Papo, T. Pocard, M. A. Cuisset, L. Dode, C.
雑誌名;巻:頁	Journal of Rheumatology 2008 35 2 357-358
日本語タイトル	抗 TNF 療法抵抗性の TRAPS に対する IL-1 阻害薬による劇的な改善

目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	1999年2月から2007年8月まで
対象者(P)	26歳女性 TNFRSF1A hetero C30S エタネルセプト、インフリキシマブが効果を認めず、発熱発作抑制のためにプレドニゾン内服最低 20-25mg/day(0.4 mg/kg/day)が必要であった。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照C)	アナキンラ 100mg/day
主なアウトカム評価(0 エンドポイント)	なし
結果	コルヒチン無効であり、プレドニゾン内服により発作の強さ、期間は軽減するが、20 mg/日未満になると発作が再燃していた。エタネルセプト、インフリキシマブ、アザチオプリンが無効であり、プレドニゾン 20 mg (0.4 mg/kg) 継続していた。アナキンラ開始後症状消失し、CRP は 3 週間で正常化した。3 か月後にプレドニゾン中止。アナキンラ使用の 9 か月間で臨床的には完全寛解、炎症反応の上昇もなし。
結論	アナキンラが有効であった TRAPS1 例を報告した。 コルヒチン、インフリキシマブ、エタネルセプトは無効であり、プレドニゾンはある程度有効であった。
コメント	C30S は典型的な TRAPS の疾患関連変異。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

17

英語タイトル	Monocytic fasciitis: A newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction
著者名	Hull, K. M. Wong, K. Wood, G. M. Chu, W. S. Kastner, D. L.
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis and Rheumatism 2002 46 8 2189-2194
日本語タイトル	単球性の筋膜炎: TRAPS の新しい特徴
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告

セッティング	不明
対象者 (P)	60 歳男性 TNFRSF1A hetero T50M 11 歳発症
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	NSAIDs、プレドニゾロン、オキシコドン、アセトアミノフェン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	TRAPS 関連症状
結果	NSAIDs、プレドニゾロン、オキシコドン、アセトアミノフェンは症状の軽減にある程度有効であった。
結論	同上
コメント	TRAPS における筋膜炎、単球、マクロファージが浸潤していることを報告した論文。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

18

英語タイトル	Autosomal-dominant periodic fever with AA amyloidosis: Novel mutation in tumor necrosis factor receptor 1 gene: Rapid communication
著者名	Jadoul, M. Dode, C. Cosyns, J. P. Abramowicz, D. Georges, B. Delpech, M. Pirson, Y.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Kidney International 2001 59 5 1677-1682
日本語タイトル	AA アミロイドーシスを伴う常染色体優性遺伝疾患 : 新規 TNFRSF1A 変異
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	ベルギー
対象者 (P)	TNFRSF1A hetero C55S 3 人 (治療については 1 人のみ記述あり)
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アザチオプリン、副腎皮質ステロイド、クロラムブシル
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	TRAPS 症状

結果	一人の患者に対してアザチオプリン、副腎皮質ステロイド、クロラムブシルを使用した有効性は乏しかった。他の2人については記載なし
結論	同上
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

19

英語タイトル	Recurrent fever and rash
著者名	Cashen, K. Kamat, D.
雑誌名；巻：頁	Clinical Pediatrics 2009 48 6 679-682
日本語タイトル	繰り返す発熱と発疹
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	不明
対象者 (P)	4才 TRAPS R121Q hetero (MEFV V726A hetero もあり) 1人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	メチルプレドニゾン点滴静注、コルヒチン内服
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	記載なし
結果	メチルプレドニゾン、コルヒチンにより2日後に著明に症状軽快した。
結論	同上
コメント	治療有効性の観察は短期的。R121Qの疾患関連性は不明。

構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹
-----------	-----------

20

英語タイトル	Sarcoid-like granulomatosis in a patient treated by interleukin-1 receptor antagonist for TNF-receptor-associated periodic syndrome
著者名	Sacre, K. Pasqualoni, E. Descamps, V. Choudat, L. Debray, M. P. Papo, T.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Rheumatology (United Kingdom) 2013 52 7 1338-1340
日本語タイトル	アナキンラ治療を受けた TRAPS 患者に生じたサルコイドーシス様の肉芽腫症
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者 (P)	32 歳女性 3 歳発症 TNFRSF1A hetero C30S プレドニゾロン内服、アザチオプリン、エタネルセプト、インフリキシマブを長期に使用したが、寛解できなかった。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ 100mg /day
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状
結果	プレドニゾロン内服、エタネルセプト、インフリキシマブ、アザチオプリンによって寛解は得られなかった。2006 年 11 月から 100mg 皮下注・アナキンラ使用開始し症状消失、3 週間後に CRP 正常化。2007 年にプレドニゾロン内服中止。注射部位反応以外に大きな副作用なかった。間隔はのびたが発作はおこった。妊娠のため一時中断 (2009 年 6 月から 2010 年 8 月) したところ、3 日後に発作を認めた。2010 年 12 月アナキンラを再開し、4 か月後に前部ブドウ膜炎、関節痛 (膝、肘)、口内乾燥症、鼠径部リンパ節腫脹、炎症反応上昇、胸部 CT で肺門部リンパ節腫脹、ACE 55U/l (normal < 45U/l) を認めた。皮膚と唾液腺の組織で非乾酪性肉芽腫あり、サルコイドーシスと診断した。アナキンラは継続し、プレドニゾロン内服でサルコイドーシスは軽快した。プレドニゾロン中止後も再燃していない。

結論	アナキンラは全身性サルコイドーシスを引き起こすかもしれない。
コメント	TRAPS に肉芽腫症の報告はなし、アナキンラに肉芽腫症の報告はないと記載されている。抗 TNF- や IFN- 治療もサルコイドーシスを引き起こすという報告があると記載あり。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

21

英語タイトル	Dramatic etanercept-induced remission of relapsing febrile sciatic neuralgia related to p461 mutation of the tnfrsf1a gene
著者名	Serratrice, J. Roux-Serratrice, C. Disdier, P. Dode, C. Weiller, P. J.
雑誌名；巻：頁	Clinical Rheumatology 2007 26 9 1535-1536
日本語タイトル	TNFRSF1A P46I 変異をもつ患者における繰り返す、発熱発作を伴う座骨神経痛に対して、エタネルセプトが劇的に有効であった
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告 2005年10月-2006年6月
対象者(P)	TNFRSF1A P46I hetero 60歳白人男性 数年間つづく重症な腰痛と座骨神経痛、時々筋肉痛、皮膚症状、高熱を伴う。 コルヒチンは無効であった。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト 25 mg/回 週2回
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状 腰痛、坐骨神経痛
結果	2005年10月-2006年6月までエタネルセプトにより直ちに症状が劇的に改善し、9ヶ月間無症状を維持している。

結論	エタネルセプトが TRAPS の発熱発作、座骨神経痛に有効であった。
コメント	P46I 変異は SNPs の可能性あり。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

22

英語タイトル	Recurrent migratory angioedema as cutaneous manifestation in a familiar case of TRAPS: Dramatic response to Anakinra
著者名	Cattalini, M. Meini, A. Monari, P. Gualdi, G. Arisi, M. Pelucchi, F. Bolognini, S. Gattorno, M. Calzavara-Pinton, P. G. Plebani, A.
雑誌名；巻：頁	Dermatology Online Journal 2013 19 11
日本語タイトル	TRAPS 家系における皮膚症状として繰り返す移動性の血管浮腫を認めた。アナキンラが劇的に効果的であった。
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	不明
対象者 (P)	TNFRSF1A hetero T50M 3人 21 歳男性とその母、おば 周期性発熱発作と炎症反応 (CRP, ESR, SAA) の上昇あり
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アナキンラ 2 mg/kg/day
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状 炎症反応 (SAA)
結果	3 人とも、アナキンラ 2 mg/kg/day により症状改善、SAA 正常化。
結論	TRAPS 3 人に対してアナキンラが有効であった。
コメント	短期間の観察のみ。 皮膚症状として移動性の血管浮腫あり、組織では単球系細胞浸潤がメインの脂肪織炎であったというのがこの論文のテーマ。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

23

英語タイトル	A new mutation causing autosomal dominant periodic fever syndrome in a danish family
著者名	Weyhreter, H. Schwartz, M. Kristensen, T. D. Valerius, N. H. Paerregaard, A.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Journal of Pediatrics 2003 142 2 191-193
日本語タイトル	デンマークの家系における常染色体優性遺伝形式の周期熱を引き起こす新規変異
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	不明
対象者 (P)	TRAPS 患者 4 人 (一家系) TNFRSF1A hetero C98Y 変異あり、発熱発作と CRP などの炎症反応上昇を認める。 患者 1 10 才から年に 1~4 回程度、2~6 週間続く発熱発作 コルヒチンは無効でプレドニゾロンが著効した。 患者 2 患者 1 の母親、18 才から同様の発熱発作、年に 3~4 回程度、3 週間 続く発熱発作 患者 3 患者 1 の姉、23 才で初発、患者 1, 2 より軽症で年に 1~2 回程度、2 ~4 週間続く発熱発作。無治療 患者 4 患者 3 の息子。生後 6 ヶ月から 3 週間続く発熱発作、筋痛、腹痛、関 節痛、皮疹、結膜炎、CRP などの炎症反応上昇
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	患者 4 に対してエタネルセプト 0.5 mg/kg 週 2 回
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状
結果	患者 4 は 2 歳においてプレドニゾロン有効であったが、中止とともに発作再燃していた。エタネルセプト投与、0.5 mg/kg 週 2 回で 7 週間投与したところ症状消失し、中止で再燃した。発作時にエタネルセプト週 2 回投与開始で、通常 2 回目以降に症状消失した。4 週間おきの予防投与では発作を抑えられなかった。
結論	エタネルセプトが有効であり、発作時投与でも数日で症状がおさまった。
コメント	この変異の疾患関連性は不明。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome
著者名	Dode, C. Andre, M. Bienvenu, T. Hausfater, P. Pecheux, C. Bienvenu, J. Lecron, J. C. Reinert, P. Cattan, D. Piette, J. C. Szajnert, M. F. Delpech, M. Gateau, G.
雑誌名；巻：頁	Arthritis and Rheumatism 2002 46 8 2181-2188
日本語タイトル	TRAPS の臨床的、遺伝学的、スペクトラムの拡大
目的	TRAPS の臨床的、遺伝学的特徴を調べる。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	1999 年以降
対象者 (P)	TRAPS を疑われた 128 人と周期熱を認める 266 人の合計 394 人。そのうち TNFRSF1A に遺伝子変異を認めた同定された 28 人。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	各治療
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状
結果	<p>28 人のうち、典型例の変異 T50M 2 人、C30R 1 人、浸透率の低い変異 R92Q 12 人、P46L 10 人 新規変異 1 人ずつ L67P、Y20H、C96Y</p> <p>1 人にはコルヒチン無効、副腎皮質ステロイドは発作初期に使用することにより症状を和らげることが可能だが、持続投与で発作を予防することはできなかった。もうひとりの T50M についての情報はコルヒチン無効のみであった。</p> <p>ステロイド連日投与ではコントロール不良。</p> <p>少なくとも 3 人がコルヒチン無効。他は情報なし。</p> <p>健常人の一部 (人種によっては 2.9%) でこの変異が認められる。</p> <p>療の記載なし</p> <p>コルヒチン無効、副腎皮質ステロイドの発作初期投与で発作期間の短縮。</p> <p>治療の記載なし</p>
結論	TRAPS においてコルヒチンは無効であり、副腎皮質ステロイドは部分的に有効

	であった。
コメント	L46P は SNPs の可能性あり。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

25

英語タイトル	Successful treatment using tacrolimus (FK506) in a patient with TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by monocytic fasciitis
著者名	Ida, H. Aramaki, T. Arima, K. Origuchi, T. Kawakami, A. Eguchi, K.
雑誌名；巻：頁	Rheumatology 2006 45 9 1171-3
日本語タイトル	TRAPS に対する FK506 治療
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	長崎大学第一内科
対象者 (P)	29 歳女性 T61I 変異
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	タクロリムス
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	TRAPS 症状
結果	プレドニゾロン 10mg/day の長期投与をおこなっていたが、繰り返す発熱、炎症反応上昇あり。2004 年 1 月にプレドニゾロン 15 mg/day に増量し CRP 減弱したが、血清 TNF-a は高いままで、MRI で大腿に筋膜炎の所見あり。タクロリムス 3 mg/day を追加した。4 か月 2 週間後に MRI における筋膜炎の所見はほぼ消失し、蛋白尿も 3.68 g/day から 1.40 g/day に改善し、TNF- も正常化した。MRI 所見は 2000 年 11 月から繰り返し認められていた所見であり、自然寛解ではないと考えられる。
結論	TRAPS の筋膜炎に対してタクロリムスは有効であった。
コメント	TNFRSF1A T61I 変異は健常日本人の 3% に認められるとの記載が本文中にあり。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Successful treatment with infliximab of a patient with Tumor Necrosis Factor-associated Periodic Syndrome (TRAPS) who failed to respond to etanercept
著者名	Krelenbaum, M. Chaiton, A.
雑誌名；巻：頁	Journal of Rheumatology 2010 37 8 1780-1782
日本語タイトル	エタネルセプト無効の TRAPS 患者においてインフリキシマブが有効であった。
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	1994 年発症、症例報告当時 48 歳女性 TRAPS 患者 1 人 TNFRSF1A hetero R92Q
対象者 (P)	1994 年発症、症例報告当時 48 歳女性 TRAPS 患者 1 人 TNFRSF1A hetero R92Q
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン、メトトレキサート、アザチオプリン、プレドニゾロン、エタネルセプト、インフリキシマブ
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状
結果	コルヒチン、メトトレキサート、アザチオプリン、プレドニゾロン、エタネルセプトは効果が乏しい。インフリキシマブ 3 mg/kg 0, 2, 6 週間では効果なかったが、5 mg/kg 6 週間おきで症状は軽減しプレドニゾロン 5 mg/日まで減量可能となった。さらに 10 mg/kg 4 週間隔投与としたところ、発熱を認めなくなり、他の症状も軽快した。
結論	インフリキシマブ 10 mg/kg 4 週間間隔投与で有効であった。
コメント	R92Q は浸透率の低い変異
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis
著者名	Obici, L. Meini, A. Cattalini, M. Chicca, S. Galliani, M.

	Donadei, S. Plebani, A. Merlini, G.
雑誌名；巻：頁	Annals of the Rheumatic Diseases 2011 70 8 1511-1512
日本語タイトル	TRAPS 患者（アミロイドーシスあり、なし）においてアナキンラは持続的に効果的である。
目的	TRAPS 患者に対するアナキンラの有効性を検証する。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	2006 年 10 月～2009 年 1 月
対象者（P）	TRAPS 患者 7 人、C43R、C52Y、C43Y、C88Y、T50M（3 人）合計 7 人
暴露要因（E or I 介入・危険因子 / 対照 C）	アナキンラ 100 mg/day 連日投与
主なアウトカム評価（0 エンドポイント）	TRAPS 症状 炎症所見(CRP) プレドニゾン投与量 蛋白尿
結果	<p>7 人中 3 人はプレドニゾン使用中。2 人はエタネルセプト使用歴あるが、1 人は再燃のため中止しており、もう一人は副作用（皮膚反応）のため中止した。アナキンラ投与開始後全例が 1 か月以内に CRP、SAA 正常化した。プレドニゾン使用の 3 人中 2 人はプレドニゾンが中止され、1 人はアナキンラの局所反応を抑えるためにプレドニゾン 5 mg/day を継続された。12-46 か月（平均 23 か月）の観察期間で、6 人においては完全寛解を維持され、C52Y 患者においては蛋白尿 7.3 から 0.15 g/日に改善した。</p> <p>C43Y 患者においては 15 か月後に 2 回の腹痛発作がありプレドニゾン 10 mg/日を必要としたが、それ以降は発作なく CRP も正常を維持している。</p> <p>副作用として C52Y、T50M 患者においてそれぞれ咽頭炎と気管支肺炎に罹患した。注射部位反応は 5 人に起こり 3 人においては数週間で自然改善し、1 人においては抗ヒスタミン薬、もう一人においてはプレドニゾン内服を必要とした。</p>
結論	TRAPS においてアナキンラは有効であり、安全であった。
コメント	アナキンラの有効性を平均 23 か月、7 人の患者において観察したものであり、比較的質の高い論文と考えられる。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Two familial cases with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome caused by a non-cysteine mutation (T50M) in the TNFRSF1A gene associated with severe multiorganic amyloidosis
著者名	Kallinich, T. Briese, S. Roesler, J. Rudolph, B. Sarioglu, N. Blankenstein, O. Keitzer, R. Querfeld, U. Haffner, D.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Journal of Rheumatology 2004 31 12 2519-2522
日本語タイトル	T50M 変異をもつ TRAPS の 1 家系 2 症例
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	なし
対象者 (P)	T50M 1 家系 3 人 観察対象は 20 歳男性 1 人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト 0.4 mg/kg 週 2 回
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状 炎症所見 (CRP) 腎機能
結果	20 歳男性、Hetero T50M TRAPS 患者においてコルヒチン無効であった。14 歳時に腎不全のため腎移植を受け、タクロリムス、アザチオプリン、プレドニゾロン 4 mg/m <sup>2</sup> 使用中。エタネルセプト 0.4 mg/kg 週 2 回投与開始し、症状軽快し、CRP 正常化、腎機能改善、蛋白尿減少。 同変異を有する、患者父はアミロイドーシスを合併し、腎移植を受けた。同変異を有する患者姉については詳細不明。
結論	エタネルセプトは TRAPS に対して有効であり、腎アミロイドーシスに対しても効果的である。
コメント	T50M は疾患関連変異。エタネルセプト投与観察期間は数ヶ月
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Etanercept plus colchicine treatment in a child with tumour necrosis
--------	--

	factor receptor-associated periodic syndrome abolishes auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response
著者名	Arostegui, J. I. Solis, P. Aldea, A. Cantero, T. Rius, J. Bahillo, P. Plaza, S. Vives, J. Gomez, S. Yague, J.
雑誌名; 巻: 頁	European Journal of Pediatrics 2005 164 1 13-16
日本語タイトル	TRAPS 患児におけるエタネルセプトとコルヒチン治療
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者 (P)	TNFRSF1A hetero G36E 12 歳男性
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	プレドニゾロン、エタネルセプト、コルヒチン
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状 炎症所見 (CRP)
結果	プレドニゾロンに反応良好。エタネルセプト 0.4 mg/kg 週 2 回投与で診療症状軽減したが、サブクリニカルに血液検査上炎症反応上昇を認めた。コルヒチン 1 mg/日追加し、炎症反応正常化した。しかしながら、直近では炎症反応の再上昇を認めている。
	TRAPS 症状 炎症所見 (CRP)
結論	エタネルセプト + コルヒチンで臨床症状軽快したが、炎症反応の上昇は持続した。 18 か月の観察期間。
コメント	TNFRSF1A hetero G36E の疾患関連性は不明。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

30

英語タイトル	Failure of sustained response to etanercept and refractoriness to anakinra in patients with T50M TNF-receptor-associated periodic syndrome
著者名	Quillinan, N. Mannion, G. Mohammad, A. Coughlan, R. Dickie, L. J. McDermott, M. F. McGonagle, D.
雑誌名; 巻: 頁	Annals of the Rheumatic Diseases 2011 70 9 1692-1693
日本語タイトル	TRAPS T50M 患者においてエタネルセプトの持続的な効果はなく、アナキンラは不応であった。

目的	TRAPS 患者におけるエタネルセプト治療
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	なし
対象者 (P)	アイルランド人 T50M TRAPS 患者 15 人のうちエタネルセプト治療を受けた人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト 25mg 週 2 回 アナキンラ 100mg/day
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	なし
結果	<p>8 人はエタネルセプト治療を受けた。6 人はアメリカで治験に参加し当初は症状軽快し、炎症反応も低下し、その中の 1 人はその後に治療を必要としなかった。2 人はアミロイドーシスを発症したがエタネルセプト再開で改善し、うち 1 人は継続治療にて炎症所見も正常化した。2 人は部分的に効果を認めた。これらの 4 人は 2001 年から一部断続的にエタネルセプトを使用中だが発熱発作を抑制効果は乏しいが、発作時の炎症反応は低下しており、他の治療法がないため使用継続中である。</p> <p>残りの症例は治療初期には効果を認めたが、エタネルセプトの持続的な効果が認められず、治療再開後も効果を認めないかごくわずかであった。</p> <p>エタネルセプト治療の後、3 人はアナキンラ使用したが注射部位反応と発作誘発がおこり中止された。発作には注射部位反応の他に、四肢の腫脹、皮膚硬化、筋膜炎を引き起こし、CRP の上昇を認めた。</p> <p>エタネルセプト治療を受けなかった他の 7 人のうち 2 人は治療拒否、1 人は多発性硬化症で死亡、3 人が症状は軽度、もう一人は 5 歳の子供で症状は重症であり、エタネルセプト開始を検討中である。</p>
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状 炎症所見 (CRP)
結論	エタネルセプトの長期的な効果は乏しく、アナキンラを導入した 3 人は注射により発作を誘発した。
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

31

英語タイトル	Successful treatment of a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome using a half-dose of etanercept
著者名	Kusuhara, K. Hoshina, T. Saito, M. Ishimura, M. Inoue, H.

	Horiuchi, T.Sato, T. Hara, T.
雑誌名；巻：頁	Pediatrics International 2012 54 4 552-555
日本語タイトル	エタネルセプト半量投与による TRAPS 治療
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者 (P)	14 歳女性 TRAPS hetero C70S
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト TRAPS 発作
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	なし
結果	2 歳発症、14 歳時に TRAPS と診断され、発作時にプレドニゾロン 40 mg/日で症状消失し、3 週間で減量中止できていた。その後、プレドニゾロンの効果が減弱し 1 年後にプレドニン依存状態となり、最低 20 mg/日を必要となった。エタネルセプト 25 mg/回 週 2 回開始後、CRP、SAA 正常化、プレドニゾロン 5 mg/日まで減量可となった。その後エタネルセプト中止で発作再燃したため、エタネルセプト 25 mg/週 1 回としたところ 6 年間発作なく、プレドニゾロンの中止が可能となった。
結論	エタネルセプト半量で TRAPS の発作を抑制できた。
コメント	6 年間という比較的長い観察期間。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

32

英語タイトル	Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome
著者名	Drewe, E. Huggins, M. L. Morgan, A. G. Cassidy, M. J. D. Powell, R. J.
雑誌名；巻：頁	Rheumatology 2004 43 11 1405-1408
日本語タイトル	エタネルセプトによる TRAPS 患者の腎アミロイドーシス治療
目的	症例報告

研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者 (P)	TRAPS hetero C33S 2人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	腎機能 (尿たんぱく、GFR) TRAPS 症状
結果	<p>27 歳女性、3 歳時に TRAPS を発症。間欠的プレドニゾロン投与を受けていたが、蛋白尿 10.3g 日、血清アルブミン値 2.4 g/dL となりエタネルセプト 25 mg 週 2 回開始された。その後尿所見、血清アルブミン回復した。2 年間治療継続し GFR も 43 ml/min/1.73m<sup>2</sup> から 59ml/min/1.73m<sup>2</sup> にまで改善し TRAPS 症状が消失し血清アミロイドも正常化したため、中止した。その 6 週間後に TRAPS 症状が再燃したが、エタネルセプト再開したが、自己判断で 4 年間中止したため、腎不全が進行した。</p> <p>54 歳男性、前述の 27 才女性の父親。46 歳慢性腎不全で、クロラムブシルは無効であった。腎移植をうけ、シクロスポリン、アザチオプリン投与うけた。2 年後腎アミロイドーシス再発し、エタネルセプト 25 mg 週 2 回投与開始したところ副作用なく腎機能が GFR も 19 ml/min/1.73m<sup>2</sup> から 83ml/min/1.73m<sup>2</sup> にまで改善し改善した。</p>
結論	エタネルセプトは TRAPS 患者の腎アミロイドーシスにも有効であった。
コメント	不可逆になる前であれば、TRAPS の腎アミロイドーシスは回復可能と考えられる。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

33

英語タイトル	Clinical and genetic profile of children with periodic fever syndromes from a single medical center in South East Michigan
著者名	
雑誌名 ; 巻 : 頁	Journal of Clinical Immunology 2014 34 1 104-113
日本語タイトル	South East Michigan の医療センターにおける周期熱症候群臨床的、遺伝的プロファイル
目的	South East Michigan における周期熱症候群のコホートレポート
研究デザイン	後方視的観察研究

セッティング	South East Michigan の医療センター小児リウマチ部門
対象者 (P)	South East Michigan の医療センター小児リウマチ部門 248 人
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	症例により異なる。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	なし
結果	R92Q 3 人、C70G 1 人合計 4 人 順に 1 コルヒチン無効、プレドニン有効 2 コルヒチン、メトトレキサート、エタネルセプトはやや有効。アダリムマブ無効 3 ステロイド、コルヒチン併用で有効 4 プレドニゾロン有効
結論	特になし
コメント	R92Q は浸透率の低い変異。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

34

英語タイトル	A 2-year-old Japanese girl with TNF receptor-associated periodic syndrome: A case report of the youngest diagnosed proband in Japan
著者名	Yasumura, J. Wago, M. Okada, S. Nishikomori, R. Takei, S. Kobayashi, M.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Mod Rheumatol 2014
日本語タイトル	2 歳時に TRAPS と診断された日本人女児
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	広島大学小児科
対象者 (P)	2 歳女児 TNFRSF1A hetero T50M とその父、祖父
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	イブプロフェン 30 mg/kg/day

主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状
結果	2 歳女児 TNFRSF1A hetero T50M においてイブプロフェンが発作予防に有効。 報告時 5 歳。
結論	発作時にイブプロフェンが投与により弛張熱が翌日より消失し、その後予防投与により症状が改善している。
コメント	発作消失の記載は 1 エピソード、予防効果について詳細の記載なし。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

35

英語タイトル	Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab
著者名	Vaitla, P. M. Radford, P. M. Tighe, P. J. Powell, R. J. McDermott, E. M. Todd, I. Drewe, E.
雑誌名; 巻: 頁	Arthritis & Rheumatism 2011 63 4 1151-1155
日本語タイトル	TRAPS における IL-6 の役割 トシリズマブによる治療結果
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	
対象者 (P)	52 歳女性 TRAPS C33Y
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	プレドニゾロン、エタネルセプト、アナキンラ、トシリズマブ
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状 炎症所見 プレドニゾロン使用量
結果	エタネルセプトは 2 回試みた。1 回目は部分的に有効。2 回目は肝機能障害のため中止された。アナキンラは感染症と好中球減少症のため中止された。 トシリズマブ 8 mg/kg を 4 週間間隔で投与開始し、投与前 6 か月間と投与後 1-25 週間を比較した。投与後 2 週と 4 週で血小板減少を認めたため ( $97 \times 10^9$

	/L、 $92 \times 10^9$ /L)、治療間隔をあけた 4 mg/kg に減量した。その後発作は認めなかったが、投与日 3 日前から発作前駆症状を認めたため、投与後 21 週から 6 mg/kg に増量した。副作用なく。CRP、赤沈、SAA は改善。発作時頓用していた経口プレドニゾロンはトシリズマブ投与前 6 ヶ月総量 1325mg であったものが、投与後、必要としなかった。
結論	トシリズマブが有効であった TRAPS 症例
コメント	
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

36

英語タイトル	No regression of renal amyloid mass despite remission of nephrotic syndrome in a patient with TRAPS following etanercept therapy
著者名	Simsek, I. Kaya, A. Erdem, H. Pay, S. Yenicesu, M. Dinc, A.
雑誌名；巻：頁	Journal of Nephrology 2010 23 1 119-123
日本語タイトル	TRAPS 患者のネフローゼ症候群はエタネルセプトによって改善した後も、腎アミロイドーシスのかたまりは消退しない。
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者 (P)	TRAPS 患者 hetero F60L 26 歳男性 6 歳時に周期熱発症したが診断されず、ネフローゼ症候群を発症し TRAPS と診断された。
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト 25mg /day 週 2 回
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	なし
結果	診断後エタネルセプト開始され、炎症反応陰性化し、ネフローゼ症候群としての尿所見、血清アルブミン値は改善した。しかしながら 30 か月後のフォローの腎生検では、アミロイドの沈着は改善していなかった。
結論	エタネルセプトは症状の改善、尿タンパクの改善をもたらしたが、腎臓におけるアミロイドの沈着は改善しなかった。

コメント	結論を出すには、さらなる長期フォローが必要。
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

37

英語タイトル	Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canakinumab
著者名	Brizi, M. G. Galeazzi, M. Lucherini, O. M. Cantarini, L. Cimaz, R.
雑誌名；巻：頁	Annals of Internal Medicine 156 12 907-908
日本語タイトル	TRAPS に対してカナキヌマブは有効であった。

目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告

対象者 (P)	35 才女性 TRAPS 患者 1 名 TNFRSF1A hetero V95M 2 才から周期熱を発症し、
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	プレドニゾロン、 エタネルセプト 50mg /week アナキンラ 100mg/day カナキヌマブ 150mg/8weeks
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	TRAPS 症状 炎症所見 (CRP, ESR, SAA)
結果	プレドニゾロンで発作が抑制できずエタネルセプトによりプレドニゾロン減量できたが、エタネルセプトは蕁麻疹様発疹のため中止された。アナキンラは発作を抑制し、炎症所見も改善したが、注射部位における蕁麻疹様発疹のために中止された。カナキヌマブ投与後、症状消失し、炎症反応正常化した。8 か月後も症状安定しており副作用も認めていない。

結論	TRAPS に対してカナキヌマブは有効であった。
コメント	TRAPS に対してカナキヌマブの有効性を報告した最初の論文
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps
著者名	Simon, A. Bodar, E. J. Van Der Hilst, J. C. H. Van Der Meer, J. W. M. Fiselier, T. J. W. Cuppen, M. P. J. M. Drenth, J. P. H.
雑誌名 ; 巻 : 頁	American Journal of Medicine 2004 117 3 208-210
日本語タイトル	TRAPS において IL-1RA が有効であった。

目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	2003年2月～2004年1月

対象者 (P)	TRAPS 患者 19 歳男性 hetero C43Y
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	NSAIDs、プレドニゾロン、メトトレキサート、シクロスポリン、シロリムス、エタネルセプト アナキンラ 100 mg/日
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	TRAPS 症状 炎症所見
結果	NSAIDs、メトトレキサート、シクロスポリンは無効であり、シロリムスはアレルギーのため中止された。プレドニゾロン (最低 30 mg/日) は有効であった。エタネルセプトは TRAPS 症状の改善をもたらしたが、炎症反応は低下せずプレドニゾロンを減量できなかった。アナキンラ開始後、症状が改善し、炎症反応も正常化した。さらにプレドニゾロンを 10 mg/日まで減量できた。副作用としてはアナキンラの注射部位に痛みと発赤を認めた。

結論	TRAPS に対してアナキンラは有効であった。
コメント	なし
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

英語タイトル	Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) or familial hibernian fever: Presentation in a four-day-old infant
著者名	Savage, T. Loftus, B. G. Tormey, V. McDermott, M. F. Moylett, E.
雑誌名; 巻: 頁	Journal of Clinical Rheumatology 2008 14 6 342-345
日本語タイトル	生後4日に発症した TRAPS の一例

目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告

対象者 (P)	2歳男児 生後4日発症の TRAPS hetero T50M
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	副腎皮質ステロイド内服
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	TRAPS 症状 炎症所見
結果	発作時ステロイド内服は当初発作時の頓挫に有効であり、炎症所見も改善したが、2才現在の時点では発熱発作を頓挫できなくなり、炎症所見の上昇も慢性化してきている。

結論	TRAPS の発作にステロイド投与は当初は有効であるが、徐々に効果が減弱した。
コメント	なし
構造化抄録作成者名	井澤和司、河合朋樹

1) AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes  
治療の詳細に触れておらず、除外。

2) Proinflammatory action of the antiinflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome  
Arthritis and Rheumatism 2009  
In vitro の実験の論文

3) An international registry on autoinflammatory diseases: The Eurofever experience

Annals of the Rheumatic Diseases 2012 71 7 1177-1182

治療に関する記述なし

4) Autoinflammatory syndromes: Report on three cases

遺伝子変異の記載がない症例報告のため除外

5) Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS)

Annals of the Rheumatic Diseases 2013 72 6 1044-1052

In vitro の実験、治療について記載なし

6) Inflammatory response to heparinoid and heparin in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: The second case with a T61I mutation in the TNFRSF1A gene

治療についての記載なし

7) Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

New England Journal of Medicine 2000 343 14 1044-1045 は下記の患者と同一であるため。

Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

8) Ocular manifestations of the autoinflammatory syndromes

review のため

9) Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: Personal experience and review of the literature

International Journal of Immunopathology and Pharmacology 2010 23 3 701-707

治療についての記載ほぼなし。

10) Progress in classification and treatment for TNF receptor-associated periodic syndrome

Japanese Journal of Clinical Immunology 2011 34 5

日本語のため

11) Recurrent pericarditis caused by a rare mutation in the TNFRSF1A gene and with excellent response to anakinra treatment

Clinical and experimental Rheumatology 28 5 802

TNFRSF1A 変異はるが、TRAPS ではないため。

12) Sacroileitis and pericarditis: Atypical presentation of tumour necrosis factor

receptor-associated periodic syndrome and response to etanercept therapy

Clinical and Experimental Rheumatology 2010 28 2 290-291

浸透率の低い変異 R92Q でかつ TRAPS の臨床症状としても典型的でないため。

# 構造化抄録　メバロン酸キナーゼ欠損症

英語タイトル	Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency
著者名	Caroline Galeotti <sup>1</sup> , Ulrich Meinzer <sup>1</sup> , Pierre Quartier <sup>2</sup> , Linda Rossi-Semerano <sup>1</sup> , Brigitte Bader-Meunier <sup>2</sup> , Pascal Pillet <sup>3</sup> and Isabelle Konecny <sup>1</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	Rheumatology 2012;51:1855-1859
日本語タイトル	

目的	メバロン酸キナーゼ欠損症におけるアナキンラやカナキヌマブなどの IL-1 標的薬の有効性と安全性を評価する。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	遺伝子診断にてメバロン酸キナーゼ欠損症と診断されたフランスの小児・成人症例を対象に主治医に対する質問票を用いて抗 IL 療法開始前・後の臨床情報を後方視的に集積・解析する。

対象者 (P)	メバロン酸キナーゼ欠損症 11 人 (20 歳未満 8 人、20 歳以上 3 人)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	I : アナキンラ発作時頓用 (1 人)、アナキンラ連日投与 (9 人)、カナキヌマブ 4 - 8 週ごと投与 (6 人、うち 4 人がアナキンラ療法からの移行) C : 治療前
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	Primary outcome 発作時臨床スコア (発熱 (38 度以上)、頸部リンパ節腫脹、アフタ、皮疹、関節痛、関節炎、筋痛、嘔気/嘔吐、腹痛、下痢、頭痛、咽頭痛) 発作持続日数 発作間欠期の CRP・アミロイド A 注射部位の疼痛・炎症 感染症 その他有害事象 Secondary outcome
結果	11 人の患者 (高 IgD 症候群 8 人、メバロン酸尿症 3 人) が対象となった。抗 IL-1 療法前は、薬物治療 (ステロイド 9 人、NSAIDs 8 人、抗 TNF 療法 4 人、スタチン 1 人、コルヒチン 3 人) を施行されながらも、月に 2 回以上の発作を認めていた。抗 IL-1 治療後に 4 例で完全寛解、7 例で部分寛解が得られた。発作時の診療スコアは治療前が 7/12 であったのに対し、アナキンラ治療例が 3/12、カナキヌマブ治療例が 1/12 と低下した。発作時発熱日数は治療

	<p>前が 5 日に対し、アナキンラ治療例が 3 日、カナキヌマブ治療例が 2 日と短縮した。治療により、CRP、アミロイド A が著明に低下した。また 7 人の患者が併用薬を中止でき、抗 IL - 1 療法単独治療となった。その後も併用療法が必要であった患者のうち、1 人は NSAIDS、1 人はアセトアミノフェン、1 人は発作時ステロイド頓用、1 人は腎移植後に対する免疫抑制療法（シクロスポリン、シロリムス、ステロイド）を併用していた。有害事象の報告はアナキンラにおいて 4 人に注射部位の疼痛・炎症、1 人に初回注射時のお震えと低体温、1 人に細菌性肺炎を認め、カナキヌマブでは 1 人に注射部位局所反応、1 人に再発性咽頭炎、1 人に一過性肝機能障害を認めた。</p>
--	--

結論	<p>IL-1 標的薬はメバロン酸キナーゼ欠損症において忍容性が良好であり、大部分の患者で開始前の治療薬（ステロイド、NSAIDS、抗 TNF 療法など）を中止でき、さらに発作時診療スコアの改善が得られた。また発作頻度、発熱日数の短縮が得られた。カナキヌマブはアナキンラと比較し、より高い治療効果がみられるとともに、注射局所反応が少なかった。治療開始後に発現した有害事象は軽症から中等度のものがあった。</p>
コメント	<p>IL-1 標的薬は強い治療効果があったと評価できるが、長期的な安全性のさらなる評価が必要である。</p>
構造化抄録作成者名	<p>河合 朋樹</p>

英語タイトル	On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency
著者名	E J Bodar, 1 L M Kuijk, 2 J P H Drenth, 3 J W M van der Meer, 1 A Simon, 1 J Frenkel 2
雑誌名 ; 巻 : 頁	Ann Rheum Dis 2011;70:2155-2158.
日本語タイトル	

目的	メバロン酸キナーゼ欠損症に対するアナキンラの有効性を観察する
研究デザイン	前方視前後比較観察研究
セッティング	12人のメバロン酸キナーゼ欠損症を研究対象とし、1人から同意が得られず11人が参加した。2人のメバロン酸尿症に連日アナキンラ投与、9人の高IgD症候群に対しては患者の希望により、連日アナキンラ投与、または発作時アナキンラ投与を行った。

対象者 (P)	メバロン酸キナーゼ欠損症 (メバロン酸尿症 2人、高IgD症候群(2ヶ月に発作1回以上 9人))
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	メバロン酸尿症 2人 : 連日アナキンラ投与 (1-2mg/kg/day) 高IgD症候群 1人 : 連日アナキンラ投与 (1-2mg/kg/day) その後 発作時に移行 高IgD症候群 8人 : 発作時アナキンラ投与 (成人 100-200mg/day or 小児 1-2mg/kg/day 4-7日間)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	症状スコア (CS 12症状、1症状を0-10点とした総点) 38.0 以上の発熱かつCS20以上満たす発作 発作時頓用の場合、発作日数50%以上の低下で有効とする サイトカイン (IL-5, IL-6, IL-12, IL-13, IL-18, TNF and IFN )
結果	1人のメバロン酸尿症では 1mg/kg/day 投与で臨床症状の改善が得られ、2mg/kg/day に増量により、関節炎の寛解、成長発達の改善が得られたが、間欠的な発作やCRP上昇は続いた。もう1人のメバロン酸尿症では効果を認めず、4ヶ月で中止した。 連日投与した1人の高IgD症候群では7ヶ月間の完全寛解が得られ、学校への欠席率が40%から0%に低下した。しかし注射の局所反応により、連日投与を中断し、発作時投与に切り替えた。 発作時頓用投与群においては20回の発作のうち、12回においてアナキンラを投与した。アナキンラ投与時は非投与時に比較し、発熱日数(mean (SD) 2.2 (1.7) days vs 6.3 (1.9) days; p<0.0001)、有症状期間(3.8 (3.0) days vs 7.3 (3.0) days; p=0.0152)、最高体温(p<0.0001)、最高CRP (p=0.0004)において有意に低下し、IL-18以外のサイトカイン (IL-5, IL-6, IL-12, IL-13, TNF and IFN )

	の低下を認めた。
--	----------

結論	アナキンラ投与は投与前と比較し、発熱日数、有症状期間の短縮、最高体温・最高CRPの低下が有意であり、また IL-18 以外のサイトカインの低下を認めた。
コメント	発作時におけるアナキンラ屯用は効果的であると評価できる。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Inefficacy of etanercept in a child with hyper-IgD syndrome and periodic fever
著者名	F. MARCHETTI, MD C. ORETTI, MD E. BARBI, MD A. VENTURA, MD A. TOMMASINI, MD
雑誌名; 巻: 頁	
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群におけるエタネルセプトの有効性の観察
研究デザイン	症例報告
セッティング	高 IgD 症候群患者 1 例にエタネルセプトを投与し有効性を評価

対象者 (P)	4 才男子 高 IgD 症候群
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト 12.5mg/dose 週 2 日 12 週間
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	ステロイド必要量 発作時急性反応 (CRP、ESR、GB) 症状スコア (発作回数、腹痛、リンパ節腫脹)
結果	観察期間において治療開始前と比較しすべてのアウトカムにおいて、変化は認めなかった。

結論	研究対象の 1 例では 12 週間のエタネルセプトによりステロイド必要量、発作時急性反応、発作回数、腹痛、リンパ節腫脹の改善は認めなかった。
コメント	他の症例シリーズ報告では効果がみられた症例でもエタネルセプトの有効・無効は症例による差があり、前方的研究で評価する必要がある。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Interleukin 6 Blockade for Hyperimmunoglobulin D and Periodic Fever Syndrome
著者名	Hiba M. Shendi, MD, MBBS, MRCPCH, MSc, FRCpath, Lisa A. Devlin, MD, MBChB, MRCPCH, FRCPath, and John David Edgar, BSc, FRCP, FRCPath
雑誌名 ; 巻 : 頁	JCR: Journal of Clinical Rheumatology & Volume 20, Number 2, March 2014
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群に対する抗 IL-6 療法の有効性を検討する
研究デザイン	症例報告
セッティング	高 IgD 症候群 13 才女児 1 例に抗 IL-6 療法を行った。

対象者 (P)	エタネルセプト、アナキンラが無効であった高 IgD 症候群 13 才女児 1 例 (MVK 変異 V377I and H380R)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	トシリズマブ 8mg/kg 4 週間ごと
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作回数 CRP、ESR
結果	トシリズマブ投与前には 3 - 4 週間に 1 回、3 日程度続く発熱発作が見られたが、投与後は 1 年間、発作消失し、CRP、ESR の低下を認めた。その間、気道感染症状が月に 1 回程度認められた (マイコプラズマ 1 回、インフルエンザ A 1 回)。4mg/kg/dose に減量したところ、発熱発作が再燃した。再び 7mg/kg/dose にところ、10 ヶ月間で発作は 1 回のみで、気道感染の反復も認めなかった。

結論	トシリズマブ 7mg/kg/day/4weeks は 10 ヶ月間、発熱発作、炎症反応の抑制に有効であり、投与期間内には気道感染の増加も認めなかった。
コメント	他の IL-6 の有効性を示す文献はなく、無効であったとの学会報告は散見されることから、本症例は非典型例であった可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Renal amyloidosis dueto hyper-IgD syndrome
著者名	Gioacchino Li Cavoli <sup>1</sup> , Daniela Passantino <sup>2</sup> , Calogera Tortorici <sup>1</sup> , Luisa Bono <sup>1</sup> , Angelo Ferrantelli <sup>1</sup> , Carlo Giammarresi <sup>1</sup> , Ugo Rotolo <sup>1</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	Nefrologia 2012;32(6):865-6
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群における A A アミロイドーシスによる腎障害を報告する
研究デザイン	1 症例報告
セッティング	1 症例報告

対象者 (P)	29 才男性 生後一ヶ月から発熱発作があった。 その後は発作の頻度は減少したが、1 年前から発作頻度が増し、 ネフローゼ症候群基準と満たす蛋白尿がみられるようになった。
暴露要要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	無治療
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	腎生検
結果	腎生検においてメサングウムにアミロイドの沈着を認め、 全身炎症に続発する腎アミロイドーシスと診断した。

結論	無治療の高 IgD 症候群において腎アミロイドーシス発症例の報告がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Weekly oral alendronate in mevalonate kinase deficiency
著者名	Luca Cantarini <sup>1*</sup> , Antonio Vitale <sup>1</sup> , Flora Magnotti <sup>1</sup> , Orso Maria Lucherini <sup>1</sup> , Francesco Caso <sup>1</sup> , Bruno Frediani <sup>1</sup> , Mauro Galeazzi <sup>1</sup> and Donato Rigante <sup>2</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:196
日本語タイトル	

目的	メバロン酸キナーゼ欠損症のステロイド骨粗鬆症の予防に alendronate を投与する。
研究デザイン	症例報告
セッティング	14 歳男児、MKV 遺伝子 V377I ホモ変異をもつメバロン酸キナーゼ欠損症。生後 6 ヶ月に発症し、骨量の低下を認めため alendronate を投与してみた

対象者 (P)	発熱発作の際にベタメサゾン 4mg/day を投与され、病的骨折の反復が見られたメバロン酸キナーゼ欠損症 14 才男児。成長発達は正常範囲内。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Alendronate 週 1 回 70mg 投与
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	発熱発作 炎症マーカー (SAA)
結果	Alendronate 開始後、予想外に併用薬なしで、9 ヶ月間発熱発作を認めず、SAA も正常値を保っていた。Alendronate を中止したところ、再び発熱発作を認めたが、再開にするとその後 4 ヶ月間発熱発作を認めていない。

結論	Alendronate 開始後、計 13 ヶ月間、発熱発作を認めなかった。
コメント	1 症例報告であり、CRMO などの Alendronate が有効な他の発熱性疾患を合併していた可能性がある。追加報告をまつ必要である。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Mevalonate kinase deficiency in two sisters with therapeutic response to anakinra: case report and review of the literature
著者名	Raquel Campanilho-Marques & Paul A. Brogan
雑誌名; 巻: 頁	Clin Rheumatol (2014) 33:1681-1684
日本語タイトル	

目的	メバロン酸キナーゼ欠損症に対する連日抗IL-1療法(アナキンラ)投与の有効性評価
研究デザイン	症例報告
セッティング	メバロン酸キナーゼ欠損症の姉妹2人に連日抗IL-1療法(アナキンラ)投与する。

対象者(P)	メバロン酸キナーゼ欠損症の姉妹2人(5才、3才) MVK 遺伝子変異 S329R, V377I
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照C)	連日抗IL-1療法(アナキンラ)投与(2mg/kg/day)
主なアウトカム評価(0 エンドポイント)	発熱発作 SAA
結果	<p>5才の姉はこれまで3週間に1回の発熱発作があった。アナキンラ開始後、最初の2ヶ月は発作が起きなかったが、その後、再び治療前と同様な発作が繰り返され、6mg/kg/dayまでアナキンラを増量した。その後は発作が数ヶ月に1回程度になり、患者の両親の評価として生活の質や発作頻度、発作時の症状の改善があり、強い治療効果を感じている。</p> <p>3才の妹は治療前から3-4ヶ月に1回の発作頻度であった。アナキンラは導入後も発熱発作頻度は変わらず、5mg/kg/dayにまで増量した。その後3週間に1回程度の発熱発作は見られるものの、軽度であり、両親の評価として生活の質の改善が見られたと評価している。</p> <p>両姉妹とも、アナキンラによる有害事象は認めていない。</p>

結論	アナキンラは発熱発作を完全に抑制できなかったが、症状の軽減効果があり、患者のQOLの改善に寄与した。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	A patient with hyper-IgD syndrome responding to simvastatin treatment
著者名	H. Attout □ S. Guez, I. Ranaivo, N. Jameerbaccus, C. Series
雑誌名；巻：頁	European Journal of Internal Medicine 19 (2008) e82-e83
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群に対するシンバスタチンの効果を評価
研究デザイン	症例報告
セッティング	高 IgD 症候群 23 才女性にシンバスタチンを投与

対象者 (P)	高 IgD 症候群 23 才女性 (MVK V377I 変異ヘテロ、リンパ球 MVK 活性低下)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	シンバスタチン 20mg/day 12 ヶ月間観察
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作頻度
結果	治療前に年 8 回の発熱発作であったが、治療後 2 回に減少し、有害事象も認めなかった。

結論	シンバスタチン投与後に発熱発作頻度が減少した。
コメント	1 症例報告であり、また観察期間も短い
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Severe Early-Onset Colitis Revealing Mevalonate Kinase Deficiency
著者名	Michael Levy, MD, <sup>a</sup> Alina Arion, MD, <sup>b</sup> Dominique Berrebi, MD, PhD, <sup>c</sup> Laurence Cuisset, MD, PhD, <sup>d</sup> Corinne Jeanne-Pasquier, MD, <sup>e</sup> Brigitte Bader-Meunier, MD, <sup>f</sup> and Camille Jung, MD, PhD, <sup>g</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	PEDIATRICS Volume 132, Number 3, September 2013
日本語タイトル	

目的	メバロン酸キナーゼ欠損症に乳児期早期の腸管炎症がみられ、抗 IL-1 療法が有効であった。
研究デザイン	2 症例報告
セッティング	乳児期早期の腸管炎症を合併したメバロン酸キナーゼ欠損症 2 人に抗 IL-1 療法を行った。

対象者 (P)	症例 1 14 ヶ月女児。生後 1 ヶ月から腸管炎症発症、生後 5 ヶ月に内視鏡所見から潰瘍性大腸炎と診断、MVK 遺伝子変異 (Val377Ile, tyr166His) を同定した。インフリキシマブ、タクロリムスは無効であった。 症例 2 3 ヶ月男児。生後 12 日に腸管炎症を呈し、生後 5 週にショックとなる。腹腔鏡にて十二指腸の穿孔や多部位の腸管癒着をみとめた。MVK 遺伝子変異 (Val388Ile, Gly329Arg)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	症例 1 アナキンラ (2mg/kg/day) 症例 2 アナキンラ (3mg/kg/day)
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 栄養 炎症反応・栄養マーカー (赤沈、CRP, アルブミン)
結果	症例 1 アナキンラ開始後 1 ヶ月で炎症反応・栄養マーカーが改善し、6 ヶ月間発熱発作が見られていない。中心静脈栄養は離脱できていないが中心静脈からの栄養は減少した。 症例 2 生後 3 ヶ月でアナキンラを開始したところ、その後腸管所見も改善し、ステロイド・中心静脈栄養からも離脱できた。

結論	乳児期早期の腸管炎症を合併したメバロン酸キナーゼ欠損症 2 人にアナキンラが有効であった。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Mevalonic Aciduria
著者名	Bénédicte Neven, M.D.ら
雑誌名；巻：頁	N Engl J Med 2007;356:2700-3.
日本語タイトル	

目的	メバロン酸尿症の根治療法として同種骨髄移植の有効性を評価する。
研究デザイン	症例報告
セッティング	メバロン酸尿症の3才男児にHLA一致同胞をドナーとして骨髄移植を行った。

対象者 (P)	メバロン酸尿症の3才男児 (MVK変異 G326Rホモ) 子宮内発育遅延、成長発達障害、軽度の外表異常
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	HLA一致同胞妹から骨髄移植 前処置ブスルファン 19.2mg/kg シクロフォスファミド 200mg/kg GVHD予防 MTX(day1 15mg/m <sup>2</sup> , day 3,6,11 10mg/m <sup>2</sup> ) シクロスポリン(1ヶ月後に微小血管障害疑いのためMMF 60mg/kg/dayに変更)
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	移植関連有害事象 発熱発作 炎症マーカー (CRP、TNF- ) 尿中メバロン酸 リンパ球メバロン酸活性
結果	正着は良好で、移植関連毒性・GVHDも軽度で順調に免疫抑制剤を中止できた。安定後、発熱発作は認めず、炎症マーカーの正常化、尿中メバロン酸の低下、リンパ球メバロン酸活性の増加 (0.6 % 64.0%) を認めた。神経学的にわずかではあるが徐々に失調歩行や言語能力の向上は認められている。

結論	メバロン酸尿症の1例に同種骨髄移植し、発熱発作、炎症マーカーが改善した。
コメント	観察期間が短く、神経学的改善効果は追加報告がまたれる。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	A Case of Hyper IgD and Periodic Fever Syndrome in Japan
著者名	Hisashi Kawashima, Akiyoshi Hoshi, Hiroaki Ioi, Chiako Ishii, Satoshi Sato, Yasuyo Kashiwagi, Kouji Takekuma and Akinori Hoshika
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clinical Medicine: Case Reports 2008:1 33-35
日本語タイトル	

目的	日本の高IgD症候群1例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告

対象者 (P)	日本人高IgD症候群4才女児 4 - 8週間ごとに1回、4 - 7日間続く発熱発作、膝関節痛と下痢をしばしば歌える。頸部リンパ節腫脹、扁桃炎、肝腫大あり。 MVK変異 (V377I, I268T)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	イブプロフェン 20mg/kg
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱日数
結果	イブプロフェン開始後3年間、発熱日数が7日から2-3日に軽減した。

結論	イブプロフェン開始後、発熱日数の短縮が見られた。
コメント	1症例報告であり、また本疾患は成長とともに発熱発作が軽減することからイブプロフェンの有効性は慎重な評価が必要である。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Long-term Outcome of a Successful Cord Blood Stem Cell Transplant in Mevalonate Kinase Deficiency
著者名	Stefano Giardino, MDa, Edoardo Lanino, MDa, Giuseppe Morreale, MDa, Annalisa Madeo, MDb, Maja Di Rocco, MDC, Marco Gattorno, MDb, Maura Faraci, MDa
雑誌名 ; 巻 : 頁	PEDIATRICS Volume 135, number 1, January 2015
日本語タイトル	

目的	メバロン酸キナーゼ欠損症への臍帯血細胞移植の長期予後を評価する。
研究デザイン	症例報告
セッティング	2才男児にHLA一致非同胞間臍帯血移植を行い、5年間追跡観察した。

対象者 (P)	メバロン酸キナーゼ欠損症、2才男児, MVK 遺伝子 V8M ホモ変異 子宮内発育遅延、新生児期から炎症反応の上昇、重症急性腸炎、肝脾腫、溶血性貧血を認めた。 1卵性双体の片割れは18ヶ月時に多臓器不全で死亡
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	HLA一致非同胞間臍帯血移植 前処置 Busulfan (16 mg/kg), Cyclophosphamide (200 mg/kg) GVHD 予防 Cyclosporin A, ATG (thymoglobulin), MPD 0.5 mg/kg from day +7
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	移植関連有害事象 発熱発作 QOL 成長発達
結果	移植関連有害事象として streptococcal sepsis、CMV の再活性化、WHO grade の口腔粘膜炎、血栓性血管障害、カルシニューリン阻害剤による P R E S を発症した。 急性 GVHD として皮膚に grade GVHD を発症したが改善し、慢性 GVHD は発症しなかった。完全ドナー型として生着し、5年間の追跡にて、原疾患による発熱発作は認めていない。患者の Q O L も良好であり、発達は正常、成長はやや遅めであるが正常範囲内にある。外表異常や臓器肥大も劇的に改善している。

結論	メバロン酸キナーゼ欠損症への臍帯血細胞移植により発熱発作が消失し、Q O L が改善し、成長発達が正常化した。一定の移植関連有害事象を認めたが造血幹細胞移植として一般的に忍容範囲内のものであった。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Glucocorticoids but not NSAID abort attacks in hyper-IgD and periodic fever syndrome.
著者名	J de Dios García-Díaz and M J Alvarez-Blanco
雑誌名 ; 巻 : 頁	J Rheumatol 2001;28;925-926
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	症例報告
セッティング	25 才女性

対象者 (P)	25 才女性 5 才発症 遺伝子解析は途中
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	遺伝子解析結果未報告であり、メパロン酸キナーゼ欠損症と確定できないため、本文献は除外
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model
著者名	E.J. Bodar <sup>1</sup> , J.C.H. van der Hilst <sup>1</sup> , J.P.H. Drenth <sup>2**</sup> , J.W.M. van der Meer <sup>1</sup> , A. Simon <sup>1</sup>
雑誌名; 巻: 頁	The Netherland journal of medicine JULY - AUGUST 2005, VOL. 63, NO. 7
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群に対するエタネルセプトとアナキンラの治療効果を評価する
研究デザイン	症例シリーズ報告
セッティング	高 IgD 症候群の発作時にエタネルセプトまたはアナキンラを使用し、12 症状による診療スコアを評価した。

対象者 (P)	患者 1 35 才女性 3 ヶ月から発熱発作 患者 2 26 才女性 2 ヶ月から発熱発作 患者 3 38 才女性 生直後から発熱発作
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	発熱発作時にエタネルセプトまたはアナキンラを投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	12 症状 (リンパ節腫脹、嘔気、筋痛、関節痛、アフタ性潰瘍、腹痛、皮膚病変、頭痛、咽頭痛、疲労、下痢、鼻閉) それぞれを 0-10 点、合計点は 0-120 点 発熱発作時が最低 20 点以上のため、20 点未満のとき発作終了とする。 体温 CRP
結果	患者 1 発熱発作後 12 時間後と 36 時間後にエタネルセプト 25mg 投与したところ、無治療であった治療前と臨床スコアに変化は認めなかった。 患者 2 発熱発作後 48 時間後、80 時間後にエタネルセプト投与したところ、無治療の前回発作時に 8 日続いた発作が 5 日で終息した。 患者 3 ワクチンによる発熱 1 回目、発熱 48 時間後と 72 時間後 (ワクチン後 72、96 時間) にエタネルセプト 25mg を投与したところ、5.5 日間で発熱発作が終息した。ワクチンによる発熱 2 回目、ワクチン接種後 72 時間からアナキンラ 100mg 24 時間おきに投与した。アナキンラ開始後 17 時間で解熱し、症状が消失した。

結論	エタネルセプトは発熱発作期間への影響は認めなかったが、症状緩和をもたらす可能性はある。1 回のみ使用であるが、アナキンラ投与後の症状消失は顕著で
----	--

	あった。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Mevalonic Aciduria Cured by Bone Marrow Transplantation
著者名	Peter D. Arkwright, D.Phil.
雑誌名 ; 巻 : 頁	n engl j med 357;13 september 27, 2007, 1350 ( letter )
日本語タイトル	

目的	メバロン酸尿症に対する骨髄移植の有効性を評価する
研究デザイン	症例報告
セッティング	8 オメバロン酸尿症男児に骨髄移植を行った

対象者 ( P )	8 オメバロン酸尿症男児 ( TNFRSF1A にも変異あり )
暴露要因 ( E or I 介入・危険因子 / 対照 C )	HLA 一致同胞からの骨髄移植
主なアウトカム評価 ( O エンドポイント )	移植関連毒性 原疾患
結果	移植後、16 ヶ月の現時点では完全ドナー型であり、周期熱の発作は認めず、慢性皮膚 GVHD はタクロリムス内服とステロイド外用でコントロール可能であった。移植後早期は重症急性 GVHD を合併し、アデノウイルス感染症、BKウイルス感染症、VZV感染症、インフルエンザウイルス感染症、ロタウイルス感染症を発症したものの、いずれも治癒した。

結論	メバロン酸尿症に対する骨髄移植を行い、周期熱の発作が認めなくなった。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Mevalonate Kinase Deficiency: A Survey of 50 Patients
著者名	Brigitte Bader-Meunier, MD ら
雑誌名; 巻: 頁	
日本語タイトル	

目的	多施設大規模研究によりメバロン酸キナーゼ欠損症の臨床像を把握する
研究デザイン	他施設後方視的観察研究
セッティング	フランスとベルギーによる多施設からの 38 家系 50 人を後方視に観察する

対象者 (P)	フランスとベルギーの 38 家系 50 人のメバロン酸キナーゼ欠損症患者 (1 人は無症状) ・発病者、またはその同胞に MVK 遺伝子に少なくとも 1 つ異常の変異があり、周期熱症状がある。あるいは MVK 遺伝子に変異がある。 ・フランスとベルギーの小児センターとフランス成人リウマチ・内科センターにおいて 1999 から 2009 にかけて MVK 遺伝子検査を行った患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	各治療効果評価
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	原疾患に伴う症状 完全寛解の定義 臨床症状がなく CRP、赤沈が正常 部分寛解の定義 年間発熱発作が半分未満になり、持続的な炎症疾患がない。 合併症
結果	発症は 6 ヶ月未満が 60%、5 才未満が 92% であり、初発症状は発熱を伴う下痢か、皮疹が 66% であった。発熱に合併する症状はリンパ節腫脹が 71%、下痢が 69%、関節痛が 67%、皮疹が 67%、腹痛が 63%、脾腫が 63% であった。27 人に炎症性腸疾患、びらん性多関節炎、シェーグレン症候群、その他の慢性的な神経・腎・肺・内分泌・皮膚・肝臓・眼の病変を認めた。重症・反復感染症が 13 人、低ガンマグロブリン血症が 3 人、腎血管筋脂肪腫が 3 人認めた。38 家系中 29 家系が Val377Ile 変異であった。3 人が原疾患で死亡し、5 年以上追跡できた 31 生存症例の内 17 人が疾患活動性の高い状態であった。NSAIDs が最も多く用いられ、部分的・一過性の効果が報告された。エタネルセプトは 9 人で投与され、有効が 2 人、部分有効が 2 人、無効が 5 人であった。アダリムマブは有効が 1 人、部分有効が 1 人、無効が 1 人であった。投与されている中ではアナキンラが最も効果的であり、11 人中 9 人で完全寛解か部分寛解が得られ、うち 3 人はエタネルセプト無効例であった。アナキンラは 2 人で投与中止されており、その理由が好中球減少と感染症の悪化であった。カナキマブは 3 人に投与され、2 人完全寛解、1 人に部分寛解を認めた。カナキマブ投与患者のうち、1 人はアナキンラ無

	効例で、1人はアナキンラで好中球減少を認めた患者であった。なお既報告症例として骨髄移植1例、クレセント形成腎炎を発症した腎移植1例が含まれていた。
--	---

結論	メパロン酸キナーゼ欠損症において抗IL-1療法(アナキンラ、カナキヌマブ)が完全寛解・部分寛解に大きく寄与している。
コメント	後方視的観察研究ではあるが、超稀少疾患であることを考慮すると十分な患者数であり、当該地域の患者の全体像を評価していると考えられる。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Hyperimmunoglobulinemia D syndrome successfully treated with a corticosteroid
著者名	KAYOKO YOSHIMURA1 AND HIROSHI WAKIGUCHI2
雑誌名；巻：頁	Pediatrics International (2002) 44, 326-327
日本語タイトル	

目的	高 Ig D 症候群に対するステロイド治療を評価する
研究デザイン	症例報告
セッティング	高 Ig D 症候群にステロイド治療を行う

対象者 (P)	日本人の高 IgD 症候群男児 初発症状 3 才 2 ヶ月 約 1 ヶ月に 1 回の発熱発作 遺伝子検査なし、メバロン酸キナーゼ活性測定なし
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	遺伝子検査なし、メバロン酸キナーゼ活性測定なしのため、確定診断にいたらず、除外する。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Long-Term Follow-Up, Clinical Features, and Quality of Life in a Series of 103 Patients With Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome
著者名	Jeroen C. H. van der Hilst, Evelien J. Bodar, Karyl S. Barron, Joost Frenkel, Joost P. H. Drenth, Jos W. M. van der Meer, Anna Simon, and the International HIDS Study Group*
雑誌名 ; 巻 : 頁	Medicine Volume 87, Number 6, November 2008
日本語タイトル	

目的	多国間多施設観察研究により高 IgD 症候群の病像・治療経過を評価する
研究デザイン	多国間多施設観察研究
セッティング	国際高 IgD 症候群データベースの患者情報を検索し、244 人の高 I g D 症候群登録のうち MVK 遺伝子変異陽性例で周期熱症状を認める患者を選別する。その患者担当医に質問票を送り回答のあったものを解析した

対象者 (P)	18 カ国の高 IgD 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	生活の質 C : 508 人のオランダ人健常者
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 疾患関連症状</li> <li>・ 治療効果</li> <li>・ 生活の質。</li> </ul> 社会的自立、社会的発達、教育、雇用 RAND-36 Health survey (身体機能、身体機能に伴う役割制限、社会的機能、情緒的側面による役割制限、肉体的痛み、活動力、全体的な健康意識、精神的な健康) TAAQoL (認知機能評価テスト)
結果	<p>対象基準を満たした患者は 126 人であった。126 人の担当医に質問票を送り 103 から回答をえた (無回答 17 人、追跡調査 中断 6 人)。生活の質については 16 才以上のオランダ人患者について患者に質問票をおくり回答を得た。解析した 103 人と解析できなかった 23 人の患者において年齢、発症年齢、IgD 値に差は認めなかった。</p> <p>症発年齢は中央値 6 ヶ月 (範囲 0 ヶ月 ~ 120 ヶ月) 診断日数中央値 9.9 年            発熱に伴う好発症状はリンパ節腫脹、腹痛、関節痛、下痢、嘔吐、皮疹、アフタ性潰瘍であった。アミロイドーシスは 3 人 (2.9%) に認めた。関節拘縮は 4 人 (2 家系同胞 2 人ずつ) に認めた。MVK 変異は V377I, I268T, H20P/N, P167L の 4 つが 71.5% を占めていた。年齢とともに発作頻度が減少するが、50% 以上が 20 才を超えても年間 6 回以上の発熱発作を認めた。</p>

	<p>プレドニンが 45 人中、有効が 11 人、部分的効果が 17 人、無効が 17 人であった。コルヒチンが 44 人中、有効が 0 人、部分的効果が 7 人、無効が 37 人であった。スタチンが 18 人中、有効が 2 人、部分的効果が 4 人、無効が 12 人であった。エタネルセプトが 13 人中、有効が 4 人、部分的効果が 5 人、無効が 4 人であった。アナキンラが 11 人中、有効が 4 人、部分的効果が 3 人、無効が 4 人であった。サリドマイドが 8 人中、有効が 0 人、部分的効果が 1 人、無効が 7 人であった。シクロスポリンが 7 人中、有効が 0 人、部分的効果が 1 人、無効が 6 人であった。生活の質は 38 候補中 28 人から回答を得られた。RAND-36 において身体機能に伴う役割制限、社会的機能、活動力、全体的な健康意識において有意に (<math>p &lt; 0.01</math>) 低かった。年 6 回以上の発作がある患者が年 6 回未満の患者と比較し有意に肉体的痛みや身体機能に伴う役割制限、全体的な健康意識について有意に低かった (<math>p &lt; 0.01</math>)。</p>
--	---

結論	高 IgD 症候群では生活の質が健常者と比較し阻害され、発作頻度が多い患者がより深刻である。治療としてはステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法が有効な症例が多かった。頻度が多くないものの、アミロイドーシスや関節拘縮など深刻が合併症の報告がある。
コメント	本研究は重症例であるメバロン酸尿症は除外されており、実際の生活への影響はより大きい可能性がある。治療ごとに患者の重症度が異なることから、アナキンラや生物学的製剤使用例は重症例が多かった可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease
著者名	Robert van der Burgh a, Nienke M. ter Haar b, Marianne L. Boes a, Joost Frenkel b
雑誌名；巻：頁	Clinical Immunology (2013) 147, 197-206
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	特に治療エビデンスに関する記載はなく除外する。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up
著者名	Rezan Topaloglu & Nuray Aktay Ayaz & Hans R. Waterham & Aysel Yüce & Fatma Gumruk & Özden Sanal
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clin Rheumatol (2008) 27:1317-1320
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群におけるエタネルセプト治療の長期評価を行う
研究デザイン	症例報告
セッティング	周期性発熱発作、著明な肝脾腫を伴った 高 IgD 症候群男児に対するエタネルセプト治療の長期追跡を行う

対象者 (P)	20 ヶ月の高 IgD 症候群男児。20 日ごと発熱発作を認める。MVK 変異 T322S 著明な肝脾腫あるが肝生検では微少な繊維化と幹細胞変性像であった。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン シンバスタチン エタネルセプト (0.8mg/kg/week)
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 肝脾腫 CRP
結果	コルヒチン、シンバスタチンは発作頻度減少など部分的な効果しか認めなかった。 エタネルセプト開始後、発熱発作が消失した。3 年経つが、発熱発作と CRP は著明に改善した状態であるが、肝脾腫に変化はなかった。

結論	コルヒチン、シンバスタチンの効果不十分であった高 IgD 症候群男児 1 例にエタネルセプト開始後、発熱発作、CRP の著明な改善を認めたが、肝脾腫に変化はなかった。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Favorable Preliminary Experience With Etanercept in Two Patients With the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome
著者名	Kazuki Takada,1 Ivona Aksentijevich,1 Vijayabhanu Mahadevan,1 Jane A. Dean,1 Richard I. Kelley,2 and Daniel L. Kastner1
雑誌名 ; 巻 : 頁	ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 48, No. 9, September 2003, pp 2645-2651
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群に対するエタネルセプト治療の評価
研究デザイン	症例報告 (2 例)
セッティング	2 例の高 IgD 症候群にエタネルセプト療法を行う。

対象者 (P)	患者 1 10 歳女児、生後 6 週間から発熱発作を発症 発作は 2-6 週間に 1 回の 4-10 日続く。MVK 変異 V377I と exon3 スプライシング異常変異 患者 2 女児、生後 3 日からの発熱発作を認め、7-9 日ごとに 48-72 時間続く MVK 変異 V377I, S329R
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト 0.4mg/kg/dose 週 2 回
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作日数 発作時臨床症状 (体温、腹痛、下痢、嘔吐、関節痛、関節炎、リンパ節腫脹、皮疹)
結果	患者 1 3 年間の追跡を行い、半年ごとの発作日数を評価した。治療開始後最初の半年は発作頻度に変化を認めなかったが、半年経過後は発作日数が半年あたり、30 日から 10 日以下に減少し、発作時症状も軽減した。エタネルセプトを週 1 回に減量しても発作頻度に変化はなかったが、5 週間中断したところ、激しい発熱発作を認めた。 患者 2 治療開始後、直ちに発作日数の減量がみられ、半年あたり 15-23 日から 7-9 日に減少した。

結論	高 IgD 症候群 2 患者においてエタネルセプト治療後発作日数の減少、症状の軽減が見られた。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome
著者名	Anna Simon, MD, Elizabeth Drewe, MD, Jos W. M. van der Meer, MD, PhD, Richard J. Powell, MD, Richard I. Kelley, MD, PhD, Anton F. H. Stalenhoef, MD, PhD, and Joost P. H. Drenth, MD, PhD
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clin Pharmacol Ther 2004;75:476-83
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群に対するシンバスタチンの効果を評価する。
研究デザイン	二重盲検ランダム化プラセボ対照研究
セッティング	両アリルに MVK 遺伝子変異をもつ 16 歳以上、発熱発作が 6 週間に 1 回以上を満たす高 IgD 症候群患者を集積し、3 人ずつ 2 群に分け、24 週間シンバスタチン、4 週間 washout 期間、24 週間プラセボの群とその逆の群に分け、シンバスタチンとプラセボとで、発熱日数を比較検討する。

対象者 (P)	6 人の高 IgD 症候群患者。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	I: シンバスタチン 80mg/day C: プラセボ 他の追加可能併用薬 アセトアミノフェン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱日数
結果	6 人のうち、1 人がコルヒチン内服中、1 人が関節炎に対し、プレドニン内服中であつた。患者全体ではシンバスタチン期間はプラセボ期間に比較し発熱日数の減少 ( $16.7 \pm 6.9$ , $24.3 \pm 11.0$ , $p = 0.12$ ) がみられ、6 人中 5 人がシンバスタチン期間の発熱日数が少なかった。特に有害事象は認めなかった。

結論	有意差には至らなかったが本研究対象患者ではシンバスタチン期間がプラセボ期間に比較し、発熱期間が短い傾向にあつた。
コメント	症例が限られており、有意差にもいたっていないため、エビデンスの強さは限定的である。また本研究では、先行治療がなされていない患者が多いことから重症度の高い高 IgD 症候群の患者は含まれていない可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome
著者名	Hiba M. Shendi ·Deirdre Walsh ·J. David M. Edgar
雑誌名；巻：頁	Rheumatol Int (2012) 32:249-251
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群に対してエタネルセプトとアナキンラが無効であった症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告

対象者 (P)	10 歳女児 MVK 変異 V377I、H380R 3-4 週間ごとに 3-4 日間続く周期性発熱発作
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	エタネルセプト 10mg 週 2 回 アナキンラ 100mg/day
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱日数
結果	エタネルセプトを 9 週間投与したがその間に 2 回の 9 日間におよぶ CRP 上昇を伴う発熱発作があり中止した。その後発熱発作の 2 日目にアナキンラを投与開始したところ、発熱発作は持続した。投与開始 5 日目でアナキンラを中止したところ、その 3 日後に発熱発作は消退した。

結論	エタネルセプトとアナキンラを投与したところ、以前よりも長期に続く発熱発作を認めたため中止した症例報告。
コメント	1 症例の数回のエピソードの報告である。エタネルセプトとアナキンラ投与時の発熱は感染症であった可能性もあり、エビデンスの強さは非常に低い。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	First Report of Macrophage Activation Syndrome in Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome
著者名	Donato Rigante, Ettore Capoluongo, Barbara Bertoni, Valentina Ansuini, Antonio Chiaretti, Marco Piastra, Silvia Pulitano`, Orazio Genovese, Adele Compagnone, and Achille Stabile
雑誌名 ; 巻 : 頁	ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 56, No. 2, February 2007, pp 658-661
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群のマクロファージ活性化症候群合併例を報告する
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告

対象者 (P)	高 IgD 症候群の 7 才女児 MVK 変異 V377I IVS7-1G>C NSAIDS(flurbiprofen)投与中
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	典型的な発熱発作の 2 日後に、熱型が稽留熱となり、呼吸状態の悪化がみられた。 発熱 8 日後に汎血球減少、高フェリチン、高トリグリセライドとなり、 骨髓にて貪食細胞を認め、マクロファージ活性化症候群と診断した、 ステロイドパルス療法、シクロスポリン療法にて治癒した。

結論	高 IgD 症候群はマクロファージ活性化症候群が合併に注意する必要がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	First Report of Systemic Reactive (AA) Amyloidosis in a Patient With the Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome
著者名	Laura Obici, <sup>1</sup> Carlo Manno, <sup>2</sup> Andrea Onetti Muda, <sup>3</sup> Paolo Picco, <sup>4</sup> Andrea D'Osualdo, <sup>4</sup> Giovanni Palladini, <sup>1</sup> Maria Antonietta Avanzini, <sup>1</sup> Diletta Torres, <sup>2</sup> Sabrina Marciano, <sup>1</sup> and Giampaolo Merlini <sup>1</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 50, No. 9, September 2004, pp 2966-2969
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群に合併した AA アミロイドーシスの初報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告

対象者 (P)	27 才男性 生後 6 ヶ月から周期性発熱発作、4 - 5 週間ごとに 3 - 4 日続く。 MVK 遺伝子 V377I、L265R 13 歳児に扁桃摘出術をされたが無効であった。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	26 才ごろから軽度の蛋白尿 (300mg/日) を指摘され、その後 20g/日に増加した。 血清クレアチニンは正常範囲 (0.7mg/dl) 腎生検にてアミロイド腎の所見あり、 遺伝子診断の結果、高 IgD 症候群と診断された。

結論	高 IgD 症候群に合併した AA アミロイドーシスの初報告
コメント	他の施設後方視的観察研究に含まれている症例である。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome
著者名	Takahisa Mizuno · Hidemasa Sakai · Ryuta Nishikomori · Koichi Oshima · Osamu Ohara · Ikuo Hata · Yosuke Shigematsu · Takashi Ishige · Kazushi Tamura · Hirokazu Arakawa
雑誌名；巻：頁	Rheumatol Int (2012) 32:3761-3764
日本語タイトル	

目的	日本の症例報告
研究デザイン	症例報告（1家系）
セッティング	症例報告

対象者（P）	同一血縁同胞3人 兄 生後5ヶ月から発熱発作、 姉妹2人（一卵性双体） 生後1ヶ月から発熱発作 3人との発作は4-8週ごとに3-5日続き、妹は嘔吐と下痢を伴う MVK変異（V728A, c.227-1 G>A）
暴露要因（E or I 介入・危険因子 / 対照 C）	
主なアウトカム評価（O エンドポイント）	発熱発作症状
結果	欧米には見られない新規変異であり、発熱に伴う症状が少なく、血清 IgD 値は正常範囲内であった。

結論	日本における新規変異メパロン酸キナーゼ欠損症の報告
コメント	欧米の症例に対し、本邦の症例は遺伝子変異や臨床像が異なっている可能性があり、診断を見逃さないよう注意する必要がある。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	AA Amyloidosis Complicating Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome
著者名	Helen J. Lachmann, <sup>1</sup> Hugh J. B. Goodman, <sup>1</sup> Peter A. Andrews, <sup>2</sup> Hugh Gallagher, <sup>2</sup> James Marsh, <sup>2</sup> Stephan Breuer, <sup>3</sup> Dorota M. Rowczenio, <sup>1</sup> Alison Bybee, <sup>1</sup> and Philip N. Hawkins <sup>1</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 54, No. 6, June 2006, pp 2010-2014
日本語タイトル	

目的	高 IgD 症候群における AA アミロイドーシスの 2 症例報告
研究デザイン	症例報告 (2 例)
セッティング	症例報告

対象者 (P)	症例 1 19 才男性、乳児期から周期性発熱発作 6-8 週間に 1 回、7-14 日続く。 腎不全末期になり、本疾患と診断 MVK 変異 V377I, I268T 症例 2 22 才男性、乳児期から周期性発熱発作、6-8 週間に 1 回。3 年前から腎 機能低下のため、血液透析開始。ネフローゼ症候群となり、腎生検で AA アミロイ ドーシスと診断 MVK 変異 V377I, L234P、また TNFRSF 1 A に R92Q 変異
暴露要要因 (E or I 介 入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	症例 1 は発熱発作に対しアナキソラを使用した。発作が悪化したため中止した。 V377I ヘテロ変異を持つ母から腎移植を行ったところ、その後は 5 ヶ月間発熱発 作を認めていない。 症例 2 は診断後エタネルセプトを使用した。臨床症状と炎症反応は軽快し、腎移 植待ちである。

結論	AA アミロイドーシスを合併した未診断であった高 IgD 症候群 2 症例。症例 2 につ いては TRAPS 変異も伴っており、アミロイドーシスの発症に関与していた可能性 がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Nummular keratopathy in a patient with Hyper-IgD Syndrome
著者名	Courtney L Kraus*1 and SusanMCulican1,2
雑誌名；巻：頁	Pediatric Rheumatology 2009, 7:14 doi:10.1186/1546
日本語タイトル	

目的	IgD 症候群に合併した貨幣状角膜症およびその治療経過の一例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告

対象者 (P)	14 才男児 高 IgD 症候群 1 週間続く発熱発作、MVK 遺伝子変異 V377I, I268T 発熱発作時に NSAIDS (イブプロフェン) により対応 以前から発熱発作時に眼球結膜炎様の症状があったが眼科受診歴なし
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ステロイド点眼 シンバスタチン 10mg/day インフリキシマブ 600mg/8weeks+MTX 20mg/week
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 眼症状 眼炎所見 視力
結果	発熱発作受診時に羞明と眼痛を訴えたため眼科受診、無菌性炎症性貨幣状角膜症と診断、ステロイド点眼にて一旦改善した。しかしその後も再燃を繰り返し、視力低下が進行したため、シンバスタチンを開始した。しかし発熱発作、眼症状に改善を認めず視力低下が進行したため、インフリキシマブとMTXを開始した。その後、発熱発作頻度が減少し、眼の症状・炎症所見が消失し、視力も改善した。

結論	IgD 症候群に合併した貨幣状角膜症、発熱発作と眼病変がインフリキシマブとMTX投与後に改善した。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report
著者名	M Korppi (matti.korppi@uta.fi) <sup>1</sup> , ME van Gijn <sup>2</sup> , K Antila <sup>3</sup>
雑誌名; 巻: 頁	Acta Pædiatrica 2011 100, pp. 21-25
日本語タイトル	

目的	高 Ig D 症候群に対する生物学的製剤の使用経験
研究デザイン	症例報告
セッティング	

対象者 (P)	生後 6 ヶ月未満発症の高 Ig D 症候群患者 1 例 MVK 遺伝子変異 R277C ホモ変異
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	プレドニン 10mg 発作時連日投与 (生後 7 ヶ月) シンバスタチン アナキンラ 2mg/kg/day
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作日数 発熱発作症状
結果	プレドニン発作時投与では、以前に比べ、発熱発作日数が短縮したが腹部症状の改善効果は認めなかった。シンバスタチンを投与では効果は見られなかった。アナキンラを開始したところ、2-6 週間に 1 回の発熱発作を 6 ヶ月間の観察期間の間に認めなかった。

結論	ステロイド発作時投与は発熱発作の短縮効果が見られたが、腹部症状には効果は見られなかった。シンバスタチンは無効であり、アナキンラでは、6 ヶ月間、発熱発作が消失した。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria
著者名	Hoffmann, G. F. Charpentier, C. Mayatepek, E. Mancini, J. Leichsenring, M. Gibson, K. M. Divry, P. Hrebicek, M. Lehnert, W. Sartor, K. Trefz, F. K. Rating, D. Bremer, H. J. Nyhan, W. L.
雑誌名 ; 巻 : 頁	Pediatrics 1993, 91, 915-921
日本語タイトル	

目的	メバロン酸尿症 11 症例の臨床像の評価
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	メバロン酸尿症コホートを後方視的に臨床経過について評価した。

対象者 (P)	メバロン酸尿症 11 症例
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ロバスタチン
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	成長発達 発熱発作 臓器障害
結果	最重症例は下痢と吸収障害に加え、重度の発達遅滞、外表奇形、白内障、リンパ節腫脹、肝脾腫、貧血を認め、新生児期に死亡した。それより軽症な症例でも発達遅滞、筋緊張の低下、筋症、運動失調を認めた。すべての患者で発熱発作を認め、リンパ節腫脹と肝脾腫の悪化、関節痛、浮腫、皮疹を伴った。画像では小脳特異的に進行性の萎縮を認めた。他の代謝疾患で見られる低血糖や代謝性アシドーシス、乳酸アシドーシスなどは認めなかった。2 例のロバスタチン投与が行われたが、ともに全身炎症の悪化を認め、投与中止となった。

結論	11 症例のメバロン酸尿症の予後は不良であり、2 例に対するロバスタチンは無効であった。
コメント	抗 IL-1 療法導入以前の文献であり、今後メバロン酸尿症に対する抗 IL-1 療法のエビデンス集積が期待される。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Clinical, Genetic, and Therapeutic Diversity in 2 Patients With Severe Mevalonate Kinase Deficiency
著者名	Angeles Ruiz Gomez, MD,a PhD,b Judit Garcia-Villoria, MD,c Baña Souto, MD,b Vilaseca, MD, PhD,e Angeles Torres, MD,a Jordi Yagüe, MD, PhD,d Antonia Ribes, MD, PhD,c Aróstegui, MD, PhD
雑誌名 ; 巻 : 頁	Pediatrics 2012;129:e535-e539
日本語タイトル	

目的	メバロン酸キナーゼ欠損症、非典型例の報告
研究デザイン	症例報告 (2 症例比較)
セッティング	症例報告

対象者 (P)	症例 1 18 ヶ月男児 MVK 変異 Ile268Thr ホモ変異 出生 32 週 子宮内発育遅延、 症例 2 7 才男児 MVK 変異 Arg241Cys (新規変異), Ser135 Leu 妊娠分娩に異常なく、成長発達も正常であった。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	抗活性酸素剤 (ビタミン D, E, C、とコエンザイム Q10) シンバスタチン アナキンラ
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 神経学的異常
結果	症例 1 出生時から発熱発作、成長障害、外表奇形を認めた。成長とともに発達障害、軸性筋緊張低下、脳移植、進行性視覚理解の障害が顕在化した。白内障に対し手術を行った。診断確定後アナキンラを 1-8mg/kg/day 投与したところ、投与後 3 ヶ月で発熱発作が消失し、体重増加、神経学的異常の改善を認めた。 症例 2 2.5 才から 1-3 日間続く頭痛、嘔吐、軸性運動失調発作が出現したが、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などは認めなかった。脳 MRI にて小脳の萎縮を認めたが、神経軸索機能異常を示す所見は認めなかった。抗活性酸素剤 (ビタミン D, E, C、とコエンザイム Q10) およびシンバスタチン 10mg/day 投与後、発作はみられるものの、運動失調は伴わなくなり、嘔吐もまれになった。頭痛は伴うが NSAIDs (イブプロフェン) で対応可能であった。

結論	症例 1 ではメバロン酸キナーゼ欠損症の重症型のメバロン酸尿症にアナキンラ投
----	--

	与後にが神経症状を含めて症状改善した。症例 2 は新規変異例で、それまで正常成長発達で 2 才から発熱を伴わない運動失調発作を来したメバロン酸キナーゼ欠損症で、抗活性酸素剤とシンバスタチン投与後に運動失調発作が消失した。
コメント	非典型例の治療報告であり、類似例に対する啓蒙となりうる。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Limited Efficacy of Thalidomide in the Treatment of Febrile Attacks of the Hyper-IgD and Periodic Fever Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
著者名	JOOST P. H. DRENTH, ALIEKE G. VONK, ANNA SIMON, RICHARD POWELL, and JOS W. M. VAN DER MEER
雑誌名 ; 巻 : 頁	The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 298:1221-1226, 2001
日本語タイトル	

目的	メバロン酸キナーゼ欠損症に対するサリドマイドの効果を評価する
研究デザイン	二重盲検ランダム化プラセボ対照研究
セッティング	6人のメバロン酸キナーゼ欠損症に対し3人ずつに分け、16週間サリドマイド、4週間 washout 期間、24週間プラセボの群とその逆の群に分け、サリドマイドとプラセボとで、発熱日数を比較検討する。

対象者 (P)	6人の高 IgD 症候群患者 (男性 5 人、女性 1 人) MVK 遺伝子変異をもち、18 歳以上、発熱発作が 6 週間に 1 回以上。
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	I : サリドマイド 200mg /day C: プラセボ 必要に応じアセトアミノフェン、NSAIDs 併用可能
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	発熱発作日数 炎症マーカー (CRP、SAA、その他サイトカイン)
結果	1人がサリドマイド開始9週で四肢のしびれ、麻痺を呈し、投与中止となった。投与中止後に症状は消失した。このためこの患者データは intention to treat 分析により解析した。サリドマイドとプラセボの薬剤内服状況は返品された薬剤による計算では同等 (95%対 96%) であった。全体でサリドマイド治療中に 3 回の気道感染症状がみられ、抗生剤治療を受けていた。全期間で 30 回の発熱発作が見られ、サリドマイド投与中が 10 回、プラセボ群が 13 回であった。有症状日数はサリドマイドが 65 日間、プラセボが 87 日間であった。1 発作期間はサリドマイドが 6.3 日、プラセボが 6.2 日であった。症状の数はサリドマイドが 2.9 個に対しプラセボが 3.5 であった。症状別の重症度 (0-7) はサリドマイドが 3.8、プラセボが 4.2 であった。以上の臨床症状においてサリドマイドはプラセボに比較し、有意な効果は認めなかった。また CRP , SAA の値も両者に差は認められなかった。

結論	高 IgD 症候群に対するサリドマイドの効果は限定的であった。
----	---------------------------------

コメント	他の文献でも高IgD症候群に対するサリドマイドの有効性を示唆するものは認めない。症例は少ないが、アナキンラなどと比較しても効果の強さを期待できるデータはない。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever
著者名	Andrea D'Osualdo <sup>1,2</sup> , Paolo Picco <sup>1</sup> , Francesco Caroli <sup>2</sup> , Marco Gattorno <sup>1</sup> , Raffaella Giacchino <sup>3</sup> , Patrizia Fortini <sup>4</sup> , Fabrizia Corona <sup>5</sup> , Alberto Tommasini <sup>6</sup> , Giuseppe Salvi <sup>7</sup> , Fernando Specchia <sup>8</sup> , Laura Obici <sup>9</sup> , Antonella Meini <sup>10</sup> , Antonio Ricci <sup>11</sup> , Marco Seri <sup>12</sup> , Roberto Ravazzolo <sup>2,13</sup> , Alberto Martini <sup>1</sup> and Isabella Ceccherini <sup>*,2</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	European Journal of Human Genetics (2005) 13, 314-320
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	治療の詳細に関する記載はなく、本患者臨床像データは別文献の多国間研究に含まれており、特に目新しい記載もないため、除外する。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	A patient with hyper-IgD syndrome responding to anti-TNF treatment
著者名	Erkan Demirkaya & M. Kazim Caglar & Hans R. Waterham & Rezan Topaloglu & Seza Ozen
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clin Rheumatol (2007) 26:1757-1759
日本語タイトル	

目的	高 I g D 症候群に対しエタネルセプトが有効であった症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告

対象者 (P)	6 才女児 MVK 変異 R277C ホモ変異 新生児期からの発熱発作でほとんど寝たきりの状態
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	シンバスタチン 20mg /day + コエンザイム Q 100mg /day エタネルセプト 0.8mg/kg/week
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 炎症反応 生活の質
結果	診断後、シンバスタチン + コエンザイム Q を開始したが効果なく、エタネルセプトを開始した。劇的に症状が改善し、その後、社会的理由で 1 ヶ月、投与中断されると炎症発作が再燃したが、再開にて再び発作が消退した。12 ヶ月後には炎症反応も減少し、登校可能な状態にまで生活の質が改善した。

結論	高 I g D 症候群に対しエタネルセプトが有効であった
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Liver Transplantation Followed by Allogeneic Hematopoietic StemCell Transplantation for Atypical Mevalonic Aciduria
著者名	S. Chaudhurya,b,* ,L.Hormazaa,b, S. Mohammada,b,J.Lokara, U. Ekonga,b, E. M. Alonsoa,b,M.S.Wainwrighta,M.Kletzela,b and P. F.Whittingtona,b
雑誌名 ; 巻 : 頁	American Journal of Transplantation 2012; 12: 1627-1631
日本語タイトル	

目的	肝不全を合併した、メバロン酸尿症に肝移植を行い、続けて造血幹細胞移植後、有効であった症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告

対象者 (P)	メバロン酸尿症肝不全合併 女児 MVK 変異 I268T, V310M 全身炎症に対しアナキンラ無効
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	肝移植 (死亡者ドナー) 造血幹細胞移植 (HLA8/8 一致 同種末梢血幹細胞移植) 前処置 フルダラビン 30mg/m <sup>2</sup> /day × 6 日間 ブスルファン 2 回 AUC 5000 μ Molmin/day ウサギ ATG 1mg/kg/day 4 日間 GVDH 予防 タクロリムス + MMF
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	肝予備能 発熱発作 成長発達 生活の質
結果	生後 34 ヶ月の時点で肝不全と診断され、生後 50 ヶ月に死体肝移植を行った。肝予備能は正常化し身体・神経学的発達の改善が得られたが発熱発作のコントロールは困難であった。2 年後に肝障害に対し肝生検を行ったところ炎症細胞の浸潤を認め、自己免疫性の肝障害と診断した。免疫抑制療法に反応せず、さらに全身炎症もアナキンラでも抑制できなかったため 6 才 6 ヶ月に同種末梢血幹細胞移植を行った。CMV ウイルス血症を認めたが、薬剤治療に反応し、軽度の皮膚 GVDH を発症したが、コントロール可能であった。8 歳 7 ヶ月の時点で、炎症症状なく、肝機能は正常、成長発達も正常相当、流ちょうに会話ができ、普通学校で「A」の成績をとり、チェアリーダーでダンスを行っている。

結論	肝不全を合併した、メバロン酸尿症に肝移植を行い,続けて造血幹細胞移植が著効した。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

# 構造化抄録 PFAPA

英語タイトル	A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome)
著者名	HM Feder (feder@nso2.uchc.edu) <sup>1,2</sup> , JC Salazar <sup>2,3</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	Acta Pædiatrica/Acta Pædiatrica 2010 99, pp. 178-184
日本語タイトル	

目的	PFAPAの臨床像を後方視的に評価する
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	<p>the Connecticut Children's Medical Center (CCMC)における1998年1月1日から2007年6月30日までに受診したPFAPAの患者の診療録を参照した。PFAPAの診断は6回以上の38.9以上の発熱発作 発熱発作は10日以内に終息する 発熱発作が2-8週間の規則的な間隔で繰り返す 発熱中の全身状態は良好である。 関節炎や特徴的な皮疹、好中球減少は存在しない PFAPA以外の発熱を説明できる疾患がない。 発熱に加え、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎のうち一つを認める。のすべてを満たす例とする。</p> <p>すべてのPFAPA患者について病歴と身体所見、発熱時のCBC、ESRを収集した。追跡については2007年7月1日から12月31日にかけて受診時または電話連絡にて調査した。</p>

対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	経過観察 発作時プレドニゾン シメチジン 扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 口内炎 咽頭炎 頸部リンパ節炎
結果	<p>124人のPFAPA患者が対象基準を満たした。19名については期間内に追跡調査の連絡がとれず、残った105人を解析した。男性が65人、女性が40人、発症平均年齢は30ヶ月であった(幅 3-144ヶ月)。平均発熱期間は4.1日(幅2-7日)、平均発熱周期は29.8日(幅14-50日であった。口内炎は1cm以下で1-4個の範囲内であり、毎日が22/105(21%)、時々が18/105(17%)、なしが65/105(62%)であった。咽頭炎は毎日が64/105(61%)、時々が25/105(24%)、なし16/105(15%)、頸部リンパ節炎は毎日が48/105(46%)、時々が17/105(16%)、なし40/105(38%)であった。他の症状としては頭痛43/10</p>

	<p>5 ( 4 1 % ) 嘔吐 2 8 / 1 0 5 ( 2 7 % ) 腹痛 4 3 / 1 0 5 ( 4 1 % ) 発熱前に前駆症状が 6 5 / 1 0 5 ( 6 2 % ) に認め、倦怠感、頭痛、腹痛、痛みなどが発熱 2 0 時間前 ( 平均値 : 幅 4 - 4 8 時間 ) に認めた。発熱時の CBC では WBC が好中球優位の上昇 ( 平均値 14600 幅 5100-30500cells/mm3 ) を認め、好中球減少症は存在しなかった。発熱時に ESR が正常である場合もあったが、数日後には上昇していた ( 平均値 28mm/h 幅 5-80 ) 。 CRP は発熱時から上昇していたが著明な高値になることはまれであった。約半数で測定された免疫グロブリン値はほぼ正常であった。治療として、7 2 / 1 0 5 ( 6 9 % ) が少なくとも 1 回プレドニゾンによる治療を受けていた。2 例を除くすべての患者がプレドニゾン投与後 2-24 時間以内に解熱していた。投与量は 1mg/kg が多く ( 幅 0.25-1.4 mg/kg ) 解熱しない場合は 12 時間後に再投与の指示をされていた。58 人の患者が 1 回投与、13 人の患者が 2 回投与、1 人の患者が 3 回投与を行っていた。1 回投与患者のうち 2 例が解熱しなかったが、再投与を行っていなかった。そのうち、1 症例は内服後嘔吐していた。プレドニゾンを適切に内服した 70 例のうち、50 例は発作時に定期的に投与していた。そのうち 2 5 例はプレドニゾン内服時には 7-14 日間の発作期間の短縮を認めた。26 例がシメチジンを 300mg 分 2 で 6-12 ヶ月間治療を受けた。(他に 4 人がシメチジンを検討されたが味が忍容できなかった。) シメチジン治療を受けた 26 人のうち 7 人 ( 27% ) で発熱発作が消失した。そのうち 1 人が治療中止後に再燃したが、再投与にて再び発熱発作は消失した。2 人はシメチジン投与中に発作が消失し、中止後に再燃したが、シメチジン再開しても発熱発作は収まらなかった。シメチジン有効例の治療開始時 PFAPA 罹病期間は平均 52 ヶ月 ( 幅 14-136 ヶ月 ) であった。扁桃摘出術は 11 例で行われ、全例で発作が消失し、18 ヶ月間の観察期間内で再燃はいなかった。扁桃摘出例の PFAPA 罹病期間は平均 40.6 ヶ月 ( 幅 16-87 ヶ月 ) であった。自然経過したのは 21 / 105 ( 観察期間 平均 33、中央値 24 幅 8-92 ヶ月 ) であり、症状持続例は 66 / 105 ( 観察期間 平均 23、中央値 15 幅 5-120 ヶ月 ) であった。</p>
--	---

結論	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PFAPA の治療として発作時ステロイドは発熱発作の強い短縮効果が期待できるが、発作周期が短くなる可能性がある。</li> <li>・ シメチジンは一部の患者には発作抑制効果が見られたが、自然軽快が含まれている可能性がある。</li> <li>・ 扁桃摘出術は患者数が限定されているが、その治療後の発熱発作の減少顕著であった。</li> </ul>
コメント	PFAPA の定義がオリジナルのものに比べ、発熱発作回数、発熱期間、発熱周期に若干の相違がある。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	A Randomized, Controlled Trial of Tonsillectomy in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome
著者名	M. RENKO, MD, PHD, E. SALO, MD, PHD, A. PUTTO-LAURILA, MD, PHD, H. SAXEN, MD, PHD, P. S. MATTILA, MD, PHD, J. LUOTONEN, MD, PHD, O. RUUSKANEN, MD, PHD, AND M. UHARI, MD, PHD
雑誌名 ; 巻 : 頁	J Pediatr 2007;151:289-92
日本語タイトル	

目的	PFAPA に対する扁桃摘出術の有効性を評価する
研究デザイン	ランダム化対照比較研究
セッティング	1999 年から 2003 年の間に 3 つの三次小児病院にいる少なくとも 5 回の PFAPA の発作を認める患者を対象とした。PFAPA の発作の定義は 38.5 以上の不明熱が無症状の 2-5 週の間期をおいて発症することとした。PFAPA 患者を扁桃摘出術群と経過観察群の 2 群にランダム割り付けを行い、1 年間の観察を行った。半年間の観察ののち、経過観察群で発作が持続する場合は扁桃摘出術を行うことができるとした。統計解析は Mann-Whitney U-test を用いて行った。

対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	発熱発作頻度 扁桃摘出術に伴う有害事象
結果	28 症例が参加に同意した。ランダム化により 15 人の扁桃摘出術群と 13 人の経過観察群に分かれたが、扁桃摘出術群の 1 例が追跡できなくなり、経過観察の 1 例ののちに白血病と診断された。このため扁桃摘出術群 14 人と経過観察群 12 人を解析対象とした。 扁桃摘出術群 14 人全員と経過観察群の 12 人中 6 人が 6 ヶ月後に症状が消失していた (difference 50% CI 23-75 p<0.001)。症状が続いた経過観察群のうち 5 人で扁桃摘出術を行い、その全員で症状が消失した。扁桃摘出を行わなかった 1 人は程度が軽減したものの症状が持続したが、扁桃摘出術を希望されなかった。扁桃摘出における有害事象は認めなかった。扁桃摘出群 14 人の中で術後半年間の間に PFAPA 発作は計 1 回、経過観察群では計 34 回認めた。(0.44 回 / 月、difference 0.40, 95% CI 0.17 to 0.62; P=0.007)

結論	扁桃摘出術は有意に PFAPA 発作を抑制する。
----	--------------------------

コメント	<p>一般的な PFAPA の基準と異なり発熱のみ症例が含まれていることから、PFAPA 以外の疾患が含まれている可能性がある。またコントロール症例の自然寛解が他の報告より多いことは患者背景のバイアスとして考慮する必要がある。扁桃摘出術が1年間の経過で PFAPA を抑制する強いエビデンスといえるが、術後数年経過し再発することがあるという報告があり、長期的に症状を抑制するというエビデンスではない。</p>
	河合朋樹

英語タイトル	Cimetidine treatment for periodic fever associated with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and cervical adenitis
著者名	Henry M. ら
雑誌名; 巻: 頁	Pediatric Infectious Disease Journal 1992, 11, 318-321
日本語タイトル	

目的	PFAPA におけるシメチジン治療の評価
研究デザイン	症例シリーズ報告
セッティング	以下の基準を満たす P F A P A 患者にシメチジン投与を行った。 1 年以上続く、関連症状を伴う原因不明の周期性発熱発作 発作時に白血球と赤沈以外の検査項目は正常 他の発熱性疾患は除外される 発熱間期は無症状である

対象者 (P)	P F A P A 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	シメチジン予防内服
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	3 症例において、シメチジン治療を行った。 症例 1 15 歳男性、13 歳から口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を伴う周期性発熱を認めた。発作間隔は 6-8 週間で、13 歳からシメチジン 600mg 分 3 / 日を開始し、半年継続したところ、開始後から投与中止まで発熱発作は消失した。15 歳時に咽頭 A 群溶連菌陽性の PFAPA 様症状を呈し、抗生剤投与後治癒したものの家族の希望でシメチジンを再開した。その後二ヶ月経過するが発熱発作は認めていない。 症例 2 4 歳男児、2 年半前から、3-4 週間隔で 4-5 日間続く抗生剤に反応する周期性発熱と認めた。口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を伴い、PFAPA と診断しシメチジン 300mg 分 2 / 日を開始した。その後 8 ヶ月間に 3 日続く発熱を 2 回認めたのみであった。シメチジン中止後も再燃認めず、良好な生活を送っている。 症例 3 8 歳の男児、6 年間続く周期性発熱。発熱発作は 4-6 週ごとに 3-6 日続き、口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を伴う。シメチジン 600mg 分 3 / 日を開始したところ、投与半年間に発熱は認めなかったが、口内炎の出現 1 回とリンパ節腫脹を伴う咽頭炎を 1 回発症した。治療中止後 4 ヶ月経過するがその後も良好な生活を送っている。

結論	PFAPA の発熱発作の抑制にシメチジンが有効である可能性がある
コメント	対照がなく、PFAPA は自然寛解しうるため、エビデンスレベルは低い
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Clinical and Genetic Characterization of Japanese Sporadic Cases of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis Syndrome from a Single Medical Center in Japan
著者名	Kazuo Kubota & Hidenori Ohnishi & Takahide Teramoto & Norio Kawamoto & Kimiko Kasahara & Osamu Ohara & Naomi Kondo
雑誌名 ; 巻 : 頁	J Clin Immunol (2014) 34:584-593
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	PFAPA の病態解析研究が中心であり、治療反応に関する詳細な記述がないため除外文献とする。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Clinical Features and Genetic Background of the Periodic Fever Syndrome with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis: A Single Center Longitudinal Study of 81 Patients
著者名	Daša Perko, 1 Maruša Debeljak, 2 Nataša Toplak, 1, 3 and Tadej Avlinj, 3
雑誌名 ; 巻 : 頁	Mediators of Inflammation Volume 2015, Article ID 293417, 8 pages
日本語タイトル	

目的	P F A P A の臨床像の評価
研究デザイン	後方視観察研究
セッティング	2008 年から 2014 年にかけて Ljubljana 大学小児病院を受診した P F A P A の患者を集積し、基準を満たす 8 1 人の患者の臨床情報を解析した。P F A P A の基準はトーマスら (J. Pediatrics 1999) の基準を用いた。

対象者 (P)	PFAPA 患者 81 人 (男児 50 人、女児 31 人)
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	副腎皮質ステロイド (詳細不明おそらく PSL) 1-2mg/kg 1-2 回 扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	平均発症年齢は $2.1 \pm 1.5$ 歳で 5 歳以上は 3 人のみであった。平均発熱日数、発作間隔は 4.2 日、4 週間であり、全例が発作間期は無症状で成長発達も正常であった。随伴症状は口内炎 56%、咽頭炎 98%、頸部リンパ節炎 94% であり、腹痛 51%、関節痛 31%。嘔吐 41%、下痢 22%、皮疹 12% であった。治療として 27 人 (33%) が副腎皮質ステロイドを発熱時に使用しており、すべての患者で解熱効果を認めていたが、副腎皮質ステロイド使用後は発作間隔の短縮を認めた。扁桃摘出術は 28 人 (35%) で施行され、26 人 (93%) で完治した。

結論	発作間隔は短縮するが、発作時副腎皮質ステロイド頓用は使用例に解熱効果を認める。扁桃摘出術後は治癒患者が多かった。
コメント	症例規模は大きいですが、治療経過の記述が不十分であることから、エビデンスレベルが低い。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes
著者名	Diana Tasher*, Michal Stein*, Ilan Dalal, Eli Somekh
雑誌名; 巻: 頁	Acta Paediatrica/Acta Paediatrica 2008 97, pp. 1090-1092
日本語タイトル	

目的	P F A P A に対するコルヒチンの効果を検証
研究デザイン	前方視的観察研究
セッティング	2003 年から 2007 年まで 1 施設で診断した 4 年以上発熱発作が続き、頻度の高い (発作間隔 14 日以下) P F A P A 患者を候補対象とし、コルヒチンによる発作予防を行った。その後臨床経過を外来、または電話において収集した。

対象者 (P)	4 年以上発熱発作が続き、頻度の高い (発作間隔 14 日以下) P F A P A 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン 0.5-1.0mg/日
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	発熱発作頻度
結果	11 人の患者が対象候補となり、コルヒチンを開始したが、2 人が追跡不能となった。解析 9 人は男児 6 人、女児 3 人で平均年齢は 7.5 歳 (幅 3.5-11.0) であり、初発年齢は平均 1.5 歳 (幅 0.08-3.50) であった。全例が発作時副腎皮質ステロイド頓用を行っていた。観察期間は平均 2 年 (幅 6 ヶ月-4 年) であった。9 例中 8 例がコルヒチンにより、発作頻度の減少を認め、全体の平均発作頻度も有意な減少を認めた (1.7 週 8.4 週 $p < 0.006$ )。発作頻度に変化がなかった 1 例はコルヒチン治療 3 ヶ月後に扁桃摘出術を行い、その後発作は認めなかった。コルヒチンによる腹痛が見られた 1 例はコルヒチンを減量 (1mg 0.5mg) により改善した。その他に有害事象は認めなかった。

結論	コルヒチン予防投与は P F A P A の発作頻度を減少させる可能性がある。
コメント	治療前後の変化は大きいですが、対照が存在せず、自然軽快が含まれている可能性がある。また追跡不能例はコルヒチン無効であった可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	PFAPA Syndrome in a Young Adult with a History of Tonsillectomy
著者名	Marco Colotto, Marianna Maranghi, Cosimo Durante, Marco Rossetti, Alessandra Renzi and Maria Grazia Anatra
雑誌名 ; 巻 : 頁	Intern Med 50: 223-225, 2011
日本語タイトル	

目的	成人の PFAPA に対する扁桃摘出術の経過を報告する。
研究デザイン	症例報告
セッティング	

対象者 (P)	21 歳女性 PFAPA 扁桃摘出術後
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	21 歳女性 1 歳児より PFAPA の診断基準を満たす周期性発熱発作を認め、持続したため 4 歳時に扁桃摘出術を行った。その後、発熱発作は認めなかったが、15 歳から口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を伴う周期性発熱発作を認めた。発作は 4-8 週間隔で 5 日間続き、ステロイド頓用 1 回で発熱発作が頓挫したことから PFAPA と診断された。その後 5 年間の追跡中に自然軽快した。

結論	PFAPA 様発作が扁桃摘出後に消失したのちも長期年数を経て再燃する可能性がある。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: Preliminary study
著者名	Hamza Yazganam, Erhan Gultekin b, Osman Yazıcılar c, Omer Faruk Sagunc, Lokman Uzun
雑誌名 ; 巻 : 頁	International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 76 (2012) 1588-1590
日本語タイトル	

目的	PFAPA の発熱発作頓挫目的として従来のプレドニゾン療法と低容量プレドニゾン療法の効果を比較する。
研究デザイン	ランダム化比較研究
セッティング	2008 年から 2012 年の間に Sema 病院外来にてトーマスの基準により診断された PFAPA の患者 41 症例をランダムに 2 群に分け、1 群は従来のプレドニゾン療法、2 群は低用量のプレドニゾン療法を行い、発熱日数、発熱周期を比較する。すべての患者について 2 回または 3 回の発作を評価する。発熱発作 24 時間を記録し、発熱翌日に再診する。

対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	発熱発作時プレドニゾン内服 2mg/kg/day 発熱発作時プレドニゾン内服 0.5mg/kg/day
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱日数 (解熱時間) 発熱発作周期
結果	1 群は男性 11 人、女性 9 人で平均年齢は $3.2 \pm 1.3$ 歳、診断年齢は $2.3 \pm 1.00$ 歳、発熱日数は $5.11 \pm 1.26$ 日、発作頻度は $5.55 \pm 1.01$ 週ごとであった。プレドニゾン投与後 $7.6 \pm 0.9$ 時間で解熱し、副作用として 20 人中 3 人に不安と不眠を認めた。発作周期の延長は認めなかった。2 群は男性 15 人、女性 6 人で平均年齢は $3.7 \pm 1.56$ 歳、診断年齢は $2.10 \pm 0.99$ 歳、発熱日数は $5.40 \pm 1.07$ 日、発作頻度は $5.40 \pm 1.01$ 週ごとであったプレドニゾン投与後、21 人中 19 人が 8-12 時間で解熱した。解熱しなかった 2 人は 24 時間後に同量を再投与したところ、12 時間後に解熱した。21 人中 1 人に不眠の副作用を認めた。発作周期の短縮が 1 人に認められた。2 群において解熱時間と発作周期に有意差を認めなかった。

結論	PFAPA の発熱発作頓挫目的に低用量プレドニゾン療法も有効であった。従来の量との効果の比較はさらに症例を増やす必要がある。
コメント	P F A P A の発熱発作頓挫目的に低用量プレドニゾン療法も選択肢の 1 つとなりうる。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome
著者名	Stamatios Peridis, Emmanouel Koudounakis, Anastasios Theodoridis, Kalliopi Stefanaki, George Helmis, Michael Houlakis
雑誌名 ; 巻 : 頁	American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery 31 (2010) 472-475
日本語タイトル	

目的	P F A P A の扁桃摘出術における組織所見と臨床経過について評価
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	Aghia Sophia 子供病院耳鼻咽喉科にて扁桃摘出術を施行した 14 歳以下の PFAPA 患者 9 人 ( 男児 5 人、女子 4 人 ) について P F A P A 患者の臨床経過と組織所見を後方視的に観察する。対象の選別基準は原因不明の発熱発作、発作間期に無症状期間が 2-5 週間あり、発熱発作時に口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎のいずれか 1 つを伴い、好中球減少などの基礎疾患を除外する、である。

対象者 ( P )	PFAPA 診断基準
暴露要因 ( E or I 介入・危険因子 / 対照 C )	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 ( O エンドポイント )	発熱発作 組織所見
結果	対象の平均年齢は 3.4 歳 ( 幅 2.5-5 )、術前罹病期間は 18.78 ヶ月 ( 幅 12-30 )、平均発作期間は 4.3 日 ( 幅 3-6 ) であった。術後観察期間は平均 12.11 ヶ月 ( 幅 6-19 )、9 人中 8 人が術後に直ちに完全寛解し、残り 1 人は術後 2 ヶ月と 7 ヶ月に発作を認め、シメチジン投与後に発作は完全に消失した。扁桃組織所見は非特異的な慢性扁桃炎症所見であった。

結論	扁桃摘出術後、9 人中 8 人が完全寛解し、寛解に至らなかった症例はシメチジン投与後に寛解した。組織所見は非特異的な慢性扁桃炎症所見であった。
コメント	P F A P A の組織所見を扱った文献はほとんどない。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	The role of tonsillectomy in management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy: Unanswered questions
著者名	Steven J. Spalding, MD Philip J. Hashkes, MD, MSc
雑誌名 ; 巻 : 頁	The Journal of Pediatrics · May 2008、 152, 742-43
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	過去文献に対する評価のみなので除外する。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Thalidomide for treatment of PFAPA syndrome
著者名	Myriam Marque, MD Bernard Guillot, MD Didier Bessis, MD
雑誌名 ; 巻 : 頁	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics , 2007, 103, 306-7
日本語タイトル	

目的	サリドマイド投与後に改善した PFAPA 患者の報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	22 歳 PFAPA 患者 5 歳から続く 3-4 日続く発熱発作、随伴症状として口内炎、へ咽頭痛、頭痛、頸部リンパ節炎を認める。6 歳児にアデノイド摘出、10 歳児に咽頭扁桃摘出術を行うも改善を認めなかった。コルヒチンは部分的効果しかなく 1 年で中止。MEFV、MVK 遺伝子で疾患関連変異なし。

対象者 (P)	扁桃摘出無効・コルヒチン無効の 22 歳 PFAPA 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	サリドマイド 50mg /日
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	サリドマイド投与後に劇的に口腔内潰瘍が改善し、発熱発作も消失した。

結論	サリドマイド投与後に PFAPA 症状が改善した 1 例
コメント	成人まで自然寛解せず、扁桃摘出が無効であり、通常は軽症な口内炎が重篤であったことから、非典型的な症例であったと想定される。難治性の非典型例に対して研究レベルでサリドマイドを検討してよいかもしれない。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome is comparable to the standard medical treatment: a long-term observational study
著者名	Vigo, G. Martini, G. Zoppi, S. Vittadello, F. Zulian, F.
雑誌名; 巻: 頁	Clin Exp Rheumatol 2014; 32 (Suppl. 84): S156-S159.
日本語タイトル	

目的	PFAPA の扁桃摘出術の長期的有効性を評価する。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	1993 年から 2010 年まで Padua 大学小児リウマチ科の全患者の診療録を参照し、PFAPA 症候群の患者を抽出した。PFAPA の診断は 3-6 日続く周期性発熱発作があり、少なくとも 1 つは口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を合併し、上気道感染症や好中球減少症を認めないものとした。完全寛解の定義は 12 ヶ月以上無治療で症状がない、とした。

対象者 (P)	PFAPA と診断された患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	扁桃摘出術 薬物療法
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	<p>周期性熱で受診した患者 329 症例あり、そのうち 27 人は追跡されていなかったため除外した。さらに 329 症例の中で 27 人は遺伝性の自己炎症性疾患と診断されたため、275 症例が PFAPA の基準をみたし解析した。そのうち扁桃摘出例は 41 例、薬物治療のみの例が 234 例であった。全体の平均発症年齢は 27.9 ヶ月で扁桃摘出例が 27.1 ヶ月、薬物治療例が 28.0 ヶ月であった。全体の診断月例は 20.4 ヶ月で扁桃摘出例が 22.3 ヶ月、薬物治療例が 18.7 ヶ月であった。全体の観察期間は 54.5 ヶ月で扁桃摘出例が 68.9 ヶ月、薬物治療例が 52.0 ヶ月であった。発熱発作間隔は全体で 3.5 週、扁桃摘出例が 3.2 週、薬物治療例が 3.7 週であった。その他については性差、PFAPA の家族歴を含め、患者背景に扁桃摘出例と薬物治療例で差を認めなかった、</p> <p>扁桃摘出術で完全寛解に至った症例は 65.9%、無効が 21.9%、一旦発作が治まったが、再燃した症例が 12.2%であった。扁桃摘出例は全例、プレドニゾロンを投与された歴があり、発熱発作を抑制する効果が見られた。薬物治療で完全寛解に至った症例は 62.8%であった。扁桃摘出例 41 例のうち、1 親等が PFAPA を発症し扁桃摘出が有効であった例が 13 例 (31.7%)、プレドニゾロン効果不十分例が 9 例 (21.9%)、初診が耳鼻科で手術を勧められた例が 11 例 (26.8%)、ステロイドの副作用を両親が心配した例が 4 人 (9.8%)、その他が 4 人 (9.8%) であっ</p>

	<p>た。以上の結果からは扁桃摘出例と薬物治療例では患者背景に差は認めなかったとともに、長期的な完全寛解率においても差を認めなかった。</p> <p>なお、全体でP F A P Aの家族歴がある症例（30.5%）とない症例（69.5%）の完全寛解率を比較したところ、家族歴のある症例が46.1%、ない症例が66.1%であり、多変量解析（Backward method-Wald static）において有意差（<math>p=0.001</math>）を認めた。</p>
--	--

結論	扁桃摘出例と薬物治療例では患者背景に差は認めず、長期的な完全寛率にも差を認めなかった。完全寛解にいたらないリスクとしてはP F A P Aの家族歴の存在がリスクになると示された。
コメント	従来文献と比較して、扁桃摘出術の長期的再燃が反映されていた。このことは従来報告より完全寛解率が低く、薬物療法と差が見られなかった結果に影響した可能性がある。扁桃摘出術後で症状が改善認めてもまれに発熱発作が起きることは他の文献でも認めており、完全寛解率の基準が厳しいことも寛解率低下に影響した可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome is not always successful
著者名	Takeshi Ogose, MD
雑誌名; 巻: 頁	J ped.2007.11.033
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	Renko らの論文 (J Pediatr 2007) に対する批評であるが、詳述がないので除外とする。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Tonsillectomy in Children with Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome
著者名	Werner Garavello, MD, Lorenzo Pignataro, MD, Lorenzo Gaini, MD, Sara Torretta, MD, Edgardo Somigliana, MD, PhD, and Renato Gaini, MD
雑誌名 ; 巻 : 頁	(J Pediatr 2011; 159: 138-42)
日本語タイトル	

目的	P F A P Aにおける扁桃摘出術について文献評価
研究デザイン	文献評価
セッティング	1987年から2010年までの英語文献の中からMEDLINEとPubMedを利用してP F A P Aの扁桃摘出術に関連したキーワードにて検索された文献とその文献のリファレンスにある文献を集積し、P F A P Aに対する扁桃摘出術の効果についてオリジナルなデータをもつ文献を抽出した。PFAPAの寛解率の比較し、オッズ比を算出する上で、扁桃摘出術の効果について薬物治療と対照させた研究に焦点をあてた。複合オッズ比はMantel-Haenszel methodにて算出し、比較研究の一致度についてはBreslow-Day testを行った。

対象者 (P)	扁桃摘出術を行ったP F A P A症例
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	I : 扁桃摘出術 C : 薬物治療
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	寛解
結果	文献評価対象として15文献を選出した。そのうち2つは本著者ら関与したものであった。すべての文献は1999年から2010年までのものであり、13つは比較なしの症例シリーズであり、うち2つが前方視的研究であった。残り2つがRCTであった。全体で149例中124例(83%(95%CI, 77%-89%))で扁桃摘出術において完全寛解は得られていた。2つのRCTはBreslow-Day testによる非均質性評価において有意差は認めなかった。薬物治療に比較し、完全寛解に対する複合オッズ比は13(95%CI, 4-43; P<0.001)であった。しかし2つのRCTはそれぞれPFAPAの基準が異なること、薬物治療において1つはステロイドであり、もう1つは無治療であること、術式も1つは扁桃摘出、もう1つはアデノイド扁桃摘出術であるなどの相違があった。

結論	P F A P Aにおいて扁桃摘出術は治療候補となりうる。
コメント	候補となったどの文献も扁桃摘出術に即効性がある点が共通しているが、P F A P Aの基準や、追跡期間、その完全寛解率にもばらつきがあるため、安易な複合

	的な統計よりも個々の文献を十分吟味する必要がある。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome?
著者名	Mehmet H. Celiksoy <sup>1</sup> , Gonul Ogur <sup>2</sup> , Elif Yaman <sup>3</sup> , Ummeet Abur <sup>2</sup> , Semanur Fazla <sup>2</sup> , Recep Sancak <sup>1</sup> & Alisan Yildiran <sup>1</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	Pediatr Allergy Immunol 2015: 00.
日本語タイトル	

目的	1 施設の PFAPA 患者コホートにおいて臨床像と MEFV 遺伝子変異の関連について検討 (今回の文献評価としては患者コホートの臨床像解析)
研究デザイン	症例シリーズ報告
セッティング	2011 年から 2014 年にかけてトルコの Ondokuz Mayıs 大学小児リウマチアレルギー科にて診療を受けている PFAPA 患者のうち MEFV 遺伝子検査を行った症例を解析対象とする。PFAPA の診断は Vigo ら (Autoimmun Rev 2012) の基準にそって 3-8 週ごとに 3-6 日続く周期熱で、発熱時に口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎の 3 つのうち少なくとも 1 つを伴い、成長発達は正常であり、他の発熱性疾患を除外する、とした。

対象者 (P)	MEFV 遺伝子検査を受けた PFAPA 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ステロイド頓用 コルヒチン予防内服 MEFV 多型の有無
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	64 人 (男児 35 人、女児 29 人) が PFAPA と診断されていた。診断年齢は 37.5 ヶ月 (幅 6-96)、発症年齢は 18 ヶ月 (幅 2-36)、無熱期間は 2 週間 (2-5)、発熱発作日数は 4 日 (2-7) であった。Gaslini 診断スコアは 81% が高値であった。プレドニゾロン治療を受けている 47 人全員が数時間以内に解熱し、再発熱を認めなかった。32 人が MEFV 遺伝子の多型を認め、15 人は認めなかった。18 人がコルヒチン投与を受けており、50% が発作間隔の延長を認めた。MEFV 遺伝子の多型の有無と臨床像に差はみとめなかった。

結論	ステロイド頓用は発作の頓挫に強い効果を認めた。コルヒチン予防内服は発作頻度の減少の効果が期待できる。MEFV 遺伝子多型の有無と臨床像には差を認めなかった。
コメント	コルヒチンの効果に対照がなく効果の定義が不明確のためエビデンスレベルは低く、参考程度である。

構造化抄録作成者名	河合朋樹
-----------	------

英語タイトル	Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers
著者名	L. Cantarini A. Vitale B. Bartolomei M. Galeazzi D. Rigante
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clinical and Experimental Rheumatology 2012; 30: 269-271.
日本語タイトル	

目的	成人の PFAPA の臨床像、治療状況を評価する
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	2007 年から 2011 年に Siena 大学、全身性自己免疫・自己炎症性疾患研究センターにおいて 359 人の成人不明熱患者を募り、Marshall による PFAPA の基準を適応させた。(ただし若年発症という点については当てはめず、成長発達は正常と見なした。)患者の平均年齢は $38.1 \pm 9.6$ 歳、平均発症年齢は $28.1 \pm 8.4$ 歳であった。PFAPA と診断した患者の臨床症状、副腎皮質ステロイド反応性、扁桃摘出術の反応性を評価した。

対象者 (P)	成人の PFAPA 基準を満たす不明熱患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	プレドニゾロン頓用 扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	359 人中 17 人が基準に該当し、患者全体の平均年齢は $25.9 \pm 8.3$ 歳、平均発作頻度は $8.3 \pm 5.2$ 回、平均発熱発作日数は $5.5 \pm 1.8$ 日であった。17 例中 7 例が 3 主要症状すべてを認め、残り 10 症例は 2 主要症状を認め、全例、発作間欠期には症状はなかった。他の症状としては関節痛が 12 例、筋痛が 11 例、脱力が 10 人、頭痛が 9 人、斑状皮疹や偽性毛囊炎が 6 例、腹痛が 3 例に認めた。発熱発作時には白血球数、赤沈、CRP、血清アミロイドの上昇を認めた。すべての報告例ではアセトアミノフェン、NSAIDs、コルヒチンに反応せず、副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン 50mg または 16mg /日)に対しては 14 例投与され、11 例が著効し、3 例は発熱に部分的な効果を認めた。扁桃摘出術は 9 例に施行され、2 例では部分的な効果を認めたが、残り 7 例は無効であった。

結論	成人の PFAPA 基準を満たす不明熱患者に対して副腎皮質ステロイド頓用は発作の頓挫に対し小児の PFAPA に類似した効果を認めた。扁桃摘出術に対しては限定された効果しか認めなかった。
コメント	小規模ではあるが、成人の PFAPA 様症状を呈した症例に対する数少ない治療エビデンスである。

構造化抄録作成者名	河合朋樹
-----------	------

英語タイトル	Effectiveness of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome: A Randomized Study
著者名	Werner Garavello, MD, Marco Romagnoli, MD, and Renato Maria Gaini, MD
雑誌名; 巻: 頁	J Pediatr 2009;155:250-3
日本語タイトル	

目的	P F A P A に対する扁桃摘出術の有効性を解析する
研究デザイン	ランダム化対照比較試験
セッティング	2003 年から 2006 年にかけて Milano-Bicocca 大学の耳鼻咽喉科を受診した PFAPA 患者に本研究参加を依頼した。対象は 5 歳未満の発症、約 5 日続く周期性発熱があり、口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎のいずれか 1 つ以上を伴い、気道感染症状は伴わない、ステロイド頓用により発熱発作が頓挫し、発作間期は無症状である、成長発達は正常、好中球減少症が否定される、他の自己炎症性疾患が家族歴やその特徴的臨床像がないこと、検査結果から否定的である、臨床像、検査所見から免疫不全や自己免疫疾患、慢性炎症が否定的である、とした。手術群に対する術式は標準的アデノイド摘出 + 扁桃摘出とし、対照群は手術を行わなかった。両群ともにステロイド頓用は行い、観察期間は 18 ヶ月とし、3 ヶ月ごとに受診させた。

対象者 (P)	P F A P A 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	I: 標準的アデノイド摘出 + 扁桃摘出 C: 手術しない
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	発熱発作 発熱発作時随伴症状
結果	41 人が対象基準を満たし、そのうち 2 人は参加に同意されず、39 人が参加した。ランダム化により手術群 19 例、対照群を 20 例に分けた。両群において年齢、性別、発症年齢、発作頻度、発作間隔、発作日数などにおいて差を認めなかった。手術群において大きな有害事象は認めなかった。全患者でただちに発作が消失したのが 13 例でそのうち 12 例が手術群であった。手術例と対照群での寛解率はそれぞれ 63% と 5% であった ( $P < 0.001$ )。対照群で完全寛解したのは 5 歳に発症した 9 歳女児 1 例でのみであった。手術群では P F A P A の発熱発作回数は $0.7 \pm 1.2$ (対照群 $8.1 \pm 3.9$ $p < 0.001$ ) と大きく減少した。手術例において、再発は 6 ヶ月後以内に多く見られたが、手術 12 ヶ月後に発熱発作を認めた症例はいなかった。

結論	標準的アデノイド摘出 + 扁桃摘出は P F A P A の発熱発作の減少・寛解に対して
----	--

	有効であった。
コメント	手術群が対照群に対し、効果に大きな差を認めており、強いエビデンスといえる。薬物的予防治療との比較はではないため、薬物予防治療との有効性との評価ではない。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy
著者名	E Galanakis, C E Papadakis, E Giannoussi, A D Karatzanis, M Bitsori, E S Helidonis
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arch Dis Child 2002;86:434-435
日本語タイトル	

目的	P F A P A に対する扁桃摘出術の効果を解析する。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	Heraklion 大学病院耳鼻咽喉科 1998 年から 2000 年にかけて扁桃摘出術をした 7 歳未満の患者の両親に電話で協力を依頼した。面接の上で P F A P A 基準を満たす患者を集積し、その臨床情報を収集した。P F A P A の基準はトーマスらの基準を用いた。

対象者 (P)	P F A P A 扁桃摘出後患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	101 例の扁桃摘出術後の症例のうち、40 例で研究協力の承諾が得られた。そのうち PFAPA の基準を満たす患者は 15 人であった。15 人の平均年齢は 5.2 歳 (幅 3-7)、患者は手術までに 1 年から 4 年の発熱発作が続いており、抗生剤は無効であった。全例において同様の症状の家族歴はなかった。全例が手術後、劇的に改善し、発熱発作は認めていない。

結論	PFAPA の基準を満たす患者に対し、扁桃摘出術を行った 15 例全例が手術後、発熱発作は認めなくなった。
コメント	研究協力患者の割合が少なく、有効例が中心に協力が得られていた可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Extracts from The Cochrane Library: Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA)
著者名	
雑誌名 ; 巻 : 頁	
日本語タイトル	
Ronald B. Kupper-Smith, MD, MBA, Scott T. Schams, MD, MAAOM, CPE, and Richard M. Rosenfeld, MD, MPH, College Station, TX; and Brooklyn, NY Otolaryngology-Head and Neck Surgery (2010) 143, 473-475	

目的	P F A P A に対する扁桃摘出術の効果を解析する
研究デザイン	
セッティング	以下のデータベースのうち 2010 年 1 月 21 までのものを検索した ( the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library, 2010 Issue 1); MEDLINE (PubMed); EMBASE; CINAHL; metaRegister of clinical trials, including ClinicalTrials.gov (mRCT); National Research Register (NRR); LILACS; KoreaMed; IndMed; PakMediNet; China Knowledge Network; CAB Abstracts; Web of Science; BIOSIS Previews; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); and Google. その中で扁桃摘出術を行った群と手術しなかった群でランダム化研究を行った文献を抽出した。

対象者 ( P )	
暴露要因 ( E or I 介入・危険因子 / 対照 C )	
主なアウトカム評価 ( O エンドポイント )	
結果	2 つの R C T 文献を抽出した。

結論	
コメント	本研究で抽出された文献は評価済みであり、このため本文献は除外する。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Effect of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome
著者名	Greg Licameli, MD, MHCM; Jessica Jeffrey, MA; Jennifer Luz, BS; Dwight Jones, MD; Margaret Kenna, MD, MPH
雑誌名 ; 巻 : 頁	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(2):136-140
日本語タイトル	

目的	PFAPA に対する扁桃摘出術の効果を評価する。
研究デザイン	症例シリーズ
セッティング	2004 年から 2006 年までに P F A P A の基準を満たし、扁桃摘出術を施行した症例を対象とした。対象の基準は 2-18 歳、4-6 週間隔で 4-6 日続く周期的発熱発作を認める、発熱時に口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節腫脹が伴うことがある、周期性好中球減少症が除外できる、とした。

対象者 (P)	P F A P A 2-18 歳
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	アデノイド扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	27 例の扁桃摘出を行った PFAPA を解析した。手術平均年齢は 56 ヶ月 (幅 19-152) 術前の平均罹病期間は 23 ヶ月 (幅 6-72) 観察期間は 8 ヶ月から 41 ヶ月であった。26 例が術後に発熱発作を認めなくなり、術後の回復は他の疾患の扁桃摘出術と同様であった。1 例は術後にも周期性は認めないが、同程度の頻度の発熱発作が続いた。

結論	27 例の PFAPA 扁桃摘出後中、26 例で発熱発作が消失したが、1 例は術後も発熱発作が続いた。
コメント	術後の追跡期間が明示されておらず、長期的再燃が十分反映されていない可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients
著者名	Michaël Hofer <sup>1,2</sup> , Pascal Pillet <sup>3</sup> , Marie-Madeleine Cochard <sup>1</sup> , Stefan Berg <sup>4</sup> , Petra Krol <sup>5</sup> , Isabelle Kone-Paut <sup>6</sup> , Donato Rigante <sup>7</sup> , Veronique Hentgen <sup>8</sup> , Jordi Anton <sup>9</sup> , Riva Brik <sup>10</sup> , Bénédicte Neven <sup>11</sup> , Isabelle Touitou <sup>12</sup> , Daniela Kaiser <sup>13</sup> , Agnès Duquesne <sup>14</sup> , Carine Wouters <sup>15</sup> and Marco Gattorno <sup>16</sup>
雑誌名 ; 巻 : 頁	Rheumatology 2014;53:1125-1129
日本語タイトル	

目的	大規模研究により PFAPA の臨床像を明らかにする
研究デザイン	国際施設後方視的研究
セッティング	PFAPA の他施設コホートをヨーロッパ小児リウマチ学会の国際研究により収集し、臨床像を解析する。WEB ベースの患者情報からトーマスらの基準を満たす PFAPA 症例を抽出し、その診療情報を解析する

対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	発作時ステロイド
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作の頓挫
結果	2007 年から 2009 年にかけて 15 施設から 301 人の PFAPA 患者を抽出した (男児 161 例、女児 140 例)、平均年齢 6.8 歳 (幅 0.5-34)、平均発症年齢 1.7 歳 (幅 0.1-12)、平均診断時年齢 4.0 歳 (幅 0.8-32)、平均発作時間隔 4 週 (幅 1-10)、基準上、すべての患者が 1 つ以上の主要症状を呈し、171 例が口内炎、271 例が咽頭炎。236 例が頸部リンパ節炎を認め、主要症状以外に 131 例の胃腸症状、86 例の関節痛・筋痛、36 例の皮疹、8 例の神経症状を認めた。トーマスらの基準とは異なる 6 歳以上の発症例を 31 例含まれていたが、そのうち 21 例は 6 歳以前に発熱発作を認めていた。またこの 31 例は腹痛、下痢、関節痛、頭痛などの主要症状以外の合併が多かった。家族歴が 301 例中 81 例に認められ、内訳は反復性発熱が 47 例、再発性扁桃炎が 15 例、PFAPA が 11 例、FMF が 8 例であった。FMF 家族歴のある患者の臨床像や遺伝子検査は FMF の診断を満足するものではなかった。患者の人種とヨーロッパの在留外国人の割合は同等であり、PFAPA に民族特異性がないことを示唆していた。3 分の 2 で発症から 5 年間以上症状が続き、主要症状以外の症状のある症例が多い傾向にあった。111 例が単一遺伝子性発熱性疾患の遺伝子検査を受けており、発症が 6 歳以上の症例が遺伝子検査の検査歴が有意に多かった。全症例のうち 24 例の患者は発熱発作時期以外に口内炎やだるさ

	などの症状を認めた。190 例中 131 例が発熱発作時に C R P が 5mg/dl 以上であった。発熱発作に対するステロイド反応性は 147 例中、著効が 93 例、部分有効が 46 例、無効が 8 例であった。
--	---

結論	国際他施設研究において発熱発作に対するステロイド反応性は 147 例中、著効が 93 例、部分有効が 46 例、無効が 8 例であった。
コメント	大規模であるが治療に関する記載は少ない。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Long-term Surgical Outcomes of Adenotonsillectomy for PFAPA Syndrome
著者名	Greg Licameli, MD, MHCM; Maranda Lawton, MS, PA-C; Margaret Kenna, MD, MPH; Fatma Dedeoglu, MD
雑誌名; 巻: 頁	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;138(10):902-906
日本語タイトル	

目的	PFAPA の扁桃摘出術の長期的有効性を評価する。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	2004 年から 2011 年までリウマチ医か感染症専門医に加え、小児耳鼻科医の診察をうける PFAPA の診断を受けた 18 ヶ月から 18 歳までの扁桃摘出を行った PFAPA 患者を後方視的に解析した。扁桃摘出術例は術後少なくとも 6 ヶ月以内に診察を受け、その後も電話による接触を保ち、質問票による臨床症状を集積した患者について解析する。

対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	124 例の PFAPA 患者 (男児 75 例、女児 49 例) が PFAPA に対し扁桃摘出術を行っていた。うち 22 例が追跡基準を満たさず、残りの 102 例を解析した。扁桃摘出術時の平均年齢は 58 ヶ月 (幅 18-179) 平均術後追跡期間は 43 ヶ月 (幅 6-77) だった。手術に伴う合併症は認めず、102 例中 99 例が術後直ちに完全寛解した。完全寛解しなかった残り 3 例のうち、1 例が 6 ヶ月後に完全寛解、1 例は変化なく、残り 1 例は後に高 IgD 症候群と診断された

結論	追跡できた PFAPA 扁桃摘出術患者において 102 例中 99 例が直ちに完全寛解し、1 例が 6 ヶ月後に完全寛解、1 例は変化なく、残り 1 例は後に IgD 症候群と医診断された
コメント	後方視的観察であるため、追跡されなかった患者に症状持続患者が多いバイアスがある可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Long-Term Follow-Up of Children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome
著者名	Victoria M. Wurster, BS,* James G. Carlucci, MD,* Henry M. Feder, Jr., MD, and Kathryn M. Edwards, MD
雑誌名 ; 巻 : 頁	J Pediatr 2011;159:958-64
日本語タイトル	

目的	PFAPA の長期的予後を評価する
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	Vanderbilt 大学か Connecticut 大学に 1988 年から 1997 年までに受診した PFAPA が疑われる患者で、38.3 以上の周期熱が若年期に発症する、上気道感染の症状がなく、口内炎か咽頭炎か頸部リンパ節炎の少なくとも 1 つを伴う、好中球減少症やその他の間欠熱を来す疾患を病歴や検査結果から除外される、発作間期は無症状である、成長発達は正常である、以上の条件すべてに該当する患者を解析した。受診時か電話により追跡調査の質問を行った。電話が繋がらなかった場合は手紙か電子メールを送った。移動した患者については検索データベースを用いるかかかりつけ医を通じて連絡先を探した。

対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ステロイド頓用 シメチジン アセトアミノフェン NSAIDs 扁桃摘出術、アデノイド扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	すべての患者が著者らの診療を現在受けておらず、また 10 年以上接触がない状態であった。83 例の PFAPA 患者が調査対象に該当し、59 例に接触ができ、すべての患者か両親に研究の同意を得た。1 例はアルギニノコハク酸尿症の合併症で死亡していた。60 例 (男性 34 例、女性 26 例) の平均年齢は 20.34 ± 4.25 歳で、7 例が 1 親等に周期熱の家族歴があったが原因は不明であった。60 例では平均発症年齢は 2.7 歳で、平均発熱日数は 4.8 日、平均間期は 28.2 日であった。9 例で症状が持続しており、随伴症状はリンパ節腫脹が 88.3%、悪寒が 83.3%、咽頭痛が 75%、口痛が 71.7%、頭痛が 70%であった。また腹痛が 33.3%、嘔気/嘔吐が 35%に認められた。その他の症状として関節痛・筋痛が 26.7%に認められた。発熱発作がなくなっている 50 例のうち 16 例に口内炎、1 例にリンパ節腫脹の発作が継続した。

	<p>他の診断がなされた患者は3例で、それぞれベーチェット病、FMF、ポルフィリン症の診断であった。9人の発熱発作持続例のうち男性が6例、女性が3例であり、平均年齢は20±2.7歳発症年齢は1.9歳(幅 0.3-4.5)であった。平均発熱発作期間は18.1回(幅 14.5-24.7)で、この9例は他疾患と診断されてはいなかった。診断時に比べると有意に発作時の最高体温が低く(40.6 39.6)、発作間隔が長かった(28.9日 159.1日)。9例が8例に一過性に症状が消失した時期があり、うち5例は12ヶ月以上症状が消失し、平均は13ヶ月(幅 4-24)であった。症状持続例は、寛解例に比べて頭痛の合併が有意(p=0.047)に多かった。その他の関連症状には診断時と変化は認めなかった。発熱発作の家族歴が、症状持続例において完全寛解例に比べ有意に多かった(44.4%対4%)</p> <p>全体のうち44例でステロイド発作時頓用が少なくとも1回は施行されており、37例(84%)が著効、5例が部分的に有効、2例は無効との回答であった。無効であった2例には口痛の症状を認めなかった。別の診断がなされた2名(ベーチェット病、FMF)もステロイドは著効したと返答していた。</p> <p>25例がシメチジンを投与されたことがあり、6例(24%)が著効、6例(24%)が部分的有効、13例(52%)が無効と返答した。1例が現在も症状が持続していた。</p> <p>59例でアセトアミノフェンを投与され、著効が20.3%、部分的有効が55.9%、無効が39%であった。NSAIDsは52例で投与され著効が21.2%、部分的有効が63.5%、無効が15.6%であった。2例でコルヒチンが投与され、1例は無効、1例で発作間隔の延長があったと返答した。</p> <p>2例が扁桃摘出術、10例がアデノイド扁桃摘出術を施行され、12例中9例が著効し、完全寛解したのは6例であった。</p>
--	---

結論	PFAPAの長期的予後を評価した。薬物治療はこれまでの報告と同様で、扁桃摘出の有効性は短期追跡の文献に比べ低く、長期追跡の文献と同等であった。
コメント	後方視的であるがPFAPAの最も長期の追跡を行ったエビデンスである。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Efficacy of Montelukast for Treatment of Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA)
著者名	M. B. Lierl;
雑誌名; 巻: 頁	J ALLERGY CLIN IMMUNO 2008 学会抄録
日本語タイトル	

目的	PFAPA に対するモンテルカストの有効例を報告
研究デザイン	症例シリーズ報告
セッティング	PFAPA 患者にモンテルカストを投与する

対象者 (P)	PFAPA
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	モンテルカスト投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	PFAPA、9 例 (男児 6 人、女児 3 人) にモンテルカストを投与した。発症年齢は 1 ヶ月から 10.5 歳、平均発熱日数は 4.6 日、発作間期は 16.4 日、随伴症状は咽頭炎が 100%、頸部リンパ節炎が 67%、口内炎が 67%、消化器症状が 33%、筋痛が 22%、関節痛が 22%であった。9 例中 8 例でステロイド頓用が著効したが、7 例が発作頻度の増加を認めた。6 例がモンテルカスト投与後に有意に発作間隔の延長と認めた。(2-12 倍増加)。そのうち 2 例は以前に 6 ~ 8 週間隔の発熱発作であったが、モンテルカスト投与後直ちに発作が消失した。有害事象は認めなかった。

結論	PFAPA の発熱発作の減少にモンテルカストが有効であった。
コメント	学会発表の抄録のため参考程度のエビデンスとする。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Outcome of Tonsillectomy in Selected Patients With PFAPA Syndrome
著者名	Lorenzo Pignataro, MD; Sara Torretta, MD; Maria Cristina Pietrogrande, MD; Rosa Maria Dellepiane, MD; Paola Pavesi, MD; Anna Bossi, MD; Lorenzo Drago, MD; Pasquale Capaccio, MD
雑誌名; 巻: 頁	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(6):548-553
日本語タイトル	

目的	P F A P A の治療経過を前方視的に解析
研究デザイン	前方視観察研究
セッティング	Mikan 大学病院耳鼻咽喉科を 2002 年から 2007 年に受診した 30 症例の周期熱で受診した患者のうち、18 人の PFAPA 患者を研究対象とした。6 ヶ月間のステロイド頓用とシメチジンによる内科的治療後、発作頻度が増加あるいは同等であった例を対象に扁桃摘出を行い、術前後の臨床像を解析した。PFAPA の基準はマーシャルの基準を採用した。

対象者 (P)	P F A P A 患者、内科的治療不応例
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作頻度
結果	18 例中 9 例が内科的反応不良として扁桃摘出術を行い、1 例は術後早期に追跡不能となったが、術後、平均 26 ヶ月間 (幅 12-53) 長期追跡調査した。全例で随伴症状の減少をみとめ、5 例で完全寛解に至った (ただしうち 1 例は短期追跡不能例)。

結論	半年間の薬物治療不応 9 例に扁桃摘出術を施行し、8 例が長期追跡できた。全例で随伴症状の減少をみとめ、5 例で完全寛解に至った。ただしうち 1 例は短期追跡不能例)。
コメント	追跡不能例を完全寛解に含めており、正確さにかける。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort
著者名	P. Król1, M. Böhm1, V. Šula2, P. Dytrych3, R. Katra, D. Němcová1, P. Doležalová1
雑誌名 ; 巻 : 頁	Clinical and Experimental Rheumatology 2013; 31: 980-987.
日本語タイトル	

目的	1施設の患者コホートにより PFAPA の臨床像と治療結果を解析
研究デザイン	前方視的観察研究
セッティング	2004年から2007年にかけて Prague 総合大学病院小児リウマチ科を受診した周期熱発熱患者から過去6ヶ月に3回以上の発熱発作ある患者を対象にマーシャルの基準よって PFAPA を診断した。前方視的にその PFAPA 診断例の臨床像と治療効果を解析する。

対象者 (P)	PFAPA 患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	発作時副腎皮質ステロイド PSL 0.8-1.2mg/kg/dose 扁桃摘出術 コルヒチン 0.5mg/day
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 ステロイドの有害事象
結果	<p>176例の周期熱患者から125例の基準を満たした PFAPA 患者を診断し、解析した。59例(47%)は家族歴に学童期に反復性発熱や扁桃炎が見られた。うち49例の家族歴は両親であり、11例の親が扁桃摘出を38例が学童期に自然治癒していた。患者の平均発症年齢は23ヶ月(幅6-60)で平均発作周期は4週(幅2-6)、発熱日数は3.5日(幅3-6)、平均診断年齢は27ヶ月(幅18-58)、平均観察期間は25ヶ月(幅2-60)で、94例(75%)が1年以上の観察期間であった。46例(49%)が完全寛解に至り、うち15例が扁桃摘出例であった。</p> <p>最初に発作時プレドニゾロンが77例(62%)に使用され、72例は反応した(著効60例、部分有効12例)。10%にプレドニゾロンにより、数日続く感情変化や倦怠感が見られた。発作間隔の短縮は11例(14%)で認めた。無治療群とプレドニゾロン使用群で寛解率に差を認めなかった。プレドニゾロン不応例のうち2例にコルヒチンを用いたところ、発熱発作症状の軽減と発熱発作期間の延長を認めたが、発作は抑制されなかった。シメチジン投与例はいなかった。125例の中48例の両親に追加治療を提示したが、大部分は経過観察を希望した。18例(14%)は扁桃摘出術を行った。特にプレドニゾロン反応不良5例は全例扁桃摘出を行った。手術時期は診断から平均34ヶ月(幅5-48)で、3例が術後1年未満で、残り15</p>

	例が術後1年以上経過し、追跡している。全例で術後すぐに症状が軽快し、15例(83%)が完全寛解、3例が発作頻度の減少を認めた。扁桃摘出後再燃例の1例はプレドニゾン不応例であったが、術後はプレドニゾン反応になった。
--	--

結論	125例のPFAPAを診断し、94例(75%)が1年以上の観察期間であった。46例(49%)が完全寛解に至り、うち15例が扁桃摘出例(全18例中)であった。プレドニゾン反応は多くの症例で良好であったが、無治療と寛解率に差は認めなかった。
コメント	前方視的観察研究としては最も大規模な研究である。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical Treatment
著者名	Stamatios Peridis a,* , Gemma Pilgrim a, Emmanouel Koudounakisb, Ioannis Athanasopoulos b, Michael Houlakis b, Konstantinos Parpounas b
雑誌名 ; 巻 : 頁	International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 74 (2010) 1203-1208
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	特に新規エビデンスがないため除外とする
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Randomized trial of adenotonsillectomy versus expectant treatment in PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome: Is the impasse over?
著者名	Bhavneet Bharti, MD, DNB Sahul Bharti, MD, PDCC
雑誌名 ; 巻 : 頁	j.jpeds.2009.11.048
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	Garaveloon らの論文に対する評価のみなので除外
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Role of Tonsillectomy in PFAPA Syndrome
著者名	Kevin K. Wong, MD; Jane C. Finlay, MD, FRCPC; J. Paul Moxham, MD, FRCSC
雑誌名; 巻: 頁	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(1):16-19
日本語タイトル	

目的	PFAPA に対する扁桃摘出術の有効性を評価する
研究デザイン	後方視的症例シリーズ
セッティング	2000 年から 2004 年の間に Vancouver, British Columbia, Canada にいた PFAPA と診断され扁桃摘出術を行われた患者の術後の 3, 12, 24 ヶ月後の症状を解析する。

対象者 (P)	PFAPA 扁桃摘出術患者
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 有害事象
結果	9 例の PFAPA 扁桃摘出患者が対象となり、5 人が男児、4 人が女児であった。平均発症年齢は 4.1 歳 (幅 3-5 年) で、全例他の治療を受けていなかった。9 症例中 8 例で 3 ヶ月以内に完全寛解に至り、残り 1 例は発作頻度が 2 週ごとから 3, 4 ヶ月ごとに減少し、最終的に 2 年後に完全寛解した。扁桃摘出術において有害事象は認めなかった。

結論	9 症例中 8 例で 3 ヶ月以内に完全寛解に至り、残り 1 例は発作頻度が減少し、最終的に 2 年後に完全寛解した。有害事象は認めなかった。
コメント	術前に内科治療がなされておらず、他の文献と比較して扁桃摘出の適応基準が低かった可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	
著者名	五野由佳理 ab 堀田 広満 b 奥富 俊之 c 及川 哲郎 b 花輪 壽彦
雑誌名；巻：頁	日東医誌 Kampo Med Vol.65 No.3 191-196, 2014
日本語タイトル	反復性発熱に抑肝散が奏効した一例

目的	反復性発熱に対する抑肝散の効果を評価する。
研究デザイン	症例報告
セッティング	

対象者 (P)	反復性発熱の 14 歳女児
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	抑肝散
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	乳幼児期より扁桃炎疑いにて入退院を繰り返し、月 1 回の頻度で 1 週間ほど続く反復性発熱が出現するようになった。学童期になると頸部リンパ節腫脹を伴う反復性発熱が頻発するようになったが、血液検査上は軽度炎症反応を認めるのみであった。漢方医学的には、腹診および背診より肝経の緊張と捉え抑肝散エキスを処方したところ奏効し、約 3 ヶ月後より発熱を認めなくなった。その後 4 ヶ月の追跡にて再燃を認めていない。

結論	反復性発熱の 14 歳女児に抑肝散開始後、発熱を認めなくなった。
コメント	PFAPA を念頭にした診断がなされておらず、また学童期以降の血液検査結果で CRP などの上昇が確認されていない。また解熱後の観察期間も短い
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	
著者名	盛岡 頼子
雑誌名；巻：頁	Phil 漢方 2015 No 55 28-29
日本語タイトル	柴胡桂枝湯で軽快した PFAPA 症候群の一症例

目的	PFAPA に対する柴胡桂枝湯の有効性を評価
研究デザイン	症例報告
セッティング	PFAPA1 例に柴胡桂枝湯を使用した

対象者 (P)	PFAPA7 歳女兒
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	柴胡桂枝湯
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	2 歳ころから、1 ヶ月に 1 回、5 日間くらい続く 39~40 度の発熱を繰り返している。発熱の他に、喉が痛く扁桃炎になり、頸部リンパ節が腫れ、検査を受けると白血球や CRP が上昇していた。小児科で PFAPA 症候群と診断され、無投薬経過観察されていた。発熱発作時を投与したところ、その後 PFAPA 様の発熱発作を認めなくなり、その後 8 ヶ月間、上気道症状を伴う 38 以上の発熱を 1 回認めたのみである。

結論	PFAPA1 例に柴胡桂枝湯を使用したところ 8 ヶ月間発熱発作を認めなかった。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA) (Review)
著者名	BurtonMJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP
雑誌名 ; 巻 : 頁	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者 (P)	
暴露要因 (E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (0 エンドポイント)	
結果	

結論	
コメント	レビューのみで特に新規エビデンスはないため除外とする
構造化抄録作成者名	河合朋樹