◆［web 版資料31　エビデンスの収集と選定　CQ6 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_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_1
4-9_メタアナリシス_2
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．

ⓒ一般社団法人 日本痛風・核酸代謝学会，2018.

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　急性痛風⑥
CQ　痛風発作が頻発する患者において、コルヒチンカバーを長期間使用することは短期間使用することに比して推奨できるか
データベース　医中誌
日付　2017/3/3

No.	検索式	検索件数	
#01	高尿酸血症/TH and (SH=治療)	444	
#02	痛風/TH and (SH=治療)	409	
#03	(高尿酸血症/TA or 尿酸過剰血症/TA or 痛風/TA or 尿酸結晶沈着症/TA) and (治療/TA or 療法/TA or 予防/TA)	3,352	
#04	Colchicine/TH	1,728	
#05	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	
#06	(#1 or #2 or #3) and (#4 or #5)	182	
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH)	0	
#08	#6 and (RD=メタアナリシス)	0	
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA)	0	
#10	#6 and 診療ガイドライン/TH	41	
#11	#6 and (RD=診療ガイドライン)	2	
#12	#6 and 診療ガイドライン/TA	4	
#13	#10 or #11 or #12	42	Sheet1
#14	#6 and ランダム化比較試験/TH	6	
#15	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0	
#16	#6 and (ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA)	2	
#17	(#14 or #16) not #13	6	Sheet2
#18	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	10	
#19	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	0	
#20	(#18 or #19) not (#13 or #17)	4	Sheet3

◆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】

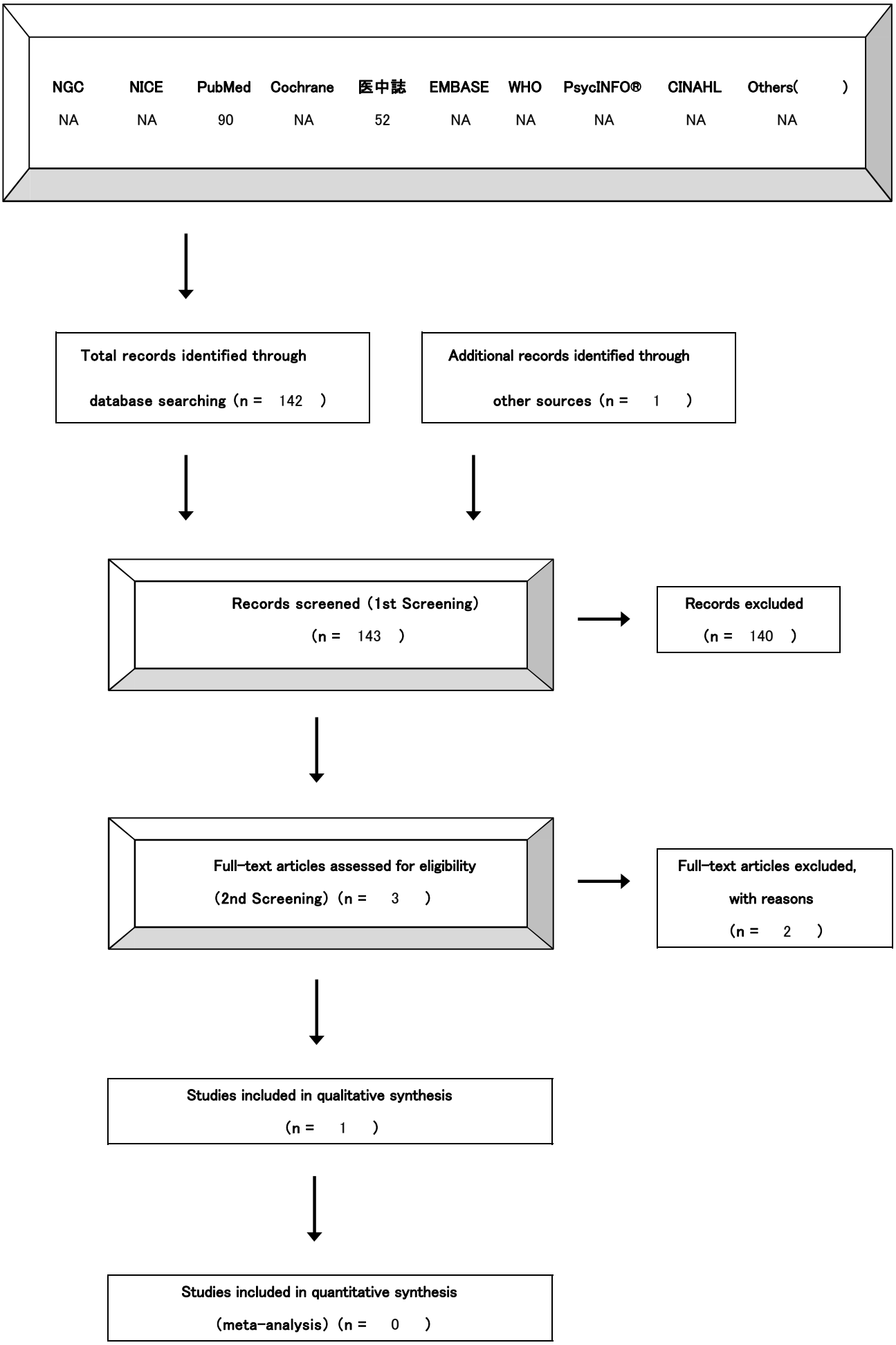
タイトル　急性痛風⑥
CQ　痛風発作が頻発する患者において、コルヒチンカバーを長期間使用することは短期間使用することに比して推奨できるか
データベース　Pubmed
日付　2017/3/3

No.	検索式	検索件数		
#01	"Hyperuricemia/therapy"[MH]	811		
#02	(hyperuricemia*[TIAB] OR hyperuricaemia*[TIAB] OR hyperuricemic*[TIAB] OR hyperuricaemic*[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB] OR prophylaxis[TIAB] OR precautionary[TIAB] OR preventi*[TIAB] OR prophylactic*[TIAB])	2,780		
#03	"Gout/therapy"[MH]	3,840		
#04	(gout[TIAB] OR gouty[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB] OR prophylaxis[TIAB] OR precautionary[TIAB] OR preventi*[TIAB] OR prophylactic*[TIAB])	4,241		
#05	"Colchicine/administration and dosage"[MH]	824		
#06	"Colchicine/adverse effects"[MH]	1,148		
#07	"Colchicine"[MH]	14,315		
#08	(colchicine*[TIAB] OR demecolcine[TIAB] OR lumicolchicine*[TIAB]) AND ("Gout Suppressants"[MH] OR "Gout Suppressants"[PA])	9,125		
#09	"Drug Administration Schedule"[MH]	92,883		
#10	(colchicine*[TIAB] OR demecolcine[TIAB] OR lumicolchicine*[TIAB]) AND (administration*[TIAB] OR adverse effect*[TIAB] OR adverse event*[TIAB])	1,090		
#11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR ((#7 OR #8) AND #9) OR #10)	360		
#12	#11 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	308		
#13	#12 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "meta-analysis"[TIAB])	5		
#14	#12 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "systematic review"[TIAB])	14		
#15	#12 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[MH] OR (guideline*[TIAB] NOT medline[SB]))	13		
#16	#13 OR #14 OR #15	27	Sheet1	
#17	#12 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	30		
#18	#12 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR observational stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	46		
#19	(#17 OR #18) NOT #16	41	Sheet2	Wortmann RL, 2010 / Borstad GC, 2004
#20	#12 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]))	46		
#21	#20 NOT (#16 OR #19)	23	Sheet3	

◆目次へ戻る◆

4-2_文献検索フローチャート_1

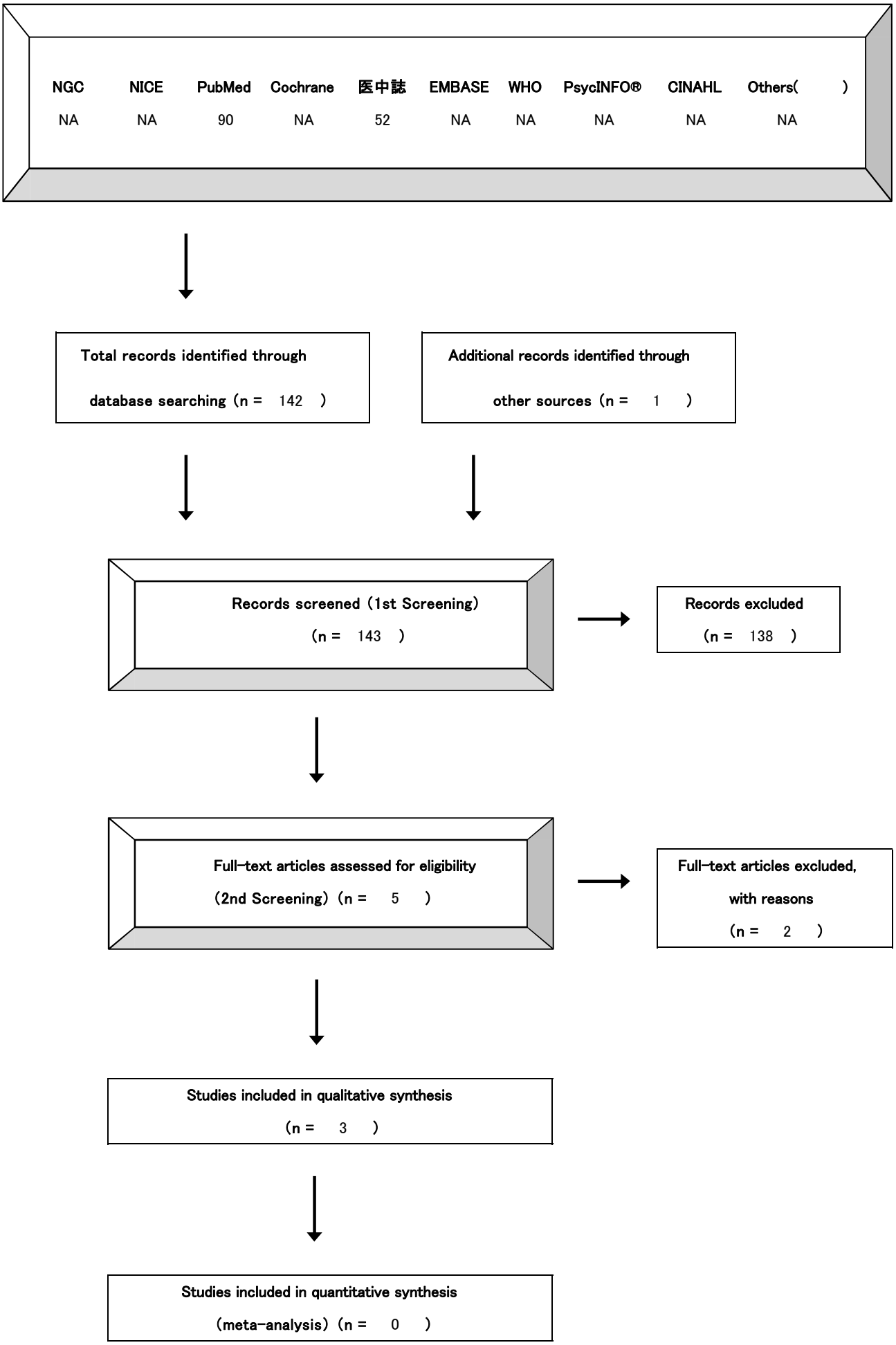
【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



◆目次へ戻る◆

4-2_文献検索フローチャート_2

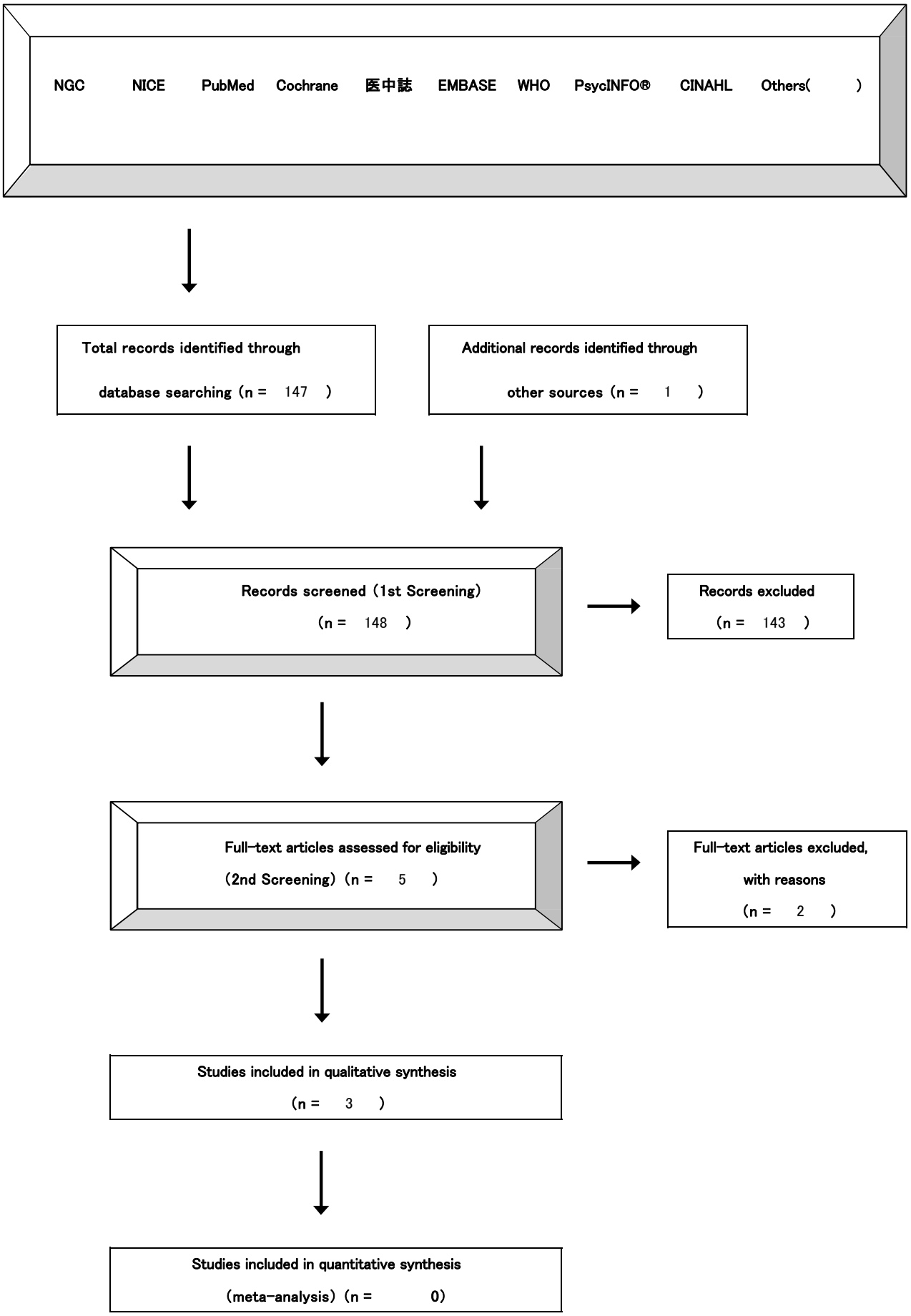
【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



◆目次へ戻る◆

4-2_文献検索フローチャート_3

【4-2　文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



◆目次へ戻る◆

【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】CQ6（QOLが改善する）

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Borstad, GC et al. 2004	RCT	43名の尿酸結晶の証明された19歳以上の痛風患者	コルヒチン0.6mg経口、1日2回を6ヶ月間投与（21例）	プラセボ（22例）	コルヒチン群では全体で発作は有意に少なく（0.52対2.91）、3-6ヶ月でより少ない（0対1.05）。VASで発作の程度を比較しコルヒチン群で軽かった（3.64対5.08）		
Krimzadeh, H et al. 2006	RCT	発症後1年以上経過し,尿酸降下療法の適応のある痛風患者229名、全例をアロプリノールで治療。190名が全期間を終了。	コルヒチン1mg/日を投与。投与期間をランダムに3群（3-6ヶ月、6-9ヶ月、9-12ヶ月）に割り付け	なし（3-6月投与グループ1）、7-9月投与グループ2）、10-12月投与グループ3）の3群間で比較	発作率、54%（グループ1）、27.5%（グループ2）、23%（グループ3）。	QOL改善のアウトカムの記載なし	プラセボの対照なし。バイアスリスクとなる可能性がある。
Wortmann, R.L. et al. 2010	3つのRCT	3つのフェブキソスタットの第3相試験（FACT 760名、APEX 1072名,CONFIRMS 2269名）	FACT、APEXではコルヒチン0.6mg/日を8週間 CONFIRMSではコルヒチン0.6mg/日を6ヶ月	なし、FACT、APEXではナプロキセン250mg1日2回を8週間 CONFIRMSではナプロキセン250mg1日2回を6ヶ月間	3群ともコルヒチン投与中の発作は10-20%。短期投与群（FACT、APEX）では8週終了後発作が40%に増加。長期投与群（CONFIRM)6ヶ月まで漸減。	QOL改善のアウトカムの記載なし	

◆目次へ戻る◆

【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】CQ6（痛風発作が予防される）

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Borstad, GC et al. 2004	RCT	43名の尿酸結晶の証明された19歳以上の痛風患者	コルヒチン0.6mg経口、1日2回を6ヶ月間投与（21例）	プラセボ（22例）	コルヒチン群では全体で発作は有意に少なく（0.52対2.91）、3-6ヶ月でより少ない（0対1.05）。		
Krimzadeh, H et al. 2006	RCT	発症後1年以上経過し,尿酸降下療法の適応のある痛風患者229名、全例をアロプリノールで治療。190名が全期間を終了。	コルヒチン1mg/日を投与。投与期間をランダムに3群（3-6ヶ月、6-9ヶ月、9-12ヶ月）に割り付け	なし（3-6ヶ月投与グループ1）、7-9月投与グループ2）、10-12月投与グループ3）の3群間で比較	発作率、54%（グループ1）、27.5%（グループ2）、23%（グループ3）。		プラセボの対照なし。バイアスリスクとなる可能性がある。
Wortmann, R.L. et al. 2010	3つのRCT	3つのフェブキソスタットの第3相試験（FACT 760名、APEX 1072名,CONFIRMS 2269名）	FACT、APEXではコルヒチン0.6mg/日を8週間 CONFIRMSではコルヒチン0.6mg/日を6ヶ月	なし、FACT、APEXではナプロキセン250mg1日2回を8週間 CONFIRMSではナプロキセン250mg1日2回を6ヶ月間	3群ともコルヒチン投与中の発作は10-20%。短期投与群（FACT、APEX）では8週終了後発作が40%に増加。長期投与群（CONFIRM)6ヶ月まで漸減。		
Paulus HE, et al. 1974	RCT	51例（ロサンジェルス28例、カンザスシティ23例）の痛風患者	コルヒチン1.5mg/日を6ヶ月投与（16+13=29里）。	プラセボ（12+11＝23例）	コルヒチン1.5mgを服用できた20例の発作率2.3回/年、プラセボ18例の発作率6回/年。	CQに合致しない	
Sclesinger N, et al. 2011	RCT	432例の痛風患者。Canakinumabの有用性をコルヒチンを対照に比較	コルヒチン0.5mg	canakinumab6種類の投与法	コルヒチン投与に比べてどの投与法でcanakinumabが有用	CQに合致しない	

◆目次へ戻る◆

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
Borstad, GC et al. 2004	Clinical trial	43名の尿酸結晶の証明された19歳以上の痛風患者（過去3ヶ月にコルヒチン投与を受けた、コルヒチンもしくはアロプリノールに過敏症、妊娠可能な女性、重度の腎不全は除外）	コルヒチン0.6mg経口、1日2回を6ヶ月間投与	なし	コルヒチンは忍容性があった。		単一の治療群を3ヶ月、6ヶ月の時点で評価したもので、実際の投与期間に差は無い。
Krimzadeh, H et al. 2006	RCT	発症後1年以上経過し,尿酸降下療法の適応のある痛風患者229名、全例をアロプリノールで治療。190名が全期間を終了。	コルヒチン1mg/日を投与。投与期間をランダムに3群（3-6ヶ月、6-9ヶ月、9-12ヶ月）に割り付け	なし	3群間で有害事象に差は無かった。		プラセボの対照なし。バイアスリスクとなる可能性がある。
Wortmann, R.L. et al. 2010	3つのRCT	3つのフェブキソスタットの第3相試験（FACT 760名、APEX 1072名,CONFIRMS 2269名）	FACT、APEXではコルヒチン0.6mg/日を8週間 CONFIRMSではコルヒチン0.6mg/日を6ヶ月	なし、FACT、APEXではナプロキセン250mg1日2回を8週間 CONFIRMSではナプロキセン250mg1日2回を6ヶ月間	短期投与群と 長期投与群では全体の有害事象に差は無かった。		Wortmann らのデータをもちいてSRチームが独自に個々の有害事象について検討した所、長期投与群で肝障害の頻度が高かった。
Shekelle, P.G. et al. 2016						CQに合致しない	
Seth, R. et al. 2014						CQに合致しない	

◆目次へ戻る◆

4-4_引用文献リスト_1

【4-4　引用文献リスト】CQ6（QOLが改善する）

採用論文	1.　Borstad, GC et al. 2004	1. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol. 31(12): 2429-2432.
不採用論文	1. Karimzadeh, H et al. 2006. 2. Wortmann, RL et al. 2010.	1. Different duration of Colchitine for preventing recurrence of Gouty arthritis. J. Res. Med.Sci. 11(2): 104-107. 2. Effect fo prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III traials.　Clin Therap. 32(14): 2386-2397.
その他の引用論文		

◆目次へ戻る◆

4-4_引用文献リスト_2

【4-4　引用文献リスト】CQ6（痛風発作が予防される）

採用論文	1.　Borstad, GC et al. 2004	1. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol. 31(12): 2429-2432.
	2. Karimzadeh, H et al. 2006.	2. Different duration of Colchitine for preventing recurrence of Gouty arthritis. J. Res. Med.Sci. 11(2): 104-107.
	3. Wortmann, RL et al. 2010.	3. Effect fo prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III traials.　Clin Therap. 32(14): 2386-2397.
不採用論文	1. Paulus HE, et al.　1974	Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. Arthritis Rheumatism 17(5) 609-614.
	2. Sclesinger N, et al. 2011	Canakinumab reduces the risk of acute gouty artthritis flares during initiation of akkourinol treatment: result of a double-blind, randomized study. Ann Rheum Dis 70:1264-1271.
その他の引用論文		

◆目次へ戻る◆

4-4_引用文献リスト_3

【4-4　引用文献リスト】

採用論文	1.　Borstad, GC et al. 2004 2. Karimzadeh, H et al. 2006. 3. Wortmann, RL et al. 2010.	1. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol. 31(12): 2429-2432. 2. Different duration of Colchitine for preventing recurrence of Gouty arthritis. J. Res. Med.Sci. 11(2): 104-107. 3. Effect fo prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III traials.　Clin Therap. 32(14): 2386-2397.
不採用論文	1. Seth, R et al. 2014. 2. Shekelle, PG et al. 2017.	Preventing attacks of acute gout when introducing urate-lowering therapy: A systematic literature review.　J. Rheumatol 41(suppl 92): 42-47. Management of gout: A systematic review in support of an American College of Physician clinical practice guideline.　Ann. Int. Med. 166: 37-51
その他の引用論文		

◆目次へ戻る◆

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	痛風発作に対するコルヒチンの長期予防投与で有害事象が増加するか
対象	ULT療法中の痛風患者
介入	コルヒチンの長期予防投与
対照	コルヒチンの短期予防投与

＊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		コルヒチンの長期予防投与で有害事象が増加するか																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		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																	
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
Karimzadeh 2006, G-1 vs G-2	RCT	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	63	3	4.8	62	5	8.1	RR	1.694	0.42-6.78
Wortmann 2010	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	993	25	2.5	1897	140	7.7	RR	3.0831	2.03-4.68

コメント(該当するセルに記入)

													用量が日本と異なる(1mg/日)。													両側P値=0.49147 片側P値=0.34977
	3つのRCTのpost hoc解析												用量が日本と異なる(0.6mg/日)。													両側P値=0.00000 片側P値=0.0000

◆目次へ戻る◆

4-6_評価シート観察研究

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	高尿酸血症・痛風治療
対象	痛風
介入	コルヒチン
対照	投与期間による

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"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
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+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		長期投与によって有害事象が増加するか																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	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	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Borstad, GC et al. 2004	コホート研究	0	0	-2	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	43	43				

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究			アウトカム測定記録の記載なし																					コルヒチンは忍容性があったとのみ記載。	単一の治療群を3ヶ月、6ヶ月の時点で評価したものである。

◆目次へ戻る◆

4-7 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	痛風発作が頻発する患者において、コルヒチンカバーを長期間使用することは短期間使用することに比して推奨できるか？
対象	尿酸降下療法中の痛風患者
介入	尿酸降下療法開始時の発作予防のためのコルヒチンの長期予防投与
対照	尿酸降下療法開始時の発作予防のためのコルヒチンの短期予防投与

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

								リスク人数(アウトカム率)											
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)*	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)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
コルヒチンの長期予防投与は短期予防投与と比較して有害事象が増加するか	RCT/2	-1	-1	0	0	0	0	1056	28	2.65	1869	145	7.76	RR	2.93	1.96-4.37	中(B)	7	1つのRCTで3群に分けたうち2群間でのみ比較し、また2つののRCT間で投与期間が異なる。
コルヒチンの長期予防投与は短期予防投与と比較して発作が予防される	RCT/2	-1	0	0	-2	-1		1886	1241	65.8	2330	2223	95.4	RR	1.45	1.40-1.52	弱(C)	7	1つのRCTは、3つのRCTを2群に分けて比較。また、痛風発作予防にNSAIDsも含まれている。
コルヒチンの長期予防投与は短期予防投与と比較してQOLが改善される	RCT/1	-1	0	-2	-2	-1		22		5.08(mean)	21		3.64(mean)	MD	-1.44		非常に弱(D)	5	コルヒチンとプラセボの試験であり、長期間/短期間コルヒチン投与を比較したものではない。QOLをアウトカムとする研究が存在せず、VASで代替。

コメント(該当するセルに記入)

有害事象として2つのRCTに共通して取り上げている肝障害で比較した。	RCTは2つであるが、1つのRCTを3つの比較とした															両側P値=0.00000,片側P値=0.00000		
痛風発作が予防される	RCTは2つであるが、1つは3つのRCTを2群に分けて比較した。																	
QOLが改善する								プラセボ		平均VAS	コルヒチン		平均VAS					

◆目次へ戻る◆

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	CQ-6	痛風発作が頻発する患者において、コルヒチンカバーを長期間使用することは短期間使用することに比して推奨できるか？
P	尿酸降下療法中の痛風患者	
I	尿酸降下療法中の痛風患者にみられる痛風発作の予防のために、コルヒチンの長期投与をあわせて行うことが推奨できるかを有害事象の出現の面から検討する。	
C	コルヒチンの短期予防投与と長期予防投与での有害事象として肝機能障害の出現率(3-6ヶ月と7-9ヶ月、8週間と6ヶ月)を比較する。	
臨床的文脈	尿酸降下療法中の痛風発作の予防	

O1	尿酸降下療法中の痛風発作の予防のための、コルヒチンの長期投与は短期投与と比べて有害事象 (肝機能障害)の頻度が増加するか
非直接性のまとめ	薬剤の投与量、投与期間が2つのRCT間で異なっているが、他の項目に非直接性はない。
バイアスリスクのまとめ	1論文で選択バイアス、実行バイアス、検出バイアスに深刻なリスクあり。
非一貫性その他のまとめ	2つのRCT間で一部アウトカムの詳細な内容が異なっており、有害事象として肝機能障害のみをとりあげた。
コメント	1論文で肝機能障害はコルヒチンの投与期間で差はみられなかったが、バイアスリスクが高く、もう一方の3つのRCTからのPos hoc試験では、短期投与と長期投与を比較すると、長期投与で肝障害の頻度は高くなったが、他の有害事象全般では有害事象に差はみられなかった。

O2	

O3	

◆目次へ戻る◆

4-9 メタアナリシス_1

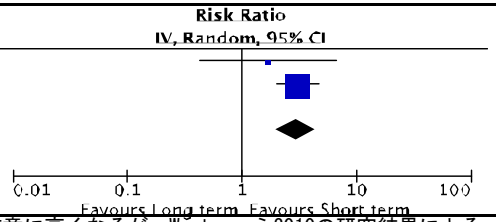
【4-9 メタアナリシス】

CQ	コルヒチンの長期投与によって有害事象（肝機能障害）が増加するか？				
P	尿酸降下療法を受けている痛風患者		I	コルヒチン投与	
C	コルヒチンの短期予防投与と長期予防投与での有害事象（肝機能障害）の頻度		O	有害事象（肝機能障害）が増加する？	
研究デザイン	RCT	文献数	2	コード	Karimzadeh 2006, Wortmann 2010
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan 5.3)		
効果指標	リスク比	統合値	2.93 (1.96-4.37) P<0.00001		

Forest plot

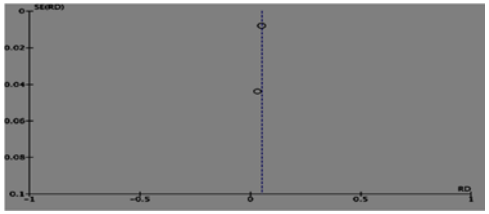
Study or Subgroup	Long term Events	Long term Total	Short term Events	Short term Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Karimzadeh	5	62	3	63	8.3%	1.69 [0.42, 6.78]	2006
Wortmann	140	1807	25	993	91.7%	3.08 [2.03, 4.68]	2010
Total (95% CI)		**1869**		**1056**	**100.0%**	**2.93 [1.96, 4.37]**	
Total events	145		28				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.65, df = 1 (P = 0.42); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.26 (P < 0.00001)



コメント： コルヒチンの長期予防投与で有害事象としての肝機能異常のリスクが有意に高くなるが、Wortmannら2010の研究結果によると、有害事象全般のリスクは短期投与（８週間）と長期投与（6ヶ月）で有意差は認められていない。

Funnel plot



コメント： 報告バイアスを示唆する分布は認められない。

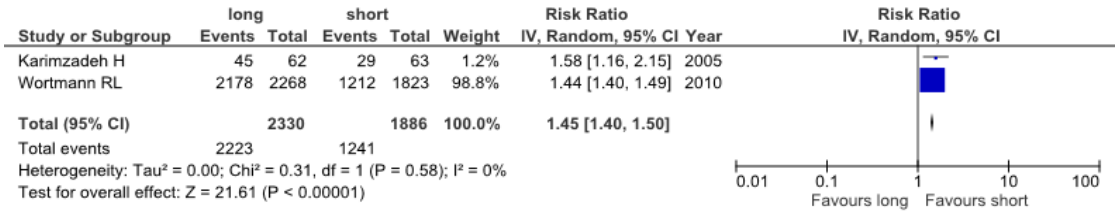
その他の解析		施行せず。	コメント： 有意水準に達する。
メタリグレッション			
感度分析			

◆目次へ戻る◆

【4-9 メタアナリシス】

CQ	痛風発作が頻発する患者に長期間コルヒチンカバーを行うことは短期間コルヒチンカバーを行うよりも推奨されるか？				
P	痛風患者		I	長期間コルヒチンカバー	
C	短期間コルヒチンカバー		O	痛風発作が予防される	
研究デザイン	RCT	文献数	2	コード	
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)		
効果指標	リスク比	統合値	1.45 (1.40 - 1.50) P= 0.00001		

Forest plot

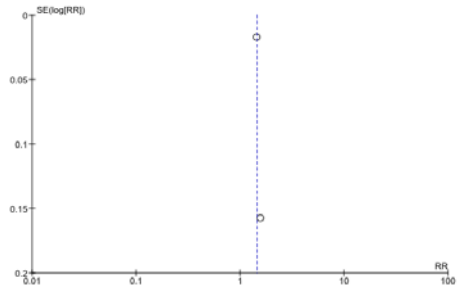


Study or Subgroup	long Events	long Total	short Events	short Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Karimzadeh H	45	62	29	63	1.2%	1.58 [1.16, 2.15]	2005
Wortmann RL	2178	2268	1212	1823	98.8%	1.44 [1.40, 1.49]	2010
Total (95% CI)		**2330**		**1886**	**100.0%**	**1.45 [1.40, 1.50]**	
Total events	2223		1241				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.31, df = 1 (P = 0.58); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 21.61 (P < 0.00001)

コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析	施行せず	コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

◆目次へ戻る◆

【4-10　SR レポートのまとめ】

CQ-6 コルヒチンの短期投与と長期投与-痛風発作が予防される？

痛風関節炎、いわゆる痛風発作は尿酸降下薬の投与開始時など、血清尿酸値の急激な変動時にみられやすい。ことに欧米では尿酸降下薬の1錠当たりの含有量が我が国と異なり多いため（フェブキソスタット40～60mg：10mg）、治療開始時に痛風発作が誘発される可能性が高い。多くの研究者によって尿酸降下薬開始時にはNSAIDs やコルヒチンの予防投与（コルヒチンカバー）が勧められてきたが、痛風関節炎の予防のためのコルヒチンの投与期間については明確な基準はなく、長期予防投与と短期予防投与の有効性について比較・検討した研究は少ない。

Karimzadeh らの研究においてコルヒチン1mg/日3～6か月投与を短期投与群として7～9か月投与を長期投与群として比較すると、短期投与群では63例中34例（54%）に痛風発作が起こっていたが、長期投与群では62例中17例（27.4%）と痛風発作の頻度は半減し、さらに10～12か月投与においても痛風発作頻度は7～9か月と同等であったことから、コストベネフィットも考慮してコルヒチンの予防投与は7～9か月が望ましいとしている(1)。

事後解析のデータではあるが、Wortmann らは3つの PhaseⅢのトライアル（FACT、APEX、CONFIRMS）でコルヒチンと NSAIDs の予防投与の有効性を比較・検討している(2)。FACT と APEX はコルヒチン0.6mg を1日2回あるいはナプロキセン250mg を1日2回で8週間投与、CONFIRMS では同薬を6か月投与しているため、スコープ担当者と SR チームが相談の上、前者を短期投与群、後者を長期投与群として FACT と APEX では予防投与中止直後の8～12週、CONFIRMS では予防投与中止直後の24～28週における痛風発作の頻度を比較することとした。Wortmann らは血清尿酸値6.0mg/dl 未満達成者と未達成者別に痛風発作頻度を検討しているが、それぞれのトライアルにおける達成率を原文に記載されている FACT45.3%(3)、APEX42.7%(4)、CONFIRMS45.4%（5）として痛風発作人数を算出した。FACT と APEX の短期投与群では1823例中611例（33.5%）に痛風発作が起こっているのに対して CONFIRMS の長期投与群では2268例中痛風発作は90例（4%）に過ぎず、コルヒチンの予防投与は8週では短すぎ6か月が望ましいと考えられる。この検討では予防投与がコルヒチンだけでなくナプロキセン投与が含まれていることから厳密にはコルヒチンカバーと言い切れないところが問題ではある。また、それぞれのトライアルにおけるフェブキソスタット投与量が FACT では80mg、120mg、APEX では80mg、120mg、240mg と CONFIRMS の40mg、80mg に比較して投与量が多いこともバイアスとなる可能性がある。

この2つの検討とは別に慢性痛風患者を対象として血清尿酸値6.5mg/dl 未満を目標にしたアロプリノール治療に際して、コルヒチン0.6mg を1日2回投与する群とプラセボ投与群で6か月間の痛風発作頻度を比較した Borstad らの研究がある(6)。プラセボ群22例では痛風発作が6か月間で65回起こったのに対してコルヒチン投与群21例では12回に過ぎず、これを0～3か月と3～6か月に分けて検討するとコルヒチン投与群の痛風発作はアロプリノール漸増時期の0～3か月に全て起こっており、治療目標値達成後の3～6か月では皆無であった。尿酸の治療目標値達成後3か月はコルヒチンの予防投与は必要で治療開始時からでは6か月投与が望ましいとしている。この研究はコルヒチンの予防投与の有効性を検討する無作為化対照比較試験ではあるが、同

ーの対象で短期投与と長期投与を比較しており、Karimzadeh らや Wortmann らの検討とは同一に比較できないため、メタ解析からは除外したが、コルヒチンカバーの期間を考える上で貴重な論文と考え追記した。

参考文献

(1) Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, et al. Different duration of colchicines for preventing recurrence of gouty arthritis. J Res Med Sci 2006; 11(2): 104-107.
(2) Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, et al. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. Clin Ther 2010; 32(14): 2386-2397.
(3) Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005; 353:2450-2461.
(4) Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: s 28-week, PhasesⅢ, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008;59:1540-1548.
(5) Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial.Arthritis Res Ther. 2010;12:R63.
(6) Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol 2004; 31(12): 2429-2432.

CQ-6 コルヒチンの短期投与と長期投与-QOL が改善する？

痛風関節炎、いわゆる痛風発作は尿酸降下薬の投与開始時など、血清尿酸値の急激な変動時にみられやすい。ことに欧米では尿酸降下薬の1錠当たりの含有量が我が国と異なり多いため（フェブキソスタット40～80mg：10mg）、治療開始時に痛風発作が誘発される可能性が高い。多くの研究者によって尿酸降下薬開始時には NSAID やコルヒチンの予防投与（コルヒチンカバー）が勧められてきたが、コルヒチンの投与期間については明確な基準はなく、長期予防投与と短期予防投与の有効性について比較・検討した研究は少ない。ことに、QOL に言及した前向きな二重盲検対称比較試験は皆無であった。コルヒチンカバーを行うことで痛風発作の重症度を（ビジュアル・アナログ・スケール： VAS ）で比較した Borstad らの研究(1)を QOL の代替としようと考えたが、尿酸降下療法開始6か月間で VAS はコルヒチン投与群が3.64でプラセボ対照群の5.08より軽度であったとの結果が報告されているのみであり、投与期間の是非を判定することはできなかった。この論文はアロプリノールを100mg から漸増するわが国と同様の方法で尿酸降下療法が行われているが、試験前1年間の発作回数が2.09～2.48と比較的多い慢性痛風患者を対象としているからか、アロプリノールを最小量の100mg で治療を開始してもプラセボ群では0～3か月にコルヒチン投与群と比較すると5倍強発作が起こっている。年間2回以上の痛風発作を起こすような慢性痛風患者では最小量の尿酸降下薬で治療を開始する場合にもコルヒチンカバーは有用と考えられる。

参考文献

(1) Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol 2004; 31(12): 2429-2432.

CQ-6 コルヒチンの短期投与と長期投与 – 有害事象が増加する？

痛風関節炎、いわゆる痛風発作は尿酸降下薬の投与開始時など、血清尿酸値の急激な変動時にみられやすい。そのため、多くの研究者によって尿酸降下薬の投与開始時にはNSAID、コルヒチン、ステロイドの併用が奨められてきた。

痛風関節炎の予防のためのコルヒチンの投与期間については明らかに定義されていないが、最後の痛風発作が起こってから、3ヶ月[1]、6ヶ月[2]、1年以上 [3, 4]などという報告がみられる。しかしながらコルヒチンの長期予防投与と短期予防投与の有効性（発作回数が減少する、QOL が改善する）について比較・検討した研究は少なく、さらに有害事象の多寡について統計学的に比較検討した研究にいたってはほとんどみられない。

Borstad GC, et al による前向き二重盲検プラセボ対照試験[5]では、コルヒチン、0.6mg ×1～2回の投与は忍容性があると記載されているが、0～3ヶ月の短期予防投与群と3～6ヶ月の長期予防投与群の間での有害事象の差については言及していない。

Karimzadeh らの研究によると、正常値の2倍以下の肝酵素（GOT, GPT)の上昇は、コルヒチン3～6ヶ月投与群で63名中3名（4.8%)、7～9ヶ月投与群で62名中5名（8.1%)、10～12ヶ月投与群で65名中6名（9.2%)にみられたが、いずれも一過性で、コルヒチン継続にても正常化し、3群間で有意差はみられなかった (p=0.2) [6]。この研究の問題点としては、プラセボグループが設定されていないこと、バイアスの危険性が高いことが挙げられる。

事後解析のデータではあるが、3つの Phase III のトライアル（FACT、APEX、CONFIRM)でコルヒチンと NSAID による有害事象についての比較・検討がみられる[7]。FACT、APEX におけるコルヒチンの8週間投与（短期予防投与)による有害事象は993名中547名（55.1%)にみられ、一方、CONFIRM でのコルヒチンの6ヶ月投与（長期予防投与)による有害事象は1807名中996名（55.1%)と、有害事象全般に変化はみられなかった。しかし、個々の有害事象で最も多かったのは上気道感染で、コルヒチン短期投与群（FACT、APEX)で993名中90名（9.1%)、コルヒチン長期投与群（CONFIRM)で1807名中93名（5.1%)であった。スコープ担当者と SR チームが独自に行った個々の有害事象についての差についての検討（オリジナル論文ではコルヒチンとナプロキセンの有害事象の頻度を、それぞれ短期投与群と長期投与群で行っている)では、表に示すように長期投与群で肝機能障害の頻度が高くなっているが、下痢、関節関連症状、頭痛、嘔気・嘔吐などの頻度は、むしろ短期投与群で有意に高かった。

以上の研究成績から、コルヒチンの短期投与でも長期投与でも有害事象全般に有意な差はみられない可能性がある。ただ肝機能障害の頻度については Karimzadeh H, et al の研究ではバイアスリスクが大きいものの、短期投与と比べて長期投与で1.69倍、また Wortmann RL, et al の研究から得られたデータでは3.08倍との結果であり、これら2つの RCT によるメタ解析では、コルヒチン長期投与による肝機能障害の頻度は短期投与と比較して有意に高値である（RR=2.93信頼区間 1.96-468)が、funnel plot を行うには RCT 数があまりにも少なく、また肝機能障害以外の有害事象についても、今後の RCT の蓄積による結果を待たなければならない。

	短期投与群（8週間）	長期投与群（6ヶ月）	
	FACT, APEX (n= 993)	CONFIRM (n=1807)	P 値
副作用全般	547 (55.1%)	996 (55.1%)	NS

上気道感染	90 (9.1%)	150 (5.1%)	NS
下痢	83 (8.4%)	93 (5.1%)	0.000
筋・関節・結合織症状	57 (5.7%)	94 (5.2%)	NS
関節関連症状	52 (5.2%)	66 (3.7%)	<0.05
頭痛	49 (4.9%)	51 (2.8%)	<0.005
肝機能障害	25 (2.5%)	140 (7.7%)	0.000
胃腸症状・腹痛	20 (2.0%)	21(1.2%)	NS
嘔気・嘔吐	35 (3.5%)	40 (2.2%)	<0.05

FACT: Febuxostat Versus Allopurinol Control Trial in Subjects With Gout

APEX: Allopurinol- and Placebo – Controlled, Efficacy Study of Febuxostat

CONFIRM: A Phase 3, Rondomized, Multicenter, Double-Blind, Allopurinol – Controlled Study Assesing the Efficacy and Safety of Oral Febuxostat in Subjects With Gout

参考文献

1. Reginato AJ. Gout and other crystal arthropaties. in: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Edition. New York, McGraw Hill co. 2005: 2046-2050.

2. Wortmann RL, Kelley WN. Crystal associated synovitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth Edition. Philadelphia. WB Saunders Company 2001: 1339-1347.

3. Terkeltaub RA. Gout. New Engl J Med 2003; 349(17): 1647-1655.

4. Fam AG. Should patients with interval gout be treated with urate lowering drugs? J Rheumatol 1995; 22(9): 1621-1623.

5. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol 2004; 31(12): 2429-2432.

6. Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, et al. Different duration of colchicines for preventing recurrence of gouty arthritis. J Res Med Sci 2006; 11(2): 104-107.

7. Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, et al. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. Clin Ther 2010; 32(14): 2386-2397.

◆目次へ戻る◆

キーワードと文献

GOUT-GL-CQ06 :【急性痛風】⑥

CQ:痛風発作が頻発する患者において、コルヒチンカバーを長期間使用することは短期間使用することに比して推奨できるか？

① クリニカルクエスチョンの検索に重要なキーワードの英語並びに日本語

コルヒチン(colchicine)、副作用（adverse effect)、生活の質（QOL)、尿酸降下薬治療（urate lowering therapy)、痛風発作予防（prophylaxis for gout flare）

② 代表的な既知文献リスト

1) Borstad GC et al, Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol 31:2429-2432, 2004.

2) Paulus HE et al, Prophylactic therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. Arthritis Rheum 17: 609-614,1974.

3) Feng X et al, Prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: a retrospective research. Int J Clin Exp Med 8: 21460-21465, 2016.

4) Schlesinger N et al. Gout prophylaxis evaluated according to the 2012 American College Rheumatology guidelines; Analysis for the CORRONA gout registry. J Rheumatol 43: 924-930, 2016.

5) Wilson L and Saseen JJ. Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention. Pharmacotherapy 36(8): 906-22, 2016.

◆目次へ戻る◆

推奨文草案

[推奨文草案]

1. CQ-6

高尿酸血症治療中の痛風発作の予防のためのコルヒチンの長期投与は短期投与に比して推奨できるか？

2. 推奨草案

コルヒチンの長期投与は短期投与に比して、発作回数を有意に軽減するが、QOLの改善については明らかではなく、一方、有害事象としての肝機能障害の頻度も高くなるため、肝機能など有害事象に留意して投与することを提案する。

3. 本CQに対する推奨の作成に当たっては、発作回数を減少させる、QOLの改善、有害事象としての肝機能障害の頻度を重要視した。

CQに対して提示されたアウトカムの中で、この推奨の作成に当たっては、痛風発作回数の減少、有害事象の回避を重要視した。

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

A(強)　B（中）　〇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)

推奨の強さの決定に影響する要因	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。	痛風発作の予防のためのコルヒチンの長期投与と短期投与を比較したエビデンスはわずかしか収集されなかった。そのため、さらに多くのRCTによるエビデンスの集積が必要である。
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。	3つのRCTをまとめたpost hoc解析とバイアスリスクの高いRCTによると、益（痛風発作回数の軽減）はコルヒチンの長期投与で有意にみられた。一方、有害事象全般では、コルヒチンの長期投与と短期投与で有意な差は認められなかったが、肝機能障害に関しては、コルヒチンの長期投与で有意に高頻度となった。しかしながら、本CQに関するRCT数があまりにも少なかったため、益や害の大きさの判断は不十分である。

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)

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

コルヒチンの薬剤費は3か月で930円、6か月では1860円となり、6か月投与しても大きな経済多的負担にはならない。

明らかに判定が当てはまる場合「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◆