

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 drugs in mevalonate kinase deficiency Caroline Galeotti1, Ulrich Meinzer1, Pierre Quartier2, Linda Rossi-Semerano1, Brigitte Bader-Meunier2, Pascal Pillet3 and Isabelle Kone' -Paut1 Rheumatology 2012;51:1855-1859
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マブなどの IL-1 標的薬の有効性と安全性を評価する。
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	遺伝子診断にてメバロン酸キナーゼ欠損症と診断されたフランスの小児・成人症例を対象に主治医に対する質問票を用いて抗IL療法開始前・後の臨床情報を後方視的に集積・解析する。
対象者(P)	メバロン酸キナーゼ欠損症 11 人(20 歳未満 8 人, 20 歳以上 3 人)
暴露要因(E or I 介入・危険因子 対照 C)	I: アナキンラ発作時頓用(1 人), アナキンラ連日投与(9 人), カナキマブ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), 頭部リンパ節腫脹, アфта, 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。カナキマブはアナキンラと比較し, より高い治療効果がみられるとともに, 注射局所反応が少なかった。治療開始後に発現した有害事象は軽症から中等度のものがあった。
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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency 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 Ann Rheum Dis 2011;70:2155-2158.
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カ月に発作1回以上9人))
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	メバロン酸尿症2人:連日アナキンラ投与(1-2mg/kg/day) 高IgD症候群1人:連日アナキンラ投与(1-2mg/kg/day) その後発作時に移行高IgD症候群8人:発作時アナキンラ投与(成人 100-200mg/day or 小児 1-2mg/kg/day 4-7日間)
主なアウトカム評価 (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°C以上の発熱かつCS20以上満たす発作 発作時頓用の場合、発作日数50%以上の低下で有効とする サイトカイン(IL-5, IL-6, IL-12, IL-13, IL-18, TNF α and IFN γ)
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カ月で中止した。 連日投与した1人の高IgD症候群では7カ月間の完全寛解が得られ、学校への欠席率が40%から0%に低下した。しかし注射の局所反応により、連日投与を中断し、発作時投与に切り替えた。 発作時頓用投与群においては20回の発作のうち、12回においてアナキンラを投与した。アナキンラ投与時は非投与時に比較し、発熱日数(mean (SD) 2.2 (1.7)days vs 6.3 (1.9) days; p<0.0001), 有症状期間(3.8 (3.0) days vs 7.3 (3.0) days; p=0.0152), 最高体温(p<0.0001), 最高CRP(p=0.0004)において有意に低下し、IL-18以外のサイトカイン(IL-5, IL-6, IL-12, IL-13, TNF α and IFN γ)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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Inefficacy of etanercept in a child with hyper-IgD syndrome and periodic fever F. MARCHETTI, MD C. ORETTI, MD E. BARBI, MD A. VENTURA, MD A. TOMMASINI, MD
目的	高 IgD 症候群におけるエタネルセプトの有効性の観察
研究デザイン	症例報告
セッティング	高 IgD 症候群患者 1 例にエタネルセプトを投与し有効性を評価
対象者(P)	4 才男子 高 IgD 症候群
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	エタネルセプト 12.5mg/dose 週 2 日 12 週間
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	ステロイド必要量 発作時急性反応(CRP, ESR, GB) 症状スコア(発作回数, 腹痛, リンパ節腫脹)
結果	観察期間において治療開始前と比較しすべてのアウトカムにおいて, 変化は認めなかった.
結論	研究対象の 1 例では 12 週間のエタネルセプトによりステロイド必要量, 発作時急性反応, 発作回数, 腹痛, リンパ節腫脹の改善は認めなかった.
コメント	他の症例シリーズ報告では効果がみられた症例でもエタネルセプトの有効・無効は症例による差があり, 前方的研究で評価する必要がある.
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル 著者名	Interleukin 6 Blockade for Hyperimmunoglobulin D and Periodic Fever Syndrome 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 日本語タイトル	JCR: Journal of Clinical Rheumatology & Volume 20, Number 2, March 2014
目的	高 IgD 症候群に対する抗 IL-6 療法の有効性を検討する
研究デザイン	症例報告
セッティング	高 IgD 症候群 13 才女児 1 例に抗 IL-6 療法を行った。
対象者(P)	エタネルセプト、アナキンラが無効であった高 IgD 症候群 13 才女児 1 例 (MVK 変異 V377I and H380R)
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	トシリズマブ 8mg/kg 4 週間ごと
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作回数 CRP, ESR
結果	トシリズマブ投与前には3-4週間に1回、3日程度続く発熱発作が見られたが、投与後は1年間、発作消失し、CRP, ESRの低下を認めた。その間、気道感染症状が月に1回程度認めた(マイコプラズマ1回、インフルエンザA1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カ月間で発作は1回のみで、気道感染の回復も認めなかった。
結論	トシリズマブ 7mg/kg/day/4weeks は 10 カ月間、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 生後一カ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を満たす蛋白尿がみられるようになった。
暴露要因(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	Weekly oral alendronate in mevalonate kinase deficiency
著者名	Luca Cantarini ^{1*} , Antonio Vitale ¹ , Flora Magnotti ¹ , Orso Maria Lucherini ¹ , Francesco Caso ¹ , Bruno Frediani ¹ , Mauro Galeazzi ¹ and Donato Rigante ²
雑誌名:巻:頁	Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:196
日本語タイトル	
目的	メバロン酸キナーゼ欠損症のステロイド骨粗鬆症の予防に alendronate を投与する。
研究デザイン	症例報告
セッティング	14 歳男児, 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か月に発症し, 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 か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, 再開するとその後 4 か月間発熱発作を認めていない。
結論	Alendronate 開始後, 計 13 か月間, 発熱発作を認めなかった。
コメント	1 症例報告であり, CRMO などの Alendronate が有効な他の発熱性疾患を合併していた可能性がある。追加報告をまつ必要である。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Mevalonate kinase deficiency in two sisters with therapeutic response to anakinra: case report and review of the literature
著者名	Raquel Campanilho-Marques & Paul A. Brogan
雑誌名:巻:頁	Clin Rheumatol (2014) 33:1681-1684
日本語タイトル	
目的	メバロン酸キナーゼ欠損症に対する連日抗IL-1療法(アナキンラ)投与の有効性評価
研究デザイン	症例報告
セッティング	メバロン酸キナーゼ欠損症の姉妹2人に連日抗IL-1療法(アナキンラ)投与する。
対象者(P)	メバロン酸キナーゼ欠損症の姉妹2人(5才, 3才)MVK 遺伝子変異 S329R, V377I
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	連日抗IL-1療法(アナキンラ)投与(2mg/kg/day)
主なアウトカム評価(O 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カ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。その後は発作が数カ月に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カ月に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	A patient with hyper-IgD syndrome responding to simvastatin treatment
著者名	H. Attout, S. Guez, I. Ranaivo, N. Jameerbaccus, C. Series
雑誌名:巻:頁	European Journal of Internal Medicine 19 (2008) e82–e83
日本語タイトル	
目的	高 IgD 症候群に対するシンバスタチンの効果を評価
研究デザイン	症例報告
セッティング	高 IgD 症候群 23 才女性にシンバスタチンを投与
対象者(P)	高 IgD 症候群 23 才女性(MVK V377I 変異ヘテロ, リンパ球 MVK 活性低下)
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	シンバスタチン 20mg/day 12 カ月間観察
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	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, PhD, g
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	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 カ月女児。生後 1 カ月から腸管炎症発症。生後 5 カ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 カ月男児。生後 12 日に腸管炎症を呈し、生後 5 週にショックとなる。腹腔鏡にて十二指腸の穿孔や多部位の腸管癒着をみとめた。MVK 遺伝子変異(Val388Ile, Gly329Arg)
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	症例1 アナキンラ (2mg/kg/day) 症例2 アナキンラ (3mg/kg/day)
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作栄養 炎症反応・栄養マーカー(赤沈, CRP, アルブミン)
結果	症例1 アナキンラ開始後 1 カ月で炎症反応・栄養マーカーが改善し、6 カ月間発熱発作が見られていない。中心静脈栄養は離脱できていないが中心静脈からの栄養は減少した。 症例2 生後 3 カ月でアナキンラを開始したところ、その後腸管所見も改善し、ステロイド・中心静脈栄養からも離脱できた。
結論	乳児期早期の腸管炎症を合併したメバロン酸キナーゼ欠損症 2 人にアナキンラが有効であった。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Mevalonic Aciduria
著者名	Bénédicte Neven, M.D.ら
雑誌名;巻:頁	N Engl J Med 2007;356:2700-3.
日本語タイトル	
目的	メバロン酸尿症の根治療法として同種骨髄移植の有効性を評価する。
研究デザイン	症例報告
セッティング	メバロン酸尿症の3才男児にHLA一致同胞をドナーとして骨髄移植を行った。
対象者(P)	メバロン酸尿症の3才男児(MVK 変異 G326R ホモ)子宮内発育遅延, 成長発達障害, 軽度の外表異常
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	HLA 一致同胞妹から骨髄移植 前処置ブスルファン 19.2mg/kg シクロフォスファミド 200mg/kg GVHD 予防 MTX(day1 15mg/m ² , day 3, 6, 11 10mg/m ²) シクロスポリン(1カ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	正着は良好で, 移植関連毒性・GVHD も軽度で順調に免疫抑制剤を中止できた。安定後, 発熱発作は認めず, 炎症マーカーの正常化, 尿中メバロン酸の低下, リンパ球メバロン酸活性の増加(0.6%→64.0%)を認めた。神経学的にわずかではあるが徐々に失調歩行や言語能力の向上は認められている。
結論	メバロン酸尿症の1例に同種骨髄移植し, 発熱発作, 炎症マーカーが改善した。
コメント	観察期間が短く, 神経学的改善効果は追加報告がたれる。
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. 頭部リンパ節腫脹, 扁桃炎, 肝腫大あり. MVK 変異(V377L, I268T)
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	イブプロフェン 20mg/kg
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱日数
結果	イブプロフェン開始後 3 年間, 発熱日数が 7 日から 2-3 日に軽減した.
結論	イブプロフェン開始後, 発熱日数の短縮が見られた.
コメント	1症例報告であり, また本疾患は成長とともに発熱発作が軽減することからイブプロフェンの有効性は慎重な評価が必要である.
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル 著者名	Long-term Outcome of a Successful Cord Blood Stem Cell Transplant in Mevalonate Kinase Deficiency 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 日本語タイトル	PEDIATRICS Volume 135, number 1, January 2015
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カ月時に多臓器不全で死亡
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	HLA 一致非同胞間臍帯血移植 前処置 Busulfan (16 mg/kg), Cyclophosphamide (200 mg/kg) GVHD 予防 Cyclosporin A, ATG (thymoglobulin), MPD 0.5 mg/kg from day +7
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	移植関連有害事象発熱発作 QOL 成長発達
結果	移植関連有害事象として streptococcal sepsis, CMV の再活性化, WHO grade II 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 grade II GVHD を発症したが改善し, 慢性 GVHD は発症しなかった。完全ドナー型として生着し, 5年間の追跡にて, 原疾患による発熱発作は認めていない。患者の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 著者名 雑誌名・巻・頁 日本語タイトル	Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model E.J. Bodar1, J.C.H. van der Hilst1, J.P.H. Drenth2**, J.W.M. van der Meer1, A. Simon1 The Netherland journal of medicine JULY-AUGUST 2005 , VOL.63 , NO.7
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カ月から発熱発作 患者2 26 才女性 2カ月から発熱発作 患者3 38 才女性 生直後から発熱発作
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	発熱発作時にエタネルセプトまたはアナキンラを投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	12 症状(リンパ節腫脹, 嘔気, 筋痛, 関節痛, アフタ性潰瘍, 腹痛, 皮膚病変, 頭痛, 咽頭痛, 疲労, 下痢, 鼻閉)それぞれを 0-10 点, 合計点は 0-120 点発熱発作時が最低 20 点以上のため, 20 点未満のとき発作終了とする. 体温 CRP
結果	患者1 発熱発作後 12 時間後と 36 時間後にエタネルセプト 25mg 投与したところ, 無治療であった治療前と臨床スコアに変化は認めなかった. 患者2 発熱発作後 48 時間後, 80 時間後にエタネルセプト投与したところ, 無治療の前回発作時に 8 日続いた発作が 5 日で終息した. 患者3 ワクチンによる発熱 1 回目, 発熱 48 時間後と 72 時間後(ワクチン後 72, 96 時間)にエタネルセプト25mgを投与したところ, 5.5 日間で発熱発作が終息した. ワクチンによる発熱 2 回目, ワクチン接種後 72 時間からアナキンラ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 回だけの使用であるが, 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	Mevalonic Aciduria Cured by Bone Marrow Transplantation
著者名	Peter D. Arkwright, D.Phil.
雑誌名;巻:頁	n engl j med 357:13 september 27, 2007, 1350(letter)
日本語タイトル	
目的	メバロン酸尿症に対する骨髄移植の有効性を評価する
研究デザイン	症例報告
セッティング	8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)
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	HLA 一致同胞からの骨髄移植
主なアウトカム評価(O エンドポイント)	移植関連毒性原疾患
結果	移植後、16カ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 Pediatrics 2011;128:e152-9
目的	多施設大規模研究によりメバロン酸キナーゼ欠損症の臨床像を把握する
研究デザイン	他施設後方視的観察研究
セッティング	フランスとベルギーによる多施設からの 38 家系 50 人を後方視に観察する
対象者(P)	フランスとベルギーの 38 家系 50 人のメバロン酸キナーゼ欠損症患者(1 人は無症状) ・発病者, またはその同胞に MVK 遺伝子に少なくとも1つ異常の変異があり, 周期熱症状がある. あるいは MVK 遺伝子に変異がある. ・フランスとベルギーの小児センターとフランス成人リウマチ・内科センターにおいて 1999 から 2009 にかけて MVK 遺伝子検査を行った患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子 (対照 C))	各治療効果評価
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	原疾患に伴う症状 完全寛解の定義 臨床症状がなくCRP, 赤沈が正常 部分寛解の定義 年間発熱発作が半分未満になり, 持続的な炎症疾患がない, 合併症
結果	発症は 6 カ月未満が 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ナ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. アナキナラは 2 人で投与中止されており, その理由が好中球減少と感染症の悪化であった. カナキマブは 3 人に投与され, 2 人完全寛解, 1 人に部分寛解を認めた. カナキマブ投与患者のうち, 1 人はアナキナラ無効例で, 1 人はアナキナ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(アナキナラ, カナキマブ)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カ月 約 1カ月に 1回の発熱発作 遺伝子検査なし, メバロン酸キナーゼ活性測定なし
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	
結論	
コメント	遺伝子検査なし, メバロン酸キナーゼ活性測定なしのため, 確定診断にいたらず, 除外する.
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Long-Term Follow-Up, Clinical Features, and Quality of Life in a Series of 103 Patients With Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome 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* Medicine Volume 87, Number 6, November 2008
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 人から回答をえた(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。発症年齢は中央値 6 カ月(範囲 0 カ月~120 カ月), 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≤0.01)。
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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up Rezan Topaloglu & Nuray Aktay Ayaz & Hans R. Waterham & Aysel Yüce & Fatma Gumruk & Özden Sanal Clin Rheumatol (2008) 27:1317-1320
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カ月の高 IgD 症候群男児. 20日ごと発熱発作を認める. MVK 変異 T322S 著明な肝脾腫あるが肝生検では微少な繊維化と幹細胞変性像であった.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	コルヒチン シンバスタチン エタネルセプト (0.8mg/kg/week)
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作肝脾腫 CRP
結果	コルヒチン, シンバスタチンは発作頻度減少など部分的な効果しか認めなかった. エタネルセプト開始後, 発熱発作が消失した. 3年経つが, 発熱発作と CRP は著明に改善した状態であるが, 肝脾腫に変化はなかった.
結論	コルヒチン, シンバスタチンの効果不十分であった高 IgD 症候群男児 1例にエタネルセプト開始後, 発熱発作, CRP の著明な改善を認めたが, 肝脾腫に変化はなかった.
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Favorable Preliminary Experience With Etanercept in Two Patients With the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome Kazuki Takada, 1 Ivona Aksentijevich, 1 Vijayabhanu Mahadevan, 1 Jane A. Dean, 1 Richard I. Kelley, 2 and Daniel L. Kastner1 ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 48, No. 9, September 2003, pp 2645-2651
目的	高IgD症候群に対するエタネルセプト治療の評価
研究デザイン	症例報告(2例)
セッティング	2例の高IgD症候群にエタネルセプト療法を行う。
対象者(P)	患者1 10歳女児, 生後6週間から発熱発作を発症 発作は2-6週間に1回の4-10日続く。MVK変異 V377Iと exon3 スプライシング異常変異 患者2 女児, 生後3日からの発熱発作を認め, 7-9日ごとに48-72時間続く。MVK変異 V377I, S329R
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	エタネルセプト 0.4mg/kg/dose 週2回
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作日数 発作時臨床症状(体温, 腹痛, 下痢, 嘔吐, 関節痛, 関節炎, リンパ節腫脹, 皮疹)
結果	患者1 3年間の追跡を行い, 半年ごとの発作日数を評価した。治療開始後最初の半年は発作頻度に変化を認めなかったが, 半年経過後は発作日数が半年あたり, 30日から10日以下に減少し, 発作時症状も軽減した。エタネルセプトを週1回に減量しても発作頻度に変化はなかったが, 5週間中断したところ, 激しい発熱発作を認めた。 患者2 治療開始後, 直ちに発作日数の減量がみられ, 半年あたり 15-23日から7-9日に減少した。
結論	高IgD症候群2患者においてエタネルセプト治療後発作日数の減少, 症状の軽減が見られた。
コメント	
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル 著者名	Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome 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 日本語タイトル	Clin Pharmacol Ther 2004;75:476-83
目的	高 IgD 症候群に対するシンバスタチンの効果を評価する。
研究デザイン	二重盲検ランダム化プラセボ対照研究
セッティング	両アリルに MVK 遺伝子変異をもつ 16 歳以上、発熱発作が 6 週間に 1 回以上を満たす高 IgD 症候群患者を集積し、3 人ずつ 2 群に分け、24 週間シンバスタチン、4 週間 washout 期間、24 週間プラセボの群とその逆の群に分け、シンバスタチンとプラセボとで、発熱日数を比較検討する。
対象者(P)	6 人の高 IgD 症候群患者。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	I:シンバスタチン 80mg/day C:プラセボ他の追加可能併用薬 アセトアミノフェン
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱日数
結果	6 人のうち、1 人がコルヒチン内服中、1 人が関節炎に対し、プレドニン内服中であった。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、有意差にもいっていないため、エビデンスの強さは限定的である。また本研究では、先行治療がなされていない患者が多いことから重症度の高い高 IgD 症候群の患者は含まれていない可能性がある。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル	Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome
著者名	Hiba M. Shendi •Deirdre Walsh •J. David M. Edgar
雑誌名;巻:頁	Rheumatol Int (2012) 32:249–251
日本語タイトル	
目的	高IgD症候群に対してエタネルセプトとアナキンラが無効であった症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者(P)	10歳女児 MVK 変異 V377I, H380R 3-4週間ごとに3-4日間続く周期性発熱発作
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	エタネルセプト 10mg 週 2回アナキンラ 100mg/day
主なアウトカム評価(O エンドポイント)	発熱日数
結果	エタネルセプトを9週間投与したがその間に2回の9日間におよぶCRP上昇を伴う発熱発作があり中止した。その後発熱発作の2日目にアナキンラを投与開始したところ、発熱発作は持続した。投与開始5日目でアナキンラを中止したところ、その3日後に発熱発作は消退した。
結論	エタネルセプトとアナキンラを投与したところ、以前よりも長期に続く発熱発作を認めたため中止した症例報告。
コメント	1症例の数回のエピソードの報告である。エタネルセプトとアナキンラ投与時の発熱は感染症であった可能性もあり、エビデンスの強さは非常に低い。
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル 著者名	First Report of Macrophage Activation Syndrome in Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome 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 日本語タイトル	ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 56, No. 2, February 2007, pp 658-661
目的	高IgD症候群のマクロファージ活性化症候群合併例を報告する
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者(P)	高IgD症候群の7才女児 MVK 変異 V377I IVS7-1G>C NSAIDS(flurbiprofen)投与中
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	典型的な発熱発作の2日後に、熱型が稽留熱となり、呼吸状態の悪化がみられた。 発熱8日後に汎血球減少、高フェリチン、高トリグリセライドとなり、骨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 著者名	First Report of Systemic Reactive (AA) Amyloidosis in a Patient With the Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome Laura Obici, 1 Carlo Manno, 2 Andrea Onetti Muda, 3 Paolo Picco, 4 Andrea D'Ostualdo, 4 Giovanni Palladini, 1 Maria Antonietta Avanzini, 1 Diletta Torres, 2 Sabrina Marciano, 1 and Giampaolo Merlini 1
雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 50, No. 9, September 2004, pp 2966-2969
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 カ月から周期性発熱発作, 4-5 週間ごとに 3-4 日続く. MVK 遺伝子 V377I, L265R 13 歳児に扁桃摘出術をされたが無効であった.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	26 才ごろから軽度の蛋白尿(300mg/日)を指摘され, その後 20g/日に増加した. 血清クレアチニンは正常範囲(0.7mg/dl)腎生検にてアミロイド腎の所見あり, 遺伝子診断の結果, 高 IgD 症候群と診断された.
結論	高 IgD 症候群に合併した AA アミロイドーシスの初報告
コメント	他の施設後方視的観察研究に含まれている症例である.
構造化抄録作成者名	河合 朋樹

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome Takahisa Mizuno • Hidemasa Sakai • Ryuta Nishikomori • Koichi Oshima • Osamu Ohara • Ikue Hata • Yosuke Shigematsu • Takashi Ishige • Kazushi Tamura • Hirokazu Arakawa Rheumatol Int (2012) 32:3761–3764
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 カ月から発熱発作, 姉妹2人(一卵性双体) 生後1カ月から発熱発作 3人との発作は4-8週ごとに3-5日続き, 妹は嘔吐と下痢を伴う MVK 変異(V728A, c.227-1 G>A)
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作症状
結果	欧米には見られない新規変異であり, 発熱に伴う症状が少なく, 血清 IgD 値は正常範囲内であった.
結論	日本における新規変異メ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 著者名	AA Amyloidosis Complicating Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome 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 日本語タイトル	ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 54, No. 6, June 2006, pp 2010–2014
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
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	
結果	症例1は発熱発作に対しアナキナラを使用した, 発作が悪化したため中止した. V377I ヘテロ変異を持つ母から腎移植を行ったところ, その後は 5 カ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炎およびその治療経過の一例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者(P)	14才男児 高 IgD 症候群 1 週間続く発熱発作, MVK 遺伝子変異 V377I, I268T 発熱発作時に NSAIDS(イブプロフェン)により対応 以前から発熱発作時に眼球結膜炎様の症状があったが眼科受診歴なし
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	ステロイド点眼 シンバスタチン 10mg/day インフリキシマブ 600mg/8weeks+MTX 20mg/week
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作眼症状 眼炎所見視力
結果	発熱発作受診時に羞明と眼痛を訴えたため眼科受診, 無菌性炎症性貨幣状角膜炎と診断, 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炎, 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 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report M Korppi (matti.korppi@uta.fi)1, ME van Gijn2, K Anttila3 Acta Paediatrica 2011 100, pp. 21–25
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 セッティング	症例報告
対象者(P)	生後 6 カ月未満発症の高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 カ月)シンバスタチン アナキンラ 2mg/kg/day
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作日数発熱発作症状
結果	プレドニン発作時投与では、以前に比べ、発熱発作日数が短縮したが腹部症状の改善効果は認めなかった。シンバスタチンを投与では効果は見られなかった。アナキンラを開始したところ、2-6 週間に 1 回の発熱発作を 6 カ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 カ月間、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 著者名 雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria 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. Pediatrics 1993 , 91, 915-921
目的	メバロン酸尿症 11 症例の臨床像の評価
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	メバロン酸尿症コホートを後方視的に臨床経過について評価した。
対象者(P)	メバロン酸尿症 11 症例
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	ロバスタチン
主なアウトカム評価 (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 著者名	Clinical, Genetic, and Therapeutic Diversity in 2 Patients With Severe Mevalonate Kinase Deficiency 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 Yague, MD, PhD, d Antonia Ribes, MD, PhD, c Aróstegui, MD, PhDd
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Pediatrics 2012;129:e535–e539
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カ月男児 MVK 変異 Ile268Thr ホモ変異出生 32週子宮内発育遅延 症例2 7才男児 MVK 変異 Arg241Cys(新規変異), Ser135 Leu 妊娠分娩に異常なく, 成長発達も正常であった。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	抗活性酸素剤(ビタミンD, E, C, とコエンザイムQ10)シンバスタチン アナキンラ
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 神経学的異常
結果	症例1 出生時から発熱発作, 成長障害, 外表奇形を認めた。成長とともに発達障害, 軸性筋緊張低下, 脳移植, 進行性視覚理解の障害が顕在化した。白内障に対し手術を行った。診断確定後アナキンラを 1-8mg/kg/day 投与したところ, 投与後3カ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 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	JOOST P. H. DRENTH, ALIEKE G. VONK, ANNA SIMON, RICHARD POWELL, and JOS W. M. VAN DER MEER The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 298:1221-1226, 2001
目的	メバロン酸キナーゼ欠損症に対するサリドマイドの効果を評価する
研究デザイン	二重盲検ランダム化プラセボ対照研究
セッティング	6人のメバロン酸キナーゼ欠損症に対し3人ずつに分け、16週間サリドマイド、4週間 washout 期間、24週間プラセボの群とその逆の群に分け、サリドマイドとプラセボとで、発熱日数を比較検討する。
対象者(P)	6人の高IgD症候群患者(男性5人、女性1人) MVK 遺伝子変異をもち、18歳以上、発熱発作が6週間に1回以上。
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	I: サリドマイド 200mg/day C: プラセボ 必要に応じアセトアミノフェン、NSAIDs併用可能
主なアウトカム評価 (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と比較し、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、アナキナ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	MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever Andrea D'Osualdo ^{1, 2} , Paolo Picco ¹ , Francesco Caroli ² , Marco Gattorno ¹ , Raffaella Giacchino ³ , Patrizia Fortini ⁴ , Fabrizia Corona ⁵ , Alberto Tommasini ⁶ , Giuseppe Salvi ⁷ , Fernando Specchia ⁸ , Laura Obici ⁹ , Antonella Meini ¹⁰ , Antonio Ricci ¹¹ , Marco Seri ¹² , Roberto Ravazzolo ^{2, 13} , Alberto Martini ¹ and Isabella Ceccherini [*] , ²
雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	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
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	シンバスタチン 20mg/day+コエンザイムQ 100mg /day エタネルセプト 0.8mg/kg/week
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作炎症反応生活の質
結果	診断後、シンバスタチン+コエンザイムQを開始したが効果なく、エタネルセプトを開始した。劇的に症状が改善し、その後、社会的理由で1カ月、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カ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 著者名	Liver Transplantation Followed by Allogeneic Hematopoietic StemCell Transplantation for Atypical Mevalonic Aciduria S. Chaudhury, b, *, L.Hormazaa, b, S. Mohammada, b, J.Lokara, U. Ekonga, b, E. M. Alonsoa, b, M.S.Wainwrighta, M.Kletzela, b and P. F. Whittingtona, b
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	American Journal of Transplantation 2012; 12: 1627-1631
目的	肝不全を合併した、メバロン酸尿症に肝移植を行い、続けて造血幹細胞移植後、有効であった症例報告
研究デザイン	症例報告
セッティング	症例報告
対象者(P)	メバロン酸尿症肝不全合併 女児 MVK 変異 I268T, V310M 全身炎症に対しアナキンラ無効
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	肝移植(死亡者ドナー) 造血幹細胞移植(HLA8/8 一致 同種末梢血幹細胞移植)前処置 フルダラビン 30mg/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 カ月の時点で肝不全と診断され、生後 50 カ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換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 カ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 カ月の時点で、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