

◆ [web 版資料29 エビデンスの収集と選定 CQ4 4-1～4-10, 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_1](#)

[4-2 文献検索フローチャート_2](#)

[4-2 文献検索フローチャート_3](#)

[4-3 二次スクリーニング後の一覧表_1](#)

[4-3 二次スクリーニング後の一覧表_2](#)

[4-3 二次スクリーニング後の一覧表_3](#)

[4-4 引用文献リスト_1](#)

[4-4 引用文献リスト_2](#)

[4-4 引用文献リスト_3](#)

[4-5 評価シート介入研究](#)

[4-6 評価シート観察研究](#)

[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](#)

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

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	CQ4 医中誌
CQ	CQ4 痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値を設けない場合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9日(木)

#	検索式	文献数
#01	痛風/TH and (SH=薬物療法)	1,080
#02	痛風/TH and 薬物療法/TH	357
#03	痛風/TH and 痛風抑制剤/TH	1,046
#04	痛風/TA and (薬物療法/TA or 薬物治療/TA or 化学療法/TA or 治療薬/TA or 抑制剤/TA or 抗痛風/TA or 降下/TA)	546
#05	(#1 or #2 or #3 or #4) and (痛風結節/TH or 結節/TA)	159
#06	"Uric Acid"/TH	7,472
#07	"Uric Acid"/TA or 尿酸/TA	14,364
#08	#5 and (#6 or #7)	117
#09	#8 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH)	0
#10	#8 and (RD=メタアナリシス)	0
#11	#8 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA)	0
#12	#8 and 診療ガイドライン/TH	10
#13	#8 and (RD=診療ガイドライン)	0
#14	#8 and 診療ガイドライン/TA	0
#15	#8 and ランダム化比較試験/TH	1
#16	#8 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#17	#8 and (ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA)	0
#18	#8 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	3
#19	#8 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	2
#20	(#15 or #18 or #19) not #12	3
#21	#8 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	56
#22	#21 not (#12 or #20)	53

◆目次へ戻る◆

4-1_データベース検索結果Pubmed

【4-1 データベース検索結果】

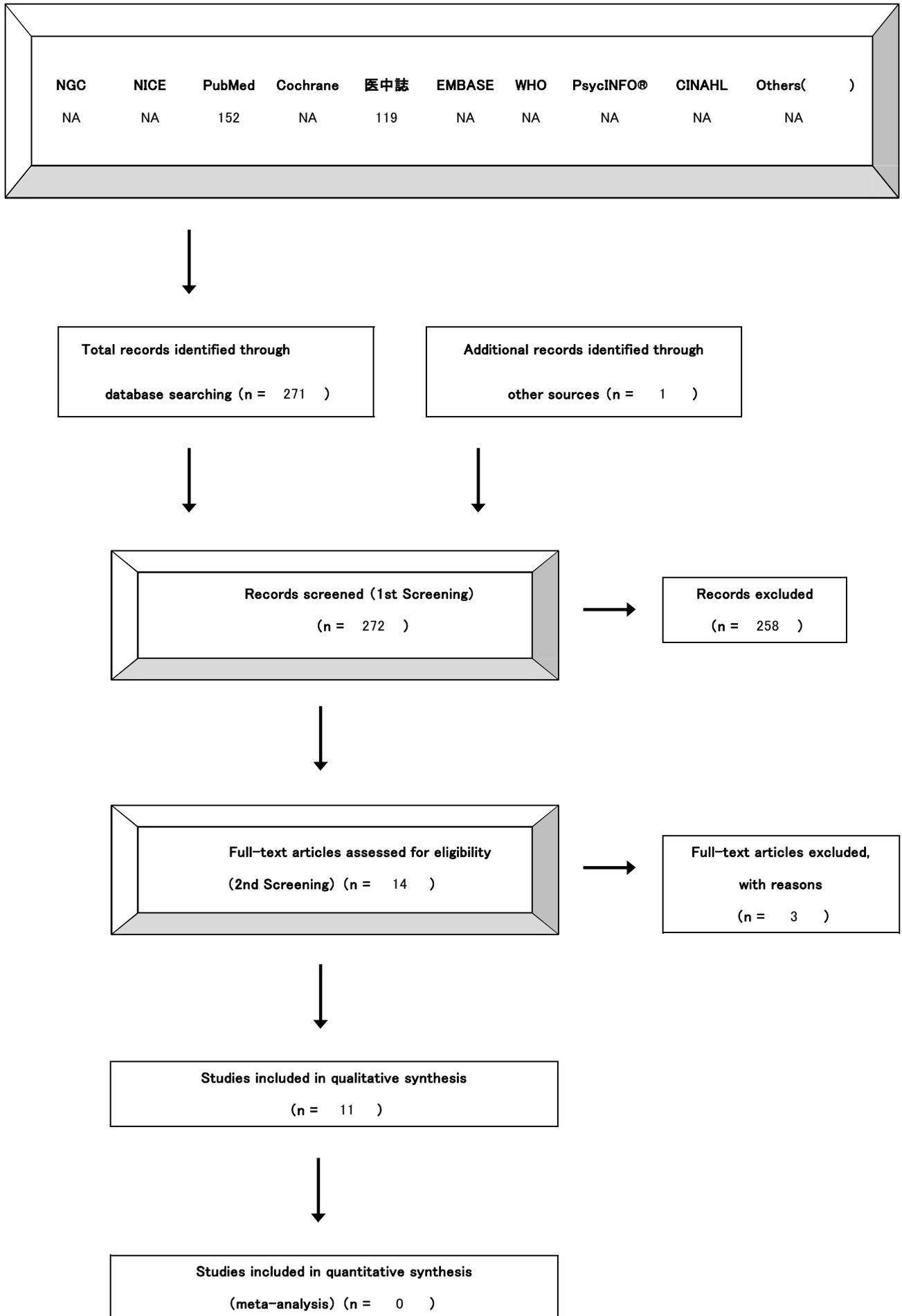
タイトル	CQ4PubMed
CQ	痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値を設けない場合に比して推奨できるか？
データベース	PubMed
日付	2017年3月9日(木)

#	検索式	文献数
#01	"Gout/drug therapy"[MH]	2623
#02	"Gout"[MH] AND "Drug Therapy"[MH]	515
#03	"Gout"[MH] AND ("Gout Suppressants"[MH] OR "Gout Suppressants"[PA])	2645
#04	(gout[TIAB] OR gouty[TIAB]) AND (drug therap*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB] OR	866
#05	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (tophi[TIAB] OR tophus[TIAB] OR tophaceous[TIAB])	388
#06	"Uric Acid"[MH]	21603
#07	uric acid*[TIAB] OR urate*[TIAB]	27822
#08	#5 AND (#6 OR #7)	290
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	252
#10	#9 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "meta-analysis"[TIAB])	3
#11	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "systematic review"[TIAB])	10
#12	#9 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[MH] OR (guideline*[TIAB] NOT medline[SB]))	17
#13	#10 OR #11 OR #12	26
#14	#9 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	28
#15	#9 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR observational stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	47
#16	(#14 OR #15) NOT #13	41
#17	#9 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[MH] OR "Study Characteristics"[PT] OR ((cohort stud*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case report*[TIAB]) NOT medline[SB]))	117
#18	#17 NOT (#13 OR #16)	85

◆目次へ戻る◆

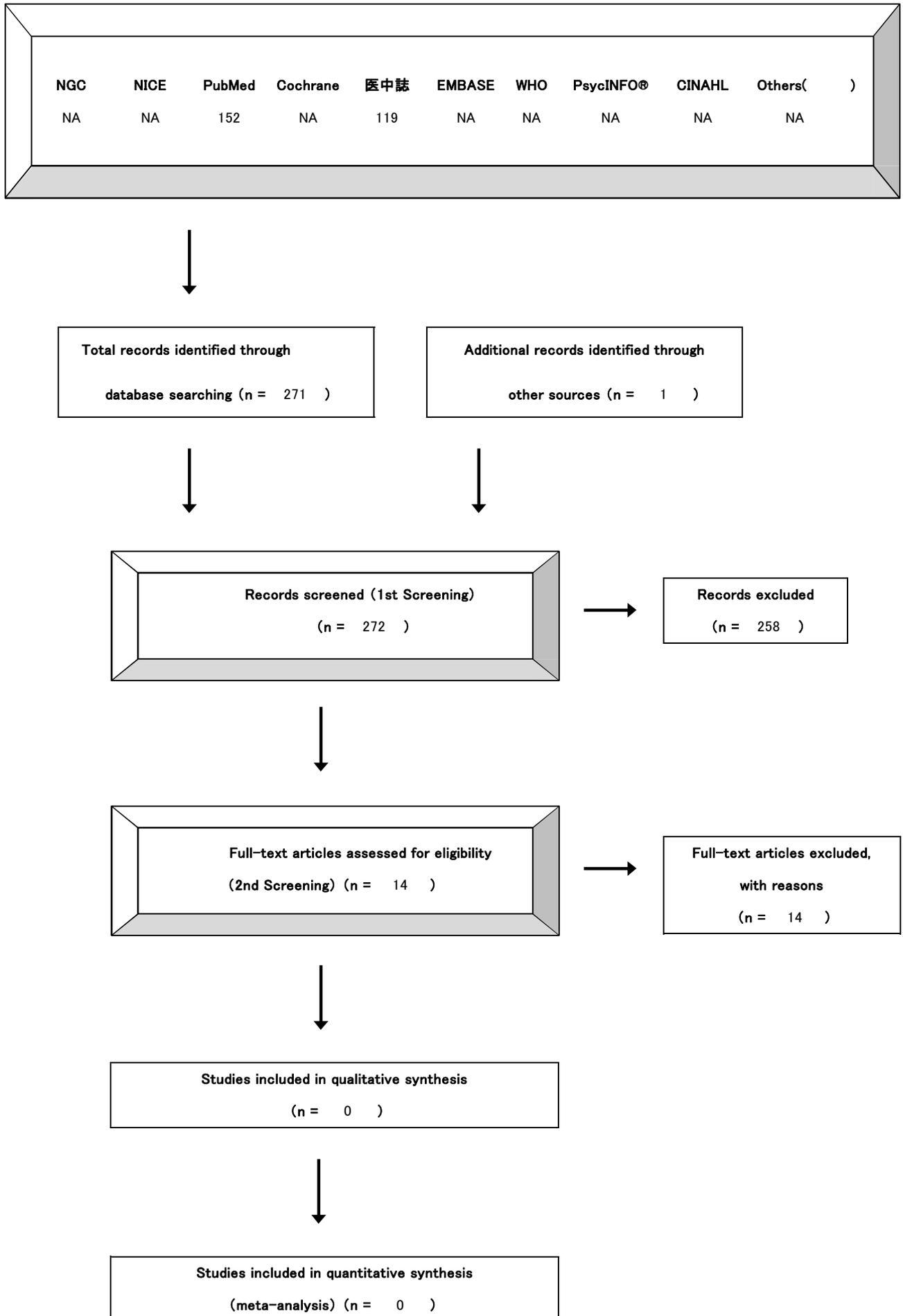
4-2 文献検索フローチャート_1

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変

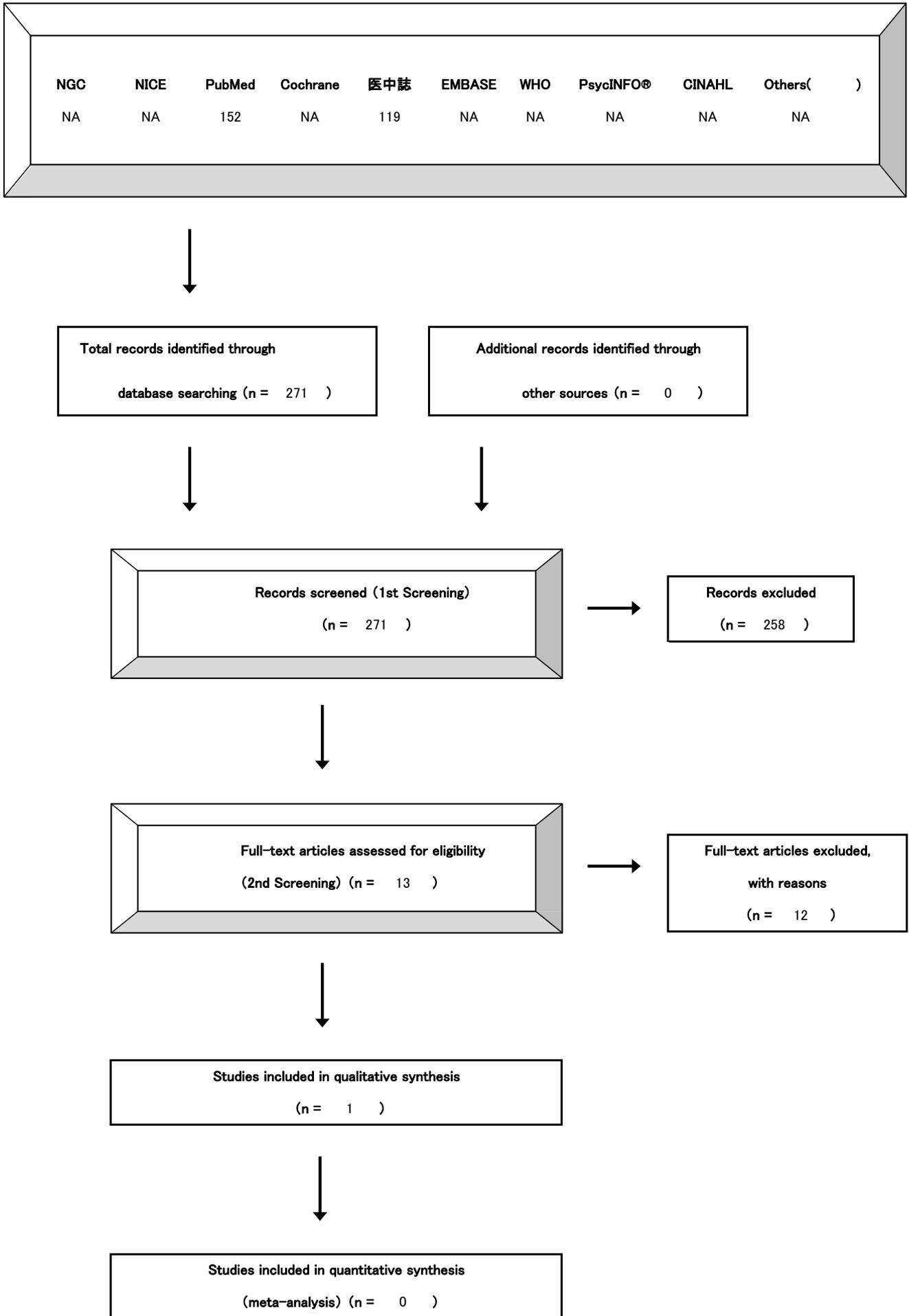


4-2 文献検索フローチャート_2

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-2 文献検索フローチャート】



4-3 二次スクリーニング後の一覧表 1

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
11296962	Clinical Trial; Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't	痛風結晶が関節液から証明された57例の痛風男性に	2-10年間にわたりアロプリノールにて治療を行い、血清尿酸値6mg/dl以下に維持できた群では、	未設定	関節液中の尿酸塩結晶を減らすことができるか	△	最短12ヶ月間UA 6mg以下を達成した群では3/19(16%)に痛風結晶を認め、UA 6mg/dl以下非達成群では4/38(37%)に痛風結晶を認めた(有意差検定はしていない)。上記3例は10年以上アロプリノールを内服していたが結晶を認めていた。しかし結晶自体の大きさは縮小しており、また痛風発作も起きていなかった。
12209479	Clinical Trial; Journal Article	結晶が証明された痛風結晶のある63例に対し	アロプリノール、ベンズプロマロン、もしくはその両者併用により尿酸値を下げることで	未設定	痛風結晶が消失するか	○	尿酸値はULTIにて低下するほど、結晶の減少スピードが速くなり、消失までの時間が短縮する。尿酸値の目標や比較対象は設定されていない。
16339094	Clinical Trial, Phase III; Comparative Study; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial	血清尿酸値8mg/dl以上の痛風患者762例に対し	フェブキソスタット80mgもしくは120mgの投与は	アロプリノール300mgと比較し	血清尿酸値6mg/dl以下に下げることができるか	◎ RCT	2次エンドポイントでは、各薬剤投与群間で痛風結晶の縮小率や結晶数が評価され、それらに差は認めなかったが、ポストホック解析にて血清尿酸値が平均6mg/dl以下を達成した群では、達成できなかった群に比べ結晶の縮小率が大きい傾向にあった(p=0.05)。
17826865	Journal Article; Review	PEG-uricaseの治験第2相患者において	PEG-uricase投与による	未設定	薬剤の安全性評価(2例で著明なTophusの縮小を認めている)	X	薬剤の安全性評価以外のPICOは設定されておらず、また本文中に記載のあるTophusの縮小した症例は引用されていないが論文報告がある(文献69は18975338のアストラクトと考えられる)。18975338の論文は、症例報告(2症例)であり、PEG-uricase (Puricase®)の使用で1例は血清尿酸値が0.1mg/dl以下に維持され、もう1例は2mg/dl以下に維持され、両者とも12週目には結晶の著明な縮小をみている。症例報告がガイドラインとして採用できるかは検討する必要がある(この18975338は当初キー論文として挙げられた4つのうちのひとつだが、載いたExcelの文献表GOUT-GL-CQ04にアストラクトが記載なく、非採用になっている)
18600509	Journal Article; Randomized Controlled Trial	血清尿酸値8mg/dl以上の痛風患者1832例に対し	アロプリノールもしくはフェブキソスタットを投与は、	プラセボと比較し	痛風発作の発症および痛風結晶の変化率に違いがあるか	◎ RCT	尿酸降下薬投与28週の時点で6mg/dl未満を達成した症例では、達成しなかった群と比較し痛風結晶の縮小が得られた。
19141576	Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't	血清尿酸値8mg/dl以上の痛風患者116例に対し	フェブキソスタット40/80/120mgを血清尿酸値3-6mg/dlを保つよう、もしくは副作用による減量をして投与することで、	未設定	安全に投与できるか(Primary end-pointは血清尿酸値6mg/dl未満に維持できる人の割合)	△	Efficacy end-pointとして、触知可能な痛風結晶が溶解した割合が設定され、痛風結晶を認めた26人のうち、18人(69%)に、結晶の溶解を認めた。結晶の溶解を認めた人と、認めなかった人の血清尿酸値の違いなどは検討されていない。
19447778	Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review	フェブキソスタットの治験である、FACTとAPEXの第3相試験を完了した人を対象としたオープンラベルの延長試験(EXCEL)の1086例において	血清尿酸値6mg/dl以下をターゲットにフェブキソスタットもしくはアロプリノールを投与したとき、	未設定	痛風発作の頻度および痛風結晶の大きさに変化があるか	○	血清尿酸値6mg/dl以下を目標に投薬し、16-24ヶ月の評価で97%が痛風発作の治療が不要となり、54%が24ヶ月までに痛風結晶の完全寛解を得た(ただし本文中には詳細が記述されておらず、文献19の2006年ACRの抄録1592を参考にした)。
21846852	Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial	pegloticaseの第3相試験C0405とC0406の結果を合わせて225人が参加(従来の治療に抵抗性の症例)	pegloticaseを2週毎投与を群、4週毎投与群、PLB群にわけて投与し、25週後に評価	Placebo群と比較	Primary endpointは、3カ月目、6カ月目におけるUA 6mg/dl以下の達成率、Secondary EPIは結晶のcomplete response(CR)	◎ RCT	2週毎群で結晶のCRは40%(21/52)と、4週毎群で21%(11/52)、Placebo群で7%(2/27)、(p=0.02とp=0.20)。
23144450	Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't	血清尿酸値8mg/dl以上の治療抵抗性痛風患者225人を対象としたPegloticaseのRCTを完了し、その後のOpen-label extension試験に参加した151人を対象に	平均25ヶ月間の観察期間の間にpegloticase 8mgを2週間もしくは4週間間隔で投与し、	未設定	安全性を評価した	△	2次エンドポイントの一つとして痛風結晶の反応性が評価された。RCT期間中、80%以上の観察点において血清尿酸値6mg/dl以下を維持した群では、open-label treatmentの1年間で、70%の症例において全ての痛風結晶のcomplete response(?)を認めた(ただしnon-responderの群との有意差の有無は検討していない)。
24286500	Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't	痛風結晶を認める73名に	DECTを用いて結晶の大きさをベースラインと12ヶ月後で評価し、	2人の評価者間で	DECTの評価の一致率や最小間定可能結晶径に違いがあるか	X	結晶の評価方法に関する文献であり、CGIに含致しない
24286509	Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't	pegloticaseの第3相治験およびオープンラベル延長試験において、痛風結晶を認めた155例に対し、	同薬を投与することにより、	未設定	Secondary endpointとして設定された痛風結晶の寛解を得ることができるか	○	同薬に対するResponder(3-6ヶ月後の投与期間において80%以上に渡りPUA6mg/dl以下に保った群)では、6ヶ月後の評価で54%(20/37人)でCRを認めたのに対し、Non-responderでは9/45人でCRを認め、尿酸値をより低く保つことで、結晶の縮小が得られた(差の検定はなされていない)。この論文は23144450のopen-label extension試験と同じRCTに端を発する。
25330136	Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review	痛風結晶に対するマネージメントを評価する目的でシステマティックレビューが行われ、1次スクリーニングでの3206文献中1文献が対象となった。	(-)	(-)	open-label extension試験である23144450の、元RCTであるJAMA 2011;306:711-20のみがメタ解析の対象となっている。	X	23144450の内容に包括されていると考えられる。ただし、当システマティックレビューで扱われているJAMA 2011;306:711-20は1次スクリーニングに含まれていない。
25543275	Journal Article	関節エコーにて、痛風結晶もしくはDouble contour signを認めた痛風患者16例に対し	6ヶ月間の尿酸降下薬投与により	未設定	関節内の尿酸塩沈着の減少や消失を、関節エコーにて評価可能か	○	SUA 6mg/dl未満を達成した12例中、12例でエコー上の痛風結晶の消失もしくは減少を認め、一方未達成だった4例では、結晶の消失は認めなかった。
27564409	Journal Article	血清尿酸値6.5mg/dl以上で過去1年の間に2回以上の痛風発作を認めた603名を対象に	アロプリノールに加えLesinurad 200mgもしくは400mgの投与は	アロプリノール単独と比較し	Primary endpointとして6ヶ月後にSUA 6mg/dl未満を達成できるか、またSecondary endpointとして7-12ヶ月後に痛風発作を減らせるか、および12ヶ月後に痛風結晶の完全寛解を得ることができるか	◎ RCT	Lesinurad 200および400mg群では、プラセボと比較し有意にSUAを低下させ、12ヶ月に渡り平均SUAを6mg/dlに維持したが、Secondary endpointに関して7-12ヶ月後に0-29.4%の患者で痛風結晶の完全寛解(complete resolution)を認めたが、プラセボ群との差は認めなかった。

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
11296962	Clinical Trial; Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't	痛風結晶が関節液から証明された57例の痛風男性に	2-10年間にわたりアロプリノールにて治療を行い、血清尿酸値6mg/dl以下に維持できた群では、	未設定	関節液中の尿酸塩結晶を減らすことができるか	x	
12209479	Clinical Trial; Journal Article	結晶が証明された痛風結節のある63例に対し	アロプリノール、ベンズプロマロン、もしくはその両者併用により尿酸値を下げることで	未設定	痛風結節が消失するか	x	
16339094	Clinical Trial, Phase III; Comparative Study; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial	血清尿酸値8mg/dl以上の痛風患者762例に対し	フェブキソスタット80mgもしくは120mgの投与は	アロプリノール300mgと比較し	血清尿酸値6mg/dl以下に下げることができるか	x	
17826865	Journal Article; Review	PEG-uricaseの治験第2相患者において	PEG-uricase投与による	未設定	薬剤の安全性評価(2例で著明なTophusの縮小を認めている)	x	
18600509	Journal Article; Randomized Controlled Trial	血清尿酸値8mg/dl以上の痛風患者1832例に対し	アロプリノールもしくはフェブキソスタットを投与は、	プラセボと比較し	痛風発作の発症および痛風結節の変化率に違いがあるか	x	
19141576	Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't	血清尿酸値8mg/dl以上の痛風患者116例に対し	フェブキソスタット40/80/120mgを血清尿酸値3-6mg/dlを保つように、もしくは副作用による減量をして投与することで、	未設定	安全に投与できるか (Primary end-pointは血清尿酸値6mg/dl未満に維持できる人の割合。軽度から中等度の腎機能低下例ではFebuxostatによりUA低下させても腎機能との関連はない)	△	
19447778	Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review	フェブキソスタットの治験である、FACTとAPEXの第3相試験を完了した人を対象としたオープンラベルの延長試験(EXCEL)の1086例において	血清尿酸値6mg/dl以下をターゲットにフェブキソスタットもしくはアロプリノールを投与したとき、	未設定	痛風発作の頻度および痛風結節の大きさに変化があるか	x	
23144450	Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't	血清尿酸値8mg/dl以上の治療抵抗性痛風患者225人を対象としたPegloticaseのRCTを完了し、その後のOpen-label extension試験に参加した151人を対象に	平均25ヶ月間の観察期間の間にpegloticase 8mgを2週間もしくは4週間間隔で投与し、	未設定	安全性を評価した	x	
24286500	Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't	痛風結節を認める73名に	DECTを用いて結節の大きさをベースラインと12ヶ月後で評価し、	2人の評価者の間で	DECTの評価の一致率や最小同定可能結節径に違いがあるか	x	
24286509	Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't	pegloticaseの第3相治験およびオープンラベル延長試験において、痛風結節認めた155人に対し、	同薬を投与することにより、	未設定	Secondary endpointとして設定された“痛風結節の寛解”を得ることができるか	x	
25330136	Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review	痛風結節に対するマネジメントを評価する目的でシステマティックレビューが行われ、1次スクリーニングでの3206文献中1文献が対象となった。	(-)	(-)	open-label extension試験である23144450の、元RCTであるJAMA 2011;306:711-20のみがメタ解析の対象となっている。	x	
25543275	Journal Article	関節エコーにて、痛風結節もしくはDouble contour signを認めた痛風患者16例に対し	6ヶ月間の尿酸降下薬投与により	未設定	関節内の尿酸塩沈着の減少や消失を、関節エコーにて評価可能か	x	
27564409	Journal Article	血清尿酸値6.5mg/dl以上で過去1年の間に2回以上の痛風発作を認めた603名を対象に	アロプリノールに加えLesinurad 200mgもしくは400mgの投与は	アロプリノール単独と比較し	Primary end pointとして6ヶ月後にSUA6mg/dl未満を達成できるか、またSecondary end pointとして7-12ヶ月後に痛風発作を減らせるか、および12ヶ月後に痛風結節の完全寛解を得ることができるか	x	

4-3 二次スクリーニング後の一覧表 3

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
11296962					害に関するデータ ?	×	アブストラクトのみのため評価不能
12209479					害に関するデータ なし	×	
16339094					害に関するデータ なし	×	
17826865					害に関するデータ あり	害に関する評価 不能×	UA11から3mg/dlまで下げると、早期にgout flareがしばしば発症する。12週間治療を継続するとその発作発症は低下する。UA>6をターゲットとした治療群なし
18600509		UA11mg/dl以上の1832人を対象	AP or FXで治療。UA6以上と未満の2群に分け、gout flareの発症割合を52週間観察。	痛風発作	害に関するデータ あり	害に関する評価 可能	UA11以上の1,832人を対象に、AP or FXで治療。UA6以上と未満の2群に分け、gout flareの発症割合を52週間観察。
19141576					害に関するデータ なし	×	
19447778					害に関するデータ なし	×	
23144450					害に関するデータ あり	×	害に関する評価 不能
24286500					害に関するデータ なし	×	
24286509					害に関するデータ なし	×	
25330136					害に関するデータ あり	害に関する評価 不能×	害に関する評価 不能
25543275					害に関するデータ なし	×	
27564409					害に関するデータ なし	×	

18600509	eng	Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Lademacher C, Joseph-Ridge	Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy.	Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids	2008
----------	-----	--	--	---	------

対象 UA11mg/dl以上の1,832人を対象

方法 AP or FXで治療。UA6以上と未満の2群に分け、gout flareの発症割合を52週間観察。開始後の8週間は、痛風発作予防のためにコルヒチンやナイキサンを投与

結果 ① 両群とも、治療開始後9-12週にgout flare発症率が急上昇。

UA<6群で高率の傾向あり。

② その後、両群とも発症頻度は減少

③ 49-52週の時点では、UA<6群で発症頻度が優位に減少

4-4 引用文献リスト 1

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	11296962 Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout?	最短12ヶ月間UA6mg以下を達成した群では3/19(16%)に痛風結節を認め、UA6mg/dl以下非達成群では14/38(37%)に痛風結節を認めた(有意差検定はしていない)。上記3例は10年以上アロプリノールを内服していたが結節を認めていた。しかし結節自体の大きさは縮小しており、また痛風発作も起きていなかった。
採用論文	12209479 Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout.	尿酸値はULTにて低下するほど、結節の減少スピードが速くなり、消失までの時間が短縮する。尿酸値の目標や比較対象は設定されていない。
採用論文	16339094 Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout.	2次エンドポイントでは、各薬剤投与群間で痛風結節の縮小率や結節数が評価され、それらに差は認めなかったが、ポストホック解析にて血清尿酸値が平均6mg/dl以下を達成した群では、達成できなかった群に比べ結節の縮小率が大きい傾向にあった(p=0.05)。
採用論文	18600509 Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy.	尿酸降下薬投与28週の時点で6mg/dl未満を達成した症例では、達成しなかった群と比較し痛風結節の縮小が得られた。
採用論文	19141576 Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study.	Efficacy end-pointとして、触知可能な痛風結節が溶解した割合が設定され、痛風結節を認めた26人のうち、18人(69%)に、結節の溶解を認めた。結節の溶解を認めた人と、認めなかった人の血清尿酸値の違いなどは検討されていない。
採用論文	21846852 Efficacy and torelability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment.	2次エンドポイントの一つとして痛風結節の反応性が評価された。痛風結節のcomplete responseはpegloticase 2週毎投与群で40%(21/52)と、4週毎投与群で21%(11/52)、Placebo群で7%(2/27)、(p=0.02とp=0.20)であった。UA6mg/dlの達成の有無による比較はしていない。
採用論文	23144450 Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment.	2次エンドポイントの一つとして痛風結節の反応性が評価された。RCT期間中、80%以上の観察点において血清尿酸値6mg/dl以下を維持した群では、open-label treatmentの1年間で、70%の症例において全ての痛風結節のcomplete response(?)を認めた(ただしnon-responderの群との有意差の有無は検討していない)。
採用論文	24286509 Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy.	同薬に対するResponder(3-6ヶ月後の投与期間において80%以上に渡りPUA6mg/dl以下に保った群)では、6ヶ月後の評価で54%(20/37人)でCRを認めたのに対し、Non-responderでは9/45人でCRを認め、尿酸値をより低く保つことで、結節の縮小が得られた(差の検定はなされていない)。この論文は23144450のopen-label extension試験と同じRCTに端を発する。
採用論文	25543275 Ultrasound in gout: a useful tool for following urate-lowering therapy.	SUA6mg/dl未満を達成した12例中、12例でエコー上の痛風結節の消失もしくは減少を認め、一方未達成だった4例では、結節の消失は認めなかった。
採用論文	27564409 Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study).	Lesinurad 200および400mg群では、プラセボと比較し有意にSUAを低下させ、12ヶ月に渡り平均SUAを6mg/dlに維持したが、Secondary end point(7-12ヶ月後に痛風発作を減らせるか、および12ヶ月後に痛風結節の完全寛解を得ることができるか)に関し、12ヶ月後に0-29.4%の患者で痛風結節の完全寛解(complete resolution)を認めたが、プラセボ群との差は認めなかった。
不採用論文	17826865 PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia.	薬剤の安全性評価以外のPICOは設定されておらず、また本文中に記載のあるTophusの縮小した症例は引用されていないが論文報告がある(文献69は18975338のアブストラクトと考えられる)。18975338の論文は、症例報告(2症例)であり、PEG-uricase (Puricase®)の使用で1例は血清尿酸値が0.1mg/dl以下に維持され、もう1例は2mg/dl以下に維持され、両者とも12週目には結節の著明な縮小をみている。症例報告がガイドラインとして採用できるかは検討する必要がある(この18975338は当初キー論文として挙げられた4つのうちのひとつだが、戴いたExcelの文献表GOUT-GL-CQ04にアブストラクトが記載なく、非採用になっている)
不採用論文	19447778 Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout.	血清尿酸値6mg/dl以下を目標に投薬し、16-24ヶ月の評価で97%が痛風発作の治療が不要となり、54%が24ヶ月までに痛風結節の完全寛解を得た(ただし本文中には詳細が記述されておらず、文献19の2006年ACRの抄録1592を参考にした)。本論文はReviewであり、不採用。
不採用論文	24286500 Lack of change in urate deposition by dual-energy computed tomography among clinically stable patients with long-standing tophaceous gout: a prospective longitudinal study.	結節の評価方法に関する文献であり、CQに合致しない
不採用論文	25330136 Interventions for tophi in gout.	23144450の内容に包括されていると考えられる。ただし、当システマティックレビューで扱われているJAMA 2011;306:711-20は1次スクリーニングに含まれていない。
その他の引用論文		

4-4 引用文献リスト 2

【4-4 引用文献リスト】益2

不採用論文	11296962 Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout?	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	12209479 Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	16339094 Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	18600509 Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	19141576 Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	19447778 Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	21846852 Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	23144450 Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	24286509 Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	25543275 Ultrasound in gout: a useful tool for following urate-lowering therapy.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	27564409 Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study).	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	17826865 PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	24286500 Lack of change in urate deposition by dual-energy computed tomography among clinically stable patients with long-standing tophaceous gout: a prospective longitudinal study.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
不採用論文	25330136 Interventions for tophi in gout.	"痛風結節を有する患者に於いて腎機能低下が抑制されるか"という命題に対するエンドポイントを設定する論文は、1次スクリーニングで検索された中には見当たらなかった
その他の引用論文		

4-4 引用文献リスト_3

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	18600509	eng	Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Lademacher C, Joseph-Ridge	Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy.	Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids	2008
不採用論文	11296962	eng	Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, Schumacher HR	Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout?	J Rheumatol	2001
	12209479	eng	Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal	Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout.	Arthritis Rheum	2002
	16339094	eng	Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge	Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout.	N Engl J Med	2005
	17826865	eng	Sherman MR, Saifer MG, Perez-Ruiz	PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia.	Adv Drug Deliv Rev	2008
	19141576	eng	Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher	Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study.	Rheumatology (Oxford)	2009
	19447778	eng	Edwards	Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout.	Rheumatology (Oxford)	2009
	23144450	eng	Becker MA, Baraf HS, Yood RA, Dillon A, Vazquez-Mellado J, Ottery FD, Khanna D, Sundry	Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment.	Ann Rheum Dis	2013
	24286500	eng	Rajan A, Aati O, Kalluru R, Gamble GD, Horne A, Doyle AJ, McQueen FM, Dalbeth	Lack of change in urate deposition by dual-energy computed tomography among clinically stable patients with long-standing tophaceous gout: a prospective longitudinal study.	Arthritis Res Ther	2013
	24286509	eng	Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, Vazquez-Mellado J, Rehrig CD, Ottery FD, Sundry JS, Yood	Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy.	Arthritis Res Ther	2013
	25330136	eng	Sriranganathan MK, Vinik O, Bombardier C, Edwards	Interventions for tophi in gout.	Cochrane Database Syst Rev	2014
	25543275	eng	Ottaviani S, Gill G, Aubrun A, Palazzo E, Meyer O, Dieude	Ultrasound in gout: a useful tool for following urate-lowering therapy.	Joint Bone Spine	2015
	27564409	eng	Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, Storgard C, Baumgartner S, Becker	Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study).	Arthritis Rheumatol	2017
その他の引用論文						

4-5 評価シート介入研究

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	痛風結節を有する痛風患者に対して血清尿酸値を6mg/dl以下にすることで痛風結節が改善するか？
対象	
介入	
対照	

* 各項目の評価は“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

アウトカム		バイアスリスク*																				リスク人数(アウトカム率)							
研究コード	研究デザイン	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			非直接性*				まとめ						リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
		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	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)							
16339094	RCT	0	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	0	0	0	-1			50			75						
18600509	準RCT	-1	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	0	-2													
21846852	RCT	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	-1	-2	0	0	-2	-2													
23144450	準RCT	-1	-2	-2	-2	-1	-1	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	0	-1		56	11	31	37	32	87						
24286509	準RCT	-1	-2	-2	-2	-1	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	0	-1		45	9	20	37	20	54.1	RR	2.16				
27564409	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	0	-2	-1		17	12	71	37	33	89						

コメント(該当するセルに記入)

研究コード	研究デザイン	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
16339094	RCT		febuxostat	allopurinol		Post Hoc解析で結節はUA6.0未満で75%、6.0以上で50%縮小。有意差なし。母数不明。									Post Hoc解析で結節はUA6.0未満で75%、6.0以上で50%縮小。有意差なし。母数不明。
18600509	準RCT					結節はUA6.0未満で有意に縮小との記載のみ									結節サイズに影響する因子をlinear regression modelで解析。結節はUA6.0未満で有意に縮小との記載のみ
21846852	RCT		pegloticase			UA値ではなく、治療群による結節改善率をみている。UA値には触れず。									
23144450	準RCT,OLE		pegloticase			responderではOLE1年後にCRが87%に見られたが、non-responderでは31%であった	対照群の記載								responderではOLE1年後にCRが87%に見られたが、non-responderでは31%であった
24286509	2つのRTC,OLE		pegloticase												
27564409	RCT		lesinurad	allopurinol		治療後に結節結節の消失は各群で0~29.4%消失したが、尿酸値との関連は記載なし									腎機能は悪化

4-7_評価シートエビデンス総体

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	尿酸値6.0以下で痛風結節は縮小するか
対象	痛風結節を有する痛風患者
介入	尿酸値6.0以下
対照	尿酸値6.0超え

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/疑い(-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の重要性(1~9)

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアス リスク*	非一貫性 *	不精確*	非直接性 *	その他 (出版バイアス など)*	上昇要因 (観察研究)*	リスク人数(アウトカム率)						効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ **	重要性 ***	コメント
								対照群分 母	対照群分 子	(%)	介入群分 母	介入群分 子	(%)						
UA6mg/dl以下ないし未 満	RCT/3	-1	-1	-1	-1	-1	+1										弱(C)	8	RTCの介入がすべて異なる薬剤であり、期間も異なり、薬効も異なり、結節保有者の人数の記載のないものもあり、メタアナリシスは不可。
痛風結節が改善する	準RCT/3	-2	-1	-1	-1	-1	+1										弱(C)	8	
尿酸塩結晶の減少	コホート研 究/1	-2	0	-1	-1	-2		38	14	37	19	3	16				弱(C)	8	11296962
UA6mg/dl以下・エ コー改善	コホート研 究/2	-1	-1	-1	-2	-2											非常に弱 (D)	8	19141576, 25543275
痛風結節が改善する	コホート研 究/1	-1	0	-1	-1	-1	+1										中(B)	8	12209479

コメント(該当するセルに記入)

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】

CQ	4	痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値をもうけない場合に比して推奨できるか？
P	痛風結節を有する患者)RCTとしては、febuxostat、pegloticase、resinuradの3つのRCTで、主要アウトカムはUA値の低下だが、secondary endpointやpost hoc analysisとして痛風結節の改善、痛風発作の出現が取り上げられている。対象患者数は、それぞれ762名、225名、607名である。febuxostatの2つのRCTのデータを解析した準RCTでは1832名を対象に痛風結節サイズに影響する要因をlinea regressionにより解析している。またpegloticaseのRCT後のopen label extension試験を含めた準RCTが2報あり、それぞれ149名と155名を対象としresponderとnon-responderでの痛風結節の改善を検討している。4つのコホート研究では、63名の痛風結節をもつ痛風患者にULTを行い痛風結節の変化を観察、116名のfebuxostat投与の痛風患者のうち痛風結節を認めた26例で治療による効果を観察、16名の痛風患者の関節内微小結節を関節エコーで観察、関節液中の尿酸塩結晶の変化を検討した57名の検討でUA6mg/dl以下達成の有無で痛風結節の有無を検討、したものがあ	
I	薬物治療：尿酸降下療法)3つのRCTでfebuxostat、pegloticase、resinuradが投与され、allopurinol群やplaceboと比較している。コホート研究では薬剤を限定しないものが多い。	
C	RCTではplaceboやallopurinolと比較している。	

臨床的文脈	<p>febuxostat、pegloticase、lesinuradの3つのRCTで、主要アウトカムはUA値の低下だが、secondary endpointやpost hoc analysisとして痛風結節の改善、痛風発作の出現が取り上げられている。対象患者数は、それぞれ762名、225名、607名であるが、痛風結節を有する患者はその一部であり、entry時の痛風結節合併患者数は記されているが、最終評価時に痛風結節を有する患者数が明記されておらず、痛風結節患者の尿酸値の変化や人数を把握できなかった。</p> <p>febuxostatのRCTでは、febuxostatとallopurinol投与群間で痛風結節の縮小率や結節数が評価され、それらに差は認めなかったが、ポストホック解析にて血清尿酸値が平均6mg/dl以下を達成した群では、達成できなかった群に比べ結節の縮小率が大きいことが示された(p=0.06)。febuxostatの2つのRCTのデータを解析した準RCTでは1832名を対象に痛風結節サイズに影響する要因をlinea regressionにより解析しているのみであり、痛風結節を有する患者数や尿酸値の変化、痛風結節の変化など詳細は記載されていない。</p> <p>pegloticaseのRCTでは、pegloticase2週毎投与群で結節のcomplete response(entry時に登録された結節の少なくとも一つが消失した場合)は40%(21/52)、pegloticase4週毎投与群は21%(11/52)で、Placebo群の7%(2/27)より有意に改善(p=0.02とp=0.20)。pegloticaseのRCT後のopen label extensionを含めた準RCTが2報あり、responderとnon-responderでの痛風結節の改善を検討している。responderはRCT期間中、80%以上の観察点において血清尿酸値6mg/dl以下を維持した群とされ、痛風結節のcomplete response(entry時に登録された結節の少なくとも一つが消失した場合)はresponder群で多かったが、有意差検定はされていない。pegloticase2週間毎投与群のresponderではRCT期間中のUAは2mg/dl程度まで低下しており、短期間に痛風結節の改善をみると思われる。一方、lesinuradのRCTではallopurinolに加え lesinurad200あるいは400mgかplaceboが投与され、lesinurad追加群では有意にUAが低下したが、痛風結節のCRIにはplaceboと有意差がみられなかった。これはlesinurad追加によるUA低下はpegloticaseの場合ほど大きなものでないため、1年の観察では痛風結節の改善には期間が短すぎるためと考えられる。3つのコホート研究では、①63名の痛風結節をもつ痛風患者にULTを行い痛風結節の変化を観察し、治療後の平均UA値が低いほど、痛風結節最大径の縮小する変化率が高いことを示し、これはr=-0.62、r2=0.48、p<0.05と有意である。目標とするUA値の設定はなく、平均7未満であれば、程度の差こそあれいずれも縮小している。②febuxostat投与の痛風患者116名のうち結節を認めた26例で5年間の治療により18人(69%)で結節の消失を認めたが、結節の消失を認めなかった人とのUA値の違いなどは検討されていない。③16名の痛風患者の関節内微小結節とdouble contour所見を関節エコーで観察し、6カ月間の尿酸降下治療により、SUA6mg/dl未満を達成した12例中、12例でエコー上の痛風結節の消失もしくは減少を認め、一方未達成だった4例では、結節の消失は認めなかった。ただしこれは臨床的結節を対象としていない。④57例の痛風患者で同意のえられた患者で関節液中の尿酸塩結晶の有無を検討し、最短12ヶ月間UA6mg/dl以下を達成した群では3/19(16%)に痛風結節を、7/16に関節内に尿酸塩結晶を認め、UA6mg/dl以下非達成群では14/38(37%)に痛風結節を、14/16に関節内に尿酸塩結晶を認め認めた(有意差検定はしていない)。</p>
-------	---

O1	痛風結節が改善する
非直接性のまとめ	
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	RCTやコホートの結果より、尿酸が6mg/dl以下の群では痛風結節が改善(消失、縮小)することは確実であり、おそらく尿酸が低いほど痛風結節の縮小率は高く、改善率は高くなると考えられる。

O2	腎機能低下が抑制される
非直接性のまとめ	
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	該当するエビデンスは収集されなかった

O3	痛風発作が増加する
非直接性のまとめ	
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	該当するエビデンスは収集されなかった。18600509で目標UA値を6以上と6未満の2群で比較している検討。両群ともに治療直後には痛風発作が増加する傾向があり、特に前者に比して後者では発作率が高い傾向にあるが、有意差はない。

◆目次へ戻る◆

4-9_メタアナリシス

【4-9 メタアナリシス】

CQ		痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値をもうけない場合に比して推奨できるか？		
P	痛風患者であり、必ずしも結節を有さない対象	I	種々の薬剤	
C	placeboであったりallopurinol	O		
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード
モデル		方法		
効果指標		統合値	(-) P=	
Forest plot				
	コメント:			
Funnel plot				
	コメント:			
その他の解析				コメント:
メタリグレッション				RTCの介入がすべて異なる薬剤であり、試験期間も異なり、明らかに薬効も異なり、結節保有者はPの一部であり、その人数の記載のないものもあり、メタアナリシスは不可。
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】

CQ4 痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を 6mg/dl 以下にすることは血清尿酸値に目標値をもうけない場合に比して推奨できるか？

益1 痛風結節が改善するか

febuxostat、pegloticase、lesinurad の 3 つの RCT で、主要アウトカムは UA 値の低下だが、secondary endpoint や post hoc analysis として痛風結節の改善、痛風発作の出現が取り上げられている。対象患者数は、それぞれ 762 名、225 名、607 名であるが、痛風結節を有する患者はその一部であり、entry 時の痛風結節合併患者数は記されているが、最終評価時に痛風結節を有する患者数が明記されておらず、また内服薬と pegloticase では投与方法や薬効が大きく異なること、試験により観察期間が異なることなどから、メタ解析をすることは不可能であり、痛風結節患者の尿酸値の変化や人数を把握できなかった。

febuxostat の RCT では、febuxostat と allopurinol 投与群間で痛風結節の縮小率や結節数が評価され、それらに差は認めなかったが、ポストホック解析にて血清尿酸値が平均 6mg/dl 以下を達成した群では、達成できなかった群に比べ結節の縮小率が大きいことが示された ($p=0.06$)。

febuxostat の 2 つの RCT のデータを解析した準 RCT では 1832 名を対象に痛風結節サイズに影響する要因を linea regression により解析しているのみであり、痛風結節を有する患者数や尿酸値の変化、痛風結節の変化など詳細は記載されていない。

pegloticase の RCT では、pegloticase 2 週毎投与群で結節の complete response (entry 時に登録された結節の少なくとも一つが消失した場合) は 40%(21/52)、pegloticase 4 週毎投与群は 21%(11/52)で、Placebo 群の 7%(2/27)より有意に改善 ($p=0.02$ と $p=0.20$)。pegloticase の RCT 後の open label extension を含めた準 RCT が 2 報あり、responder と non-responder での痛風結節の改善を検討している。responder は RCT 期間中、80%以上の観察点において血清尿酸値 6mg/dl 以下を維持した群とされ、痛風結節の complete response (entry 時に登録された結節の少なくとも一つが消失した場合) は responder 群で多かったが、有意差検定はされていない。pegloticase 2 週間毎投与群の responder では RCT 期間中の UA は 2mg/dl 程度まで低下しており、短期間に痛風結節の改善をみると思われる。一方、lesinurad の RCT では allopurinol に加え lesinurad 200 あるいは 400mg か placebo が投与され、lesinurad 追加群では有意に UA が低下したが、痛風結節の CR には placebo と有意差がみられなかった。これは lesinurad 追加による UA 低下は pegloticase の場合ほど大きなものでないため、1 年の観察では痛風結節の改善には期間が短すぎるためと考えられる。

3 つのコホート研究では、①63 名の痛風結節をもつ痛風患者に ULT を行い痛風結節の変化を観察し、治療後の平均 UA 値が低いほど、痛風結節最大径の縮小する変化率が高いことを示し、これは $r=-0.62$, $r^2=0.48$, $p<0.05$ と有意である。目標とする UA 値の設定はなく、平均 7mg/dl 未満であれば、程度の差こそあれいずれも縮小している。②febuxostat 投与の痛風患者 116 名のうち結節を認めた 26 例で 5 年間の治療により 18 人 (69%) で結節の消失を認めたが、結節の消失

を認めなかった人との UA 値の違いなどは検討されていない。③16名の痛風患者の関節内微小結節と double contour 所見を関節エコーで観察し、6カ月間の尿酸降下治療により、SUA 6mg/dl 未満を達成した12例中、12例でエコー上の痛風結節の消失もしくは減少を認め、一方未達成だった4例では、結節の消失は認めなかった。ただしこれは臨床的結節を対象としていない。④57例の痛風患者で同意のえられた患者で関節液中の尿酸塩結晶の有無を検討し、最短12ヶ月間 UA 6mg/dl 以下を達成した群では 3/19(16%)に痛風結節を、7/16に関節内に尿酸塩結晶を認め、UA 6mg/dl 以下非達成群では 14/38(37%)に痛風結節を、14/16に関節内に尿酸塩結晶を認めた(有意差検定はしていない)。

文献

12209479 Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout.

16339094 Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout.

18600509 Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy.

19141576 Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study.

21846852 Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment.

23144450 Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment.

24286509 Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy.

25543275 Ultrasound in gout: a useful tool for following urate-lowering therapy.

27564409 Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study).

益2 腎機能低下が抑制される

益3 痛風発作が増加する

文献

18600509 Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy.

キーワードと文献

GOUT-GL-CQ04 : 【痛風結節】 ③

CQ: 痛風結節を有する痛風患者に対して薬物治療が推奨されているがエビデンスレベルは3であり、海外では血清尿酸値を 5mg/dl 以下にすべきであるとされるが、我が国のガイドラインでは 6mg/dl 以下が推奨されており明らかではない。そこで痛風結節に対して血清尿酸値が 6mg/dl 以下にすることが有効であるかを検討する。

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

尿酸 uric acid, urate

痛風 gout

痛風結節 tophi, tophus???

尿酸塩 monosodium urate MSU

尿酸塩結晶沈着 MSU crystal deposition

結節性痛風 tophaceous gout

尿酸降下療法 urate lowering therapy

② 代表的な既知文献リスト

1) Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209479>>

Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Arthritis Rheum. 2002 Aug;47(4):356-60

2) Resolution of gouty tophi after twelve weeks of pegloticase treatment.

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18975338>> Baraf HS, Matsumoto AK, Maroli AN, Waltrip RW 2nd.

Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3632-4.

3) Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy.

Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, Vazquez-Mellado J, Rehrig CD, Ottery FD, Sundry JS, Yood RA.

Arthritis Res Ther. 2013 Sep 26;15(5):R137. doi: 10.1186/ar4318.

4) Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy.

Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2008 Jun;27(6):585-91. doi: 10.1080/1525

◆目次へ戻る◆

推奨文草案

[推奨文草案]

1. CQ 痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値をもうけない場合に比して推奨できるか？		
2. 推奨草案 痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値をもうけない場合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） 本CQに対する推奨の作成にあたっては、痛風結節の存在が患者の生活の質の低下につながるため、尿酸降下療法によって痛風結節が改善するか、同時に痛風結節を有する患者では腎障害を合併しやすいことから腎機能低下の抑制などの効果を伴うか、また治療によって痛風発作が過度に誘発されないかを重点に検討した。		
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)		
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。	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	今回採用したRCTは新規薬剤の尿酸降下作用を評価する3試験で主評価項目は尿酸値であり、一部の患者にみられる痛風結節の縮小は副次的に評価したものであった。他に4コホート研究を採用した。
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。	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	尿酸結節が改善するという益のエビデンスは弱い、多くの研究で支持され、害の増加を示唆する研究は収集されなかった。
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) 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 尿酸降下療法に何を用いるかは、診療の場で決めればよく、保険診療内の治療であり問題はない。		

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