

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. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gönen O. British Journal of Rheumatology 1997;36:1005-1008
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カ月(平均2カ月)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 (O エンドポイント)	発作時の苦痛 発作時間 副作用
結果	7例の患者で計21回の発作にインターフェロンを使用した。最初の患者の初回発作でインターフェロン10,000,000 単位使用したところ、副作用が強くてため、その後の投与量を3,000,000 単位とした。腹痛は18回の発作にて平均3.05時間(幅1-6時間, 中央値3時間)で消失した。2例において発作12時間以内に腹痛の再燃の消失を認め、1例において腹痛が36時間持続した。この3回の発作においては無反応と評価した。2例において効果不十分の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 $\alpha$ の有効性評価
研究デザイン	前方視的観察研究(オープンラベル, 薬剤投与患者決定)
セッティング	2003年から2004年の18カ月間に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カ月間の間のほとんどの発作がインターフェロン投与を必要とする程度であった。自己判断で発作時にインターフェロンを使用するかどうかを決定し、使用した場合としない場合の発作時間、発作の程度(VASスコア)、副作用の発現を記録させた。
対象者(P)	コルヒチン抵抗性 FMF 成人症例
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	インターフェロン $\alpha$ 3,000,000 単位
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発作時の苦痛発作時間 副作用
結果	対象10例の平均年齢は35歳でほとんどが30歳台か40歳台であった。小児期から発作を認めており、発作は平均2日持続した。M694Vホモ変異が5例、M694VとE148Q複合ヘテロが2例、V726Aホモが1例、変異を認めなかったのが2例であった。研究期間全体で58回のインターフェロン治療した発作と22回の治療しなかった発作があった。インターフェロン治療時は、同患者が治療しなかった時を対照とすると、発作時間の20%以上短縮が100%( $p<0.001$ )、50%以上短縮が90%( $p<0.001$ )の発作でみられた。また発作の程度は20%以上減少が88%( $p<0.001$ )、50%以上減少は49%( $p<0.001$ )であった。患者主観では2例のみがインターフェロンの反応が良好と回答し、残りはどちらともいえない(mix of response)、であった。副作用は軽度から中等度でそれらは患者も発作の症状と明確に区別できなかった。主に発熱(41%)があったが発症に対照と有意差なく、疲労倦怠感と悪寒が治療群で有意に多かった。
結論	インターフェロン $\alpha$ -療法は発作時間の短縮と症状の軽減効果がみられ、副作用は忍容範囲であった。
コメント	患者主観に効果は限定的であり、またインターフェロン $\alpha$ -の長期的な副作用については明らかではない。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Colchicine therapy of familial Mediterranean fever Wolff, S. M. Dinarello, C. A. Dale, D. C. Goldfinger, S. E. Alling, D. W Transactions of the Association of American Physicians
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.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン 0.6mg 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
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMFの発作 FMFの合併症 コルヒチンの有害事象
結果	<p>全体のうち17例はコルヒチン2mg/day内服にても発作を抑制できていなかった。この17例は平均13年間、2mg/day内服を継続していたが、アミロイドーシスの発症を認めていない。現時点で40%が1mg/day、25%が1.5mg、35%が2mg/dayのコルヒチン内服をしてした。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。</p> <p>64%で完全寛解が得られており、部分寛解が31%に見られた。コルヒチン開始時点でたんぱく尿があった17例は現時点で生存しており、腎不全は4例で認め、発症は治療1-5年の間であった。たんぱく尿変化なしが4例、たんぱく尿消失が9例であった。はコルヒチン開始時にたんぱく尿を認めなかった3例のうち、1例は一過性のたんぱく尿、2例は腎不全となり腎移植を行った。17歳の時点でコルヒチン治療されていない過去のFMF患者(1955-1960生まれ)と比較し、コルヒチン治療を受けた患者(1966-1970生まれ)の身長は高く、正常範囲により近づいている。女性で6例にのみ深刻な不妊が見られ、男性では認めなかった。24例の男性が結婚し19例が子供をもっており、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カ月以内に自然流産した。胎児期の異常は認めなかった。</p>
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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Prevention of Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever with Colchicine: A Case-Control Study in Armenia Maria K. Sevoyan, Tamara F. Sarkisian, Ara A. Beglaryan, Gohar R. Shahsuvaryan, Haroutune K. Armenian Med Princ Pract 2009;18:441-446
目的	アルメニア人の FMF 患者に於いて、コルヒチン投与にアミロイドーシスの予防効果があるかどうかを検討。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	American University of Armenia, Center of Medical Genetics (CMG).
対象者(P)	2000 年から 2005 年の間に遺伝子検査にて FMF と確定診断し CMG でフォローされている Yerevan に居住しているアルメニア人で、2003 年から 2005 年の間にアミロイドーシスを合併した患者の内、調査に同意した患者。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	対照:観察期間終わりの時点で腎アミロイドーシスの合併の無い FMF 患者。対象者 1 名に対し 2 名の対照コントロールをランダムに選定。
主なアウトカム評価 (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。コルヒチンの使用に関しては、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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Treatment of colchicine - resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents Fehime Kara Eroglu Nesrin Bessas- Rezan Topaloglu- Seza Ozen Rheumatol Int 35 10 1733-7 コルヒチン抵抗性をしめす小児または思春期 FMF 患者の治療
目的	コルヒチン抵抗性をしめす小児または思春期 FMF 患者の治療を評価するため
研究デザイン	一施設後方視的研究
セッティング	Hacettepe Pediatric Nephrology and Rheumatology Departments 2006年から2013年.
対象者(P)	MEFV 遺伝子異常を homo もしくは heter でもちコルヒチン抵抗性を示す患者の中で、下記の3つうちひとつを満たす患者 14 人. 1)アミロドーシス, 2)繰り返す発熱を伴う筋肉痛, ステロイドをししばし必要とする, 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カ月以上つづけて1月に最低1回の血沈・CRP・SAAの上昇を伴う発作があることとする 13人:MEFV エクソン10にhomo 変異, 1人:MEFV M694V/E148Q かつhomo MVKV377I
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン:2 mg/日または小児では最大量. 生物学的製剤投与中も継続. エタネルセプト:0.8mg・mg/週 カナキマブ:2 mg/kg/週(体重 40 kg 以下), 150 mg/8 週間(40 kg 以上)
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	AIDAI score, 患者 VAS, 医者 VAS, 検査所見 3-6 カ月おき, 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 カ月投与. 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 カ月投与された. 9 人で 3 カ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尋麻疹と注射部位反応のため中止され, 1 人は 6 カ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 カ月後に中止しても安定しており, 4 人は継続使用している. 効果を示さなかった2人は増量後も効果不十分であった. カナキマブ:9 人(そのうち 4 人は他の生物製剤が無効であった)3カ月後には全員が AIDAI 低下, 炎症反応低下を認めた. そのうち2人は 6 カ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 カ月発作なし. 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, 発作時カナキマブ投与により2日間で症状改善した(初回と8カ月後の合計2回). カナキマブ投与中, 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)	コルヒチンによる発作の抑制
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 患者がインプ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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial mediterranean fever homozygous for the M694V mutation Soylemezoglu, O.Arga, M.Fidan, K.Gonen, S. Emeksiz, H. C.Hasanoglu, E.Buyan, N. Journal of Rheumatology M694V 変異をホモでもつ FMF 患者のコレヒチンへの反応性は不良である.
目的	MEFV 遺伝子の遺伝形—臨床形に関する検討.
研究デザイン	
セッティング	Department of Pediatric Nephrology in Gazi University School of Medicine, Ankara, Turkey
対象者(P)	臨床診断された FMF 患者 222 人. 6 MEFV 変異 (M694V, M694I, M680I, V726A, E148Q, and R761H) の有無を調べ, M694V を A)ホモで持つ患者, B)ヘテロでもつ患者, C)持たない患者の 3 群に分け, コルヒチンの有効性を評価.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コレヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	コレ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 におけるコレ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/日以上コレ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 患者はコレ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 患者に対してダブソンの有効性を評価する.
研究デザイン	前方視的観察研究
セッティング	FMF and periodic fever clinic in Ardabil University of Medical Sciences
対象者(P)	Tel-Hashomer 診断基準を満たし、コルヒチン不応もしくは副作用でで使用不可使用不可の FMF 小児患者 10 人
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	ダブソン 2mg/kg
主なアウトカム評価 (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 日でダブソン中止した。 1 人は本研究に同意が得られなかった。 5 人は平均 8 カ月 6 日使用し、その間の発作なし.
結論	ダブソンは FMF に対する代替治療となりうる.
コメント	遺伝子診断はなされていない.
構造化抄録作成者名	井澤和司, 河合朋樹

英語タイトル	A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever
著者名	Deborah Zemer, Moshe Revach, Mordechai Pras, et al.
雑誌名;巻:頁	NEJM 291:932, 1974
日本語タイトル	
目的	コルヒチン投与に FMF 発作の予防効果があるかどうかを検討.
研究デザイン	プラシボコントロール, クロスオーバー試験
セッティング	Sheba Medical Center and Tel-Aviv University Medical School
対象者(P)	22名(男性18名, 女性4名)の FMF 患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン(1.0mg 分 2/day)とプラセボ投与 2カ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カ月目, 2カ月目それぞれ発作回数 (0.70 vs 2.50 p<0.01), (0.45 vs 2.83 p<0.01)
結論	コルヒチン投与は FMF の発作予防に有効である
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕, 河合朋樹

英語タイトル	Periodic Peritonitis – Present Management and Future Prospects
著者名	Farhan Bakir
雑誌名:巻:頁	Arch Intern Med 139:781, 1979
日本語タイトル	
目的	コルヒチン投与に FMF 発作の予防効果があるかどうかを検討.
研究デザイン	前方視観察研究
セッティング	University of Baghdad
対象者(P)	33名(男性20名, 女性13名)のPP(FMF)患者 21名の患者は月に1, 2回の発作を認め, 3人は月に4回以上の発作を認めていた.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与(1.5mg 分 3/day)3カ月間 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 カ月であり, 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カ月間)
セッティング	Rambam Medical Center and Shaare Zedek Medical Center
対象者(P)	7名のコルヒチン不応性の小児白人 FMF 患者(男児5名, 女児2名) MEFV 遺伝子の Exon10 に2つの変異(M694V/M694V 5名, M694V/V726A 1名, M694V/M680I 1名)を有する。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Canakinumab 投与(2mg/kg maximum 150mg/dose) 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/dose)
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, 重篤なものはなかった。
結論	コルヒチン不応性の小児 FMF 患者に対して Canakinumab は有効であり, その投与は安全である。
コメント	症例数が少なく観察期間も短い, コルヒチン不応性の小児 FMF 患者に対して Canakinumab は有効な治療手段と成り得る。
構造化抄録作成者名	八角高裕, 河合朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Efficacy of Interleukin-1 Targeting Treatments in Patients with Familial Mediterranean Fever Pinar Cetin, Ismail Sari, Betul Sozeri, Ozlem Cam, Merih Birlik, Nurullah Akkoc, Fatos Onen, and Servet Akar Inflammation, Vol. 38, No. 1, February 2015
目的	コルヒチン不応性 FMF に対する抗 IL-1 薬の有効性を検討
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	小児患者(Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey) 成人患者(Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey)
対象者(P)	抗 IL-1 薬の投与を受けたコルヒチン不応性 FMF 患者, Tel-Hashomer かShebamedical center の基準で診断されている.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Anakinra 又は Canakinumab 投与
主なアウトカム評価 (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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Colchicine in the Preventing and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever Deborah Zemer, Mordechai Pras, Ezra Sohar, et al. NEJM 314:1001, 1986
目的	コルヒチン投与に FMF による amyloidosis の予防・治療効果があるかを検討.
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	Sheba Medical Center and Tel-Aviv University Medical School
対象者(P)	1973~1980 年に診断され、コルヒチンを処方された 1070 名(男性 18 名, 女性 4 名)の FMF 患者の内、4~11 年以上フォローされている患者.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 尿蛋白の出現 Secondary outcome 腎障害
結果	1070 名中、960 名はコルヒチン投与開始時に尿蛋白・アミロイドーシスの所見がなく、残り 110 名に腎障害(86 名は蛋白尿期、9 名はネフローゼ期、15 名は尿毒症期)が認められた。8 名が途中死亡(4 例は腎不全が原因、4 例は FMF と無関係)していた。コルヒチン投与開始時に尿蛋白陰性であった 960 名の内 54 名が 2 年以上コルヒチンを怠棄したことがあり、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。 怠棄のなかった残り 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。怠棄グループの尿蛋白総出現率は 9 年間で 48.9%、無怠棄グループのそれは 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 名の患者群では怠棄は 1 名のみ認められ、この患者は透析が必要となった。 無怠棄の 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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Colchicine Prophylaxis in Familial Mediterranean Fever: Reappraisal After 15 Years Eldad Ben-Chetrit and Micha Levy Seminars in Arthritis and Rheumatism, Vol 20, 1991:241-246
目的	FMF 患者に対するコルヒチンの有効性評価.
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Department of Medicine A, Hadassah University Hospital, Jerusalem.
対象者(P)	1972~1976 年に FMF と診断され、コルヒチンを投与されて 15 年間以上フォローされている患者53名.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMF の臨床像とコルヒチンの有効性、副作用、小児の成長に与える影響
結果	53 名の患者の内 8 名がフォロー脱落し、45 名(男性 23 名、女性 22 名)を対象とした。発症時年齢は 2~35 歳、診断時年齢は 4~50 歳で、28 名に FMF を疑わせる家族歴あり。発作症状として発熱は必発で、44 名(97%)に激しい腹痛を伴う腹膜炎が認められ、35 名(77%)に主に膝・足関節の関節痛が認められ、胸膜炎は66%に認められた。コルヒチンの投与量は1.0mg/day(17 名)、1.5mg/day(17 名)、2.0~3.0mg/day(11 名)であり、32 名(72%)が良好な反応、7名が部分反応、6 名が反応不良であったが、反応不良群でも発作の軽症化・発作期間の短縮が認められた。コルヒチンの中止により多くの患者で数日以内に発作を誘発した。副反応は軽症であり、投薬の中止を必要とするものは無かった。小児患者の成長は正常範囲であり、尿蛋白所見の悪化は無かった。無精子症が 1 名存在し、3 名が流産を経験、1 名が不妊であったが、コルヒチンとの関連性は証明されなかった。11 名の女性が妊娠中にコルヒチンを内服したが、15 名の正常児を満期出産した。
結論	コルヒチンは FMF の発作抑制に有効であり、その副作用は許容できるものであった。
コメント	後方視的研究だがフォローが長期間である。
構造化抄録作成者名	八角高裕、河合朋樹

英語タイトル	Colchicine Therapy For Familial Mediterranean Fever: A Double-Blind Trial
著者名	Charles A. Dinarello, et al.
雑誌名;巻:頁	NEJM 291:934, 1974
日本語タイトル	
目的	コルヒチンによる FMF 発作予防効果の検証
研究デザイン	Double-Blind Trial
セッティング	NIH and MGH
対象者(P)	合併症の無い 11 名の FMF 患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	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	Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever Prophylactic Benefit in 6 Childhood Patients
著者名	David Branski, Eva Gross-Kieselstein, Abraham Abrahamov
雑誌名:巻:頁	Clin Pediatr (Phila) 1978;17:14-15.
日本語タイトル	
目的	コルヒチンによる FMF 発作予防効果の検証
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Bikur Cholim General Hospital, Jerusalem
対象者(P)	6名の小児 FMF 患者(詳細な記載は3名のみ)
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever Ahmet Gül1, Huri Ozdogan, Burak Erer, Serdal Ugurlu, et al. Arthritis Research & Therapy (2015) 17:243
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 カ月間に 1/month 以上の発作があった FMF 患者(1 つ以上の exon10MEFV 変異を有する)を対象のコルヒチン不応性 FMF とした。1 回目の run-in 期間(30 日間)に 1 回以上の発作が認められた場合に 2 回目の run-in 期間(30 日間)に移り, 2 回目の run-in 期間中に発作があれば初回の canakinumab 投与を受ける。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Canakinumab(150mg/dose)を 4 週間毎に 3 回投与(投与期間 12 週間)。初回と 2 回目の投与の間に発作が認められた場合には投与量を 300mg/dose に増量。
主なアウトカム評価 (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 カ月の内に 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 1 名に認められたが投薬を中止する必要はなかった。1 名の患者が 3 回目の投与後に妊娠し, 正常児を分娩した。
結論	コルヒチン不応性 FMF に対して canakinumab は有効な治療法と成り得る。
コメント	症例数が少なく観察期間も短い, 治療前後の変化は大きい。
構造化抄録作成者名	八角高裕, 河合朋樹

英語タイトル	Efficacy of Intermittent Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever
著者名	DANIEL G. WRIGHT, SHELDON M. WOLFF, et al.
雑誌名:巻:頁	Annals of Internal Medicine 86:162, 1977
日本語タイトル	
目的	コルヒチン頓用による FMF 発作頓挫効果の検証
研究デザイン	controlled, double-blind trial
セッティング	NIH
対象者(P)	発作が頻回にあった成人 FMF 患者 9 名.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	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°C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 例では全く効果がなかったが, 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の症状・重症度と発育関連指数身長標準偏差(Ht-SDS)、体重標準偏差(Wt-SDS)
結果	遺伝子検査を施行された患者の内、15 名は M694V ホモ接合体、5 名は M694Vヘテロ接合体、2 名は M694V/V726 複合ヘテロ接合体であった。治療開始前後の何れに於いても、15 名の M694V ホモ接合体と 5 名の M694V ヘテロ接合の間に疾患重症度や成長パラメーターの差は認められなかった。コルヒチン治療により月間発作回数は $1.48 \pm 0.9$ 回から $0.08 \pm 0.08$ 回に減少し、これに伴い Ht-SDS( $p < 0.001$ )と Wt-SDS( $p < 0.008$ )に有意な改善が認められたが、成長速度の改善は有意差を認めるに至らなかった( $p = 0.066$ )。治療中の Ht-SDS はコルヒチン投与開始年齢と逆相関した。
結論	小児 FMF 患者に対するコルヒチン治療は成長の改善に繋がる。
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕, 河合朋樹

英語タイトル 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	Familial Mediterranean Fever in Japan
著者名	Kiyoshi Migita, et al.
雑誌名:巻:頁	Medicine 2012;91:337
日本語タイトル	
目的	日本に於ける FMF 患者の実態把握
研究デザイン	Nationwide survey(アンケート調査)
セッティング	病床数に応じてランダム選定された病院と、FMF 患者を報告している専門病院
対象者(P)	選定された病院を 2009 年に受診した FMF 患者 診断は Tel-Hashomer の診断基準の簡略版を使用した。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	本邦に於ける FMF 患者の疫学・臨床症状・遺伝子型の把握
結果	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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky R. Gattringer, et al. European Journal of Clinical Investigation (2007) 37, 912-914
目的	コルヒチン不応 FMF に対する anakinra の有効報告
研究デザイン	症例報告(2例)
セッティング	Vienna General Hospital, Medical University of Vienna
対象者(P)	コルヒチン不応 FMF 患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	anakinra
主なアウトカム評価 (O 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)	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
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 発育指数・IGF-1 レベルの比較
結果	1998 年 6 月から翌年 2 月までの前向き研究. FMF 患者(男児 31 名, 女児 20 名)と健常コントロール(男児 22 名, 女児 20 名)を比較. FMF 患者の発育と発育と IGF-1 レベルは健常人コントロールと差は無いが, コルヒチンの総投与量と Height Velocity に正の相関が認められた( $p < 0.001$ ).
結論	コルヒチンには小児の発育に対する負の作用は無く, 炎症抑制によりむしろ小児 FMF 患者の発育を促進する可能性がある.
コメント	
構造化抄録作成者名	八角高裕, 河合朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Is colchicine therapy effective in all patients with secondary amyloidosis? Selman Unverdi, et al. Ren Fail, 2013; 35(8): 1071-1074
目的	二次性腎アミロイドーシスに対するコルヒチン治療の効果判定
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	Ankara, Turkey
対象者(P)	FMFとそれ以外のリウマチ性疾患による二次性アミロイドーシス患者 腎アミロイドーシスは腎生検標本をコンゴレッド染色にて確定診断されている。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与に対する、FMFとそれ以外の疾患の腎アミロイドーシス
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	尿蛋白, eGFR
結果	24名(男性15名/女性9名, FMF15名/それ以外9名)の患者を評価。当初, 14名は非ネフローゼ期, 10名はネフローゼ期にあり, 9名でeGFRは正常, 15名で80mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満であった。コルヒチン治療後, 非ネフローゼ期の患者11/14で尿蛋白量が50%以下となり, 3/14で増加した。ネフローゼ期の患者では5/10で尿蛋白の増加が認められた。尿蛋白の陰性化は非ネフローゼ期の3名にのみ認められた。FMF群(FMF-A)とそれ以外の疾患群(RD-A)との比較では, 当初のネフローゼ期の患者はRD-Aでやや多く(5/15と5/9), FMF-A群がやや若かったが, コルヒチン投与後の尿蛋白減少はFMF-A群でのみ認められた(12/15と0/9)。治療開始時のeGFRはRD-A群で低く, 治療後も大きな変化はなかった。
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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Growth in Familial Mediterranean Fever: Effect of Attack Rate, Genotype and Colchicine Treatment Mehmet Türkmen, et al. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 21, 789-792 (2008)
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カ月以上コルヒチンの治療を受けた小児 FMF 患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン投与前/コルヒチン投与後
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	各種発育パラメーター(身長, 体重, BMI)
結果	83名の小児 FMF 患者中 33名(男児 19名女児 14名), 平均年齢 7.1歳を解析. コルヒチン投与前後の比較では発作頻度は減少したが, BMIにわずかな改善が認められたものの, 他の発育パラメーターに有意な変化は認めなかった. 治療前の発作頻度は発育に負の相関を示す傾向が認められたが, 有意差に至らず. M694V ホモ接合をもつことも発育には有意な影響を認めなかった.
結論	コルヒチン治療は, 発育に対して負の影響は及ぼさない.
コメント	重症例には正の影響を与える可能性はあり.
構造化抄録作成者名	八角高裕, 河合朋樹

英語タイトル	Intravenous Colchicine for Treatment of Patients with Familial Mediterranean Fever Unresponsive to Oral Colchicine
著者名	MERAV LIDAR, et al.
雑誌名;巻:頁	The Journal of Rheumatology 2003; 30:12
日本語タイトル	
目的	FMF に対するコルヒチン静注療法の効果と安全性評価
研究デザイン	open-label pilot study
セッティング	Heller Institute of Medical Research, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, and Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel
対象者(P)	コルヒチン経口投与(2-3mg/day)にて頻回の発作(月 2 回以上)を認める FMF 患者 13 名
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン 1mg の週一回静注(経口コルヒチンはそのままの量で継続)上記治療開始前後の比較
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発作頻度・発作重症度・ESR・鎮痛薬使用・副反応
結果	12 週間の治療後, 10 名の患者で腹痛・胸痛・関節症状の何れかで発作頻度が50%以上低下した。6 名では発作の重症度が改善した。総合的に見て, 腹痛・胸痛発作は改善したが, 関節発作には有意な改善を認めなかった。ESR も有意に改善し, 鎮痛薬の使用頻度も低下した。2 例で注射部位の炎症を来したが, 保存的治療で軽快した。本治療において副作用は認めなかった。
結論	経口コルヒチン療法に反応不良な患者に対するコルヒチン静注療法併用は有効であり副作用も認めなかった。
コメント	少人数でのオープンラベル試験
構造化抄録作成者名	八角高裕, 河合朋樹

英語タイトル 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 患者に対する有効性評価
研究デザイン	電話インタビュー
セッティング	FMF clinic at the Sheba Medical Center
対象者(P)	1000 人以上より遺伝子型によりランダムに選出された 112 名の FMF 患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMF に関する臨床的・社会的特徴を遺伝子型(M694V ホモ接合, M694V/V726A, V726A ホモ接合)間で比較
結果	M694Vホモ接合患者:40名とM694V/V726A患者:41名, V726Aホモ接合体:31名とを比較した。M694Vホモ接合患者は他の患者より早期発症で(5.65±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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Adult-Onset Familial Mediterranean Fever in Northwestern Iran; Clinical Feature and Treatment Outcome H Nobakht, et al. Middle East Journal of Digestive Diseases/ Vol.3/ No.1/ March 2011
目的	20歳を超えて発症した FMF 症例の特徴をまとめる
研究デザイン	Cross-sectional study
セッティング	gastroenterology and rheumatology clinics of Ardebil University of Medical Science
対象者(P)	2004-2009年の間に20歳を超えて発症し、当該施設を紹介受診した FMF 患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチン 1mg/day
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	年齢・性別・発症時年齢・発作頻度・発作持続時間・症状・家族歴・炎症反応・尿蛋白所見
結果	44名(男性30/女性14)が調査対象となり、11名に家族歴あり。5名は40歳以降、10名は30代、29名は20代で発症していた。1名は過敏症でコルヒチンを中止したが、その他の43名全員が1mg/dayで反応を示した。完全寛解が33名、部分寛解が10名であった。コルヒチンをしっかり服用した患者は半数をやや超える程度であり、半数弱は不定期に服用していた。不定期服用者全員において内服中止後、平均1.2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 カ月間フォロー
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 カ月であった。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 カ月(中央値 9 カ月)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, 二重盲検比較試験で評価すること.
研究デザイン	二重盲検ランダム化比較試験. プラセボ対照.
セッティング	1974 年の報告. アメリカ, UCLA.
対象者(P)	UCLA の FMF クリニックで, 135 人の FMF 患者から選ばれた, 少なくとも月 1 回の発作があり・アミロイドーシスなし・ステロイドの慢性投与なし・妊娠なしの条件を満たす 15 人の患者. ランダムに, コルヒチン 90 日→プラセボ90 日群と, プラセボ 90 日→コルヒチン 90 日群に振り分けられた. 群の振り分け・薬剤の投与は, 二重盲検で行われた.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	コルヒチンもしくはプラセボの錠剤を, 1 日 3 回内服. コルヒチンは, 1 錠0.6mg. いずれかを 90 日間内服し, その後もう一方に変更され 90 日間内服する.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome コルヒチン投与中もしくはプラセボ投与中の発作頻度. Secondary outcome 患者によって記録された, 発熱・悪寒・嘔気・嘔吐・発疹・黄疸・胸痛・腹痛・関節痛などの症状や, 発作期間, 発作の始まりや終わり, の分析.
結果	15人中10人の患者が試験を最後まで完遂できた. アルメニア人7名, アシュケナージ系ユダヤ人1名, パレスチナ系アラブ人1名, マルタ人1名の計10名. 90日間に, プラセボ投与では10人中9人の患者が計59回の発作を起こし, コルヒチン投与では10人中8人で発作がなく, 残り2人の発作回数もそれぞれ2回・3回と減少が見られた. コルヒチンによる発作の減少は, 統計学的有意差を認めた( $p<0.002$ ). 2人の患者では発作回数の減少が見られたが, 発作の性質・期間についてはプラセボ投与中と比べて明らかな違いは見られなかった.
結論	コルヒチンの継続投与は, FMF の発作予防に有効であった.
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史, 河合朋樹

英語タイトル 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 カ月間に月 1 回以上の発作が認められた患者)2008 年 10 月から 2010 年 2 月までリクルートが行われ、2011 年 1 月まで観察が行われた FMF の診断は Tel-Hashimor の基準を満たし少なくとも 1 つ MEFV 遺伝子変異を持つものとした。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	Rilonacept 2.2 mg/kg (maximum 160mg) sc/week or プラセボ, 3 カ月投与×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 outcome 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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever A. Duzova, A. Bakkaloglu, N. Besbas, R. Topaloglu, S. Ozen, F. Ozaltin, Y. Bassoy, E. Yilmaz Clinical and Experimental Rheumatology 2003; 21: 509-514. 家族性地中海熱における、潜在性炎症のモニタリングとコルヒチンの投与量におけるの 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)。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	MEFV 遺伝子変異(ホモ/コンパウンドヘテロ、ヘテロ、変異なし、未検査)コルヒチン治療法 発作頻度
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMF 非発作期の A-SAA 値
結果	非発作期の FMF 患者の A-SAA 値は中央値 74(6-1500)mg/L(健常人コントロールは 10 人全員が <10mg/L)であり、他の急性期蛋白は 49-93% の患者で正常範囲であった。年齢、性別、発症年齢、診断年齢、治療期間、発作頻度は、A-SAA 値に影響を与えなかった。ホモまたはコンパウンドヘテロ変異患者は、ヘテロ変異患者に比べ A-SAA 高値であった。上記の 183 人からランダムに選ばれた 26 人の患者で、コルヒチンを最大 2.0mg/day まで増量したところ、著明な A-SAA 値の低下、CRP や赤沈の低下とヘモグロビン値上昇が見られた。
結論	潜在性の炎症が非発作期の FMF 患者で見られるが、A-SAA はその潜在性炎症の最も良いマーカーと考えられた。コルヒチンの増量により A-SAA は著明に低下が見られ、A-SAA は投薬量モニタリングに有用と考えられた。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史, 河合朋樹

英語タイトル	The effect of colchicines on physical growth in children with familial Mediterranean fever
著者名	Ozçakar ZB, Kadioğlu G, Siklar Z, Kavaz A, Nur Aksanal F, Berberoğlu M, Ekim M, Ocal G, Yalçinkaya F.
雑誌名:巻:頁	Eur J Pediatr;169:825-8
日本語タイトル	地中海熱の子供の身体的成長に対するコルヒチンの効果
目的	地中海熱の患者においてコルヒチン治療の後に身長が改善するかの評価
研究デザイン	後方視的研究
セッティング	トルコの2施設, 2010年の報告
対象者(P)	50人の地中海熱患者。いずれの患者も Tel-Hashomer の診断基準を満たし、コルヒチンに反応している。中央値は発症年齢が4歳、治療開始が6.5歳、現在の年齢が12歳で、フォローされた期間が3.6年だった。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	同一患者でコルヒチン投与前の時期と、少なくとも1年間投与した後の比較
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 身長標準偏差値(SDS)の比較。年齢平均の身長を用いた SDS と、両親の身長で補正した SDS の2つの値でコルヒチン治療前後を比較。 Secondary outcome 検査値と身長 SDS の相関
結果	身長 SDS はコルヒチン前の $-0.19 \pm 1.01$ から治療後は $0.13 \pm 0.99$ へ有意に増加し( $p=0.026$ )。両親の身長で補正した SDS でも $-0.18 \pm 1.23$ から治療後は $0.13 \pm 1.24$ と有意に増加した( $p=0.027$ )。BMI はコルヒチン前が $15.44 \pm 2.63 \text{ kg/m}^2$ で治療後は $18.26 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ と有意差はなかった。治療開始前の身長 SDS は発作間欠期のフィブリノーゲン値と負の相関があり( $p=0.03$ )。コルヒチン治療後の身長 SDS は発作間欠期のヘモグロビン値と正の相関があった( $p=0.03$ )。
結論	地中海熱患者に対するコルヒチン治療は、発熱発作を抑制するだけでなく、小児患者の身長の伸びを改善させた
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	田中孝之, 河合朋樹

英語タイトル	Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up.
著者名	Özçakar ZB, Yüksel S, Ekim M, Yalçınkaya F.
雑誌名;巻:頁	Clin Rheumatol;31:1267-71
日本語タイトル	地中海熱関連のアミロイドーシスに対するインフリキシマブ治療:長期のフォローアップを含むケースシリーズの報告
目的	地中海熱関連のアミロイドーシスに対するインフリキシマブ治療の有効性
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	トルコの2施設, 2012年の報告.
対象者(P)	地中海熱でアミロイドーシスを来した小児患者4例.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	全例にインフリキシマブを投与, ケースシリーズ
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	<p>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カ月前の発熱, 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, Cr7mg/dl, Alb1.5g/dlで透析が開始された。アルブミン投与, 経静脈栄養を行ったが効果がなかった。入院3カ月目に強い消化管症状に対してインフリキシマブを投与することとした。3回投与した15日後に症状は消失して退院となった。インフリキシマブは8週ごとの投与を2年間継続され, その期間中3回の関節炎発作があったが腹痛は伴わなかった。その後インフリキシマブを中止し, 腎移植を行った。移植後はコルヒチン2mg/dayを投与していても月2回の発作があり, 発作期にはクレアチニンも上昇した。移植9カ月後にアナキナラ1mg/kg/dayを追加し軽い発作がまれに出るのみで12カ月が経過した。貧血は改善し, Cr1.2mg/dlである。</p> <p>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。</p> <p>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ナラに変更しようとしたが, 患者の全身状態が悪化したのでインフリキシマブに戻した。活動性のC型肝炎のために腎移植は施行できなかった。12カ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。</p> <p>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カ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カ月に食欲低下, 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。</p>
結論	4人の地中海熱患者に2年から6年半の期間インフリキシマブ治療を行い, 消化管, 関節, ネフローゼ症候群症状に対して非常に有効だった。ネフローゼ症候群に関し ては, インフリキシマブ投与により症例2が3年半, 症例4が2年半の部分寛解を維持した。
コメント	家族性地中海熱の診断根拠が明確でなく, 遺伝子検査の記載もない。
構造化抄録作成者名	田中孝之, 河合朋樹

英語タイトル 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。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 / 対照 C)	全例にコルヒチンを投与し, 必要に応じて増量する。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 発熱発作の頻度, 期間を減少することができたコルヒチン投与量を求める。(体重当たり, または体表面積当たり) Secondary outcome 相対的に投与量が多くなった患者群, 少なくなった患者群の臨床的な特徴を評価する。
結果	全例に対してコルヒチンは有効で, 発作の頻度を減らし, 間欠期の炎症反応を低下させた。50%は低用量群(0.01-0.03 mg/kg/day), 26%は中等用量群(0.04-0.05 mg/kg/day), 24%は高用量群(0.06-0.08mg/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/m <sup>2</sup> /day, 6-10歳 1.19 ± 0.03mg/m <sup>2</sup> /day, 11-15歳 0.84 ± 0.20mg/m <sup>2</sup> /day, 16-20歳 0.78±0.05mg/m <sup>2</sup> /day と低年齢ほど高用量だった。副作用としては軽い下痢が6人(9.6%)に見られたが, 減量で軽快した。嘔気は5人(8%), 白血球減少は1人(1.6%)に見られたが, 重篤な副作用は見られなかった。
結論	地中海熱の小児患者に対するコルヒチンの有効投与量を算出した。低年齢ほど高用量を必要とした。従来推奨された0.05mg/kg/dayを超える投与量を必要とした症例も25%あった。
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	田中孝之, 河合朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever Rabinovitch, O Zemer, D Kukia, E Sohar, E Mashiach, S American Journal of Reproductive Immunology 1992 28 3-4 245-246 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)	I 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 $\pm$ 4.5才、コルヒチン非投与群24.7才 $\pm$ 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事が期待される。またコルヒチン投与にともなう明らかな有害事象はないと考えられなかった。21トリソミーが2人に認められたのは偶然と結論づけられている。帝王切開率がC群で低いのはコルヒチン導入前の1973-1977年の患者であった影響が考えられる。
構造化抄録作成者名	井澤和司, 河合朋樹

1  
2

英語タイトル	Female reproductive dysfunction in familial Mediterranean fever patients with and without colchicine treatment
著者名	Cerquaglia, C. Verrecchia, E. Fonnesu, C. Giovinale, G. Marinaro, A. De Socio, G. Manna, R.
雑誌名;巻:頁	Clinical and Experimental Rheumatology 2010 28 4 SUPPL. 60 S101
日本語タイトル	コルヒチン投与の有無と女性 FMF 患者の妊娠機能不全
目的	コルヒチン使用または不使用の女性 FMF 患者において 不妊の有病率と種類, 自然流産, 早産の割合を検証する
研究デザイン	後方視観察研究
セッティング	1998 年1月 and July 2008 年 7 月 Peridodic Fever Research Center, Department of Internal Medicine, A. Gemelli Policlinic, (ローマ市)
対象者(P)	FMF 患者 221 人のうちの妊娠適齢期の女性 73 人
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	不妊の有病率と種類, 自然流産 早産 胎児奇形の発生率
結果	73 人中 38 人は妊娠希望なし, 35 人中 7 人は妊娠希望あるが不妊(2 人は腹膜癒着, 1 人は子宮内膜症, 3 人は原因不明)であった。残りの 28 人において合計 61 回の妊娠あり。28 人中 27 人は FMF 発症後の妊娠, 2 人は FMF 発症前に妊娠あり(そのうち 1 人は FMF 発症後に再度妊娠)。61 回の妊娠のうち 50 回は出産までたどりつき, 11 回が自然流産となった。FMF 症状はあるがコルヒチン内服なしの 21 人の女性に 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

英語タイトル	Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever
著者名	Nabil, H. Zayed, A. State, O. Badawy, A.
雑誌名:巻:頁	Journal of Obstetrics & Gynaecology 2012 32 8 756-9
日本語タイトル	女性 FMF 患者における妊娠結果
目的	女性 FMF 患者における母体妊娠経過と新生児への影響を検証する。
研究デザイン	前方視研究
SETTING	Gynecology and General Medicine Outpatients Clinic in Mansoura University Hospital, Mansoura, Egypt 2006 年 7 月～2010 年 6 月
対象者(P)	74 人の不妊 FMF 患者(遺伝子検査ありもしくは臨床症状より)
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	通常の不妊治療, ステロイド, コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	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

英語タイトル	Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified?
著者名	Ben-Chetrit, A. Berkun, Y. Ben-Chetrit, E.
雑誌名:巻:頁	Arthritis care & research 2010 62 2 143-148
日本語タイトル	コルヒチン投与を受けた女性 FMF 患者における妊娠結果. 羊水穿刺は妥当か？
目的	コルヒチン内服が女性の FMF 患者の妊娠におよぼす影響を評価する.
研究デザイン	後方視的観察研究(一部の患者で前方視観察)
セッティング	2004 年 4 月から 2008 年 5 月 Hadassah University Medical Center のCenter for FMF
対象者(P)	FMF 以外の合併症をもたず, Tel Hashomer の診断基準を満たし FMF と診断され, 子供をもつ女性
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価(O エンドポイント)	Primary outcome 初期流産, 後期流産, または子供の先天性奇形や疾病の有無
結果	患者を全妊娠コルヒチン投与群(61 人), 妊娠中コルヒチン投与混在群(22 人), 全妊娠コルヒチン非投与群(49 人)に分けた解析では 3 群で人種差, 遺伝子変異型に差は認めず, 発症年齢やコルヒチン開始年齢に差を認めたが, 初回妊娠の年齢は同等であった. 全妊娠コルヒチン非投与群が発症年齢と観察時点の最初・最後の子供の年齢が最も高く, 妊娠中コルヒチン投与混在群がそれに続いていた. 子供の初期流産, 後期流産, 先天性奇形や疾病の有無いずれも全妊娠コルヒチン投与群が他の 2 群より低かったが有意にはいかなかった. 羊水穿刺の施行は全妊娠コルヒチン投与群で多かったが, 妊娠結果への影響は認めなかった. 妊娠中コルヒチン投与混在群におけるコルヒチン投与時と非投与時の子供での比較では流産の発生は非投与時に多い傾向があったが有意差には至らなかった. さらにコルヒチン投与群, 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 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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever Berkenstadt, M. Weisz, B. Cuckle, H. Di-Castro, M. Guetta, E. Barkai, G. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005;193:1513-1516 コルヒチン治療を受けた FMF 夫婦における染色体異常と先天性異常症
目的	FMF 患者に対するコルヒチンの催奇形性の有無を検証する。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	Sheba Medical Center 出生前カウンセリング受診, 1976 年~2003 年
対象者(P)	夫婦のどちらかが FMF
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	コルヒチン投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 夫婦のどちらかが FMF 患者で受胎の際にコルヒチン治療を受けていた場合の, 羊水穿刺における染色体異常と先天性異常症を母体年齢より推定される一般の割合と比較する。 Secondary outcome 夫婦のどちらかが FMF 患者で受胎の際にコルヒチン治療を受けていない場合, 染色体異常以外の先天性奇形の割合を出生後に検証する。
結果	326 組の夫婦(男性 FMF 90 人, 女性 FMF 236 人), 901 回の妊娠, うち 10 人が双胎であった。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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine Diav-Citrin, O. Shechtman, S. Schwartz, V. Avgil-Tsadok, M. Finkel-Pekarsky, V. Wajnberg, R. Arnon, J. Berkovitch, M. Ornoy, A. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2010 203 2 144.e1-144.e6 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 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;94:1186-1191
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 回の妊娠全例健康児を出産した. 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 妊娠は健康児を出産した.
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い. コルヒチン投与を受けた妊婦(上記の A+B)に生まれた 16 人は全例健康であった.
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	The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine
著者名	Berkun, Y. Ben-Chetrit, E. Ben-Chetrit, A.
雑誌名:巻:頁	Seminars in Arthritis and Rheumatism 2004 34 2 549-552
日本語タイトル	コルヒチン治療をうけている男性 FMF 患者の妻の妊娠結果
目的	コルヒチン治療をうけている男性 FMF 患者の妻の妊娠結果を評価する
研究デザイン	前方視的研究
セッティング	1995 年から 2003 年 4 月まで
対象者(P)	Tel Hashomer criteria の基準を満たし臨床診断された60人の既婚の FMF 患者と妻(健常人)
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	コルヒチン, 230 人の健常男性とその妻(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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Behcet's disease and pregnancy: A retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome Iskender, C. Yasar, O. Kaymak, O. Yaman, S. T. Uygur, D. Danisman, N. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2014 40 6 1598-1602 ベーチェット病と妊娠: 病勢と妊娠結果に関する後方視的研究
目的	ベーチェット病(BD)と妊娠の関係を調べる。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	perinatology clinic of Dr Zekai Tahir Burak Research and Training Hospital 2008年1月 and 2013年6月
対象者(P)	同施設 BD と診断され、結合組織病を合併した1人、データ不十分な1人を除く、妊婦 24 人を対象とした。対照群は同センターからランダムに選ばれた 147 人の妊婦。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 (対照 C))	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	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
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
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	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が行われている患者を対象とした。110例が16歳から20歳であり, 134例が30歳であった。全体の3分の2が6年以上, 62例が11-13年使用している。
対象者(P)	FMFに対し16歳未満からコルヒチン予防内服が行われている患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	コルヒチン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	FMFの発作 FMFの合併症 コルヒチンの有害事象
結果	<p>全体のうち17例はコルヒチン2mg/day内服にても発作を抑制できていなかった。この17例は平均13年間, 2mg/day内服を継続していたが, アミロイドーシスの発症を認めていない。現時点で40%が1mg/day, 25%が1.5mg, 35%が2mg/dayのコルヒチン内服をした。副作用はほとんどが軽度であり, 下痢と嘔気が多かった。4例下痢による服薬困難は漸増による脱感作により克服できた。3例で, それぞれ神経性血管浮腫, 鼻出血, 顆粒球減少が見られた。顆粒球減少を来した1例も漸増にて副作用を克服できた。</p> <p>64%で完全寛解が得られており, 部分寛解が31%に見られた。コルヒチン開始時点でたんぱく尿があった17例は現時点で生存しており, 腎不全は4例で認め, 発症は治療1-5年の間であった。蛋白尿変化なしが4例, 蛋白尿消失が9例であった。コルヒチン開始時に蛋白尿を認めなかった3例のうち, 1例は一過性の蛋白尿, 2例は腎不全となり腎移植を行った。17歳の時点でコルヒチン治療されていない過去のFMF患者(1955-1960生まれ)と比較し, コルヒチン治療を受けた患者(1966-1970生まれ)の身長は高く, 正常範囲により近づいている。女性で6例にのみ深刻な不妊が見られ, 男性では認めなかった。24例の男性が結婚し19例が子供をもっており, 子供に異常を認めていない。95例の既婚の女性では31例が計48回妊娠している。全例がコルヒチン治療を継続し, 21例は最初の妊娠までに10年以上継続していた。全例が妊娠中もコルヒチンを継続し, 正常な44人の満期正常分娩による新生児を出産した。残り4回の妊娠は妊娠3カ月以内に自然流産した。胎児期の異常は認めなかった。</p>
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

3 Transplacental passage of colchicine in familial Mediterranean fever

コルヒチン濃度測定論文、1mg/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