厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

自己炎症性疾患とその類縁疾患の
診断基準、重症度分類、診療ガイドライン
確立に関する研究

平成２８年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　平家　俊男

平成２９（２０１７）年　3月

目次

平成 28 年度「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立の関する研究」班　班員・協力者名簿

区　分	氏　名	所　属　等	職　名
研究代表者	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科	特任教授
研究分担者	西小森 隆太	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	准教授
	高田　英俊	九州大学大学院成育発達医学小児科学	教授
	伊藤　秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生発達小児医療学	教授
	大西　秀典	岐阜大学大学院小児病態学	講師
	井田 弘明	久留米大学リウマチ・膠原病内科	教授
	神戸 直智	関西医科大学皮膚科学	准教授
	金澤 伸雄	和歌山県立医科大学皮膚科	准教授
	上松　一永	信州大学医学研究科感染防御学	准教授
	谷内江 昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学類小児科学	教授
	森尾 友宏	東京医科歯科大学小児科学	教授
	河合　利尚	成育医療センター成育遺伝研究部	室長
	武井　修治	鹿児島大学医学部保健学科	教授
	右田　清志	長崎医療センター臨床研究センター	研究部長
	宮前　多佳子	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	講師
	野々山 恵章	防衛医科大学小児科学講座	教授
	金兼　弘和	東京医科歯科大学小児科	准教授
	今井　耕輔	東京医科歯科大学小児周産期地域医療学講座	准教授
	森　臨太郎	成育医療研究センター研究所政策科学研究部	部長
	小原 收	理化学研究所統合生命医科学研究センター	グループディレクター
研究協力者	八角 高裕	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	講師

	河合 朋樹	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	助教
	小野真太郎	理化学研究所 統合ゲノミクス研究グループ	研修生

Ⅰ　総括研究報告・事業別研究報告

Ⅰ．総括・分担報告書－2

厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業）
総括研究報告書

自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究

研究代表者：平家俊男　京都大学大学院医学研究科・特任教授

研究要旨

平成27年度に引き続き、自己炎症性疾患の診療基盤を整備すべく以下の研究を行った。

（１） Mindの手法に沿った自己炎症性疾患診療ガイドラインの作成

CAPS、TRAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症（高IgD症候群とメバロン酸尿症の総称）、家族性地中海熱、Blau症候群、PFAPA、の6疾患についてMindsの手法による診療ガイドラインの作成を完了した。昨年度に策定したクリニカルクエスチョンの回答である「推奨」の草案に対し、ガイドライン作成グループ内で、小ミーティングやアンケート調査、メール会議における意見集約をすすめ。平成29年2月3日に開催した班会議において最終案をまとめ、その中で承認を受け決定した。合わせて「疾患現状」ついて改訂を重ねこれを合わせて診療ガイドラインを完成させた。今後、日本小児リウマチ学会や日本医療機能評価機構などの第三者機関の審査を受け、その承認・認定を得る。すでに日本小児リウマチ学会において審議中にある。

（２） 自己炎症性疾患の診療体制の改良

自己炎症性疾患の新規原因遺伝子は相次いで報告されており、これら新規遺伝子の診断に対応すべく、引き続き、遺伝子診断体制の改良を推進した。また「自己炎症性疾患WEBサイト」を更新し、自己炎症性疾患の最新知見を追加するとともに、患者メール相談窓口の運営を引き続き行った。さらに平成29年度以降、自己炎症性疾患の一部や原発性免疫不全症の遺伝子解析が保険収載されるにあたり、全国的に検査が可能な体制整備に着手した。

（３） 自己炎症性疾患の重症度分類の作成

本研究対象10疾患のうち、PFAPAを除く指定難病であるの9疾患について重症度分類を作成ずみである。今後、行政施策にあわせて適宜修正ができるように情報収集を継続した。

（４） 患者登録による長期的な予後調査システムの構築

患者登録システムを継続して推進し、患者情報の集積を行った。

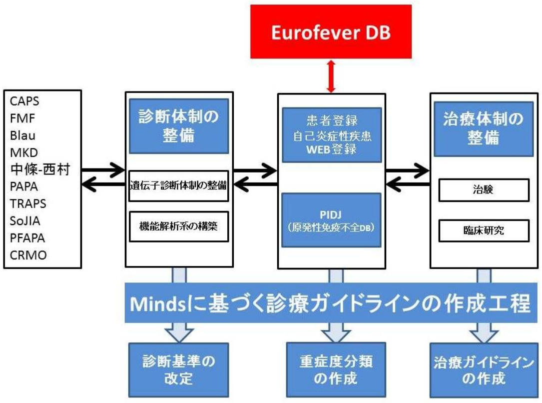
研究分担者
西小森　隆太
京都大学大学院発達小児科学
講座：准教授
高田　英俊
九州大学大学院成育発達医学
：教授
大西　秀典
岐阜大学大学院小児病態学
：講師
伊藤　秀一
横浜市立大学大学院医学研究科
発生発達小児医療学：教授
井田　弘明
久留米大学リウマチ膠原病内科
：教授
神戸　直智
関西医科大学皮膚科：准教授
金澤　伸雄
和歌山県立医科大学医学部皮膚科
：准教授
上松　一永
信州大学医学研究科感染防御学
：准教授
谷内江　昭宏
金沢大学医薬保健研究域医学系：
教授
森尾　友宏
東京医科歯科大学小児科
：教授
河合　利尚
成育医療センター遺伝研究部
：室長
武井　修治
鹿児島大学医学部保健学科
：教授
金兼　弘和
東京医科歯科大学小児科：准教授
野々山　恵章
防衛医科大学小児科講座：教授
右田　清志
福島県立医科大学リウマチ膠原病内科
：教授
宮前　多佳子
東京女子医科大学附属病院膠原病リウ
森　臨太郎
成育医療研究センター研究所：部長
今井　耕輔
東京医科歯科大学小児周産期：准教授
小原　收
公益財団法人かずさ DNA 研究所
：副所長
研究協力者
八角　高裕
京都大学大学院発達小児科学講座：講師
河合　朋樹
京都大学大学院発達小児科学講座：助教
小野　真太郎
理化学研究所 統合ゲノミクス研究グループ：研修生

A．研究目的

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とする稀少遺伝性炎症疾患である。その歴史は浅く、標準的な診療手順が未確立であるため、H24 年度、“自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立”班を組織し、1)診療フローチャートの作成、2) Eurofever 計画との共同研究可能な WEB ベース患者登録の確立、3) WEB サイト構築、4) 遺伝子診断体制の整備、5) 病態解析の基盤整備（疾患特異的 iPS 細胞作成、バイオマーカーの探索)、6) 未承認薬の臨床研究、を行った。 今回、上記成果を発展させ、問題点を解消すべく、1)Minds の手法に沿った診療ガイドラインの作成、2) 自己炎症性疾患の診療体制の整備、3)患者登録

による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成、を取り上げた。対象疾患として CAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD:高ＩｇＤ症候群と最重症のメバロン酸尿症を包括する名称)、TRAPS、家族性地中海熱(FMF)、PAPA 症候群(PAPA)、Blau 症候群(Blau)、中條・西村症候群、全身型若年性特発性関節炎(SoJIA)、PFAPA、CRMO を取り上げた(図１)。

（図１）



Ｂ．研究方法

本研究では、1)Minds の手法に沿った診療ガイドラインの作成、2) 自己炎症性疾患の診療体制の整備、3)患者登録による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成、３つの事項の実現化を図る。それぞれの疾患診断・治療法の整備状況の現状を踏まえ、平成２６年度から平成２８年度にわたる継続的な研究方法を設定した。

（1）Minds の手法に沿った診療ガイドラインの作成

診療ガイドラインを Minds の手法に沿って作成するためには少なくとも以下の作成手順が要求される。

・ガイドライン作成の組織体制が「ガイドライン統括委員」、「ガイドライン作成グループ」、「システマティックレビューチーム」の３つの独立した組織で構成されている
・ガイドライン作成グループは利益相反の偏りの少ないように構成されている。具体例として疾患の専門家のみならず、多角的な人材が登用されることで各々の利益相反が中和されるようにする
・システマティックレビューチームには中立的立場の文献評価の専門家が参加している
・診療ガイドライン作成の流れが以下の手順で行われること、なお第３者機関として小児リウマチ学会および日本医療機能評価機構からの審査を予定している。

①ガイドライン統括委員を主体としたガイドライン組織体制の決定
②ガイドライン作成グループによる疾患現状書原案の作成・「スコープ（ガイドライン作成手順書)」の決定
③システマティックレビューチームによる「スコープ」に基づいた文献検索・評価
④文献評価に基づいた診療ガイドライン作成グループによる推奨文の決定・診療ガイドライン原案の作成
⑤第３者機関による診療ガイドライン最終草案の審査
⑥第３者機関からの診療ガイドラインの承認
⑦診療ガイドラインの決定

診療ガイドラインは CAPS、TRAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症、家族性地中海熱、Blau 症候群、PFAPA の 6 疾患を先行して作成に着手する。平成 26 年度までにガイドラインの組織体制の決定し、疾患現状書原案の作成・「スコープ」の決定までを行う。平成 27 年度までに診療ガイドライン草案を作成し、平成 28 年度ではガイド

ライン作成グループ内で、小ミーティングやアンケート調査、メール会議における意見集約をすすめ。平成 29 年 2 月 3 日に開催した班会議において最終案をまとめ、その中で承認を受け決定する。その後、日本小児リウマチ学会や日本医療機能評価機構などの第三者機関の審査を受け、その承認・認定を得る。

（2）自己炎症性疾患の診断体制の改良
①自己炎症性疾患の遺伝子診断体制の整備

遺伝子性疾患である狭義の自己炎症性疾患（CAPS、TRAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症、家族性地中海熱、PAPA 症候群、Blau 症候群、中條・西村症候群）は、症状の類似点が多いことから臨床診断のみでは鑑別困難であり、診断確定には遺伝子診断が必須である。我々は理研と厚労省原発性免疫不全班が運営する PIDJ（Primary Immunodeficiency Database in Japan）において自己炎症性疾患の遺伝子検査を行ってきた。従来、遺伝子検査はサンガー法を用いて行ってきたが、自己炎症性疾患が認知されるとともに同検査の需要が増大し、従来法では対応困難な状況となった。このため、H24 年度、“自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立”班において診断レベルでの使用に耐えうる次世代シーケンサー法による診断体系の開発を行った。同事業により、次世代シーケンサーを用いた高精度遺伝子変異解析法を確立し、さらに一度にパネル内の１０遺伝子程度の配列解析実現する解析パイプライン化を検討し、多疾患一括遺伝子解析に繋がる基盤整備を行った。本研究班においては自己炎症性疾患の遺伝子診断においてこの多疾患一括遺伝子解析の実用化を行った。

さらに近年、自己炎症性疾患に関連する新規遺伝子の報告が相次いでおり、自己炎症性の鑑別対象となる遺伝子数は平成 25 年度の時点で 25 個以上と増加している。この状況に対応すべく対象患者の診療症状に応じた複数の遺伝子診断パネルを確立した。本事業は研究代表者平家俊男のほか、本邦において自己炎症性疾患の遺伝子診断体制構築の関わる研究分担者西小森隆太、PIDJ の中核的役割を担う研究分担者野々山恵章、理化学研究所で遺伝子解析を行う小原収らが中心となって推進した。またその他のほとんどの研究分担者が遺伝子検査資料の収集に協力した。平成 28 年度では、自己炎症性疾患の一部や原発性免疫不全症の遺伝子解析が平成 29 年度以降に保険収載されるにあたり、全国的に検査が可能な体制整備に着手した。

②自己炎症性疾患 WEB サイトの更新

H24 年度、“自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立”班において自己炎症性疾患の公知、啓蒙活動を目的として自己炎症性疾患 WEB サイトを開設した。本研究班においては自己炎症性疾患の最新情報を掲載することで、内容の一層の充実化を計るとともに、医師・患者相談窓口の運営を引き続き行った。

（3）患者登録による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成

H24 年度、“自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立”班において構築した WEB ベースでの患者登録システムによる患者登録を推進し、自己炎症性疾患患者診療情報の集積を行った。本登録システムはヨーロッパの Eurofever データベースの設問項目と整合性を保つ形で日本語での設問を設定していることから、相互のデータの共有が

可能である。平成２６年度から患者登録を開始した。なお、当初はオンラインでの登録であったが、外部からのサーバー攻撃のリスクが高まったため、平成27年2月6日より、班会議においてローカルデータベースへのシステム変更を行うことに決定した。これに基づき、紙ベースにて患者情報に基づく、ローカルデータベースへの患者情報登録を推進した。

（倫理面への配慮）

1）患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿い、提供者その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について十分配慮しながら研究する。

2）本研究は生体試料の採取をともなう研究であり、また患者登録において患者臨床情報等を扱う。よって個人情報保護を厳密に扱う必要があり、“疫学研究倫理指針”および“臨床研究倫理指針”を遵守し研究計画を遂行する。

C．研究結果

（1）Mindsの手法に沿った診療ガイドラインの作成

①統括委員

昨年度に引き続き、ガイドライン統括委員は本研究班研究代表者、平家俊男、日本小児リウマチ学会会長職の経歴のある研究分担者、武井修治、野々山恵章、高田英俊、および横田俊平の後任として伊藤秀一が担当した。

②研究班における議案承認法の決定

平成26年度6月に開催した班会議において全分担研究者の賛成により決定した以下の承認法を継続して採用した。

１．できる限り班会議分担研究者全員の賛成のより議案を承認する。全員賛成の場合はメール確認における承認でよいものとする。

２．議論の末に全員の賛成に至らない場合は会議の上で、または書面にて賛成/反対を確認し、分担研究者の3分の2以上の賛成により承認とする。

③ガイドライン作成グループ

ガイドライン作成グループは、昨年度に引き続き、本研究班研究分担者からは自己炎症性疾患の診療経験が豊富な上松一永、井田弘明、今井　耕輔、大西秀典、金澤伸雄、金兼弘和、河合利尚、神戸直智、西小森隆太、武井修治、右田清志、森尾友宏、谷内江昭宏、高田英俊、宮前多佳子、伊藤秀一および Minds の手法に精通している森臨太郎が担当した。昨年度まで担当であった横田俊平は伊藤秀一を後任とすることを希望され、担当を辞任した。

本研究班員以外の外部メンバーとして平成26年度に引き続き、リウマチ性疾患診療を専門とする医師から長崎大学第一内科教授川上純先生、聖路加国際病院リウマチ膠原病センター山口賢一先生、千葉こども病院アレルギー・膠原病科冨板美奈子先生、あいち小児保健医療センター感染免疫科医長岩田直美先生の 4 名、医療経済の専門家としては国際福祉大学薬学部薬品経済学教授池田俊也先生、自己炎症性疾患の臨床経験のある薬剤師として横浜市立大学臨床試験支援管理室の鈴木亮子さん、看護師として九州大学医学部附属病院看護師の山本千晴さん、が担当した。

患者・患者家族代表としては CAPS、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群）、TRAPS については平成26年度に引き続き同じ患者・患者家族

が担当となった。Blau 症候群については平成26年度に担当であった患者が担当となった。PFAPA については平成 27 年度においても候補者が定まらず、不在となった。

・ガイドライン作成グループによる疾患現状書原案の作成

各疾患の診療に精通した研究分担者と比較的疾中立的立場にある研究分担者を交えたメンバーにより疾患担当グループを結成した。この疾患担当グループを中心に疾患現状原案を作成した。その後、新規知見と本邦の医療状況に合わせて改訂を続け、平成 28 年度の班会議での最終意見交換を踏まえ、最終版が承認された。

・ガイドライン作成グループによる「スコープ」

2015 年 1 月に行われた班会議において臨床ガイドライングループ参加者全員の賛成のもとで診療ガイドライン作成のおける「スコープ」が承認された。

・システマティックレビューチームによる系統的文献評価

（1）文献集積

システマティックレビューチームにより、スコープに記載された臨床的疑問にのっとり、キーワードを抽出し、そのキーワードを用いて MEDLINE, EMBASE, CENTRAL といった主要な医療系データベースを用いて系統的文献検索を行った。今回は稀少疾患を対象としていることから文献数が比較的少ないことが想定されたため、網羅的に文献を抽出する目的で、個別の治療ごとの検索ではなく、疾患に対する治療全体としての網羅的検索を行った。その結果、CAPS、FMF、Blau、MKD(HIDS)、TRAPS、PFAPA および妊婦へのコルヒチン投与に関して、それぞれ 812件、2121 件、459 件、811 件、728 件、421件、719 件のスクリーニング候補文献が得られた。

（2）文献スクリーニング

１次スクリーニング

・検索により抽出した研究論文の中から、スコープで定めたクリニカルクエスチョンに適したものを絞り込むために一次スクリーニングを行った。網羅的に稀少な治療報告・有害事象報告をすくい上げることを理念として、１次スクリーニングは論文のタイトルと抄録の内容から以下の基準をもとに文献評価候補論文を絞り込んだ。

１次スクリーニング基準

＊スコープで取り上げた有益事象・有害事象に関する記載がないものを除外する
＊英語記述でない文献は除外する
＊診断基準が明確でなく、明らかに他の疾患が混在しうるものは除外する
＊症例集積した臨床研究を優先する。FMF、PFAPA に関しては症例が多いため症例報告は除外する。ただし目新しい治療・有害事象の報告は除外しない。

２次スクリーニング

１次スクリーニングの手法の問題点として文献収集が終了した後に出版された最新の文献や、日本語の文献は含まれないという点がある。日本の実情に沿った最新のガイドラインを作成するためには可能な限り最新の文献を取り入れるべきであるということおよび日本語の文献も

参考とすべきとの意見があった。この意見に沿って一次スクリーニングで選別された文献に、疾患担当の意見をもとに最新の文献や、日本語の文献を追加した。結果として CAPS,FMF, Blau, MKD(HIDS), TRAPS, PFAPA, および妊婦へのコルヒチン投与、それぞれクリニカルクエスチョンに関して 29 件、55 件、17 件、35 件、49 件、31 件、17 件の文献が２次スクリーニング候補として残った。２次スクリーニングは 1 次スクリーニングの基準から言語に関する除外規定を除いた上で、文献全体を査読し、候補文献を絞り込んだ。なお、除外対象となった文献についてはその根拠を記録に残した。最終的に CAPS,FMF, Blau, MKD(HIDS), TRAPS, PFAPA, および妊婦へのコルヒチン投与の文献評価対象論文はそれぞれ 29 件、46 件、13 件、31 件、39 件、26 件、12 件となった。

文献評価結果

・２次スクリーニングで選出された文献について個別に文献評価を行った。クリニカルクエスチョンごとに文献評価結果の統合を行い、推奨の作成につながるエビデンス総体を作成した。以下にクリニカルクエスチョンごとのエビデンス総体概要を記述する。

CAPS

クリニカルクエスチョン１
「CAPS 最重症 NOMID（CINCA）における抗 IL-1 療法(カナキヌマブ)の推奨度は？」

エビデンス総体

NOMID(CINCA)症候群における抗 IL-1 療法として CAPS に対するカナキヌマブとアナキンラのエビデンスにおいて複数のオープンラベル治療前後比較研究と、CAPS に対するカナキヌマブの二重盲検プラセボ対照比較研究が行われている。ただし後者を含めてその多くはカナキヌマブの販売会社にサポートされている。本疾患は慢性持続性の全身炎症性疾患であり、ステロイドが一時的な症状緩和効果を認める以外には有効な薬剤は存在しなく、無治療では全身臓器障害で生命予後も不良である。しかし、本邦で疾患適応として承認されているカナキヌマブでは大多数の患者で完全寛解あるいは部分寛解が得られており、その効果は著しい。それに対し、前述の二重盲検プラセボ対照比較研究におけるプラセボ対照群では治療開始前より症状・所見とも悪化していた。NOMID(CINCA)に限定したエビデンスとしてはカナキヌマブではほぼ全例が発熱の程度や、白血球数、CRP、VAS スコアなどの炎症症状・所見、の改善が認められている。ただし頭痛は改善を認めるものの、髄液細胞増多や感音性難聴などの中枢神経所見、および軟骨過形成については改善効果が乏しい。投与後の有害事象としては上気道感染症、胃腸炎が多く、その他に肺炎やブドウ球菌膿瘍などが報告されているが、すべて治療可能のものであった。以上から NOMID(CINCA)症候群におけるカナキヌマブのエビデンスは中枢神経・関節病変以外の全身炎症の抑制において非常に強く、その効果も高いと評価する。

クリニカルクエスチョン２
「CAPS 中等症マッケルウェルズ症候群（MWS）における抗 IL-1 療法（カナキヌマブ）の推奨度は？」

エビデンス総体

マッケルウェルズ症候群（MWS）における抗 IL-1 療法として CAPS に対するカナキ

ヌマブとアナキンラのエビデンスにおいて複数のオープンラベル治療前後比較研究と、CAPS に対するカナキヌマブの二重盲検プラセボ対照比較研究が行われている。ただし後者を含めてその多くはカナキヌマブの販売会社にサポートされている。本疾患は慢性持続性の全身炎症性疾患であり、ステロイドが一時的な症状緩和効果を認める以外には有効な薬剤は存在しない。慢性炎症に伴う苦痛、成長障害および学業・社会生活への支障は生活の質を著しく低下される。また致死的にはならないが、ＡＡアミロイドーシスの発症のリスクがあり、長期的な生命予後も不良である。本邦で疾患適応となっているカナキヌマブではほぼ全例が炎症症状の改善を認められ、9 割程度の患者で完全寛解が得られており、その効果は著しい。それに対し、前述の二重盲検プラセボ対照比較研究ではプラセボ対照群では治療開始前より症状・所見とも悪化していた。以上のようにカナキヌマブはマッケルウェルズ症候群（MWS）の全身炎症に強い効果を認めるが、頭痛の改善を認めるものの、髄液細胞増多や感音性難聴などの中枢神経所見については有効性のエビデンスは乏しい。投与後の有害事象としては上気道感染症、胃腸炎が多く、その他に肺炎やブドウ球菌膿瘍などが報告されているが、すべて治療可能のものであった。以上から マッケルウェルズ症候群（MWS）おけるカナキヌマブのエビデンスは中枢神経病変以外の全身炎症の抑制において非常に強く、その効果も高いと評価する。

クリニカルクエスチョン３
「家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）における抗 IL-1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）における抗 IL-1 療法として複数のケースシリーズ報告と多国間患者データベースを利用した後方視的観察研究が行われており、そのほとんどは本疾患の発作的な発熱皮膚症状に有効であった報告されている。本疾患は発作性の発熱皮膚疾患であり、学業・社会生活への支障により生活の質がある程度低下する懸念はあるが、長期的な臓器障害の発症リスクは低く、ステロイドの発作時投与が代替治療となりうる。また抗 IL-1 療法は感染症の悪化のリスクがあり、さら長期的安全性は十分確立していない。以上から家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）に対する抗ＩＬ－１療法はエビデンスが不十分であり、またその効果も限定的である。

クリニカルクエスチョン４
「CAPS における副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

NLRP3 インフラマソームの恒常的活性化の伴う炎症性サイトカインＩＬ－１の過剰産生を主な病態とする遺伝性発熱疾患である本疾患は薬物治療では根治は期待できず、対症治療が基本となる。ステロイドのエビデンスとして対症比較研究は存在せず、症例シリーズ報告や後方視的観察研究が中心であり、一定の効果は見られるも不十分との報告がほとんどであり、そのエビデンスは低い。しかし、ステロイドは長期的副作用があるものの、その薬物動態上、投与量に依存し IL-1 を含めたサイトカインの産生・反応の抑制効果を発揮することから急性悪化時における有効性は期待できる。

家族性地中海熱

クリニカルクエスチョン1
「家族性地中海熱に対するコルヒチンの推奨度は？」

エビデンス総体

FMF に対するコルヒチン治療の歴史は古く、比較的少数例を対象とした複数のランダム化コントロール研究と多数例を対象とした多くの後方視的研究が施行されており、全ての研究で発作の軽症化や頻度の減少、合併するアミロイドーシスの予防が確認されている。又、移植腎に対するアミロイドーシスの予防にも有効であることが示されている。MEFV 遺伝子型との関しても複数の報告があり、M694V 変異をホモ接合で有する患者は早期発症かつ重症でありコルヒチンに対する反応性も不良である事が示されているが、その他の患者に対しては非常に高い有効性が示されている。一般的には 1.0mg/日以上、重症例では 1.5mg/日以上の使用で有効性が向上する事を示す複数の報告がある。小児例に対する使用をまとめた報告も多く、低年齢の患者ほど体重・体表面性当たりの必要量が多かった。副作用としては悪心・嘔吐・下痢などの消化器症状の頻度が高いが、重篤な副作用の発生は極めて稀である。小児の成長に対する影響の評価でも、成長阻害を示唆する報告はなく、多くの報告で炎症の抑制による成長促進が示されている。本邦からは FMF する 2 つの大きな報告があり、推定患者数は 300 程度とされている。コルヒチンの投与量は 0.8mg/日程度と比較的少量で有効である傾向があるが、これは M694V 変異を有する患者の割合が少ない事と関連している可能性がある。以上から家族性地中海熱におけるコルヒチン治療は強いエビデンスがあり、その効果も高いと評価できる。

クリニカルクエスチョン2
「家族性地中海熱に対する抗 IL-1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

FMF に対する抗 IL-1 療法は、全てコルヒチン不応例もしくは不耐例に試みられている。アナキンラとカナキヌマブに関してはケースシリーズ研究とオープンラベル試験が複数報告されてり、リロナセプトに関しては二重盲検試験が報告されている。何れの報告でも高い有効性が示されており、エビデンスレベルも高いと言える。危惧される重篤な感染症の報告も少なく、比較的安全に投与されている。ただし、抗 IL-1 療法の歴史は浅く、長期的安全性は不明である。

クリニカルクエスチョン3
「家族性地中海熱に対する抗 TNF 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

FMF に対する抗 TNF 療法の報告は限られており、コントロール研究の報告は無い。何れもコルヒチン不応例に試みられており、一部の症例に一定の効果が報告されているものの、多くの症例でその効果は不十分であったとされている。

クリニカルクエスチョン4
「家族性地中海熱に対するその他の治療の推奨度は？」

エビデンス総体

コルヒチン不応性 FMF に対する治療法として、抗 IL-1 療法及び抗 TNF 療法以外に関する報告は非常に少ない。ステロイドとサリドマイドに関する報告は今回詳細な文献評価の対象とならなかった。IFN□に関しては２つのケースシリーズ報告があり、発作初期の投与で発作期間の短縮が報告されているが、倦怠感や悪寒等の副反応が高率に認められる上、皮下注射が必要であった。ダプソンに関しては１０例中半数の症例で発作の抑制が認められたとの報告があるが、長期使用報告はない。

Blau 症候群

クリニカルクエスチョン１
「副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するステロイド全身投与の効果に関する文献はすべて症例報告による治療前後比較観察であり、疫学的なエビデンスは低い。しかし、全身炎症を基本病態とする本疾患において炎症全般を抑制するステロイドは理論的には有効性が期待できる。事実、眼病変・関節病変の炎症抑制効果の報告は散見されており、またその効果に否定的な報告は認められない。さらに最も大規模な多国間後方視的観察研究において Blau 症候群 31 例中 18 例にステロイド全身投与が行われている。

クリニカルクエスチョン２
「副腎皮質ステロイド局所療法の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するステロイド局所投与は眼病変に使用されたと記載する文献が存在する程度であり、文献的エビデンスはない。しかし本疾患の眼病変であるぶどう膜炎は他の患者数の多いリウマチ性疾患でも認められるものである。他疾患におけるぶどう膜炎に対するステロイド局所療法の有効性から類推して、本疾患でも一定の効果は期待できる。

クリニカルクエスチョン３
「メトトレキサートの推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するメトトレキサートの有効性は関節病変に対し他治療との併用で改善を認めた報告が中心である。最も大規模な多国間後方視的観察研究においては Blau 症候群の関節炎 16 例にメトトレキサートが投与され、6 例が有効であったと報告されている。エビデンスとしては弱いと評価したが、また関節リウマチなどの慢性関節炎におけるメトトレキサートの有効性は強いエビデンスがあることから、本疾患の関節炎に対しても効果がある可能性がある。

クリニカルクエスチョン４
「抗 TNF 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対する抗 TNF 療法は症例報告で、眼病変・関節病変ともに有効例・無効例が混在している。最も大規模な多国間後方視的観察研究においては Blau 症候群の眼病変 15 例に抗 TNF 療法が施行さ

れ（アダリムマブ 11 例、インフリキシマブ 4 例)、2 例（アダリムマブ 1 例、インフリキシマブ 1 例)のみが有効であった、一方関節炎 15 例（アダリムマブ 11 例、インフリキシマブ 4 例）では、5 例（アダリムマブ 3 例、インフリキシマブ 2 例）が有効であったと報告されている。以上からエビデンスは低いと評価したが、関節リウマチなどの慢性関節炎における抗 TNF 療法の有効性は強いエビデンスがあることから、有効率は高くないもの、本疾患の関節炎に対しても一定の効果がある可能性がある。

クリニカルクエスチョン５
「その他の治療の推奨度は？」

エビデンス総体

Blau 症候群に対するその他の治療として、カナキヌマブ、サリドマイドが眼病変に有効であったとの報告がある。カナキヌマブは 1 例報告のみで、他の治療（抗 TNF、メトトレキサート、MMF、アバタセプト）が無効で、ステロイドパルス依存状態であった活動性の眼病変に投与したところ、病変が改善し、ステロイドパルスから離脱できている。サリドマイドは他治療との併用で眼病変炎症が軽快した 2 例報告があるが、無効も 1 例報告されている。いずれの治療のエビデンスはとても低いと評価した。

メバロン酸キナーゼ欠損症

クリニカルクエスチョン１
「HMGCoA 還元酵素阻害剤の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における HMGCoA 還元酵素阻害剤の治療エビデンスの多くは軽症例に限定された症例シリーズ報告か、有意差に至らなかった小規模の二重盲検化ランダム化プラセボ対照比較研究である。その効果も発熱発作頻度の減少を認めたという限定的なものであった。また比較的重症の症例報告では HMGCoA 還元酵素阻害剤は無効であった報告がほとんどである。最も規模の大きい多国間後方視的観察研究では 103 例の高 IgD 症候群診断例において 18 例がシンバスタチンを使用され、有効が 2 人、部分的効果が 2 例、無効が 12 例の結果であった。以上から HMGCoA 還元酵素阻害剤の有効性は低いと評価し、その効果も限定的といえる。

クリニカルクエスチョン２
「副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症におけるステロイド治療は多国間他施設後方視的解析における高 IgD 症候群 103 例中、発熱発作に対し 45 例が使用され、有効例が 11 例、部分的効果が 17 例、無効が 17 例であった。それ以外には発熱発作の症状緩和に有効であったとの症例報告、症例シリーズのみであり、エビデンスは低く、その効果も限定的であった。また炎症持続例に対してはステロイド単独で、完全に炎症を抑制できたとの報告はなく、大量長期投与は副作用のリスクが問題となる。ただし、本疾患の病態に血液細胞からのＩＬ－１をはじめとしたサイトカインが炎症に関与していることが示されており、またマクロファージ活性化症候群の合併が知られていることから、これらの病態を抑制するステロイドには一定の

有効性が期待される。

クリニカルクエスチョン３
「抗ＩＬ－１療法の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における抗IL-1 療法については現在のところ対照比較研究はなく、治療前後比較研究に限定されている。しかし本疾患は慢性経過をたどる遺伝性疾患であり、加齢とともに発熱発作頻度の減少がみられることは報告されているが、無治療により短期間の改善や完全寛解することは通常起こりえない。その中でアナキンラまたはカナキヌマブによる抗IL-1療法の治療後の効果は劇的であり、ステロイドや抗ＴＮＦ療法にて抑制できなかった炎症に対して、6-9 割において完全寛解あるいは部分寛解が得られており、他の薬剤の中止・減量が可能となっている。また、その炎症抑制効果はアナキンラでは増量により強まり、またアナキンラ不応例でカナキヌマブが有効であった報告が散見されている。以上のことから抗ＩＬ－１療法はメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症の抑制に強い効果と中程度のエビデンスがあると評価した。

クリニカルクエスチョン４
「抗ＴＮＦ療法の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における抗TNF 療法は症例シリーズ報告において発熱発作の抑制に有効との報告が散見される。また最も規模の大きい後方視的観察研究で解析された 103 例の高 IgD 症候群のうち、11 例で抗ＴＮＦ療法が行われ、有効が 4 例、部分的効果が 5 例、無効が 4 例であった。ただし、ＩＬ－１療法と異なりメバロン酸尿症などの重篤な患者では有効例は報告されていない。以上から抗ＴＮＦ療法は一定の有効性が示されているが、抗ＩＬ－１療法の効果を上回るものではなく、エビデンスは低いと評価した。

クリニカルクエスチョン５
「造血幹細胞移植の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症における造血幹細胞移植のエビデンスは最重症のメバロン酸尿症症例報告 4 例（骨髄移植 2 例：ともにＨＬＡ一致同胞、臍帯血移植１例：ＨＬＡ一致非同胞、末梢血幹細胞移植１例：ＨＬＡ一致非同胞）のみである。いずれもドナー細胞の生着後は本疾患の炎症所見が消失し、成長発達も健常人追いついている。また、移植関連有害事象に関しても造血幹細胞移植としては特に重篤なものはみられていない。以上からメバロン酸尿症において造血幹細胞移植は根治的であったことから弱い絵便ですがあると評価した。

クリニカルクエスチョン６
「その他の治療の推奨度は？」

エビデンス総体

メバロン酸キナーゼ欠損症におけるその他の治療として、抗ＩＬ－６療法、Alendronate、コルヒチン、サリドマイドが報告されている。抗ＩＬ－６療法では炎症発作が消失した 1 例報告がのみで続報はなく、効果不十分な報告も散見される 。Alendronate は発熱発作の多い高Ｉ ｇD症候群において骨量低下予防に用いたところ、その後発熱発作が消失したとの 1 例報告のみである。これも続報がない。コルヒチンは発作頻度の低下を認めたが、効果不十分で他治療に変更したとの報告のみである。サリドマイドは二重盲検プラセボ比較研究が行われているが、わずかな発熱時症状の軽快傾向はみられる程度も有意差が認めていない。上記いずれの治療もエビデンスはとても弱いと評価した。

TRAPS

クリニカルクエスチョン１
「TRAPS に対する副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

TRAPS におけるステロイド治療の文献評価の結果、前方視的研究は存在せず、後方視的観察研究か、症例シリーズ報告、症例報告のみが認められた。本疾患の診療像の幅は広く、ステロイドの持続投与が必要な症例、間欠的ステロイド投与が必要な症例、無治療でも発作がおこらない症例などが存在する。ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース（Eurofever）をもとにした後方視的観察研究では TRAPS 患者 113 人中 88 人にステロイドが使用されており、完全寛解、部分寛解、不応の順に 43 人、40 人、5 人と使用頻度および有効率は高い。本疾患において無治療ではほとんどの症例に発熱発作を認め、ステロイド投与により発熱発作が頓挫することから、その効果も強く中程度のエビデンスあると評価した。ただし重症例ではステロイドのみでは病勢コントロールが困難で、抗 TNF 療法や抗 IL-1 療法などの生物学的製剤が使用されている症例もあった。

クリニカルクエスチョン２
「TRAPS に対する抗 IL-1 療法の推奨度は？」

エビデンス総体

TRAPS に対する抗 IL-1 療法としてはアナキンラとカナキヌマブの報告がある。アナキンラは 1 報の前方視的研究と数報の後方視的研究、症例報告があるが、比較対照をおいた前方視的研究の報告はない。主にステロイドやエタネルセプトで病勢コントロールが困難な症例に対して使用されている。前方視的研究において、TRAPS 患者 5 人に対してアナキンラ 1.5 mg/kg/日を投与し全例において発作を抑制し炎症反応を正常化させる効果を認め、ステロイドを減量もしくは中止可能であり、注射部位反応以外に、重篤な有害事象は認められなかった。後方視的研究では、ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース（Eurofever）をもとにした文献で TRAPS 患者 113 人中 33 人にアナキンラが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に 26 人，5 人，2 人であった。有害事象としては感染、アレルギー、注射部位反応の報告がある。以上より、アナキンラ投与にあり発熱発作の抑制と、ステロイドの減量・中止が期待でき、弱いエビデンスがあると評価した。

クリニカルクエスチョン３
「TRAPS に対するエタネルセプト治療の推奨度は？」

エビデンス総体

TRAPS におけるエタネルセプト治療は

前方視的研究が 2 報告と後方視的研究が数報告ある。その他は症例シリーズ報告、症例報告のみである。前方視的研究①においては13人おいて短期的には症状は軽減し、炎症反応の有意な低下を認めたが、長期的には主に二次無効のため、または注射部位反応のためエタネルセプト継続者は 2 人のみであった。前方視的研究②においては 7 人の TRAPS 患者（C33Y 5人、R92Q 2人）において、C33Y変異をもつ患者 5 人においては炎症反応の有意な低下を認めなかったが、症状は軽減しステロイド減量が可能であった。浸透率の低い変異であるR92Qを持つ患者2人においては症状についても有意な改善を認められなかった。ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース（Eurofever）をもとにした後方視的研究では TRAPS 患者113人中37人にエタネルセプトが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に 11人，21人，5人であった。

症例シリーズ報告においては、一部の症例において二次無効が報告されている。以上からエタネルセプトはその効果は症例により異なることから限定的あるが弱いエビデンスにおいて有効性があると評価した。

PFAPA

クリニカルクエスチョン１
「PFAPAのシメチジンの推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対するシメチジン治療のエビデンスは診療録を用いた後方視的観察研究に限定されており、比較対照をおいた前方視的研究の報告はない。大規模の後方視的観察研究の文献では発作の消失が2-3割の症例で認められており、発作間隔の延長が 2-3 割で認められている。またシメチジン投与後すぐに発作が消失したとの報告が散見されることから、一定の患者群において効果が期待でき、弱いエビデンスＣがあると評価した。またシメチジン投与による有害事象の報告は認めなかった。

クリニカルクエスチョン２
「PFAPA の LTRA（ロイコトリエン受容体拮抗薬）の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対するロイコトリエン受容体拮抗薬のエビデンスは学会報告における症例シリーズ報告に限定されており、エビデンスはとても弱いと評価した。ただ、多数のＰＦＡＰＡ患者を診療してきた専門家がロイコトリエン拮抗約を開始後に発作が消失する症例を経験しており、一部において有効性がある可能性がある。

クリニカルクエスチョン３
「PFAPAのコルヒチンの推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対するコルヒチンのエビデンスとして３つの観察研究を評価しいずれも投与を行った半数程度に発作頻度の減少を認めている。しかし、観察期間が長く、長期的には自然軽快が多い疾患であることから、エビデンスはとても弱いと評価した。また発作頻度の延長は認めるものの、発作消失例は認めないことから、その効果も限定的である。

クリニカルクエスチョン４
「PFAPA の発作時副腎皮質ステロイド全身投与の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対する発作時ステロイド頓用のエビデンスとしてプラセボ対照比較研究は存在しないが、評価を行った文献すべておいて 9 割以上に顕著な解熱効果が認められている。ほとんどの有効例は 1 日以内に解熱しており、解熱時間を詳細に記録した通常量のステロイド（20 例）と低容量のステロイド（21 例）を比較した前方視ランダム対照比較研究では、治療前の発熱期間が 4-6 日であったのに対し、標準投与群で解熱時間が平均 7.6 ±0.9 時間と著明な差を認めた。以上のことからその解熱効果は高く、中程度のエビデンスがあると評価した。

クリニカルクエスチョン５
「PFAPA の扁桃摘出術の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA の扁桃摘出術は、ランダム対照比較研究においても無治療を比較して、有意な発作頻度減少が示されている。また発熱発作抑制効果は術後直ちに見られており、術後直後の発作抑制率は多くの文献で 9 割以上、低かった文献でも 7 割以上である。以上からその有効性は高く、エビデンスレベルは強いと評価した。しかし、発作頻度は減少傾向ではるものの、長期的には発熱発作の再燃が認められており、最終的な完全寛解率は自然寛解率と差がない可能性がある。

クリニカルクエスチョン６
「PFAPA の抗ＩＬ－１療法の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA の抗ＩＬ－１療法は少なくとも今回の文献評価において報告例は認めず、エビデンスはとても弱いと評価した。

クリニカルクエスチョン７
「PFAPA の漢方の推奨度は？」

エビデンス総体

PFAPA に対する漢方が有効性のエビデンスは症例報告のみであり、エビデンスはとても弱いと評価した。

妊婦に対するコルヒチン

クリニカルクエスチョン
「妊婦におけるコルヒチンの推奨度は？」

エビデンス総体

コルヒチンは動物実験においては催奇形性が指摘されている。これまでの FMF 妊婦におけるコルヒチン使用を報告した文献報告は、少数の前方視研究と複数の後方視的研究、症例シリーズ、症例報告がある。文献評価の結果、FMF 妊婦におけるコルヒチン使用に催奇形性を認める証拠は認められなかった。さらに FMF においては発作に伴う流産が問題になっているが、妊娠中のコルヒチン治療は発作を抑制し流産のリスクを減らすことが期待できるとの報告もある。以上から現状は弱いエビデンスにおいては妊婦におけるコルヒチン投与は有益性が有害事象のリスクを上回ると評価した。

・クリニカルクエスチョンに対する「推奨」の作成

前述した文献評価によるクリニカルクエスチョンに対するエビデンス総体の結果をもとに「推奨」を作成し、平成29年2月3日開催した班会議における最終意見交換ののち、最終案が承認された。

・自己炎症性疾患ガイドラインの完成

平成29年2月3日開催した班会議における最終意見交換ののち、自己炎症性疾患診療ガイドライン最終案が承認された。承認方法は各推奨について、文承認する・承認しないを確認した。29名作成グループ中24名が会議において書面による意見を表明し、4名が会議に欠席したが、あらか始め送付した診療ガイドラインの内容について反対なく委任、1名は欠席無回答であった。最終的には全ての推奨に関して24人中、23人以上が承認（承認しない人数、各推奨につき1名以下）の承認が得られた。また承認しないという意見が残った推奨に関しては、その理由は、「あまり行われない治療であるため推奨を作成する必要がない」などというのもので、内容に異論があるとの意見は認めなかった。さらの会議欠席者に対して最終案を伝え、承認しない意見がないことを確認した。以上の結果から平成26年度6月に班会議で定めた承認法を基づいて、各推奨が承認されたと決議した。診療ガイドラインの内容については添付資料を参照されたい。今後、日本小児リウマチ学会や日本医療機能評価機構などの第三者機関の審査を受け、その承認・認定を得る。すでに日本小児リウマチ学会において審議中にある。

（2）自己炎症性疾患の診療体制の整備

①自己炎症性疾患の遺伝子診療体制の整備

我々は理研と厚労省原発性免疫不全班が運営するPIDJ（Primary Immunodeficiency Database in Japan）に支援のもと、研究分担者小原収をはじめとし、研究分担者野々山恵章、西小森隆太らを中心として自己炎症性疾患の診断体制の改善を継続した。具体的にはH24年度、“自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立”班において開発した診断レベルでの使用に耐えうる次世代シーケンサー法による診断体系を、平成26年度より本格的に導入した。平成27年度においてはこの次世代シーケンサーを用いた高精度多疾患一括遺伝子解析法により、自己炎症性疾患の中でも頻度が高く、またそれぞれが鑑別の対象となる１２遺伝子（MEFV、NLRP3、TNFRSF1A、MVK、NOD2、IL1RN、NLRP12、PSTPIP1、PSMB8、NLRC4，PLCG2、HO-1）を同時に配列解析する解析パイプライン化を実用化するともに、自己炎症性疾患として近年に認知されたエカルディ・グティエール症候群(既知原因遺伝子7種類)についても同時に配列解析する解析パイプライン化も実用化した。平成27年度においてはさらに新しく自己炎症性疾患として認知されてきた遺伝子（*IFIH1*、*TMEM173*、*CECR3*、*RBCK1*、*RNF31*、*SERPING1*、*SLC29A3*）の診断体制も構築した。平成28年度にはさらに新規遺伝子*TNFAIP3*、*CECR1*、*COPA*、*PSMA3*、*PSMB4*、*PSMB9*、*POMP*、*OTULIN (FAM105B)*, *HOIP*, *HOIL1 (RBC1)*にも対応可能とした。

②自己炎症性疾患WEBサイトの更新・自己炎症性疾患研究会の開催

H24年度、“自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立”班において自己炎症性疾患の公知、啓蒙活動を目的として開設した自己炎症性疾患WEBサイトの更新を行った。内容の一層の充実化を計るとともに、医師・患者相談窓

口の運営を引き続き行った。医師・患者相談窓口として研究代表者の平家俊男、研究分担者の西小森隆太、および研究協力者の八角高裕、河合朋樹が対応した。患者相談窓口には年間50件程度の相談が寄せられた。相談者の居住する地域で自己炎症性疾患を診療できる医療機関が分からない、診療は受けているものの、かかりつけ医が信頼できない、または治療に納得がいかない、などの相談がほとんどであった。また相談者の半数程度が成人患者であり、そのほとんどが家族性地中海熱（非典型例を含む）と診断されていた。また平成29年2月4日に東京にて自己炎症性疾患研究会を開催した。医療者のみならず、自己炎症性疾患患者会の参加し自己炎症性疾の情報交換を行った。

③診療フローチャートの改訂

H24年度、"自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立"班において作成した診療フローチャートについて各疾患の新たな知見にもとづいて改訂を推進した。

2016年2月時点での更新の各疾患の担当は以下の通りとし、診療フローチャートから改訂すべき内容は診療ガイドラインに反映させた。今後は新たな研究事業において改訂した診療フローチャートを発表していく予定である。

（3）患者登録による長期的な予後評価システムの構築およびそれに基づいた重症度分類の作成

H24年度、"自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立"班において構築したWEBベースでの患者登録システムによる患者登録を推進し、自己炎症性疾患患者診療情報の集積を行った。W患者登録は一般病院の担当医には個人情報保護の観点から紙ベースによる患者情報の記入を依頼し、京大小児科がWEB登録を行うという体制とした。平成27年度ではPIDJ(原発性免疫不全データベース)のデータと連携した過去・新規に自己炎症性疾患と診断された患者、分担研究者とその関連施設で診療している患者、さらに自己炎症性疾患サイトや学会による広報活動を通じて紹介された患者の担当医全員に患者登録を依頼し、全患者登録を推進した。当初はオンラインでの登録であったが、外部からのサーバー攻撃のリスクが高まったため、平成27年2月6日より、班会議においてローカルデータベースへのシステム変更を行うことに決定した。これに基づき、紙ベースにて患者情報に基づく、ローカルデータベースへの患者情報登録を推進した。集積した患者情報に基づいて本事業対象疾患の重症度分類を策定した。

平成28年度末の時点で、150名以上が登録を達成し、診療ガイドライン、および下記に記載した重症度分類作成等に寄与した。

各疾患の重症度分類は本研究班で作成した下記の基準が重症基準として難病センター医療費助成基準に用いられている。さらに臨床の有用な基準となるよう追加・修正を推進する。

重症基準（本研究班で策定した難病センター医療費助成基準）

家族性地中海熱

下記の（1）、（2）のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（1）コルヒチンが無効または不耐であり、かつ発作頻回例

(発熱発作頻回例の定義)

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0°C以上の発熱を発熱発作とする。
その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。
発作と発作の間には少なくとも24時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は１連の発作と考える。
上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発作頻回例とする。
（コルヒチンが無効の定義）
コルヒチンを最大容量（0.04mg/kg/day、上限 2.0mg/day）まで増量しても
発熱発作が年 4 回以上認める場合をコルヒチン無効とする。
（コルヒチンの不耐の定義）
コルヒチンの副作用によるアレルギー反応または消化器症状（腹痛、嘔気、下痢）のために
コルヒチンが増量できず、発熱発作が年 4 回以上認める場合をコルヒチン不耐とする。
（２）アミロイドーシス合併例
当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

CAPS

・軽症　家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial cold autoinflammatorysyndrome) (FCAS)
寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。出生直後から 10 歳くらいまでに発症する。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

・中等症 Muckle-Wells 症候群 (Mucke-Wells syndrome) (MWS)
蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 24～48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。

・重症　新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (Neonatal onset multisystem inflammatory disease) (NOMID)慢性乳児神経皮膚関節症候群(Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome) (CINCA 症候群)皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する自己炎症性疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

重症度に応じて、軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID、の 3 病型に分類され、中等症以上を対象とする。

Blau 症候群

重症例の定義：
・発熱等の全身性の炎症症状
・進行性の関節症状
・眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤、生物学的製剤の投与を要する症例
のいずれかを満たすもの

メバロン酸キナーゼ欠損症

＜重症度分類＞
下記の（１）、（２）、（３）のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（１）発熱発作頻回例

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う38.0°C以上の発熱を発熱発作とする。
その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。
発作と発作の間には少なくとも24時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は１連の発作と考える。
上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

（２）炎症持続例
当該疾病が原因となり、少なくとも 2 ヶ月に 1 回施行した血液検査において CRP 1mg/dl 以上、または血清アミロイドが 10 μg/ml 以上の炎症反応陽性を常に認める。
その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

(３)合併症併発例
以下の合併症を併発した症例については重症とし、助成対象とする。
①活動性関節炎合併例
当該疾病が原因となり、１カ所以上の関節の腫脹、圧痛を認め、関節エコーまたは MRI において関節滑膜の炎症所見を認める例
②関節拘縮合併例
当該疾病が原因となり、１カ所以上の関節の拘縮を認め、身の回り以外の日常生活動作の制限を認める例
③アミロイドーシス合併例
当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

スコア	発熱発作（注１）	皮疹	脂肪筋肉萎縮・関節拘縮	内臓（心・肺・肝臓）病変
０	なし	なし	なし	なし
１	38度以上の発作が年3回以内	非露出部のみ	日常生活動作には制限なし	検査異常のみ・自他覚症状なし（治療を要さない）
２	38度以上の発作が年4回以上	露出部に出没	身の回り以外の日常生活動作の制限	自他覚症状あり（要治療・可逆性）
３			身の回りの日常生活動作の制限	機能廃絶（非可逆性）

TRAPS

重症例の定義：
・頻回の発熱発作の為ステロイドの減量中止が困難で生物学的製剤の投与を要する症例を満たすものとする。

中條-西村症候群

＜重症度分類＞
重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

重症度分類
　以下の表を参照し、
軽症：スコアがすべて０か１
中等症：１つでもスコア２がある
重症：１つでもスコア３がある

（注１）発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0°C以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも24時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は１連の発作と考える。

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群

下記の（１)、(２)、(３）のいずれかを満たした場合を対象とする。
（１）活動性関節炎発症例
　関節炎による疼痛の持続、または関節破壊・拘縮が進行がみられる。なお、関節炎の診断は単純レントゲン検査、関節エコーまたは MRI 検査により確認する。
（２）壊疽性膿皮症様病変・嚢腫性ざ瘡発症例
（３）合併症併発例

当該疾患が原因となり、血液疾患（脾腫、溶血性貧血、血小板減少）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、ブドウ膜炎）、糸球体腎炎、糖尿病を合併した例

慢性再発性多発性骨髄炎

下記の（1）、また（2）を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（1）骨髄炎持続例
骨髄炎による疼痛が持続する。なお、骨髄炎の診断は単純レントゲン検査またはMRI 検査により確認する。

（2）合併症併発例
当該疾病とともに、慢性関節炎、掌蹠膿胞症、尋常性乾癬、炎症性腸疾患、Sweet 症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎のいずれかを認める。

若年性特発性関節炎

重症例の定義：以下のいずれかに該当する症例を重症例と定義する。
○ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要
○マクロファージ活性化症候群を繰り返す
○難治性・進行性の関節炎を合併する

D．考察

自己炎症性疾患は、自然免疫系関連遺伝子変異により発症する遺伝性疾患である。本邦でも診断症例が蓄積されつつあるが、標準的な診療手順は未確立であった。本研究では、Minds の手法に基づいた診療ガイドラインの作成を CAPS、TRAPS、メバロン酸キナーゼ欠損症、家族性地中海熱、Blau 症候群、PFAPA の 6 疾患を先行して作成した。本ガイドラインは自己炎症性疾患やリウマチ疾患の専門医のみならず、Minds 手法の専門家や医療経済の専門家、薬剤師、看護師、患者代表など多角的な人材が参加しており、偏りのない普遍的なガイドラインといえる。

遺伝子診断体制の整備は計画通り次世代シーケンサーへの移行により、迅速かつ安価な遺伝子診断が可能となり、増加する検査依頼の需要に対応した。また WEB サイトによる疾患の公知により一般の医療者や患者が疾患の情報を入手可能となり、自己炎症性疾患の診療基盤の整備に一定の効果をもたらしたと評価できる。患者相談では、自己炎症性疾患の診療体制が不十分であり、特に成人の患者において満足できる医療の提供が受けられていない患者に対して自己炎症性の診断・治療に関する相談・情報提供を行った。一方、自己炎症性疾患に対する十分な臨床経験のある医療機関が存在しない地域が少なくなく、その地域の患者は他府県にまで通院しなければならない状況にあった。このことから自己炎症性疾患の地域診療体制のさらなる整備が必要であると考えられ、今後新たな研究事業への課題と考えられた。

H24 年度、“自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立”班において作成した診療フローチャートについても、自己炎症性疾患は病態解明・新規治療法の研究が進んでいることから、新規知見を踏まえて本研究班でも更新を継続していく必要がある。

患者登録システムなどからの患者情報により重症度分類はすでに難病センター医療費助成基準となる重症度を策定した。さらに行政施策と新たな知見に基づき、必要に応じて修正できるよう情報収集を継続していく必要がある。

E：結論

平成28年度は「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立」の最終年度として、ほぼ予定通りに研究が完遂できたと考えている。自然免疫系の異常による炎症病態は生活習慣病などとも深く結びついており、自己炎症性疾患の病態解明が医療全体に及ぼす影響は非常に大きいと期待されるものである。今後もあたらたな事業などにより引き続き、自己炎症性疾患の研究事業を継続させていく必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

自己炎症性疾患診療ガイドライン（添付資料参照）

1. 論文発表

Shumpei Y, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, Heike T, Hara T. Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. Clin Exp Rheumatol. 2016 Dec 14. [Epub ahead of print]

Hori M, Yasumi T, Shimodera S, Shibata H, Hiejima E, Oda H, Izawa K, Kawai T, Ishimura M, Nakano N, Shirakawa R, Nishikomori R, Takada H, Morita S, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E, Heike T. A CD57(+) CTL Degranulation Assay Effectively Identifies Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type 3 Patients. J Clin Immunol. 2016 Nov 28. [Epub ahead of print]

Eroglu FK, Kasapcopur O, Beşbaş N, Ozaltin F, Bilginer Y, Barut K,Mensa-Vilaro A, Nakagawa K, Heike T, Nishikomori R, Arostegui J, Ozen S. Genetic and clinical features of cryopyrin-associated periodic syndromes in Turkishchildren. Clin Exp Rheumatol. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 102(6):115-120. .

Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK. Pluripotent cell-based phenotypic dissection identifies a high-frequency somatic NLRC4 mutation as a cause of autoinflammation. Arthritis Rheumatol. 2016 Oct 27.

Imamura S, Narita S, Nishikomori R, Tsuruta H, Numakura K, Maeno A, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N, Nanjo H, Heike T, Satoh S, Habuchi T. Secondary bladder amyloidosis with familial Mediterranean fever in a living donor kidney transplant recipient: a case report. BMC Res Notes. 2016 Oct 19;9(1):473.

Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, Mizuno Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusumoto Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, Hara T; PID-Infection Study Group.. A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases.

J Infect. 2016 Oct;73(4):358-68.

Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, Mokuda S, Kurata M, Masumoto J. Nod2-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis. ScientificWorldJournal. 2016

Nakashimai H, Miyake F, Ohki S, Hattori S, Matsubayashi T, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Honda Y, Shigematsu Y. Febrile attacks triggered by milk allergy in an infant with mevalonate kinase deficiency. Rheumatol Int. 2016

Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, Sintes J, González-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Heike T, Martínez-Garcia JJ, Baroja-Mazo A, Cerutti A, Nishikomori R, Yagüe J, Pelegrín P, Delgado-Beltran C, Aróstegui JI. Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mosaicism. Arthritis Rheumatol. 2016 Dec;68(12):3035-3041.

Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, Takahashi H, Kusuhara K, Ohmura K, Nakayama M, Ohara O, Nishikomori R, Minota S, Takei S, Fujii T, Ishigatsubo Y, Tsukamoto H, Tahira T, Horiuchi T. Clinical and genetic features of patients with TNFRSF1A variants in Japan: Findings of a nationwide survey. Arthritis & rheumatology. 2016.

Kanameishi S, Nakamizo S, Endo Y, Fujisawa A, Dainichi T, Tanaka T, Izawa K, Nishikomori R, Kabashima K. High level of serum human interleukin-18 in a patient with pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016.

Inoue H, Nishio H, Takada H, Sakai Y, Nanishi E, Ochiai M, Onimaru M, Chen SJ, Matsui T, Hara T. Activation of Nod1 Signaling Induces Fetal Growth Restriction and Death through Fetal and Maternal Vasculopathy. J Immunol. 2016 Mar 15;196(6):2779-87.

Ohnishi H, Kawamoto N, Seishima M, Ohara O, Fukao T. A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation. Allergol Int. 2016 Jul 19.

Mizutani Y, Okano T, Takahashi T, Ohnishi H, Ohara O, Sano A, Seishima M. Pyoderma Gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis Syndrome Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis. Acta Derm Venereol. 2016 Jul 7.

Takahashi T, Fujimoto N, Yamaguchi A, Hayashi H, Migita K, Ida H, Tanaka T. Familial Mediterranean fever with onset in the 70s showing various neutrophilic dermatosis.J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Oct 7. In press.

Harada J, Nakajima T, Kanazawa N. A Case of Blau Syndrome with NOD2 E383K mutation. Pediatr Dermatol 33: e385-e387, 2016

Kamio Y, Kanazawa N, Mine Y, Utani A. Intractable leg ulcers in Blau syndrome. J Dermatol 43: 1096-1097, 2016

Yamazaki T, Shigemura T, Kobayashi N, Honda K, Yazaki M, Masumoto J, Migita K, Agematsu K : IL-18 serum concentration is markedly elevated in typical familial Mediterranean fever with M694I mutation and can distinguish it from atypical type. Mod Rheumatol. 2016;26(2):315-7.

Shigemura T, Kaneko N, Kobayashi N, Kobayashi K, Takeuchi Y, Nakano N, Masumoto J, and Agematsu K. Novel heterozygous C243Y A20/TNFAIP3 gene mutation is responsible for chronic inflammation in autosomal-dominant Behcet's disease. RMD open. 2016;2(1):e000223.

Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. Arthritis research & therapy. 2016;18(175.

Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, et al. Nod2-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis. TheScientificWorldJournal. 2016;2016(2597376.

Hokibara S, Kobayashi N, Kobayashi K, Shigemura T, Nagumo H, Takizawa M, Yamazaki T, and Agematsu K. Markedly elevated CD64 expression on neutrophils and monocytes as a biomarker for diagnosis and therapy assessment in Kawasaki disease. Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]. 2016;65(7):579-85.

Yamagami K, Nakamura T, Nakamura R, Hanioka Y, Seki K, Chiba H, Kobayashi K, Agematsu K. Familial Mediterranean fever with P369S/R408Q exon3 variant in pyrin presenting as symptoms of PFAPA. Mod Rheumatol. 2016:1-8.

Ishikawa S, Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Interleukin-33 as a marker of disease activity in rheumatoid factor positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol. 2016 in press.

Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. J. Allergy Clin. Immunol. 2016. [Epub ahead of print]

Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunisaki R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in Japan. J. Clin. Immunol. 2016. [Epub ahead of print]

Nagakura T, Wakiguchi H, Kubota T, Yamatou T, Yamasaki Y, Nonaka Y, Nerome Y, Akaike H, Takezaki T, Imanaka H, Kawano Y, Takei S. Tumor necrosis factor inhibitors provide long-term clinical benefits in pediatric and young adult patients with Blau syndrome. J Rheumatol 2016 (in press)
Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura K, Eguchi K, Kawakami A. Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever. Medicine (Baltimore). 2016 Apr;95(16):e3449. doi: 10.1097/MD.0000000000003449.

Koga T, Migita K, Kawakami A. Biologic therapy in familial Mediterranean fever. Mod Rheumatol. 2016 Sep;26(5):637-41. doi: 10.3109/14397595.2016.1162261.

Miyamae T, Tanaka E, Kishi T, Matsuyama T, Igarashi T, Fujikawa S, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H : Long-term outcome of 114 adult JIA patients in a non-pediatric rheumatology institute in Japan. Mod Rheumatol 2015:25(62-66)

Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2016 Nov 11. [Epub ahead of print]

Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. J Allergy Clin Immunol. 2016 Dec;138(6):1672-1680.e10

Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, Lucas CL, Matthews H, Deau MC, Sharapova S, Curtis J, Reichenbach J, Glastre C, Parry DA, Arumugakani G, McDermott E, Kilic SS, Yamashita M, Moshous D, Lamrini H, Otremba B, Gennery A, Coulter T, Quinti I, Stephan JL, Lougaris V, Brodszki N, Barlogis V, Asano T, Galicier L, Boutboul D, Nonoyama S, Cant A, Imai K, Picard C, Nejentsev S, Molina TJ, Lenardo M, Savic S, Cavazzana M, Fischer A, Durandy A, Kracker S.. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jul;138(1):210-218.

H：知的財産権の出願・登録状況

1. **特許取得**
   なし
2. **実用新案登録**
   なし
3. **その他**

なし

II 研究成果の刊行物リスト

書籍（日本語）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
阿部 純也，西小森 隆太，平家 俊男	Aicardi-Goutieres症候群(解説/特集)	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨床社	大阪	2016	544-550
西小森 隆太，西村 玄，平家俊男	Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation (SPENCDI)	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨床社	大阪	2016	551-553
田中 孝之，西小森 隆太，平家 俊男	メバロン酸キナーゼ欠損症(高IgD症候群)	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨床社	大阪	2016	779-78
井澤 和司，西小森 隆太，平家 俊男	PLCG2異常症	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨床社	大阪	2016	783-786
井澤 和司，河合 朋樹，西小森 隆太，平家俊男	SAVI	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨床社	大阪	2016	831-833
河合 朋樹，平家 俊男	免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症(EDA-ID) NEMO異常症とNFKBIA異常症	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨牀社	大阪	2016	304-310
河合 朋樹，平家 俊男	LUBAC異常症(HOIL-1欠損症とHOIP欠損症)	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨床社	大阪	2016	311-316
大西秀典	MCM4欠損症、重症ウイルス感染症易感染疾患	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨床社	大阪	2016	216-218
大西秀典	単純ヘルペス脳炎易感染疾患	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨床社	大阪	2016	687-708
金澤伸雄	中條－西村症候群	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨牀社	大阪	2016	825-830
岡野翼，今井耕輔，金兼弘和	γc欠損症(X連鎖重症複合免疫不全症)	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨牀社	大阪	2016	16-19
山下基，今井耕輔，金兼弘和	JAK3欠損症	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨牀社	大阪	2016	20-24
大川哲平,今井耕輔	CD3γ欠損症	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨牀社	大阪	2016	87-89
岡本圭祐，今井耕輔，金兼弘和	Omenn症候群	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨牀社	大阪	2016	175-178
岡本圭祐,今井耕輔	DOCK2欠損症/Coronin-1A欠損症/CD3ζ欠損症	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨牀社	大阪	2016	76-79/43-47/39-42
田中桂輔,今井耕輔	CD3 epsilon欠損症/CD45欠損症/CD3δ欠損症	宮坂伸之	別冊日本臨床　免疫症候群(第2版)III	日本臨牀社	大阪	2016	36-38/29-32/33-35
金澤伸雄	Blau症候群	杉山幸比古	呼吸器科医のためのサルコイドーシス診療ガイド	南江堂	東京	2016	118-122
金澤伸雄	結節性紅斑	山口徹、北原光男	今日の治療指針2016年版	医学書院	東京	2016	1242-1243
右田清志	全身性疾患に伴う関節炎　3 悪性腫瘍、血液疾患　4 アミロイドーシス	日本リウマチ財団、日本リウマチ学会	リウマチ病学テキスト改訂第2版	診断と治療社	東京	2016	365-373

学会誌・雑誌等における論文掲載（英語）

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Shumpei Y, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, Heike T,Hara T.	Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients.	Clin Exp Rheumatol.	印刷中	印刷中	2017
Eroglu FK, Kasapcopur O, Beşbaş N, Ozaltin F, Bilginer Y, Barut K, Mensa-Vilaro A, Nakagawa K, Heike T, Nishikomori R, Arostegui J, Ozen S.	Genetic and clinical features of cryopyrin-associated periodic syndromes in Turkish children.	Clin Exp Rheumatol.	102(6)	115-120	2016
Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK.	Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection.	Arthritis Rheumatol.	印刷中	印刷中	2017
Imamura S, Narita S, Nishikomori R, Tsuruta H, Numakura K, Maeno A, Saito M,Inoue T, Tsuchiya N, Nanjo H, Heike T, Satoh S, Habuchi T.	Secondary bladder amyloidosis with familial Mediterranean fever in a living donor kidney transplant recipient: a case report.	BMC Res Notes.	9(1)	473	2016
Nakashimai H, Miyake F, Ohki S, Hattori S, Matsubayashi T, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Honda Y, Shigematsu Y.	Febrile attacks triggered by milk allergy in an infant with mevalonate kinase deficiency.	Rheumatol Int.	36(10)	1477-8	2016
Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, Mokuda S, Kurata M, Masumoto J.	Nod2-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis.	ScientificWorldJournal.	2016	2597376	2016
Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, Sintes J, González-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Heike T, Martínez-Garcia JJ, Baroja-Mazo A, Cerutti A, Nishikomori R, Yagüe J, Pelegrín P,Delgado-Beltran C, Aróstegui JI.	Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mosaicism. Arthritis Rheumatol.	Arthritis Rheumatol.	68(12)	3035-3041	2016
Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Kawai T, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nunoi H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T.	Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function.	Eur J Hum Genet.	24(3)	408-14	2016
Takada H, Ishimura M, Hara T. Bone Marrow Transplant.	Insufficient immune reconstitution after allogeneic cord blood transplantation without chemotherapy conditioning in patients with SCID caused by CD3δ deficiency.	Bone Marrow Transplant	51(8)	1131-3	2016
Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, Mizuno Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusumoto Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, Hara T; PID-Infection Study Group.	A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases.	J Infect	73(4)	358-68	2016
Takada H, Ishimura M, Takimoto T, Kohagura T, Yoshikawa H, Imaizumi M, Shichijyou K, Shimabukuro Y, Kise T, Hyakuna N, Ohara O, Nonoyama S, Hara T.	Invasive bacterial infection in patients with interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: Case report.	Medicine (Baltimore).	95(4)	e2437	2016
Yamamoto H, Ishimura M, Ochiai M, Takada H, Kusuhara K, Nakatsu Y, Tsuzuki T, Mitani K, Hara T.	BTK gene targeting by homologous recombination using a helper-dependent adenovirus/adeno-associated virus hybrid vector.	Gene Ther	23(2)	205-13	2016
Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y, Ohta T, Yoshida Y, Terano C, Iwasa T, Kubota W, Takada H, Hara T, Fujimura Y, Ito S.	Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan.	Clin Exp Nephrol	20(2)	265-72	2016
Teranishi H, Ishimura M, Koga Y, Eguchi K, Sonoda M, Kobayashi T, Shiraishi S, Nakashima K, Ikegami K, Aman M, Yamamoto H, Takada H, Ohga S.	Activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome presenting with gut-associated T-cell lymphoproliferative disease.	Rinsho Ketsueki	58(1)	20-25	2017

Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, El Baghdadi J, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M.	Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants.	J Allergy Clin Immunol	S0091-6749(16)3	1281-7	2016
Hori M, Yasumi T, Shimodera S, Shibata H, Hiejima E, Oda H, Izawa K, Kawai T, Ishimura M, Nakano N, Shirakawa R, Nishikomori R, Takada H, Morita S, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E, Heike T.	A CD57^{+} CTL Degranulation Assay Effectively Identifies Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type 3 Patients.	J Clin Immunol	37(1)	92-99.	2017
Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, Takada H, Abdrabou SS, Takezaki S, Kobayashi I, Ariga T.	A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases.	Clin Immunol	14;174	24-31	2016
Wakamiya T, Hokosaki T, Tsujimoto SI, Kadota K, Nakano Y, Watanabe S, Iwamoto M,Yanagimachi M, Ito S.	Effect of VKORC1, CYP2C9, CFP4F2, and GGCX Gene Polymorphisms on Warfarin Dose in Japanese Pediatric Patients.	Mol Diagn Ther.	20(4)	393-400	2016
Nozawa T, Nishimura K, Ohara A, Hara R, Ito S	Primary varicella infection in children with systemic juvenile idiopathic arthritis under tocilizumab therapy	Mod Rheumatol.	14	1-5	2016
Ohnishi H, Kawamoto N, Seishima M, Ohara O, Fukao T.	A Japanese family case with juvenile onset Behçet's disease caused by TNFAIP3 mutation.	Allergol Int.	66	146-148	2017
Mizutani Y, Okano T, Takahashi T, Ohnishi H, Ohara O, Sano A, Seishima M.	Pyoderma Gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis Syndrome Treated with Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis.	Acta Derm Venereol.		in press	
Ueno HM, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, Kondo N, Nakano T.	T-cell epitope-containing hypoallergenic β-lactoglobulin for oral immunotherapy in milk allergy.	Pediatr Allergy Immunol.	27	818-824	2016
Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S.	PTEN mutation can cause Activated PI3 Kinase Delta Syndrome (APDS)-like immunodeficiency.	J Allergy Clin Immunol.	138	1672-1680	2016
Sotoma S, Iimura J, Igarashi R, Hirosawa KM, Ohnishi H, Mizukami S, Kikuchi K, Fujiwara TK, Shirakawa M, Tochio H.	Selective Labeling of Proteins on Living Cell Membranes Using Fluorescent Nanodiamond Probes.	Nanomaterials	6	56	2016
Yamazaki T, Shigemura T, Kobayashi N, Honda K, Yazaki M, Masumoto J, Migita K, and Agematsu K.	IL-18 serum concentration is markedly elevated in typical familial Mediterranean fever with M694I mutation and can distinguish it from atypical type.	Mod Rheumatol.	26(2)	315-7	2016
Yamagami K, Nakamura T, Nakamura R, Hanioka Y, Seki K, Chiba H, Kobayashi K, and Agematsu K.	Familial Mediterranean fever with P369S/R408Q exon3 variant in pyrin presenting as symptoms of PFAPA.	Mod Rheumatol.	27(2)	356-359	2016
Shigemura T, Kaneko N, Kobayashi N, Kobayashi K, Takeuchi Y, Nakano N, Masumoto J, and Agematsu K.	Novel heterozygous C243Y A20/TNFAIP3 gene mutation is responsible for chronic inflammation in autosomal-dominant Behcet's disease.	RMD open.	2(1)	e000223	2016
Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, et al.	Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan.	Arthritis research & therapy.	30(18)	175	2016
Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, et al.	Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever.	Medicine (Baltimore)	95(16)	e3449	2016
Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, et al.	Nod2-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis.	TheScientificWorldJournal.	2016	2597376	2016
Hokibara S, Kobayashi N, Kobayashi K, Shigemura T, Nagumo H, Takizawa M, Yamazaki T, and Agematsu K.	Markedly elevated CD64 expression on neutrophils and monocytes as a biomarker for diagnosis and therapy assessment in Kawasaki disease.	Inflammation research	65(7)	579-85	2016
Nishiguchi M, Furukawa F, Kanazawa N	Leprosy versus sarcoidosis: different diagnosis and review of misdiagnosed cases.	J Dermatol Clin Res	4	1087	2016

Kanazawa N, Tchernev G, Chokoeva AA, Maximov GK, Wollina U, Lotti T, Patterson JW, Guarneri C, Tana C, Furukawa F	Interstitial granulomatous dermatitis demonstrating small, discrete skin-colored papules.	J Biol Regul Homeost Agents	30	49-52	2016
Kamio Y, Kanazawa N, Mine Y, Utani A	Intractable leg ulcers in Blau syndrome.	J Dermatol	43	1096-1097	2016
Harada J, Nakajima T, Kanazawa N	A case of Blau syndrome with NOD2 E383K mutation.	Pediatr Dermatol	33	e385-e387	2016
Sakai T, Izumi M, Kumagai K, Kidera K, Yamaguchi T, Asahara T, Kozuru H, Jiuchi Y, Mawatari M, Osaki M, Motokawa S, Migita K.	Effects of a Foot Pump on the Incidence of Deep Vein Thrombosis After Total Knee Arthroplasty in Patients Given Edoxaban: A Randomized Controlled Study.	Medicine (Baltimore).	95(1)	e2247	2016
Bito S, Migita K, Nakamura M, Shinohara K, Sato T, Tonai T, Shimizu M, Shibata Y, Kishi K, Kubota C, Nakahara S, Mori T, Ikeda K, Ota S, Minamizaki T, Yamada S, Shiota N, Kamei M, Motokawa S.	Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery.	Blood.	127(8)	1036-43	2016
Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, Komori A, Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsuhashi H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S.	Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population.	PLoS One.	11(1)	e0146048	2016
Hirayama K, Iwanaga N, Izumi Y, Yoshimura S, Kurohama K, Yamashita M, Takahata T, Oku R, Ito M, Kawakami A, Migita K.	A Case of Relapsing Polychondritis Initiating with Unexplained Fever.	Case Rep Med.	2016	9462489	2016
Oka S, Furukawa H, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Suda A, Tsunoda S, Ito S, Katayama M, Nakamura T, Saisho K, Sano H, Migita K, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.	Association of human leukocyte antigen alleles with chronic lung diseases in rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford).	55(7)	1301-7	2016
Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura K, Eguchi K, Kawakami A.	Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever.	Medicine (Baltimore).	95(16)	e3449	2016
Furukawa H, Oka S, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Matsushita T, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kobayashi K, Osada A, Ihata A, Kondo Y, Nagai T, Setoguchi K, Okamoto A, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Kono H, Katayama M, Hirohata S, Sumida T, Migita K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Nagaoka S, Takehara K, Tohma S, Tsuchiya N.	Human Leukocyte Antigen and Systemic Sclerosis in Japanese: The Sign of the Four Independent Protective Alleles, DRB1*13:02, DRB1*14:06, DQB1*03:01, and DPB1*02:01.	PLoS One.	11(4)	e0154255	2016
Mori S, Hidaka M, Kawakita T, Hidaka T, Tsuda H, Yoshitama T, Migita K, Ueki Y.	Factors Associated with Myelosuppression Related to Low-Dose Methotrexate Therapy for Inflammatory Rheumatic Diseases.	PLoS One.	11(4)	e0154744	2016
Ashida M, Koike Y, Kuwatsuka S, Ichinose K, Migita K, Sano S, Utani A.	Psoriasis-like lesions in a patient with familial Mediterranean fever.	J Dermatol.	43(3)	314-7	2016
Izumi Y, Nakaoka K, Kamata M, Iwanaga N, Imadachi S, Kurohama H, Ito M, Migita K.	Steroid-resistant protein-losing gastroenteropathy complicated with Sjögren's syndrome successfully treated with mizoribine.	Mod Rheumatol.		1-5	2016
Tsurukawa S, Iwanaga N, Izumi Y, Shirakawa A, Kawahara C, Shukuwa T, Inamoto M, Kawakami A, Migita K.	Herpes Zoster Meningitis Complicating Combined Tocilizumab and Cyclosporine Therapy for Adult-Onset Still's Disease.	Case Rep Rheumatol.	2016	4232657	2016
Koga T, Fukushima C, Umeda M, Migita K, Kawakami A.	Familial Mediterranean fever complicated with refractory asthma: Successful treatment with colchicine.	Mod Rheumatol.		1-2	2016
Umeda M, Migita K, Ueki Y, Nonaka F, Aramaki T, Terada K, Koga T, Ichinose K, Eguchi K, Kawakami A.	<Letter to the Editor> A Japanese familial Mediterranean fever patient with a rare G632S MEFV mutation in exon 10.	Mod Rheumatol.		1-2	2016
Maeda Y, Nakane S, Higuchi O, Nakamura H, Komori A, Migita K, Mukaino A, Umeda M, Ichinose K, Tamai M, Kawashiri SY, Sakai W, Yatsuhashi H, Kawakami A, Matsuo H.	Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with autoimmune diseases including primary biliary cirrhosis.	Mod Rheumatol.	30	42740	2016

Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsuhashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N and Migita K.	Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1.	Journal of Human Genetics.		1-4	2016
Fukui S, Ichinose K, Tsuji S, Umeda M, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Sato S, Aramaki T, Iwanaga N, Izumi Y, Origuchi T, Migita K, Ueki Y, Kawakami A.	Hypocholesterolemia predicts relapses in patients with Takayasu arteritis.	Mod Rheumatol.	26(3)	415-420	2016
Takahashi T, Fujimoto N, Yamaguchi A, Hayashi H, Migita K, Ida H, Tanaka T.	<Letter to the Editor> Familial Mediterranean fever with onset in the 70s showing various neutrophilic dermatosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	30(11)	e129-e131	2016
Izumi M,Sakai T, Shirakawa A, Kozuru H, Jiuchi Y, Izumi Y, Asahara T, Kumagai K, Mawatari M, Osaki M, Motokawa S, Migita K.	Reduced induction of anti-PF4/heparin antibody in RA patients after total knee arthroplasty.	Arthritis Res Ther.	18	191.	2016
Fukui S,Iwamoto N, Shimizu T, Umeda M, Nishino A, Koga T, Kawashiri SY, Ichinose K, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Aramaki T, Iwanaga N, Izumi Y, Origuchi T, Migita K, Ueki Y, Sato S, Kawakami A.	Fewer subsequent relapses and lower levels of IL-17 in Takayasu arteritis developed after the age of 40 years.	Arthritis Res Ther.	18(1)	293	2016
Koga T, Migita K, Kawakami A.	Biologic therapy in familial Mediterranean fever. (レビュー)	Mod Rheumatol.	26(5)	637-41	2016
Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, Ouachée-Chardin M, Fouyssac F, Girisha KM, Etzioni A, Van Montfrans J, Camcioglu Y, Kerns LA, Belohradsky B, Blanche S, Bousfiha A, Rodriguez-Gallego C, Meyts I, Kisand K, Reichenbach J, Renner ED, Rosenzweig S, Grimbacher B, van de Veerdonk FL, Traidl-Hoffmann C, Picard C, Marodi L, Morio T, Kobayashi M, Lilic D, Milner JD, Holland S, Casanova JL, Puel A	Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype: an international survey of 274 patients from 167 kindreds.	Blood	127	3154-3164	2016
Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Mituiki N, Morio T, Worth AJ, Blessing J, Van de Veerdonk F, Feuchtinger T, Kanariou M, Schmitt-GA Jung S, Seneviratne S, Burns S, Belohradsky BH, Rezaei N, Bakhtiar S, Speckmann C, Jordan M, Grimbacher B.	The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency.	J. Allergy Clin. Immuno	137	223-23	2016
Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K9, Ichimura T10, Ohga S10, Nakazawa Y11, Takagi M12, Imai K12, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H	Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations	J Allergy Clin Immunol		in press	2016
Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screaton N, Goodlad JR, Farmer G, Steele CL, Leahy TR, Doffinger R, Baxendale H, Bernatoniene J, Edgar JD, Longhurst HJ, Ehl S, Speckmann C, Grimbacher B, Sediva A, Milota T, Faust SN, Williams AP, Hayman G, Kucuk ZY, Hague R, French P, Brooker R, Forsyth P, Herriot R, Cancrini C, Palma P, Ariganello P, Conlon N, Feighery C, Gavin PJ, Jones A, Imai K, Ibrahim MA, Markelj G, Abinun M, Rieux-Laucat F, Latour S, Pellier I, Fischer A, Touzot F, Casanova JL, Durandy A, Burns SO, Savic S, Kumararatne DS, Moshous D, Kracker S, Vanhaesebroeck B, Okkenhaug K, Picard C, Nejentsev S, Condliffe AM, Cant AJ	Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study.	J Allergy Clin Immunol		in press	2016

Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T	Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome	J Allergy Clin Immunol		in press	2016
Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, Sakata S, Ueno Y, Imai K, Morio T, Ohara O, Chayama K, Kobayashi M	A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer	J Clin Immunol	36(1)	28-32	2016
Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunisaki R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in Japan	J Clin Immunol	37(1)	85-91	2016
Yamamoto S, Yamaga T, Sakai Y, Ishida T, Nakasone S, Ohira M, Ota E, Mori R.	Association between physical performance and cardiovascular events in patients with coronary artery disease: protocol for a meta-analysis.	Syst Rev.	5	32	2016
Yamamoto S, Hotta K, Ota E, Matsunaga A, Mori R.	Exercise-based cardiac rehabilitation for people with ventricular assist devices.	Cochrane Database of Systematic Reviews.	6		2016
Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, Mori R.	TNF‐α blockers for the treatment of Kawasaki disease in children.	The Cochrane Library.	6		2016
Miyazaki C, Moreno RG, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R.	Tocolysis for inhibiting preterm birth in extremely preterm birth, multiple gestations and in growth-restricted fetuses: a systematic review and meta-analysis.	Reprod Health.		13	2016
Liao Y, Ota E, Cheng K, Mori R.	Alternative prophylactic therapies (acupuncture and/or moxibustion) for reducing blood loss in the third stage of labour.	Cochrane Database of Systematic Reviews.	6		2016
da Silva Lopes K, Ota E, Tanigaki S, Mori R.	Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy for improving outcomes.	Cochrane Database of Systematic Reviews.	1		2016
Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, Mori R.	Vitamin supplementation for preventing miscarriage	Cochrane Database Syst Re	5		2016
Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R.	Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Plos One.	11(2)		2016
Amari S, Shahrook S, Ota E, Mori R.	Branched-chain amino acid supplementation for improving nutrition in term and preterm neonates	Cochrane Database of Systematic Reviews.	7		2016
Abe Sarah K, Balogun Olukunmi O, Ota E, Takahashi K, Mori R.	Supplementation with multiple micronutrients for breastfeeding women for improving outcomes for the mother and baby	Cochrane Database of Systematic Reviews.	2		2016

雑誌（日本語）

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
金澤伸雄、古川福実	差分解説 中條－西村症候群（Nakajo-Nishimura syndrome）	日本医事新報	4813巻	52	2016
金澤伸雄	中條－西村症候群の病因と診断	新薬と臨牀	65巻	1212-1217	2016
金澤伸雄	自己炎症疾患	日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会雑誌	36巻	21-26	2016
右田清志	I 全身性疾患に伴う関節炎　3 悪性腫瘍、血液疾患　4 アミロイドーシス.	リウマチ病学テキスト改訂第2版.		365-373	2016
右田清志	家族性地中海熱の臨床.	別冊日本臨牀　免疫症候群（第2版）		775-778	2016
岩永 希，原田康平，辻 良香，川原知瑛子，黒濱大和，和泉泰衛，吉田真一郎，藤川敬太，伊藤正博，川上 純，右田清志.	TAFRO症候群類似の臨床像を呈した原発性シェーグレン症候群の1例.	日本臨床免疫学会会誌.	39(5)	478-484	2016
山下　舞，和泉泰衛，森内由季，辻 良香，川原知瑛子，岩永 希，野中文陽，右田清志，川上　純.	好中球減少に対してガンマグロブリン大量療法が著効した双極性障害に合併した全身性エリテマトーデスの一例.	九州リウマチ.	36(2)	106-111	2016
右田清志	定期的に熱、家族性地中海熱とは？	読売新聞			2016
金兼弘和,高島健浩,今井耕輔	原発性免疫不全症における診断のすすめ方	モダンメディア別冊	62 (4)	130-137	2016

III. 研究成果の刊行物・別刷

(資料１）

平成28年度

自己炎症性疾患ガイドライン組織

ガイドライン統括委員

平家　俊男、高田　英俊、野々山　恵章、武井　修治、伊藤秀一

ガイドライン作成グループ

（本研究班分担研究者・研究協力者内）

上松　一永、井田　弘明、今井　耕輔、大西　秀典、金澤　伸雄、金兼　弘和、河合　利尚、
神戸　直智、西小森　隆太、武井　修治、高田　英俊、右田　清志、森　臨太郎、
森尾　友宏、谷内江　昭宏、伊藤　秀一、八角　高裕

（外部メンバー）

（1）医療経済専門家

国際福祉医療大学　薬学部医薬品経済学　池田　俊也

（平成 28 年 2 月 5 日班会議における代理出席

東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学　准教授　五十嵐中）

（2）リウマチ性疾患を専門とする医師

長崎大学病院第一内科　教授	川上　純
聖路加国際病院リウマチ膠原病センター　医長	山口　賢一
千葉県こども病院　アレルギー膠原病科　部長	冨板　美奈子
あいち小児保健総合センター感染免疫科　医長	岩田　直美

（3）自己炎症性疾患の臨床経験のある薬剤師・看護師

横浜市立大学	臨床試験支援管理室	鈴木　亮子
九州大学	看護師	山本　千晴

（4）患者代表

CAPS	患者母親
FMF	患者
MKD/HIDS	患者母親
Blau	患者母
TRAPS	患者
PFAPA	不在

システマティックレビューチーム
（系統的レビュー担当）
国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部
森　臨太郎、盛一　亨徳、大田　えりか
京都大学医学部附属病院小児科助教
河合　朋樹
国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部
瀬川　美和子、片岡　智恵美、芹澤　優子

（資料２）

スコープ

【CAPS スコープ】

1．診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
（1）タイトル	クリオピリン関連周期熱症候群 cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS)
（2）目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする ・全身炎症症状・所見（発熱、CRP 上昇など） ・成長発達 ・QOL ・難聴 ・中枢神経症状 ・関節障害 ・アミロイドーシス ・治療による有害事象
（3）トピック	クリオピリン関連周期熱症候群 cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS)
（4）想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
（5）既存ガイドラインとの関係	これまでにおけるクリオピリン関連周期熱症候群における診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班におけるクリオピリン関連周期熱症候群診療フローチャートを基盤に作成した。
（6）重要臨床課題	重要臨床課題 1：「CAPS における治療」 CAPS は周期性あるいは持続性の全身性炎症を来す自己炎症性疾患であり、重症度により家族性寒冷自己炎症症候群（Familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS）・Muckle-Wells 症候群（MWS）・新生児期発症多臓器系炎症性疾患（Neonatal onset multisystem inflammatory disease）/慢性乳児神経皮膚関節症候群（Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome）(NOMID/CINCA 症候群)の 3 病型に分類される。中等症の MWS や軽症の FACS では症状悪化時の間欠的なステロイド全身投与によりある程度、炎症を抑制し得たが、重症の NOMID/CINCA 症候群では遷延性の全身炎症により臓器障害が進行し予後不良であった。近年、本疾患の特異的治療として、抗 IL-1 療法の有効性が報告されている。本疾患の各病型の治療推奨度について検討したい。

（7）ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 クリオピリン関連周期熱症候群 cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS)

（8）クリニカルクエスチョン（CQ）リスト	・CAPS の各病型の各治療（抗ＩＬ－１療法、ステロイド投与）の推奨度は？

2.システマティックレビューに関する事項	
（1） 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
（2） エビデンスの検索	（1）エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、 この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデン スタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこ で検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム 化比較試験、観察研究を検索の対象とする。 （2）データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse （3）検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。 （4）検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12　まで
（3） 文献の選択基準・除外基準	・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。 ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

（4）エビデンスの評価と統合の方法	・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014　の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3．推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
（1）推奨作成の基本方針	・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エ ビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値 観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
（2）最終化	・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
（3）外部評価の具体的方法	・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
（4）公開の予定	・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群）]スコープ】

1．診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
（1）タイトル	メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD:Mevalonate Kinase Deficiency） [高 IgD 症候群（HIDS：Hyper IgD Syndrome）]
（2）目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする。 ・全身炎症症状・所見（発熱、CRP 上昇など） ・成長発達 ・QOL ・消化器症状 ・関節症状 ・アミロイドーシス ・治療による有害事象
（3）トピック	メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD:Mevalonate Kinase Deficiency） [高 IgD 症候群（HIDS：Hyper IgD Syndrome）]
（4）想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
（5）既存ガイドラインとの関係	これまで高 IgD 症候群における診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における高 IgD 症候群診療フローチャートを基盤に作成した。
（6）重要臨床課題	重要臨床課題：「高 IgD 症候群の治療」 高 IgD 症候群は発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限のみならず、消化器症状、関節障害などの多くの合併症を呈する。一般的に行われている治療として、NSAIDS、HMGCoA 還元酵素阻害剤、発作時ステロイドなどがあるが、難治例ではステロイド依存に伴う合併症が問題となっている。その他の治療としては抗 IL-1 療法をはじめとした生物学的製剤の有効性が報告されている。しかしこれらの治療法についての推奨度は定まっていない。

（7）ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 高 IgD 症候群患者

（8）クリニカルクエスチョン（CQ）リスト	・高 IgD 症候群の各治療（HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法）の推奨度は？

2.システマティックレビューに関する事項	
（3） 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
（4） エビデンスの検索	（1）エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、 この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデン スタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこ で検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム 化比較試験、観察研究を検索の対象とする。 （2）データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse （3）検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特 定しない。 （4）検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12 まで
（3）文献の選択基準・除外基準	・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。 ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とす る。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しな い。

（4）エビデンスの評価と統合の方法	・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014　の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3．推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
（1）推奨作成の基本方針	・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エ ビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値 観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
（2）最終化	・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
（３）外部評価の具体的方法	・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
（4）公開の予定	・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【Blau 症候群/若年発症サルコイドーシススコープ】

1．診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
（1）タイトル	Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス
（2）目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする ・全身炎症症状・所見（発熱、CRP 上昇など） ・視力 ・成長発達 ・QOL ・関節変形・拘縮 ・治療薬による有害事象
（3）トピック	Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス
（4）想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
（5）既存ガイドラインとの関係	これまで Blau 症候群における診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における Blau 症候群診療フローチャートを基盤に臨床ガイドラインとして作成した。
（6）重要臨床課題	重要臨床課題「Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの治療」 Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの患者の治療上、重要な合併症としてブドウ膜炎、関節症が存在し、十分な治療がなされないと、失明や、関節の変形、拘縮に到ることが知られている。その治療としてはステロイドの全身投与、局所投与、メトトレキサート、抗 TNF 療法が用いられている。本疾患の重要臨床課題として、これらの治療法の推奨について検討する。

（7）ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス患者

（8）クリニカルクエスチョン（CQ）リスト	・Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスにおける各治療（ステロイドの全身投与、局所投与、メトトレキサート、抗 TNF-α製剤）の推奨度は？

2.システマティックレビューに関する事項	
（5） 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
（6） エビデンスの検索	（1）エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、 この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデン スタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこ で検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム 化比較試験、観察研究を検索の対象とする。 （2）データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library 、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse （3）検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。 （4）検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12 まで
（3）文献の選択基準・除外基準	・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。 ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とす る。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

（4）エビデンスの評価と統合の方法	・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014　の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3．推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
（1）推奨作成の基本方針	・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エ ビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値 観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
（2）最終化	・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
（3）外部評価の具体的方法	・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
（4）公開の予定	・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【家族性地中海熱スコープ】

1．診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
（1）タイトル	家族性地中海熱（familial Mediterranean fever : FMF）
（2）目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする ・発熱発作 ・成長発達 ・QOL ・アミロイドーシス ・治療による有害事象
（3）トピック	家族性地中海熱（familial Mediterranean fever : FMF）
（4）想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
（5）既存ガイドラインとの関係	これまで本邦において家族性地中海熱の診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における家族性地中海熱診療フローチャートを
（6）重要臨床課題	重要臨床課題１：「妊婦におけるコルヒチン治療」 コルヒチンは家族性地中海熱のおける第１選択薬のみならず、痛風発作やベーチェット病などのより頻度の多い疾患の治療薬としても用いられている。本邦では動物実験における催奇形性などの理由で妊婦に対しては使用禁忌とされているが、海外では妊婦に使用しても不妊、流産、出生時における影響は認められていないとの理由から妊婦に対する使用は必ずしも制限されていない。家族性地中海熱において炎症を抑制する利益のほうが大きいとされ、妊婦にもコルヒチンの使用が推奨されている。家族性地中海熱のみではエビデンスが少ないことから、今課題では妊婦におけるコルヒチン治療全般における推奨度について検討したい。

	重要臨床課題 2：「家族性地中海熱の治療」 家族性地中海熱は発作時に高熱と急性腹症と診断されるほどの激しい疼痛を認める。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは多臓器に障害をもたらし、生命予後にも影響を与えることから早期の治療介入が必要とされている。第一選択薬としてコルヒチンがあり、コルヒチン耐性例においては抗ＩＬ－１療法、抗ＴＮＦ療法、サリドマイドの有効性が報告されている。本疾患の責任遺伝子である *MEFV* 遺伝子は機能解析法が確立しておらず、症状が非典型的で疾患関連が不明な *MEFV* 遺伝子に変異をもつ症例の治療法については明確に定まっていない。特に本邦では欧州と比較し、遺伝子変異型の分布が異なっており、アミロイドーシスの合併も少ないとされている。現状を踏まえ、本邦の家族性地中海熱の各治療の推奨度を検討したい。
（７）ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 家族性地中海熱患者、FMF 非典型例患者

（８）クリニカルクエスチョン（CQ）リスト	・妊婦におけるコルヒチンの推奨度は？ ・家族性地中海熱の各治療（コルヒチン、抗ＩＬ－１療法、抗ＴＮＦ療法、サリドマイド）の推奨度は？

<table>
<tr><td colspan="2">2.システマティックレビューに関する事項</td></tr>
<tr><td>（7） 実施スケジュール</td><td>文献検索に 1 ヶ月
文献の選出に 1 ヶ月
エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月</td></tr>
<tr><td>（8） エビデンスの検索</td><td>（1）エビデンスタイプ：
既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、 この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデン スタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこ で検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム 化比較試験、観察研究を検索の対象とする。

（2）データベース：
個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl
SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library
既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library 、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse

（3）検索の基本方針：
介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特 定しない。

（4）検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12 まで</td></tr>
<tr><td>（3）文献の選択基準・除外基準</td><td>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。
1) 当該文献の質が十分に高い
2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている
3) 当該文献と CQ の PICO が一致する
それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。
・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。
・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とす る。
・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。</td></tr>
</table>

（4）エビデンスの評価と統合の方法	・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014　の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3．推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
（1）推奨作成の基本方針	・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エ ビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値 観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
（2）最終化	・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
（3）外部評価の具体的方法	・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
（4）公開の予定	・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【TRAPS スコープ】

１．診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
（1）タイトル	TNF 受容体関連周期性症候群 （TRAPS；TNF receptor-associated periodic syndrome） （簡略タイトル：TRAPS）
（2）目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする ・全身炎症症状・所見（発熱、CRP 上昇など） ・成長発達 ・QOL ・アミロイドーシス ・治療による有害事象
（3）トピック	TNF 受容体関連周期性症候群　（TRAPS）
（4）想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
（5）既存ガイドラインとの関係	TRAPS に対する既存の診療ガイドラインとしては平成 22-24 年度厚生労働省：「TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）の病態の解明と診断基準作成に関する研究」の研究班における「TRAPS 診療ガイドライン 2012（案）」が存在するが、治療法としての抗 IL-1 療法や抗 TNF 療法に関する新たな知見の蓄積もあり、その反映が必要であると考えられる。そのため、上記ガイドラインと平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における TRAPS 診療フローチャートを基盤に、本ガイドラインを作成した。
（6）重要臨床課題	重要臨床課題：「TRAPS の治療」 TRAPS の発熱発作は、一度起こると数週間にわたり持続することが多く、患者の QOL 低下や社会的な損失は極めて著しい。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは患者の生命予後にも影響を与えることから、早期の治療介入が必要とされている。有効な治療法として NSAIDs や発作時ステロイド投与、抗 IL-1 療法・エタネルセプトが報告されているが、現時点で疾患適応の承認が得られていないものも含まれる。また TRAPS は遺伝子変異における機能解析法が確立していない。このため疾患関連性が不明な遺伝子変異をもつ非典型症例においての診断および治療法については議論が残っている。このような現状を踏まえ、TRAPS におけるこれらの治療の推奨度について検討する。

（7）ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 TRAPS 患者

（8）クリニカル クエスチョン （CQ）リスト	**・TRAPS の各治療（ステロイド、抗 IL-1 療法、エタネルセプト）の推奨度は？**

2.システマティックレビューに関する事項	
（9） 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
（10） エビデンスの検 索	（1）エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、 この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデン スタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこ で検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム 化比較試験、観察研究を検索の対象とする。 （2）データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library 、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse （3）検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特 定しない。 （4）検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12 まで
（3）文献の選択基準・除外基準	・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。 ・採用条件を満たす CPG、SR 論文がない場合は、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。 ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とす る。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

（4）エビデンスの評価と統合の方法	・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014　の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3．推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
（1）推奨作成の基本方針	・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エ ビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値 観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
（2）最終化	・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
（3）外部評価の具体的方法	・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
（4）公開の予定	・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【PFAPA スコープ】

1．診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
（1）タイトル	周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頚部リンパ節炎 （PFAPA：periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis）症候群（簡略タイトル：PFAPA）
（2）目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする ・発熱発作日数の減少 ・成長発達 ・QOL ・治療による有害事象
（3）トピック	周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頚部リンパ節炎（PFAPA）
（4）想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
（5）既存ガイドラインとの関係	これまで本邦には PFAPA における診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における PFAPA 診療フローチャートを基盤に作成した。
（6）重要臨床課題	重要臨床課題 ：「PFAPA の治療」 PFAPA は合併症が少なく、また多くは自然治癒するが、発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限を伴うこと、および一部の症例で症状が成人期に至るまで遷延する症例の存在からさまざまな治療がなされている。一般的に行われている治療として、シメチジンの予防内服、発作時ステロイド内服、扁桃摘出術などがあり、その他の治療としてはロイコトリエン拮抗薬の予防内服、抗 IL-1 療法、漢方薬などがある。しかしこれらの治療法の根拠に基づいた推奨度は定まっていない。

（7）ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 小児 PFAPA 患者、成人 PFAPA 患者

（8）クリニカルクエスチョン（CQ）リスト	・PFAPA の各治療（シメチジン、発作時間欠的ステロイド、扁桃摘出術、抗 IL－１療法、漢方薬）の推奨度は？

2.システマティックレビューに関する事項	
（１１） 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
（１２） エビデンスの検 索	（1）エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、 この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデン スタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこ で検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム 化比較試験、観察研究を検索の対象とする。 （2）データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse （3）検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特 定しない。 （4）検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12 まで
（3）文献の選択基準・除外基準	・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。 。 ・de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とす る。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

（4）エビデンスの評価と統合の方法	・エビデンス総体の強さの評価は､｢Minds 作成の手引き 2014　の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3．推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
（1）推奨作成の基本方針	・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には､エビデンスの評価と統合で求められた｢エ ビデンスの強さ｣｢益と害のバランス」の他､｢患者の価値 観の多様性｣｢経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
（2）最終化	・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
（３）外部評価の具体的方法	・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
（4）公開の予定	・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

重要臨床課題：「CAPS における治療」				
CAPS は周期性あるいは持続性の全身性炎症を来す自己炎症性疾患であり、重症度により家族性寒冷自己炎症症候群（Familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS）・Muckle-Wells 症候群（MWS）・新生児期発症多臓器系炎症性疾患（Neonatal onset multisystem inflammatory disease）/慢性乳児神経皮膚関節症候群（Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome）(NOMID/CINCA 症候群)の 3 病型に分類される。中等症の MWS や軽症の FACS では症状悪化時の間欠的なステロイド全身投与によりある程度、炎症を抑制し得たが、重症の NOMID/CINCA 症候群では遷延性の全身炎症により臓器障害が進行し予後不良であった。近年、本疾患の特異的治療として、抗 IL-1 療法の有効性が報告されている。本疾患の各病型の治療推奨度について検討したい。				
構成要素				
P（patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	CAPS (FCAS, MWS, NOMID/CINCA)			
地理的要件	指定なし			
その他	指定なし			
介入方法、対称　I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト				
I1：抗 IL-1 療法　I2：間欠的なステロイド投与/　C：I1～2の治療なし				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	全身炎症症状・所見（発熱、CRP 上昇など）の改善	益	7点	
O2	発達発育の改善	益	8点	
O3	QOL の改善	益	8点	
O4	難聴進行の抑制	益	8点	
O5	関節障害の改善	益	8点	
O6	アミロイドーシス進行の抑制	益	8点	
O7	抗 IL-1 療法による有害事象	害	7点	
O8	ステロイドによる有害事象	害	7点	
O9	中枢神経症状の改善	害	8点	
作成した CQ				
CAPS の各病型の各治療（抗ＩＬ－１療法、ステロイド投与）の推奨度は？				

重要臨床課題：「メバロン酸キナーゼ欠損症の治療」				
メバロン酸キナーゼ欠損症は発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限のみならず、消化器症状、関節障害などの多くの合併症を呈する。一般的に行われている治療として、NSAIDS、HMGCoA 還元酵素阻害剤、発作時ステロイドなどがあるが、難治例ではステロイド依存に伴う合併症が問題となっている。その他の治療としては抗 IL-1 療法をはじめとした生物学的製剤の有効性が報告されている。しかしこれらの治療法についての推奨度は定まっていない。				
構成要素				
P（patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	メバロン酸キナーゼ欠損症			
地理的要件	指定なし			
その他	指定なし			
介入方法、対称　I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト				
I１：HMGCoA 還元酵素阻害剤　I２：悪化時間欠的なステロイド　I３：ステロイド持続投与 I４　抗 IL-1 療法　I５：抗 TNF 療法　/ C：I１～５の治療なし				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	全身炎症症状・所見 （発熱、CRP 上昇など）の改善	益	７点	
O2	発達発育の改善	益	８点	
O3	QOL の改善	益	８点	
O4	消化器症状の軽減	益	６点	
O5	関節症状の軽減	益	８点	
O6	アミロイドーシス進行の抑制	益	８点	
O7	HMGCoA 還元酵素阻害剤の有害事象	害	６点	
O8	ステロイドによる有害事象	害	７点	
O9	抗 IL-1 療法による有害事象	害	7 点	
O10	抗 TNF 療法による有害事象	害	７点	
作成した CQ				
高 IgD 症候群の各治療（HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法）の推奨度は？				

重要臨床課題：「Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの治療」

Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの患者の治療上、重要な合併症としてブドウ膜炎、関節症が存在し、十分な治療がなされないと、失明や、関節の変形、拘縮に到ることが知られている。その治療としてはステロイドの全身投与、局所投与、メトトレキサート、抗 TNF 療法が用いられている。本疾患の重要臨床課題として、これらの治療法の推奨について検討する。

構成要素

P（patients, Problem, Population）

性別	**指定なし**
年齢	**指定なし**
疾患・病態	Blau **症候群/若年発症サルコイドーシス**
地理的要件	**指定なし**
その他	**指定なし**

介入方法、対称　I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)**のリスト**

Ｉ１：ステロイド点眼　Ｉ２：ステロイド全身投与　Ｉ３：メトトレキセート　Ｉ４　抗ＴＮＦ療法　／　Ｃ：Ｉ１～４の治療なし

	Outcome **の内容**	**益か害か**	**重要度**	**採用可否**
O1	**全身炎症症状・所見 （発熱、**CRP **上昇など）の改善**	**益**	**７点**	
O2	**視力の維持**	**益**	**９点**	
O3	**成長発達の改善**	**益**	**８点**	
O4	QOL **の改善**	**益**	**８点**	
O5	**関節変形・拘縮の予防**	**益**	**８点**	
O6	**ステロイド点眼における有害事象**	**害**	**６点**	
O7	**ステロイド全身投与における有害事象**	**害**	**８点**	
O8	**メトトレキサート における有害事象**	**害**	**７点**	
O9	**抗ＴＮＦ療法における有害事象**	**害**	**７点**	

作成した CQ

Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスにおける各治療（ステロイドの全身投与、局所投与、メトトレキサート、抗 TNF-α製剤）の推奨度は？

<table>
<tr><td colspan="5">重要臨床課題：「妊婦におけるコルヒチン治療」</td></tr>
<tr><td colspan="5">コルヒチンは家族性地中海熱のおける第１選択薬のみならず、痛風発作やベーチェット病などのより頻度の多い疾患の治療薬としても用いられている。本邦では動物実験における催奇形性などの理由で妊婦に対しては使用禁忌とされているが、海外では妊婦に使用しても不妊、流産、出生時における影響は認められていないとの理由から妊婦に対する使用は必ずしも制限されていない。家族性地中海熱において炎症を抑制する利益のほうが大きいとされ、妊婦にもコルヒチンの使用が推奨されている。家族性地中海熱のみではエビデンスが少ないことから、今課題では妊婦におけるコルヒチン治療全般における推奨度について検討したい。</td></tr>
<tr><td colspan="5">構成要素</td></tr>
<tr><td colspan="5">P（patients, Problem, Population）</td></tr>
<tr><td colspan="2">性別</td><td colspan="3">女性</td></tr>
<tr><td colspan="2">年齢</td><td colspan="3">指定なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">疾患・病態</td><td colspan="3">コルヒチン治療を行う疾患（家族性地中海熱、ベーチェット病、痛風など）</td></tr>
<tr><td colspan="2">地理的要件</td><td colspan="3">指定なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">その他</td><td colspan="3">妊婦</td></tr>
<tr><td colspan="5">介入方法、対称　I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト</td></tr>
<tr><td colspan="5">I：コルヒチン治療を行う　/ C：コルヒチン治療を行わない</td></tr>
<tr><td></td><td>Outcome の内容</td><td>益か害か</td><td>重要度</td><td>採用可否</td></tr>
<tr><td>O1</td><td>疾患活動性の抑制</td><td>益</td><td>6 点</td><td></td></tr>
<tr><td>O2</td><td>疾患に伴う合併症の抑制</td><td>益</td><td>7 点</td><td></td></tr>
<tr><td>O3</td><td>コルヒチンによる有害事象</td><td>害</td><td>8 点</td><td></td></tr>
<tr><td>O4</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>O5</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>O6</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>O7</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">作成した CQ</td></tr>
<tr><td colspan="5">妊婦におけるコルヒチンの推奨度は？</td></tr>
</table>

重要臨床課題：「家族性地中海熱の治療」

家族性地中海熱は発作時に高熱と急性腹症と診断されるほどの激しい疼痛を認める。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは多臓器に障害をもたらし、生命予後にも影響を与えることから早期の治療介入が必要とされている。第一選択薬としてコルヒチンがあり、コルヒチン耐性例においては抗ＩＬ－１療法、抗ＴＮＦ療法、サリドマイドの有効性が報告されている。本疾患の責任遺伝子である *MEFV* 遺伝子は機能解析法が確立しておらず、症状が非典型的で疾患関連が不明な *MEFV* 遺伝子に変異をもつ症例の治療法については明確に定まっていない。特に本邦では海外と比較し、遺伝子変異型の分布が異なっており、アミロイドーシスの合併も少ないとされている。以上の現状を踏まえ、本邦の家族性地中海熱の各治療の推奨度を検討したい。

構成要素

P（patients, Problem, Population）

性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	家族性地中海熱（典型例、および非典型例）
地理的要件	指定なし
その他	指定なし

介入方法、対称　I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト

Ｉ１：コルヒチン　Ｉ２：抗ＩＬ－１療法　Ｉ３：抗ＴＮＦ療法
Ｉ４　サリドマイド　Ｉ５　ステロイド内服　／Ｃ：Ｉ１～５の治療なし

	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	発作の抑制	益	7点	
O2	成長発達の改善	益	８点	
O3	QOLの改善	益	８点	
O4	アミロイドーシスの予防	益	8点	
O5	コルヒチンの有害事象	害	8点	
O6	抗ＩＬ－１療法の有害事象	害	8点	
O7	抗ＴＮＦ療法の有害事象	害	8点	
O8	サリドマイドの有害事象	害	8点	
O9	ステロイドの有害事象	害	8点	

作成したCQ

家族性地中海熱の各治療（コルヒチン、抗ＩＬ－１療法、抗ＴＮＦ療法、サリドマイド、ステロイド）の推奨度は？

<table>
<tr><td colspan="5">重要臨床課題：「TRAPS の治療」</td></tr>
<tr><td colspan="5">TRAPS の発熱発作は、一度起こると数週間にわたり持続することが多く、患者の QOL 低下や社会的な損失は極めて著しい。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは患者の生命予後にも影響を与えることから、早期の治療介入が必要とされている。有効な治療法として NSAIDs や発作時ステロイド投与、抗 IL-1 療法・エタネルセプトが報告されているが、現時点で疾患適応の承認が得られていないものも含まれる。また TRAPS は遺伝子変異における機能解析法が確立していない。このため疾患関連性が不明な遺伝子変異をもつ非典型症例においての診断および治療法については議論が残っている。このような現状を踏まえ、TRAPS におけるこれらの治療の推奨度について検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="5">構成要素</td></tr>
<tr><td colspan="5">P（patients, Problem, Population）</td></tr>
<tr><td colspan="2">性別</td><td colspan="3">指定なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">年齢</td><td colspan="3">指定なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">疾患・病態</td><td colspan="3">TRAPS</td></tr>
<tr><td colspan="2">地理的要件</td><td colspan="3">指定なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">その他</td><td colspan="3">指定なし</td></tr>
<tr><td colspan="5">介入方法、対称　I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト</td></tr>
<tr><td colspan="5">I１：ステロイド　I２：抗 IL-1 療法　I３：エタネルセプト
／ C：I１～３の治療なし</td></tr>
<tr><td></td><td>Outcome の内容</td><td>益か害か</td><td>重要度</td><td>採用可否</td></tr>
<tr><td>O1</td><td>全身炎症症状・所見
（発熱、CRP 上昇など）の改善</td><td>益</td><td>７点</td><td></td></tr>
<tr><td>O2</td><td>成長発達の改善</td><td>益</td><td>８点</td><td></td></tr>
<tr><td>O3</td><td>QOL の改善</td><td>益</td><td>８点</td><td></td></tr>
<tr><td>O4</td><td>アミロイドーシスの抑制</td><td>益</td><td>８点</td><td></td></tr>
<tr><td>O5</td><td>ステロイドの有害事象</td><td>害</td><td>８点</td><td></td></tr>
<tr><td>O6</td><td>抗 IL-1 療法の有害事象</td><td>害</td><td>８点</td><td></td></tr>
<tr><td>O7</td><td>エタネルセプトの有害事象</td><td>害</td><td>８点</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">作成した CQ</td></tr>
<tr><td colspan="5">TRAPS の各治療（ステロイド、抗 IL-1 療法、エタネルセプト）の推奨度は？</td></tr>
</table>

重要臨床課題：「PFAPA の治療」				
PFAPA は合併症が少なく、また多くは自然治癒するが、発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限を伴うこと、および一部の症例で症状が成人期に至るまで遷延することからさまざまな治療がなされている。一般的に行われている治療として、シメチジンの予防内服、発作時ステロイド内服、扁桃摘出術などがあり、その他の治療としてはロイコトリエン拮抗薬(LTRA)の予防内服、コルヒチンの予防内服、抗 IL-1 療法、漢方薬などがある。しかしこれらの治療法の根拠に基づいた推奨度は定まっていない。				
構成要素				
P（patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	PFAPA			
地理的要件	指定なし			
その他	指定なし			
介入方法、対称　I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト				
I1：シメチジン　I2：発作時間欠的ステロイド　I3：扁桃摘出術 I4　抗 IL－１療法　I5　ロイコトリエン拮抗薬(LTRA)の予防内服　I6　漢方薬　/ C：I1～6の治療なし				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	発熱発作日数の減少	益	7 点	
O2	QOL の改善	益	８点	
O3	シメチジンによる有害事象	害	8 点	
O4	ステロイドによる有害事象	害	8 点	
O5	扁桃摘出術による有害事象	害	8 点	
O6	抗 IL-1 療法による有害事象	害	8 点	
Q7	LTRA による有害事象	害	6 点	
Q8	コルヒチンによる有害事象	害	6 点	
Q9	漢方薬による有害事象	害	6 点	
作成した CQ				
PFAPA の各治療（シメチジン、LTRA、コルヒチン、発作時ステロイド、扁桃摘出術、抗 IL－１療法、漢方薬）の推奨度は？				

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

目的	コルヒチン抵抗性 FMF に対するインターフェロンα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 α 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 α 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
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C)	インターフェロン α　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、副作用が強くでたため、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

	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。

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

目的	コルヒチン抵抗性 FMF に対するインターフェロンα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 20004 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かった場合の発作時間、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
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	インターフェロン α　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α-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α-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	ＦＭＦ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ＦＭＦ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）	ＦＭＦ患者、平均年齢４０歳で、全例長期間ＦＭＦに罹患し、発熱とともに腹膜炎発作を認める。
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	コルヒチン0.6mｇ1日3回 プラセボ
主なアウトカム評価（O 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	ＦＭＦ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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	LONG-TERM COLCHICINE TREATMENT IN CHILDREN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER DEBORAH ZEMER, AVI LIVNEH, YEHUDA L. DANON., MORDECHAI PRAS, and EZRA SOHAR Arthritis and Rheumatism, Vol. 34, No. 8 (August 1991)

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 台であった。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）	ＦＭＦの発作 ＦＭＦの合併症 コルヒチンの有害事象
結果	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した。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。 　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ＦＭＦ患者（1955-1960 生まれ）と比較し、コルヒチン治療をうけた患者（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、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	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

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

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 ± 13.6 歳、平均寛解期間：12.6 ± 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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	The expanded clinical profile and the efficacy of colchicine therapy in Egyptian children suffering from familial mediterranean fever: a descriptive study Hala Salah El-Din Talaat, Mohamed Farouk Mohamed, Nihal Mohamed El Rifai and Mohamed Ali Gomaa Italian Journal of Pediatrics 2012, 38:66

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（O 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 Uren˜a 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（O 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)繰り返す発熱をと伴う筋肉痛、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 カナキヌマブ：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。 カナキヌマブ：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

	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。

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—臨床形相関の検討。
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）	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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Dapsone as an alternative therapy in children with familial mediterranean fever Salehzadeh, F.Jahangiri, S.Mohammadi, E. Iranian Journal of Pediatrics　2012 22 1 23-27 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
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	ダプソン　2mg/kg
主なアウトカム評価（O 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 日でダプソン中止した。 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	ダプソンは 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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever Deborah Zemer, Moshe Revach, Mordechai Pras, et al. NEJM 291:932, 1974

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

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

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（O 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が、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（O 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 治療をうけた 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 名のみに認められ、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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Colchicine Prevents Kidney Transplant Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever Avi Livneh, Deborah Zemer, Bruno Siegel, Arie Laor, et al. Nephron 1992;60:418

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
暴露要要因(E or I 介入・危険因子／対照 C)	コルヒチン又はプラセボ投与（患者・医師　二重盲検） 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。 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。
主なアウトカム評価（O エンドポイント）	Primary outcome 発作回数と発作重症度（患者による3段階：軽・中・重の判断） Secondary outcome 副作用
結果	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。

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

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

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 Güll, 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（O 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が、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。
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	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。 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。
主なアウトカム評価（O 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	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。

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

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 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 ± 0.9 回から 0.08 ± 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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Familial Mediterranean fever in small children in Turkey F. Yalçınkaya, et al. Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (Suppl. 67):S87-S90.

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

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	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。 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。

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	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。 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。

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

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

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^{2}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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Intravenous Colchicine for Treatment of Patients with Familial Mediterranean Fever Unresponsive to Oral Colchicine MERAV LIDAR, et al. The Journal of Rheumatology 2003; 30:12

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

目的	コルヒチンの M694V ホモ接合 FMF 患者対する有効性評価
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±5.8 vs 15.59±12.9 vs 24.42±11.7　歳），発作頻度も多く（2.6±2.0 vs 1.5±1.3 vs 1.3±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±0.56 vs 1.47±0.58 vs 1.13±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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	COLCHICINE TREATMENT OF AA AMYLOIDOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: An Analysis of Factors Affecting Outcome AVI LIVNEH, et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM 1994, 37:1804-1811

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

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

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

目的	コルヒチン不応 FMF 患者に於ける rilonacept 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 ヵ月間に月 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。。
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	Rilonacept 2.2 mg/kg (maximum 160mg) sc/week or プラセボ、 3 ヵ月投与×4 コース
主なアウトカム評価（O エンドポイント）	発作頻度・発作持続時間、副反応、HRQOL Primary outocome 反応　Rilonacept 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 Rilonacept 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、rilonacept 期 0.77/月、プラセボ期 2.0/月に減少。少なくとも Rilonacept 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 Rilonacept 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、rilonacept 期に肺炎が 1 例認められた他、注射部位反応が rilonacept 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 rilonacept 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. Bakkaloglu, 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いての 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（O 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±1.01から治療後は0.13±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±1.23から治療後は0.13±1.24と有意に増加した(p=0.027)。BMIはコルヒチン前が15.44±2.63kg/m2で治療後が18.26±3.2kg/m2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（O エンドポイント）	Primary outcome Secondary outcome
結果	症例1 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、継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。 症例2 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

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試みたが、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

	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。

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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. Ozkaya N, Yalçinkaya F. Clin Rheumatol2003,22:314-7. 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（0 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±0.02mg/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±0.02mg/kg/day, 6-10 歳　0.03±0.01mg/kg/day, 11-15 歳　0.03±0.01mg/kg/day, 16-20 歳　0.02±0.0mg/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±0.41mg/m2/day, 6-10 歳　1.19±0.03mg/m2/day, 11-15 歳　0.84±0.20mg/m2/day, 16-20 歳　0.78±0.05mg/m2/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）	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。 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）。
暴露要要因（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	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。

結論	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。 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。
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 Perdiodic 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

	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。 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

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 著者名 雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever Nabil, H. Zayed, A. State, O. Badawy, A. Journal of Obstetrics & Gynaecology 2012 32 8 756-9 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)	Primary outcome 妊娠終了時期とその結果 Secondary outcome 妊娠中の母体、胎児の異常の有無
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 患者のおける妊娠結果。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 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たらなかった。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①コルヒチン投与群、②コルヒチン非投与群、③一般コントロール群の 3

	群で比較では、①61 人妊娠回数 179 回、②29 人妊娠回数 100 回、③84 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ー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 FMF236 人）、901 回の妊娠、うち 10 人が双胎

	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（$p=0.29$） 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($p=0.11$)。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($p<0.001$)

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 Tera- tology 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	コルヒチン投与をう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	FMF 群と、対照群で、母体年齢、出生週数、出生体重は同等で、FMF 群で流産の反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）。 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）。

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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine Berkun, Y. Ben-Chetrit, E. Ben-Chetrit, A. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2004 34 2 549-552 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（健常人）
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	コルヒチン、230 人の健常男性とその妻（健常人）
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	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。 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。

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

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 台であった。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	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した。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。 　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、コルヒチン治療をうけた患者（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

	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。 オープランラベル、プラセボ等の対照なし。
主なアウトカム評価（O 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/μL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

	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。 　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2/6(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。 　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。

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. Kuemmerle-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)	*NLRP3* 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（O 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

	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。 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（p=0.03）。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。

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 *NLRP3* 変異陽性。
暴露要要因（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。 オープランラベル、プラセボ等の対照なし。
主なアウトカム評価（O 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っている患者（NCTC00059748 and/or NCTC0069329）。
暴露要要因（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	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。 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 人が帝王切開をうけ、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。 胎内死亡した胎児は、*NLRP3* 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

	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が、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-1β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 *NLRP3* 変異を同定されている。
暴露要要因（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（O 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 in vitro 培養における IL-1βの産生（LPS 刺激ありなし)、全血の発現解析。正常値として 25 人の健常人検体を用いた。 ＊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、

	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。 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。 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。 患者末梢血の培養にて、上清中 IL-1β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-1β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-1β関連遺伝子の発現上昇を認めたが、変異 *NLRP3*、*TNF*、*IL-18* の発現上昇は認めなかった。アナキンラ治療は、*IL-1β*及びその下流の遺伝子発現を減少し、休薬にて上昇した。 *NLRP3* 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。 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。

結論	アナキンラの毎日皮下注は *NLRP3* 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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome Hawkins, P. N., Lachmann, H. J., McDermott, M. F. New England Journal of Medicine;348;2583-4 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	*NLRP3* 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、ダプソン、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-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-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	この家系の症例は、*NLRP3* 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。 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。

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（*NLRP3* 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（*NLRP3* 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㎎を寒冷誘発試験1時間前に前投薬して、予防効果をみた。継時的に、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）	*NLRP3* 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（O 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、*NLRP3* 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 *NLRP3* 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

	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。

結論	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。
コメント	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、Novaritis 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。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Hearing loss in Muckle-Wells syndrome Kuemmerle-Deschner, J. B., Koitschev, A., Ummenhofer, K., Hansmann, S., Plontke, S. K., Koitschev, C., Koetter, I., Angermair, E., Benseler, S. M. Arthritis Rheum;65;824-31 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、*NLRP3* 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、*NLRP3* 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 *NLRP3* 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-1βの in vivo 制御

目的	抗 IL-1β抗体カナキヌマブ投与にて、生体内 IL-1β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-1β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）	*NLRP3* 変異が同定された 7 名の CAPS 患者
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）	Primary outcome Secondary outcome
結果	抗 IL-1β抗体カナキヌマブ投与にて、末梢血中の IL-1β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-1β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-1β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-1β過剰産生は生理的範囲を超えた IL-1β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-1β産生を超える IL-1βに依存し、カナキヌマブ治療により生理的な IL-1β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（*NLRP3* p.Gly307Val）。
暴露要要因（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（O エンドポイント）	Primary outcome Secondary outcome
結果	CINCA 症候群(*NLRP3* 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。 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。 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。

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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	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 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. Arthritis Rheum;64;2375-86 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）	Primary outcome Secondary outcome 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。 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< 0.5 mg/dl)。 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。 CNS 炎症寛解は髄液細胞数＜5/μl 且つ頭部 MRI で脳髄膜の増強なし。 眼炎症寛解は、臨床的に眼炎症なし。 内耳 MRI で増強陽性ありにて内耳炎症あり。 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＞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。

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パーセンタイル未満）、15/26に低体重（3パーセンタイル未満）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パーセンタイル未満の低身長患者は36ヶ月時から60か月時にかけてがもっとも有意なパーセンタイル増加をしめした。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

	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。 **視力アウトカム**　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相関していた。20 か月未満で治療開始した患者では OCT での視神経線維の厚みは維持されていた。 **骨アウトカム**　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。 *NLRP3* 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。 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>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＜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。

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（O 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,a 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）	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。 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。
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	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。 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。
主なアウトカム評価（O エンドポイント）	Primary outcome Secondary outcome
結果	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。 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。

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、*CIAS1*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*CIAS1* 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（O 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	*CIAS1*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 *CIAS1* 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. Kuemmerle-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、*NLRP3* 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	Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens
著者名	Jasmin B Kuemmerle-Deschner, Helmut Wittkowski, Pascal N Tyrrell, Ina Koetter, Peter Lohse, Katharina Ummenhofer, 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、*NLRP3* 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 日以内にしている。
主なアウトカム評価（O 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。

	治療開始 2 週後・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。 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。

結論	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。
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, Alessando 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*CIAS1*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。*NLRP3*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（O エンドポイント）	完全寛解、部分寛解
結果	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。カナキヌマブは 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。 35 人の患者の RCT では、カナキヌマブは有効だった。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

	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	症例 1 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ており、症状の再燃を認めない。 症例 2 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 カ月以内に消失した。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。 検査所見としては、ESR は 2 例とも正常化したが、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。

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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W. Arthritis Rheum;50:3738-9; 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、*NLRP3* 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）	*NLRP3* 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。 FCAS3 例は *NLRP3* 変異の有無については記載なし
暴露要要因（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（O 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_2O)と軽度の細胞数増加(38 cells/μl)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（O エンドポイント）	Primary outcome Secondary outcome
結果	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。 *NLRP3* 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/μl, Hb 10.1 g/dl, Plt $89.9x10^4$/ μl, 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/μl, Hb 12.4 g/dl, Plt $36.6x10^4$/ μl 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。

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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, Finetti M, Battagliese A, Martini G, Bibalo C, Martini A, Gattorno M. Arthritis Res Ther;15:R33. 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（O 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	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。 MWS or MWS/CINCA の 6 例では、3 例は投与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。 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

	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。 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。

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）	*NLRP3* 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（O 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 でかつ 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

	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。 パート2ではカナキヌマブ群では主治医、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。 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。 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でカナキヌ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。 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。

結論	カナキヌマブ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、これに伴って生活の質も改善した。
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。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（O 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 356μg/mlだったが、day8には正常化した。継続

	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。 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 人でオージ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 患者ではオージ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。 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。 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。 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。

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）	*NLRP3* E311K ヘテロ変異を有する MWS 患者 1 名
暴露要要因（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 歳時のオージ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。*NLRP3* 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。オージ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は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

構造化抄録作成者名	田中孝之

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）をプレドニゾロン、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（O エンドポイント）	Primary outcome Secondary outcome
結果	双生児 A 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、プレドニゾロン内服 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が効果を認めなかった。6.7 歳時に発熱、皮疹の増悪、関節症状が認められ、プレドニゾロン 15 mg/day に増量した。7 歳、MTX 10-12.5 mg/week 開始したところ、プレドニゾロンを減量できた。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, プレドニゾロン 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。 双生児 B 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 歳プレドニゾロン内服開始、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

	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。

結論	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。
コメント	COI 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	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（*NOD2* 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	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^2, 2 週間隔）に変更。MTX の増量(15 mg/m^2/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。 　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

	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., Wulffraat, 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。

	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。 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。 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。 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。

結論	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、NOD２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。
コメント	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。 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。 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。
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., Chamaillard, 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*CARD15*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*CARD15*の調査をおこなった
セッティング	

対象者（P)	
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（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-κB 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）。

	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。 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。

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^2, 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^2/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ロトールされている。 症例３：症例１，２の父親。NSAIDｓで治療をうけたのみ。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）	*NOD2*変異を確認できたBlau症候群10名。
暴露要要因（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TNFα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	*NOD2* 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 *NOD2* 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、そのほか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-1β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が効果を認めた。1 名の末梢血 IL-1β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-1β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	*NOD2* 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	*NOD2* 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	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 *CARD15* 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、*CARD15* 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、*CARD15* 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 *CARD15* の変異は認められなかった。

結論	*CARD15* 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	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。 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。 古典的な表現型を示した 15 家系中 14 家系からは、*CARD15* 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 *CARD15* 遺伝子変異は見られなかった。 35 人の患者のうち、18 人が抗 TNF 治療を受けている。

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 *CARD15* 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（O 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、パワードップラー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/m2。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 患者の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、感染症罹患者、併存疾患を有する者などは研究から除外した。
暴露要要因（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 患者の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、後頚部リンパ節腫脹、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	息子：プレドニゾロン減量で再燃したため、カナキヌマブ　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。プレドニゾロンは中止できた。 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。
結論	カナキヌマブ、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）	TRAPS 患者 2 人 症例１　66 歳女性　TNFRSF1A　hetero R92Q 症例２　53 歳男性　TNFRSF1A　hetero,T50M
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

	×25 mg の皮下/毎週）で改善した。 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。
結論	TRAPS に小血管炎と再燃する脂肪織炎を認めることがある。 エタネルセプトは有効である。
コメント	すくなとも短期的には TRAPS に対してエタネルセプトは有効であった。 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

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	21 人が遺伝子検査を受け、結果は以下の通り。 MEFV 合計 13 人：homo M694V １人、hetero M694V (n=3)，以下１人ずつ E148Q, R717H, A744S, A511V. TNFRSF1A 合計 5 人：hetero T50M, C30R, R92Q, IVS3+30:G→A, IVS2-

	17_18del2bpCT) TRAPS 患者の治療 T50M, C30R, R92Q, IVS2- 17_18del2bpCT 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
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	プレドニゾロン全身投与
主なアウトカム評価（O 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。プレドニゾロン 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

8

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）	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

9

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, プレドニゾロ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。
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照C）	プレドニゾロン、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掻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 ① 23 歳女性　３才から周期熱を発症、hetero C30S、 ② 27 歳女性　５才から周期熱を発症　hetero 女性 R92Q
暴露要要因（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（0 エンドポイント）	なし
結果	① コルヒチンは無効であり、プレドニゾロ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ロ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。 ② 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、プレドニゾロン 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	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。 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。 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。
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（0 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（O 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. Pocidalo, 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-1β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ロン内服最低 20-25mg/day(0.4 mg/kg/day)が必要であった。
暴露要要因（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（O エンドポイント）	なし
結果	コルヒチン無効であり、プレドニゾロ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、プレドニゾロン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ロン中止。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、 プレドニゾロ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が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
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	メチルプレドニゾロン点滴静注、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	メチルプレドニゾロン、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（O 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/I(normal< 45U/I)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-αや IFN-α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（O 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（O 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（O 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

２４

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. Grateau, 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	28 人のうち、典型例の変異①T50M　2 人、②C30R 1 人、浸透率の低い変異③R92Q 12 人、④P46L 10 人　新規変異 1 人ずつ　⑤L67P、⑥Y20H、⑦C96Y ① 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。 ② ステロイド連日投与ではコントロール不良。 ③ 少なくとも 3 人がコルヒチン無効。他は情報なし。 ④ 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。 ⑤ 療の記載なし ⑥ ⑥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。 ⑦治療の記載なし
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-α 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

26

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（O 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

27

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（O エンドポイント）	TRPAS 症状 炎症所見(CRP) プレドニゾロン投与量 蛋白尿
結果	7 人中 3 人はプレドニゾロン使用中。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。プレドニゾロン使用の 3 人中 2 人はプレドニゾロンが中止され、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ロン 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。 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ロン 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。 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ロン内服を必要とした。
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

28

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（O 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/m2 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

29

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（O 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（O エンドポイント）	なし
結果	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。 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。 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。 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。
主なアウトカム評価（O 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（O 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	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/1.73m² から 59ml/min/1.73m² 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。 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/1.73m² から 83ml/min/1.73m² にまで改善し改善した。
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	不可逆的になる前であれば、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（97×10^9

	/L、92×10^9 /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 1325㎎ 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（O 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（O 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

38

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

39

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 Rhematology 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 Galeotti1, Ulrich Meinzer1, Pierre Quartier2, Linda Rossi-Semerano1,Brigitte Bader-Meunier2, Pascal Pillet3 and Isabelle Kone´-Paut1
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（O 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

	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。

結論	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あった。
コメント	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。
構造化抄録作成者名	河合　朋樹

英語タイトル	On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase defi ciency
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（O 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, TNFα and IFNγ）
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, TNFα and IFNγ）

	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え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, MBBCh BAO, 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 V377l and H380R）
暴露要要因（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（0 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 Cavoli1, Daniela Passantino2, Calogera Tortorici1, Luisa Bono1, Angelo Ferrantelli1, Carlo Giammarresi1, Ugo Rotolo1
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ＡＡ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ギ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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Weekly oral alendronate in mevalonate kinase deficiency Luca Cantarini1*, Antonio Vitale1, Flora Magnotti1, Orso Maria Lucherini1, Francesco Caso1, Bruno Frediani1, Mauro Galeazzi1 and Donato Rigante2 Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:196

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

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	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。 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。 両姉妹とも、アナキンラによる有害事象は認めていない。

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

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

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

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 シクロフォスファマイド 200mg/kg GVHD予防 MTX(day1 15mg/m^2, day 3,6,11 10mg/m^2) 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（O 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-α） 尿中メバロン酸 リンパ球メバロン酸活性
結果	生着は良好で、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（0 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 gradeⅡ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ＰＲＥＳを発症した。 急性GVHDとして皮膚にgradeⅡGVHD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ＱＯＬ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、ＱＯＬ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、メバ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 inflammatoryattacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model
著者名	E.J. Bodar1, J.C.H. van der Hilst1, J.P.H. Drenth2**, J.W.M. van der Meer1, A. Simon1
雑誌名；巻：頁	The Netherland journal of medicine ＪＵＬＹ－ＡＵＧＵＳＴ２００５，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（0 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 100mg24 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 回のみの使用であるが、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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Mevalonic Aciduria Cured by Bone Marrow Transplantation Peter D. Arkwright, D.Phil. n engl j med 357;13 september 27, 2007, 1350 (letter)

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才メバロン酸尿症男児に骨髄移植を行った

対象者（P）	8才メバロン酸尿症男児（TNFRSF1Aにも変異あり）
暴露要要因（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（0 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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Mevalonate Kinase Deficiency: A Survey of 50 Patients Brigitte Bader-Meunier, MD ら

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。カナキヌマブは 3 人に投与され、2 人完全寛解、1 人に部分寛解を認めた。カナキヌ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	メバ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ＩｇＤ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ＩｇＤ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	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ＩｇＤ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）	・疾患関連症状 ・治療効果 ・生活の質。 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	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。 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。

	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（$p<0.01$）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（$p\leqq0.01$）。

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 Topaloğlu & 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った。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±6.9, 24.3±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った。
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、 骨髄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,1 Carlo Manno,2 Andrea Onetti Muda,3 Paolo Picco,4 Andrea D'Osualdo,4 Giovanni Palladini,1 Maria Antonietta Avanzini,1 Diletta Torres,2 Sabrina Marciano,1 and Giampaolo Merlini1
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	他の他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 · Ikue 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バ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,1 Hugh J. B. Goodman,1 Peter A. Andrews,2 Hugh Gallagher,2 James Marsh,2 Stephan Breuer,3 Dorota M. Rowczenio,1 Alison Bybee,1 and Philip N. Hawkins1
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 TNFRSF１A 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（0 エンドポイント）	
結果	症例１は発熱発作に対しアナキンラを使用したが、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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Nummular keratopathy in a patient with Hyper-IgD Syndrome Courtney L Kraus*1 and SusanMCulican1,2 Pediatric Rheumatology 2009, 7:14 doi:10.1186/1546

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)1, ME van Gijn2, K Antila3
雑誌名；巻：頁	Acta Pædiatrica　2011 100, pp. 21-25
日本語タイトル	

目的	高ＩｇＤ症候群の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ＩｇＤ症候群患者１例　MVK 遺伝子変異　R277C ホモ変異
暴露要要因（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（0 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（O 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 Deficienc
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, PhDd
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（0 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（O 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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever Andrea D'Osualdo1,2, Paolo Picco1, Francesco Caroli2, Marco Gattorno1, Raffaella Giacchino3, Patrizia Fortini4, Fabrizia Corona5, Alberto Tommasini6, Giuseppe Salvi7, Fernando Specchia8, Laura Obici9, Antonella Meini10, Antonio Ricci11, Marco Seri12, Roberto Ravazzolo2,13, Alberto Martini1 and Isabella Ceccherini*,2 European Journal of Human Genetics (2005) 13, 314-320

目的	
研究デザイン	
セッティング	

対象者（P）	
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	

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ＩｇＤ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（0 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ＩｇＤ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.Whitingtona,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/m2/day ×6 日間 ブスルファン　2 回　AUC　5000μMolmin/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（O 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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome) HM Feder (feder@nso2.uchc.edu)1,2, JC Salazar2,3 Acta Pædiatrica/Acta Pædiatrica 2010 99, pp. 178-184

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	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①6回以上の38.9℃以上の発熱発作②発熱発作は10日以内に終息する③発熱発作が2-8週間の規則的な間隔で繰り返す④発熱中の全身状態は良好である。⑤関節炎や特徴的な皮疹、好中球減少は存在しない⑥ＰＦＡＰＡ以外の発熱を説明できる疾患がない。⑦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。 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。

対象者（P）	PFAPA患者
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C)	経過観察 発作時プレドニゾロン 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	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、毎回が２２／１０５（２１%）、時々が１８/１０５（１７%）、なしが６５／１０５（６２%）であった。咽頭炎は毎回が６４／１０５（６１%）、時々が２５/１０５（２４%）、なし１６／１０５（１５%）、頸部リンパ節炎は毎回が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

	５（４１%）、嘔吐　２８／１０５（２７%）、腹痛４３／１０５（４１%）。発熱前に前駆症状が６５／１０５（６２%）に認め、倦怠感、頭痛、腹痛、痛みなどが発熱２０時間前（平均値：幅　４-４８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、７２／１０５（６９%）が少なくとも１回プレドニゾロ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ロン投与後 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。プレドニンゾロ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２５例はプレドニゾロン内服時には 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。

結論	・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。 ・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。 ・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。
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 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、扁桃摘出群の 1 例が追跡できなくなり、経過観察の 1 例が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 人で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。扁桃摘出の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	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。
	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ＰＦＡＰＡ患者にシメチジン投与を行った。 ① 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 ② 発作時に白血球と赤沈以外の検査項目は正常 ③ 他の発熱性疾患は除外される ④ 発熱間期は無症状である

対象者（P）	ＰＦＡＰＡ患者
暴露要要因（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、頚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年半年前から、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、頚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、頚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 SingleMedical Center in Japan
著者名	KazuoKubota & 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 Avlin1,3
雑誌名；巻：頁	Mediators of Inflammation Volume 2015, Article ID 293417, 8 pages
日本語タイトル	

目的	ＰＦＡＰＡ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ＰＦＡＰＡの患者を集積し、基準を満たす８１人の患者の臨床情報を解析した。ＰＦＡＰＡ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（0 エンドポイント）	発熱発作
結果	平均発症年齢は 2.1 ± 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 Pædiatrica/Acta Pædiatrica 2008 97, pp. 1090-1092
日本語タイトル	

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

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

目的	PFAPA の発熱発作頓挫目的として従来のプレドニゾロン療法と低容量プレドニゾロ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ロン療法、2 群は低用量のプレドニゾロン療法を行い、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
暴露要要因（E or I 介入・危険因子／対照 C）	発熱発作時プレドニゾロン内服　2mg/kg/day 発熱発作時プレドニゾロン内服　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±1.3 歳、診断年齢は 2.3±1.00 歳、発熱日数は 5.11±1.26 日、発作頻度は 5.55±1.01 週ごとであった。プレドニゾロン投与後 7.6±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±1.56 歳、診断年齢は 2.10±0.99 歳、発熱日数は 5.40±1.07 日、発作頻度は 5.40±1.01 週ごとであったプレドニゾロン投与後、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ロ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	ＰＦＡＰＡの発熱発作頓挫目的に低用量プレドニゾロン療法も選択肢の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 Koudoumnakis, 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	ＰＦＡＰＡ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ＰＦＡＰＡ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 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慢性扁桃炎症所見であった。
コメント	ＰＦＡＰＡ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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Thalidomide for treatment of PFAPA syndrome Myriam Marque, MD Bernard Guillot, MD Didier Bessis, MD Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics, 2007, 103, 306-7

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

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	周期熱で受診した患者 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、 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

	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。 なお、全体でＰＦＡＰＡ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いたところ、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（p=0.001）を認めた。

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ＰＦＡＰＡの家族歴の存在がリスクになると示された。
コメント	従来の文献と比較して、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	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 Pediatr2011;159:138-42
日本語タイトル	

目的	ＰＦＡＰＡ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ＰＦＡＰＡ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、ＰＦＡＰＡ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ＰＦＡＰＡ症例
暴露要要因（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	ＰＦＡＰＡ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、ＰＦＡＰＡ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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? Mehmet H. Celiksoy1, Gonul Ogur2, Elif Yaman3, Ummet Abur2, Semanur Fazla2, Recep Sancak1 & Alisan Yildiran1 Pediatr AllergyImmunol 2015: 00.

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 Mayis 大学小児リウマチアレルギー科にて診療をうけている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 多系の有無
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うけており、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±9.6歳、平均発症年齢は28.1±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±8.3歳、平均発作頻度は8.3±5.2回、平均発熱発作日数は5.5±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、斑状皮疹や偽性毛嚢炎が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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Effectiveness of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome: A Randomized Study Werner Garavello, MD, Marco Romagnoli, MD, and Renato Maria Gaini, MD J Pediatr 2009;155:250-3

目的	ＰＦＡＰＡ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①5 歳未満の発症、②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、③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、④成長発達は正常、⑤好中球減少症が否定される、⑤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、⑥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)	ＰＦＡＰＡ患者
暴露要要因（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（O 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ＰＦＡＰＡの発熱発作回数は 0.7±1.2（対照群 8.1±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ＰＦＡＰＡ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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy E Galanakis, C E Papadakis, E Giannoussi, A D Karatzanis, M Bitsori, E S Helidonis Arch Dis Child 2002;86:434-435

目的	ＰＦＡＰＡ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ＰＦＡＰＡ基準を満たす患者を集積し、その臨床情報を収集した。ＰＦＡＰＡの基準はトーマスらの基準を用いた。

対象者（P）	ＰＦＡＰＡ扁桃摘出後患者
暴露要要因（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	Ronald B. Kuppersmith, MD, MBA, Scott T. Schams, MD, MAAOM, CPE, and Richard M. Rosenfeld, MD, MPH, College Station, TX; and Brooklyn, NY
雑誌名；巻：頁	Otolaryngology-Head and Neck Surgery (2010) 143, 473-475
日本語タイトル	

目的	ＰＦＡＰＡ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をうち 2010 年 1 月 21 までのもの検索した（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ＲＣＴ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ずみであり、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ＰＦＡＰＡ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）	ＰＦＡＰＡ　2-18 歳
暴露要要因（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	Michae¨l Hofer1,2, Pascal Pillet3, Marie-Madeleine Cochard1, Stefan Berg4, Petra Krol5, Isabelle Kone-Paut6, Donato Rigante7,Ve´ronique Hentgen8, Jordi Anton9, Riva Brik10,Be´ne´dicte Neven11, Isabelle Touitou12, Daniela Kaiser13, Agne`s Duquesne14, Carine Wouters15 and Marco Gattorno16
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	国際他施設後方視的研究
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（0 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 例が頚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ＣＲＰ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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Long-term Surgical Outcomes of Adenotonsillectomy for PFAPA Syndrome Greg Licameli, MD, MHCM; Maranda Lawton, MS, PA-C; Margaret Kenna, MD, MPH; Fatma Dedeoglu, MD Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;138(10):902-906

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の 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）でった。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患者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°C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。電話がつながらなかった場合は手紙が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%に認めた。その他の症状として関節痛・筋痛が 26.7%に認めた。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。

	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°C→39.6°C)、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%） 　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。 　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。 　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。 　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。

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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Efficacy of Montelukast for Treatment of Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA) M. B. Lierl; J ALLERGY CLIN IMMUNO 2008 学会抄録

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	ＰＦＡＰＡ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）	ＰＦＡＰＡ患者、内科的治療不応例
暴露要要因（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	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。 　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

	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 例はプレドニゾロン不応例であったが、術後はプレドニゾロン反応になった。

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。プレドニゾロ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 Koudoumnakisb, 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 著者名 雑誌名；巻：頁 日本語タイトル	Role of Tonsillectomy in PFAPA Syndrome Kevin K. Wong, MD; Jane C. Finlay, MD, FRCPC; J. Paul Moxham, MD, FRCSC Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(1):16-19

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 Vancoouver, 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ヵ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 歳女児
暴露要要因（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 ヵ月に 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°C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	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

資料４　自己炎症性疾患診療ガイドライン

第１章　疾患の解説

家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever：FMF）

疾患背景

家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever：FMF）は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症性疾患である。FMF の臨床的特徴を有する疾患に関しては、地中海沿岸地域で Benign paroxysmal peritonitis という疾患概念が以前より確立されていた。1997 年に国際家族性地中海熱研究会（International FMF Consortium）は、詳細な連鎖解析によってその遺伝子座を染色体 16p13.3 に絞り込み、責任遺伝子 *MEFV* を同定してその遺伝子産物を pyrin と命名した。ほぼ同時期に、フランス家族性地中海熱研究会（French FMF Consortium）によっても同様の結果が示されている。本症は基本的に常染色体劣性遺伝と考えられているが、臨床的に FMF と診断されても *MEFV* 遺伝子に変異を認めない例や、優性遺伝形式と思われる遺伝形式を呈する家系も報告されている。*MEFV* 遺伝子の同定後、本邦においても多数の FMF 症例が報告されている。

2009 年に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」による全国調査が行われ、その臨床像が解析された結果、本邦の FMF 症例は発症年令が 18.2±14.3 歳と海外症例に比べ高く、発症から診断まで平均 8.8 年を要していることが判った。主な症状は、発熱（97.5%）、腹痛（腹膜炎症状）（65.8%）、胸痛（胸膜炎症状）（37.8%）、関節炎（滑膜炎）（30.2%）、皮疹（7.6%）、頭痛（18.4%）であり、海外症例に比べ、腹膜炎症状（腹痛）、アミロイドーシスの合併が少ないことが判明した。

FMF の発作は典型発作と非典型（不完全型）発作に分類されるが、全国調査の結果、日本人の FMF 症例には、非典型的な症状を呈する例が多く存在することも判明した（全体の約 4 割）。典型的な FMF の発作は、発熱や漿膜炎症状の期間が半日から 3 日以内であるが、非典型的な発作では、発熱期間が数時間以内であったり、4 日以上持続したり、38°C以上の発熱がみられない（微熱）こともある。また、漿膜炎発作が典型的でなく（一部に限局している、激しい腹痛はなく腹膜刺激症状を伴わないなど）、関節痛、筋肉痛などの非特異的症状がみられることがある。これら病像を呈する症例は不完全型（非典型的）FMF であると考えられ、*MEFV* 遺伝子型（遺伝子変異）との関係が明らかになっている。不完全型 FMF では、主に典型例で認められる exon10 変異は少なく、exon1（E84K）・exon2（E148Q、L110P-E148Q）・exon3（P369S-R408Q）・exon5（S503C）の変異を認め、コルヒチンの有効性が認められた。*MEFV* 遺伝子変異と FMF 臨床像との関連についての検討の結果、exon10 に変異を認めた症例は、exon1・exon2・exon3 に変異を認めた症例に比べ有意に漿膜炎（胸膜炎、腹膜炎）の頻度が高く、発熱期間が短いことが判明した。また exon10 以外の変異を有する症例は、漿膜炎の頻度が低い一方で筋肉痛や関節痛などの頻度が高く、遺伝子型（遺伝子変異）と表現型（臨床症状）に関連があることが示されている。しかしながら、典型例に関しては多く

の臨床的エビデンスが蓄積されているものの、非典型例に関する報告は僅かであり、今後のデータ蓄積が課題である。

原因・病態

FMF の詳細な病態には依然不明な点が多いが、ここ数年で *MEFV* 変異が炎症を引き起こす機構に関して有力な報告がなされている。Pyrin は ASC や caspase-1 と会合してインフラマソームを形成するが、その形成は細菌毒素による Rho GTPase の不活化により誘導され、IL-1β や IL-18 の産生に至る事が知られていた。最近 Rho GTPase の下流に存在する PKN が Pyrin をリン酸化し、抑制分子である 14-3-3 蛋白の結合を促進している事が報告されている。FMF 典型例に認められる変異を有する Pyrin に対しては PKN によるリン酸化が阻害され、抑制分子 14-3-3 蛋白の結合が低下して Pyrin インフラマソームの活性化が亢進すると考えられている。Pyrin は好中球や単球、樹状細胞、線維芽細胞などに発現しているが、全長蛋白は主として細胞質内に微小管と関連して局在しており、この事が FMF に対するコルヒチンの有効性と関連していると思われる。

臨床像

＜症状＞

①発症時期

FMF の発症に性差は無く、60～70%が 10 歳以下、90%が 20 歳以下で発症する。本邦では 5 歳以下の発症例が少なく成人発症例が比較的多い傾向がある。

②発熱

発熱はほぼ必発の症状であり、突然高熱を認めて半日から３日間持続し、特に投薬しなくとも自然に解熱する。間欠期は無症状であり、発作間隔は通常 2-6 週間で 4 週間毎が典型的である。感染や外傷、ストレスなどが発作の引き金になる事もあり、女性患者では約半数が生理周期に一致する。

③腹膜炎

腹膜炎による激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1-3 日間程度持続し自然に軽快する。時に急性腹症との鑑別が困難であり、虫垂切除や胆嚢切除を受ける患者も存在する。

④胸膜炎

胸膜炎による胸痛は約 20%の患者に認められ、咳嗽や呼吸苦などの症状を認める他、胸水の貯留を認める事もある。

⑤関節炎

関節炎や関節痛の合併は諸外国の報告では高頻度であるが、本邦では比較的少ないと思われる。下肢の大関節（股関節・膝関節・足関節）の単関節炎として発症する事が多く、基本的に非破壊性であるが、一部の症例では遷延する事もある。

⑥その他

漿膜の炎症として心膜炎や精巣漿膜炎が認められる事があり、下肢（特に足関節周囲や足背）に丹毒様紅斑を認める。下肢に労作時の筋痛を認める事もあり、稀に無菌性の髄膜炎を発症する事もある。

＜検査所見＞

発作時には好中球を主体とする白血球増多、赤沈の亢進、CRP の上昇、血清アミロイド A の上昇など一般的な炎症反応が認められるが、FMF に特異的な検査所見は無い。白血球は増加するものの核の左方移動は認められず、プロカルシトニンも上昇しない。症状の程度と検査値に有意な相関は認められず、これら炎症所見は間欠期には原則的に陰性化する。

診断

FMF の臨床診断は Tel-Hashomer criteria でなされることが多い。この診断基準は国際的に広く用いられているが、発熱・漿膜炎発作を典型（Typical）と不完全（Incomplete）とに分類するなど難解な点も多い。これら事情を考慮し本邦例の臨床的特徴をふまえた診断基準が「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班から公表されている（下記参照）。本診断基準は、主症状である特徴的な周期性発熱発作に加え、漿膜炎、滑膜炎などの随伴症状を認めるか、コルヒチンによる発作の改善を認める場合に FMF 典型例と診断する基準である。非典型的な症状を呈する症例に関してはコルヒチンの有効性によって非典型例か否かの診断が下される事となるが、どの様な症状をまで非典型的な発作に含めるのか、コルヒチンの有効性をどう評価するのか、等に関する明確な基準は存在しない。そのため診断には曖昧さが残るものとなっており、Tel-Hashomer criteria との整合性に関する評価も今後の課題である。

典型例と非典型例の識別には *MEFV* 遺伝子解析がある程度有用であり、Exon10 変異（本邦では M694I が多い）が認められた場合は FMF 典型例である可能性が高い。一方、非典型例では exon1（E84K）、exon2（L110P、E148Q）、exon3（R202Q、G304R、P369S、R408Q）に遺伝子変異を認めることが多い。しかし、これら非典型例に認められる *MEFV* 変異は遺伝子多型として報告されており、浸透率が低く、海外に比べて本邦健常人が高率に保有している変異である事に注意が必要である。

本邦の健常人 105 例を対象とした解析に於けるそれぞれのアリル頻度は、E84K：1.0%（n=105）、L110：7.1%（n=105）、E148Q：24.8%（n=105）、R202Q：2.9%（n=105）、G304R：2.9%（n=105）、P369S：6.2%（n=105）、R408Q：5.7%（n=105）となっている。つまり、FMF 以外の疾患でもこれらの *MEFV* 遺伝子変異を有する患者が多数存在している事となり、遺伝子検査を根拠とする診断は過剰となる危険が大きい。従って、FMF の診断は EULAR Recommendations で指導されているように臨床所見を基本とすべきであり、*MEFV* 遺伝子変異の有無に過剰に左右されるべきではない。又、診断にはコルヒチンの治療効果が重要なポイントとなるが、コルヒチンが有効な他疾患の除外が重要である事は言うまでもない。

FMF の診断手順

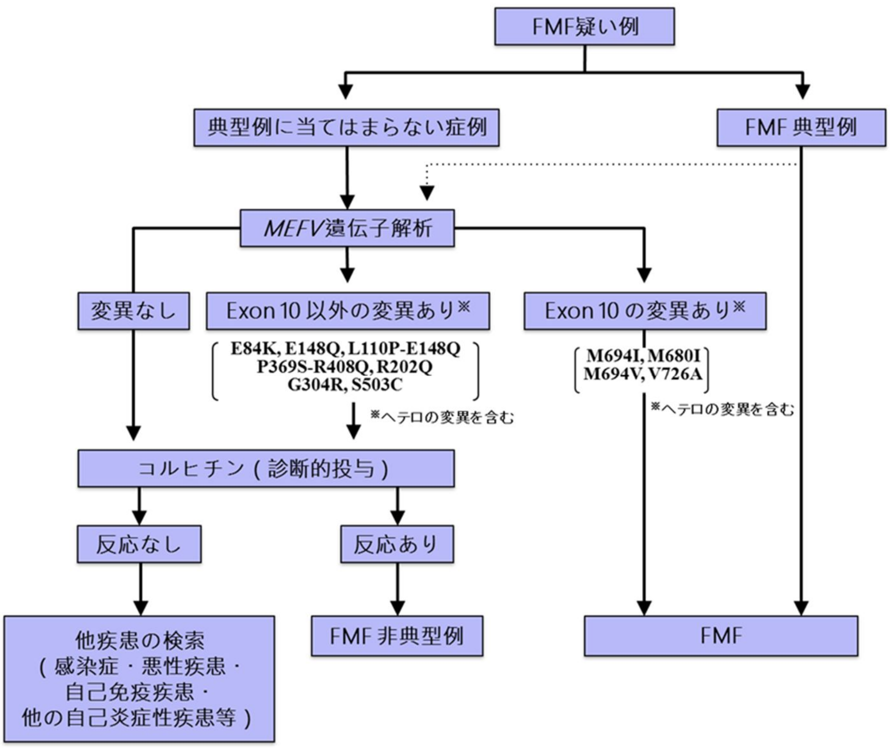
必須項目：12 時間から 72 時間続く 38 度以上の発熱を３回以上繰り返す。
発熱時には CRP や血清アミロイド A（SAA）など炎症検査所見の
著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

補助項目：

1　発熱時の随伴症状として以下のいずれかを認める。
a 非限局性の腹膜炎による腹痛、b 胸膜炎による胸背部痛、c 関節炎、
d 心膜炎、e 精巣漿膜炎、f 髄膜炎による頭痛

2　コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。

必須項目と、補助項目のいずれか１項目以上を認める症例を臨床的に FMF 典型例と診断する。FMF を疑わせるが、典型例の基準を満たさない（繰り返す発熱のみ、補助項目の１項目以上のみを有する、等）症例については、下記のフローチャートに従い診断する。ただし、感染症、自己免疫疾患、他の自己炎症疾患、悪性腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する。



治療の概要

副腎皮質ステロイドは基本的に無効であるが、大多数の症例でコルヒチンが奏功する。コルヒチンは発作時のみの使用では効果が少なく、連日投与が必要である。発作に対しては主に NSAID が用いられるが、激しい疼痛に対してオピオイド系鎮痛薬も使用される。コルヒチン無効例や副作用により使用が困難な症例に対しては、抗 IL-1β・TNF-α 製剤による抗サイトカイン療法の他、IFN-α・ダプソンなどの有効例が報告されている。各治療のエビデンス・推奨の詳細に関しては別項を参照されたい。

（＊）これまでの FMF に関する臨床的エビデンスは、ほぼ全てが Tel-Hashomer criteria による診断例に関して報告されたものであり、本邦診断基準に於ける非典型例に関するエビデンスは皆無と言わざるを得ない。つまり、FMF 非典型例に関して根拠を持って推奨できる治療法は存在しないのが現状である。

処方例

コルヒチン

成人　1日 0.5mg～1.5mg を 1～2 回に分けて経口内服
小児　1日 0.01～0.03mg/kg を 1～2 回に分けて経口内服
（ただし成人上限を超えないこと）

＊コルヒチンは投与初期に胃腸症状をはじめとした副作用が出現しやすいため、少量から開始し、副作用に中止しながら発作が抑制できる量にまで増量すること。
＊副作用の胃腸症状は、3～4 回に分けて投与することで軽減することがある
＊長期投与では頻度は低いが血液障害、腎障害、肝障害、横紋筋融解、末梢神経障害などの副作用が報告されているため、投与中は定期的な血液検査を施行して注意深く観察すること

カナキブマブ

体重 40kg 以上　1回　150mg 4 週間ごとに皮下注射　（1回 300mg まで増量可能）
体重 40kg 以下　1回　2mg/kg を 4 週間ごとに皮下注射（1回　4mg/kg まで増量可能）

＊家族性地中海熱におけるカナキブマブの適応はコルヒチンを患者の最大許容量を継続投与しても頻回の発熱発作を認める場合に限定される
＊カナキヌマブは、クリオピリン関連周期性症候群、家族性地中海熱、TNF 関連周期性症候群又はメバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群、メバロン酸尿症）について十分な知

識を持つ医師が使用すること

予後

長期的予後で重要となるのはアミロイドーシスによる臓器障害である。本邦の症例に於けるアミロイドーシスの合併頻度は 5%程度と高くはないが、たとえ発作が抑性出来ない症例に於いてもコルヒチンのアミロイドーシス抑制効果が証明されており、早期診断と継続的なコルヒチン投与が重要である。

第2章：家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever：FMF）の治療

①コルヒチン

推奨

①FMF 典型例においてコルヒチン持続投与は発熱発作予防に推奨され、合併症の予防効果も期待できる。

根拠の確かさ A

②FMF 非典型例においてコルヒチン持続投与は発熱発作予防に推奨される。

根拠の確かさ C

背景

FMF に対するコルヒチン治療の歴史は古く、その有効性を証明する多くの臨床研究結果が報告されている。1970 年代前半には比較的少数例を対象とした複数のランダム化コントロール研究結果が報告され、コルヒチンが FMF の発作を予防する事が示された。1980 年代からは、比較的長期間に渡って多数例の経過を観察した研究結果が報告され始め、アミロイドーシスの予防効果や副作用に関する知見が集積された。1997 年に FMF の責任遺伝子として *MEFV* が報告され、2000 年以降になると遺伝子変異と臨床像との相関を比較した研究が続々と報告され始め、同時期より小児患者に対するコルヒチンの使用量や成長に対する影響、長期的な副作用に関する報告が相次ぐようになった。本邦の FMF 患者に関する大規模な報告としては、2012 年に全国調査の報告が発表され、その後遺伝子型と臨床像に関する研究が報告されている。

科学的根拠

１）短期的発作予防効果に関する研究

4 件の RCT（randomized control trial）に関する報告がなされており（投与量は 0.6mg/回×3 回/日、又は 0.5mg/回×2 回/日）、全ての研究でコルヒチンによる FMF 発作頻度の減少が示されている。発作程度に関しては 2 つの研究では軽減化が報告されているが、1 件では変化が無かったとされており、残る 1 件には明確な記載がない。消化器症状以外に目立った短期的副作用の記載はない。

2）長期的効果及び安全性に関する研究

後方視的研究ではあるが、多数の患者を長期間フォローした研究が複数報告されている。コルヒチンを投与された 1070 名の FMF 患者を 4-11 年に渡りフォローした研究では、コルヒチン投与開始時に尿蛋白陰性であった 960 名の内、2 年以上怠薬した事のあるグループに

於ける尿蛋白総出現率は 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。コルヒチン投与開始時に腎障害が認められていた 110 名（86 名は蛋白尿期、9 名はネフローゼ期、15 名は尿毒症期）では 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蛋白尿期にあった 86 名の患者群では怠薬は 1 名のみに認められ、この患者は透析が必要となっていた。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。残り 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。

コルヒチンを投与後 15 年間以上フォローされている患者 45 名（男性 23 名、女性 22 名）の研究では、コルヒチン投与量は 1.0mg/日（17 名）、1.5mg/日（17 名）、2.0-3.0mg/日（11 名）であり、32 名（72%）が反応良好、7 名が部分反応、6 名が反応不良であった（但し、反応不良群でもある程度の発作の軽症化・短縮が認められた）。コルヒチンの中止は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ていた。

16 歳未満からコルヒチン予防内服を行われている FMF 患者 350 人（男性 177 人、女性　173 人）を長期間フォローした研究（全体の 3 分の 2 が 6 年以上、62 例が 11-13 年使用）では、64%で完全寛解、31%部分寛解が得られていた。17 例はコルヒチン 2mg/日の内服でも発作を抑制できていなかった。この 17 例は平均で 13 年間に渡り内服を継続し、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した。副作用は殆どの症例で軽微であり、下痢と嘔気が多かった。4 例の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。神経性血管浮腫、鼻出血、顆粒球減少が認められた症例がそれぞれ 1 例存在し、この内顆粒球減少を来した 1 例は漸増にて副作用を克服できた。コルヒチン開始時点で蛋白尿が認められた 17 例は現時点で生存しており、4 例が 1～5 年で腎不全となっていた。蛋白尿不変が 4 例、蛋白尿消失が 9 例であった。コルヒチン開始後に蛋白尿を認めた 3 症例の内、1 例は尿蛋白が一過性に消失し、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を受けていない過去の FMF 患者（1955-1960 生まれ）と比較し、コルヒチン治療をうけた患者（1966-1970 生まれ）の身長は高く、正常により近づいていた。女性で 6 例に深刻な不妊が見られたが、男性では認めなかった。24 例の男性が結婚し 19 例が正常な子供をもうけていた。95 例の既婚女性の内 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 3 ヶ月以内に自然流産していたが、胎児の異常は確認されていない。

３）遺伝子型とコルヒチン反応性に関する研究

MEFV 遺伝子型とコルヒチン治療に対する反応性に関しては多数の後方視的報告があるが、exon10 に認められる限定的な変異に関してのみ検討されている場合が殆どである。

FMF で高頻度に認められる 4 つの *MEFV* 遺伝子型を有する 108 名（M694V ホモ:30 名、V726A ホモ:21 名、M694V/V726A:32 名、E148Q/M694V:25 名）の FMF 患者に於ける検討では、M694V ホモと M694V/V726A の患者は半数以上が 10 代で発症しており、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、コルヒチンの必要量も多かった。

222 人の FMF 患者の *MEFV* 変異（M694V、M694I、M680I、V726A、E148Q、R761H）を調べ、（A）M694V をホモで持つ患者、（B）ヘテロでもつ患者、（C）持たない患者の 3 群に分けてコルヒチンへの反応を検討した研究では、完全反応（発作なし）が、（A）36.1%、（B）54.4%、（C）70.0%、反応なしが（A）18% 、（B）3.9% 、（C）6.3%と有意差が認められた。

102 名の小児期発症 FMF 患者の遺伝子変異 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した報告では、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それぞれ 12 回と 1 回であり、FMF 症状の出現以前にアミロイドーシスが存在していた症例(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、9 名でアミロイドーシスが確定され、アミロイドーシスの合併は Group1 に多く（8 名）、phenotype II 患者も Group1 に多かった。

４）小児患者に対するコルヒチンの有効性や成長に対する影響等に関する研究

62 人の小児 FMF 患者（平均の発症年齢 4.5 歳、コルヒチン開始年齢 8.3 歳、報告時年齢 12.2 歳、コルヒチン治療期間 45.6 ヵ月）を対象とした研究では、全例に対してコルヒチンは有効であり、発作の頻度を減らし、間欠期の炎症反応を低下させた。年齢毎にコルヒチンの平均投与量を計算すると、<5 歳：0.05±0.02mg/kg/day、6-10 歳：0.03±0.01mg/kg/day、11-15 歳：0.03±0.01mg/kg/day、16-20 歳：0.02±0.0mg/kg/day と低年齢ほど高用量であり、体表面積で計算しても、<5 歳：1.46±0.41mg/m2/day、6-10 歳：1.19±0.03mg/m2/day、11-15 歳：0.84±0.20mg/m2/day、16-20 歳：0.78±0.05mg/m2/day と同様の傾向が確認された。副作用としては軽い下痢が 6 例（9.6%）に認められたが減量で軽快した。嘔気が 5 例（8%）、白血球減少が 1 例（1.6%）に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

小児 FMF 患者 30 名（男児 19 名、女児 11 名、22 名に M694V、V726A、M608I の 3 変異の存在のみが検査され、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）に対して、コルヒチン治療が発育に与える影響を検討した研究では、治療開始前後の何れに於いても 15 名の M694V ホモ接合体患者群と 5 名の M694V ヘテロ接合

患者群と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±0.9 回より 0.08±0.08 回に減少し、これに伴い身長・体重に有意な改善が認められた。

156 名（男児 76、女児 80）の小児 FMF 患者（内 137 名に M694V、M694I、V726A、M608I、K695R、E148Q のみ検査施行）に於いて、3 歳以下発症群（Group I：83 名）とそれ以上の年齢での発症群（Group II：73 名）での臨床像を比較した検討では、145 名でコルヒチンの効果が検討され、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%では無効であった。診断までの期間は Group I で優位に長く、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 で多かった。

５）本邦の FMF 患者に関する研究

本邦に於ける FMF の実態を調査した研究では、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%）が返答し、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 であった。170 名中の 122 名とサーベイ後に新たに診断された 12 名を加えた 134 名（男女比 1:1.3）について詳細調査を行い、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 歳以降で発症していた。99 名には家族歴が無く、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%）であった。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、及び 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%）であった。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 名（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* 変異の有無により、症状、発作頻度、コルヒチンの必要量に差は認められなかった。

2003-2012 年に単一施設に於いて Tel-Hashomer の基準から FMF を疑われた 202 名を対象とした研究では、*MEFV* 遺伝子（exon1・2・3・5・10 のみ検索）変異を認める患者は 116 人（他疾患と考えられた 17 名は除外）であり、69 人は *MEFV* 遺伝子に変異を認めなかった。変異を有する 116 人中 70 人（60.3%）がコルヒチン治療（平均 0.8mg/day）を受け、91.4%に発作の消失又は減少を認めた。M694I 変異を有する患者はコルヒチンに対して良好な反応を示した。L110P and/or E148Q 変異（L110P/E148Q、L110P-E148Q/E148Q、E148Q/wild-type）を有する患者はコルヒチンに対して良好に反応する一方、P369S/R408Q や R202Q/wild-type

をもつ患者はコルヒチンに対する反応が不良であった。

解説

多くの後方視的研究が施行されており、全ての研究で発作の軽症化や頻度の減少、合併するアミロイドーシスの予防が確認されている。*MEFV* 遺伝子型による効果に関しても複数の報告があり、M694V 変異をホモ接合で有する患者は早期発症かつ重症でありコルヒチンに対する反応性が不良である事が示されているが、その他の患者に対しては非常に高い有効性が示されている。一般的には 1.0mg/day 以上、重症例では 1.5mg/day 以上の使用で有効性が向上する事を示す複数の報告がある。小児例に対する使用をまとめた報告も多く、低年齢の患者ほど体重・体表面性当たりの必要量が多かった。副作用としては悪心・嘔吐・下痢など消化器症状の頻度が高いが、重篤な副作用の発生は極めて稀である。小児の成長に対する影響の評価でも、成長阻害を示唆する報告はなく、多くの報告で炎症の抑制による成長促進が示されている。

本邦からは FMF に関する 2 つの大きな報告があり、推定患者数は 300 人程度とされている。コルヒチンの投与量は 0.8-0.9mg/日程度と比較的少量で有効である傾向があるが、これは M694V 変異を有する患者の割合が少ない事と関連していると思われる。

全ての報告はコルヒチンによる FMF の発作、及びアミロイドーシスの予防効果を証明しており、重篤な副作用の報告も殆ど認められないため、FMF に対するコルヒチンの使用は強く推奨されるものである。全ての研究は FMF の診断を Tel-Hashomer criteria によって行っており、本邦診断基準との整合性が問題となるが、典型例は Tel-Hashomer criteria を満たすため、得られた文献的エビデンスをそのまま適用して良いと思われる。一方、非典型例にはこれを満たさない症例が含まれ、文献的なエビデンスは適用出来ない。但し、重篤な副作用が稀である事、および非典型例の診断にコルヒチンの有効性が含まれている事を考慮すると、非典型例に対してもコルヒチンの使用が推奨される。

尚、抗 IL-1 療法中のコルヒチン使用に関する研究は現時点でなされていないが、報告例の殆どは抗 IL-1 療法中もコルヒチンを継続している事より、不耐例を除きコルヒチンの継続が勧められる。

②抗 IL-1 製剤（カナキヌマブ）

推奨

①FMF 典型例に対する抗 IL-1 製剤の使用は、コルヒチンを患者の最大許容量を継続投与しても頻回の発熱発作を認める場合に推奨される。

根拠の確かさ　B

② FMF 非典型例に対する抗 IL-1 製剤の使用は、現時点では評価不能であり、積極的には推奨されない。

根拠の確かさ　C

背景

FMF は発熱・漿膜炎発作を繰り返す疾患であるが、コルヒチンの有効性が高く、発作間歇期には炎症が消失する場合が殆どである為、一般的に患者の成長発達や社会生活に与える影響は大きくはない。しかし、特に M694V のホモ接合体の様な一部の重症例に対するコルヒチンの効果は限定的であり、アミロイドーシスの合併も認められる。この様な症例に対して有効な治療法に関する評価可能な報告は最近まで殆ど認められなかったが、ここ 10 年程の間に生物学的製剤による抗サイトカイン療法の有効性が報告される様になった。本邦においてもクリオピリン関連周期熱症候群に対して抗 IL-1βモノクローナル抗体であるカナキヌマブ（イラリス®）が治療薬として承認されており、同薬の適応拡大に向けたグローバル治験も行われている為、コルヒチン不応例もしくは不耐例で、発作が重篤・頻回である症例に対する使用が期待されている。

科学的根拠

FMF に対する抗 IL-1 療法は基本的にコルヒチン不応例に試みられている。アナキンラ、カナキヌマブ、及びリロナセプトの 3 剤に関して報告があり、殆どが症例報告やケースシリーズ、及びそれらに文献評価を組み合わせた報告であるが、リロナセプトに関しては RCT 研究報告がある。抗 TNF 製剤を含めた複数の薬剤に関する効果をまとめたケースシリーズも複数存在している。

１）アナキンラに関する研究

コルヒチン抵抗性（2mg/day 投与でも月 2 回以上の発作が認められる）の 6 症例（小児 5 例、成人 1 例）に関する報告では、4 例（小児 3 例、成人 1 例）では、Etanercept が先行投与されたが効果不十分でアナキンラに変更された症例であり、2 例は初めからアナキンラ

が使用された症例であった。6 例全例で効果が認められ、発作は完全に消失、あるいはごく軽度の発作が月 1 回ほど認められる程度まで改善した。

French pediatric and adult rheumatologists societies の mailing-list にて集められた 7 症例に関する研究では、6 症例でアナキンラが使用されており（内 1 例は後にカナキヌマブに変更)、全例で有効であった。同研究では過去の文献報告症例 8 例についてもまとめており、6 例で発作が消失したが 2 例では部分寛解に留まっていた。

許容する最大量のコルヒチン治療に不応な FMF 患者 20 例（小児 4 例、成人 16 例）に関する研究では、12 例がアナキンラを投与されており、1 例を除いて発作回数の減少と炎症反応の低下が認められた。（残る 8 例はカナキヌマブを投与され全例で有効。）

２）カナキヌマブに関する研究

Exon10 変異を有しコルヒチン治療に抵抗性（1.5mg/day 以上で月 1 回以上の発作が数ヵ月に渡り認められる）の患者に対するオープンラベル試験では、9 症例に対してカナキヌマブ投与（150mg を 4 週毎に 3 回）が行われ、全員で発作頻度が 50%以下に低下し、5 名で投与中止後 2 ヵ月以内に発作が再燃していた。1 例は 3 回目の投与後に妊娠し正常児をもうけた。

コルヒチン不応の小児 FMF 患者 7 例（M694V/M694V 5 名、M694V/V726A 1 名、M694V/M680I 1 名）に対するオープンラベル試験でも、6 例で発作頻度が 50%以下に低下し、最終投与後平均 25 日で 5 例に発作が認められた。4 例に 11 有害事象が認められたが、重篤なものはなかった。

３）リロナセプトに関する研究

コルヒチン無効（4 歳以上で直近 3 ヵ月間に月 1 回以上の発作あり）の FMF 患者 12 例に対する RCT（2.2mg/kg・最高 160mg/週を 3 ヵ月×4 コース）が報告されており、8 例で効果が認められたが 4 例は不応であり、不応例の内 2 例は非典型的な遺伝子変異（A776S と R329H）を有していた。

解説

アナキンラとカナキヌマブに関してはケースシリーズ研究とオープンラベル試験が複数報告されてり、リロナセプトに関しては RCT が報告されている。症例数は少ないが何れの報告でも発作予防に高い有効性が示されており、エビデンスレベルも比較的高い。危惧される重篤な感染症の報告も少なく比較的安全に投与されているが、抗 IL-1 療法の歴史は浅く長期的安全性は不明である。

但し、FMF に対する抗 IL-1 療法は基本的にコルヒチンが無効な症例に試みられており、対象の殆どは M694V など *MEFV* 遺伝子の exon10 変異を有する症例である。又、評価されて

いるのは基本的には FMF の典型的な発作に対する効果であり、非典型的症状に対する効果は不明である。この為、抗 IL-1 療法は、患者の許容する最高量のコルヒチン治療を継続しても典型的な FMF 発作を頻回に認める症例に対し、感染症等のリスクを考慮した上での慎重な使用が推奨される。抗 IL-1 療法の中では、カナキヌマブ（イラリス®）が、本邦において許容する最大量のコルヒチン治療に不応な FMF 患者に対し、2016 年 12 月より保険適応となっている。一方、非典型な症状や発作に対する効果は検証されておらず、本邦診断基準に於ける FMF 非典型例に対する抗 IL-1 療法は積極的には推奨されない。

③抗ＴＮＦ製剤

推奨

① FMF 典型例においては発熱発作の抑制に一定の有効性は期待されるが、抗 IL-1 製剤に比較して効果が劣るとする報告が多くその使用は推奨されない。但し、抗 IL-1 製剤が導入できない場合または効果不十分の場合にその使用を否定するものではない。

根拠の確かさ　C

② FMF 非典型例においては現時点では評価不能であり、積極的には推奨されない。

根拠の確かさ　C

背景

一般的に FMF に対するコルヒチンの有効性は高く、多くの患者では成長発達や社会生活に与える疾患の影響は大きくはないが、一部の重症例に対するコルヒチンの効果は限定的であり、アミロイドーシスの合併も認められる。このようなコルヒチン無効 FMF 症例に対する抗サイトカイン療法の一つとして抗 TNF 療法も試みられている。

科学的根拠

１）Etanercept に関する研究

コルヒチン抵抗性（2mg/day 投与でも月 2 回以上の発作が認められる）の 6 症例（小児 5 例、成人 1 例）に関する報告では、4 例（小児 3 例、成人 1 例）に対して Etanercept が投与されたが効果不十分であったとされている。

又、*MEFV* 遺伝子異常を有し、コルヒチン抵抗性（血沈・CRP・SAA の上昇を伴う発作が 3 ヵ月以上続けて月 1 回以上の頻度で認められる）、又は、① アミロドーシス、② 繰り返す発熱を伴いしばしばステロイドの頓用を必要とする筋肉痛、③ 持続する関節炎、のいずれかを認める 14 症例に関する研究では、3 例に Etanercept が投与され、無効の 1 例と好中球減少が認められた 1 例が抗 IL-1 療法に変更され、残る 1 例には部分的に有効であったとされている。

２）Infliximab に関する研究

アミロイドーシスを来した小児 FMF の 4 症例に対する比較的長期のケースシリーズが報告されており、消化管症状、関節症状、及びネフローゼ症候群による症状に有効であったと報告されている。

解説

FMF に対する抗 TNF 療法の報告は限られており、コントロール研究の報告は無い。何れもコルヒチン不応例に試みられている。抗 IL-1 療法と比較する形での報告が多く、無効である為抗 IL-1 療法に切り替えられている症例が多い。一部の症例に効果が報告されているもののその効果は限定的である。感染などの副作用も報告されており、保険適応外である事からも FMF に対する抗 TNF 療法は一般的に推奨されない。

④副腎皮質ステロイド全身投与

推奨

① FMF 典型例において副腎皮質ステロイド全身投与は一般的には推奨されない。但し、他の治療で抑制できない FMF の症状を緩和する目的での短期的使用を考量しても良い。

根拠の確かさ　C

② FMF 非典型例において副腎皮質ステロイド全身投与は現時点では評価不能である。但し、他の治療で抑制できない FMF の症状を緩和する目的での短期的使用を考量しても良い。

根拠の確かさ　C

背景

一般的に FMF に対するコルヒチンの有効性は高く、多くの患者では成長発達や社会生活に与える疾患の影響は大きくはないが、一部の重症例に対するコルヒチンの効果は限定的であり、アミロイドーシスの合併も認められる。このようなコルヒチン無効 FMF 症例に対する治療法として様々な薬剤が試みられてきたが、抗サイトカイン療法以外に一定の効果が報告されているものは極めて少ない。

科学的根拠

副腎皮質ステロイド全身投与に関しては今回の文献評価において治療に関するエビデンスは得られなかった。

解説

副腎皮質ステロイドに関する文献的エビデンスは得られなかったが、抗炎症作用による一定の症状緩和効果を期待した短期的な使用は考慮して良い。

⑤その他の治療

FMF に対するその他の治療として、IFN-α、Dapson、サリドマイドなどがある。これらについてはエビデンスおよび専門科による使用経験が少なく、本ガイドラインでは推奨を決定できなかった。以下の今回の文献評価で得られた科学的根拠および解説を記載する。

科学的根拠

１）IFN-α に関する研究

10 例のコルヒチン抵抗性（1.5-2mg/day にて発熱と漿膜炎の発作を発症）FMF 成人症例を

対象としたオープンラベル研究では、8 例が参加に同意し、その内 7 例がその後の FMF 発作の際に前駆症状の段階で IFN-α を投与した。計 21 回の発作にインターフェロンを使用し、腹痛は 18 回の発作にて平均 3.05 時間で消失した。3 回の発作では効果は無いと判断された。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。全例が以降の発作時にも IFN-α を使用することを希望した。

同様に、コルヒチン（2mg/day 以上）抵抗性の FMF10 症例を対象とし、患者の自己判断で発作時に IFN-α を使用して、発作時間と程度、及び副作用の発現を検討した研究では、58 回の IFN-α 使用発作と 22 回の無使用発作が記録され、IFN-α の使用は発作時間の短縮と発作の軽症化が認められた。患者主観では 2 例のみが IFN-α の反応が良好と回答し、残りはどちらともいえないと回答した。副作用は軽度から中等度であり、患者も発作の症状と明確に区別できなかった。

２）Dapson に関する研究

コルヒチン不応、あるいは副作用で使用不可能な FMF10 例を対象とした研究では、Dapson の投与は半数の症例で無効であったが、残りの５例では平均８ヵ月間の使用中に発作は認められなかった。

３）サリドマイド

サリドマイドに関しては今回の文献評価において治療に関するエビデンスは得られなかった。

解説

IFN-α に関しては発作初期の投与で発作期間の短縮が報告されているが、倦怠感や悪寒等の副反応が高率に認められる。加えて、皮下注射が必要な薬であり発作を予防する治療法でもない。Dapson に関する報告では発作抑制の効果判定に難がある。加えて、いずれの薬剤も適応外使用となる為推奨に至らないと判断される。サリドマイドに関する疫学的エビデンスは得られなかったが、抗炎症作用による一定の症状緩和効果を期待した短期的な使用は考慮される。

１章　疾患の解説

クリオピリン関連周期熱症候群　cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)

疾患背景

クリオピリン（遺伝子名 *NLRP3*）の機能異常により、周期性あるいは持続性の全身性炎症を来す自己炎症性疾患である。重症度により家族性寒冷自己炎症症候群（Familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS）・Muckle-Wells 症候群（MWS）・新生児期発症多臓器系炎症性疾患（Neonatal onset multisystem inflammatory disease)/慢性乳児神経皮膚関節症候群（Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome)(NOMID/CINCA 症候群)の 3 病型に分類されるが、明確に区別できない場合もある。軽症型の FCAS から最重症である NOMID/CINCA 症候群へと連続性のあるスペクトラム疾患群として捉えることができ、遺伝子型と表現型にある程度の相関が見られる。本邦の推定患者数は 100 人程度である。

原因・病態

NLRP3 の機能獲得型変異による常染色体優性遺伝性疾患であり、同遺伝子変異による NLRP3 インフラマソームの構成的活性化と IL-1β過剰産生が基本病態である。

クリオピリンは、自然免疫系のパターン認識受容体である NOD-like receptors の 1 つである。主に細胞質内に存在し、各種病原体由来物質である PAMPs（Pathogen-associated molecular patterns)、内在性の炎症惹起物質である DAMPs（Danger-associated molecular patterns)、粒子状物質（尿酸・コレステロール・ピロリン酸カルシウム結晶・βアミロイド）、シリカ・アスベストなどの環境刺激物質、さらにはワクチンアジュバンドとして使用されるアルムなどの免疫賦活物質などを認識する（図１）。クリオピリンがこれらのリガンドを認識すると、ASC・プロカスパーゼ-1 から構成される巨大な蛋白複合体である NLRP3 インフラマソームが形成される。

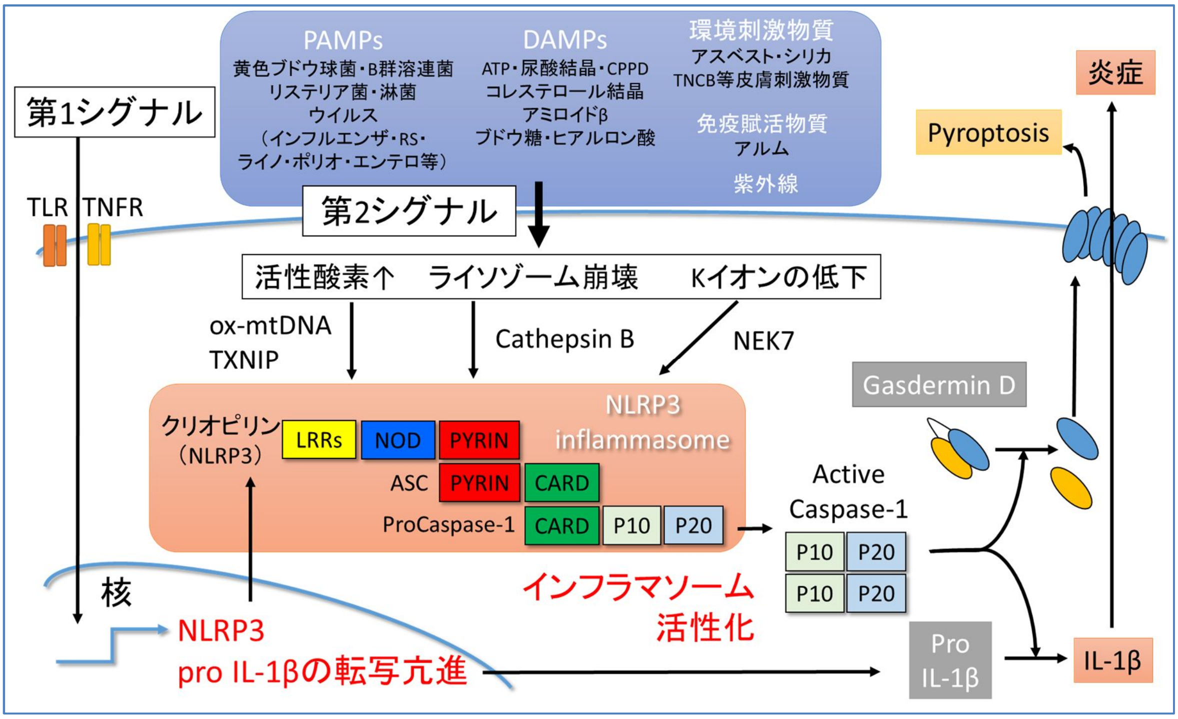
NLRP3 インフラマソーム活性化は２段階で起こり、単球・マクロファージ系細胞では、PAMPs 等の刺激で NLRP3・proIL-1βの転写・翻訳が亢進する（第１シグナル)。続いて、PAMPs・DAMPs・環境刺激物質・免疫賦活物質等のリガンドが作用し、活性酸素種（Reactive oxygen species; ROS）産生・リソソーム崩壊・カリウムの細胞外流出などの共通ステップを経て NLRP3 インフラマソームが活性化され（第２シグナル)、カスパーゼ-1 の活性化が起こる。活性化したカスパーゼ-1 は proIL-1βを切断して活性型の IL-1βを産生するとともに、Gasdermin D（GSDMD）を切断する。切断された GSDMD の N 末端断片は多量体化して細胞形質膜に孔を形成し、pyroptosis と呼ばれるプログラムされたネクローシス様の細胞死を誘導する。

近年、多様なリガンドと NLRP3 インフラマソーム活性化をつなぐ分子として ROS の下流で働く TXNIP（Thioredoxin-interacting protein）・oxidized mitochondrial DNA やカ

リウム細胞外流出下流で働く NEK7（NIMA-related kinase7）などが多数報告されている。

過剰な炎症は生体にとって有害であり、NLRP3 インフラマソームの活性化は厳密に制御され、様々な負の制御因子（A20・CARD8・cAMP など）の存在が報告されている。CAPS においては、*NLRP3* 変異によりクリオピリンがリガンド刺激なしでも自己重合化・活性化を起こしたり、負の制御因子による抑制がかかりにくくなったりすることで、IL-1βの無秩序な産生が起こると考えられている。

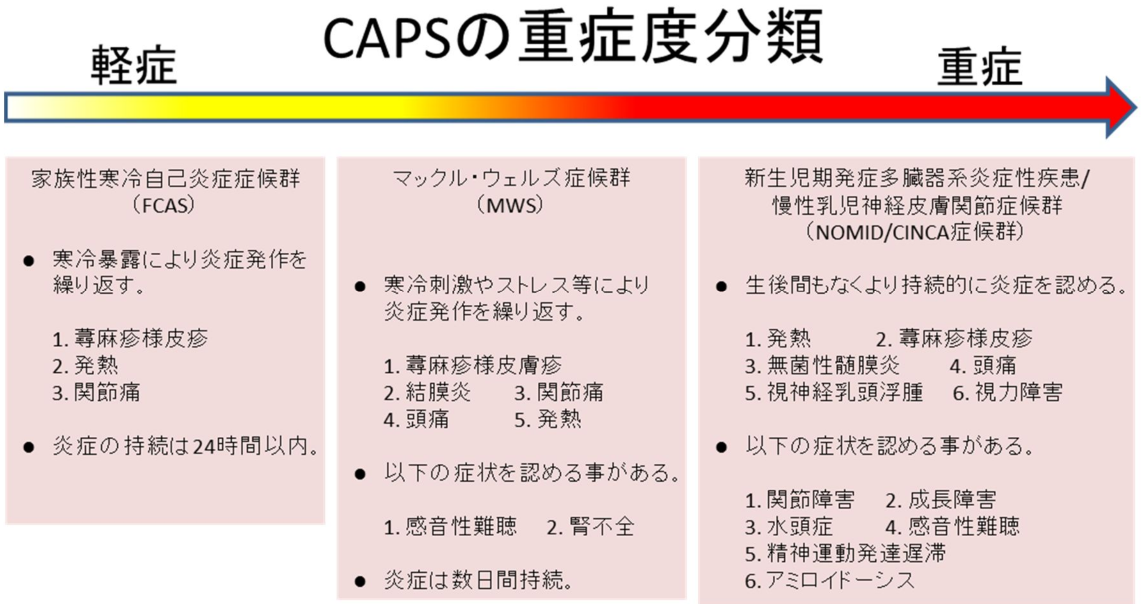
図１．　NLRP3 インフラマソーム活性化機構



臨床像

病型ごとの臨床的特徴を以下および図 2 に示す。

（図 2．CAPS の重症度分類）



① 家族性寒冷自己炎症症候群

寒冷によって誘発される炎症発作を特徴とする疾患である。出生直後から 10 歳くらいまでに発症し、寒冷刺激にともない発熱、関節痛、結膜炎、蕁麻疹様皮疹があらわれ、血液検査上も炎症反応が陽性化する。通常、１－２日で軽快する事が多いとされる。発疹は蕁麻疹に類似するが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。発作による QOL（生活の質）の低下を認めるのみならず、稀に AA アミロイドーシスを合併する事が知られている。

② Muckle-Wells 症候群

発熱と蕁麻疹様皮疹を伴う炎症発作が 24～48 時間持続し数週間周期で繰り返す。骨変形はきたさないが、慢性の関節炎が認められ、軽度の髄膜炎を伴う症例も存在する。無治療では生涯にわたる全身の倦怠感、頭痛により、QOL が著しく低下する。臓器障害としては、中枢神経系合併症は来さないが、聴覚障害の合併頻度が高く、さらに AA アミロイドーシスを 25%に合併する。AA アミロイドーシスの進行は肝障害、消化管吸収障害とともに、生命予後にかかわる慢性腎不全に至ることから、早期の治療介入が必要である。

③ 新生児期発症多臓器系炎症性疾患/慢性乳児神経皮膚関節症候群(NOMID/CINCA 症候群)

蕁麻疹様皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とする。乳児期早期から発熱、蕁麻疹様皮疹が認められ、生涯にわたり持続する。中枢神経系病変として、慢性髄膜炎、てんかん、発達遅滞、水頭症を合併し、無治療では寝たきりの状態へ進行する。その他に関節

炎、骨幹端過形成、ブドウ膜炎、強膜炎、視力低下、感音性難聴などを合併する。NOMID/CINCA 症候群では、弧発症例がほとんどで de novo の遺伝子変異のことが多いが、同じく常染色体優性遺伝と考えられている。遺伝子変異の部位によっては、皮疹が見られない場合があり、診断上注意を要する。

診断

CRP 上昇を伴う遷延性、または発作性の炎症所見が存在する場合、病型ごとの臨床的特徴を参考に CAPS を疑い、*NLRP3* 遺伝子検査で診断する。研究室レベルでの検査ではあるが、疾患変異クリオピリンの機能は、ASC 依存性 NF-κB 活性化能や THP-1 細胞での細胞死誘導能など in vitro で評価する事が可能である。また患者末梢血を LPS 刺激した際に、選択的に単球に細胞死が誘導されることも参考になる。孤発例である NOMID/CINCA 症候群においては、通常の遺伝子解析では約 40%の症例で *NLRP3* 遺伝子に変異を確認できないことから、*NLRP3* 遺伝子以外の病因も推測されているが、これら症例の一部に *NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクが関与していることを明らかになっている。また、CAPS の臨床像を呈している場合、*NLRP3* 遺伝子異常がない場合でも、*NLRP3* 遺伝子異常のある場合と同程度に抗 IL-1 療法が有効であることが示されており、*NLRP3* 遺伝子に変異を認めないことだけを根拠として本症を除外することなく、あくまでも臨床診断の重要性を強調しておきたい。なお、感染症・自己免疫疾患・悪性腫瘍などの他の発熱の原因となる疾患の除外は必要である。

小児慢性特定疾患審査基準用に作成された CAPS 診断基準、および平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における CAPS 診療フローチャートでは以下の診断手順が提示されている。

また近年の自己炎症性疾患の解析の進展により、臨床的に FCAS 及び NOMID/CINCA 症候群とされる症例に、NLRC4 遺伝子異常を認める事が報告された。鑑別診断として留意する必要がある。

【診断手順】

NLRP3 遺伝子検査を行い、以下の①ないし②を満たした患者をクリオピリン関連周期熱症候群と診断する。

① *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める。

② *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異が同定されないが、以下の a) b)　2 項目のいずれも認める。

a) 乳児期発症の持続性の炎症所見

b) 骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状（うっ血乳頭、髄液細胞増多、 感音性難聴のいずれか）の 3 項目のうち 2 項目を満たす。

（診断手順についての補足）

3 割程度の患者に *NLRP3* モザイク変異を認めることが知られており、遺伝子検査は *NLRP3* モザイク検査まで含めて行う。

【診断手順フローチャート】

Cryopyrin-associated periodic syndrome 診断フローチャート

CRP上昇を伴う遷延性、または発作性の炎症所見が存在する場合、以下に示す病型ごとの臨床的特徴を参考にCAPSを疑う。
尚、感染症・自己免疫疾患・悪性腫瘍などの他の発熱の原因となる疾患を除外する事。

軽症 → 重症

病型	FCAS	MWS	NOMID/CINCA症候群
皮疹1)	あり	あり	あり
関節症状1)	関節痛	関節炎/関節痛	関節炎/関節痛
軟骨病変2)	なし	なし	あり
難聴3)	なし	しばしばあり	あり
慢性髄膜炎	なし	しばしばあり	あり
眼所見1)	なし	しばしばあり	あり
アミロイドーシス3)	まれ	あり	あり

NLRP3遺伝子検査 4)

疾患関連変異あり5) → 確定診断

疾患関連変異なし5) → 診断基準のa) b)項目6)

診断基準のa) b)項目6) —2項目とも満たす→ 確定診断

診断基準のa) b)項目6) —2項目ともは満たさない→ CAPS疑い7)

1) 炎症所見が顕在化している時期に出現する
2) 骨幹端過形成を特徴とし主に幼児期以降に出現する
3) 主に幼児期以降に出現する
4) モザイク変異を含む
5) 疾患関連変異とは疾患関連が確定された変異をさす
6) a) 乳児期発症の持続性の炎症所見
   b) 骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状（うっ血乳頭、髄液細胞増多、感音性難聴のいずれか）の3項目のうち2項目を満たす。
7) FCASではNLRP12 関連周期熱症候群、PLAID (PLCG2-associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation) もしくはAPLAID (Autoinflammation and PLCG2-associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation)の関連が指摘されている

治療の概要

有効とされる治療のうち国内で使用可能なものはカナキヌマブ（イラリス®）である。基本的には、MWS、NOMID/CINCA がカナキヌマブ（イラリス®）による治療の対象となる。FCAS は軽症例では有症状時に NSAIDS とステロイド短期投与でも治療可能であるが、発作頻度や症状の強い例、アミロイドーシスのリスクのある症例ではカナキヌマブ（イラリス®）の導入が考慮されている。

カナキヌマブ（イラリス®）は、カナキヌマブ（イラリス®）とクリオピリン関連周期熱症候群について十分な知識をもつ医師注1) が適切な施設注2) で使用することが要求されている。

なお、重症の NOMID/CINCA 症候群の症状悪化時や、家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）の発作的な発熱および皮膚症状に対しては、炎症悪化時に限定して副腎皮質ステロイドが使用される。投与量は症状に応じて患者の成長障害・臓器障害の改善、患者のＱＯＬが保たれることを目標に調整する。

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ（イラリス®）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。 十分な臨床効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討してよい。

海外で有効性が確認されている薬剤には他に以下のものがある。

1．アナキンラ

2．リロナセプト

注 1)：

1．以下のいずれかに該当すること

(1) リウマチ専門医がいる施設に所属する小児科専門医

(2) 小児科専門医がいる施設に所属するリウマチ専門医

(3) 小児科専門医又はリウマチ専門医であり、日本小児リウマチ学会会員である医師

(4) CAPS の治療経験がある医師

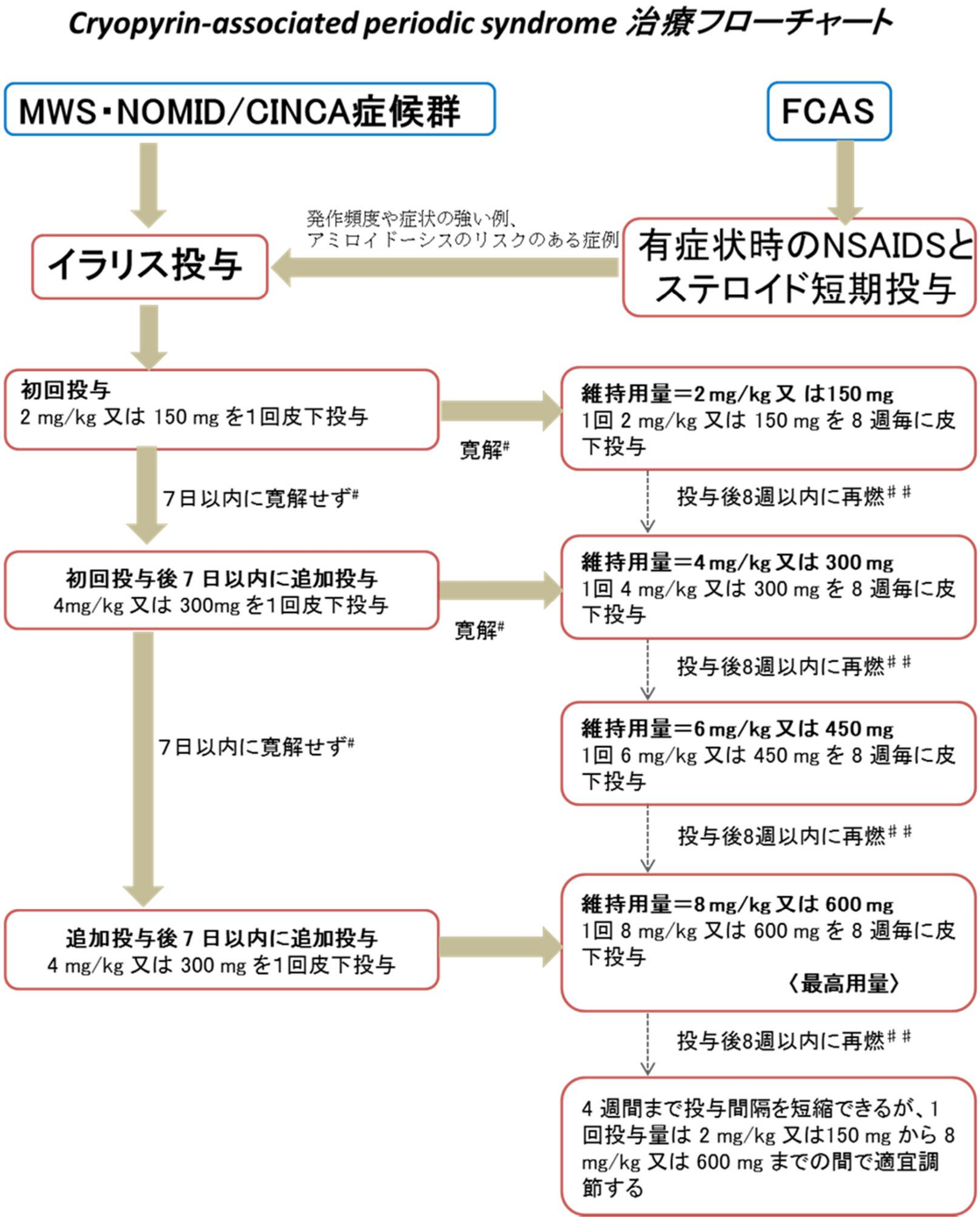
2．上記の 1．以外の医師の場合は、以下の両方にあてはまること

(1)イラリス®による CAPS の治療経験がある医師によって適切な教育を受け（解説用 DVD 及びイラリス®皮下注用 150 mg の使用指針を含む)、CAPS の治療及びイラリス®の適正使用のために必要な知識を有する医師

(2) CAPS の診断及びイラリス®の最初の維持用量の決定が上記 1.の医師により行われた上で、上記医師と相談できる環境下で治療をすすめることが可能

注 2)：

以下のすべてに該当する



(1) 重篤な感染症、アナフィラキシー等の緊急処置が実施可能な医療機関であること

(2) CAPS 患者が転院する際、転院先の施設名や医師名等、連絡することが可能な医療機関であること

(3) 全例調査に協力・契約締結が可能な医療機関であること

【治療フローチャート】

#: 寛解の基準（以下の 1～3 をすべて満たす場合）

臨床的寛解　　1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微以下

2. 皮膚疾患の評価[注] が軽微以下

　　　　血清学的寛解　　3．CRP が 1 mg/dl 未満又は SAA が 10 μg/ml 未満
#: 再燃の基準（以下の 1〜2 をすべて満たす場合）
　　　　臨床的再燃　　　1．医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価注）が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価注）が軽微かつ皮膚疾患の評価注）が軽度以上
血清学的再燃　　2．CRP が 3 mg/dl 超又は SAA が 30 μg/ml 超
注）評価基準：　なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階

予後

　NOMID/CINCA 症候群；症例により程度の差はあるが、未治療もしくはステロイド・NSAIDs などの古典的な対症療法のみの場合、感染・アミロイドーシスなどのため 20%程度が成人に達する前に死亡するとされる。
MWS；感音性難聴が 2/3 の症例で小児期後期に発症し、成人期を通して進行するとともに、未治療の場合、25%に全身性アミロイドーシスを合併し、成人期に腎不全に至る可能性がある。
FCAS；NOMID/CINCA 症候群・MWS に認められるような中枢神経の炎症や骨変形・難聴は来さないが、約 2%程度に続発性アミロイドーシスを来すとされる。

社会保障

小児慢性特定疾患、指定難病(106)に選定された。

本疾患の関連資料・リンク

専門医診療機関・コンサルト先の情報源として自己炎症性疾患のサイト（http://aid.kazusa.or.jp/2013/）が存在する。稀少疾患であり診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。自己炎症性疾患関連遺伝子変異データベースとして Infevers（http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/）が有用である。

第２章　推奨

①抗 IL-1 製剤(カナキヌマブ（イラリス®))

推奨

①CAPS 重症型の NOMID/CINCA 症候群（NOMID/CINCA）、および CAPS 中等症型の Muckle-Wells 症候群(MWS)の治療としての治療として、カナキヌマブ（イラリス®）は第１選択薬として使用が推奨される。

根拠の確かさ　A

②CAPS 軽症型の家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS)では、頻回の炎症発作により QOL が低下し、短期的ステロイドもしくは NASIDｓ治療などの対症療法が効果不十分の場合に使用が考慮される。

根拠の確かさ　C

背景

クリオピリン関連周期熱症候群は遺伝性疾患で、*NLRP3* 遺伝子の機能獲得型変異により、炎症性サイトカイン IL-1βが過剰産生されることが主病態と推定されている。遺伝性疾患であるために根治は難しく、生涯にわたる治療が必要である。

重症型の NOMID/CINCA 症候群では、炎症が持続的におこる。無治療では寝たきりになることもあり、また生命予後も不良である。炎症に伴う症状は患者の QOL を著しく低下させ、また無治療では感音性難聴、視力障害、AA アミロイドーシスなどの非可逆的で重篤な合併症に至ることから、早期に炎症を抑制する治療介入が必要である。

中等症型の Muckle-Wells 症候群では、蕁麻疹様皮疹、発熱を繰り返すとともに、重症型の NOMID/CINCA 症候群と比較すると、程度は軽いものの、髄膜炎を伴う症例も存在する。生涯にわたる全身の倦怠感、頭痛により QOL の著しい低下をきたす。臓器障害として聴覚障害を合併する頻度が高く、さらに生命予後不良な AA アミロイドーシスを 25%に合併する。以上から NOMID/CINCA 症候群と同様に早期の炎症抑制治療が必要である。

軽症型の家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS)では、寒冷刺激に伴う炎症発作は通常、１－２日で軽快する事が多いとされるが、発作時の症状は患者の QOL を低下させる。また稀に AA アミロイドーシスを合併することがあり注意が必要である。

以上より、上記３つの病型いずれにも炎症を抑制する治療が必要とされている。本疾患の病態が炎症性サイトカイン IL-1βの過剰産生であることから、抗 IL-1 療法が特異的治療

として期待されている。

科学的根拠

【NOMID/CINCA 症候群】

CAPS 重症型の NOMID/CINCA 症候群の抗 IL-1 療法のエビデンスとしては、カナキヌマブ(イラリス®)またはアナキンラが用いられた CAPS を対象とした複数のオープンラベル治療前後比較研究があり、カナキヌマブ(イラリス®)については CAPS を対象とした二重盲検プラセボ対照比較研究も行われている。

CAPS を対象としたカナキヌマブ(イラリス®)を用いた二重盲検プラセボ対照比較研究ではプラセボ対照群では投与開始前より症状・所見とも悪化していた。これは薬剤投与前のステロイド減量も影響したためと考えられる。この状況下でカナキヌマブ(イラリス®)投与群は大多数の患者で完全寛解あるいは部分寛解が得られている。NOMID/CINCA 症候群の患者に限定してもカナキヌマブ(イラリス®)投与によりほぼ全例が発熱の程度や、白血球数、CRP、VAS スコアなどの炎症症状・炎症所見の改善が認められている。ただし中枢神経所見については頭痛が改善するものの髄液細胞増多や感音性難聴などは改善が乏しく、また軟骨過形成についても効果が乏しかった。投与後の有害事象としては上気道感染症、胃腸炎が多く、その他に肺炎やブドウ球菌膿瘍などが報告されているが、すべて治療可能のものであった。

【マックルウェルズ症候群(MWS)】

NOMID/CINCA 症候群と同様に CAPS 中等症のマックルウェルズ症候群(MWS)における抗 IL-1 療法のエビデンスも、カナキヌマブ(イラリス®)またはアナキンラが用いられた CAPS を対象とした複数のオープンラベル治療前後比較研究があり、カナキヌマブ(イラリス®)については CAPS を対象とした二重盲検プラセボ対照比較研究も行われている。

カナキヌマブ(イラリス®)投与群はほぼ全例で炎症症状の改善が得られ、9 割程度の患者で完全寛解が得られている。他の研究においても、カナキヌマブ(イラリス®)投与群は大多数の患者で完全寛解あるいは部分寛解が得られており、その治療効果は著しいと評価できる。ただし感音性難聴に対する有効性のエビデンスは乏しい。

【家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS)】

CAPS 軽症の家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS)における抗 IL-1 療法のエビデンスとしては、複数のケースシリーズ報告と多国間患者データベースを利用した後方視的観察研究があり、そのほとんどは本疾患の発作的な発熱および皮膚症状に有効であったと報告されている。

解説

【NOMID/CINCA 症候群】

NOMID/CINCA 症候群におけるカナキヌマブ（イラリス®）の投与は中枢神経・関節病変以外の全身炎症の抑制において非常に強い効果が期待でき、そのエビデンスも高いと考えられる。長期的な経過で発症する AA アミロイドーシスについての文献的エビデンスはないが、一般的に AA アミロイドーシスは慢性炎症を背景にして発症することから、抗 IL-1 療法がこの重篤な合併症の予防につながることも期待できる。

抗 IL-1 療法に伴う感染症の悪化のリスクが懸念されるが、NOMID/CINCA 症候群では他に代替治療がなく、無治療では深刻な成長発達障害、臓器障害、QOL の低下をもたらす。これらのことからカナキヌマブ（イラリス®）は本疾患の治療として第１選択薬として強く推奨される。

【マックルウェルズ症候群（MWS)】

マックルウェルズ症候群（MWS）おけるカナキヌマブ（イラリス®）の投与は全身炎症の抑制において非常に強い効果が期待でき、そのエビデンスも高いと考えられる。長期的な経過で発症する AA アミロイドーシスについての文献的エビデンスはないが、一般的に AA アミロイドーシスは慢性炎症を背景にして発症することから、抗 IL-1 療法がこの重篤な合併症の予防につながることも期待できる。

抗 IL-1 療法に伴う感染症の合併および悪化のリスクは懸念されるが、マックルウェルズ症候群（MWS）では NOMID/CINCA 症候群と同様に他に代替治療がなく、無治療では成長発達障害、難聴の進行、そして生命予後に関わる AA アミロイドーシスの合併により QOL の低下をもたらす。これらのことからカナキヌマブ（イラリス®）は本疾患の治療として第１選択薬として強く推奨される。

【家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS)】

家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）に対するカナキヌマブ（イラリス®）は、発作的な発熱および皮膚症状への有効性が期待されるが、オープンラベル試験のみでそのエビデンスレベルは低い。また発作性の発熱および皮膚症状により学業・社会生活への支障を来たし、QOL がある程度低下する懸念はあるが、長期的な臓器障害の発症リスクは低い。さらに発作時の発熱および皮膚症状についてはステロイドの発作時投与が代替治療となりうる。カナ

キヌマブ（イラリス®）は感染症の悪化のリスクがあり、さら長期的安全性は十分確立していない。以上の根拠から本疾患の第一選択とは言えず、症状が強くマックルウェルズ症候群（MWS）との区別が困難な症例や、AA アミロイドーシスの発症のリスクがある症例に限定した上で使用を考慮する。

②副腎皮質ステロイド全身投与

推奨

CAPS における副腎皮質ステロイド全身投与は維持療法としては推奨されず、一時的症状悪化時に限定して対症療法として用いるべきである。

根拠の確かさ　C

背景

抗 IL-1 療法の導入前までは IL-1 過剰産生に対し、効果的な治療薬は少なく、炎症抑制を目的に副腎皮質ステロイド全身投与が行われていた。その後、抗 IL-1 療法が導入されることにより、副腎皮質ステロイドの使用は減少した。しかし重症の NOMID/CINCA 症候群の症状悪化時や、抗 IL-1 療法が用いられない軽症の家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）の発作的な発熱および皮膚症状には副腎皮質ステロイドの短期的な使用が行われている。

科学的根拠

CAPS における副腎皮質ステロイドのエビデンスとして対象比較研究は存在せず、症例シリーズ報告や後方視的観察研究が中心であり、一定の効果は見られるも不十分との報告がほとんどである。

解説

本疾患は炎症に伴う症状が強く、また炎症が長期に及ぶことにより成長への悪影響、社会生活への不適応、さらには不可逆的な臓器障害への進展、の恐れがある。これらに伴う患者の QOL の低下は著しいものであり、炎症を抑制する治療が望まれる。抗 IL-1 療法の導入により、重症の NOMID/CINCA 症候群においても炎症十分に抑制可能となった。このため CAPS における副腎皮質ステロイド全身投与は維持療法としては推奨されない。ただし、重症の NOMID/CINCA 症候群の症状悪化時や、抗 IL-1 療法が用いられない軽症の家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）の発作的な発熱および皮膚症状に対しては、炎症悪化時に限定して追加治療が必要なことがある。また、抗 IL-1 薬として本邦で使用されているカナキヌマブ（イラリス®）は確定診断されないと保険適応として使用できないことから、確定診断前は代替治療が必要である。このような炎症悪化時や確定診断前に限定して、対症療法として副腎皮質ステロイド全身投与は考慮される。

第１章　疾患の解説
ブラウ症候群

疾患背景

ブラウ症候群は，NOD2 遺伝子の変異により常染色体優性遺伝形式にて発症する全身性肉芽腫性疾患である。典型例では NOD2 遺伝子の exon 3（NOD 領域）に変異を認め，その変異は in vitro の強制発現系では NF-κB の自発的な転写亢進を導く機能亢進変異である。皮膚症状・関節症状・眼症状を 3 主徴とし，多くの症例では，症状はこの順に出現し，3 主徴全てが出揃うには時間がかかる。罹患部位の組織学的検査では肉芽腫（非乾酪性，類上皮細胞性）を認める。なお，家族歴のない個発例は，若年発症サルコイドーシス（early-onset sarcoidosis）と呼ばれてきたが，今日ではブラウ症候群と若年発症サルコイドーシスは同一疾患であると認識されており，本ガイドラインでもブラウ症候群の名称を用いる。

原因・病態

NOD2 遺伝子の変異によって NF-κB の自発的な転写亢進による炎症機転が推測されているが，詳細な機序については解明されていない。

臨床像

3 主徴として，皮膚症状，関節症状，眼症状を認め，多くの場合，この順に出現する。通常，5 歳未満で発症する症例が大部分をしめる。

皮膚症状としては，充実性丘疹で，痒みなどの自覚症状が乏しい。時に，潮紅し，あるいは乾燥する。また結節性紅斑として認められる場合がある。これらの皮疹はステロイド外用に対する反応は乏しく，数か月単位で自然寛解と増悪を繰り返す。

関節症状としては，四肢末梢関節に好発する無痛性関節炎であり，特に手背，足背の嚢腫状腫脹，手指足趾のソーセージ様腫脹が特徴である。炎症の主座は腱鞘滑膜であり，早期には，他動による関節可動域の制限がなく，単純 X 線で骨破壊を認めない。進行に伴い，手指足趾 PIP 関節の屈曲拘縮を特徴とする関節変形を来す。

眼症状は通常，皮膚，関節症状の後に，遅れて出現する。全眼性のブドウ膜炎を特徴とし，虹彩後癒着，結膜炎，網膜炎，視神経萎縮を認め，進行すると，失明にいたる。

3 主徴に加え約 1 割の患者には，間歇性あるいは持続性の発熱を認める。そのほか，慢性炎症に伴う正球性貧血，大動脈炎（高安病）・動脈性高血圧・白血球破砕性血管炎などの血管障害，両側性糸球体腎炎・腎石灰化・慢性腎不全などの腎障害，中枢神経優位の神経障害が報告されている。さらに稀な合併症として，鬱血性心不全・肥大型心筋症・心膜炎などの心障害，肝脾腫，リンパ節腫脹，耳下腺腫脹・唾液腺炎，間質性肺炎・肺梗塞・肺出血などの肺障害，消化管障害などが報告されている。中でも大動脈炎や中枢神経障害を伴うものは，いずれも Blau による報告と同時期より家族例が報告され，それぞれ Rotenstein

症候群やJabs症候群と呼ばれていたこともある。その後，いずれの症候群でもブラウ症候群と同一のNOD2遺伝子の変異が同定されたが，これら稀な臨床症状と特定の遺伝子変異型との関連は見出されていない。

診断

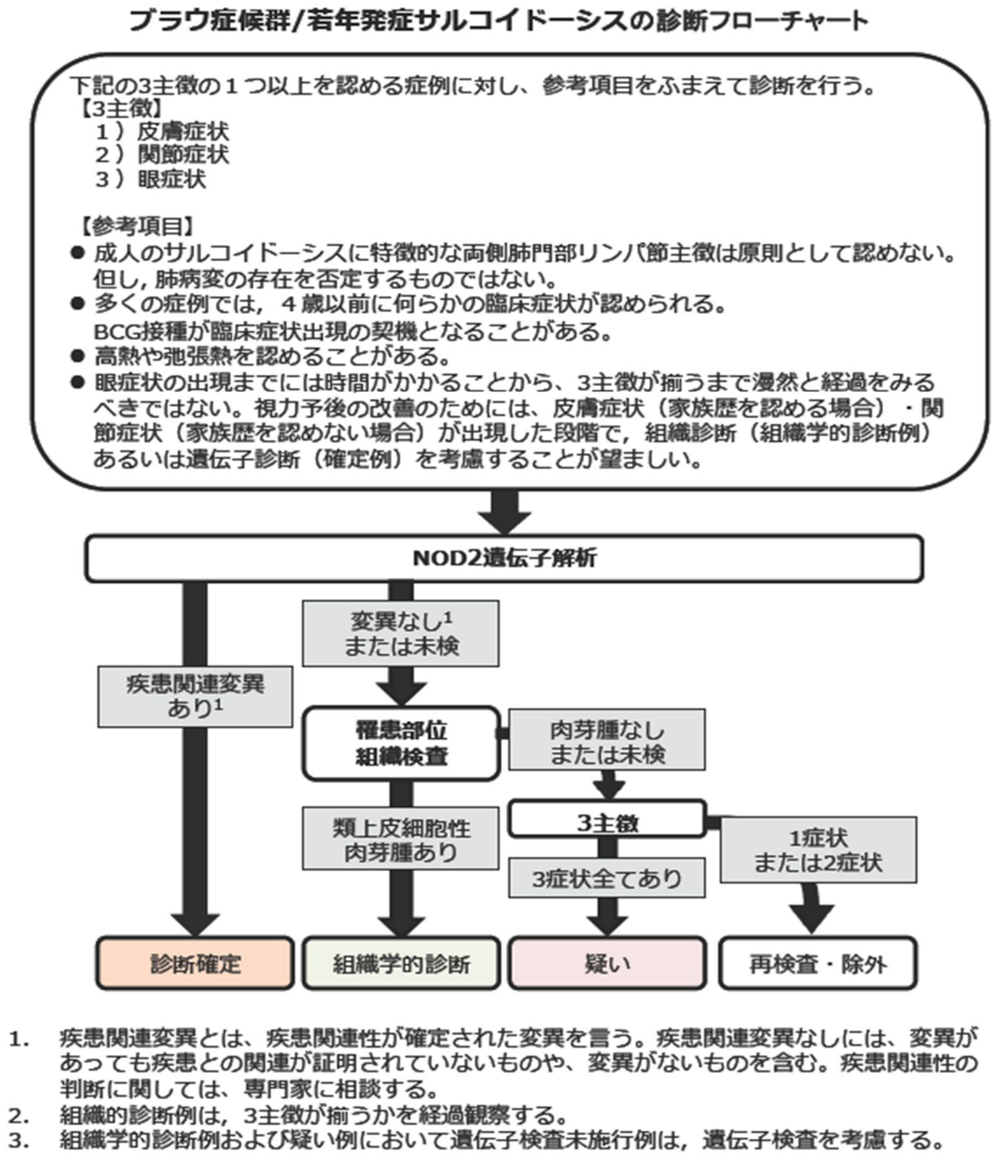
NOD2の機能獲得型変異に伴う常染色体優性遺伝疾患であり，家族歴の取得が重要である。しかし，新規発症例が存在することも知られ，家族歴を認めないことで除外することはできない。

3主徴が診断にとって重要であるが，病初期には3主徴がそろわない事に留意する。通常，5歳未満の発症である。皮膚所見では，苔癬様の紅色丘疹が集簇し，一見すると乾燥したアトピー性皮膚炎様であるが，痒みが少なく，ステロイド外用に対して反応が乏しい特徴を示す。全例ではないが，結節性紅斑の所見を示すことも留意する。関節炎では，手関節や足関節の背面に痛みの少ない嚢腫様の腫脹が特徴であり，通常RF因子陰性，CCP抗体陰性，抗核抗体陰性であり，血清因子陰性の多関節炎型となる。関節超音波による炎症の評価では，病初期においては腱鞘滑膜を中心に炎症を認める事が知られており，診断の参考となる。眼症状は，若年性特発性関節炎にみられる虹彩炎などの前部ブドウ膜炎にとどまらず，後部ブドウ膜炎を伴う全眼型である。

病変部位の病理所見では，非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とし，診断に有用である。

診断確定は遺伝子検査により，機能獲得型NOD2変異を確認することである。NOD2の機能獲得型変異は，遺伝子を強制発現させた細胞でのNF-κB転写の亢進を指標としたin vitroの検査で確認が可能である。

平成24年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班におけるBlau症候群/若年発症サルコイドーシスの診療フローチャートでは以下のような診断フローチャートが提示されている。



治療の概要

確立した治療法は現時点ではなく，症例ごとに対症的に行われているのが現状である。基本治療として，NSAIDs，副腎皮質ステロイド点眼，副腎皮質ステロイド内服が行われている。

NSAIDs は発熱，疼痛の緩和に一定の効果があるが，病態の改善にはいたらない。副腎皮質ステロイド内服は，弛張熱，ブドウ膜炎を認める症例に用いられる。眼病変の急激な悪化に対しては，大量投与が行われる場合もある。ただし，継続投与は副作用が問題となる。

追加治療として，メトトレキサート，生物学的製剤，サリドマイドが存在する。メトトレキサートは炎症の軽減に一定の効果があるとされている。生物学的製剤として，アダリムマブ，インフリキシマブの有効性の報告が存在する。ブラウ症候群に対するこれらメトトレキサートや生物学的製剤の使用法については定まったものはないが、本邦においては若年性特発性関節炎（JIA）に準じて JIA ガイドラインや、関節リウマチに準じて、関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドラインや、準じた使用が提案されている。サリドマイド（初期量 2 mg/kg/日，症状により増量）は，発熱，眼病変に対する有効性が症例報告レベルで認められている。

処方例（原則添付文書の範囲内の用法を記載）

・非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）

イブプロフェン

10～20mg/kg 分 3　食後（ただし成人上限　600mg を超えないこと）

ナプロキセン

5～10mg/kg 分 2～3　食後　（ただし成人上限　600mg を超えないこと）

＊あくまで対症療法であり、長期的な炎症抑制に対しては他の治療を選択すべきである。

・メチルプレドニゾロンパルス療法

メチルプレドニゾロン　30mg/kg（最大 1g）を 2 時間かけて点滴　1 日 1 回 3 日間。

続く 4 日間は PSL 内服または点滴を 1mg/kg/day 投与する。抗凝固療法としてヘパリン 100~150 単位/kg/日の持続点滴をパルス翌日まで併用する。炎症が制御できるまでこれを 2~3 回繰り返す

・副腎皮質ステロイド全身投与

プレドニゾロン 1 mg/kg/day を 2～3 回分けて内服により開始し、症状をみながら減量

・メトトレキサート（疾患適応外）

成人：　6～8 mg/week 経口投与で開始、副作用に注意しながら、最大

16mg/week まで増量可能

小児：　4～10 mg/m^2/week 経口投与で開始、副作用に注意しながら、増量

（ただし成人上限　16mg/week を超えないこと）

＊本剤は投与量を決定するにあたっては副作用危険因子や疾患活動性を考慮する。
使用においてはメトトレキサート製剤の添付文書を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。

・抗 TNF 療法

アダリムマブ（ぶどう膜炎に疾患適応）

15kg 以上 30kg 未満の場合　1 回 20mg　2 週間に 1 回皮下注射

30kg 以上　1 回 40mg　2 週間に 1 回皮下注射

インフリキシマブ（ぶどう膜炎に疾患適応）

1 回 3mg/kg で初回投与後、2 週、6 週、以後 8 週間隔で点滴静注

効果を見ながら増量や投与間隔の短縮（最短投与間隔４週間）を行う。

最大投与量は 8 週間隔で 1 回 10mg/kg、投与短縮した場合は 6mg/kg

予後

眼病変の進行による失明，関節病変のコントロール不良による関節拘縮により，患者 QOL の著しい低下を来すことが知られており，特に全身の炎症所見が軽度のためにむしろ治療介入が遅れた症例に病状が進んでしまっている症例が多い。遺伝性疾患であるが，同一家系内で症状の軽重が存在することも知られている。

重症度分類

未だ設定されていない。

ただし，指定難病の臨床調査個人票では，以下の項目が提示されている。
１）発熱等の全身性の炎症症状を有する
２）進行性の関節症状を有する
３）眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤，生物学的製剤の投与を要する

第 2 章　推奨

①副腎皮質ステロイドの全身投与および局所投与

推奨

・ブラウ症候群の発熱などの全身症状、眼症状の急激な進行を抑えるために，副腎皮質ステロイドの全身投与は考慮される。

根拠の確かさ　C

・ブラウ症候群の眼症状の進行を抑えるために、副腎皮質ステロイドの局所投与は推奨される。

根拠の確かさ　C

背景

ブラウ症候群にみられる関節病変や眼病変は，無治療では関節拘縮や失明に至る。また発熱を伴う全身症状は QOL を著しく損なうことから，何らかの治療介入が必要である。しかしながら，選択枝となるいずれの治療も十分なエビデンス，確実な効果がなく，また安全性が高いわけでもない。このことから，特に急性期に対する対応として，比較的抗炎症効果の高い副腎皮質ステロイド治療が期待されている。

科学的根拠

ブラウ症候群に対する副腎皮質ステロイド全身投与の効果に関する文献はすべて治療前後比較観察である。また、副腎皮質ステロイド単独ではなく、他の免疫抑制剤や生物学的製剤を併用している症例が多く含まれている。遺伝子診断にて確定された 31 例の臨床症状が集積された多国間後方視的観察研究においては，31 例中 18 例に副腎皮質ステロイド全身投与が行われており、関節炎に有効とされたのが 18 例中 2 例、眼所見に有効とされたのは 15 例中 1 例程度であった。ただし，本研究の有効判定は臨床所見の完全寛解を求めており、基準が厳しかった。他にも眼病変・関節病変への炎症抑制効果の報告は散見されており，またその効果に否定的な報告は認められない。

副腎皮質ステロイドの関節内投与に関しては，アフリカンアメリカンの 1 家系に対して治療効果を報告した症例報告がある。副腎皮質ステロイド内服（兄は 1 mg/kg/日，弟は 0.6 mg/kg/日）に加えて，トリアムシノロンアセトニドの関節注射が有効であった一方で，NSAIDs のみで治療された父親に関しては，ほぼ無効であったと報告されている。

ブラウ症候群の眼病変に対する副腎皮質ステロイド局所投与に癌病変の抑制に対し使用

した症例報告があるがその効果の詳細は記載されていない。

解説

本疾患の眼病変に対するエビデンスの高い治療法は存在しない。しかし、治療が遅れると失明にいたるため、何からかの治療介入が必要である。全身炎症を基本病態とする本疾患において炎症全般を抑制する副腎皮質ステロイド全身投与は理論的には有効性が期待できる。全身副腎皮質ステロイド治療は他の治療と比較的安全に併用でき，相加・相乗効果が期待できることから，エビデンスは低いが、急性期治療として推奨される。また発熱を伴う全身症状はQOLを著しく損なうことから､副腎皮質ステロイド全身投与は考慮される。一方，副腎皮質ステロイドの長期投与は副作用が問題となるため，漫然とした投与は控えるべきである。

眼病変に対する副腎皮質ステロイドの局所投与については文献的エビデンスはほとんどない。しかし、他の疾患に合併したぶどう膜炎に対する副腎皮質ステロイド局所療法の有効性から類推して，本疾患でも一定の効果は期待できる。また他の治療と併用しやすく，忍容性，安全性も比較的高いことから，眼病変に急性期使用として推奨される。

②ブラウ症候群に対するメトトレキサート（Methotrexate，MTX）内服

推奨

・ブラウ症候群の眼症状、関節症状の進行を抑えるために，MTX 内服は副作用が忍容される範囲で考慮される。

根拠の確かさ　C

背景

ブラウ症候群に対する治療法は確立していない。しかしながら，関節リウマチなどの慢性関節炎における MTX の有効性は強いエビデンスがあることから，本疾患の関節炎に対しても使用されている。

科学的根拠

ブラウ症候群に対する MTX の有効性は，他治療と併用する形で，関節病変を対象として検討されている。遺伝子診断にて確定された 31 例の臨床症状が集積された多国間後方視的観察研究においては, 16 例中 6 例が関節炎に MTX が有効であったと報告されている。一方, 眼症状に対しては，MTX が投与された 12 例中 1 例で有効であったと報告されている。

解説

MTX は，継続性にすぐれた薬剤であり，関節リウマチをはじめとした膠原病や膠原病類縁疾患においては，長期連用時の副腎皮質ステロイド内服量を減らしてその副作用発現を軽減させることに成功している。ブラウ症候群においても，服用法や副作用などに注意して使用することが重要と思われる。ただし，MTX の効果は関節リウマチでも患者により効果の差が存在することから，本疾患においても漫然と投与せず，関節超音波などにより治療効果を評価した上で，有効例を選んだ上で使用することが望ましい。

③ブラウ症候群に対する抗 TNFα 製剤

> **推奨**
>
> 抗 TNFα 製剤は関節症状、眼症状に対し使用が考慮される。また先行する関節症状の治療により、眼症状の出現を抑制する可能性がある。
>
> 根拠の確かさ　C

背景

ブラウ症候群に対する治療法は確立していない。しかしながら，関節リウマチなどの慢性関節炎やぶどう膜炎において抗 TNFα 療法の有効性は強いエビデンスがあることから，ブラウ症候群の関節炎に対しても抗 TNFα 療法は一定の効果がある可能性がある。

また，ブラウ症候群に認められる３主徴のうち眼症状は，最も遅れて出現することから，先行する関節症状の炎症制御を指標として治療介入を行うことで，眼症状の出現を予防できる可能性がある。

科学的根拠

遺伝子診断にて確定された 31 例の臨床症状が集積された多国間後方視的観察研究においては，15 例の関節炎に対して抗 TNFα 製剤（アダリムマブ 11 例，インフリキシマブ 4 例）が投与され，5 例（アダリムマブ 3 例，インフリキシマブ 2 例）が有効であったと報告されている。眼病変に対しては，15 例に抗 TNFα 製剤（アダリムマブ 11 例，インフリキシマブ 4 例）が投与され，2 例（アダリムマブ１例，インフリキシマブ１例）が有効であった。

国内の遺伝子診断にて確定された 10 例に対して関節炎の病勢把握における関節超音波検査の有用性を検証した報告では，MTX 内服に加えて抗 TNFα 製剤（インフリキシマブ 3 例，エタネルセプト１例）が投与された４例では，いずれも関節超音波所見が軽度であったと報告されている。また，関節超音波検査の結果，炎症所見を認めた 2 例に対して，新たに抗 TNFα 製剤（１例はインフリキシマブ単独，１例はインフリキシマブに MTX を併用）が開始され，治療前後における関節超音波所見を比較したところ，改善がみられた。

R334W 変異をもつ一卵性双生児に対する抗 TNFα 療法の効果を検証した症例報告では，プレドニゾロンと MTX 内服に加えてインフリキシマブ（5 mg/kg，６週間隔）が追加され，眼症状のコントロールが可能となったと評価されている。

解説

ブラウ症候群の関節症状はその病初期においては，関節滑膜を主に侵す関節リウマチとは異なり，腱鞘滑膜を主な病変とする点で病態が異なることに留意する必要がある。病期の進行とともに，炎症は関節滑膜にも及び得ること，また炎症が持続することで腱鞘滑膜

の断裂から腱鞘の脱臼が起こりボタンホール様の変形をきたすが，これを放置すると関節の拘縮に至る。抗 TNFα 療法は炎症の抑制が目的であることから，脱臼した腱鞘や，その結果として生じる関節拘縮には無効であると予想される。前述の多国間後方視的観察研究においては集積された症例の内訳は，31 例中小児例が 18 例，成人例が 13 名（中央値 16.5 歳）であり，関節所見を認めた 30 例中，81%に関節可動域の制限を認め，53%に関節変形があり，CHAQ もしくは HAQ による ADL 評価では，17%が中程度，11%の症例では重度障害と評価されている。関節症状に対する改善効果の評価に際しては，こういった進行例に対する評価を含んでいることを考慮する必要があろう。

事実，ブラウ症候群の関節病変の病勢把握に際しての関節超音波検査の有用性を報告した検証では，臨床所見よりも鋭敏に炎症の存在を評価できる関節超音波を用いることで，新たに抗 TNFα 製剤による治療介入を行った２例（１例はインフリキシマブ単独，１例はインフリキシマブに MTX を併用）において，炎症の改善が報告されている。このことは，関節可動域の制限や関節変形をきたす前に治療介入を開始することの重要性を物語っていると思われる。

一方，関節症状を呈した一卵性双生児に対する抗 TNFα 療法の効果を検証した症例報告では，プレドニゾロンと MTX 内服を併用する形であるが，インフリキシマブにより眼症状のコントロールが可能となったと評価されている点を特筆すべきである。ブラウ症候群における眼症状は，関節症状に引き続く形で発症することから，関節超音波などにより関節の炎症所見を確認した時点で治療介入を行うことで，それに引き続く眼病変の発症を予防する効果が期待できるかもしれない。

第１章　疾患の解説

TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS：TNF receptor-associated periodic syndrome）

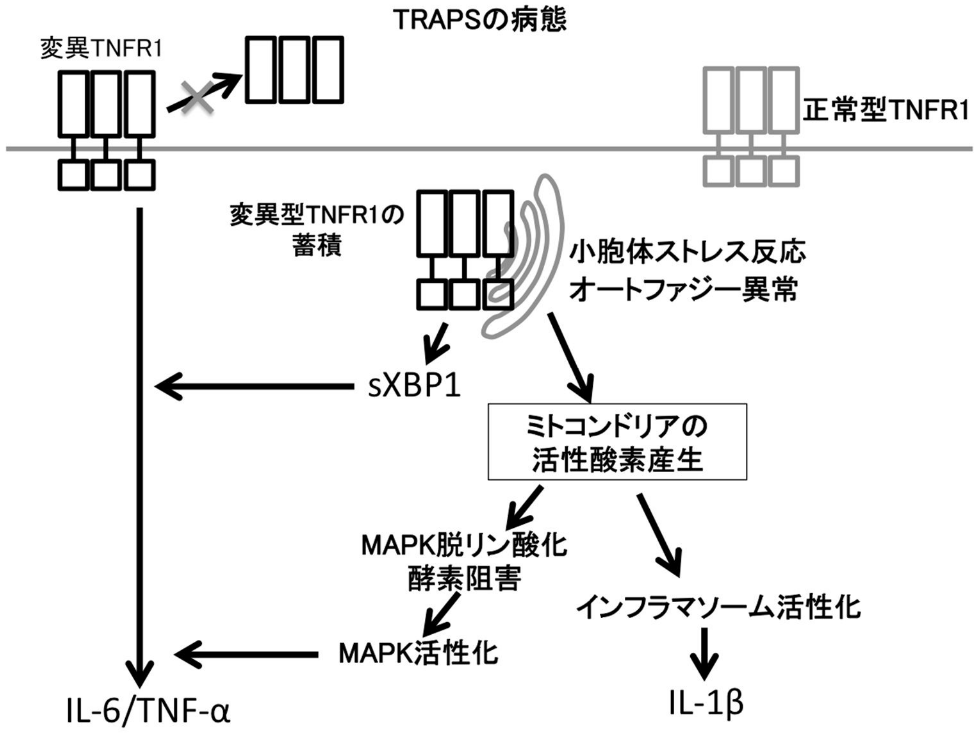
疾患背景

TRAPSは1型TNF受容体（TNFR1）をコードする*TNFRSF1A*の遺伝子変異により発症する自己炎症性疾患である。常染色体優性遺伝形式をとり、発熱・筋痛・関節痛・皮疹・眼窩周囲浮腫・結膜炎・漿膜炎などの炎症発作が認める。発熱期間は3日から数週間に及ぶ比較的長期間の発作を特徴とする。100万出生に1人程度の発症と推定されており、本邦では30数家系以上の存在が知られている。

病因・病態

TRAPSは、1型TNF受容体（TNFR1）の遺伝的異常により発症する。TNFR1は細胞外領域に4つのCRD（Cysteine-rich domain）を有し、細胞内領域にDD（Death domain）を有する。遺伝子変異は、CDR1とCDR2をコードするエキソン2, 3, 4に集中し、特に蛋白の形状保持に重要なS-S結合に関与するシステイン残基の変異が多い。主に単一塩基ミスセンス変異による単一アミノ酸置換であり、様々な人種より100異常の変異が報告されている

近年､TRAPSの発症機序については未解明な部分も残るが徐々に解明されつつある(図)。当初は変異TNFR1が細胞表面にとどまりTNFからの反応が持続するため過剰炎症が惹起されると考えられていた。最近では、変異TNFR1のmisfolding（折りたたみ不良）が重要であると考えられている｡小胞体内の品質管理機構により変異TNFR1は小胞体内に停滞し、このストレスによってミトコンドリアからの活性酸素種（reactive oxygen species, ROS）産生が亢進する。結果的に細胞内のMAPK（Mitogen-activated protein kinase）脱リン酸化酵素が阻害され､MAPKが活性化状態となる｡又､小胞体ストレスはsXBP1(Spliced X-box Binding Protein 1）などの発現を増強させ、ROS依存性にTLR（Toll-like receptor）刺激による炎症性サイトカインの産生を増強する。以上の機序により、弱いTLR刺激に対しても炎症性サイトカイン（IL-1ß，IL-6，TNFなど）産生が誘導される。産生されたTNFは正常対立遺伝子由来のTNFR1受容体に作用して過剰な炎症を引き起こすこととなる。



臨床像

TRAPSは機会発熱発作を認めるものの、間欠期に炎症所見が軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、炎症が遷延し患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらす重症例もある。発熱・関節痛・皮疹・胸痛・腹痛・筋痛・眼窩周囲浮腫・結膜炎などの炎症発作が認められ、幼児期に発症する例が多く発症年齢の中央値は3歳であるが、60歳を超えて発症する例もある。発作期間は平均2週間、発作周期は平均5週間であるが、同一症例においても一定しているわけではない。種々のストレスが発作の誘因となり、また、発作間欠期がなく炎症が持続する症例も存在する。

38℃を超える発熱はほぼ全症例に認められる。眼症状としては眼窩周囲浮腫・結膜炎を片側、或は両側性に認める。筋膜炎による筋痛においては、局所性の痛みが発作の経過中に末梢に向かって移動することが特徴である。筋肉痛の部位に一致して移動する紅斑が特徴的であり、蕁麻疹や蛇行性紅斑も認められる。関節痛は好発症状であり、単～少関節炎を伴う場合がある。腹痛や胸痛の原因は漿膜炎である。長期的な合併症として AA アミロイドーシスが重要である。

本邦の TRAPS 51 症例をまとめた報告における各症状の頻度は以下の通りである。発熱：100%、腹痛：36.4%、筋痛：43.2%、皮疹：54.5%、結膜炎：18.2%、眼窩周囲浮腫：9.1%、胸痛：13.6%、関節痛：59.1%、頭痛：22.7%、アミロイドーシス：0%。

本邦の TRAPS 患者は欧米と比較して、腹痛・筋痛・アミロイドーシスが少ないという特徴がある。

診断

１）診断基準

本邦では平成 24-25 年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班における TRAPS 診療フローチャートにおいて診断手順が提示されている。

【TRAPS診断の手順】

ｉ）以下のA)ないしB)を満たす症例をTRAPS疑い例とし*TNFRSF1A*遺伝子解析を施行する。

A)≪必須条件≫のいずれかを満たし、且つ≪補助項目≫の2つ以上を有する。

≪必須条件≫　6か月以上反復する以下のいずれかの炎症徴候が存在する（いくつかの症状が同時に見られることが一般的）

(1) 発熱　(2) 腹痛　(3) 筋痛（移動性）(4) 皮疹（筋痛を伴う紅斑様皮疹）

(5) 結膜炎・眼窩周囲浮腫　(6) 胸痛　(7) 関節痛，あるいは単関節滑膜炎

≪補助項目≫

(1) 家族歴あり

(2) 20歳未満の発症

(3) 症状が平均5日以上持続（症状は変化する）

B)全身型若年性特発性関節炎または成人スティル病として治療されているが、持続する関節炎がなく、かつ再燃を繰り返す。

ⅱ）*TNFRSF1A*遺伝子解析

*TNFRSF1A*遺伝子解析の結果、疾患関連変異を認める症例をTRAPSと診断する。
疾患関連性の不明な変異を有する症例に関しては他疾患が十分に除外されればTRAPSと診断する。変異が認められない症例、或は疾患関連がない変異のみを有する症例は

TRAPSとは診断できない。（疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。疾患関連性の判断に関しては専門家に相談する。）

２）鑑別診断

感染症と腫瘍性疾患の除外、その上で下記の自己炎症性疾患との鑑別が必要である。

①全身型若年性特発性関節炎・成人型スティル病
②クリオピリン関連周期熱症候群（Cryopyrin-associated periodic syndrome：CAPS）
③メバロン酸キナーゼ欠損症（Mevalonatekinase deficiency：MKD）
④家族性地中感熱
⑤PFAPA症候群（periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome

治療の概要

　症例ごとに症状の幅が広いため、症状に応じた薬物治療を開始する必要がある。順調な発育・発達と発作時のQOLが保たれること、後遺症を残さないことを目標に治療薬を調整する。

①発作時間欠的 NSAIDs 投与・間欠的副腎皮質ステロイド全身投与

　軽症例では発作時に NSAIDs と副腎皮質ステロイドの間欠的投与を行う。副腎皮質ステロイドは発作早期に PSL：1 mg/kg の朝 1 回内服により開始し、症状をみながら減量して 7-10 日間で終了する方法が提示されているが、症例毎の検討が必要である。

②持続的副腎皮質ステロイド全身投与

　発作頻回例・炎症持続例に対し副腎皮質ステロイド全身持続投与を行う。症状の緩和や慢性炎症によるアミロイドーシスの予防としての効果が期待されているが、長期投与による副作用が問題となる。

③生物学的製剤

　頻回の発熱発作のため副腎皮質ステロイドの減量・中止が困難な症例に対して生物学的製剤が用いられる。

≪抗 IL-1 療法≫

カナキヌマブ、アナキンラにより発作が抑制されると報告されている。

カナキヌマブ（イラリス®）は本邦において2016年12月に疾患適応となった。頻回発作もしくは慢性炎症を認め、NSAIDs や副腎皮質ステロイド投与のみでは炎症が十分抑制できない症例での効果が期待される。アナキンラは本邦で国内未承認薬であり、また毎日の皮下注射が必要なことや、注射部位反応が強くでる、などの問題がある。

≪抗 TNF 療法≫

エタネルセプトにより副腎皮質ステロイドの減量・離脱に有効であると報告されているが、二次無効が問題となる。インフリキシマブは TRAPS の増悪を引き起こすといわれており、使用されてない。

≪抗 IL-6 療法≫

エタネルセプト及びアナキンラの抵抗例でトシリズマブが有効であった症例報告がある。

処方例（原則添付文書の範囲内の用法を記載）

・非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）

イブプロフェン

10～20㎎/kg 分3　食後（ただし成人上限　600㎎を超えないこと）

ナプロキセン

5～10㎎/kg 分2～3　食後　（ただし成人上限　600㎎を超えないこと）

＊あくまで対症療法であり、長期的な炎症抑制に対しては他の治療を選択すべきである。

・発熱発作時間欠的副腎皮質ステロイド投与

プレドニゾロン 1 mg/kg/day　朝1回内服により開始し、症状をみながら減量中止

・副腎皮質ステロイド持続投与

プレドニゾロンを朝1回内服、投与量は症状をみながら調節

＊長期投与な炎症抑制が必要な場合は抗 IL-1 療法の導入を検討すること

・抗 IL-1 療法

カナキヌマブ
体重 40kg 以上　1 回　150mg 4 週間ごとに皮下注射　（1 回 300mg まで増量可能）
体重 40kg 以下　1 回　2mg/kg　4 週間ごとに皮下注射（1 回　4mg/kg まで増量可能）

＊投与量・投与間隔は患者の症状・炎症所見に応じて適宜調製する

＊カナキヌマブは、本剤およびクリオピリン関連周期性症候群、家族性地中海熱、TNF 関連周期性症候群又はメバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群、メバロン酸尿症）について十分な知識を持つ医師が使用すること

・抗 TNF 療法
エタネルセプト（疾患適応外）
小児　0.2〜0.4mg/kg を 1 日 1 回　週に 2 回皮下注射
（ただし成人上限　25mg を超えないこと）
成人　10〜25mg　を 1 日 1 回　週に 2 回皮下注射、または
25〜50mg　を 1 日 1 回　週に 1 回皮下注射

予後

予後に関しては不明な点も多いが、経過とともに軽症化する症例が存在する一方で、増悪する症例も存在する。この違いは遺伝子変異によってある程度規定されると報告されている。

長期的には副腎皮質ステロイド使用による副作用とアミロイドーシスの合併が問題となっていたが、生物学的製剤の使用による改善が期待される。本症の生命予後を規定するのは血清アミロイド A の組織沈着による AA アミロイドーシスである。全体でみると約 15%の患者に認められるが、アミロイド沈着は腎臓に最も起こりやすく、肝臓・副腎・甲状腺・皮膚・腸・胆嚢・脾臓などにも認められる。腎臓への沈着がみられる患者の多くはネフローゼ症候群を呈し、最終的には腎不全にいたる。アミロイドーシスの合併がなければ、生命予後は良好である。本邦の TRAPS51 症例の報告では調査時点でアミロイドーシスを合併する症例は存在しないため、本邦におけるアミロイドーシスの合併は低いと考えられる。

重症度分類

NSAIDsの頓用のみでコントロール可能な軽症例から、高用量の副腎皮質ステロイドを用いても発作のコントロールが不充分で生物学的製剤の使用が必要となる重症例まで存在する。
TRAPSの標準的な重症度分類は存在しないが、平成28年時点では厚生労働省の指定難病の重症度分類おいて以下の分類が用いられている。
軽症例：NSAIDsや副腎皮質ステロイドの発作時間歇投与により発熱発作に対処可能であり、生物学的製剤の投与を必要としない症例。
重症例：頻回の発熱発作のため副腎皮質ステロイドの減量・中止が困難であり、生物学的製剤の投与を要する症例。

社会保障

小児慢性特定疾患、指定難病(108)に選定された。

本疾患の関連資料・リンク

専門医診療機関・コンサルト先の情報源として自己炎症性疾患のサイト（http://aid.kazusa.or.jp/2013/）が存在する。稀少疾患であり診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。自己炎症性疾患関連遺伝子変異データベースとしてInfevers（http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/）が有用である。

第2章　推奨

①　副腎皮質ステロイド全身投与

推奨

発熱発作時の炎症を抑制するために、間欠的副腎皮質ステロイド投与は推奨される

根拠の確かさ　C

発熱頻回例および炎症持続例に対し、副腎皮質ステロイド持続全身投与は推奨される。ただし副作用が問題となる場合は、生物学的製剤などの導入を考慮すべきである。

根拠の確かさ　C

背景

TRAPSは機会発熱発作を認めるものの、間欠期に炎症所見が軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、炎症が遷延し患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらす重症例もある。さらに無治療でも発熱発作がまれである症例から、頻回の発熱発作のために副腎皮質ステロイド持続投与などの治療が必要な症例まで、その臨床像は幅広い。このため重症度に応じた治療介入を選択する必要がある。

科学的根拠

TRAPSにおける副腎皮質ステロイド治療に前方視的研究はない。後方視的研究の中で、ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース（Eurofever）をもとにした文献ではTRAPS患者113人中88人に副腎皮質ステロイドが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に43人、40人、5人であった。他は症例報告、症例シリーズのみであり、エビデンスは少ない。

解説

エビデンスは乏しいが、大多数のTRAPS患者では発熱発作時における副腎皮質ステロイドの間欠的投与（投与例：PSL：1 mg/kgの朝1回内服により開始し、症状をみながら減量し

て7-10日間で終了）によって炎症の頓挫が得られている。このため、発熱発作時に間欠的副腎皮質ステロイド投与は推奨される。

副腎皮質ステロイド持続全身投与に関しては発熱発作が頻回であるか間欠期の炎症持続するため、生活の質の低下、成長発達障害、アミロイドーシス発症のリスク、などがある症例には副腎皮質ステロイド持続投与が考慮される。この場合は副作用が忍容可能な投与量であれば副腎皮質ステロイド持続投与は推奨される。しかし副腎皮質ステロイド抵抗例で中等量を長期間必要となる場合などは副作用が問題となる。このような症例に対しては漫然と副腎皮質ステロイドに依存せず、抗TNF製剤や抗IL-1製剤などの生物学的製剤の導入を考慮すべきである。なお、2014年からTRAPSに対するカナキヌマブの国際共同治験が行われ、本邦において2016年12月に疾患適応となった。これにより、今後TRAPSに対する副腎皮質ステロイドの位置づけも変化していく可能性がある。

② カナキヌマブ

推奨

カナキヌマブは頻回発作もしくは慢性炎症を伴う症例で、副腎皮質ステロイド投与では十分炎症が抑制できない症例に限定し、推奨される。

根拠の確かさB

背景

TRAPSは機会発熱発作を認めるものの、間欠期に炎症所見が軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、炎症が遷延し患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらす重症例もある。さらに無治療でも発熱発作がまれである症例から、頻回の発熱発作のために副腎皮質ステロイド持続投与などの治療が必要な症例まで、その臨床像は幅広い。このため重症度に応じた治療介入を選択する必要がある。

かつてTRAPSに対する治療薬としては特異的なものはなく、NSAIDsや副腎皮質ステロイド全身投与などの治療に依存していたが、治療抵抗例では副腎皮質ステロイドの投与量が多くなり、副作用が問題となっていた。生物学的製剤の中では当初エタネルセプトの有効性が報告されてきたが、長期の観察において２次無効症例の報告が増加している。近年になり、TRAPSと同じ狭義の自己炎症性疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群ではその病態がNLRP3インフラマソームの過剰活性化に伴うIL-1の過剰産生であることが判明し、抗IL-1療法の導入により劇的にその生活の質、予後の改善が認められた。TRAPSの全身炎症を呈する詳細な病態は明らかではないが、抗IL-1療法の有効性が報告されている。本邦においては抗IL-1βモノクローナル抗体であるカナキヌマブ（商品名：イラリス）が治療薬として承認された。TRAPSにおいても抗IL-1療法が導入可能となり、その有効性が期待されている。

科学的根拠

TRAPSにおける抗IL-1療法については現在のところ対照比較研究はなく、治療前後比較研究に限定されている。副腎皮質ステロイド抵抗例やエタネルセプト不応例においても、アナキンラまたはカナキヌマブによる抗IL-1療法の有効性が報告されている。

アナキンラは1報の前方視的研究と数報の後方視的研究、症例報告がある。主に副腎皮質ステロイドやエタネルセプトで病勢コントロールが困難な症例を対象としている。前述の前方視的研究では、TRAPS患者5人に対してアナキンラ1.5mg/kg/日を投与したところ、全例において発作が抑制され、炎症反応が正常化し、さらに副腎皮質ステロイドが減量もしくは中止されている。また注射部位反応以外には、重篤な有害事象は認められなかった。

後方視的研究は、ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース（Eurofever）をもとにした文献であり、TRAPS患者113人中33人にアナキンラが使用されており、その効果は完全寛解、部分寛解、不応の順に26人、5人、2人であった。一部の患者において感染、アレルギー、注射部位反応が認められた。

一方、カナキヌマブにおいては１つのケースシリーズが報告されている。治療プロトコールは4ヶ月のカナキヌマブ治療ののち再発するまで休薬し、再発した症例に対しカナキヌマブを再導入するというものである。投与方法は4週間隔、初期量150mgで開始し300mgまで増量可、体重40kg未満の症例においては初期量2mg/kg/日で開始し4mg/kg/日まで増量可としたものであった。その結果、20例中19例において投与開始後15日目において完全寛解あるいはほぼ完全な寛解が得られており、投与後4か月においても、19例が臨床的に寛解状態であった。休薬後は平均91.5日で全例再発し、再導入でほぼ全例において寛解が得られた。その後の2年間の観察においても、効果が持続しており、重篤な副作用は認められなかった。

解説

前述の科学的根拠からアナキンラは症状の改善と炎症の軽減が得られ、さらに併用している副腎皮質ステロイドを減量または中止できることが期待できる。ただしアナキンラは本邦で未承認薬であり、また毎日の皮下注射が必要なことや、注射部位反応が強くでる、などの問題がある。

カナキヌマブについてもTRAPSに対して一定のエビデンスがあり、その有効性は高いことが期待できる。

本邦で使用可能なカナキヌマブは歴史が浅いため長期的安全性はまだ不明である。またIL-1を阻害する機序から感染症のリスクが増加する可能性がある。このためカナキヌマブは、頻回発作もしくは慢性炎症を認め、NSAIDsや副腎皮質ステロイド投与のみでは炎症が十分抑制できない症例に限定して推奨される。

③　エタネルセプト

推奨

エタネルセプトは頻回発作もしくは慢性炎症を伴う症例で、副腎皮質ステロイド投与では十分炎症が抑制できない症例に限定し、考慮される。

根拠の確かさC

背景

TRAPSは機会発熱発作を認めるものの、間欠期に炎症所見が軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、炎症が遷延し患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらす重症例もある。さらに無治療でも発熱発作がまれである症例から、頻回の発熱発作のために副腎皮質ステロイド持続投与などの治療が必要な症例まで、その臨床像は幅広い。このため重症度に応じた治療介入を選択する必要がある。

かつてTRAPSに対する治療薬としては特異的なものはなく、NSAIDsや副腎皮質ステロイド全身投与などによる治療に依存していた。近年になり、抗TNF療法がTRAPSに対して使用され、その効果について報告されるようになった。特に抗TNF療法のうちエタネルセプトの有効性が報告されており、インフリキシマブ、アダリムマブでは逆に症状の増悪をもたらすとされている。

科学的根拠

TRAPSにおけるエタネルセプト治療の文献は2報の前方視的研究と数報の後方視的研究があり、その他は症例報告、症例シリーズ報告のみである。１つの前方視的研究においては7人のTRAPS患者（C33Y　5人、R92Q 2人）のうち、浸透率の高いC33Y変異をもつ患者5人においては炎症反応の有意な低下を認めなかったが、症状の軽減が得られ、副腎皮質ステロイドの減量が可能となった。浸透率の低いR92Qを持つ患者2人においては炎症所見も症状についても有意な改善を認められなかった。

もう１つの前方視的研究においてエタネルセプト投与したTRAPS患者15人を長期に観察したものがある。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。治療を完遂した13人においてエタネルセプト投与中に、投与期間は休薬期間に比べて症状の改善を認めており、急性期炎症物質について有意な低下を認めた。さらに

疼痛緩和薬の使用頻度も減少した。ただし長期観察後では13人中2人のみがエタネルセプト使用を継続している。主な中止理由は、注射部位反応と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。

後方視的研究の中で、ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース（Eurofever）をもとにした文献でTRAPS患者113人中37人にエタネルセプトが使用され、その効果は完全寛解、部分寛解、不応の順に11人, 21人, 5人であった。

解説

前述した科学的根拠を考慮すると、エタネルセプトは一定の有効性が期待できるが、その効果は限定的と考えられる。本邦においては現時点ではIL-1製剤のカナキヌマブは疾患適応である一方、エタネルセプトは疾患適応外である。このため、NSAIDsや、副腎皮質ステロイド、カナキヌマブでは炎症の抑制が不十分であるか、副作用が問題となる症例に対して、治療選択肢となりうる。ただし、効果が限定的であることと、2次無効症例が多いことに留意する必要がある。

第１章　疾患の解説
メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群・メバロン酸尿症）

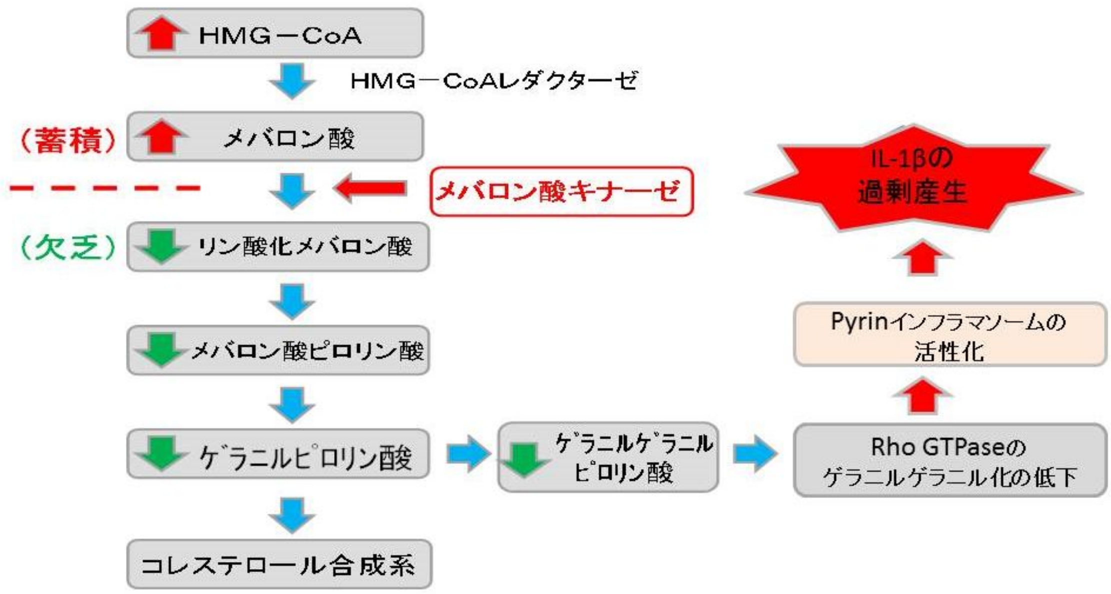
疾患背景

　メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD）はコレステロール生合成経路に関わるメバロン酸キナーゼ(MVK)の活性低下により発症する自己炎症性疾患である。疾患関連遺伝子は *MVK* 遺伝子であり、その機能低下変異により常染色体劣性遺伝形式で発症する。欧州では数百人程度の患者が認められ、本邦の推定患者数は 10-20 名程度である。欧州に比べて本邦の患者では重症例の割合が高い傾向にある。多くは乳児期早期より繰り返す発熱が認められ、皮疹、腹部症状、関節症状などを伴う。血清 IgD 値が高値となることから高 IgD 症候群と名付けられ、本邦においても保険病名、小児慢性特定疾患、および指定難病においても高 IgD 症候群という名称が用いられている。しかし血清 IgD 値が高値とならない症例もあり、また他の自己炎症性疾患においても血清 IgD 値が高値となることに注意する必要がある。さらに、出生直後から高度の全身炎症を呈し、先天奇形や精神発達遅滞などを伴う最重症型についてはメバロン酸尿症と呼ばれてきた。病態に即した疾患名が好ましいという観点から、本疾患に対しては高 IgD 症候群とメバロン酸尿症を包括してメバロン酸キナーゼ欠損症という名称が広がってきている。

原因・病態

疾患関連遺伝子は、コレステロール生合成に関わるメバロン酸キナーゼ(MK)をコードする *MVK* 遺伝子である。罹患患者では両接合体において *MVK* 遺伝子の機能低下変異が認められ、これにより転写産物であるメバロン酸キナーゼの活性が欠乏する。全身炎症を惹起する病態として、IL-1βの産生亢進が背景にあると考えられていたが、メバロン酸キナーゼの欠乏が IL-1βの産生亢進に至る機序は長らく不明であった。近年になり、その分子機構として、メバロン酸キナーゼの下流の代謝産物であるゲラニルゲラニルピロリン酸の欠乏が注目されている。ゲラニルゲラニルピロリン酸はゲラニルゲラニル化というタンパクの翻訳後修飾作用を介して自然炎症の抑制に関与している。マウスモデルを用いた研究では、ゲラニルゲラニルピロリン酸の欠乏により Pyrin インフラマソームが活性化することが示されている。Pyrin インフラマソームは Pyrin と ASC や caspase-1 の会合により形成され、その活性化は IL-1βを産生につながる。Pyrin インフラマソームの形成は間接的に Rho GTPase により抑制されているが、細菌毒素などの刺激により Rho GTPase が不活化されることで、Pyrin インフラマソームが形成される。Rho GTPase の活性の維持にはゲラニルゲラニルピロリン酸によるゲラニルゲラニルピロリン化が必要であるが、メバロン酸キナーゼ活性の欠乏では代謝産物であるゲラニルゲラニルピロリン酸が欠乏する。これにより Rho GTPase のゲラニルゲラニルピロリン化が行われず、Pyrin インフラマソームが活性化し、IL-1βが過剰産生されることが想定されている（下図)。ただし、重症例では抗 IL-1 療法のみでは完全に炎症を抑制できないことから、上記以外の炎症病態も背景にある可能性がある。

【図．メバロン酸キナーゼ活性の低下と IL-1 産生亢進】



臨床像

多くは乳児期早期に腹部症状や、関節症状、リンパ節腫脹などを伴う周期性発熱という形で発症する。発熱には、ワクチン接種や外傷などの誘因を伴うことがある。以下に主な発熱時の随伴症状を挙げる。

(ｉ)リンパ節腫脹
(ii)皮疹：丘疹や紅斑が多く、膨疹や紫斑を伴うこともある。
(iii)腹部症状：腹痛、下痢、嘔吐などが認められる。
(iv)関節症状：多くは膝関節や足関節など大関節を中心とした関節痛や関節炎である。
(ｖ)粘膜症状：口腔内アフタや直腸潰瘍など粘膜症状を認めることがある。

症例による重症度の幅が広い。高 IgD 症候群の典型例では乳児期早期から周期性発熱や腹部症状、関節症状のため、生活の質が低下し、学業や社会生活に支障を来たす。また慢性炎症や副腎皮質ステロイドによる低身長が問題となる。最重症例のメバロン酸尿症では先天奇形を合併し、新生児期から遷延性の全身性炎症と重度の成長発達障害を呈する。一方、軽症例では発熱発作を認めるものの、発作の間欠期には炎症所見を認めないか、あっても軽微であり、成長発達も正常である。合併症として、比較的軽症例でも無治療では AA アミロイド－シスによる腎不全の発症例がある。また慢性肝障害を合併することがあり、重症例では肝不全に至った症例も報告されている。さらに血球貪食症候群の病態を取る症例もある。以上のように頻度は多くないものの生命予後に関わる合併症の発症リスクがある。

診断

発症初期には感染症と区別することが困難である。腹部症状や、関節症状、リンパ節腫脹などの特徴的な随伴症状を伴わないことも多いため繰り返す発熱や、炎症所見が陰性化しない症例では、本疾患の可能性を考慮すべきである。鑑別として川崎病や悪性疾患、自己免疫疾患、周期性好中球減少症を含めた免疫不全症が重要である。自己炎症性疾患の中では家族性地中海熱や TNF 受容体関連周期熱症候群、PFAPA が類似した臨床像を呈することがあり、除外が必要である。

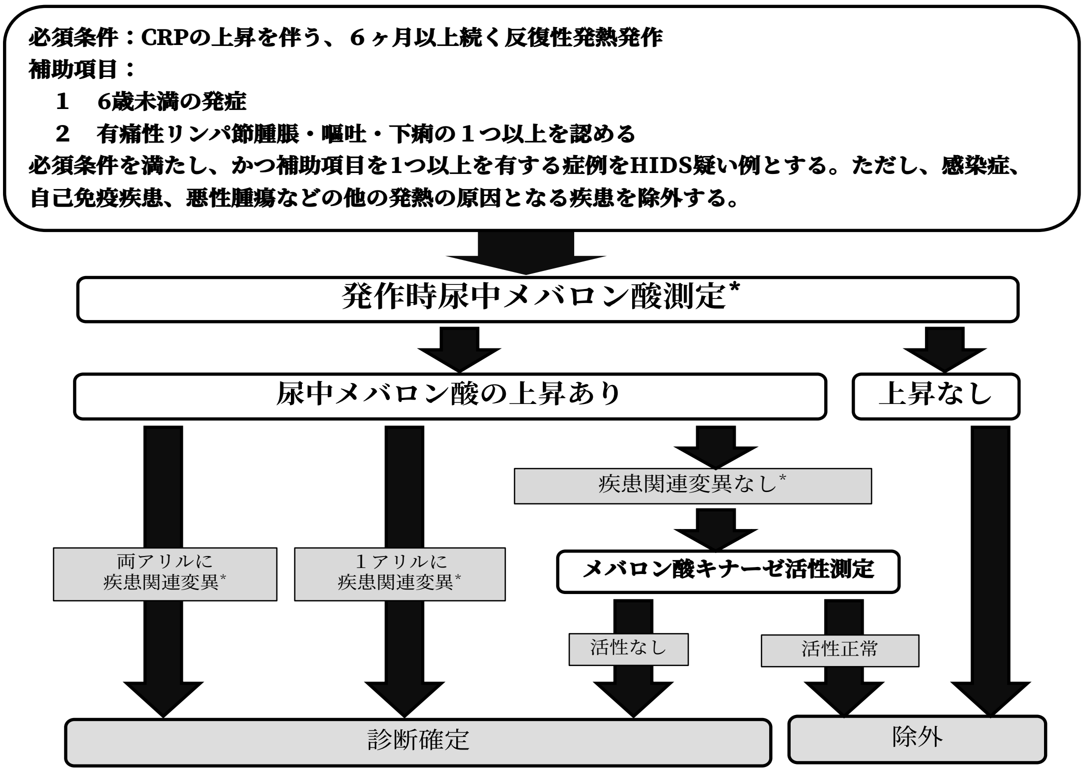
患者末梢血単核球のメバロン酸キナーゼ活性が健常コントロールの 10%未満であることを示すことが最も確かな診断法である。ただ、メバロン酸キナーゼ活性の測定は限られた研究施設しか行えないため、現状の診断法は遺伝子解析が中心である。*MVK* 遺伝子の疾患関連変異は既報告例の多くはミスセンス変異やフレームシフト変異であり、遺伝子多型が多くないことから遺伝子診断にて診断確定できることが多い。ただし疾患関連が不明な変異や広範囲の欠失などで変異が検出できない可能性もあり、この場合にはメバロン酸キナー

ゼ活性の測定が診断確定には必要となる。
　また尿中メバロン酸が発熱発作時に高値となることが本疾患に特徴的な所見である。尿中メバロン酸測定は遺伝子解析よりも迅速に結果が得られることから、診断の補助として有用である。

　以下に小児慢性特定疾患の認定に使用されている診断基準、および平成24年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班の高IgD症候群診療フローチャートにおける診断手順を記載する。

【小児慢性特定疾患認定基準】
必須条件：CRPの上昇を伴う、６か月以上続く反復性発熱発作
補助項目：
　１　6歳未満の発症
　２　有痛性リンパ節腫脹・嘔吐・下痢の１つ以上を認める
必須条件を満たし、かつ補助項目を1つ以上有する症例をMKD疑い例とする。疑い例では遺伝子検査を行い、MKDの確定診断を行う。認定基準として以下の3項目のうち、どれかに該当すること。
１）MVK遺伝子検査にて両アリルに疾患関連変異を認める。
２）MVK遺伝子検査にて片方のアリルのみに疾患関連変異を認め、発熱時尿中メバロン酸高値を示す。
３）MVK遺伝子検査にて疾患関連変異を認めないが、発熱時尿中メバロン酸高値且つ、メバロン酸キナーゼ活性が10%未満である。

平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における高 IgD 症候群診断手順



※疑わしい症例で、尿中メバロン酸が陰性の場合は複数回測定する必要性がある。

※疾患関連変異とは、疾患関連性が確定された変異を言う。「疾患関連変異なし」には、変異があっても疾患との関連が証明されていないものや、変異がないものを含む。

疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

※尿中メバロン酸の測定手順について

検体採集法：非発熱時に限らず随時尿を採取し、５ml を検尿スピッツで凍結保存する。

検体送付法：宅配便（冷凍便が望ましい）で、発泡スチロール容器に検体と共にドライアイスを詰めて、週日の午前中着指定で送付する。

発送先：福井大学医学部小児科実験室・重松陽介先生

〒910-1193　福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23（電話）0776-61-3111

検査費用：研究検体として無料で測定する。

治療の概要

臨床像が幅広いことから、症状に応じて治療を開始し、患者の成長障害・臓器障害の改善、ＱＯＬが保たれることを目標に治療を調整する。二次性アミロイドーシスのよる腎障害や、慢性肝障害、さらには血球貪食症候群など、頻度は多くないものの生命予後に関わる合併症のリスクがあるとから、注意深い長期観察が重要である。

以下に平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班において以下の治療法が提示されている。各治療のエビデンス・推奨の詳細に関しては「第 2 章　推奨」の項を参照されたい。

・非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）
　発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、発作の予防、病態の改善にはつながらない。
・発熱発作時間欠的副腎皮質ステロイド投与
　重症例を除くと、発作期間中の副腎皮質ステロイド内服により発作時症状が抑えられると報告されている。
・スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）
　疾患適応外であるが、そのメバロン酸の産生を抑制する作用から発熱発作の予防、症状緩和に期待されている。しかし症例によってはかえってゲラニルゲラニルピロリン酸欠乏を促進し、症状を悪化させる可能性もある。
・副腎皮質ステロイド持続投与
　慢性炎症を呈する症例に用いられているが、長期投与に伴う合併症が問題となる。
・生物学的製剤

抗 IL-1β抗体のカナキヌマブ（イラリス®）が保険適応となっている。その他、国内では未認可または保険適応外であるが、下記の生物学的製剤について複数の使用報告がなされている。

抗 IL-1β 療法：アナキンラの使用報告がある。
　　　　　　　多くの報告例で有効性が確認されている

抗 TNF-α 療法：エタネルセプトの使用報告があるが、抗 IL-1β 療法に
　　　　　　　比べて報告例は少ないが、有効例が確認されている。

・造血幹細胞移植

最重症型のメバロン酸尿症で施行された症例報告があり、全身炎症に対しては根治的な効果がみられたと報告されている。

処方例（原則添付文書の範囲内の用法を記載）

・非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）

イブプロフェン

10～20mg/kg 分 3　食後（ただし成人上限　600mg を超えないこと）

ナプロキセン

5～10mg/kg 分 2～3　食後　（ただし成人上限　600mg を超えないこと）

＊あくまで対症療法であり、長期的な炎症抑制に対しては他の治療を選択すべきである。

・発熱発作時間欠的副腎皮質ステロイド投与

プレドニゾロン 0.5-1 mg/kg/day　朝 1 回内服により開始し、症状をみながら減量中止

・スタチン（疾患適応外）

シンバスタチン（疾患適応外） 0.5-2 mg/kg/day 分 1

（ただし成人上限　20mg を超えないこと）

・副腎皮質ステロイド持続投与

プレドニゾロンを朝 1 回内服、投与量は症状をみながら調節

＊長期投与な炎症抑制が必要な場合は抗 IL-1 療法の導入を検討すること

・抗 IL-1 療法

カナキブマブ

体重 40kg 以上　1 回　150mg 4 週間ごとに皮下注射　（1 回 450mg まで増量可能）

体重 40kg 以下　1 回　2mg/kg　4 週間ごとに皮下注射（1 回　6mg/kg まで増量可能）

＊投与量・投与間隔は患者の症状・炎症所見に応じて適宜調製する

＊カナキヌマブは、本剤およびクリオピリン関連周期性症候群、家族性地中海熱、TNF 関連周期性症候群又はメバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群、メバロン酸尿症）について十分な知識を持つ医師が使用すること

予後

比較的患者数の多い欧州からの報告では、軽症例では年齢とともに発熱発作回数が減少し、寛解することもあるとされている。一方、最重症のメバロン酸尿症患者では全身性炎症反応症候群で 40%は乳児期に死亡する。全身性のアミロイドーシスは 3%程度に認められ、また 6%に筋血管脂肪腫を認める。

また本疾患では免疫抑制剤の未使用下においても肺炎・髄膜炎・敗血症等の重症感染症を 20%以上の患者に認めることから、免疫能の低下があることも示唆されている。ただし、重症感染症による死亡例は稀である。乳児期からの発熱発作によって学習の遅れが約半数の患者で見られ、20%程度が高等教育を修了出来ていない。また、26.4%の患者が成人後も職に就くことができず、社会生活に支障を来たしているとの報告がなされている。

重症度分類

平成 29 年 2 月時点において、本邦における難病センター医療費助成基準において以下の重症度分類が呈示されている。

下記の（1）、（2）、（3）のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（1）発熱発作頻回例
当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0°C以上の発熱を発熱発作とする。
その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。
発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は１連の発作と考える。
上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

（2）炎症持続例
当該疾病が原因となり、少なくとも 2 ヶ月に 1 回施行した血液検査において CRP 1 mg/dl 以上、または血清アミロイドが 10 μg/ml 以上の炎症反応陽性を常に認める。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

(３)合併症併発例
以下の合併症を併発した症例については重症とし、助成対象とする。
①活動性関節炎合併例
当該疾病が原因となり、１カ所以上の関節の腫脹、圧痛を認め、関節エコーまたは MRI において関節滑膜の炎症所見を認める例
②関節拘縮合併例

当該疾病が原因となり、１カ所以上の関節の拘縮を認め、身の回り以外の日常生活動作の制限を認める例
③アミロイドーシス合併例
当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

社会保障

高 IgD 症候群の疾患名で小児慢性特定疾患、指定難病(267)に選定されている。

本疾患の関連資料・リンク

専門医診療機関・コンサルト先の情報源として自己炎症性疾患のサイト（http://aid.kazusa.or.jp/2013/）が存在する。稀少疾患であり診断・治療にあたっては専門医にコンサルトすることが望ましい。自己炎症性疾患関連遺伝子変異データベースとして Infevers（http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/）が有用である。

第２章　推奨

メバロン酸キナーゼ欠損症の治療として本項では文献評価に基づき、①副腎皮質ステロイド全身投与、②スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤)、③抗 IL-1 製剤、④抗 TNF 製剤、⑤造血幹細胞移植、に関する推奨を呈示する。

①副腎皮質ステロイド全身投与

推奨

・短期的副腎皮質ステロイド投与は発熱発作の抑制において考慮される

根拠の確かさ　C

・副腎皮質ステロイド持続投与は生物学的製剤単独では十分に炎症を抑制できない症例に限定して考慮される

根拠の確かさ　C

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症は軽症例では周期性発熱という臨床像を呈し、間欠期は炎症所見を認めないか、軽微である。また発熱発作は、感染症やワクチン接種や、外傷などの外的要因によっても誘発される。発熱発作時には高熱や嘔吐・腹痛・下痢などの消化管症状、関節痛、有痛性のリンパ節腫脹などが認められる。この発熱発作時を抑制する目的で短期的な副腎皮質ステロイド全身投与が行われてきた。

また重症例では全身炎症が遷延し、患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらすとともに、関節障害、腎障害、肝障害などの臓器障害を合併し、時にはこれらは不可逆的となる。近年では抗 IL-1 製剤や抗 TNF 製剤などの生物学的製剤が本疾患の炎症の抑制に有効であると報告されている。しかし、生物学的製剤は感染症が悪化するリスクを伴うため、導入においては効果と副作用のバランスを考慮した慎重な評価が必要である。また重症例では生物学製剤単独では、炎症を十分に抑制できず、副腎皮質ステロイド持続投与による補助的な治療が必要となることがある。

以上のようにメバロン酸キナーゼ欠損症では発作性、または持続性の全身炎症が問題であり、これに対し抗炎症効果のある副腎皮質ステロイド全身投与が使用されている。

科学的根拠

メバロン酸キナーゼ欠損症における副腎皮質ステロイド全身投与に関するもっとも大規模な疫学報告は多国間他施設による高 IgD 症候群 103 例中の後方視的解析である。本研究では発熱発作に対し 45 例が副腎皮質ステロイドを全身投与されていた。うち有効例が 11 例、部分的効果が 17 例、無効が 17 例であった。それ以外の文献報告は発熱発作の症状緩和に有効であったとの症例報告、症例シリーズのみが存在する程度である。以上のように本疾患における副腎皮質ステロイド全身投与の疫学的エビデンスは少なく、またその効果も限定的である。さらに炎症持続例に対しては副腎皮質ステロイド単独で炎症を抑制できたとの報告はない。

解説

メバロン酸キナーゼにおける副腎皮質ステロイド投与は長期的な予後を改善させるエビデンスはなく、また投与量に依存した副作用が問題となる。ただし、病態として血液細胞からの IL-1β を中心としたサイトカインが本疾患の炎症に関与していることが示唆されており、さらに血清 IL-18 が高値であり、血球貪食症候群の合併例があることから、炎症性サイトカイン全般の抑制可能な副腎皮質ステロイド全身投与に対して一定の有効性が期待できる。このため、発熱発作時の短期的な使用に限定すれば、発作時の発熱、疼痛による苦痛を軽減する効果を期待して、副腎皮質ステロイド全身投与は考慮される。

副腎皮質ステロイド全身持続投与は長期的な副作用が問題となるため、その使用は慎重にすべきであり、生物学的製剤のみでは十分に炎症を抑制できない重症例に限定して、治療の補助としての使用が考慮される。特に、重症例ではカナキヌマブ（イラリス®）を導入後も副腎皮質ステロイド全身持続を完全に中止できない例や、副腎皮質ステロイド減量後に血球貪食症候群を合併した例があることから、重症例に対する副腎皮質ステロイドの減量は慎重に行うべきである。

②スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）

推奨

スタチンは慢性的に炎症が持続する症例には推奨されないが、発熱発作のみの軽症例には発熱発作回数を減少させる可能性がある

根拠の確かさ　C

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症は患者の重症度の幅が広い。発熱発作を認めるものの間欠期に炎症所見を認めないか軽微な症例もあれば、全身炎症が遷延し、成長発達や臓器障害を合併する重症例もある。このため、重症度に応じた治療介入を選択する必要がある。軽症例では発熱発作による生活の質を維持しながらも、治療による副作用を避ける必要がある。

メバロン酸キナーゼ欠損症はコレステロール生合成経路に関わるメバロン酸キナーゼの活性低下を原因とし、これによりメバロン酸キナーゼの上流のメバロン酸が蓄積し、その下流の代謝産物は枯渇する。発熱発作の原因としてメバロン酸の蓄積が関与している可能性があり、メバロン酸合成を抑制するスタチンがメバロン酸キナーゼ欠損症の治療薬として試されてきた。

科学的根拠

メバロン酸キナーゼ欠損症におけるスタチンの有効性の報告は軽症例に限定されており、症例シリーズ報告か小規模の二重盲検化ランダム化プラセボ対照比較研究がある。その結果も有意差に至らず発熱発作頻度の減少傾向を認めたという程度の限定的なものであった。特に重症例では スタチンが有効であった報告なない。最も規模の大きい多国間後方視的観察研究では 103 例の高 IgD 症候群と診断された例において 18 例がシンバスタチンを使用され、有効が 2 人、部分的効果が 2 例、無効が 12 例の結果であった。

解説

スタチンは有効性を示すエビデンスが乏しく、そのエビデンスは低いと評価できる。また近年の研究ではメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症惹起の中心はメバロン酸の下流の代謝産物であるゲラニルゲラニルピロリン酸の枯渇と考えられている。このことからスタチンがゲラニルゲラニルピロリン酸を低下させることから、かえって病態の悪化を招く可能性

がある。特に慢性炎症持続例では、成長発達障害や腎アミロイドーシスなどの臓器障害のリスクがあり、他の治療法を選択すべきであり、 その使用は推奨できない。

しかし、副腎皮質ステロイド、抗 IL-1 製剤、抗 TNF 製剤などの治療は、いずれも感染症の増加や悪化などの副作用が問題となる。メバロン酸キナーゼ欠損症の軽症例は間欠期に無症状の機会発熱発作のみで合併症が少ないことから、このような軽症例に限定すると機会発熱発作の抑制を期待として、 スタチンを考慮する余地はある。

③抗 IL-1 製剤（カナキヌマブ）

推奨

・抗 IL-1 製剤（カナキヌマブ）は慢性炎症や成長障害、臓器障害を認める症例に推奨される。

・抗 IL-1 製剤（カナキヌマブ）は発熱発作のみで、間欠期に炎症を認めない症例に対しては、発熱発作時に副腎皮質ステロイドで対応できない症例に限定して推奨される。

根拠の確かさ　B

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症は患者の重症度の幅が広く、発熱発作を認めるものの間欠期に炎症所見を認めないか軽微であり、成長発達障害や臓器障害を伴わない軽症例もあれば、全身炎症が遷延し、患者の成長発達や社会生活に悪影響をもたらすとともに、関節障害、腎障害、肝障害などの臓器障害を合併する重症例もある。このため、重症度に応じた治療を選択する必要がある。

かつてはメバロン酸キナーゼ欠損症に対する効果的な治療法が存在せず、NSAIDs や副腎皮質ステロイド全身投与などによる抗炎症治療が中心であった。しかしこれらの治療は効果が限定的で、また長期投与では副作用が問題となる。近年になり、自己炎症性疾患の 1 つであるクリオピリン関連周期熱症候群においてその病態が NLRP3 インフラマソームの過剰活性に伴う IL-1β の過剰産生であることが判明し、抗 IL-1 製剤の導入により劇的に生活の質と予後の改善が認められた。メバロン酸キナーゼ欠損症においてもその炎症の中心が IL-1β によることが示され、抗 IL-1 療法が治療として注目された。本邦においてはメバロン酸キナーゼ欠損症に対してヒト化抗ヒト IL-1β モノクローナル抗体であるカナキヌマブ（商品名：イラリス）が治療薬として疾患適応となっている。

科学的根拠

メバロン酸キナーゼ欠損症における抗 IL-1 療法は対照比較研究がなく、治療前後比較研究に限定されている。いずれの報告においてもアナキンラまたはカナキヌマブを用いた抗 IL-1 療法による治療効果は劇的であり、副腎皮質ステロイド全身投与や抗 TNF 療法では炎

症が抑制できなかった症例に対して、6-9割において完全寛解あるいは部分寛解が得られており、併用薬の中止・減量が可能となっている。アナキンラでは増量による炎症抑制効果の増強も示されており、アナキンラ不応例に対してカナキヌマブが有効であった症例報告が散見されている。また近年の基礎研究においてもメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症にPyrinインフラマソームからのIL-1βの過剰産生が関与していることを示すエビデンスが示されている。

解説

抗IL-1製剤(カナキヌマブ)はメバロン酸キナーゼ欠損症に対し、重症度の高い症例を含めて高い寛解率を示しており、強い炎症抑制効果が期待できる。しかし抗IL-1製剤の歴史は浅く、長期的安全性はまだ不明であり、IL-1βを阻害することは感染症の増加や悪化のリスクが懸念される。このため抗IL-1製剤は、慢性炎症や、成長障害、臓器障害を認め、生活の質が大きく阻害される症例に推奨される。一方、機会発熱発作のみで間欠期には炎症がない患者については、発熱発作時に副腎皮質ステロイドやNSAIDsで対応できない症例に限定して推奨される。

なお、重症例ではカナキヌマブを導入後も副腎皮質ステロイド全身持続を完全に中止できない例もある。またメバロン酸キナーゼ欠損症では慢性肝障害や血球貪食症候群の合併が見られるが、これらの病態にはIL-1β以外の機序の関与も考えられる。さらに最重症のメバロン酸尿症における中枢神経症状に対するエビデンスも十分ではない。このため重症度の高い症例に対しては他の治療の併用も考慮すべきである。

なお、2014年からメバロン酸キナーゼ欠損症に対するカナキヌマブ（イラリス®）の国際共同治験が行われ、本邦においても2016年12月に疾患適応となった。今後、メバロン酸キナーゼ欠損症に対するカナキヌマブの使用が増加するにつれ、エビデンスの集積が進むと思われる。

④抗 TNF 製剤

推奨

抗 TNF 製剤は、抗 IL-1 製剤が導入できない、または効果不十分な場合に限定しその使用が考慮される。

根拠の確かさ　C

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症の治療として従来は副腎皮質ステロイド全身投与など主に医が行われてきたが、効果が不十分な症例も多く、また長期投与による副作用が問題となっていた。このため、生物学的製剤を導入することにより副腎皮質ステロイドを減量し、副作用を軽減することが試みられてきた。その中でエタネルセプトやアダリムマブなどの抗 TNF 製剤も試され、一部に有効例が報告されている。

科学的根拠

メバロン酸キナーゼ欠損症において抗 TNF 製剤の中でもエタネルセプトが主に使用され、症例シリーズ報告において発熱発作の抑制に有効であったとの記載がある。最も規模の大きい後方視的観察研究では 103 例の高 IgD 症候群のうち、13 例で抗 TNF 製剤（エタネルセプト）が使用され、有効が 4 例、部分的効果が 5 例、無効が 4 例の結果であった。ただし、これらの有効率は抗 IL-1 製剤よりは低く、また抗 IL-1 製剤と異なり、メバロン酸尿症などの最重症例おける使用例の報告はない。

解説

エタネルセプトをはじめとした抗 TNF 製剤には一部の症例に有効性である可能性があるが、抗 IL-1 製剤を上回る効果は期待できず、また本邦では抗 IL-1 製剤のカナキヌマブと異なり、本疾患に適応はない。このため、カナキヌマブが使用可能な本邦において抗 TNF 製剤は推奨されない。ただし、カナキヌマブが使用できない、あるいは無効の場合では、抗 TNF 製剤も選択肢となりうる。　抗 TNF 製剤は感染症が重症化するリスクがあり、特に抗酸菌感染症に注意が必要である。そして 2 歳以下の投与においては安全性が確立していないことを念頭に置く必要がある、また 2 次無効も報告されており、効果不十分な場合は

他の治療に移行すべきである。

⑤造血幹細胞移植

推奨

造血幹細胞移植は、他の推奨される治療では炎症が抑制できず、成長発達障害や臓器障害をきたす症例に限定して考慮される。

根拠の確かさ　C

背景

メバロン酸キナーゼ欠損症はメバロン酸キナーゼ活性低下により、全身炎症を呈する疾患であるが、その炎症は単球系を中心とした造血細胞に由来すると考えられている。事実、抗 IL-1 療法によっても炎症が抑制できなかったメバロン酸尿症において、早期に造血幹細胞移植された症例では炎症が寛解に至り、健常と同等の成長発達を認めた症例が報告されている。

科学的根拠

メバロン酸キナーゼ欠損症における造血幹細胞移植のエビデンスは最重症のメバロン酸尿症症例報告 4 例（骨髄移植 2 例：ともに HLA 一致同胞、臍帯血移植 1 例：HLA 一致非同胞、末梢血幹細胞移植 1 例：HLA 一致非同胞）である。いずれもドナー細胞の生着後は本疾患の炎症所見が消失し、健常と同等の成長発達を認めている。

解説

造血幹細胞移植はメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症に対しては根治的な治療法となる可能性がある。また成長発達障害が進行する前に施行された場合で健常相当の成長発達となった症例もある。ただし、症例数が少ないことからそのエビデンスは低く、進行した成長発達障害に対する効果は不明である。さらに、造血幹細胞移植は時に重篤な合併症を発症することがあり、また移植片対宿主反応により慢性臓器障害を発症し、長期の免疫抑制剤や全身副腎皮質ステロイド治療が必要となることもある。このため、造血幹細胞移植は他の治療では成長発達障害、臓器障害が抑制できず、HLA 一致同胞や HLA 一致非同胞などの至

適なドナーが存在する症例に限定して考慮される。

第１章　疾患の解説

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頚部リンパ節炎（PFAPA：periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis）症候群

疾患背景

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頚部リンパ節炎（PFAPA：periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis）症候群は、口内炎、頚部リンパ節炎、扁桃炎・咽頭炎を伴う発熱発作を反復する広義の自己炎症性疾患である。周期性発熱症候群の中では最も頻度が高いと推定されるが、本邦のおける疫学は明らかになっていない。発症年齢は3-4才が多いが、成人発症もみられる。発熱期間は3-6日程度で、発熱間隔は3-8週間程度である。また発作間欠期は無症状である。発熱時には好中球優位の白血球の増加やCRPの高値を認めるが、発作間欠期にはこれらは正常化する。

原因・病態

自然免疫系に関わるサイトカイン調節異常が示唆されているが、原因は不明である。遺伝性は示されておらず、家族内発症はほとんど見られないという報告から、3割程度という報告まで幅がある。

臨床像

3-4才頃に発症することが多い。3-8週間ごとに3-6日間持続する高熱を繰り返すが、発作間欠期には無症状であり、成長発達には異常を来さないことが本疾患の特徴である。発熱時の随伴症状として、白苔が付着する扁桃炎・咽頭炎、口内炎、頚部リンパ節腫脹の他、頭痛、咽頭痛、嘔吐を認めることもある。Federらの105例の検討では、男児が62%、平均発症年齢は3才4ヶ月（5才以下が80%）、平均発症期間は4日であり、随伴症状は口内炎38%、咽頭炎85%、頚部リンパ節腫脹62%、頭痛42%、嘔吐27%、軽度の腹痛41%の割合で認められている。発熱時には著明なCRPと血清アミロイドAの上昇が認められ、好中球優位の白血球の増加や赤沈の亢進がみられるが、これらは発作間欠期には正常化する。

成長とともに発熱発作頻度が減少し、自然治癒することが多いと考えられている。ただし、発作が長期持続する症例では扁桃摘出術を受けることが多いと想定されており、実際にどの程度の患者が自然治癒するのかははっきりしていない。

診断

　発症初期には細菌性の急性扁桃炎・咽頭炎と区別はできず、周期的な発熱発作を繰り返すことから本疾患を疑う。また川崎病や悪性疾患、自己免疫疾患、周期性好中球減少症を含めた免疫不全症、の鑑別が必要である。自己炎症性疾患では家族性地中海熱や TNF 受容体関連周期熱症候群、高 IgD 症候群、A20 ハプロ不全症が類似した臨床像を呈することがあり、除外が必要である。

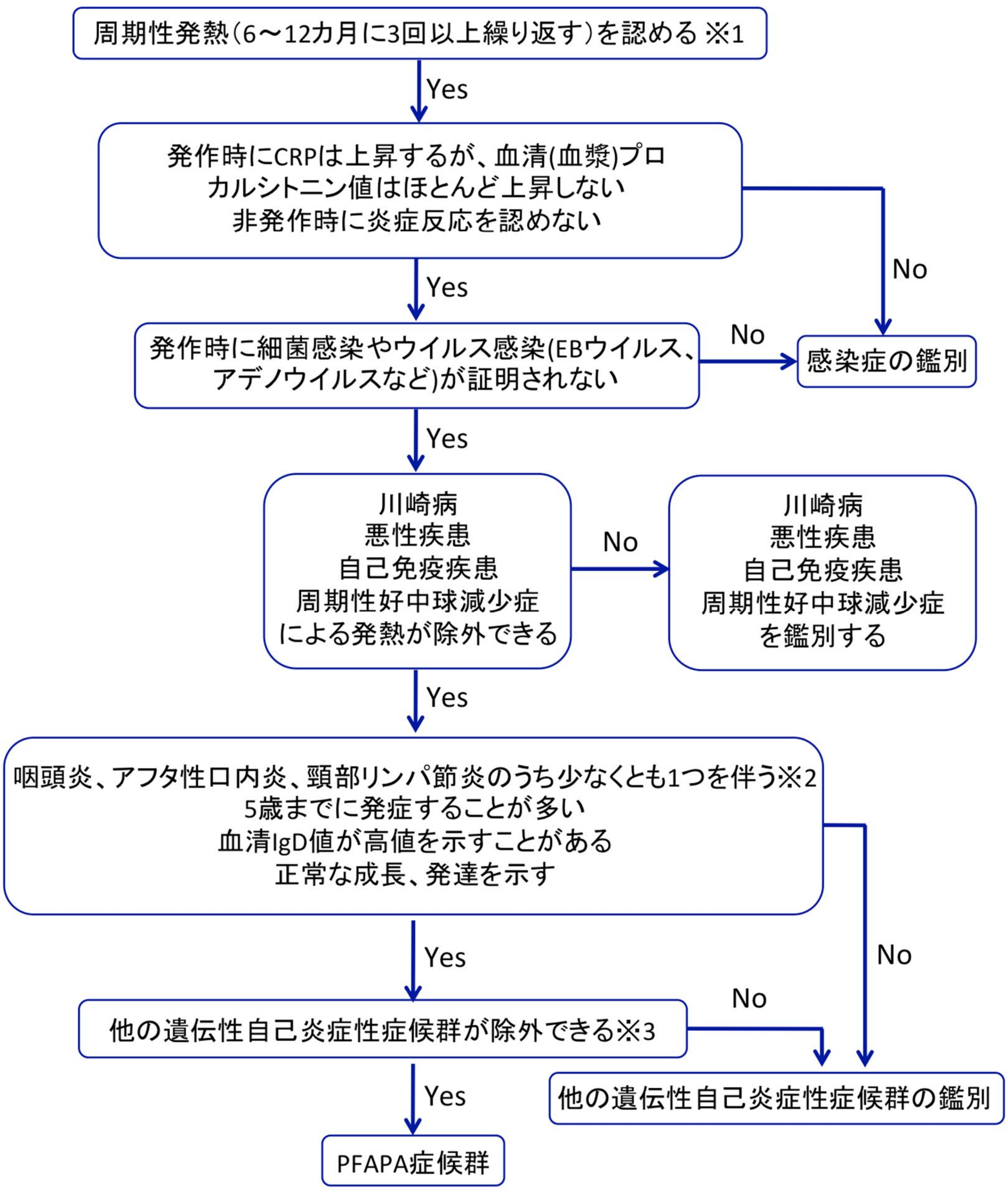
　特に白血病や家族性地中海熱、A20 ハプロ不全症などでは病初期は疾患に特徴的な症状や検査所見を認めず、PFAPA と区別できないことがある。このため、PFAPA と診断した後もこれらの疾患の可能性を想定して、慎重に経過を見ることが重要である。

　診断基準として Thomas が 1999 年に提唱したものとして以下のものがある。

・一定間隔で反復する発熱が若年（5 才以前）に発現
・上気道感染の症状がなく、以下の症状のうち少なくとも 1 つを伴う
　a) アフタ性口内炎
　b) 頚部リンパ節炎
　c) 咽頭炎
・周期性好中球減少症の除外
・エピソードの合間には完全な無症状期間が存在
・正常な発育および発達

一方、上記の診断基準には 6 才以上の発症例が含まれないこと、類似した臨床像の自己炎症性疾患が含まれるという問題があることから平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における PFAPA 診療フローチャートでは以下のような診断基準が提示されている。

PFAPA症候群の診断フローチャート



※1　典型的には3～8週間周期で規則的に繰り返す。
※2　発熱発作時にPSL 0.5～1mg/kg投与（1回または2回）で速やかに発作が抑制できるのは特徴のひとつである。また、扁桃摘出も有効で、発作の抑制が期待できる。
※3　遺伝子検査によりFMF、MKD、TRAPS、HA20を除外することが望ましい。

治療の概要

発熱発作は自然軽快するため、全身状態が良好な場合は無治療経過観察することもできる。疾患適応外であるが、発熱発作の予防としてはシメチジン（タガメット®：10-20mg/kg/day）が一部の患者で有効であるとされている。発熱発作時の副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 0.5-1mg/kg/dose、1-2 回内服）は発作を頓挫する効果があるとされているが、発作間隔が短縮する症例もある。扁桃摘出は極めて効果的な治療とされているが、PFAPA の多くが自然治癒することと手術による侵襲を合わせて適応を考慮する必要がある。またやはり疾患適応外であるが、ロイコトリエン拮抗薬が発作予防に効果があったとの報告もある。その他の治療として、コルヒチンを家族性地中海熱に準じて使用することにより発熱間隔が延長したとの報告がある。また抗 IL-1 製剤が発熱発作の頓挫に有効とされている。さらに本邦では漢方薬も発作予防に用いられている。

処方例

・プレドニゾロン　0.5～1.0mg/kg を発熱発作時に１～２回内服
（2 回目は発熱が頓挫しない場合に 12～24 時間後に内服）

・シメチジン（疾患適応外）　10～20mg/kg/day 分２内服　効果不十分の場合増量可能
（ただし成人上限の 800mg/day を超えないこと）

・ロイコトリエン拮抗薬（疾患適応外）
モンテルカスト
1 歳以上 6 歳未満　4mg　１日１回就寝前
6 歳以上の小児　5mg　１日１回就寝前
プランルカスト
7mg/kg/day 分 2 食後　（ただし成人量の 450mg/day を超えないこと）

・コルヒチン（疾患適応外）　家族性地中海熱の治療項を参照

予後

予後は良好であり、重篤な合併症は少ない。一般的には 8 年程度で自然寛解するといわれている。しかし、まれに成人になっても発熱発作が認められる症例、または一旦寛解した後に成人になり症状が再燃した症例の存在が知られている。

第 2 章　推奨

①発熱発作時プレドニゾロン内服

推奨

発熱発作時プレドニゾロン内服は PFAFA の発熱発作を頓挫する効果が期待される。ただし、他の原因による発熱に安易にプレドニゾロンが投与されることがないよう、慎重な使用が望ましい。

根拠の確かさ B

背景

副腎皮質ステロイドであるプレドニゾロンは炎症全般を抑制する効果のある薬剤であり、多くの炎症性疾患、免疫・アレルギー疾患の治療薬として用いられる。長期投与には副作用が問題となるが、PFAPA では発熱発作時にプレドニゾロン 1-2 回の内服で顕著な発作頓挫効果が認められることから、長期的な副作用の懸念は少ないと想定されている。発熱発作が頓挫することは患者の生活の質の改善につながることから、PFAPA の治療薬として広く用いられている。一方、発熱発作間隔の短縮例の存在が指摘されていることや、他の原因による発熱に対して使用される可能性があることに注意する必要がある。

科学的根拠

PFAPA に対する発熱発作時プレドニゾロン内服のエビデンスには、プラセボ対照比較研究は存在しないが、有効性を報告した文献すべてにおいて対象患者 9 割以上に顕著な解熱効果が認められ、そのほとんどが 1 日以内に解熱している。解熱時間を詳細に観察し高用量のプレドニゾロン（2mg/kg/day，20 例）と低容量のプレドニゾロン（0.5 mg/kg/day，21 例）を比較した前方視ランダム対照比較研究では、高用量群では治療前の発熱期間が 5.11 ±1.29 日に対し、全例が投与日に解熱し、解熱までの時間は平均 7.6 ±0.9 時間であった。低容量群では治療前の発熱期間が 5.11±1.29 日に対し、21 例中 19 例が投与後 8-12 時間の範囲で解熱し、残り 2 例は翌日再投与後 12 時間以内に解熱した。以上から発熱発作時プレドニゾロン内服の解熱効果には一定のエビデンスがあると評価できる。発熱発作間隔の短縮については報告により頻度に幅があるが、前述の研究では全 41 例中発熱発作周期の短縮が観察されたのは 1 例のみであり、頻度が高い報告でも発熱発作周期の短縮例は半数程度に留まる。

解説

　発熱発作時プレドニゾロン内服は PFAPA の発熱発作を頓挫させる強い効果が期待でき、一定のエビデンスもある。ただし、PFAPA を確定診断する特異的な検査が存在しないため、他疾患を十分除外する必要がある。特にプレドニゾロン内服により診断や治療に悪影響を与えうる白血病や悪性リンパ腫を鑑別することに十分配慮する必要がある。更に、PFAPA 症例に於ける発熱が必ずしも原疾患による発熱とは限らず、他の原因の発熱に対してもプレドニゾロンが投与される可能性がある。以上の理由により、PFAPA に対するプレドニゾロン使用に際しては細心の注意が必要である。

②シメチジン予防内服

推奨

シメチジン予防内服は、発作の抑制として使用することができる。ただし、十分な効果が認められない症例に対して漫然とした使用は避けるべきである。

根拠の確かさ C

背景

シメチジンはヒスタミン H_2 受容体拮抗薬の１つであり、本来は胃酸分泌抑制作用より消化管潰瘍などに使用される薬剤である。しかし、本来の効能とは別に免疫調整作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用などがあると考えられている。本邦では適応外使用ではあるが、PFAPA に対しても発熱発作の頻度を減少させる効果があるとの報告から、予防内服として用いられている。

科学的根拠

PFAPA に対するシメチジン治療のエビデンスは診療録を用いた後方視的観察研究に限定されており、比較対照をおいた前方視的研究の報告はない。大規模の後方視的観察研究の文献では発作の消失が 2-3 割の症例で認められており、発作間隔の延長が 2-3 割で認められている。有効例ではシメチジン投与後すぐに発作が消失したとされていることから、一部の患者群においては効果が期待できる。なお、シメチジン投与の有害事象は PFAPA においては報告されていない。

解説

PFAPA は長期的予後が良好な疾患であるものの、発作頻度が高い症例では、発熱に伴う苦痛や社会活動の制限により生活の質が大きく低下する。このことから、発熱発作の予防効果を期待してシメチジンを予防内服する価値はある。ただし、シメチジンは比較的安全性の高い薬剤ではあるものの、小児への安全性は確立していない薬剤である。またプレドニゾロン発作時頓服、扁桃摘出術、ロイコトリエン拮抗薬など他の治療選択枝があることから、十分な効果が認められない症例に対して漫然とした使用は避けるべきである。

③扁桃摘出術

推奨

扁桃摘出は発熱発作抑制効果が最も期待できる。ただし自然治癒が期待できる疾患であり、手術のリスクを考慮した上で総合的に判断すべきである。

根拠の確かさ　A

背景

PFAPA は長期的には自然寛解が期待でき、成長障害や臓器障害を伴わない予後良好な疾患である。しかし、月に 1 回程度の頻度で数日におよぶ高熱を呈することはおよび家族によって大きな負担であり、社会的損失も大きいため、発熱発作を抑制する治療が必要とされている。特に、内科的治療不応例や、自然寛解に至らず長期に症状が持続する例に対する根治療法として扁桃摘出術が期待されている。

科学的根拠

PFAPA に於ける扁桃摘出術に対しては、複数のランダム対照比較研究が行われており、無治療群と比較して有意な発作頻度の減少が示されている。術直後より強い効果が認められ、発作消失率は低い文献で 7 割、高い文献では 9 割であった。以上からその効果、エビデンスレベルともには高いと考えられる。ただし、これらの報告はすべて小児例に限定されており、成人移行例や成人発症の PFAPA に対するエビデンスは存在しない。また、長期観察報告では頻度は低いものの発熱発作を再燃例が確認されていることから、最終的な寛解率は非摘出群と差がない可能性もある。

解説

PFAPA に対する扁桃摘出術には強い発熱消失効果が認められるため、経過が長く内科的治療に不応である患者に対して推奨される。ただし、PFAPA に対する扁桃摘出術に於ける有害事象の報告はないものの、一定の侵襲とリスクがある治療法である。また、発病初期には PFAPA の症状を呈しながら、後に家族性地中海熱やメバロン酸キナーゼ欠損症、A20 ハプロ不全症、ベーチェット病、白血病などと診断される症例もあることから、PFAPA の診断確定には一定の観察期間が必要である。以上より、発熱発作の程度や内科的治療に対する反応性などを十分な期間観察し、患者の希望などを総合的に考慮して扁桃摘出術の適応を決

める必要がある。また成人におけるエビデンスは存在しないことから、成人移行例や成人発症の PFAPA に対しての推奨は定めることができない。

④ロイコトリエン拮抗薬予防内服

推奨

ロイコトリエン拮抗薬は有効性のエビデンスは低いが、一部で有効例が報告されているため、使用を考慮してもよい。

根拠の確かさ　C

背景

ロイコトリエン拮抗薬は炎症物質であるロイコトリエンの受容体への結合を阻害し、抗アレルギー作用、抗炎症作用を示す薬剤である。本来は気管支喘息やアレルギー性鼻炎に使用される薬剤である。本邦では適応外使用ではあるが、PFAPA に対して発熱発作の頻度を減少させる効果を期待し、予防内服として用いられている。

科学的根拠

PFAPA に対するロイコトリエン受容体拮抗薬による発熱発作抑制効果のエビデンスは学会報告における症例シリーズ報告と、PFAPA を診療している専門家意見にとどまっている。また専門家意見に関しても必ずしも一致するものではないことからエビデンスレベルは非常に低い。

解説

PFAPA は長期的予後が良好な疾患であるものの、発熱発作の頻度が多い症例では、発熱発作に伴う苦痛や社会活動の制限により生活の質の低下は大きく阻害される。このため、発熱発作を抑制する治療が望まれている。ロイコトリエン拮抗薬は気管支喘息やアレルギー性鼻炎など小児患者数の多い疾患で長期投与として用いられている。このため、本疾患には適応外であり、またエビデンスが非常に低いという問題があるものの、他の PFAPA の治療と比較して小児への安全性が確立しているという利点があることから、治療として選択する価値はある。ただシメチジン予防内服や発熱発作時プレドニゾロン内服、扁桃摘出術、など他のエビデンスのある治療法の選択枝があることから、十分な効果を認めない症例に対して、漫然とした使用は避けるべきである。

⑤コルヒチン予防内服

推奨

　コルヒチン予防内服は、期待される発熱発作抑制効果が他の治療を上回るものではなく、またエビデンスレベルも低い。さらに安全性に関しても他の治療と比較し、確立していないことからその使用は推奨されない。他の治療では発熱発作が抑制できない症例に限定して使用を考慮すべきである。

根拠の確かさ　C

背景

　コルヒチンは自己炎症性疾患の１つである家族性地中海熱に対して著明な発作抑制効果を示す薬剤である。また家族性地中海熱に類似した症状を呈するが、臨床的診断基準を満たさない家族性地中海熱非典型例と呼ばれる疾患に対してもその有効性が認められている。このことからコルヒチンはさまざまな自己炎症の病態に対して有効である可能性があり、PFAPA に対しても一部の症例において試されてきている。

科学的根拠

　PFAPA に対するコルヒチンのエビデンスとして３つの症例シリーズ観察研究がある。いずれもコルヒチン投与例の半数程度に発作頻度の減少を認めているが、これらは長期観察後の結果であった。PFAPA が自然軽快の多い疾患であることを考慮するとコルヒチンの効果とは必ずしもいえず、その有効性のエビデンスは非常に低いと考えられる。また発熱発作頻度の延長を認めた例についても発作が消失してはいないことから、その効果も限定的である。

解説

　コルヒチンは発熱発作の頻度を減少させる可能性があるが、他の治療薬と比較し有効性が上回るとはいえない。またコルヒチンは本邦では適応外疾患であり、長期的安全性のエビデンスも他の治療薬と比較して少ない。以上のことからコルヒチン予防内服は PFAPA の発熱発作の予防としては推奨されず、他の治療では発熱発作が抑制できない症例に限定して使用を考慮すべきである。