

英語タイトル 著者名 雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease Sibley, C. H., Chioato, A., Felix, S., Colin, L., Chakraborty, A., Plass, N., Rodriguez-Smith, J., Brewer, C., King, K., Zalewski, C., Kim, H. J., Bishop, R., Abrams, K., Stone, D., Chapelle, D., Kost, B., Snyder, C., Butman, J. A., Wesley, R., Goldbach-Mansky, R. Ann Rheum Dis;74;1714-19 NOMIDに対するカナキヌマブ 24 カ月オープンラベル投与研究
目的	CAPS 最重症 NOMID に対して、カナキヌマブ投与量を必要時増量した際の有効性と安全性の評価
研究デザイン	オープンラベル試験, phase I/II 研究
セッティング	2009 年 1 月 - 2011 年 2 月, アメリカ, NIH クリニカルセンター
対象者(P)	NOMID として、好中球性尋麻疹、中枢神経系症状、レントゲン上骨幹端過形成のいずれか 2 つを満たす NOMID 患者 6 人が NCT00069329 臨床試験からリクルートされた。
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	至適用量設定のため必要時増量によるカナキヌマブ皮下注射をおこなった。150 mg (2 mg/kg, 40 kg 未満)ないし 300 mg(4 mg/kg, 40 kg 未満) 8 週間隔から開始、最高 600 mg(8 mg/kg, 40 kg 未満)4 週間隔まで増量可。 オープンラベル、プラセボ等の対照なし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 6 カ月における寛解(炎症+CNS)基準を満たすものの比率。 炎症寛解=(CRP 10 mg/L 以下, global diary score 週平均 2 以下) CNS 寛解=髄液中の WBC 15 cell/ $\mu$ L 以下かつ頭痛 diary score 週平均 0.5 以下 Secondary outcome 12, 18, 24 カ月における痛み/活動度に対する患者/家族による VAS, 主治医による VAS, 身長, 体重, ACR66/68 圧痛及び腫脹関節数, レントゲン検査, 検査データとして, ESR, CRP, SAA に加え, 髄液検査, MRI 検査, 聴力検査, 視力検査を行った。 また有害事象を収集した。
結果	6 カ月における寛解(炎症+CNS)を満たしたものは 0%であった。6 人中全員が臨床所見の改善がみられ、4/6 が炎症寛解基準を満たした。一方、CNS 寛解基準を満たしたものは 0/6 であった。5/6 は頭痛スコアで寛解をみたすも、髄液中細胞数が寛解をみたさず、1/6 は髄液中細胞数が寛解をみたすも、頭痛スコアが満たさなかった。最後に研究に参加した 1 人をのぞく 5 人が延長観察された。12 カ月で炎症は 4/4, CNS 1/4 寛解。18 カ月で、3/3 炎症寛解, 1/3 CNS 寛解。24 カ月で、2/2 炎症寛解, 0/2 CNS 寛解であった。 患者 VAS および主治医 VAS は 6 カ月にて 5/6 にて改善した。延長時点での所見も同様で、CRP, SAA, ESR の平均値は改善した。平均聴力は、全経過中、変わらなかった。ただし 1 人の聴力が、12 カ月(10 dB, 10 dB), 24 カ月(25 dB, 30 dB)にて悪化した。視力の悪化はみとめなかった。髄液細胞数増多は、ベースラインで 2/(平均髄液中細胞数 10.3)であったが、6 カ月で 5/6(平均髄液中細胞数 37.2)に認めた。平均頭痛スコアは、ベースラインで頭痛を訴えた 5 人において、6 カ月時に前例において頭痛スコアの改善を認めた。MRI は 3 人で悪化、1 名改善、1 名不変であった。IQ は不変であった。身長、関節所見、骨所見に大きな変化はなかった。 カナキヌマブは全体として良好な忍容性を示した。カナキヌマブの重症の有害事象として、MRSA による膿瘍を一例認めた。6 人に 12 件の感染症関連有害事象あり。それぞれ、耳感染症、真菌感染症、インフルエンザ、指感染症、副鼻腔炎、関節損傷、咳嗽、鼻閉、咽頭痛、ざそう、2 回のブドウ球菌による皮下膿瘍であった。
結論	カナキヌマブは NOMID 患者 6 人の臨床症状、血清炎症所見を改善した。CNS については、髄液細胞増多の改善は認められなかったが、頭痛スコアはベースラインで頭痛のあった 5 人全例において頭痛スコアの改善を認めた。
コメント	当研究はカナキヌマブの開発元ノバルティス社の資金援助で行われた。またcorresponding author の G-M はノバルティス社の研究資金を受領している。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル 著者名	Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome Helen J. Lachmann, Isabelle Kone-Paut, Jasmin B. Kuemmerle-Deschner, Kieron S. Leslie, Eric Hachulla, Pierre Quartier, Xavier Gitton, Albert Widmer, Neha Patel, Philip N. Hawkins.
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	N Engl J Med;360:2416-25 CAPSに対するカナキヌマブ治療
目的	CAPSに対するカナキヌマブ治療の有用性の検討
研究デザイン	2重盲検, プラセボ対照, 無作為薬剤中止試験
セッティング	多施設共同試験, 11施設, フランス, ドイツ, インド, イギリス, アメリカ
対象者(P)	NLRP3変異を有する患者で, 4歳以上75歳未満体重が15kgから100kg未満のもの.
暴露要因(E or I介入・危険因子/対照 C)	カナキヌマブ投与を行う. 3つのパートに分かれる. 1)オープンラベルでカナキヌマブ1回投与, 8週間観察. 2)2重盲検, 薬剤中止試験, 24週間. 無作為に, 実薬, プラセボに分け, 24週間もしくは再燃のいずれかにて終了. 3)カナキヌマブ8週間おきに, 最低16週間投与, トータル48週間.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome パート2におけるカナキヌマブとプラセボを比較したCAPSの再燃 Secondary outcome パート1における完全寛解率, 炎症マーカー(CRP, SAA), 主治医及び患者評価, 安全性, 忍容性. 主治医評価内容(全体評価, 発疹, 関節痛, 筋痛, 頭痛, 偏頭痛, 結膜炎, 疲労, その他, を5段階評価) 患者評価内容(全体評価, 発熱, 発疹, 関節・筋痛, 眼の不快感や充血, 疲労感, 頭痛, その他, を5段階評価)
結果	35名のCAPS患者を対象とした. 34/35(97%)がカナキヌマブ150mg(2mg/kg, 40kg未満)1回投与で完全寛解となった. 完全寛解に達しなかった患者は, 自己注射にて規定より少ない用量を注射していたことが, 血中濃度より推定され, 研究から脱落した. その他に1人が, 効果に満足せず, 2人が二重盲検試験を拒否したため脱落し, 31名がパート2に進んだ. パート2でカナキヌマブ投与群では15/15で寛解が維持され, プラセボ群では13/16(81%)が再燃した. 炎症マーカーではCRPとSAAともにプラセボ群で有意な上昇を認めた. 主治医の疾患活動性評価におけるスコア0もしくは1の患者は, カナキヌマブ群15/15であったが, プラセボ群4/16のみであった. また発疹の消失例はカナキヌマブ群では14/15(93%)に対し, プラセボ群では5/16(31%)のみであった. パート2終了時点で, カナキヌマブ群4名に他の疾患に伴って強い症状を認め, 2名は急性腸炎, 1名線維筋痛症, 1名偏頭痛によるものであった. 31例全員がパート3に進み, 29名(94%)が完了した. 2例が途中中止で, 1例は急性閉塞隅角緑内障を発症し治療反応性が乏しいと患者が判断したためであり, もう1例は下部尿路感染症のためであった. パート3終了時で28/29(97%)が寛解を維持した. パート2でプラセボ群で再燃した患者では, パート3におけるカナキヌマブ導入とともに平均CRP, SAAが低下した. パート3まで進んだ患者中, 30/31(97%)が疾患活動性が0か1の状態, その他は2であった. 発疹は29/31(94%)で0, 2名で1であった. 26/31(84%)において症状スコアが0か1で, 2が1名, 3が2名, 4が1名(線維筋痛症)であった. 1名でデータを喪失した. 有害事象として, 死亡, 生命にかかわるような副反応は認めなかった. 2例, パート3で重症有害事象があり, 1例は尿路感染症, 1例はCAPSによる急性閉塞隅角緑内障に伴った回転性めまいであった. 感染症の増加がカナキヌマブ群に観察された(p=0.03). ただし, パート2においてカナキヌマブ群がプラセボ群より観察期間の長かったことが関与している可能性が存在する. カナキヌマブの注射部位反応は, ほとんどの患者で認めず(91%以上), 認めても軽度であった. 抗体産生は認められず, 血液検査, 検尿, その他のモニタリングでも安全性に問題はなかった.
結論	カナキヌマブ8週おきの皮下注は小児および成人のCAPS患者において炎症に伴う臨床症状の抑制をもたらした.
コメント	カナキヌマブ製造しているノバルティス社がスポンサー. HJL, PNH他多数, ノバルティス社のCOIあり.
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results)
著者名	T. Imagawa, R. Nishikomori, H. Takada, S. Takeshita, N. Patel, D. Kim, K. Lheritier, T. Heike, T. Hara, S. Yokota
雑誌名;巻:頁	Clinical and Experimental Rheumatology;31:302-309
日本語タイトル	日本の CAPS 患者におけるカナキヌマブの安全性及び有用性の検討:オープンラベル第 3 相試験(24 週後の結果)
目的	日本の CAPS 患者におけるカナキヌマブの有効性、安全性の検討
研究デザイン	オープンラベル試験, phase III 研究
セッティング	多施設共同試験, 日本の 3 施設, 2013 年
対象者(P)	CAPS と診断された 19 名の患者, 7 人の MWS, 12 人の NOMID. 17/19 が NLRP3 変異陽性.
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	至適用量設定のため要時増量によるカナキヌマブ皮下注投与をおこなった. 150 mg (2 mg/kg, 40 kg 未満) 8 週間隔から開始, 臨床症状が残っていれば, 最高 600mg (8 mg/kg, 40 kg 未満) 4 週間隔まで増量可. 24 週時で評価し, その後はカナキヌマブが承認されるまで延長期間として投与される. オープンラベル, プラセボ等の対照なし.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 24 週における再燃患者の比率. Secondary outcome CNS 臨床所見の改善(NOMID 患者のみ). 平均週間頭痛スコアと髄液細胞数で評価する. カナキヌマブの安全性, 忍容性, カナキヌマブ抗体産生.
結果	19 人の CAPS 患者のうち, 1 人が辞退. 24 週を 18 人が完了し, 13/19(68%)が用量の増量をされていた(MWS 4 例, NOMID 9 例). 40 kg 以上では, NOMID に対しては平均 350 mg, MWS には平均 150 mg 投与されていた. 24 週時点で, 14/1(8 77.8%)が寛解状態であった. 主治医による自己炎症症状の評価は, カナキヌマブ投与後いずれも改善した. CRP もベースライン 4.52 mg/dl から 1.19 mg/dl に改善した. SAA も同様に改善した(329.2 mg/L vs 54.7 mg/L). 抗カナキヌマブ抗体が 3 人で途中検出されたが, その後消失した. NOMID の 9/12 が 24 週時点で CNS 寛解(頭痛スコアのみ)であった. 18/19(94.7%)が有害事象を経験した. 鼻咽頭炎 7/19(36.8%), 胃腸炎6/19(31/6%), 上気道炎 3/19(15.8%). 13/19 がカナキヌマブとの関連が推定された有害事象であった. 有害事象の重症度としては軽症 13/19, 中等症 3/19 であり, 重症は 1 人でびまん性の血管炎と肺炎を認めた. さらに重篤な有害事象はバルボウイルス感染症, 1 人で EB ウイルス感染症を認めたが, いずれも標準的治療で治癒した. 1/19 に注射部位反応を認めた. 死亡事例はなく, カナキヌマブ増量例と標準治療例と比較し, 有害事象に違いは認めなかった.
結論	カナキヌマブ 150 mg 皮下注, 8 週間隔投与は日本の CAPS 患者治療において, 忍容性が優れ, 高い有効性を認めた. 重症例に対してはカナキヌマブの増量が有効であり, かつ有害事象の増加は認めなかった.
コメント	臨床研究のスポンサーは, カナキヌマブの製造元, Novartis 社である.
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル 著者名	Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) Chang, Z., Spong, C., Jesus, A. A., Davis, M., Plass, N., Stone, D. L., Chapelle, D., Hoffmann, P., Kastner, D. L., Barron, K., Goldbach-Mansky, R. T., Stratton, P.
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Arthritis Rheumatol;66:3227-32 CAPS 患者における妊娠中のアナキンラ治療について
目的	FCAS, MWS, NOMID を含む CAPS 患者での妊娠の経過、その結果、アナキンラ治療について評価する。
研究デザイン	ケースシリーズ、観察研究。
セッティング	アメリカ, 2014 年発表
対象者(P) 暴露要因(E or I 介入・危険因子/ 対照 C)	CAPS と診断され妊娠した女性患者、CAPS 患者、自然歴プロトコルにはいてる患者(NCTC00059748 and/or NCTC0069329)。 観察研究
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 流産率、母体の妊娠合併症、胎児・出生児の異常
結果	アナキンラ投与前もしくは後に、妊娠を経験した CAPS(FCAS:4, MWS/NOMID:2, NOMID:3)9 人の女性を観察対象とした。それぞれ 100 mg/日で症状は改善したが、NOMID, MWS/NOMID の患者ではより多いアナキンラ投与量を要した。妊娠中のアナキンラ投与量は、1例では双子の妊娠で体重増加にもなってアナキンラを増量し、それ以外は妊娠前の投与量を維持した。 24 回の妊娠があり、5 回が流産、1回が子宮外妊娠であった。流産5回中4回、母親がアナキンラを投与されていないときにおこっており、流産率はアナキンラ非投与例では 27%、アナキンラ投与例では 11%であった。18 回の生産児妊娠のうち、9 回はアナキンラ治療前、9 回はアナキンラ投与後であった。1胎児(双子の 1 人)は腎形成不全で死亡したが、その他は満期産であった。3 人が帝王切開をうけ、うち 2 人が妊娠中アナキンラを投与されていた。新生児には有害事象を認めなかった。母体は 1 人の患者が慢性高血圧に、子癇前症を合併し、誘発分娩がおこなわれた。それ以外は、妊娠中合併症はなかった。 胎内死亡した胎児は、NLRP3 p.Val726Ala をもち、生産児であったもう 1 人の双生児は変異陰性であった。18 人の生産児中、8 人が変異あり(MWS/NOMID:2, MWS:2, FCAS:4)。そのうち 4 人は NICU で観察され、1 人は WBC 高値により抗生剤投与を受けた。
結論	CAPS 患者でアナキンラを妊娠中継続する事は、CAPS の長期合併症を予防するだけでなく、臨床症状の緩和を維持できる。またアナキンラの妊娠中投与の忍容性は十分と考えられた。ただしアナキンラが腎形成不全症の原因であるということは可能性が低い、さらに安全性に関する情報を収集する必要がある。
コメント	著者の 1 人、G-M 医師は、Sobi(アナキンラの製造元)、Novartis(カナキヌマブの製造元)、Regeneron(リロナセプトの製造元)から研究資金をもらっている。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル 著者名	Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition Goldbach-Mansky, R., Dailey, N. J., Canna, S. W., Gelabert, A., Jones, J., Rubin, B. I., Kim, H. J., Brewer, C., Zaleski, C., Wiggs, E., Hill, S., Turner, M. L., Karp, B. I., Aksentjevich, I., Pucino, F., Penzak, S. R., Haverkamp, M. H., Stein, L., Adams, B. S., Moore, T. L., Fuhlbrigge, R. C., Shaham, B., Jarvis, J. N., O'Neil, K., Vehe, R. K., Beitz, L. O., Gardner, G., Hannan, W. P., Warren, R. W., Horn, W., Cole, J. L., Paul, S. M., Hawkins, P. N., Tuyet, H. P., Snyder, C., Wesley, R. A., Hoffmann, S. C., Holland, S. M., Butman, J. A., Kastner, D. L.
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	New England Journal of Medicine;355:581-92 NOMID は IL-1β抑制治療が有効である
目的	CAPS の最重症型 NOMID に対する治療法として、アナキンラの有用性を検討した。
研究デザイン	休薬相を含むオープンラベル試験。
セッティング	アメリカ, 2006 年発表。
対象者(P) 暴露要因(E or I 介入・危険因子 (対照 C))	18 人の NOMID 患者。うち 12 人が NLRP3 変異を同定されている。 アナキンラ投与(1-2 mg/kg/日)。皮下注。毎日投与。コントロールなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 日記形式による疾患スコアの変化、炎症マーカーの変化(CRP, SAA, ESR)をベースライン、治療3カ月後、3カ月から再燃発症まで比較する。 Secondary outcome CHAQ、オージオグラム、視力検査、髄液検査、頭部 MRI(内耳を含む)、膝関節 MRI、発達テスト、その他、薬剤の安全性、炎症の寛解(SAA<10 mg/L, CRP<0.5 mg/dl, ESR<20 mm, 日記形式による疾患スコア<0.5)、頭部 MRI の変化、ステロイドの投与量の変化、炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカイン、アナキンラの血清中及び髄液中濃度、血管内皮マーカー、薬物動態。末梢血の in vitro 培養における IL-1βの産生(LPS 刺激ありなし)、全血の発現解析。正常値として 25 人の健康人検体を用いた。 * 休薬相は最初の 11 人でその症状が強く(1 人の心外膜炎、3 人の角膜浸潤、2名のブドウ膜炎を含む)、NIH 倫理委員会より休薬相の中止が推奨された。
結果	18 人の NOMID 患者全員が迅速にアナキンラに反応し、結膜炎、発疹は 3 日以内に消失した。3 カ月時点で、患者全員で、日記形式の疾患スコア、炎症マーカー(CRP, SAA, ESR)すべて有意に改善した。3 カ月後、11 人で最大7日の休薬相をおこなった。1人以外全員で再燃(以下の 2 つ以上:発疹スコアの上昇 4 日間、体温 37°Cより高い 4 回以上の検温、嘔吐もしくは頭痛 3 日間、神経症状の悪化)を認めた。再燃をみたさなかった 1 名は、6 日間の発疹、発熱 1 回、3 日間の関節痛、結膜炎を認めた。6 カ月時点で、6/18 が聴力の改善、9/18 が安定した聴力が可能となった。視力は変化はなかったが、疼痛、両親および担当医の全体評価、CHAQ は有意に改善した。ステロイド投与量も、3 カ月後、6 カ月後で有意に低下した。炎症の寛解は 3 カ月で 8/18、6 カ月時で 10/18 に認めた。 ベースラインで全員に頭痛あり。頭痛スコアは平均 0.5 から 0.1 へ改善した。8 人で 3 カ月時に頭痛は完全に消失した。12 人の髄液検査を行った患者では、髄液圧、髄液蛋白濃度、髄液細胞数が有意に低下した。休薬相では、頭痛が全員で再燃もしくは再発し、頭痛スコアは 0.8 へ悪化した。MRI で内耳増強効果を認めた 17 人中、13 人で改善を認め、3 人は変化なし、1 人が悪化を認めた。8 人の脳髄膜増強陽性患者では、全員で 3 カ月時の検査で改善を認めた。 サイトカイン測定では、血清及び髄液中 IL-6 は治療とともに減少、休薬により血清中 IL-6 は増加した。TNF, E-selectin, SDF-1 は治療で減少した。治療中の髄液中の IL-1 受容体拮抗物質の濃度は上昇しており、アナキンラの髄液移行を示唆した。 患者末梢血の培養にて、上清中 IL-1β産生を無刺激で認め、また LPS 刺激では正常よりもより高値の産生を認めた。この無刺激及び LPS 刺激での IL-1β産生は6 カ月まで治療とともに改善した。末梢血の発現解析では、IL-1β関連遺伝子の発現上昇を認めたが、変異NLRP3, TNF, IL-18 の発現上昇は認めなかった。アナキンラ治療は、IL-1β及びその下流の遺伝子発現を減少し、休薬にて上昇した。 NLRP3 変異陽性と陰性症例にてベースライン臨床所見、アナキンラの反応に有意な差を認めなかった。 全ての患者において、投薬中止はなかった。8/18 に注射部位反応をみとめたが、6週間で軽快した。有害事象として、15 人に上気道感染症、2人に尿路感染症、1人に非細菌性下痢、脱水を認めた。
結論	アナキンラの毎日皮下注は NLRP3 変異の有無にかかわらず、NOMID の臨床症状、検査所見を著明に改善した。
コメント	一部の著者が、製造元 Amgen 及び Abbott より講演、コンサルタント、研究に対して金銭的な支援をうけていた。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome
著者名	Hawkins, P. N., Lachmann, H. J., McDermott, M. F.
雑誌名:巻:頁	New England Journal of Medicine;348;2583-4
日本語タイトル	MWS に対する IL-1Ra(アナキンラ)治療
目的	ネフローゼ症候群合併マックルーウェルズ症候群に対して、SAA 産生に重要なIL-1 を抑えるアナキンラを投与した。
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	北インド、イギリス、2003 年
対象者(P)	アミロイドーシスによるネフローゼ症候群を合併したマックルーウェルズ症候群2 例
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	アナキンラ治療、コントロールなし。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	NLRP3 変異をもつマックルーウェルズ症候群でアミロイドーシスによるネフローゼ症候群を合併した2症例の観察研究。これまで、コルヒチン、ステロイド少量、クロラムブシル、抗ヒスタミン剤、ダブソン、アザチオプリン、MMF、インフリキマブは無効であった。ステロイド大量療法、サリドマイドは部分的に有効であった。100 mg/日 アナキンラを投与したところ、SAA は 3 日後には正常化し、以降正常範囲内であった。現在 6 カ月持続中で、アミロイドーシス関連 1 日蛋白尿がそれぞれ、11.2 g から 4.9 g、10.2 g から 2.3 g へと減量した。
結論	マックルーウェルズ症候群 2 人にアナキンラ投与後、血清 SAA と尿蛋白の改善を認めた。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Spectrum of Clinical Features in Muckle-Wells Syndrome and Response to Anakinra
著者名	Hawkins, P. N., Lachmann, H. J., Aganna, E., McDermott, M. F.
雑誌名:巻:頁	Arthritis and Rheumatism;50:607-12
日本語タイトル	マックルーウェルズ症候群の臨床像の分布範囲とアナキンラに対する反応性
目的	マックルーウェルズ症候群に対する抗 IL-1 製剤の有効性の検討
研究デザイン	ケーススタディ
セッティング	イギリス, 2004 年
対象者(P)	マックルーウェルズ症候群の 1 家系, 3 症例
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	アナキンラ治療, コントロールなし.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	この家系の症例は, NLRP3 p.Val198Metを有し, 発疹, 関節痛, 発熱, 倦怠感, 難聴を認め, 発疹は蕁麻疹様で毎日おこり生後数週間より発症し, 結膜炎を合併する. これらはマックルーウェルズ症候群の特徴であるが, その他に, 寒冷刺激で発熱, 発疹, 結膜炎, 関節痛が誘発される. また3人とも, CINCA/NOMIDで特徴的な低身長, frontal bossing, 鼻根扁平, 乳頭浮腫を認めた. アナキンラ治療により, 3人とも著効し, 発疹の消失, 炎症所見の改善を認めた. 副反応として, 注射部位反応を認めたが, その他の有害事象はなかった. 注射部位反応は時間経過とともに, 消失した. 難聴, 乳頭浮腫の改善はあきらかではなかった. いずれも全体的な健康度合が大幅に改善し, 寒冷刺激にたいしても反応しなくなった.
結論	マックルーウェルズ症候群 1 家系 3 例にたいして, アナキンラは有効であった.
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist
著者名	Hoffman, H. M., Rosengren, S., Boyle, D. L., Cho, J. Y., Nayar, J., Mueller, J. L., Anderson, J. P., Wanderer, A. A., Firestein, G. S.
雑誌名:巻:頁	Lancet;364;1779-85
日本語タイトル	FCASにおける寒冷誘発炎症の IL-1 レセプター拮抗物質による予防
目的	FCAS における寒冷誘発炎症試験を確立し、IL-1 レセプター拮抗物質による前処置による効果を検討する。
研究デザイン	介入試験
セッティング	アメリカ, 2004 年
対象者(P)	1 家系 4 名の FCAS 患者(NLRP3 p.Leu353Pro).
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	暴露要因: 寒冷誘発試験および IL-1 受容体拮抗物質による前処置. 健康人 3 人を対照とした.
主なアウトカム評価(O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	1 家系 4 人の FCAS 患者(NLRP3 p.Leu353Pro)および健康コントロール 3 人に対して、寒冷誘発試験(4°C, 45 分, 湿度 80%)をおこなった。また、FCAS 患者にはアナキシラ 100 mg を寒冷誘発試験1時間前に前投薬して、予防効果をみた。継続的に、臨床所見、臨床検査データ、血液中サイトカイン、皮膚生検を行い評価した。無処置の FCAS 患者では、寒冷誘発試験の 1-4 時間後に、発疹、発熱、関節痛を認めた。また寒冷誘発後、4-8 時間後に血清中 IL-6, WBC 数増加を認めた。血清中の IL-1 及びサイトカイン mRNA は増加しなかったが、皮膚における IL-1 蛋白, mRNA 増加を認めた。FCAS 患者でアナキシラ予防投与したところ、健康人と同様に症状が出現せず、WBC 数増加、血清中 IL-6 増加を認めなかった。
結論	FCAS の寒冷誘発試験における臨床症状の出現および WBC 数及び IL-6 の増加をアナキシラが予防することは、FCAS における寒冷誘発炎症の病態に IL-1 が中心的な役割を持つことを示した。また FCAS における新治療の可能性を示した。
コメント	
構造化抄録作成者名	西小森隆太



英語タイトル	Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)
著者名	Kuemmerle-Deschner, J. B., Ramos, E., Blank, N., Roesler, J., Felix, S. D., Jung, T., Stricker, K., Chakraborty, A., Tannenbaum, S., Wright, A. M., Rordorf, C.
雑誌名;巻:頁	Arthritis Res Ther;13:R34
日本語タイトル	カナキヌマブはCAPS小児例に対して持続性の寛解をもたらす
目的	小児CAPS小児・青年期例にたいしてのカナキヌマブの有効性, 安全性, 薬物動態を検討した。
研究デザイン	第2相, オープンラベル研究
セッティング	ドイツ
対象者(P)	NLRP3変異を同定された治療を要するCAPS患者小児・青年期例, 5名のMWS, 2名のCINCA/NOMIDの7名
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	オープンラベル, コントロールなし カナキヌマブ 2 mg/kg(体重 40 kg 未満)もしくは 150 mg(体重 40 kg 以上)を皮下注し, 7日後に寛解しない場合, あるいは寛解後再燃時に追加投与する。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome カナキヌマブ投与後, 完全寛解をえてから再発するまでの時間 Secondary outcome 完全寛解を示す患者の比率, 疾患活動性の主治医評価, CRP および SAA の変化
結果	CAPS患者に対して初回カナキヌマブ投与後, 最低1回は追加投与され, 中央値6回の投与を受けた。観察期間は126-463日であった。カナキヌマブにて全員が寛解を達成したが, 4人は1日で, 3人は7日を要した。ベースラインでCRP, SAA高値例では1週間以内に正常化し, 正常例では正常範囲を維持した。6人の患者は再発に対して治療をうけ, うち4人は7日以内に完全寛解に至り, 大部分で1回の追加投与で十分であった。CRP, SAAが再発時には上昇することが多かったが, 1人の患者では, 臨床的な再発時にCRP, SAAの上昇を認めなかった。5人は7日以内に完全寛解を達成できたが, NLRP3 V198M変異を持つ2人の患者は7日以内に再発することが多く, さらに追加投与が必要であった。このNLRP3 V198M患者では, 結膜炎, 発疹を認めなかった。2 mg/kg 皮下注での再発までの中央値は, 49日であった。薬物動態で2, 7日後に血中濃度は, 7.7, 13.6 µg/mlであり, 血中半減期は23-26日であった。 有害事象は, 軽症から中等症であった。重症の有害事象として, 1人のめまいがあり, 治療中に軽快した。最も頻度の高い有害事象として, 上気道感染症と発疹があった。カナキヌマブ投与中に妊娠を認めたが, カナキヌマブを中止してステロイドで経過を観察し, 健康な新生児が出生した。3名の患者で軽度から中等症の注射部位反応(52回中6回)を認めた。抗カナキヌマブ抗体は認めなかった。白血球数, 好中球数, 血小板数は正常上限から正常化した。2人がベースラインで貧血を示したが, 終了時には正常化した。その他の血液生化学は変化を認めなかった。血圧も異常なかった。
結論	カナキヌマブ 2 mg/kg, もしくは 150 mg 皮下注は, 小児・青年期CAPS患者に臨床的, 生化学的に持続した有効性を示した。
コメント	第1著者はノバルティスより研究資金を提供され, コンサルティング及び講演に対して報酬を得ている。その他, Novartis社のコンサルタント, ストックオプションを有するNovartis社員が著者となっている。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Hearing loss in Muckle-Wells syndrome Kuemmerle-Deschner, J. B., Koitschev, A., Ummenhofer, K., Hansmann, S., Plontke, S. K., Koitschev, C., Koetter, I., Angermair, E., Benseler, S. M. Arthritis Rheum;65:824-31 マックルーウェルズ症候群における難聴
目的	マックルーウェルズ症候群での耳機能の特徴をあきらかにし、難聴にいたる経過、NLRP3 変異との難聴の関連性について調べる。
研究デザイン	シングルセンター、前方視的コホート観察研究。
セッティング	ドイツ
対象者(P)	マックルーウェルズ症候群と診断された小児及び成人患者。33人。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	2000 年から 2008 年にかけてマックルーウェルズ症候群の聴力変化を、公表されている年齢別のコントロールデータセットと比較。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	5 家系 33 人のマックルーウェルズ症候群、3 歳から 75 歳。NLRP3 変異は A439V 14 人、E311K 12 人、T348M 3 人、V198M 4 人。2 聴力検査の結果、22/33 にコントロールと比べ、感音性聴力低下を認めた。29/33 に左右聴力が同等であり、純音検査では、高音優位の聴力低下が観察された。若年者では 4 kHz 以上の高音でのみ聴力低下が観察された。前庭機能は異常なかった。耳鳴りに対する質問票を 14 名が記載し、7 名がなんらかの慢性的な耳鳴りを訴えていたが、生活に障害をきたすものではなかった。アナキンラ、カナキヌマブ治療により、大部分の聴力障害は不変であったが、アナキンラ 2 人(12 人中)、カナキヌマブ 3 人(14 人中)で改善、いずれも E311K 変異であった。アナキンラ治療で 1 人聴力障害が悪化した。横断的な観察により、マックルーウェルズ症候群の聴力障害は、コントロールに比べより進行性が早い事が明らかであった。それぞれの変異による違いでは、V198M、A439V ではコントロールと変わらなかったが、E311K<T348M でより有意に聴力障害が進行した。
結論	マックルーウェルズ症候群では、進行性の感音性難聴をきたすリスクがある。前庭機能障害は伴わない。聴力障害は高音域からはじまり、重症の難聴にいたる。聴力障害の進行は年齢依存性である。また NLRP3 変異により、難聴の進行は異なり、治療選択をする上で参考になりうる。
コメント	3 人の著者がカナキヌマブの製造会社 Novartis から報酬をえている。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル 著者名	In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes Lachmann, H. J., Lowe, P., Felix, S. D., Rordorf, C., Leslie, K., Madhoo, S., Wittkowski, H., Bek, S., Hartmann, N., Bosset, S., Hawkins, P. N., Jung, T.
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	J Exp Med;206:1029-36 CAPS 患者における IL-1βの in vivo 制御
目的	抗 IL-1β抗体カナキマブ投与にて、生体内 IL-1β産生量が測定可能となる。2-コンパートメントモデルにより、CAPS 及び正常者の IL-1β産生能を検討した。
研究デザイン セッティング	オープンラベル、シングルセンター、phase I/IIa, dose titration study イギリス, 2009
対象者(P) 暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	NLRP3 変異が同定された 7 名の CAPS 患者
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	抗 IL-1β抗体カナキマブ投与にて、末梢血中の IL-1βはカナキマブと複合体を形成し、生体内で産生された IL-1βが測定可能となる。2-コンパートメントモデルの適用により健康成人では 6 ng/日の IL-1βの産生があり、CAPS では 31 ng/日の産生がある。カナキマブ治療により、約 8 週間でこの産生量はコントロールと同等となる。このことから、CAPS 患者での IL-1β過剰産生は生理的範囲を超えた IL-1βに依存していることが示唆された。
結論	CAPS の主な病態は生理的な IL-1β産生を超える IL-1βに依存し、カナキマブ治療により生理的な IL-1β産生に戻ることが示された。
コメント	カナキマブを販売する Novartis 社の社員が関与し、Novartis がこの研究のスポンサーになっている。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	A severe case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome treated with biologic agents Matsubara, T., Hasegawa, M., Shiraiishi, M., Hoffman, H. M., Ichiyama, T., Tanaka, T., Ueda, H., Ishihara, T., Furukawa, S. Arthritis Rheum;54:2314-20 CINCA 症候群重症例における複数の生物学的製剤治療
目的	CINCA 症候群, 1 重症例における生物学的製剤治療の試み
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	日本, 2006 年
対象者(P)	CINCA 症候群重症例 1 例(NLRP3 p.Gly307Val).
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	ケースレポート. アナキナラ, エタネルセプト, トシリズマブにて治療.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	CINCA症候群(NLRP3 p.Gly307Val)症例に対して, アナキナラ治療(0.8-1.6mg/kg/日)を行ったが, 発熱は改善するも完全には抑制できず, また炎症所見は抑制できず, 発疹も投与後20時間で再燃した. 網膜の血管の狭小化, 関節所見の悪化を認め, 5カ月でアナキナラ中止となった. エタネルセプト(0.8mg/kg/週)を開始したところ, 関節所見はレントゲン上若干改善したが, 発熱, 発疹, 眼所見, CRP, WBCは改善せず, 6週間で中止となった. トシリズマブ(8 mg/kg/週)により, 発熱は改善, 不機嫌さも改善したが, 眼所見, 発疹, 関節所見, レントゲン上の関節所見, 頭部 CT は改善しなかった. WBC, CRP, SAA は改善した. 2 カ月後, 多呼吸, 頸脈が現れ, 心拡大, 心エコー上 EF41%がみられ, うっ血性心不全と診断した. 24 時間後に死亡した. 病理解剖にて, 間質性肺炎, 心筋障害を認めた. ただし, アポトーシス, アミロイド沈着は認めなかった.
結論	CINCA 症候群重症例では, アナキナラ(0.8 - 1.6 mg/kg/日)では炎症のコントロールは困難で, エタネルセプト(0.8 mg/kg/週)も無効. トシリズマブは, 発熱, CRP, SAA に対しては有効であったが, 他の臨床所見には無効であった. またトシリズマブ開始後 2 カ月時, 間質性肺炎, うっ血性心不全で死亡した.
コメント	著者の1人 HM が Regeneron 社より相談料をもらっている.
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes
著者名	Sibley, C. H., Plass, N., Snow, J., Wiggs, E. A., Brewer, C. C., King, K. A., Zalewski, C., Kim, H. J., Bishop, R., Hill, S., Paul, S. M., Kicker, P., Phillips, Z., Dolan, J. G., Widemann, B., Jayaprakash, N., Pucino, F., Stone, D. L., Chapelle, D., Snyder, C., Butman, J. A., Wesley, R., Goldbach-Mansky, R.
雑誌名;巻:頁	Arthritis Rheum;64:2375-86
日本語タイトル	アナキンラ治療を受けた NOMID 患者における持続的治療効果及び臓器障害予防効果
目的	NOMID 患者に対して臨床症状、臨床検査を評価し、長期的なアナキンラ治療の有効性及び安全性を検討する。
研究デザイン	観察研究、コホート研究
セッティング	アメリカ, 2003-2010 年に患者登録(NCTC00069329)
対象者(P)	NIH で少なくとも 36 カ月アナキンラ治療した 26 名の NOMID 患者。このうち 20 名は 60 カ月治療した。アナキンラ治療は 1-5 mg/kg/日投与された。
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	Primary outcome Secondary outcome
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	臨床症状アウトカムとして、日記形式の症状スコア、C-HAQ、痛みおよび全体評価に対する VAS(患者もしくは親主主治医)を NIH 受診時におこなった。臨床検査データアウトカムとして、ESR、CRP、SAA を NIH 受診時に測定した。全身炎症寛解は CRP 正常値と定義した(CRP<0.5 mg/dl)。臓器特異的アウトカム ガドリニウム造影、FLAIR・FIESTA による頭部 MRI。CNS 炎症寛解は髄液細胞数<5/μl 且つ頭部 MRI で脳髄膜の増強なし。眼炎症寛解は、臨床的に眼炎症なし。内耳 MRI で増強陽性ありにて内耳炎症あり。その他の評価項目として、ステロイド投与量、安全性。有害事象において、アナキンラ投与量>2.5 mg/kg、≤2.5 mg/kg で比較した。アナキンラの薬物動態も行った。
結果	26人中、NLRP3変異は21人に認めた。髄液検査を24人に対して行い、21/24に髄液圧上昇、19/24に無菌性髄膜炎を認めた。全員、いずれかの時期に無菌性髄膜炎を指摘されていた。16/26に低身長(3パーセンタイル未満)、15/26に低体重(3パーセンタイル未満)を認めた。アナキンラ治療後、日記形式による症状スコア、親および主治医VAS、C-HAQはいずれも改善して、経時的にも安定していた。炎症マーカー(CRP、ESR、SAA)も安定し改善していた。全身炎症寛解は全員で達成できたが、再燃は感染、ストレスでしばしば誘発された。それぞれ全身炎症寛解率は、12カ月46%、24カ月58%、36カ月65%、60カ月65%であった。3パーセンタイル未満の低身長患者は36カ月時から60カ月にかけてがもっとも有意なパーセンタイル増加を認め、体重についても同様の結果を認めた。16人の副腎皮質ステロイド内服中の患者では、有意にその投与量を減量できた。アナキンラ投与量に関して、患者延べ暴露期間は低容量群(≤2.5mg/kg)、高容量群(>2.5mg/kg)でそれぞれ69.21 patient-years、78.89 patient-yearsであった。中枢神経アウトカム ベースラインにて18/24、器質的障害、認知障害を認めた。中枢神経系活動炎症項目、髄液細胞数、髄液圧上昇はいずれも36、60カ月に有意に改善した。これらの指標は末梢血検査の炎症所見が正常でもしばしば観察された。11人の髄液細胞数上昇例で、7人はCRP正常、12人の髄液圧上昇例で4例はCRP正常であった。21人のベースラインにて髄液圧上昇例中、18人で36カ月、60カ月に髄液圧低下を認めた。髄液蛋白濃度も有意にベースラインから低下した。36カ月と60カ月の比較では、髄液細胞数、髄液圧、蛋白の改善はみられなかった。髄液細胞数、髄液圧高値例の大部分では、アナキンラ投与量が増量されていた。36カ月に髄液細胞数増加症例の7/9、髄液圧増加症例の9/10は、60カ月に改善した。アナキンラ治療により髄液圧が改善したが、13/26(36カ月)、9/20(60カ月にアセトゾラミドの治療が必要であった。MRIによる脳髄膜増強は、ベースラインにて10/21に認め、髄液細胞数より頻度は低かった。脳髄膜増強陽性患者はそれぞれ36、60カ月に3/26、1/20と減少した。脳髄膜増強陽性患者は陰性患者に比べ、有意に髄液中アルブミン濃度が高値であった。知能検査の平均値に変化はなかった。聴力アウトカム 18/26に聴力低下あり。年齢と正の相関を示し、高周波数音により顕著に観察された。30%に聴力の改善がみられ、その他の大部分は聴力の悪化の進行が停止した。36カ月に聴力低下が観察された耳の9/44では、ベースラインに聴力低下がありかつ最初の治療3年間に進行した。聴力低下例では、36カ月により高値のCRPを示した。MRI上の内耳増強は、ベースラインで22/25認められ36、60カ月にそれぞれ14/25、10/19に認められた。MRI上の平均内耳増強スコアは有意に改善していた。平均内耳増強スコアは難聴の程度と相関し、難聴を予測する指標になっていた。20カ月未満の4症例ではベースラインで内耳増強を認めたが、最終経過観察で全員難聴を認めず、3/4は内耳増強を認めなかった。視力アウトカム ベースラインにて8/26に視力低下、3患者の5眼が失明していた。結膜炎(25/26)、前部ブドウ膜炎(11/26)、後部ブドウ膜炎(2/26)、乳頭浮腫(22/26)を認めた。結膜炎および乳頭浮腫についての日記形式症状スコアは、36カ月に有意に改善した。乳頭浮腫は36カ月に24/26、60カ月に19/20で消失した。ブドウ膜炎は全例で消失した。大部分の患者で視力、視野は改善したか、もしくは悪化しなかった。1人で視力、2人で視野の悪化を眼炎症がない状態で認めた。いずれもベースラインで視神経萎縮が強く、視神経萎縮が持続する視機能悪化の指標となる可能性を示した。視野の低下は、optical coherence tomography(OCT)で視神経線維の厚さの減少と相関していた。20カ月未満で治療開始した患者ではOCTでの視神経線維の厚みは維持されていた。骨アウトカム 骨過形成は10/26、ベースラインで認めた。アナキンラ治療にかかわらず、有意に骨過形成は進行した。アナキンラ治療中に、新しい骨の骨過形成は認めなかった。NLRP3変異陰性例5例中4例がモザイクと判明した。変異陰性例と陽性例では臨床的に有意な差を認めなかった。アナキンラ必要量は、2.5mg/kgであった。4/20が最大投与可能量を必要とした。患者延べ暴露148.1年の観察期間にて、容量制限する毒性は認めなかった。しかし、ウイルス性上気道感染症、胃腸炎、中耳炎、尿路感染症をしばしば認めた。感染率は、アナキンラ容量≤2.5mg/kgと>2.5で差を認めなかった。5回のウイルス性肺炎を2.5mg/kg<群で認めた。注射部位反応は頻回に認めた。悪性新生物は認めず。投与中止した症例は認めなかった。6つの重症有害事象がアナキンラとの関連が推定された。2例の創傷感染症、1例のマクロファージ活性化症候群、外傷後前房蓄膿、めまい、胃腸炎を認めた。
結論	アナキンラは NOMID の治療において、投与量の調整により、5年間持続する有効性を示した。中枢神経系、聴力、視機能の障害の進行は予防可能であるが、骨過形成は予防不可であった。全体として、アナキンラの忍容性は優れていた。
コメント	Corresponding author の RGM は、Regeneron 社、Novartis 社、Sobi 社より研究資金をもらっていた。
構造化抄録作成者名	西小森隆太

英語タイトル	The clinical course of a child with CINCA/NOMID syndrome improved during and after treatment with thalidomide
著者名	Kallinich, HM Hoffman, J Roth, R Keitzer
雑誌名:巻:頁	Scand J Rheumatol 2005;34:246-249
日本語タイトル	サリドマイド治療中・治療後を通じて改善がみられた、CINCA/NOMID 患児の臨床経過
目的	複数の薬剤治療に抵抗性の CINCA 症候群患者に対するサリドマイド投与の効果と安全性を評価すること
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	ドイツ, 2004 年の報告.
対象者(P)	CINCA 症候群の 17 歳女性. CIAS1 の 9 つあるエクソンには、変異は同定されず. ステロイド, メソトレキサート, アザチオプリン, コルヒチン, シクロスポリンA, IVIG, トリアムシノロン等の治療に抵抗性. エタネルセプト治療には反応するも再燃.
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	サリドマイド(6 mg/kg/day)をエタネルセプトに加えて投与. プラセボなし, コントロールなし.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	投与により, 症状は劇的に改善した. 松葉杖なしで独歩可能となり, 体重増加が得られた. 投与最初の 1 週は疲労感の訴えあり. NSAIDsは痛みのコントロールに必要だった. 症状はコントロールできたが, 白血球高値・貧血・CRP 高値は続いた. サリドマイド追加 14 カ月後にエタネルセプトを中止したが症状悪化は見られず. サリドマイド開始 23 カ月後に倦怠感のため投与を中止したが, 中止 6 カ月後も症状の再燃は見られなかった.
結論	CINCA 症候群患者に対しアナキンラが有効であることは知られているが, その毎日の注射・副作用の可能性・長期使用での効果減弱の可能性・価格の問題を考えると, サリドマイドは CINCA 症候群治療における選択肢の1つになりうる.
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル 著者名	Successful Management of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome With Canakinumab in Infancy Maria Kanariou, MD, PhD, a Sofia Tantou, MD, Ioanna Varela, MSc, Maria Raptaki, MD, Chrissa Petropoulou, MD, PhD, Ioannis Nikas, MD, PhD, and Manthoula Valari, MD, PhD
雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	PEDIATRICS 2014 Nov;134(5):e1468-73 CAPS 乳児例に対するカナキヌマブによる効果的な治療
目的	CAPS 乳児例に対しカナキヌマブ投与を行った 1 例の治療効果や経過の報告
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	ギリシャ. 2014 年の報告.
対象者(P)	NOMID/CINCA 症候群の 2 歳 4 カ月男児. 生後 12 時間に尋麻疹様皮疹で発症. NLRP3 遺伝子に T348M 変異が確認され, 生後 70 日目に NOMID/CINCA と確定診断された. 発熱, 嘔吐, 下痢, 無菌性髄膜炎, 頭蓋内出血, CRP 高値あり.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	生後 70 日目より, カナキヌマブ 4 mg/kg 投与(8 週毎), プラセボなし, コントロールなし.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	治療開始後は, 白血球数, 血清アミロイド A, CRP, IL-6 値は速やかに正常化した. 頭部 MRI で悪化所見や新病変は見られなかった. 臨床症状も改善し, 発熱や発疹の再燃は見られていない. 片麻痺やけいれんは残存し, 理学療法や抗痙攣薬治療は続けた. 眼底所見は正常. 生後 18 カ月で歩行開始, 生後 26 カ月で言語発達あり. カナキヌマブ開始後は, 新たな合併症の出現はなく, 有害事象も認められなかった.
結論	NOMID/CINCA の乳児に対しカナキヌマブを投与を行った結果, 臨床症状や合併症が改善し, 十分な精神発達を認め, また副作用も認めなかった.
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル	Neonatal treatment of CINCA syndrome
著者名	Yan Paccaud, Gerald Berthet, Annette Von Scheven-Gête, Bernard Vaudaux, Yvan Mivelaz, Michael Hofer and Matthias Roth-Kleiner
雑誌名;巻:頁	Pediatric Rheumatology 2014, 12:52
日本語タイトル	CINCA 症候群の新生児に対する治療
目的	新生児に対する抗 IL-1 製剤投与例の報告
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	スイス, 2014 年の報告.
対象者(P)	症例1 在胎 33 週 6 日出生の CINCA 症候群の男児. 在胎 30 週から羊水過多あり. 生後数時間後より蕁麻疹様皮疹, 発熱, CRP 上昇あり. 日齢 10 に手指・手・膝関節炎あり. NLRP3 E567K ヘテロ変異あり. 症例2 在胎 34 週 4 日出生の CINCA 症候群の女児. 生後 7 時間後から蕁麻疹様皮疹あり, CRP 上昇, 無菌性髄膜炎あり. その後, 手指・足関節炎, 発熱あり. NLRP3 F566L ヘテロ変異あり.
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	症例1 日齢 17 よりアナキンラ 2 mg/kg/day 皮下注開始し, 7 mg/kg/day まで増量. その後 3 mg/kg/day に減量. 症例2 生後 5 週よりアナキンラ投与開始. 症状消失・CRP 陰性化のために 20mg/kg/day まで増量. 生後 2 カ月時にカナキヌマブ(8 mg/kg を 5-6 週毎に皮下注)に変更.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	症例1 アナキンラ開始 3 日後には皮疹消失, CRP は正常化し, 関節炎改善. 関節炎所見を完全に陰性化させるのにアナキンラを 7 mg/kg/day まで増量した. 治療開始 6 カ月後には 3 mg/kg/day まで減量するも症状の再燃なし. 12 カ月の時点では両側の感音性難聴あり. 眼科的異常はなし. 合併症としては, 治療開始 3 カ月後に大腸菌による尿路感染症に罹患したが抗菌薬治療で軽快した. 症例2 アナキンラは症状消失・CRP 陰性化のために 20 mg/kg/day まで増量. 生後 2 カ月時にカナキヌマブ(8 mg/kg, 5-6 週毎)に変更後は症状や炎症反応の再燃なし. 明らかな副作用は認めず. 20 カ月時, 神経発達, 脳 MRI, 聴力検査, 眼科診察は正常.
結論	CINCA 症候群において, 抗 IL-1 製剤による治療を新生児期から開始し, 大きな有害事象は認めなかった. 不可逆的な臓器障害や生涯にわたる身体障害を防ぐためにも, 抗 IL-1 治療は早期に始めるべきであることが示唆された.
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史



英語タイトル	Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome
著者名	F. Caroli, A. Pontillo, A. D'Osualdo, L. Travan, I. Ceccherini, S. Crovella, M. Alessio, A. Stabile, M. Gattorno, A. Tommasini, A. Martini and L. Lepore
雑誌名:巻:頁	Rheumatology 2007;46:473-478
日本語タイトル	イタリアにおける CINCA 症候群患者の臨床的・遺伝的特徴
目的	イタリアにおける CINCA 症候群患者 12 人の臨床像・遺伝的特徴を報告し、CIAS1 変異の表現型や予後に対する影響を検討する
研究デザイン	観察研究
セッティング	イタリア小児科学会に所属する小児リウマチ施設にアンケートを配布し、CINCA 症候群患者を集めた。2006 年の報告。
対象者(P)	12 人の血縁でないイタリア人 CINCA 症候群患者が、4 つの小児リウマチ施設からリクルートされた。うち 7 人にサンガー法で CIAS1 exon3 のヘテロ変異が認められた。尋麻疹様皮疹は新生児期から全員に認めた。乳頭浮腫、難聴、頭痛、発達遅滞などの神経症状は、10 人に認められた。関節症状も 11 人に認められた。これらの患者のうち、症状が重症で種々の治療(NSAIDs・ステロイド・免疫抑制剤)に抵抗性であった 7 人にアナキンラが投与された。
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	アナキンラ 皮下注 1 mg/kg/day プラセボなし。
主なアウトカム評価(O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	アナキンラ投与後、7 人全員に症状の劇的な改善が認められた。投与開始数日後には、発熱や発疹は消失し、関節痛や乳頭浮腫等の改善が見られた。赤沈・CRP の低下も確認された。7 人とも現在も投与中(平均 12±4 カ月)だが、病勢は落ち着いている。
結論	CIAS1 変異の有無にかかわらず、CINCA 症候群患者に対して、アナキンラ治療は効果的である。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル	Long-Term Efficacy of the Interleukin-1 Receptor Antagonist Anakinra in Ten Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease/Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, Articular Syndrome
著者名	Benedicte Neven, Isabelle Marvillet, Celine Terrada, Alice Ferster, Nathalie Boddaert, Vincent Couloignier, Graziella Pinto, Anne Pagnier, Christine Bodemer, Bahram Bodaghi, Marc Tardieu, Anne Marie Prieur, and Pierre Quartier
雑誌名:巻:頁	ARTHRITIS & RHEUMATISM 2010 Jan;62(1):258-67
日本語タイトル	NOMID/CINCA 症候群患者 10 人に対する、インターロイキン1受容体拮抗薬アナキンラの長期的な効果
目的	NOMID/CINCA 症候群患者に対するアナキンラ投与の長期的な効果と安全性を評価すること
研究デザイン	多施設後方視的観察研究
セッティング	フランスの 2 施設において、2007 年以前にアナキンラ投与を開始された NOMID 患者の診療録を、2009 年 1 月時点で後方視的に分析した。
対象者(P)	NOMID 患者 10 人。うち 9 人は CIAS1 ヘテロ変異あり。アナキンラ開始時の年齢は3か月から20歳(若い 2 人は生後 3 か月・4 か月、それ以外の 8 人は 6-20 歳)。
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	アナキンラ皮下注を、1 mg/kg/day で開始した。経過に応じて増量し、投与量はより年齢の高い 8 人では 1-3 mg/kg/day、より低年齢の 2 人では 6-10 mg/kg/dayであった。コントロールなし、プラセボなし。
主なアウトカム評価(O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	26-42 か月のフォローアップ。 発疹・発熱・関節痛などの症状は速やかに効果が見られた。生後 3 か月・4 か月で治療を開始した 2 人の若年患者では、症状のコントロールにそれぞれ 6・10mg/kg/day までの増量が必要であった。CRP 等の炎症マーカーも、投与量の調節により陰性化した。頭痛・乳頭浮腫等の神経症状は、投与量調節により改善が見られたが、髄液所見は正常化した症例から不変の症例まで見られた。聴力については軽度改善が見られた患者もいたが、多くの症例では難聴の改善は見られなかった。中枢神経症状や難聴は、特に診断・治療が遅れた患者において残存した。成長については全ての患者で身長・BMI の改善が見られた。アミロイドーシスは、治療開始時にすでに存在した患者では残存したが、新規発症はなかった。過形成性関節症に対する効果は認められなかった。有害事象は軽度の注射部位の反応のみであり、重症の感染症は認められなかった。
結論	NOMID/CINCA 症候群に対するアナキンラ治療は、長期的に見ても効果がある。ただし、不可逆的の症状が出現する前に治療が始められるべきであり、また特に若年患者においては投与量の調節が必要である。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル 著者名	Efficacy and Safety of Anakinra Therapy in Pediatric and Adult Patients With the Autoinflammatory Muckle-Wells Syndrome Jasmin B. Kuemmerle-Deschner, Pascal N. Tyrrell, Ina Koetter, Helmut Wittkowski, Anja Bialkowski, Nicolai Tzaribachev, Peter Lohse, Assen Koitchev, Christoph Deuter, Dirk Foell, and Susanne M. Benseler
雑誌名;巻:頁	ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2011 Mar;63(3):840-9
日本語タイトル	マックルウェルズ症候群の小児・成人患者に対するアナキンラ治療の効果と安全性
目的	マックルウェルズ症候群の小児・成人患者に対するアナキンラ治療の短期的・長期的有効性と安全性について評価すること
研究デザイン	観察研究
セッティング	ドイツの単施設での観察研究. 2004年から2007年に実施.
対象者(P)	臨床症状から MWS と診断され、NLRP3 exon3 に変異が確認された MWS 患者 21 人. すべて白人, 4 家系. このうち重症の疾患活動性を認めた 12 人にアナキンラが投与された. 5 人が 18 歳以下, 7 人は成人. 変異は E311K が 7 例, T348M が 3 例, V198M が 2 例.
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	アナキンラ皮下注 1 日 1 回. 投与量は, 1-2 mg/kg/day(体重 40 kg 未満)もしくは 100 mg/day(体重 40 kg 以上)とし, 疾患活動性が残る小児に対しては, 段階的に 8 mg/kg/day まで増量とした. プラセボなし, コントロールなし.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	聴力検査, 眼科所見, 脳 MRI 活動性評価 (DAS for MWS, VAS) 炎症検査値 (CRP, ESR, SAA)
結果	アナキンラ投与開始後, 中央値 11 カ月(5-14 カ月)の観察. 投与開始 2 週間の時点で, 全ての患者において良好な反応(臓器症状・疾患活動性を反映する DAS for MWS<10)を認めた. 2 週間の時点で他の評価として, 患者状態のスコアリングスコア, 炎症マーカーについても改善がみられた. 長期の効果としては, 最終観察期間の診察においても 11 人の患者では DAS for MWS<10 が維持できており, 炎症マーカーもほとんどの患者で正常であった. 8mg/kg/day まで増量が必要だった 2 人は, いずれも V198M 変異であった. 感音性難聴が 10 人で見られたが, 2 人で改善を認めた. 安全性に関して, 注射部位の局所反応が 5 人, 軽症の感染症が 5 人, 過活動性と体重増加がそれぞれ 4 人で認められたが, 重篤な有害事象は認められなかった.
結論	アナキンラは, 症状の強い MWS の治療として, 安全でかつ有効と考えられる.
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル 著者名	Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens Jasmin B Kuemmerle-Deschner, Helmut Wittkowski, Pascal N Tyrrell, Ina Koetter, Peter Lohse, Katharina Ummenhofer, Fabian Reess, Sandra Hansmann, Assen Koitschev, Christoph Deuter, Anja Bialkowski, Dirk Foell and Susanne M Benseler
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Arthritis Research & Therapy 2013, 15:R64 マックルウェルズ症候群の治療:2つの抗IL-1薬の評価
目的	マックルウェルズ症候群の治療として、アナキンラとカナキマブの2つの抗IL-1療法の有効性と安全性を評価すること
研究デザイン	前方視的観察研究
セッティング	2004年から2008年、ドイツの単施設。
対象者(P)	臨床症状からMWSと診断され、NLRP3 exon3に変異が確認されたMWS患者21人。すべて白人、4家系。アナキンラ投与群は12人で、成人7人・小児5人。カナキマブ投与群は14人で、成人8人・小児6人。アナキンラ投与群のうち、途中でカナキマブ投与にスイッチされたのは10人で、成人5人・小児5人。このうち、小児3人は二次無効のための変更、小児2人と成人5人は個人的な選択により変更。
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	アナキンラ皮下注。投与量は、1-2 mg/kg/day(体重40 kg未満)もしくは100 mg/day(体重40 kg以上)で1日1回とし、疾患活動性が残る小児に対しては、段階的に8 mg/kg/dayまで増量とした。 カナキマブ皮下注。投与量は、2 mg/kg(体重40 kg未満)もしくは150 mg(体重40 kg以上)で8週毎。8日目までに寛解に達しない患者は、5 mg/kg 経静脈投与。効果が乏しい場合や患者が希望した場合は、異なる抗IL-1薬に変更してもよい。アナキンラ治療を中止する場合は、疾患の再燃を待たないといけない。カナキマブ開始までの最大の待ち時間は、14日以内になっている。
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	活動性評価 (DAS for MWS, VAS) 炎症検査値 (WBC, HGB, PLT, CRP, ESR, SAA) 寛解(DAS for MWS 5以下かつCRP, SAA正常値)率
結果	疾患活動性を示すMWS-DAS平均値は、アナキンラ群では治療前が13、治療2週後は3、最終診察時は4と低下が確認でき、カナキマブ群でも治療前が6、治療2週後は3、最終診察時は2と低下が見られた。炎症マーカーは、治療に伴い両群で低下・陰性化が見られた。 治療開始2週後・最終診察時において寛解が得られていたのは、アナキンラ群でそれぞれ67%・75%、カナキマブ群でそれぞれ93%・93%であった。 有害事象としては、アナキンラ群では重度のものではなく、軽症の局所反応・上気道炎・体重増加が見られた。カナキマブ群ではめまいが1例で見られたが、自然寛解した。軽症のものとしては上気道感染・一過性の頭痛が見られた。
結論	いずれの抗IL-1療法も、MWSの治療に際して有効であり、重篤な有害事象も認めなかった。またアナキンラによる治療が十分でない際に、カナキマブへの変更は有効な治療の選択肢となりうると考えられた。
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル 著者名	Follow-Up and Quality of Life of Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Treated with Anakinra Loredana Lepore, MD, Giulia Paloni, MD, Roberta Caorsi, MD, Maria Alessio, MD, Donato Rigante, MD, Nicola Ruperto, MD, Marco Cattalini, MD, Alberto Tommasini, MD, Francesco Zulian, MD, Alessandro Ventura, MD, Alberto Martini, MD, and Marco Gattorno, MD
雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	THE JOURNAL OF PEDIATRICS, 2010;157:310-5 アナキンラ治療を受けた CAPS 患者の長期経過観察と QOL 評価
目的	イタリアの CAPS 登録システムに登録された患者の、とくにクオリティオブライフ(QOL)と長期の抗 IL-1 薬の効果について評価すること
研究デザイン	前方視観察研究
セッティング	イタリア. 2004 年以降に登録された CAPS 患者. 2010 年の報告.
対象者(P)	2004 年以降, イタリアの CAPS 登録システムに登録された CAPS 患者 20 人が対象. 年齢の中央値 12.1 歳. CINCA 15 人, MWS 5 人. 14 人が CIAS1 ヘテロ変異あり. 20 人中 14 人にアナキンラが投与された.
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	アナキンラ皮下注連日. 1 mg/kg/day より開始し, 主治医の判断により増量する. プラセボなし.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	CHQ-PF50 による患者 QOL 評価 炎症検査値 (WBC, HGB, PLT, CRP, ESR, SAA)
結果	観察期間の中央値は 37.5 カ月. アナキンラ投与を受けた全ての患者で, 投与開始後数日以内に発疹・発熱・関節炎は消失し, 以後再燃はなかった. 炎症マーカーも正常化した. 頭痛も治療開始後すぐに軽減し, 最終観察時には消失していた. 乳頭浮腫は 7 人中 3 人で寛解したが, 残りは改善を認めるも残存した. 発達遅滞は残存した. 難聴は, わずかな改善が見られた 1 人を除いて, 改善が見られなかった. 骨の異形成は改善しなかった. 軟骨芽細胞腫がみられた 1 人では改善が見られた. 治療開始後に新たに乳頭浮腫や難聴を発症する患者はいなかった. NLRP3 変異の有無による治療効果の差は認められなかった. CHQ-PF50 による患者 QOL は, 治療前は健常人と比べて身体的にも心理社会的にも低値であったが, 治療により両者とも, 特に身体的な面においてより改善が見られた. アナキンラ投与をされなかった患者では, 症状が遷延し, 難聴の悪化が見られる患者も認められた. 有害事象としては, 局所の皮膚反応が 4 人, 体重増加が 2 人, 口腔内アフタが 1 人で見られたが, 重症感染症は認められなかった.
結論	CINCA 症候群と MWS の小児患者に対する長期間のアナキンラ治療は, 臨床症状の改善・維持に有効であり, また QOL の改善も認められた.
コメント	
構造化抄録作成者名	中川権史

英語タイトル 著者名	Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects
雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Ann Rheum Dis;72:678-85 自己炎症性疾患の治療の現状: Eurofever 登録及び文献レビューの結果
目的	自己炎症性疾患と診断された患者の臨床的な特徴と治療への反応性を明らかにすること
研究デザイン	Eurofever へ登録した患者の情報と、PRINTOによる文献レビュー
セッティング	Eurofever へは 2011 年 9 月 1 日までに登録された患者、オランダ、イギリス、トルコ、イスラエル、スペイン、フランス、イタリア、スイス、サウジアラビア、ギリシャの 10 カ国、論文は 2012 年 2 月までに発行された英語論文のみ。
対象者(P)	対象疾患は FMF, CAPS, TRAPS, MKD, PAPA, DIRA, NLRP-12 関連周期熱, PFAPA。 Eurofever は臨床症状が利用可能だった 902 人。文献レビュー総数 175。
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	治療ごとの有効性評価
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	完全寛解, 部分寛解
結果	CAPS では 94 人の患者情報があつた。86 人が少なくとも 1 回、抗 IL-1 製剤を受けた。アナキンラが投与された 61 人のうち、39 人(64%)が完全寛解、21 人(34%)が部分寛解となった。まれな副作用として局所の皮膚反応とアナフィラキシー様反応があつた。カナキマブは 39 人(75%)に完全寛解、13 人(25%)に部分寛解をもたらした。ステロイド、NSAIDs はそれぞれ 19/24、25/36 の患者で有効だったが NSAIDs 単剤で完全寛解となったのは 2 例のみだった。8 人は NSAIDs + ステロイドで IL-1 阻害なしに満足な効果が得られた。 35 人の患者の RCT では、カナキマブは有効だった。コホート研究では、109 人中 85 人(78%)で完全寛解、23 人で部分寛解をもたらした。さらに 141 人のうち 127 人(90%)で再燃がなく CRP 正常を維持できた。リロナセプトは 47 人の患者に有意な改善をもたらした。107 人の患者でのコホート研究でアナキンラは 84 人(79%)に完全寛解をもたらした。若い患者では難聴も改善した。しかし中枢神経症状や骨変形が完全に抑制できないとする報告もあつた。
結論	Eurofever registry により患者の症状、治療反応性についてデータを収集した。生物学的製剤の有効性を確認するとともに、NSAIDs やステロイドなどの以前からの薬の効果も検証することができた。
コメント	PRINTO と Novartis から研究費が支給されている。Novartis はカナキマブを製造している。
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM. Arthritis Rheum;52:1283-6. アナキンラによる IL-1 阻害は NOMID 患者の臨床症状を改善する
目的	NOMID に対するアナキンラの有効性
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	アメリカ, 2005 年の報告.
対象者(P)	NOMID 患者 2 名. NLRP3 のシークエンスは 1 例のみで行われ, 変異を認めなかった. 共通する症状として新生児期からの発熱, 皮疹, リンパ節腫脹, 肝脾腫, 慢性髄膜炎があり, 難聴も認めた. 症例 2 は視力低下, 進行性の関節病変も認めた.
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	ケースレポート
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	症例 1 14 歳男児. 上記の症状のほか運動失調, 感情の不安定性を認めた. それまでの治療として NSAIDs, ステロイド, MTX, エタネルセプト, インフリキシマブを投与されたが症状の改善を認めていなかった. アナキンラ 1 mg/kg/day を開始したところ, 発熱と皮疹は 1 週間以内に消失し, 1 カ月後には会話や注意力, 感情の安定性の改善を認め, 9 カ月後には難聴, リンパ節腫脹, 肝脾腫が治癒した. 最終来院時で 24 カ月治療を受け投与量は 1.5 mg/kg/day となっており, 問題なく治療を受けることができおり, 症状の再燃を認めない. 症例 2 17 歳女児. それまでの治療として NSAIDs, コルヒチン, クロロキン, ステロイド, MTX, エタネルセプト, インフリキシマブを投与されていた. アナキンラ 1.5mg/kg/day を開始され骨痛と皮疹は 1 週間以内に消失し, 目の炎症と頭痛は 1 カ月以内に消失した. アナキンラ治療を 1.5 年間継続しており, 発熱, 皮疹, 関節痛, 頭痛, リンパ節腫脹, 眼疾患, 肝脾腫は再燃していない. MRI では白質軟化病変のサイズが 2 年前に比べて縮小していた. 検査所見としては, ESR は 2 例とも正常化した. CRP は症例 1 でのみ測定され, 治療開始後は低下したが正常範囲内には至らなかった. 貧血は 2 症例とも持続していた.
結論	アナキンラにより IL-1 を阻害する治療は, NOMID 患者の臨床症状を速やかにかつ継続的に改善した.
コメント	アナキンラを製造している Amgen から DJL はコンサルト料を得ており, corresponding author の AMS は Amgen 社の株を有している.
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. Frenkel J, Wulfraat NM, Kuis W. Arthritis Rheum;50:3738-9; 変異陰性 NOMID/CINCA 症候群患者へのアナキンラ治療:Hawkins らと Hoffman, Patel による報告へのコメント
目的	Hawkins らによる MWS へのアナキンラ治療の有効性の報告を受けて、NLRP3 変異陰性の重症型の NOMID/CINCA 症候群へのアナキンラの治療経験のコメント
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	NOMID/CINCA はオランダより, FCAS はアメリカより, 2004 年の報告
対象者(P)	NLRP3 変異を有しない CINCA 症候群の 3 例. いずれも皮膚, 関節, 中枢神経症状あり. FCAS3 例は NLRP3 変異の有無については記載なし
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	アナキンラ 1 mg/kg の連日投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	CINCA 症候群の 3 例(4 歳, 8 歳, 10 歳)はいずれも出生時から発熱, 皮疹などの炎症所見を認め, NSAIDs やコルヒチンは無効, 高用量 2 mg/kg/day のプレドニゾンで部分的に症状がコントロールできたが, クッシング症状, 成長抑制, 骨粗しょう症の副作用のため治療は継続できなかった. アナキンラ治療開始後 24 時間以内に 3 例とも解熱し, 皮疹, 関節の炎症が消失した. 症例 3 はいったん頭痛が消失したが 8 週後に再出現し, 髄液圧の上昇(24 cm H2O)と軽度の細胞数増加(38cells/□)を認めた. 臨床症状の改善に伴って 3 例とも, CRP や赤沈が正常化した. 白血球増加, 血小板増加, ヘモグロビンも 3 例とも正常化した. FCAS の 3 例については, Hal M. Hoffman (University of California, San Diego, USA)からの報告. 寒冷暴露前にアナキンラを投与した FCAS 患者由来の血球からは寒冷刺激によるサイトカイン放出が見られなかった. さらにアナキンラを継続的に投与したところ, MWS や CINCA 患者と同様に臨床的な効果が認められた.
結論	MWS 以外にもNOMID/CINCA 症候群と FCAS 患者に対してもアナキンラ治療が有効であった.
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	田中孝之



英語タイトル 著者名 雑誌名;巻:頁 日本語タイトル	Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. Hawkins PN, Bybee A, Aganna E, McDermott MF. Arthritis Rheum;50:2708-9. NOMID 孤発例のアナキンラ治療に対する反応
目的	NOMID 患者に対するアナキンラ治療の効果
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	イギリス, 2004 年の報告
対象者(P)	de novo の G571R ヘテロ変異を有する NOMID 患者. 中枢神経, 関節症状あり.
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	アナキンラ 100 mg を連日投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	32 歳女性. 出生時から蕁麻疹様皮疹, 結膜炎を認め高用量ステロイドで短期間治まる以外は持続していた. 持続的な関節痛(足関節, 膝, 手関節, 肘)を認め, NOMID に特徴的な前額突出, 扁平鼻梁を認めた. 聴力障害は幼児期から認め, 最近 5 年間はまったく聞こえなかった. 神経症状としては易刺激性や頭痛, 乳頭浮腫, 進行性の視野消失があった. 血液検査では好中球増加, 正球性貧血, 急性期反応上昇をずっと認めた. プレドニゾン 5 mg 隔日とアザチオプリン 50 mg で治療され十分な効果は得られていなかった. NLRP3 遺伝子に両親には認めない G571R ヘテロ変異を認めた. アナキンラ開始直前の血液検査では WBC 29000/l, Hb 10.1 g/dl, Plt 89.9x10 <sup>4</sup> /l, SAA 28.4 mg/dl, CRP 10.9 mg/dl だった. アナキンラ 100 mg 連日投与開始し, 開始 24 時間以内に皮疹, 結膜炎, 関節痛は消失した. 5 日以内に頭痛, 倦怠感が消失した. 1 カ月後の血液検査では, WBC 10700/l, Hb 12.4 g/dl, Plt 36.6x10 <sup>4</sup> /l □で急性期反応も正常化した. 難聴と視力障害に変化は認めなかった.
結論	アナキンラ治療は, NOMID 患者の臨床症状を速やかにかつ継続的に改善した. 難聴や他の障害を防ぐにはより早期から長期の治療が必要と推測される.
コメント	特になし
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル 著者名 雑誌名:巻:頁 日本語タイトル	The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, Finetti M, Battagliese A, Martini G, Bibalo C, Martini A, Gattorno M. Arthritis Res Ther;15:R33. CAPS 患者へのカナキヌマブ投与スケジュールは患者の年齢よりも表現型で決まる
目的	CAPS 患者に対する年齢、表現型に応じた最適なカナキヌマブの投与スケジュールを同定すること
研究デザイン	オープンラベル、phase III
セッティング	イタリア国内の 5 施設、2013 年の報告
対象者(P)	CINCA 7 人、MWS/CINCA 2 人、MWS 4 人、合計 13 人。うち、12 人は CACZ885D2306 trial に参加していた。
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	カナキヌマブを臨床症状に応じて調節しながら、1 年間投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 1 年後のカナキヌマブの投与量、投与頻度 Secondary outcome アナキンラ投与後とカナキヌマブ投与後で、同一患者での症状の比較
結果	開始時の投与量は、MWS 3 例、MWS/CINCA 1 例、CINCA 3 例ではカナキヌマブ 2 mg/kg(or 150 mg)を 8 week ごとに投与されていた。MWS/CINCA 1 例、CINCA 4 例では 4mg/kg (or 300 mg)を 8 week ごとに投与されていた。MWS 1 例は 2 mg/kg 8weekごとで開始された。開始時の治療反応性は、MWS or MWS/CINCA のうち、4 例は完全寛解(症状が 4 段階で 0 または 1 かつ炎症反応が正常)、2 例が部分寛解(症状が 0 または 1 かつ炎症反応が高値)だった。CINCA の 7 例のうち、1 例が完全寛解、5 例が部分寛解、1 例が non-responder だった。 MWS or MWS/CINCA の 6 例では、3 例は投与方法の変更が必要なかった。2 例は少なくとも 1 回の変更があった。1 例は 10 週ごとの投与へ変更となり、その後 on demand での投与となった。投与量は大部分が 2.5 mg/kg 以下で、1 例が 3.7 mg/kg だった。CINCA の 7 例中 6 例が変更を必要とした。3 例では投与頻度の増加が 1 回必要だった。2 例では 3 回の頻度の変更があり、4 週ごととなった。1 例では 6 週ごとへ投与頻度を変更しても症状が持続し、副作用と思われるめまいを認めたため、カナキヌマブ投与が中止となり、その後アナキンラ 2 mg/kg/day に変更され、完全寛解となった。 CINCA 患者が MWS/CINCA+MWS の患者に比べ、より高頻度、かつ高用量(3.7 mg/kg vs 2.1 mg/kg)を必要とした。12 カ月の観察期間中、オージオグラムや眼科診察での変化は見られなかった。 アナキンラ投与中は 6 例が完全寛解、6 例が部分寛解だった。カナキヌマブで部分寛解となった 5 例はいずれも、アナキンラ投与中も部分寛解だった。
結論	カナキヌマブ投与で疾患活動性を持続的に抑えることができ、年齢よりも臨床的な表現型が薬剤投与スケジュールに重要であると示された。
コメント	FZ, AM 他多数、カナキヌマブを製造しているノバルティス社の COI あり。
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study
著者名	Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group.
雑誌名:巻:頁	Arthritis Res Ther;13:R202
日本語タイトル	カナキヌマブ治療を受けた CAPS 患者における持続的な症状の緩和と生活の質の改善: 二重盲検プラセボ対照無作為薬剤中止試験の結果
目的	CAPS 患者に対してカナキヌマブを投与した際の症状と健康関連の生活の質の評価
研究デザイン	二重盲検, プラセボ対照, 無作為薬剤中止試験
セッティング	多施設共同試験, 11 施設, フランス, ドイツ, インド, イギリス, アメリカ
対象者(P)	NLRP3 変異を有する患者で, 4 歳以上 75 歳未満体重が 15kg から 100kg 未満のもの
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	カナキヌマブ投与を行う. 3 つのパートに分かれる. 1)オープンラベルでカナキヌマブ 1 回投与. 8 週間観察. 2)二重盲検, 薬剤中止試験, 24 週間. 無作為に, 実薬, プラセボに分け, 24 週間もしくは再燃のいずれかにて終了. 3)カナキヌマブを 8 週間おきに, 最低 16 週間投与. トータル 48 週間.
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome 全期間にわたって主治医および患者が疾患活動性を 5 段階で評価する. 完全寛解とは主治医の疾患活動性評価が 0 または 1 であつた CRP や SAA が正常範囲のものとして定義した. Secondary outcome 生活の質を治療開始前および一定の時点で評価する. 使った指標は FACIT-F, SF-36(身体的・精神的), HAQ, CHQ-PF28(17 歳未満の小児).
結果	35 名の CAPS 患者を対象とし, 治療前のベースラインにおいて, 主治医が評価した全体的な疾患活動性は 2/35(5.7%)で 0 または 1 だった. 患者評価でも 10/31(32%)のみが 0 または 1 だった. 治療開始後, 34/35(97%)がパート 1 で完全寛解に達した. そのうち 31 名がパート 2 に進んだ. パート 2 で実薬群では 15/15 で寛解を維持しプラセボ群では 13/16(81%)が再燃した. パート 3 まで進んだ患者中, 30/31(97%)が疾患活動性 0 か 1 の状態だった. パート 1 の day8 で主治医が評価した全体的な疾患活動性は 31/35(89%)で 0 または 1 だった. 患者評価でも 27/33(82%)で 0 または 1 だった. Day8 で CAPS に関連した個々の症状の主治医評価において, 関節痛, 筋痛, 頭痛, 皮疹が 90%以上の患者で 0 または 1 であり結膜炎と疲労感も 80%以上の患者で 0 または 1 だった. 患者による評価でも, 80%以上の患者が day8 において 0 または 1 と評価した. いずれの項目においても効果はパート 1 の期間中維持された. パート 2 ではカナキヌマブ群では主治医, 患者評価とも疾患活動性は低下したまま維持された. 一方プラセボ群では治療反応性が失われ, 主治医による疾患活動性が 0 または 1 と評価されたのは 4/16(25%)となり, 個々の項目で 0 または 1 となった割合は倦怠感(25%), 結膜炎(50%), 皮疹(50%), 頭痛(63%), 関節痛(69%), 筋痛(69%)だった. パート 3 に入るとプラセボ群の患者も寛解に入り, 個々の項目の活動性は 85%以上の患者で 0 または 1 となり, 全体的な疾患活動性はすべての患者で 0 または 1 となった. パート 3 終了時には主治医評価で疾患活動性が 0 または 1 の患者は 30/31(97%)で, 患者評価では 26/31(87%)だった. 治療前の FACIT-F は 27.4 だったがパート 1 終了時には 40.6 と有意に上昇し, パート 3 終了時には 39.5 でカナキヌマブ投与後の値はアメリカ人の平均値 43.6 に近づいた. 同様に SF-36(身体的)も治療前の 41.0 からパート 1 終了時には 51.0 と上昇し, パート 3 終了時には 48.5 であり, アメリカ人の平均値 50 とほぼ同じ値だった. SF-36(精神的)は治療前に 43.1 だったがパート 1 終了時には 47.3 と有意に上昇し, パート 3 終了時には 48.9 でアメリカ人の平均値 50 に近づいた. HAQ 値は治療前の 0.41 からパート 1 終了時には 0.17 まで低下し, パート 3 終了時には 0.27 と機能障害の低下を示唆した. 17 歳未満の小児 5 人は CHQ-PF28 で評価した. 治療前は 43.4 とアメリカ人の平均値 50 より低かった. パート 1 終了時には 53.4 となり, パート 1 終了時には 50.1 となった.
結論	カナキヌマブ 8 週おきの投与は CAPS 患者に素早く持続的な症状の寛解をもたらし, これに伴って生活の質も改善した.
コメント	カナキヌマブを製造しているノバルティス社がスポンサー. HJL, PNH 他多数, ノバルティス社の COI あり.
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes.
著者名	Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jiménez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, Widmer A, Preiss R, Lachmann HJ.
雑誌名;巻:頁	Ann Rheum Dis;70:2095-102
日本語タイトル	様々な重症度の CAPS 患者に 2 年間、オープンラベルで多施設にて第 3 相試験としてカナキヌマブを投与した際の安全性と有効性の評価
目的	FCAS, MWS, CINCA と様々な重症度の CAPS 患者に対して、2 年間という長期間カナキヌマブを投与した時の安全性と有効性を評価すること
研究デザイン	オープンラベル, phase III
セッティング	多施設共同試験, 12 施設, ドイツ, フランス, アメリカ, イギリス, イタリア, トルコ, スペイン
対象者(P)	3 歳以上の CAPS 患者
暴露要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	カナキヌマブ投与を行う。初期量は 150 mg または 2 mg/kg(体重 40kg 以下の患者)を 8 週ごとに投与した。症状が残存する時は 600 mg または 8 mg/kg(40kg 以下)へ増量するか、投与頻度を増やした。観察期間は 2 年間。
主なアウトカム評価(O エンドポイント)	Primary outcome 観察期間中の CAPS 症状への有効性 Secondary outcome 観察期間中の薬剤副反応(安全性)
結果	166 人の CAPS 患者がカナキヌマブ投与を受けた。うちわけは FCAS 30 人, MWS 103 人, CINCA 32 人だった。初めてカナキヌマブ投与を受けたのが 109 人で、前の研究からの継続が 57 人だった。151 人(91%)が 2 年間投与を終了した。脱落の理由は副作用が 3 名、同意の撤回が 5 名、不十分な治療効果が 3 名、追跡不能が 2 名、診断不適が 2 名だった。全体では 119 名の成人と 47 人の小児(18 歳未満)が含まれた。NLRP3 変異を有したのは 156 名(94%)だった。 初めてカナキヌマブ投与を受けた 109 名の患者では、85 名(78%)が完全寛解(疾患活動性が 5 段階評価で 0 または 1 かつ CRP/SAA が正常範囲内)に至り、他の 23 名では疾患活動性の低下または CRP/SAA の低下が見られた。再燃に関するデータは 141 名で解析可能であり、127 人は 8 週ごとの投与で再燃がなく、14 名(10%)で臨床症状の再燃が見られた。カナキヌマブを初めて投与された患者群では投与前の中央値は CRP 1.96mg/dl, SAA 356µg/ml だったが、day8 には正常化した。継続群では初めから正常範囲内だった。コホート全体で、CRP/SAA は観察期間中常に正常範囲内だった。 研究開始時に 20 人(うち 4 人が CINCA)に神経障害が見られた。2 年後には 9 人(うち 1 人が CINCA)が正常化、2 人が改善し、1 人は新たに手根管症候群を発症した。観察開始時に 63 人でオージオグラムの異常を認めたが、2 年間のカナキヌマブ投与後に 9 人が正常化、13 人が改善、29 人は不変で、12 人は追跡不能だった。4 人の CINCA 患者ではオージオグラムの異常は改善しなかった。観察開始時に 22 人で見られた眼科的異常は 2 年後には、1 人で正常化、6 人で改善し 15 人は不変だった。4 人の腎アミロイドーシスを有する患者が含まれていた。うち 3 人はこの研究に参加する前のアナキヌラ投与期間中に腎機能が改善しており、カナキヌマブ投与期間中もその状態が維持された。もう 1 人の腎アミロイドーシス患者はカナキヌマブ投与に反応せず腎障害が進行した。 小児患者では成人より相対的に投与量が多く、CINCA 患者では他の重症度の患者より投与量が多かった。全体では 40 人(24%)で量や投与頻度の変更となった。36 人(22%)で増量となった。多くの患者では倍量となったが、5 人の成人(MWS 4, CINCA1)では 600 mg へ、4 人の小児(MWS 2, CINCA 2)では 8 mg/kg へ増量となった。小児では 36.2%、CINCA では 46.9%が投与量や頻度の変更が必要となり、変更が必要となる患者の割合が大きかった。 90%の患者が少なくとも 1 回副反応を経験した。ほとんどは一過性で、軽症から中等度だった。感染症は小児(75%)、成人(62%)と小児に頻度が高かった。重症な副反応も小児(13%)、成人(11%)で小児に頻度が高かった。小児例でのインフルエンザ気管支炎 1 例、扁桃炎 2 例、肺炎 1 例はカナキヌマブと無関係と推測された。虫垂炎とその後の膿瘍は、possibly related と推測された。成人での扁桃炎 1 例、肺炎 1 例、蜂窩織炎 1 例は無関係と推測された。頭痛の増悪 1 例と、妻の自然流産 1 例は possibly related と推測された。14 例で軽症から中等症の副反応で投与量の変更や中断が必要となり、2 例で重症な副反応が見られ、重症筋無力症の増悪が 1 例、多発関節炎の増悪が 1 例だった。 副反応のために投与中止となったのは 3 例だった。1 例は重症のネフローゼ症候群、1 例は血清病、1 例は研究参加前から見られた多発性硬化症様の病変の悪化だった。
結論	CAPS 患者に対するカナキヌマブ投与は速やかに完全寛解をもたらし、炎症が鎮静化された状態を 2 年間にわたって維持した。91%の患者が 2 年間の治療を完遂し、成人、小児とも投薬中断率は低かった。
コメント	カナキヌマブを製造しているノバルティス社がスポンサー。JBK-D, EH, PNH 他多数、ノバルティス社の COI あり。
構造化抄録作成者名	田中孝之

英語タイトル	Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra
著者名	Mirault T, Launay D, Cuisset L, Hachulla E, Lambert M, Queyrel V, Quemeneur T, Morell-Dubois S, Hatron PY
雑誌名:巻:頁	Arthritis Rheum;54:1697-700
日本語タイトル	アナキンラ治療を受けた MWS 患者の難聴の回復
目的	MWS 患者の難聴に対するアナキンラ治療の効果
研究デザイン	ケースレポート
セッティング	フランス, 2006 年の報告.
対象者(P)	NLRP3 E311K ヘテロ変異を有する MWS 患者 1 名
暴露要因(E or I 介入・危険因子 /対照 C)	ケースレポート
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	Primary outcome Secondary outcome
結果	22 歳女性. 8 歳時に右足第 1 指の関節炎と一過性の蕁麻疹様皮疹で発症. 白血球増加と CRP 上昇を伴い, NSAIDs は有効だった. 1 年後に高音域の聴力低下があった. 12 歳時のオーディオグラムで両側性の感音性難聴を認め, その後悪化し, 19 歳時に補聴器が必要となった. 皮疹, 結膜炎, 関節痛, 時に滑膜炎も伴う発作は 3, 4 年ごとに生じ, NSAIDs で症状は軽減した. 白血球増加と CRP 上昇は持続していた. NLRP3 の遺伝子検査が施行され, E311K 変異が同定され, 22 歳時に CAPS の MWS と診断された. MWS の診断根拠として関節痛, 関節炎, 難聴があり, 他の神経症状や髄膜炎は認めなかった. アナキンラ 100 mg 1 日 1 回皮下注の治療が開始された. 2 カ月で白血球, CRP が正常化した. 3 カ月後に患者は補聴器を必要としなくなった. オーディオグラムを再検すると, アナキンラ開始前は両側とも 50 dB 程度だったのが治療後は 10 dB 程度とほぼ正常化していた. アナキンラ投与中, 皮疹, 発熱, 関節痛発作は認めなかった. アナキンラ 100 mg 隔日投与とすると CRP が上昇したので, 連日投与としたら完全寛解となった. 投与 18 カ月現在, CRP は正常で難聴の再燃もない.
結論	MWS に対するアナキンラ治療は炎症症状だけではなく難聴にも有効であると思われた.
コメント	特に COI なし
構造化抄録作成者名	田中孝之