英語タイトル	A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome)
著者名	HM Feder (feder@nso2.uchc.edu)1, 2, JC Salazar2, 3
雑誌名;巻:頁	Acta Pædiatrica/Acta Pædiatrica 2010 99, pp. 178–184
日本語タイトル	

目的	PFAPAの臨床像を後方視的に評価する
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	the Connecticut Children's Medical Center(CCMC)における 1998 年 1 月 1 日から 2007 年 6 月 30 日までに受診したPFAPAの患者の診療録を参照した. PFAPAの診断は 16 回以上の 38.9℃以上の発熱発作2発熱発作は 10 日以内に終息する3発熱発作が 2-8 週間の規則的な間隔で繰り返す4発熱中の全身状態は良好である. 5関節炎や特徴的な皮疹, 好中球減少は存在しない6PFAPA以外の発熱を説明できる疾患がない. 7発熱に加え, アフタ性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎のうち一つを認める. のすべてを満たす例とする. すべての PFAPA 患者について病歴と身体所見, 発熱時の CBC, ESR を収集した. 追跡については2007年7月1日から12月31日にかけて受診時または電話連絡にて調査した.

対象者(P)	PFAPA 患者
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	経過観察 発作時プレドニゾロンシメチジン 扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作口内炎 咽頭炎 頸部リンパ節炎
結果	124人のPFAPA患者が対象基準を満たした. 19名については期間内に追跡調査の連絡がとれず, 残った105人を解析した. 男性が65人, 女性が40人, 発症平均年齢は30カ月であった(幅3-144カ月). 平均発熱期間は4. 1日(幅2-7日), 平均発熱周期は29.8日(幅14-50日であった. 口内炎は1cm以下で1-4個の範囲内であり, 毎回が22/105(21%), 時々が18/105(17%), なしが65/105(62%)であった. 咽頭炎は毎回が64/105(61%), 時々が25/105(24%), なし16/105(15%), 頸部リンパ節炎は毎回が48/105(46%), 時々が17/105(16%), なし40/105(38%)であった. 他の症状としては頭痛43/105(41%), 嘔吐28/105(27%), 腹痛43/105(41%). 発熱前に前駆症状が65/105(62%)に認め, 倦怠感, 頭痛, 腹痛, 痛みなどが発熱20時間前(平均値 : 幅4-48時間)に認めた. 発熱時のCBCではWBCが好中球優位の上昇(平均値14600, 幅5100-30500cells/mm3)を認め, 好中球減少症は存在しなかった. 発熱時にESRが正常である場合もあったが, 数日後には上昇していた(平均値28mm/h 幅5-80). CRPは発熱時から上昇していたが著明な高値になることはまれであった. 約半数で測定された免疫グロブリン値はほぼ正常であった. 治療として, 72/105(69%)が少なくとも1回プレドニゾロンによる治療を受けていた. 2例を除くすべての患者がプレドニゾロン投与後2-24時間以内に解熱していた. 投与量は1mg/kgが多く(幅0.25-1.4mg/kg)解熱しない場合は12時間後に再投与の指示をされていた. 58人の患者が1 回投与, 13人の患者が2回投与, 1人の患者が3回投与を行っていた. 1回投与患者のうち2例が解熱しなかったが, 再投与を行っていなかった. そのうち, 1症例は内服後嘔吐していた. プレドニンゾロンを適切に内服した70例のうち, 50例は発作時に定期的に投与していた. そのうち25例はプレドニゾロン内服時には7-14日間の発作期間の短縮を認めた. 26例がシメチジンを300mg分2で6-12カ月間治療を受けた. (他に4人がシメチジンを検討されたが味が忍容できなかった.) シメチジン治療を受けた26人のうち7人(27%)で発熱発作が消失した. そのうち1人が治療中止後に再燃したが, 再投与にて再び発熱発作は消失した. 2人はシメチジン投与中に発作が消失し, 中止後に再燃したが, シメチジン再開しても発熱発作は収まらなかった. シメチジン有効例の治療開始時PFAPA罹病期間は平均52カ月(幅14-136カ月)であった. 扁桃摘出術は11例で行われ, 全例で発作が消失し, 18カ月間の観察期間内で再燃はいなかった. 扁桃摘出例のPFAPA罹病期間は平均40.6カ月(幅16-87カ月)であった. 自然経過したのは21/105(観察期間 平均33, 中央値24, 幅8-92カ月)であり, 症状持続例は66/105(観察期間 平均23, 中央値15, 幅5-120 カ月)であった.

結論	・PFAPA の治療として発作時ステロイドは発熱発作の強い短縮効果が期待できるが, 発作周期が短くなる可能性がある. ・シメチジンは一部の患者には発作抑制効果が見られたが, 自然軽快が含まれている可能性がある. ・扁桃摘出術は患者数が限定されているが, その治療後の発熱発作の減少顕著であった.
コメント	PFAPA の定義がオリジナルのものに比べ, 発熱発作回数, 発熱期間, 発熱周期に若干の相違がある.
構造化抄録作成者名	河合朋樹

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

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

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

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

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

目的	PFAPA におけるシメチジン治療の評価
研究デザイン	症例シリーズ報告
セッティング	以下の基準を満たすPFAPA患者にシメチジン投与を行った. 1 1 年以上続く, 関連症状を伴う原因不明の周期性発熱発作 2 発作時に白血球と赤沈以外の検査項目は正常 3 他の発熱性疾患は除外される 4 発熱間期は無症状である

対象者(P)	PFAPA患者
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	シメチジン予防内服
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	3 症例において, シメチジン治療を行った. 症例1 15歳男性, 13歳から口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎を伴う周期性発熱を認めた. 発作間隔は 6-8 週間で, 13 歳からシメチジン 600mg分3/日を開始し, 半年継続したところ, 開始後から投与中止まで発熱発作は消失した. 15 歳時に咽頭 A 群溶連菌陽性の PFAPA 様症状を呈し, 抗生剤投与後治癒したものの家族の希望でシメチジンを再開した. その後二カ月経過するが発熱発作は認めていない. 症例2 4歳男児, 2年半年前から, 3-4 週間隔で 4-5 日間続く抗生剤に反応する周期性発熱と認めた. 口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎を伴い, PFAPA と診断しシメチジン 300mg分 2/日を開始した. その後 8 カ月間に 3 日続く発熱を 2 回認めたのみであった. シメチジン中止後も再燃認めず, 良好な生活を送っている. 症例3 8 歳の男児, 6 年間続く周期性発熱. 発熱発作は 4-6 週ごとに 3-6 日続き, 口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎を伴う. シメチジン 600mg分 3/日を開始したところ, 投与半年間に発熱は認めなかったが, 口内炎の出現 1 回とリンパ節腫脹 を伴う咽頭炎を 1 回発症した. 治療中止後 4 カ月経過するがその後も良好な生活を送っている.

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

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

目的	
研究デザイン	
セッティング	

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

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

英語タイトル	Clinical Features and Genetic Background of the Periodic Fever Syndrome with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis: A Single Center Longitudinal Study of 81 Patients
著者名	Daša Perko, 1 Maruša Debeljak, 2 Nataša Toplak, 1, 3 and Tadej Avlin1, 3
雑誌名;巻:頁	Mediators of Inflammation Volume 2015, Article ID 293417, 8 pages
日本語タイトル	

目的	PFAPAの臨床像の評価
研究デザイン	後方視観察研究
セッティング	2008 年から 2014 年にかけて Ljubljana 大学小児病院を受診したPFAPAの患者を集積し，基準を満たす81人の患者の臨床情報を解析した．PFAPAの基準はトーマスら(J. Pediatrics 1999)の基準を用いた．

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

目的	
研究デザイン	
セッティング	

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

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

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

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

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

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

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

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

対象者(P)	PFAPAと診断された患者
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	扁桃摘出術薬物療法
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	周期熱で受診した患者329症例あり, そのうち27人は追跡されていなかったため除外した. さらに329症例の中で27人は遺伝性の自己炎症性疾患と診断されたため, 275症例がPFAPAの基準をみたし解析した. そのうち扁桃摘出例は41例, 薬物治療のみの例が234例であった. 全体の平均発症年齢は27.9カ月で扁桃摘出例が27.1カ月, 薬物治療例が28.0カ月であった. 全体の診断月例は20.4カ月で扁桃摘出例が22.3カ月, 薬物治療例が18.7カ月であった. 全体の観察期間は54.5カ月で扁桃摘出例が68.9カ月, 薬物治療例が52.0カ月であった. 発熱発作間隔は全体で3.5週, 扁桃摘出例が3.2週, 薬物治療例が3.7週であった. その他については性差, PFAPAの家族歴を含め, 患者背景に扁桃摘出例と薬物治療例で差を認めなかった, 扁桃摘出術で完全寛解に至った症例は65.9%, 無効が21.9%, 一旦発作が治まったが, 再燃した症例が12.2%であった. 扁桃摘出例は全例, プレドニゾロンを投与された歴があり, 発熱発作を抑制する効果が見られた. 薬物治療で完全寛解に至った症例は62.8%であった. 扁桃摘出例41例のうち, 1親等がPFAPAを発症し扁桃摘出が有効であった例が13例(31.7%), プレドニゾロン効果不十分例が9例(21.9%), 初診が耳鼻科で手術を勧められた例が11例(26.8%), ステロイドの副作用を両親が心配した例が4人(9.8%), その他が4人(9.8%)であった. 以上の結果からは扁桃摘出例と薬物治療例では患者背景に差は認めなかったとともに, 長期的な完全寛解率においても差を認めなかった. なお, 全体でPFAPAの家族歴がある症例(30.5%)とない症例(69.5%)の完全寛解率を比較いたところ, 家族歴のある症例が46.1%, ない症例が66.1%であり, 多変量解析(Backward method-Wald static)において有意差(p=0.001)を認めた.

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

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

目的	
研究デザイン	
セッティング	

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

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

英語タイトル	Tonsillectomy in Children with Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome
著者名	Werner Garavello, MD, Lorenzo Pignataro, MD, Lorenzo Gaini, MD, Sara Torretta, MD, Edgardo Somigliana, MD, PhD, and Renato Gaini, MD
雑誌名:巻:頁	(J Pediatr2011;159:138-42
日本語タイトル	

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

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

結論	PFAPAにおいて扁桃摘出術は治療候補となりうる.
コメント	候補となったどの文献も扁桃摘出術に即効性がある点が共通しているが, PFAPAの基準や, 追跡期間, その完全寛解率にもばらつきがあるため, 安易な複合的な統計よりも個々の文献を十分吟味する必要がある.
構造化抄録作成者名	河合朋樹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

目的	PFAPAに対する扁桃摘出術の有効性を解析する
研究デザイン	ランダム化対照比較試験
セッティング	2003 年から 2006 年にかけて Milano-Bicocca 大学の耳鼻咽喉科を受診した PFAPA患者に本研究参加を依頼した. 対象は15 歳未満の発症, 2約 5 日続く周期性発熱があり, 口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎のいずれか 1 つ以上を伴い, 気道感染症状は伴わない, 3ステロイド頓用により発熱発作が頓挫し, 発作間期は無症状である, 4成長発達は正常, 5好中球減少症が否定される, 5他の自己炎症性疾患が家族歴やその特徴的臨床像がないこと, 検査結果から否定的である, 6臨床像, 検査所見から免疫不全や自己免疫疾患, 慢性炎症が否定的である, とした. 手術群に対する術式は標準的アデノイド摘出＋扁桃摘出とし, 対照群は手術を行わなかった. 両群ともにステロイド頓用は行い, 観察期間は 18 カ月とし, 3 カ月ごとに受診させた.

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

結論	標準的アデノイド摘出＋扁桃摘出はPFAPAの発熱発作の減少・寛解に対して有効であった.
コメント	手術群が対照群に対し, 効果に大きな差を認めており, 強いエビデンスといえる. 薬物的予防治療との比較はではないため, 薬物予防治療との有効性との評価ではない.
構造化抄録作成者名	河合朋樹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

英語タイトル	International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort:description of distinct phenotypes in 301 patients
著者名	Michae¨ l Hofer1, 2, Pascal Pillet3, Marie-Madeleine Cochard1, Stefan Berg4, Petra Krol5, Isabelle Kone-Paut6, Donato Rigante7, Ve´ ronique Hentgen8, Jordi Anton9, Riva Brik10, Be´ne´ dicte Neven11, Isabelle Touitou12, Daniela Kaiser13, Agne`s Duquesne14, Carine Wouters15 and Marco Gattorno16
雑誌名;巻:頁	Rheumatology 2014;53:1125-1129
日本語タイトル	

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

対象者(P)	PFAPA患者
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	発作時ステロイド
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作の頓挫
結果	2007 年から 2009 年にかけて 15 施設から 301 人のPFAPA患者を抽出した(男児 161 例，女児 140 例)．平均年齢 6.8 歳(幅 0.5-34)，平均発症年齢 1.7 歳(幅 0.1-12)，平均診断時年齢 4.0 歳(幅 0.8-32)，平均発作時間隔 4 週(幅 1-10)，基準上，すべての患者が 1 つ以上の主要症状を呈し，171 例が口内炎，271例が咽頭炎．236 例が頸部リンパ節炎を認め，主要症状以外に 131 例の胃腸症状，86 例の関節痛・筋痛，36 例の皮疹，8 例の神経症状を認めた．トーマスらの基準とは異なる 6 歳以上の発症例を 31 例含まれていたが，そのうち 21 例は 6 歳以前に発熱発作を認めていた．またこの 31 例は腹痛，下痢，関節痛，頭痛などの主要症状以外の合併が多かった．家族歴が 301 例中 81 例に認められ，内訳は反復性発熱が 47 例，再発性扁桃炎が 15 例，PFAPA が 11 例，FMF が 8 例であった．FMF 家族歴のある患者の臨床像や遺伝子検査は FMF の診断を満足するものではなかった．患者の人種とヨーロッパの在留外国人の割合は同等であり，PFAPA に民族特異性がないことを示唆していた．3 分の 2 で発症から 5 年間以上症状が続き，主要症状以外の症状のある症例が多い傾向にあった．111 例が単一遺伝子性発熱性疾患の遺伝子検査を受けており，発症が 6 歳以上の症例が遺伝子検査の検査歴が有意に多かった．全症例のうち 24 例の患者は発熱発作時期以外に口内炎やだるさなどの症状を認めた．190 例中 131 例が発熱発作時にCRPが 5mg/dl 以上であった．発熱発作に対するステロイド反応性は 147 例中，著効が 93 例，部分有効が46 例，無効が8例であった．

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

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

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

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

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

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

目的	PFAPA の長期的予後を評価する
研究デザイン	後方視的観察研究
セッティング	Vanderbilt 大学か Connecticut 大学に 1988 年から 1997 年までに受診した PFAPAが疑われる患者で, 38.3℃以上の周期熱が若年期に発症する, 上気道感染の症状がなく, 口内炎か咽頭炎か頸部リンパ節炎の少なくとも1つを伴う, 好中球減少症やその他の間欠熱を来す疾患を病歴や検査結果から除外される, 発作間期は無症状である, 成長発達は正常である, 以上の条件すべてに該当する患者を解析した. 受診時か電話により追跡調査の質問を行った. 電話がつながらなかった場合は手紙が電子メールを送った. 移動した患者については検索データベースを用いるかかかりつけ医を通じて連絡先を探した.

対象者(P)	PFAPA 患者
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	ステロイド頓用シメチジン アセトアミノフェン NSAIDS 扁桃摘出術, アデノイド扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	すべての患者が著者らの診療を現在受けておらず, また 10 年以上接触がない状態であった. 83 例の PFAPA 患者が調査対象に該当し, 59 例に接触ができ, すべての患者か両親に研究の同意を得た. 1 例はアルギニノコハク酸尿症の合併症で死亡していた. 60 例(男性 34 例, 女性 26 例)の平均年齢は 20.34±4.25 歳で, 7 例が 1 親等に周期熱の家族歴があったが原因は不明であった. 60 例では平均発症年齢は 2.7 歳で, 平均発熱日数は 4.8 日, 平均間期は 28.2 日であった. 9 例で症状が持続しており, 随伴症状はリンパ節腫脹が 88.3%, 悪寒が 83.3%, 咽頭痛が75%, 口痛が 71.7%, 頭痛が 70%であった. また腹痛が 33.3%, 嘔気/嘔吐が 35%に認めた. その他の症状として関節痛・筋痛が 26.7%に認めた. 発熱発作がなくなっている 50 例のうち 16 例に口内炎, 1 例にリンパ節腫脹の発作が継続した. 他の診断がなされた患者は 3 例で, それぞれベーチェット病, FMF, ポルフィリン症の診断であった. 9 人の発熱発作持続例のうち男性が 6 例, 女性が 3 例であり, 平均年齢は 20±2.7 歳発症年齢は 1.9 歳(幅 0.3−4.5)であった. 平均発熱発作期間は 18.1 回(幅 14.5−24.7)で, この 9 例は他疾患と診断されてはいなかった. 診断時に比べると有意に発作時の最高体温が低く(40.6℃→39.6℃), 発作間隔が長かった(28.9 日→159.1 日). 9 例が 8 例に一過性に症状が消失した時期があり, うち 5 例は 12 カ月以上症状が消失し, 平均は 13 カ月(幅 4−24)であった. 症状持続例は, 寛解例に比べて頭痛の合併が有意(p=0.047)に多かった. その他の関連症状には診断時と変化は認めなかった. 発熱発作の家族歴が, 症状持続例において完全寛解例に比べ有意に多かった(44.4%対 4%)全体のうち 44 例でステロイド発作時頓用が少なくとも 1 回は施行されており, 37 例(84%)が著効, 5 例が部分的に有効, 2 例は無効との回答であった. 無効であった 2 例には口痛の症状を認めなかった. 別の診断がなされた 2 名(ベーチェット病, FMF)もステロイドは著効したと返答していた. 25例がシメチジンを投与されたことがあり, 6例(24%)が著効, 6例(24%)が部分的有効, 13例(52%)が無効と返答した. 1例が現在も症状が持続していた. 59 例でアセトアミノフェンを投与され, 著効が 20.3%, 部分的有効が 55.9%, 無効が 39%であった. NSAIDS は 52 例で投与され著効が 21.2%, 部分的有効が63.5%, 無効が 15.6%であった. 2 例でコルヒチンが投与され, 1 例は無効, 1 例で発作間隔の延長があったと返答した. 2 例が扁桃摘出術, 10 例がアデノイド扁桃摘出術を施行され, 12 例中 9 例が著効し, 完全寛解したのは 6 例であった.

結論	PFAPA の長期的予後を評価した. 薬物治療はこれまでの報告と同様で, 扁桃摘出の有効性は短期追跡の文献に比べ低く, 長期追跡の文献と同等であった.
コメント	後方視的であるが PFAPA の最も長期の追跡を行ったエビデンスである.
構造化抄録作成者名	河合朋樹

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

目的	PFAPA に対するモンテルカストの有効例を報告
研究デザイン	症例シリーズ報告
セッティング	PFAPA 患者にモンテルカストを投与する

対象者(P)	PFAPA
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	モンテルカスト投与
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	PFAPA, 9 例(男児 6 人, 女児 3 人)にモンテルカストを投与した. 発症年齢は1カ月から 10.5 歳, 平均発熱日数は 4.6 日, 発作間期は 16.4 日, 随伴症状は咽頭炎が 100%, 頸部リンパ節炎が 67%, 口内炎が 67%, 消化器症状が 33%, 筋痛が22%, 関節痛が 22%であった. 9 例中 8 例でステロイド頓用が著効したが, 7 例が発作頻度の増加を認めた. 6 例がモンテルカスト投与後に有意に発作間隔の延長と認めた. (2-12 倍増加). そのうち 2 例は以前に6〜8週間隔の発熱発作であったが, モンテルカスト投与後直ちに発作が消失した. 有害事象は認めなかった.

結論	PFAPAの発熱発作の減少にモンテルカストが有効であった.
コメント	学会発表の抄録のため参考程度のエビデンスとする.
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Outcome of Tonsillectomy in Selected Patients With PFAPA Syndrome
著者名	Lorenzo Pignataro, MD; Sara Torretta, MD; Maria Cristina Pietrogrande, MD; Rosa Maria Dellepiane, MD; Paola Pavesi, MD; Anna Bossi, MD; Lorenzo Drago, MD; Pasquale Capaccio, MD
雑誌名;巻:頁	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(6):548-553
日本語タイトル	

目的	PFAPAの治療経過を前方視的に解析
研究デザイン	前方視観察研究
セッティング	Mikan 大学病院耳鼻咽喉科を 2002 年から 2007 年に受診した 30 症例の周期熱で受診した患者のうち，18 人の PFAPA 患者を研究対象とした．6 カ月間のステロイド頓用とシメチジンによる内科的治療後，発作頻度が増加あるいは同等であった例を対象に扁桃摘出を行い，術前後の臨床像を解析した．PFAPA の基準はマーシャルの基準を採用した．

対象者(P)	PFAPA患者，内科的治療不応例
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作頻度
結果	18 例中 9 例が内科的反応不良として扁桃摘出術を行い，1 例は術後早期に追跡不能となったが，術後，平均 26 カ月間(幅 12-53)長期追跡調査した．全例で随伴症状の減少をみとめ，5 例で完全寛解に至った(ただしうち 1 例は短期追跡不能例)．

結論	半年間の薬物治療不応 9 例に扁桃摘出術を施行し，8 例が長期追跡できた．全例で随伴症状の減少をみとめ，5 例で完全寛解に至った．ただしうち 1 例は短期追跡不能例)．
コメント	追跡不能例を完全寛解に含めており，正確さにかける．
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort
著者名	P. Król1, M. Böhm1, V. Šula2, P. Dytrych3, R. Katra, D. Němcová1, P. Doležalová1
雑誌名:巻:頁	Clinical and Experimental Rheumatology 2013; 31: 980-987.
日本語タイトル	

目的	1 施設の患者コホートにより PFAPA の臨床像と治療結果を解析
研究デザイン	前方視的観察研究
セッティング	2004 年から 2007 年にかけて Prague 総合大学病院小児リウマチ科を受診した周期熱発熱患者から過去 6 カ月に 3 回以上の発熱発作ある患者を対象にマーシャルの基準よって PFAPA を診断した. 前方視的にその PFAPA 診断例の臨床像と治療効果を解析する.

対象者(P)	PFAPA 患者
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	発作時副腎皮質ステロイド PSL 0.8-1.2mg/kg/dose 扁桃摘出術 コルヒチン 0.5mg/day
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作 ステロイドの有害事象
結果	176 例の周期熱患者から 125 例の基準を満たした PFAPA 患者を診断し, 解析した. 59 例(47%)は家族歴に学童期に反復性発熱や扁桃炎が見られた. うち 49 例の家族歴は両親であり, 11 例の親が扁桃摘出を 38 例が学童期に自然治癒していた. 患者の平均発症年齢は 23 カ月(幅 6-60)で平均発作周期は 4 週(幅 2-6), 発熱日数は 3.5 日(幅 3-6), 平均診断年齢は 27 カ月(幅 18-58), 平均観察期間は 25 カ月(幅 2-60)で, 94 例(75%)が 1 年以上の観察期間であった. 46 例(49%)が完全寛解に至り, うち 15 例が扁桃摘出例であった. 最初に発作時プレドニゾロンが 77 例(62%)に使用され, 72 例は反応した(著効 60 例, 部分有効 12 例). 10%にプレドニゾロンにより, 数日続く感情変化や倦怠感が見られた. 発作間隔の短縮は 11 例(14%)で認めた. 無治療群とプレドニゾロン使用群で寛解率に差を認めなかった. プレドニゾロン不応例のうち2例にコルヒチンを用いたところ, 発熱発作症状の軽減と発熱発作期間の延長を認めたが, 発作は抑制されなかった. シメチジン投与例はいなかった. 125 例の中 48 例の両親に追加治療を提示したが, 大部分は経過観察を希望した. 18 例(14%)は扁桃摘出術を行った. 特にプレドニゾロン反応不良 5 例は全例扁桃摘出を行った. 手術時期は診断から平均 34 カ月(幅 5-48)で, 3 例が術後 1 年未満で, 残り 15例が術後 1 年以上経過し, 追跡している. 全例で術後すぐに症状が軽快し, 15 例(83%)が完全寛解, 3 例が発作頻度の減少を認めた. 扁桃摘出後再燃例の1例はプレドニゾロン不応例であったが, 術後はプレドニゾロン反応になった.

結論	125 例の PFAPA を診断し, 94 例(75%)が 1 年以上の観察期間であった. 46 例(49%)が完全寛解に至り, うち 15 例が扁桃摘出例(全 18 例中)であった. プレドニゾロン反応は多くの症例で良好であったが, 無治療と寛解率に差は認めなかった.
コメント	前方視的観察研究としては最も大規模な研究である.
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical Treatment
著者名	Stamatios Peridis a, *, Gemma Pilgrim a, Emmanouel Koudoumnakisb, Ioannis Athanasopoulos b, Michael Houlakis b, Konstantinos Parpounas b
雑誌名:巻:頁	International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 74 (2010) 1203–1208
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

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

結論	
コメント	特に新規エビデンスがないため除外とする
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Randomized trial of adenotonsillectomy versus expectant treatment in PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome: Is the impasse over?
著者名	Bhavneet Bharti, MD, DNB Sahul Bharti, MD, PDCC
雑誌名;巻:頁	j.jpeds.2009.11.048
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

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

結論	
コメント	Garaveloon らの論文に対する評価のみなので除外
構造化抄録作成者名	河合朋樹

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

目的	PFAPA に対する扁桃摘出術の有効性を評価する
研究デザイン	後方視的症例シリーズ
セッティング	2000 年から 2004 年の間に Vancoouver, British Columbia, Canada にいた PFAPAと診断され扁桃摘出術を行われた患者の術後の 3, 12, 24 カ月後の症状を解析する.

対象者(P)	PFAPA 扁桃摘出術患者
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	扁桃摘出術
主なアウトカム評価(O エンドポイント)	発熱発作有害事象
結果	9 例の PFAPA 扁桃摘出患者が対象となり, 5 人が男児, 4 人が女児であった. 平均発症年齢は 4.1 歳(幅 3-5 年)で, 全例他の治療を受けていなかった. 9 症例中 8例で 3 カ月以内に完全寛解に至り, 残り 1 例は発作頻度が 2 週ごとから 3, 4 カ月ごとに減少し, 最終的に 2 年後に完全寛解した. 扁桃摘出術において有害事象は認めなかった.

結論	9 症例中 8 例で 3 カ月以内に完全寛解に至り, 残り 1 例は発作頻度が減少し, 最終的に 2 年後に完全寛解した. 有害事象は認めなかった. 術前に内科治療がなされておらず, 他の文献と比較して扁桃摘出の適応基準が低かった可能性がある.
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	
著者名	五野由佳理 ab 堀田 広満 b 奥富 俊之 c 及川 哲郎 b 花輪 壽彦
雑誌名;巻:頁	日東医誌 Kampo Med Vol.65 No.3 191-196, 2014
日本語タイトル	反復性発熱に抑肝散が奏効した一例

目的	反復性発熱に対する抑肝散の効果を評価する.
研究デザイン	症例報告
セッティング	

対象者(P)	反復性発熱の14歳女児
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	抑肝散
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	乳幼児期より扁桃炎疑いにて入退院を繰り返し, 月1回の頻度で1週間ほど続く反復性発熱が出現するようになった. 学童期になると頸部リンパ節腫脹を伴う反復性発熱が頻発するようになったが, 血液検査上は軽度炎症反応を認めるのみであった. 漢方医学的には, 腹診および背診より肝経の緊張と捉え抑肝散エキスを処方したところ奏効し, 約3ヵ月後より発熱を認めなくなった. その後 4 カ月の追跡にて再燃を認めていない.

結論	反復性発熱の 14 歳女児に抑肝散開始後, 発熱を認めなくなった.
コメント	PFAPA を念頭にした診断がなされておらず, また学童期以降の血液検査結果で CRPなどの上昇が確認されていない. また解熱後の観察期間も短い
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	
著者名	盛岡 頼子
雑誌名;巻:頁	Phil 漢方 2015 ; 55 : 28-29
日本語タイトル	柴胡桂枝湯で軽快した PFAPA 症候群の一症例

目的	PFAPA に対する柴胡桂枝湯の有効性を評価
研究デザイン	症例報告
セッティング	PFAPA1 例に柴胡桂枝湯を使用した

対象者(P)	PFAPA7 歳女児
暴露要要因(E or I 介入・危険因子/対照 C)	柴胡桂枝湯
主なアウトカム評価 (O エンドポイント)	発熱発作
結果	2 歳ころから，1ヵ月に 1 回，5 日間くらい続く 39〜40 度の発熱を繰り返している．発熱の他に，喉が痛く扁桃炎になり，頸部リンパ節が腫れ，検査を受けると白血球や CRP が上昇していた．小児科で PFAPA 症候群と診断され，無投薬経過観察されていた．発熱発作時を投与したところ，その後 PFAPA 様の発熱発作を認めなくなり，その後 8 カ月間，上気道症状を伴う 38℃以上の発熱を 1 回認めたのみである．

結論	PFAPA1 例に柴胡桂枝湯を使用したところ 8 カ月間発熱発作を認めなかった．
コメント	
構造化抄録作成者名	河合朋樹

英語タイトル	Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA) (Review)
著者名	BurtonMJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP
雑誌名;巻:頁	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014
日本語タイトル	

目的	
研究デザイン	
セッティング	

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

結論	
コメント	レビューのみで特に新規エビデンスはないため除外とする
構造化抄録作成者名	河合朋樹