

◆ **〔web 版資料26 エビデンスの収集と選定 CQ1 4-1～4-5、4-7～4-10、キーワードと文献、推奨文草案〕**

※項目をクリックすると該当ページへとジャンプいたします

[4-1_データベース検索結果 医中誌](#)

[4-1_データベース検索結果 Pubmed](#)

[4-2 文献検索フローチャート](#)

[4-3 2次スクリーニング表](#)

[4-4 引用文献リスト](#)

[4-5 評価シート介入研究 1](#)

[4-5 評価シート介入研究 2](#)

[4-5 評価シート介入研究 3](#)

[4-7 評価シートエビデンス総体](#)

[4-8 定性的システマティックレビュー](#)

[4-9 メタアナリシス](#)

[4-10 SR レポートのまとめ](#)

[キーワードと文献](#)

[推奨文草案](#)

◇4-6 は欠番

資料作成：日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会およびシステマティックレビューチーム

本資料を無断で、複製、転用などする事を禁じます。なお、資料の内容を雑誌、書籍、CD-ROM 等へ転載、掲載する場合は、事前に 一般社団法人 日本痛風・核酸代謝学会へご連絡ください。

4-1 データベース検索結果 医中誌

[データベース検索結果]

タイトル：	[GOUT-GL-CQ01] 第1回検索結果ishushi
CQ:	急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？
データベース：	医中誌
日付：	2017年3月7日(火)

#	検索式	文献数
#01	痛風/TH and (急性/TA or 発作/TA)	523
#02	(痛風/TA or 尿酸結晶沈着症/TA) and (急性/TA or 発作/TA)	739
#03	Colchicine/TH	1,728
#04	colchicine/TA or コルヒチン/TA or demecolcine/TA or デメコルシン/TA or Lumicolchicine/TA or ルミコルヒチン/TA	1,486
#05	非ステロイド系抗炎症剤/TH	68,057
#06	非ステロイド系抗炎症剤/TA or NSAID/TA or 非ステロイド系抗リウマチ剤/TA or アスピリン様剤/TA or 抗炎症性鎮痛剤/TA or 抗炎症性鎮痛薬/TA or 抗炎症・鎮痛剤/TA or 消炎鎮痛剤/TA or 消炎鎮痛薬/TA or 鎮痛消炎剤/TA or 鎮痛消炎薬/TA or 非ステロイド系抗リウマチ薬/TA or 非ステロイド系抗炎症薬/TA or 非ステロイド系消炎剤/TA or 非ステロイド系消炎薬/TA or 非ステロイド抗炎症剤/TA or 非ステロイド抗炎症薬/TA or 非ステロイド消炎薬/TA or 非ステロイド性抗炎症剤/TA or 非ステロイド性抗炎症薬/TA or "Anti-Inflammatory Analgesic"/TA or "Aspirin Like Agent"/TA or "Non Steroidal Anti Inflammatory Agent"/TA or "Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agent"/TA or "Non-Steroidal Antirheumatic Agent"/TA or "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agent"/TA or "Nonsteroidal Antiinflammatory Agent"/TA or "Nonsteroidal Antiinflammatory Drug"/TA	10,669
#07	副腎皮質ホルモン/TH	107,332
#08	副腎皮質ホルモン/TA or コルチコイド/TA or ステロイド/TA or Corticoid/TA or Corticosteroid/TA or Steroid/TA or Glucocorticoid/TA or グルココルチコイド/TA or グルココルチコステロイド/TA	95,501
#09	(#1 or #2) and (#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8)	186
#10	#9 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH)	0
#11	#9 and (RD=メタアナリシス)	0
#12	#9 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA)	0
#13	#9 and 診療ガイドライン/TH	5
#14	#9 and (RD=診療ガイドライン)	0
#15	#9 and 診療ガイドライン/TA	0
#16	#9 and ランダム化比較試験/TH	3
#17	#9 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#18	#9 and (ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA)	0
#19	#9 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	9
#20	#9 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1
#21	(#16 or #19 or #20) not #13	10
#22	#9 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	76
#23	#22 not (#13 or #21)	72

Sheet1

Sheet2

Sheet3

◆目次へ戻る◆

4-1 データベース検索結果Pubmed

[データベース検索結果]

タイトル：	[GOUT-GL-CQ01] 第1回検索結果pubmed
CQ:	急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？
データベース：	Pubmed
日付：	2017年3月7日(火)

#	検索式	文献数
#01	"Gout"[MH] AND (acute*[TIAB] OR attack*[TIAB] OR flare*[TIAB])	1,769
#02	(gout[TIAB] OR gouty[TIAB]) AND (acute*[TIAB] OR attack*[TIAB] OR flare*[TIAB])	2,337
#03	"Colchicine"[MH]	14,315
#04	colchicine*[TIAB] OR demecolcine[TIAB] OR lumicolchicine*[TIAB]	14,656
#05	"Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[MH]	73,696
#06	"Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[PA]	201,432
#07	Nonsteroidal Antiinflammatory Drug*[TIAB] OR Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug*[TIAB] OR Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*[TIAB] OR Aspirin Like Drug*[TIAB] OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Drug*[TIAB] OR Non-Steroidal Antirheumatic Drug*[TIAB] OR Nonsteroidal Antiinflammatory Agent*[TIAB] OR Nonsteroidal Anti Inflammatory Agent*[TIAB] OR NSAID*[TIAB] OR Non Steroidal Anti Inflammatory Agent*[TIAB] OR Aspirin Like Agent*[TIAB] OR Anti-Inflammatory Analgesic*[TIAB] OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agent*[TIAB] OR Non-Steroidal Antirheumatic Agent*[TIAB]	38,240
#08	"Adrenal Cortex Hormones"[MH]	261,079
#09	"Adrenal Cortex Hormones"[PA]	198,424
#10	"Glucocorticoids"[PA]	175,185
#11	Adrenal Cortex Hormone*[TIAB] OR Corticosteroid*[TIAB] OR Corticoid*[TIAB] OR Ketosteroid*[TIAB] OR Androstenedione*[TIAB] OR Androsterone*[TIAB] OR Dehydroepiandrosterone*[TIAB] OR Estrone*[TIAB] OR Etiocholanolone*[TIAB] OR Hydroxycorticosteroid*[TIAB] OR Desoxycorticosterone*[TIAB] OR Pregnenolone*[TIAB] OR Glucocorticoid*[TIAB] OR Prednisolone*[TIAB] OR Predate*[TIAB] OR Predonine*[TIAB] OR Di Adreson F*[TIAB] OR DiAdresonF*[TIAB] OR Fluprednisolone*[TIAB] OR Methylprednisolone*[TIAB] OR Prednimustine*[TIAB]	220,355
#12	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	825
#13	#12 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	704
#14	#13 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "meta-analysis"[TIAB])	8
#15	#13 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "systematic review"[TIAB])	20
#16	#13 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[MH] OR (guideline*[TIAB] NOT medline[SB]))	33
#17	#14 OR #15 OR #16	52
#18	#13 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as	67
#19	#13 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR observational stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	122
#20	(#18 OR #19) NOT #17	117
#21	#13 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[MH] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort stud*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR case control*[TIAB]) NOT medline[SB]))	148
#22	#21 NOT (#17 OR #20)	77

Sheet1

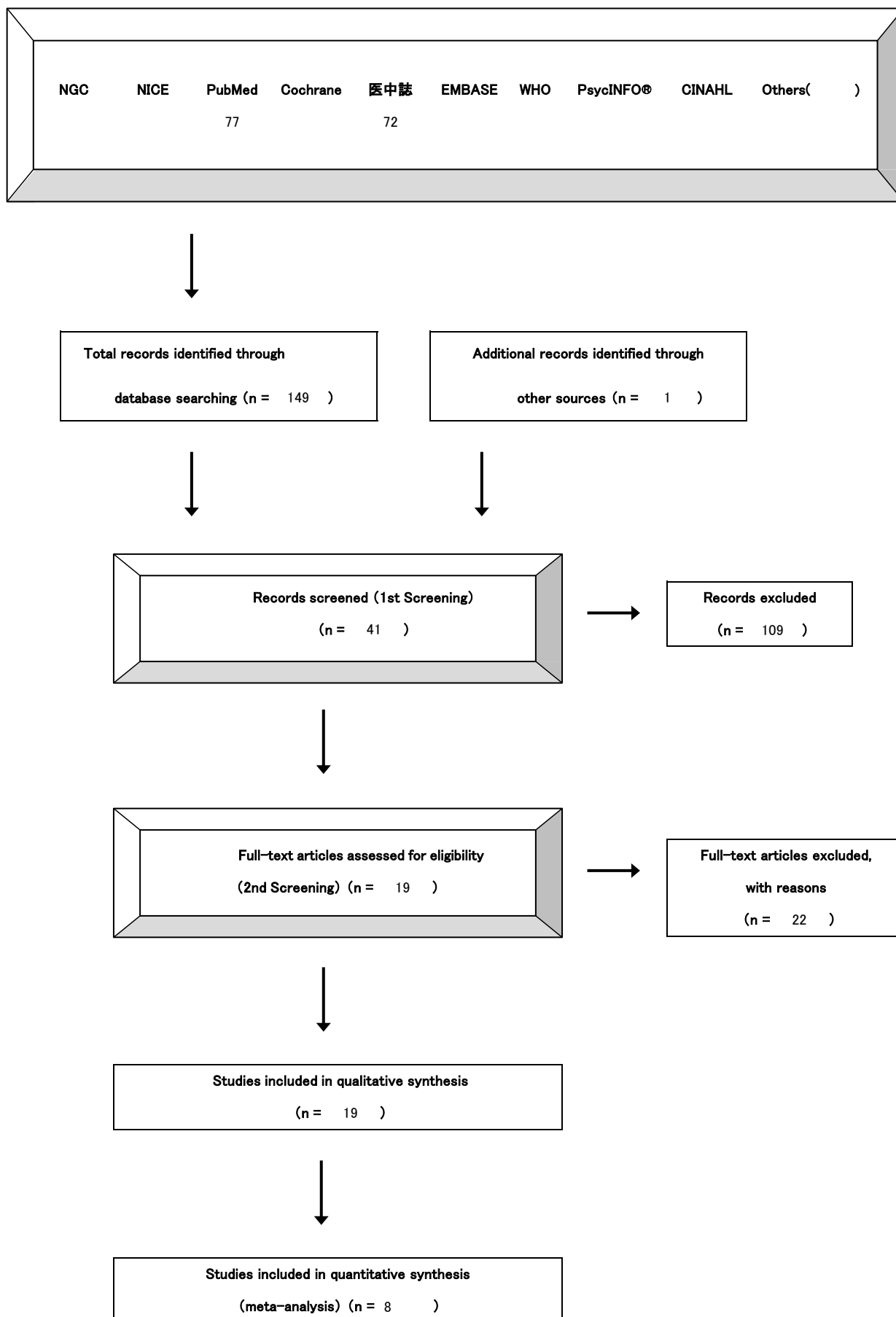
Sheet2

Sheet3

◆目次へ戻る◆

4-2 文献検索フローチャート

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



4-4 引用文献リスト

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	1.Xu L, Liu S, Guan M, Xue, 2016, PMID26965791	Comparison of Prednisolone, Etoricoxib, and Indomethacin in Treatment of Acute Gouty Arthritis: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. Med Sci Monit 2016;22:810-7
採用論文	2.Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al, 2016, PMID 6903390	Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. Ann Intern Med 2016;164:464-71
採用論文	8. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al, 2007, PMID17276548	Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. Ann Emerg Med 2007;49:670-7
採用論文	40. Hein J E M Janssens, Matthijs Janssen, Eloy H van de Lisdonk, et al, 2008, PMID8514729	Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial Lancet 2008;371:1854-60
採用論文	33. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al, 2014, PMID 24472084	Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. Int J Clin Pract 2014;68:633-8
採用論文	39. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, et al, 1993, PMID 8441139	Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. J Rheumatol 1993;20:111-3
採用論文	5. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al, 2010, PMID 20131255	High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. Arthritis Rheum 2010;62:1060-8
採用論文	17. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, et al, 1987, PMID 3314832	Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust N Z J Med 1978;17:301-4
採用論文	1.Xu L, Liu S, Guan M, Xue, 2016, PMID26965791	Comparison of Prednisolone, Etoricoxib, and Indomethacin in Treatment of Acute Gouty Arthritis: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. Med Sci Monit 2016;22:810-7
採用論文	3. Li T, Chen SL, Dai Q, et al, 2013, PMID23673101	Etoricoxib versus indometacin in the treatment of Chinese patients with acute gouty arthritis: a randomized double-blind trial. Chin Med J (Engl) 2013;126:1867-71
採用論文	4. Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J, et al, 2012, PMID22859357	Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. J Rheumatol 2012;39:1859-66
採用論文	7. Willburger RE, Mysler E, Derbot J, et al, 2007, PMID17478464	Lumiracoxib 400 mg once daily is comparable to indomethacin 50 mg three times daily for the treatment of acute flares of gout. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1126-32
採用論文	9. Cheng TT, Lai HM, Chiu CK, et al, 2004, PMID15110132	A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis. Clin Ther 2004;26:399-406
採用論文	10. Rubin BR, Burton R, Navarra S, et al, 2004, PMID 14872504	Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2004;50:598-606
採用論文	11.Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, et al, 2002, PMID12077033	Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002;324:1488-92
採用論文	13. Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowi, et al, 1991, PMID 1838075	Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. Curr Med Res Opin 1991;12:423-9
採用論文	14. Altman RD, Honig S, Levin JM, et al, 1988, PMID 3058974	Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. J Rheumatol 1988;15:1422-6
採用論文	28. Willkens RF, Case JB, Huix., 1975, PMID 1092730	The treatment of acute gout with naproxen. J Clin Pharmacol 1975;15:363-6
採用論文	31. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, et al, 1986, PMID 3963020	Flurbiprofen in the treatment of acute gout. A comparison with indomethacin. Am J Med 1986 80: 134-9
不採用論文	6. Cattermole GN, Man CY, Cheng CH, et al, 2009, PMID19521293	Oral prednisolone is more cost-effective than oral indomethacin for treating patients with acute gout-like arthritis. Eur J Emerg Med 2009;16:261-6

不採用論文	34. Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz, 1991, PMID 1838075	Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. Curr Med Res Opin 1991;12:423-9
不採用論文	35. Karachalios, 1985, PMID 2579757	Treatment of acute gouty arthritis with piroxicam. Clin Exp Rheumatol 1985;3:63-5
不採用論文	36. Douglas G, Thompson. 1970, PMID 4913482	A comparison of phenylbutazone and flufenamic acid in the treatment of acute gout. Ann Phys Med 1970;10:275-80
不採用論文	376. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al, 2014, PMID 4472084	Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. Int J Clin Pract 2014;68:633-8
不採用論文	38. Siegel LB, Alloway JA, Nashel, 1994, PMID 7966077	Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. J Rheumatol 1994;21:1325-7
不採用論文	12. Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, et al, 1995, PMID 7492036	Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. Ann Emerg Med 1995;26:682-6
不採用論文	15. Murdoch, et al, 1988, PMID 3380403	An open assessment of tenoxicam in the treatment of acute gout in general practice. N Z Med J 1988;101:21
不採用論文	16. Fraser RC, Davis RH, Walker, et al, 1987, PMID 3330140	Comparative trial of azapropazone and indomethacin plus allopurinol in acute gout and hyperuricaemia. J R Coll Gen Pract 1987;37:409-11
不採用論文	18. Valdes, et al, 1987, PMID 3329106	Use of tenoxicam in patients with acute gouty arthritis. Eur J Rheumatol Inflamm 1987;9:133-6
不採用論文	19. Butler RC, Goddard DH, Higgins CS, et al, 1985, PMID 3907678	Double-blind trial of flurbiprofen and phenylbutazone in acute gouty arthritis. Br J Clin Pharmacol 1985;20:511-3
不採用論文	20. Tumrasvin T, Deesomchok, et al, 1985, PMID 3894554	Piroxicam in treatment of acute gout high dose versus low dose. J Med Assoc Thai 1985;68:111-6
不採用論文	22. Karachalios, 1985, PMID 2579757	Treatment of acute gouty arthritis with piroxicam. Clin Exp Rheumatol 1985;3:63-5
不採用論文	23. Eberl R, Dunky, 1983, PMID 6349648	Meclofenamate sodium in the treatment of acute gout. Results of a double-blind study. Arzneimittelforschung 1983;33:641-3
不採用論文	24. Reardon JA, Stockman A, Darlington LG, et al, 1980, PMID 6988172	Double-blind trial of feprazone and phenylbutazone in acute gout. Curr Med Res Opin 1980;6:445-8
不採用論文	25. Weiner GI, White SR, Weitzner RI, et al, 1979, PMID 371630	Double-blind study of fenoprofen versus phenylbutazone in acute gouty arthritis. Arthritis Rheum 1979;22:425-6
不採用論文	26. Ruotsi A, Vainio. 1978, PMID 356235	Treatment of acute gouty arthritis with proquazone and indomethacin. A comparative, double-blind trial. Scand J Rheumatol Suppl 1978;21:15-7
不採用論文	27. Wanasukapunt S, Lertratanakul Y, Rubinstein. 1976, PMID 786298	Effect of fenoprofen calcium on acute gouty arthritis. Arthritis Rheum 1976;19:933-5
不採用論文	29. Shrestha M, Chiu MJ, Martin RL, et al, 1994, PMID 8031433	Treatment of acute gouty arthritis with intramuscular ketorolac tromethamine. Am J Emerg Med 1994;12:454-5
不採用論文	30. Axelrod D, Preston, 1988, PMID 2454635	Comparison of parenteral adrenocorticotrophic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. Arthritis Rheum 1988;31:803-5
不採用論文	32. Sturge RA, Scott JT, Hamilton EB, et al, 1977, PMID 843115	Multicentre trial of naproxen and phenylbutazone in acute gout. Ann Rheum Dis 1977;36:80-2
不採用論文	21. Fletcher MA, Wade, et al, 1985, PMID 3885989	Clinical experience with isoxicam in patients with acute gout. Br J Clin Pract 1985;39:108-13
その他の引用論文		

4-5 評価シート 介入研究_1

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	
対象	痛風発作を起こしている患者
介入	ステロイド
対照	プラセボ

項目の評価は“高(-2)”、“中/緩い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム																										
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他		併置特性*					リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対置群分母	対置群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(値)	効果指標(値)	信頼区間	
1.Xu L, Liu S, Guan M, Xue, 2018, PMID26965791	RCT	0	0	-2	-2	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	-2	36				33		Least squaremean difference	0.11	-0.16~0.39	
2.Rainer TH, Cheng OH, Janssens HJ, et al. 2018, PMID 26903390	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	208				208		ED 2時間でのpain scoreの減少の平均値の差(安静時)	-1.15	0.83~-3.14	
8. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al. 2007, PMID17276548	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	0	-2	46				44		ED 2時間でのpain scoreの減少の平均値の差(安静時)	3.2	-0.78~7.14	
40. Hein J E M Janssens, Matthijs Janssen, Eloy H van de Lisdorik, et al. 2008, PMID8514729	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	59				59		90時間後における患者疼痛評価、VAS100mm	1.3	-9.8~7.1	
33. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al. 2014, PMID 24472084	RCT	-1	-1	-2	-2	-1	0	0	0	-1	-2	0	0	-2	0	-2	30	9	30		30	3	10	疼痛の平均変化、Likertなど、RR	0.33	0.10-1.11
39. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, et al. 1993, PMID 8441139	準RCT	-1	-1	-2	-2	0	-1	-1	0	-2	-2	0	0	-2	0	-2	10				10		1-2日目のvisit次における関節炎スコア	indomethacin群1.5±0.85、Tramcinolone群1.0±0.72、p<0.24		

コメント(該当するセルに記入)

					open試験							open試験			per protocol解析																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
--	--	--	--	--	--------	--	--	--	--	--	--	--------	--	--	----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	
対象	痛風発作を起こしている患者
介入	ステロイド
対照	プラセボ

目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	
対象	痛風発作を起こしている患者
介入	ステロイド
対照	プラセボ

の評価は“高(-2)”、“中/疑(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		バイアスリスク*										リスク人数(アウトカム率)															
個別研究		選択バイアス		実行バイアス		虚偽減少バイアス		その他		対照		介入		アウトカム		対照		介入		アウトカム		対照		介入		アウトカム	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	対照	介入	対照	介入	アウトカム	対照	介入	アウトカム	対照	介入	アウトカム	対照	介入	アウトカム	対照	介入	アウトカム
1. Xu L, Liu S, Guan M, Xue, 2016, PMID26965791	RCT	0	0	-2	-2	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	-2	36	11	30.6	33	2	6.1	total adverse effects, RR	0.2	0.05-0.83		
2. Rainer TH, Cheng OH, Janssens HJ, et al, 2016, PMID 26903390	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	208	39	18.8	208	13	6.3	ED2時間での1個以上のAE人数, RR	0.33	0.18-0.61			
3. Man CY, Cheung IT, Cameron DA, et al, 2007, PMID17276548	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	-2	46	29	63	44	12	27	14日間に副作用を経験した人数, RR	0.43	0.25-0.74			
40. Hein J E M Janssens, Matthijs Janssen, Eloy H van de Lisdonk, et al, 2008, PMID8514729	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-2	0	-2	59	37	63	59	39	66	3週間の副作用経験人数, RR	1.05	0.81-1.38			
33. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al, 2014, PMID 24472084	RCT	-1	-1	-2	-2	-1	0	0	0	-1	-2	0	-2	0	-2	30	8	26.7	30	4	13.3	14日間の副作用人数, RR	0.5	0.17-1.48			
39. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, et al, 1993, PMID 8441139	準RCT	-1	-1	-2	-2	0	-1	-1	0	-1	-2	0	-2	0	-2	10	0	0	10	0	0	認容性の有無, RR	na	na			

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 評価シート 全入研院】

製品タイプ/デザイン	
用途	病室敷床を越えている患者
倉庫	M&Mの番号
特徴	glucocin

●各項目の評価は「真(○)」、「半(△)」、「偽(×)」の3段階
また「真(○)」、「半(△)」、「偽(×)」の3段階でエビデンス強度に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

7999-A		検査結果の判定														検査結果の判定										検査結果の判定		
検査項目	検査結果	検査結果の判定				検査結果の判定				検査結果の判定		検査結果の判定		検査結果の判定		検査結果の判定		検査結果の判定		検査結果の判定		検査結果の判定	検査結果の判定	検査結果の判定				
		検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果								
1. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	-1	-1	-2	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	-2	0	-2	20	11	20.0	40	3	4.0	300	0.25	0.01-0.14			
2. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	0	-2	30	25	20.1	30	30	21.0	300	1.12	0.71-1.16			
3. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	30	40	40.1	30	30	20.0	300	0.52	0.30-0.75			
4. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	11.7	20	22.2	110	12	10.2	300	0.40	0.24-0.66			
5. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	0	0	-2	-1	-1	-1	0	0	-1	-2	0	0	-2	0	-2	21	7	20.0	21	6	22.2	300	0.80	0.51-1.12			
6. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-2	0	-2	30	40	37	102	40	42.7	300	0.71	0.50-1.02			
7. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	70	40	40	70	20	40.7	300	0.70	0.51-0.95			
8. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-2	0	-2	30	2	6.7	21	7	2.2		0.40	0.05-0.66			
9. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-2	0	-2	30	10	22.2	20	10	21.7		0.67	0.40-1.04			
10. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	0	-1	-2	0	0	-2	0	-2	9						300	2.00	0.40-11.44			
11. 検査項目 検査結果 検査結果 検査結果	検査結果	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-2	0	-2	15	2		10	5			2.00	0.40-11.44			

[illegible]

4-5 評価シート介入研究 3

【4-5 評価シート 介入研究】

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

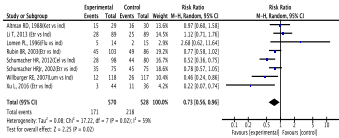
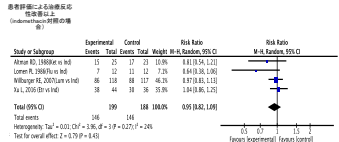
【4-6 評価シート 介入研究】																													
診療ガイドライン																													
対象		痛風発作を起こしている患者																											
介入		コルヒチン																											
対照		プラセボ																											
アウトカム																													
個別研究		バイアスリスク*																											
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他		非重複性*						リスク人数(アウトカム率)											
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	実行バイアス 盲検化	検出バイアス 盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	リスク人数(アウトカム率)								効果指標(信頼)	効果指標(値)	信頼区間
5. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. 2010. PMID 20131255	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	59	16	27.1	74	27	36.5	全ての副作用、副作用発症例のRR		1.35	0.80-2.25			
17. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, et al. 1987. PMID 3314832	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0	21	5	23.8	22	22	100	下痢嘔吐嘔の人数, RR		4.2	1.95-9.03			
コメント(該当するセルに記入)																													
										COI明確に記載されず、call centerでの痛風発作の確認手順が明確とは言えない					発症12時間以内にコルヒチン1.2mg、1時間後に0.6mg、コルヒチン1.2mg、その後G1時間毎に6回まで0.6mg投与			プラセボ				placebo			low dose colchicine	low dose colchicineでは、placeboと個別の副作用でも有意差なし。primaryはhigh vs low dose、記載はlow vs placebo		low dose colchicineはhigh-dosecolchicineにくらべて有害事象が有意に少なかったRR0.34 (0.34-0.66)	
		方法示されず	方法示されず	placebo薬についての記載がない	方法示されず			アウトカムの種類が記載されていない	アウトカムの種類が記載されていない	COI無し(古い研究)	ランダム化、プラセボ薬についての記載がない				コルヒチン1mg服用、2時間後に0.5mgを2時間毎に症状改善か腎臓障害出現時まで服用			プラセボ				placebo			colchicine	下痢嘔吐嘔気をもたらしたもの			

【4-7 評価シート エビダンス特体】

エビデンスの強さはRCTは「強(A)」からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは「高(-2)」、「中(疑)(-1)」、「低(0)」の3段階
 ** エビデンスの強さは「強(A)」、「中(B)」、「弱(C)」、「非常に弱(D)」の4段階
 *** 重要性はアウトカム的重要性(1~5)

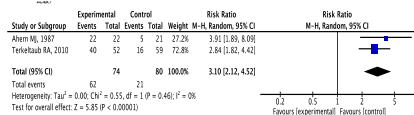
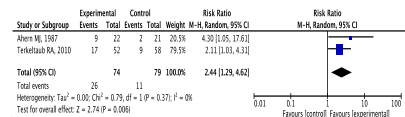
donethacin, diclofenac, naproxen)のいずれかを研究しているNSAIDとの比較を行っている。これらの研究は一貫して介入群と対照群の有効性に差は認められていない。メチコキシは使用頻度の低い、アブタの測定法の違いから検討が困難であった。エビデンツ財団では2論文のメチコキシを記入したが、これらは両者群評価による治療反応性改善に上乗率の割合をついての結果を添付した。これらの研究で用いられているNSAIDの投与量は日本での日常臨床より高い投与量が採用されている。

エビデンスの強さは、論文によって使用薬剤、対象症例、評価法に違いがあること、日本で用いられている薬剤が限られていることを考慮した。



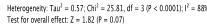
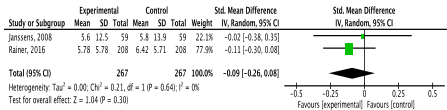
診療ガイドライン	
背景	循環器病を起こしている患者
介入	コルヒシン
対照	プラセボ

*** 重要性はアウトカム的重要性(1~9)

[illegible][illegible]

診療ガイドライン	
対象	痲風発作を起こしている患者
介入	ステロイド
評価	プラセボ

*** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

[illegible][illegible]

4-8 定性的システマティックレビュー

【4-8 定性的システマティックレビュー】

QQ	1	急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？
P	急性痛風性関節炎の患者が対象である。10論文のRCTにおいて、組入症例は研究により異なっている(痛風の診断、発症からの時間、罹患関節数など)。コントロール群症例数は54(12-110)(中央値(最小-最大))であり、対象群は 59(12-112)とばらつきが大きい。日本での研究はない。	
I	NSAIDsが投与されている。対象薬はEtricoxib 4論文、Celecoxib、Lumicoxib、meloxicam、Etodrug、ketoprofen、Flurbiprofenが各々1論文であった。このうち、etoricoxibとlumicoxibは日本では発売されていない。Etodrug、Ketoprofen、Flurbiprofenは日本での承認用量よりも多い量が投与されている。Celecoxibは日本での投与量の範囲の投与群も含んでいる。Meloxicamは日本での最高投与量が投与されている。	
C	プラセボ投与を用いた研究は含まれていなかった。コントロール群はindomethacin,diclofenac,naproxenのいずれかであり、indomethacinが10論文中8論文で用いられていた。コントロール薬の投与量は日本での承認投与量よりも多かった。	
臨床的文脈		急性痛風性関節炎の治療に位置づけられる検討結果である。 プラセボ対照試験がなく、コントロール薬として採用されているindomethacin、diclofenac、naproxenと、対象薬として採用されているEtricoxib、Celecoxib、Lumicoxib、Meloxicam、Etodrug、Ketoprofen、Flurbiprofenの益と害のアウトカムについて検討した。 ・痛風性関節炎の改善の指標は各論文で複数採用されていたが、共通して用いられている患者評価によるベースラインからの疼痛軽減を対象として評価した。indomethacin、diclofenac、naproxenに比べて、対象薬として用いられたNSAIDは痛風性関節炎に対する改善効果に差を認めなかった(エビデンス中(B))。コントロール薬、対照薬、アウトカム指標の測定時期や測定方法が一致していないが、結果の一貫性を考慮してエビデンスの強さを評価した。 ・急性期炎症反応物質を検討した報告は1論文のみであり、この検討ではLumicoxib群とindomethacin群で差を認めなかった。RCT1論文のみの結果であるが、バイアスリスクも小さく、「Lumicoxibとindomethacinでは痛風性関節炎の急性期炎症反応物質の減少程度には差が無い」のエビデンスの強さは中(B))とした。 ・有害事象はindomethacinと、Etricoxib、Celecoxib、Lumicoxib、ketoprofen、Flurbiprofenを比較した8論文では3論文でindomethacin群での有害事象が有意に多かった。メタ解析ではindomethacinの方が有意に副作用が多かったが、観察期間が異なること、アウトカムの測定時期が異なること、有害事象の種類によって結果も異なることを考慮し、「indomethacinに比べてEtricoxib、Celecoxib、Lumicoxib、ketoprofen、Flurbiprofenでは有害事象が減少する」のエビデンスの強さは弱(C)とした。diclofenac、naproxenを対照とした検討では有害事象に差を認めなかったが論文数は各々1論文であった。これらを考慮して、「indomethacin、diclofenac、naproxenに比べて、対象薬として用いられたNSAIDsでは有害事象の頻度は低い」のエビデンスの強さは弱(C)とした。なお、これらの論文で用いられたコントロール薬、対象薬が日本での承認用量と異なっている。

O1	痛風性関節炎が改善する
非直接性のまとめ	プラセボ対照研究試験がなかった。また対象群、コントロール群とも投与量が日本での承認投与量を上回っている検討が多かった。
バイアスリスクのまとめ	2次スクリーニングで残った11論文の中でRCT10を対象としたが、ランダム化、コンシールメント、ITT、不完全報告などに問題がある論文が含まれた。
非一貫性その他のまとめ	アウトカムの結果は一貫している。しかし、症例数が少ない検討も見られ、アウトカム指標やアウトカムの測定時期は一定ではない。
コメント	indomethacinをコントロールとし、各群の患者評価疼痛のベースラインからの減少のデータが利用可能であった2論文でメタ解析を行った。また、indomethacinをコントロールとし、患者評価による治療反応性が改善以上であった症例の割合についてのメタ解析を行った。いずれもindomethacin群と対象群の有効性には差が認められなかった。対象薬が異なっており、アウトカム測定時期は方法が異なっていることを考慮する必要がある。

O2	急性期炎症反応物質が減少する
非直接性のまとめ	プラセボ対照研究がなかった。急性期炎症反応物質を測定している論文が1論文のみであった。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクはない
非一貫性その他のまとめ	1論文のみであり評価できなかった。
コメント	1論文のみでありITT解析ではないものの症例数は比較的多い検討でバイアスリスクも小さい。

O3	有害事象が増える
非直接性のまとめ	プラセボ対照研究がなかった。また対象群、コントロール群とも投与量が日本での承認投与量を上回っている検討が多かった。
バイアスリスクのまとめ	盲検化、ランダム化、コンシールメント、不完全報告で問題がある論文が含まれた。
非一貫性その他のまとめ	indomethacinをコントロール薬とした8論文では3論文でindomethacin群で有害事象が有意に増加することが示された。naproxen、diclofenacをコントロールとした2論文では有害事象に差を認めていない。ただし、アウトカムの測定時期は一定ではなかった。また、有害事象の種類(個別の有害事象、薬剤関連有害事象、薬剤中止、重症有害事象)の評価も論文によりこととなり、全副作用では2群に差があるが重症副作用では差が無いなど、全有害事象と個別の有害事象とは必ずしも一致していなかった。
コメント	indomethacinをコントロール薬とした8論文の全ての有害事象のメタ解析ではindomethacin群で有害事象が有意に多かった。しかし、対象薬が異なっており、アウトカムの測定時期も異なっている論文のメタ解析であることを考慮する必要がある。

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	1	急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？
P	急性痛風関節炎の患者が対象である。RCT2論文(Ahernら、Terkeltaubら)が採用された。組入症例は論文により異なっている(痛風の診断(結晶の証明の有無、分類基準の使用、臨床的診断など)、発症からの時間)。2論文とも各群の対象症例数は少なく、Ahernらは21-22例、Terkeltaubらは52-74例であった。日本での研究はない。	
I	コルヒチンの投与についてはAhernらは高用量コルヒチン、Terkeltaubらは高用量コルヒチンと低用量コルヒチンを検討した。	
C	プラセボが用いられている。	
臨床的文脈	急性痛風関節炎の治療に位置づけられる検討結果である。 両論文ともプラセボ対照試験であった。両論文とも組入症例数は少なかった。Ahernらの論文では高用量コルヒチンとプラセボが比較された。Terkeltaubeらの論文では高用量コルヒチンと、低用量コルヒチン、プラセボが比較された。両論文で、組み入れられた症例には違いがあった。高用量コルヒチンの投与量と方法は2論文で異なっている。アウトカムの評価では痛風関節炎の改善、有害事象の増加が評価可能であった。痛風関節炎の改善については両論文で共通している投与24時間後の50%疼痛減少(患者評価)を指標とした。以上を考慮し、 ・高用量コルヒチンとはプラセボよりも痛風関節炎の改善効果が高い、2論文の結果は一貫しており、エビデンスレベルは中(B)とした。 ・高用量のコルヒチンはプラセボよりも有害事象が多い。2論文の結果は一貫しており、さらに高用量コルヒチン群で重篤な有害事象が認められプラセボ群では認められなかった。このためエビデンスレベルは高(A)とした。 以下はいずれもTerkeltaubらの1論文のみであり、症例数も低用量コルヒチン群74例、プラセボ群59例であるが、プラセボ対照研究であることやバイアスリスク・非直接の問題も低いことより、エビデンスの強さはいずれも中(B)とした。 ・低用量コルヒチンはプラセボに比し痛風関節炎の改善効果が高い。 ・低用量コルヒチンはプラセボと有害事象の頻度は変わらない。 ・低用量コルヒチンは高用量コルヒチンに比し痛風関節炎の改善効果は変わらない。 ・低用量コルヒチンは高用量コルヒチンよりも有害事象が少ない。	

O1	痛風関節炎が改善する
非直接性のまとめ	プラセボ対照研究試験である。1論文では高用量コルヒチンとプラセボが比較された。1論文では高用量コルヒチンと低用量コルヒチンとプラセボが比較された。痛風関節炎の評価としては投与24時間後の患者疼痛評価でベースラインからの50%改善割合の比較が可能であった。
バイアスリスクのまとめ	ある程度認められる
非一貫性その他のまとめ	アウトカムの結果は一貫しているが、症例数は2論文とも少なかった。
コメント	2論文ともに高用量のコルヒチンはプラセボに比較して有効であり、メタ解析でも確認した。低用量のコルヒチンについての検討は1論文のみであるが、バイアスリスクは低く、この領域では貴重なプラセボ対照研究である。低用量コルヒチンの有効性については1論文のみであるが、実臨床で重要性が高いのは低用量コルヒチンのデータと考えられる。

O2	急性期炎症反応物質が減少する
非直接性のまとめ	急性期炎症反応物質を測定している論文がなかった。
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	論文がなく、評価はできなかった。

O3	有害事象が増える
非直接性のまとめ	プラセボ対照研究である
バイアスリスクのまとめ	ある程度認められる
非一貫性その他のまとめ	高用量コルヒチンがプラセボよりも有意に有害事象が多いとの結果は一貫している。低用量コルヒチンとプラセボ、低用量コルヒチンと高用量コルヒチンについては1論文のみの結果であった。
コメント	2論文ともに高用量のコルヒチンはプラセボに比較し有害事象が有意に多く、メタ解析でも確認した。重症後が高い有害事象が高用量コルヒチンに多いことも考慮すべきである。低用量コルヒチンの有害事象については1論文のみであるが、実臨床で重要性が高いのは低用量コルヒチンのデータと考えられる。

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	1	急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？
P	急性痛風関節炎の患者が対象である。6論文のRCTにおいて、組入症例は研究により異なっている(痛風の診断、急性痛風関節炎発症から組入までの時間、罹患関節数など)。コントロール群症例数は41(10-208)(中央値(最小-最大))であり、対象群は 38.5(10-208)とばらつきが大きい。しかし、2016年に報告された二重盲検比較試験では両群208例とこれまでに最も多い症例が登録されていた。日本での研究はない。	
I	ステロイド:経口薬(プレドニゾロン)を対象としたものが4論文、筋注薬を対象とした論文が2論文であった。プレドニゾロンの投与量は論文によって同じではなかった。	
C	プラセボ投与を用いた研究は含まれていなかった。コントロール群はindomethacin,naproxenであり、投与量は日本での承認投与量よりも多かった。	

臨床的文脈	急性痛風関節炎の治療に位置づけられる検討結果である。 プラセボ対照試験はなく、経ロステロイドを対象とした検討が4論文、筋注metamethazon、筋注triamcinolone acetonideを対象とした検討が1論文ずつであった。経ロステロイドを対象とした4論文ではコントロール薬として主にindomethacinとnaproxenが採用されていた。1論文では筋注diclofenacと経ロindomethacinの併用が行われていた。経ロステロイドは全てプレドニゾロンであった。論文数が4論文と多い経ロステロイドを対象にした論文を中心にメタ解析も行って検討した。以下の01,02,03については経ロステロイドの論文を対照にして記載している。 ・痛風関節炎の改善の指標は各論文で複数採用されていたが、共通して用いられている患者評価によるベースラインからの疼痛軽減を対象として評価した。経ロステロイドはindomethacin, naproxenに比べて痛風関節炎の改善効果に有意差を認めなかった。論文によって対象症例やアウトカムの評価法、評価時期が一定ではないが、結果の一貫性を考慮してエビデンス中(B)とした。 ・急性期炎症反応物質は測定されておらず評価できなかった。 ・indomethacinをコントロール薬とした3論文のメタ解析ではステロイドで有意に全有害事象が少なかった。naproxenを対照にした1論文を加えたメタ解析では有害事象に差を認めなかったが異質性が高い検討となった。このメタ解析は各論文の対象者、副作用の評価時期、コントロール群の薬剤の使い方が異なっている点、両薬剤の禁忌、使いにくい症例が除外されている点を考慮すべきである。「経ロステロイドはindomethacin, naproxenに比べて有害事象が減少する」のエビデンスの強さは弱(C)とした。 ・今回のSRでは筋注ステロイドの2論文を評価した。indomethacin, diclofenacを対象としており、関節炎の有効性に差はなく、有害事象にも差を認めなかった。しかし、これらのステロイド投与量は日本で使われる投与量よりも多く、コントロール薬も同様である。またRCTではあるものの盲検化できておらず、症例数も少ない。これらを考慮して「ステロイド薬の筋注はNSAIDと痛風関節炎改善効果は変わらない」はエビデンスレベル非常に弱い(D)、「ステロイド薬の筋注はNSAIDと痛風関節炎改善効果は変わらない」はエビデンスレベル非常に弱い(D)とした。
-------	---

O1	痛風関節炎が改善する
非直接性のまとめ	プラセボ対照研究試験が無かった。対象症例では痛風関節炎発症から組入までに時期が24から72時間と異なっていた。対象群のステロイド投与量は比較的類似した量が投与されていた。コントロール群の3論文がindomethacin、1論文がnaproxenであった。これらの投与量については日本の投与量よりも多かった。Man CY, 2007による論文では治療初期にコントロール群でdiclofenacの筋注が行われたが、その後はindomethacinの経口投与に切り替えられているためにコントロールの治療はindomethacin投与として検討した。なおdiclofenacの筋注は日本では発売されていない。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは低かった。
非一貫性その他のまとめ	アウトカムの結果は一貫している。アウトカムの測定時期や測定方法は論文で異なっているものがある。
コメント	ベースラインからの患者評価疼痛の減少をアウトカムに、治療開始後6時間以内の評価が行われていた3論文と治療開始後1～5日間の評価が行われていた2論文を対象にメタ解析を行った。いずれもコントロール群と対象群の有効性には差が認められなかった。しかし、コントロール薬が異なっており、アウトカム測定時期や方法が異なっていることを考慮する必要がある。

O2	急性期炎症反応物質が減少する
非直接性のまとめ	急性期炎症反応物質を測定している論文がなかった。
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	論文がなく、評価はできなかった。

O3	有害事象が増える
非直接性のまとめ	プラセボ対照研究がなかった。またコントロール群では投与量が日本での承認投与量を上回っていた。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは低かった。
非一貫性その他のまとめ	indomethacinをコントロール薬とした3論文ではindomethacin群で有害事象が有意に増加することが示された。naproxenをコントロールとした1論文では有害事象に差を認めていない。この結果の非一貫性がコントロール薬の違いによるものか、他の要因(アウトカムの測定時期が一定ではないことや組入症例の違いなど)によるものかは評価できなかった。
コメント	indomethacinをコントロール薬とした3論文の全ての有害事象のメタ解析ではindomethacin群で有害事象が有意に多かった。しかし、indomethacinの投与方法や評価期間が異なっている論文のメタ解析であることを考慮する必要がある。また、コントロール薬の投与量が日本の承認用量よりも多いこと、NSAIDやステロイドが禁忌あるいは使いにくい症例が除外されていることも考慮する必要がある。

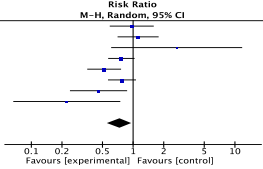
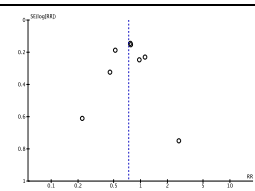
◆目次へ戻る◆

4-9 メタアナリシス

【4-9 メタアナリシス】

CQ		急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？																																																											
P	痛風関節炎						I	NSAIDs																																																					
C	プラセボ						O	痛風関節炎が改善する																																																					
研究デザイン		RCT			文献数		2	コード		Rubin BR, 2003, Schumacher HR, 2012,																																																			
モデル		ランダム効果モデル			方法																																																								
効果指標		mean difference			統合値		-0.01 (-0.18 - 0.17) P= 0.33																																																						
Forest plot		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="3">Experimental</th><th colspan="3">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2"></th></tr><tr><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Rubin BR, 2004(Etr vs Ind)</td><td>-1.99</td><td>0.76</td><td>103</td><td>-1.92</td><td>0.74</td><td>86</td><td>64.8%</td><td>-0.07 [-0.28, 0.14]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Schumacher HR, 2012(Cel vs Ind)</td><td>-1.51</td><td>1.11</td><td>96</td><td>-1.62</td><td>0.97</td><td>102</td><td>35.2%</td><td>0.11 [-0.18, 0.40]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td></td><td>199</td><td></td><td></td><td>188</td><td>100.0%</td><td>-0.01 [-0.18, 0.17]</td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.95, df = 1 (P = 0.33); I² = 0% Test for overall effect: Z = 0.08 (P = 0.94)										Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Rubin BR, 2004(Etr vs Ind)	-1.99	0.76	103	-1.92	0.74	86	64.8%	-0.07 [-0.28, 0.14]			Schumacher HR, 2012(Cel vs Ind)	-1.51	1.11	96	-1.62	0.97	102	35.2%	0.11 [-0.18, 0.40]			Total (95% CI)			199			188	100.0%	-0.01 [-0.18, 0.17]		
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																				
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																							
Rubin BR, 2004(Etr vs Ind)	-1.99	0.76	103	-1.92	0.74	86	64.8%	-0.07 [-0.28, 0.14]																																																					
Schumacher HR, 2012(Cel vs Ind)	-1.51	1.11	96	-1.62	0.97	102	35.2%	0.11 [-0.18, 0.40]																																																					
Total (95% CI)			199			188	100.0%	-0.01 [-0.18, 0.17]																																																					
		コメント： 対照薬がindomethacinで各群の患者疼痛評価のベースラインからの減少のデータが得られた2論文から作成。対照薬はetecicoxibとCelecoxib1剤ずつ。異質性は認められないが2論文のみである。CelecoxibやEtracoxibはindomethacinと効果は変わらない。																																																											
Funnel plot		コメント： 2論文のみであり評価不能																																																											
その他の解析		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Experimental</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Altman RD, 1988(Ket vs Ind)</td><td>15</td><td>25</td><td>17</td><td>23</td><td>10.9%</td><td>0.81 [0.54, 1.21]</td></tr><tr><td>Lomen PL, 1986(Plu vs Ind)</td><td>7</td><td>12</td><td>11</td><td>12</td><td>7.1%</td><td>0.64 [0.38, 1.06]</td></tr><tr><td>Willburger RE, 2007(Lum vs Ind)</td><td>86</td><td>118</td><td>88</td><td>117</td><td>46.1%</td><td>0.97 [0.83, 1.13]</td></tr><tr><td>Xu L, 2016 (Etr vs Ind)</td><td>38</td><td>44</td><td>30</td><td>36</td><td>35.9%</td><td>1.04 [0.86, 1.25]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>199</td><td></td><td>188</td><td>100.0%</td><td>0.95 [0.82, 1.09]</td></tr></tbody></table> Total events: 146 (Experimental), 146 (Control) Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.96, df = 3 (P = 0.27); I² = 24% Test for overall effect: Z = 0.79 (P = 0.43)										Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Altman RD, 1988(Ket vs Ind)	15	25	17	23	10.9%	0.81 [0.54, 1.21]	Lomen PL, 1986(Plu vs Ind)	7	12	11	12	7.1%	0.64 [0.38, 1.06]	Willburger RE, 2007(Lum vs Ind)	86	118	88	117	46.1%	0.97 [0.83, 1.13]	Xu L, 2016 (Etr vs Ind)	38	44	30	36	35.9%	1.04 [0.86, 1.25]	Total (95% CI)		199		188	100.0%	0.95 [0.82, 1.09]				
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																							
	Events	Total	Events	Total																																																									
Altman RD, 1988(Ket vs Ind)	15	25	17	23	10.9%	0.81 [0.54, 1.21]																																																							
Lomen PL, 1986(Plu vs Ind)	7	12	11	12	7.1%	0.64 [0.38, 1.06]																																																							
Willburger RE, 2007(Lum vs Ind)	86	118	88	117	46.1%	0.97 [0.83, 1.13]																																																							
Xu L, 2016 (Etr vs Ind)	38	44	30	36	35.9%	1.04 [0.86, 1.25]																																																							
Total (95% CI)		199		188	100.0%	0.95 [0.82, 1.09]																																																							
メタリグレーション		コメント： primary outcomeではないが、患者評価間による治療反応性が良好だった割合を比較。対照薬はindomethacinで、対象薬はketoprofen, Flurbiprofen, Lumicoxib, Etracoxibである。これらの薬剤間で有効性は変わらなかった。																																																											
感度分析																																																													

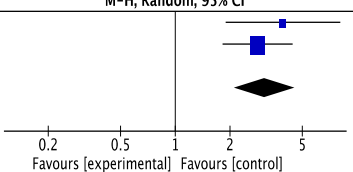
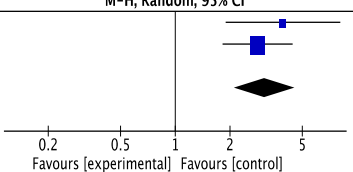
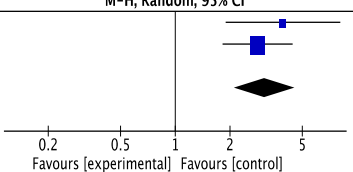
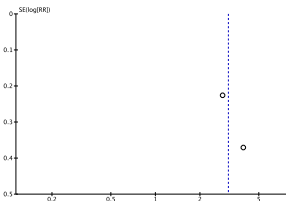
【4-9 メタアナリシス】

CQ		急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？																																																																																														
P	痛風関節炎			I	NSAIDs																																																																																											
C	プラセボ			O	有害事象が増える																																																																																											
研究デザイン	RCT	文献数	8	コード	Altman RD, 1988 Li T, 2003, Lomen PL, 1995, Rubin BR, 2003, Schumacher HR, 2012, Schumacher HRJr, 2002, Willburger RE, 2007, XU, L, 2016																																																																																											
モデル	ランダム効果モデル		方法	分散逆数法																																																																																												
効果指標	リスク比		統合値	0.73 (0.56 – 0.96) P= 0.02																																																																																												
Forest plot	<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Experimental Events</th><th>Total</th><th>Control Events</th><th>Total</th><th>Weight</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Altman RD, 1988(Ket vs ind)</td><td>15</td><td>29</td><td>16</td><td>30</td><td>13.6%</td><td>0.97 [0.60, 1.58]</td></tr><tr><td>Li T, 2013 (Etr vs ind)</td><td>28</td><td>89</td><td>25</td><td>89</td><td>14.5%</td><td>1.12 [0.71, 1.76]</td></tr><tr><td>Lomen PL, 1996(Flu vs ind)</td><td>5</td><td>14</td><td>2</td><td>15</td><td>2.9%</td><td>2.68 [0.62, 11.64]</td></tr><tr><td>Rubin BR, 2003(Etr vs ind)</td><td>45</td><td>103</td><td>49</td><td>86</td><td>19.2%</td><td>0.77 [0.58, 1.02]</td></tr><tr><td>Schumacher HR, 2012(Cel vs ind)</td><td>28</td><td>98</td><td>44</td><td>80</td><td>16.7%</td><td>0.52 [0.36, 0.75]</td></tr><tr><td>Schumacher HRJr, 2002(Etr vs ind)</td><td>35</td><td>75</td><td>45</td><td>75</td><td>18.6%</td><td>0.78 [0.57, 1.05]</td></tr><tr><td>Willburger RE, 2007(Lum vs ind)</td><td>12</td><td>118</td><td>26</td><td>117</td><td>10.4%</td><td>0.46 [0.24, 0.86]</td></tr><tr><td>Xu L, 2016 (Etr vs ind)</td><td>3</td><td>44</td><td>11</td><td>36</td><td>4.2%</td><td>0.22 [0.07, 0.74]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>570</td><td></td><td>528</td><td>100.0%</td><td>0.73 [0.56, 0.96]</td></tr><tr><td>Total events</td><td colspan="2">171</td><td colspan="2">218</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 17.22, df = 7 (P = 0.02); I² = 59%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)</td></tr></tbody></table> 					Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Altman RD, 1988(Ket vs ind)	15	29	16	30	13.6%	0.97 [0.60, 1.58]	Li T, 2013 (Etr vs ind)	28	89	25	89	14.5%	1.12 [0.71, 1.76]	Lomen PL, 1996(Flu vs ind)	5	14	2	15	2.9%	2.68 [0.62, 11.64]	Rubin BR, 2003(Etr vs ind)	45	103	49	86	19.2%	0.77 [0.58, 1.02]	Schumacher HR, 2012(Cel vs ind)	28	98	44	80	16.7%	0.52 [0.36, 0.75]	Schumacher HRJr, 2002(Etr vs ind)	35	75	45	75	18.6%	0.78 [0.57, 1.05]	Willburger RE, 2007(Lum vs ind)	12	118	26	117	10.4%	0.46 [0.24, 0.86]	Xu L, 2016 (Etr vs ind)	3	44	11	36	4.2%	0.22 [0.07, 0.74]	Total (95% CI)		570		528	100.0%	0.73 [0.56, 0.96]	Total events	171		218				Heterogeneity: Tau ² = 0.08; Chi ² = 17.22, df = 7 (P = 0.02); I ² = 59%							Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)						
Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI																																																																																										
Altman RD, 1988(Ket vs ind)	15	29	16	30	13.6%	0.97 [0.60, 1.58]																																																																																										
Li T, 2013 (Etr vs ind)	28	89	25	89	14.5%	1.12 [0.71, 1.76]																																																																																										
Lomen PL, 1996(Flu vs ind)	5	14	2	15	2.9%	2.68 [0.62, 11.64]																																																																																										
Rubin BR, 2003(Etr vs ind)	45	103	49	86	19.2%	0.77 [0.58, 1.02]																																																																																										
Schumacher HR, 2012(Cel vs ind)	28	98	44	80	16.7%	0.52 [0.36, 0.75]																																																																																										
Schumacher HRJr, 2002(Etr vs ind)	35	75	45	75	18.6%	0.78 [0.57, 1.05]																																																																																										
Willburger RE, 2007(Lum vs ind)	12	118	26	117	10.4%	0.46 [0.24, 0.86]																																																																																										
Xu L, 2016 (Etr vs ind)	3	44	11	36	4.2%	0.22 [0.07, 0.74]																																																																																										
Total (95% CI)		570		528	100.0%	0.73 [0.56, 0.96]																																																																																										
Total events	171		218																																																																																													
Heterogeneity: Tau ² = 0.08; Chi ² = 17.22, df = 7 (P = 0.02); I ² = 59%																																																																																																
Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)																																																																																																
	コメント： プラセボを用いたRCTはなく、indomethacinを対照薬として用いた8論文から作成。対象群の薬剤はetecicoxibが4薬剤、ketoprofen、flurbiprofen、Celecoxib、lumicoxibmが一剤ずつ。異質性は大きい。Indomethacinはこれらの薬剤に比べて副作用が有意に多い。																																																																																															
Funnel plot																																																																																																
	コメント： 出版バイアスは小さいと思われる。																																																																																															
その他の解析					コメント：																																																																																											
メタリグレーション																																																																																																
感度分析																																																																																																

【4-9 メタアナリシス】

CQ		急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？																																																										
P	痛風関節炎		I	コルヒチン																																																								
C	プラセボ		O	痛風関節炎が改善する																																																								
研究デザイン	RCT	文献数	2	コード	Ahern MJ, 1987 Terkeltaub RA, 2010																																																							
モデル	ランダム効果モデル		方法	分散逆数法																																																								
効果指標	リスク比		統合値	2.44 (1.29 - 4.62) P= 0.006																																																								
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Experimental</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ahern MJ, 1987</td><td>9</td><td>22</td><td>2</td><td>21</td><td>20.5%</td><td>4.30 [1.05, 17.61]</td><td rowspan="3"></td></tr><tr><td>Terkeltaub RA, 2010</td><td>17</td><td>52</td><td>9</td><td>58</td><td>79.5%</td><td>2.11 [1.03, 4.31]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>74</td><td></td><td>79</td><td>100.0%</td><td>2.44 [1.29, 4.62]</td></tr><tr><td colspan="7">Total events 26 11</td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.79, df = 1 (P = 0.37); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 2.74 (P = 0.006)</td></tr></tbody></table>					Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Ahern MJ, 1987	9	22	2	21	20.5%	4.30 [1.05, 17.61]		Terkeltaub RA, 2010	17	52	9	58	79.5%	2.11 [1.03, 4.31]	Total (95% CI)		74		79	100.0%	2.44 [1.29, 4.62]	Total events 26 11							Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.79, df = 1 (P = 0.37); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 2.74 (P = 0.006)						
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																				
	Events	Total	Events	Total																																																								
Ahern MJ, 1987	9	22	2	21	20.5%	4.30 [1.05, 17.61]																																																						
Terkeltaub RA, 2010	17	52	9	58	79.5%	2.11 [1.03, 4.31]																																																						
Total (95% CI)		74		79	100.0%	2.44 [1.29, 4.62]																																																						
Total events 26 11																																																												
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.79, df = 1 (P = 0.37); I ² = 0%																																																												
Test for overall effect: Z = 2.74 (P = 0.006)																																																												
	コメント： コルヒチン大量投与とプラセボとの比較である。異質性は認められないが2論文のみである。コルヒチンはプラセボに比較し、有意に効果がある。																																																											
Funnel plot																																																												
	コメント： 2論文のみであり評価不能																																																											
その他の解析					コメント：																																																							
メタリグレーション																																																												
感度分析																																																												

【4-9 メタアナリシス】

CQ		急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？																																																															
P	痛風関節炎			I	コルヒチン																																																												
G	プラセボ			O	有害事象が増える																																																												
研究デザイン		RCT	文献数	2	コード Ahern MJ, 1987 Terkeltaub RA, 2010																																																												
モデル		ランダム効果モデル	方法		分散逆数法																																																												
効果指標		リスク比	統合値		3.10 (2.12 - 4.52) P= 0.00001																																																												
Forest plot		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Experimental</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ahern MJ, 1987</td><td>22</td><td>22</td><td>5</td><td>21</td><td>27.2%</td><td>3.91 [1.89, 8.09]</td><td rowspan="3"></td></tr><tr><td>Terkeltaub RA, 2010</td><td>40</td><td>52</td><td>16</td><td>59</td><td>72.8%</td><td>2.84 [1.82, 4.42]</td></tr><tr><td colspan="2">Total (95% CI)</td><td colspan="2">74</td><td>80</td><td>100.0%</td><td>3.10 [2.12, 4.52]</td></tr><tr><td colspan="2">Total events</td><td colspan="2">62</td><td colspan="2">21</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.55, df = 1 (P = 0.46); I² = 0%</td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2">Test for overall effect: Z = 5.85 (P < 0.00001)</td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td></tr></tbody></table> コメント： コルヒチン大量投与とプラセボとの比較。異質性は認められないが2論文のみである。コルヒチン大量投与は無投薬に比し有害事象が有意に多い。				Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Ahern MJ, 1987	22	22	5	21	27.2%	3.91 [1.89, 8.09]		Terkeltaub RA, 2010	40	52	16	59	72.8%	2.84 [1.82, 4.42]	Total (95% CI)		74		80	100.0%	3.10 [2.12, 4.52]	Total events		62		21				Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.55, df = 1 (P = 0.46); I ² = 0%								Test for overall effect: Z = 5.85 (P < 0.00001)							
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight		Risk Ratio																																																										
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																										
Ahern MJ, 1987	22	22	5	21	27.2%	3.91 [1.89, 8.09]																																																											
Terkeltaub RA, 2010	40	52	16	59	72.8%	2.84 [1.82, 4.42]																																																											
Total (95% CI)		74		80	100.0%	3.10 [2.12, 4.52]																																																											
Total events		62		21																																																													
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.55, df = 1 (P = 0.46); I ² = 0%																																																																	
Test for overall effect: Z = 5.85 (P < 0.00001)																																																																	
Funnel plot		 コメント： 2論文のみであり評価不能																																																															
その他の解析		コメント：																																																															
メタリグレーション																																																																	
感度分析																																																																	

【4-9 メタアナリシス】

CQ		急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？																																																						
P	痛風関節炎			I	ステロイド																																																			
C	プラセボ			O	痛風性関節炎が改善する																																																			
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード	Janssens, 2008 Man, 2007 Rainer, 2016																																																			
モデル	ランダム効果モデル		方法	分散逆数法																																																				
効果指標	mean difference		統合値	0.01 (-0.15 - 0.17) P= 0.91																																																				
Forest plot	<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="3">Experimental</th><th colspan="3">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Janssens, 2008</td><td>9.9</td><td>13.2</td><td>59</td><td>8.4</td><td>16.9</td><td>59</td><td>18.9%</td><td>0.10 [-0.26, 0.46]</td></tr><tr><td>Man, 2007</td><td>19.2</td><td>11.2</td><td>44</td><td>20.3</td><td>9.1</td><td>46</td><td>14.4%</td><td>-0.11 [-0.52, 0.31]</td></tr><tr><td>Rainer, 2016</td><td>11.45</td><td>9.73</td><td>208</td><td>11.35</td><td>11.1</td><td>208</td><td>66.7%</td><td>0.01 [-0.18, 0.20]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td></td><td>311</td><td></td><td></td><td>313</td><td>100.0%</td><td>0.01 [-0.15, 0.17]</td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.54, df = 2 (P = 0.76); I² = 0% Test for overall effect: Z = 0.12 (P = 0.91)					Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Janssens, 2008	9.9	13.2	59	8.4	16.9	59	18.9%	0.10 [-0.26, 0.46]	Man, 2007	19.2	11.2	44	20.3	9.1	46	14.4%	-0.11 [-0.52, 0.31]	Rainer, 2016	11.45	9.73	208	11.35	11.1	208	66.7%	0.01 [-0.18, 0.20]	Total (95% CI)			311			313	100.0%	0.01 [-0.15, 0.17]
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																		
Janssens, 2008	9.9	13.2	59	8.4	16.9	59	18.9%	0.10 [-0.26, 0.46]																																																
Man, 2007	19.2	11.2	44	20.3	9.1	46	14.4%	-0.11 [-0.52, 0.31]																																																
Rainer, 2016	11.45	9.73	208	11.35	11.1	208	66.7%	0.01 [-0.18, 0.20]																																																
Total (95% CI)			311			313	100.0%	0.01 [-0.15, 0.17]																																																
	コメント： プラセボを用いた試験はなく、対照薬はNSAID (indomethacin, naproxen)である。治療開始6時間までの患者評価疼痛の減少を指標とした。グルココルチコイドはNSAIDと有効性は変わらない。研究間の異質性はほとんど認められないが論文数は少ない。																																																							
Funnel plot																																																								
	コメント： 論文数が3であるため、なんとも言えない																																																							
その他の解析					コメント：																																																			
メタリグレーション																																																								
感度分析																																																								

【4-9 メタアナリシス】

CQ		急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？																																																
P	痛風関節炎					I	ステロイド																																											
C	プラセボ					O	痛風性関節炎が改善する																																											
研究デザイン		RCT			文献数		2	コード	Janssens, 2008, Rainer, 2016																																									
モデル		ランダム効果モデル			方法		分散逆数法																																											
効果指標		mean difference			統合値		-0.09 (-0.26 - 0.08) P= 0.30																																											
Forest plot		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="3">Experimental</th><th colspan="3">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Janssens, 2008</td><td>5.6</td><td>12.5</td><td>59</td><td>5.8</td><td>13.9</td><td>59</td><td>22.1%</td><td>-0.02 [-0.38, 0.35]</td></tr><tr><td>Rainer, 2016</td><td>5.78</td><td>5.78</td><td>208</td><td>6.42</td><td>5.71</td><td>208</td><td>77.9%</td><td>-0.11 [-0.30, 0.08]</td></tr><tr><td colspan="3">Total (95% CI)</td><td>267</td><td colspan="3">267</td><td>100.0%</td><td>-0.09 [-0.26, 0.08]</td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.21, df = 1 (P = 0.64); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)							Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Janssens, 2008	5.6	12.5	59	5.8	13.9	59	22.1%	-0.02 [-0.38, 0.35]	Rainer, 2016	5.78	5.78	208	6.42	5.71	208	77.9%	-0.11 [-0.30, 0.08]	Total (95% CI)			267	267			100.0%	-0.09 [-0.26, 0.08]
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI																																										
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																												
Janssens, 2008	5.6	12.5	59	5.8	13.9	59	22.1%	-0.02 [-0.38, 0.35]																																										
Rainer, 2016	5.78	5.78	208	6.42	5.71	208	77.9%	-0.11 [-0.30, 0.08]																																										
Total (95% CI)			267	267			100.0%	-0.09 [-0.26, 0.08]																																										
コメント：		プラセボを用いた試験はなく、対照薬はNSAID (indomethacin、naproxen)である。治療開始1～5日間での患者評価疼痛の減少を指標とした。グルココルチコイドはNSAIDと有効性は変わらない。研究間の異質性はほとんど認められないが論文数は少ない。																																																
Funnel plot																																																		
コメント：		論文数が少なく評価できない																																																
その他の解析		コメント：																																																
メタリグレーション																																																		
感度分析																																																		

【4-9 メタアナリシス】

CQ		急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？																																																				
P	痛風関節炎			I	NSAIDs																																																	
C	プラセボ			O	有害事象が増える																																																	
研究デザイン		RCT	文献数	3	Xu J, 2016 Rainer TH, 2016, Man CY, 2007																																																	
モデル		ランダム効果モデル	方法	分散逆数法																																																		
効果指標		リスク比	統合値	0.37 (0.25 - 0.54) P= 0.00001																																																		
Forest plot		<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Experimental Events</th><th>Experimental Total</th><th>Control Events</th><th>Control Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Xu J, 2016(PSL vs Ind)</td><td>2</td><td>33</td><td>11</td><td>36</td><td>7.1%</td><td>0.20 [0.05, 0.83]</td></tr><tr><td>Rainer TH, 2016(PSL vs Ind)</td><td>13</td><td>208</td><td>39</td><td>208</td><td>41.0%</td><td>0.33 [0.18, 0.61]</td></tr><tr><td>Man CY, 2007(PSL vs Ind)</td><td>12</td><td>44</td><td>29</td><td>46</td><td>51.9%</td><td>0.43 [0.25, 0.74]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>285</td><td></td><td>290</td><td>100.0%</td><td>0.37 [0.25, 0.54]</td></tr><tr><td>Total events</td><td>27</td><td></td><td>79</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.23, df = 2 (P = 0.54); I² = 0% Test for overall effect: Z = 5.13 (P < 0.00001) コメント: プラセボを用いた試験はなく、対照薬はindomethacinである。研究間の異質性はほとんど認められないが論文数は少ない。Indomethacin のほうが有害事象が有意に多い。				Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Xu J, 2016(PSL vs Ind)	2	33	11	36	7.1%	0.20 [0.05, 0.83]	Rainer TH, 2016(PSL vs Ind)	13	208	39	208	41.0%	0.33 [0.18, 0.61]	Man CY, 2007(PSL vs Ind)	12	44	29	46	51.9%	0.43 [0.25, 0.74]	Total (95% CI)		285		290	100.0%	0.37 [0.25, 0.54]	Total events	27		79										
Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																
Xu J, 2016(PSL vs Ind)	2	33	11	36	7.1%	0.20 [0.05, 0.83]																																																
Rainer TH, 2016(PSL vs Ind)	13	208	39	208	41.0%	0.33 [0.18, 0.61]																																																
Man CY, 2007(PSL vs Ind)	12	44	29	46	51.9%	0.43 [0.25, 0.74]																																																
Total (95% CI)		285		290	100.0%	0.37 [0.25, 0.54]																																																
Total events	27		79																																																			
Funnel plot		コメント: 論文数が少なく評価はできない																																																				
その他の解析		<table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Experimental Events</th><th>Experimental Total</th><th>Control Events</th><th>Control Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Janssens H JEM, 2008(PSL vs Nap)</td><td>39</td><td>59</td><td>37</td><td>59</td><td>30.0%</td><td>1.05 [0.81, 1.38]</td></tr><tr><td>Man CY, 2007(PSL vs Ind)</td><td>12</td><td>44</td><td>29</td><td>46</td><td>27.4%</td><td>0.43 [0.25, 0.74]</td></tr><tr><td>Rainer TH, 2016(PSL vs Ind)</td><td>13</td><td>208</td><td>39</td><td>208</td><td>26.6%</td><td>0.33 [0.18, 0.61]</td></tr><tr><td>Xu J, 2016(PSL vs Ind)</td><td>2</td><td>33</td><td>11</td><td>36</td><td>16.0%</td><td>0.20 [0.05, 0.83]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>344</td><td></td><td>349</td><td>100.0%</td><td>0.47 [0.20, 1.06]</td></tr><tr><td>Total events</td><td>66</td><td></td><td>116</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 0.57; Chi² = 25.81, df = 3 (P < 0.0001); I² = 88% Test for overall effect: Z = 1.82 (P = 0.07) コメント: Janssens, 2008はnaproxenが対照薬であり、この論文を加えるとステロイドとNSAIDには有害事象において有意差は認められなかった。				Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Janssens H JEM, 2008(PSL vs Nap)	39	59	37	59	30.0%	1.05 [0.81, 1.38]	Man CY, 2007(PSL vs Ind)	12	44	29	46	27.4%	0.43 [0.25, 0.74]	Rainer TH, 2016(PSL vs Ind)	13	208	39	208	26.6%	0.33 [0.18, 0.61]	Xu J, 2016(PSL vs Ind)	2	33	11	36	16.0%	0.20 [0.05, 0.83]	Total (95% CI)		344		349	100.0%	0.47 [0.20, 1.06]	Total events	66		116			
Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																
Janssens H JEM, 2008(PSL vs Nap)	39	59	37	59	30.0%	1.05 [0.81, 1.38]																																																
Man CY, 2007(PSL vs Ind)	12	44	29	46	27.4%	0.43 [0.25, 0.74]																																																
Rainer TH, 2016(PSL vs Ind)	13	208	39	208	26.6%	0.33 [0.18, 0.61]																																																
Xu J, 2016(PSL vs Ind)	2	33	11	36	16.0%	0.20 [0.05, 0.83]																																																
Total (95% CI)		344		349	100.0%	0.47 [0.20, 1.06]																																																
Total events	66		116																																																			
メタリグレーション																																																						
感度分析																																																						

◆目次へ戻る◆

4-10 SR レポートのまとめ

【4-10 SR レポートのまとめ CQ1】

急性痛風関節炎(痛風発作)を起こしている患者を対象に、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるかについて検討した。

1.アウトカム指標について

今回の SR で対象とした論文におけるアウトカム指標については以下の点に留意すべきであると考えられた。

O1 痛風関節炎の改善

各論文で複数の指標が採用されていたが、共通している患者疼痛評価によるベースラインからの疼痛改善を対象として検討した。しかし、疼痛評価方法には Likert 法、numeric rating scale、100mmVAS 評価など違いがあり、測定時期も異なっていた。また、これ以外の指標については、関節炎の医師による評価、患者あるいは医師による治療反応性評価などがあり、論文によって異なっていた。

O2 急性期炎症反応物質の減少

検討している論文が NSAID s 同士を比較した 1 論文のみであった。コルヒチンとステロイドについては評価できなかった。

O3 有害事象が増える

今回の SR では論文で共通している全有害事象を対象として検討した。しかし、論文によって有害事象の定義は一致していなかった(例:副作用の評価者、血液検査の有無、など)。また、重症度評価の有無、評価期間、有害事象の種類別の検討の有無は論文によって異なっていた。対象薬とコントロール薬の禁忌あるいは使いにくい症例が除外されている点も考慮が必要であると考えられた。

2.NSAIDs について

1)プラセボとの比較ができなかったことについて

プラセボ対照比較試験は抽出されなかった。IG de la Torre. Invest Med Int, 1987;14:92 が唯一のプラセボを用いた RCT であるが、スペイン語であるために抽出されなかった。本論文は小規模でありバイアスリスクが高いと評価されている(Wechalekar MD, et al. J Rheumatol Suppl. 2014;92:15)。今回の SR で対象とした Schumacher HR, et al. J Rheumatol. 2012;39:1859 では、celecoxib 50mg 群(50mg をまず投与し、12 時間後に 50mg を投与。次いで 7 日間 100mg/日を投与)と celecoxib 800/400mg 群(800mg をまず投与し、12 時間後に 400mg を投与。次いで 7 日間 800mg/日を投与)が比較され、celecoxib 800/400mg 群が投与 2 日目まで有意に疼痛が減少していた。Celecoxib 100mg/日は通常投与量よりもさらに低用量であることより、celecoxib 高用量は低用量よりも急性痛風関節炎に対して有効と考えられる。したがって、NSAID s はプラセボよりも有効であると推測される。

2)各論文における方法の差異について

検討対象とした RCT10 論文ではコントロール群の薬剤(indomethacin、diclofenac、naproxen)や対象薬(Etricoxib、Lumicoxib、Meloxicam、Etodrug、Ketoprofen、Flurbiprofen)が各々異なっていた。また、対象症例のばらつき(分類した基準、関節罹患数など)、アウトカム指標とその測定時期、観察期間などが異なっていた。各論文での投薬量は日本の実臨床よりも多ものが多かった(indomethacin: 150mg/日 7 日間など、diclofenac SR 150mg/日 7 日間、naproxen1g/日 7 日間、flurbiprofen 500mg/日 5 日間、etodrug 600mg/日 7 日間)。対象薬のなかで etricoxib と lumicoxib は日本で承認されていなかった。

3)痛風関節炎の改善

RCT10 論文のうちコントロール薬を indomethacin としたものが 8 論文であった。これらのなかでメタ解析では患者疼痛評価のベースラインからの減少について検討が可能であった 2 論文で痛風関節炎の改善効果を検討し対象群と indomethacin 群に差が無いことを確認した。さらに患者評価による治療反応性の検討が可能であった 4 論文についてのメタ解析でも同様であった。Etricoxib と indomethacin については既にメタ解析が発表されており、3 論文の解析で患者評価による疼痛減少効果に差が無かったことが示されている(Zhang S, et al. Clin Rheumatol. 2015. 2016;35:151)。Naproxen と diclofenac をコントロールとした論文でも対象群と差を認めなかった。以上より、対象薬とコントロール薬には患者による疼痛評価における疼痛減少効果に差はないと判断した。前述の個々の論文に評価方法や評価時期にばらつきがあること、痛風関節炎の定義(分類した基準、関節罹患数など)を考慮する必要があるが、結果の一貫性を評価して「 indomethacin、diclofenac、naproxen に比べて、対象薬として用いられた NSAIDs は痛風関節炎に対する改善効果に差を認めなかった」(エビデンスの強さは中(B))とした。なお、対象薬、コントロール薬の投薬量は日本の実臨床よりも多いことや介入薬の日本での承認状況を考慮する必要がある。

4)急性期炎症反応物質の減少

1 論文でのみ評価可能であった(Willburger RE, 2007)。この検討では Lumicoxib 群と indomethacin 群で CRP の減少程度に差を認めなかった。RCT1 論文のみの結果であるが、バイアスリスクも小さく、「Lumicoxib と indomethacin では痛風関節炎の急性期炎症反応物質の減少程度には差が無い」のエビデンスの強さは中(B)とした。

5)有害事象の増加

RCT10 論文のなかで、コントロール薬が indomethacin であった 8 論文中 3 論文で indomethacin 群で有害事象が多かった。メタ解析を行ったところ、indomethacin 投与群では有意に全有害事象が多かった。しかし、有害事象の定義は論文によって異なっており、評価時期も異なる。全副作用では 2 群に差があるが重篤な有害事象や個別の副作用では差が無いなど、全有害事象と個別の有害事象とは必ずしも一致していなかった。前述のように今回の対象論文での indomethacin の投与量は 150mg/日であり、日本では添付文書上 75mg/日までとなっている。Diclofenac と naproxen を対照にした報告では各々 1 論文ずつであるが、有害事象に差は認められなかった。以上を考慮してメタ解析では indomethacin 投与群では有意に全有害事象が多かったが、エビデンスの強さは弱(C)とした。Diclofenac、naproxen を対照とした検討では有害事象に差を認めなかったが論文数は各々 1 論文であった。これらを考慮して、「indomethacin、diclofenac、naproxen に比べて、対象薬として用いられた NSAIDs では有害事象の頻度が低い」のエビデンスの強さは弱(C)とした。実際の投与においては、従来から痛風関節炎の治療に用いられている indomethacin、diclofenac、naproxen と他の NSAID sを比較して、有害事象が少ないと考えるべきではなく、これら 3 剤と同様に注意して用いるべきであると思われる。

3.コルヒチンについて

コルヒチンの RCT は 2 論文のみであるがいずれもプラセボ対照比較試験であった。Ahern MJ らの論文では高用量(1mg の投与後、2 時間毎に 0.5mg を完全に改善するか副作用が生じるまで継続)のコルヒチンとプラセボが比較された。Terkeltaub RA らの論文では高用量(まず 1.2mg、その後 1 時間毎に 6 回まで 0.6mg)・低用量のコルヒチン(まず 1.2mg、1 時間後に 0.6mg)とプラセボが比較された。2 論文での症例選

択基準は異なっている(Ahern らは痛風関節炎発症後平均 38 時間経過しており、Terkeltaub らは 12 時間以内の症例である)。

1)痛風関節炎の改善

2 論文に共通していたアウトカムとして投与 24 時間後の患者疼痛評価によるベースライン方の 50%疼痛改善を指標とした。メタ解析を行い、2 論文のコルヒチン高用量とプラセボについて比較した。その結果、有意に高用量のコルヒチンが有効であった。論文数が少なく、対象症例が均一ではないが、結果の一貫性を考慮してエビデンスレベルは中(B)とした。

2)有害事象

メタ解析を行い、2 論文のコルヒチン高用量とプラセボについて比較した。その結果、有意に高用量のコルヒチンで副作用が多かった。論文数は少ないが、Ahern MJ らの検討では服用 12～36 時間以内に全員下痢と嘔吐が認められており、Terkeltaube らの検討では有意差は認められないものの重症の下痢や下血は高用量コルヒチンのみで認められていることを考慮してエビデンスの強さは強(A)とした。

3)コメント

高用量のコルヒチンはプラセボに比べて明らかに有害事象が多い。重症の副作用も認められるため、実臨床での高用量コルヒチンの使用は有害事象を考慮して推奨できない。実臨床では低用量コルヒチンの評価がより重要性である。この検討は Terkeltaube RA らによる 1 論文のみである。低用量コルヒチンは高用量コルヒチンと比べて有効性に差はなく(RR1.18(95%信頼区間 0.73-1.93)、プラセボより有意に効果が高いこと(RR 2.44(95%信頼区間 1.25-4.76))が示されている。また、副作用の頻度はプラセボと変わらず(RR 1.35(95%信頼区間 0.80-2.25))、高用量よりも有意に低い (RR0.34 (95%信頼区間 0.34-0.66))。低用量コルヒチンの検討は 1 論文のみであるが、バイアスリスクや非直接性のリスクが小さい論文であり、これらの点を実臨床での推奨において考慮すべきである。しかし、Terkeltaub らの検討では低用量のコルヒチンを用いた場合、どのくらいの期間コルヒチンを継続投与すべきかは示されていない。また痛風関節炎発症後 12 時間以内の症例を対象にした検討であり、これ以上時間が経過した症例についての検討は行われていない。

4.ステロイド(グルココルチコイド)

1)プラセボとの比較ができなかったことについて

これまでプラセボ対照比較試験は行われていない。発表されている論文は全て NSAID との比較である。経口グルココルチコイドを用いた RCT は 4 論文あり、グルココルチコイドは全てプレドニゾロン、対照薬は indomethacin 3 論文とナプロキセン 1 論文であった。経口プレドニゾロン(PSL)と NSAID との比較を中心に検討した。

2)痛風関節炎の改善

投与開始後 6 時間まで、および 1～5 日間の疼痛改善効果についてメタ解析を用いて検討した。論文数は少ないが、PSL と NSAID s で差を認めなかった。「経口ステロイドは indomethacin、naproxen に比べて痛風関節炎の改善効果に有意差を認めない」のエビデンスの強さは中(B)とした。対照薬は indomethacin と naproxen が含まれており、論文によって対象症例やアウトカムの評価法、評価時期が一定ではないものの、結果の一貫性を考慮してエビデンスの強さを決定した。

3)有害事象が増える

indomethacin を対照にした 3 論文でメタ解析を行い、PSL 群で有意に有害事象が少なかった。

Naproxen を対照にした論文を加えて 4 論文とした場合には有意差は認められなかった。この 2 つのメタ解析の違いにコントロール薬の違いがどの程度関与しているか不明である。そもそも論文数が少ないメタ解析であり、他の要因(アウトカムの測定時期が一定ではないことや組入症例の違いなど)も考慮する必要がある。これらの検討では一部の心血管疾患、上部消化管疾患、腎不全、抗凝固薬の使用者などが除外されており、NSAIDs が使えない症例の除外が目立つ。一方、高血圧や糖尿病症例が含まれているがそのコントロール状況は記載されていない。これらを考慮して「経口ステロイドは indomethacin, naproxen に比べて有害事象が減少する」のエビデンスの強さは弱(C)とした。

4) コメント

経口 PSL を用いた検討では、PSL 投与量は 35mg1 日 1 回 4 日間(Xu, L, et al, 2016)、30mg/日 5 日間(Rainer TH, 2016)、30mg/日 5 日間(Man CY, 2007)、35mg/日 5 日間(Janssens Hein JEM, 2008)である。また、対照は indomethacin 150mg/day4 日間、naproxen 1000mg/日 5 日間などである。対照薬の投与量は日本の実臨床よりも多いので、経口 PSL のこのような投与量は日本で通常用いられる投与量の NSAIDs と比較すると効果が高い可能性があり、有害事象が増える可能性がある。また、グルココルチコイドは経口のみではなく、筋肉内投与、静脈内投与、関節内投与が可能である。筋肉内投与については NSAIDs との比較で betamethazon 7mg1 回投与と triamcinolone acetonide 60mg1 回投与を各々 NSAID と比較した論文がひとつずつあり、同等の効果が得られている。これらは 1 論文ずつであり、盲検化されておらず、症例数も少ない。これらを考慮して「ステロイド薬の筋注は NSAIDs に比べて痛風関節炎改善効果は変わらない」はエビデンスレベル非常に弱い(D)、「ステロイド薬の筋注は NSAIDs に比べて痛風関節炎改善効果は変わらない」はエビデンスレベル非常に弱い(D)とした。静脈内投与や関節内投与についての検討はなかった。

4. 日本での NSAIDs 投与量との違いについて

今回の SR では治療薬の投与量が日本での投与量と大きく異なっている場合があった。たとえば、Indomethacin はステロイドおよび NSAIDs の検討での 15 論文中 10 論文で 150mg/日が投与されていたが、日本の添付文書では 75mg/日まで、坐剤で 100mg/日までである。Naproxen は 2 論文で 1000mg/日が用いられており、日本では 1 日量 300～600mg、痛風発作には初回 400～600mg を経口投与となっている。Diclofenac は 2 論文で 150mg/日であったが、日本では 100mg/日までである。

キーワードと文献

CQ1 キーワードと文献

GOUT-GL-CQ01 : 【急性痛風】 ①

CQ:急性痛風性関節炎の発作に対して行う薬物治療として共通してすべての患者に最適な薬物は存在しない。第一選択薬としてコルヒチン、ステロイド、**NSAID**s が使用されているが、どれが最適かについて検討する。

① クリニカルクエスションの検索に重要なキーワードの英語並びに日本語

P

急性痛風性関節炎	acute gouty arthritis
痛風発作	gouty attacks
痛風発作	gout attacks
急性痛風	acute gout

I

コルヒチン	colchicine
非ステロイド抗炎症薬	non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID, NSAIDs
グルココルチコイド	glucocorticoids
プレドニゾロン	prednisolone
コルチコステロイド	corticosteroid

O

疼痛	pain
有害事象	adverse events
重篤な有害事象	serious adverse events
関節の腫脹	joint swelling
関節の圧痛	joint tenderness
関節の発赤	joint erythema
患者全般評価	patient global assessment
健康関連 QOL	health-related quality of life
CRP	CRP

② 代表的な既知文献リスト

1) RUBÉN BURGOS-VARGAS and CHUNMING LI H. RALPH SCHUMACHER, MANUELA F. BERGER, JULIE LI-YU, FERNANDO Efficacy and Tolerability of Celecoxib in the Treatment of Acute Gouty PEREZ-RUIZ, J Rheumatol 2012;39;1859-1866

2) High Versus Low Dosing of Oral Colchicine for Early Acute Gout Flare Twenty-Four-Hour Outcome of the First Multicenter, Randomized, DoubleBlind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Colchicine Study Robert A. Terkeltaub, Daniel E.

Furst, Katherine Bennett, Karin A. Kook, R. S. Crockett, and Matthew W. Davis.

ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 62, No. 4, April 2010, pp 1060–1068

3) Timothy Hudson Rainer, Chi Hung Cheng, Hein J.E.M. Janssens, Chi Yin Man, Lai Shan Tam, Yu Fai Choi, Wah Hon Yau, Ka Hing Lee, and Colin Alexander Graham, Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016 Apr 5;164(7):464-71.

◆目次へ戻る◆

推奨文草案

[推奨文草案]

1. CQ

急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？

2. 推奨草案

急性痛風性関節炎を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できることを提案する。

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

エビデンス総体の評価を記入してください（下記を参照ください）

本CQに対する推奨の作成に当たっては、痛風関節炎の改善と有害事象の増加を重視した。急性期炎症物質の減少については検討している論文がNSAIDs同士の比較の1論文のみであり、コルヒチンとステロイドでは評価できなかった。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A(強)B(中)C(弱)D(非常に弱い)選んで一つに○を付けて下さい

5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)

推奨の強さに影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ記入下さい	NSAIDsとステロイドはプラセボ対照試験がなく、プラセボとの比較はできなかった。関節炎の評価法や有害事象の評価時期は一定ではなく各RCTの症例数が少ないものも多い。NSAIDsの介入薬の一部には日本で未承認の薬剤を含んでいる。全て欧米を中心とする海外の報告でありステロイドの投与量では体重を考慮する必要もある。コルヒチンについてはプラセボとの比較が可能であったが、実臨床での使用が期待される低用量コルヒチンの検討論文はひとつのみである。
益と害のバランスが確実(コストは含まず) ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ記入下さい。	NSAIDsでは主にindomethacinを中心としdiclofenacやnaproxenを含む古典的なNSAIDsを対照としているが、用いられている薬剤の投与量は日本での投与量よりも多い。高用量のコルヒチンは関節炎の改善効果があるが有害事象が多く、推奨できない。低用量のコルヒチンは益と害のバランスは良いが1論文でしか検討されていない。ステロイドはNSAIDsと同等の効果が有り、副作用が少ないあるいは同等とする報告であったが、除外症例に含まれるステロイドあるいはNSAIDs禁忌症例やNSAIDsの投与量が日本の実臨床よりも多いことを考慮する必要がある。

推奨の強さに考慮すべき要因

患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)急性痛風性関節炎の疼痛程度は概して強い。このため、ステロイドあるいはNSAIDsあるいはコルヒチンによる介入が推奨される(中)。しかし、痛風関節炎の疼痛程度の強さや患者の合併症なども考慮すべきである。

正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど急性痛風性関節炎でステロイドあるいはNSAIDsあるいはコルヒチンを投与する期間は一般に14日以内であると考えられ、高額ではない。

ここは記入しないでください

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

◆目次へ戻る◆