

第5章 付録⑤ CQ21～25

CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か

CQ22 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か

CQ23 TNF 阻害薬, IL-6 阻害薬, IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか

CQ24 ASD の第一選択薬はなにか

CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か

資料作成：自己免疫疾患に関する調査研究班

本資料を無断で、複製、転用等する事を禁じます。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 株式会社 診断と治療社 へご連絡下さい。

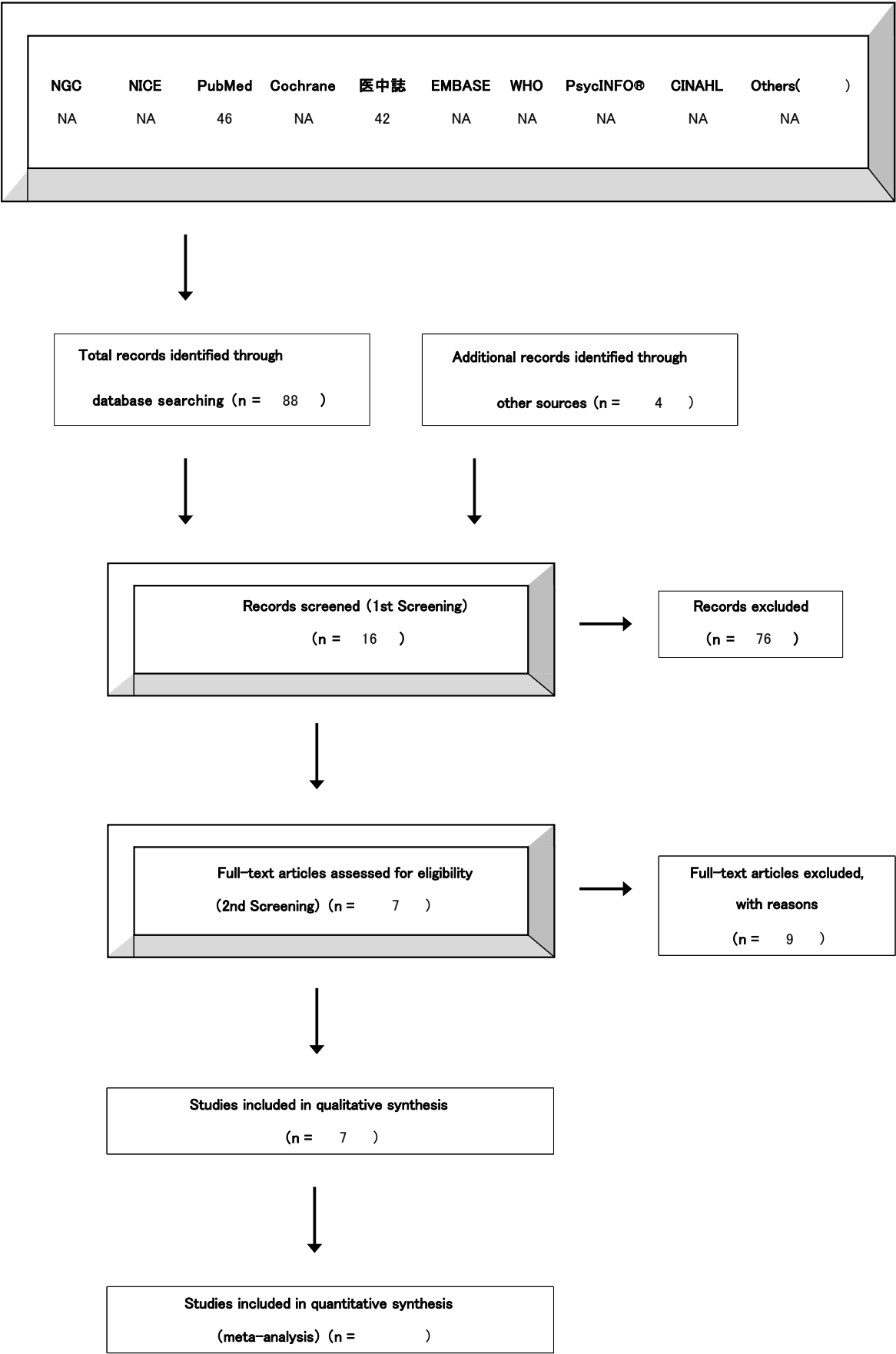
ASD CQ21

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か	
CQ	21	
データベース	PubMed	
日付	2015/07/30	
検索者	諏訪部, 舟久保	
#	検索式	文献数
#1	Search Still's Disease, Adult-Onset[MH]	997
#2	Search ("Interleukin-6 inhibitor" or "anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody" or Tocilizumab or Interleukin-6[MH])	47,809
#3	Search ("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang])	6,380,820
#4	Search (#1 AND #2 AND #3)	46

タイトル	IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か	
CQ	21	
データベース	医中誌	
日付	2015/07/30	
検索者	諏訪部, 舟久保	
#	検索式	文献数
#1	(Still 病=成人/TH or 成人スティル病/AL)	1,681
#2	(Interleukin-6/TH) and (SH=拮抗物質・阻害物質)	299
#3	(Tocilizumab/TH or トシリズマブ/AL)	2,856
#4	IL-6/AL and (阻害/AL or 拮抗/AL)	966
#5	#1 and (#2 or #3 or #4)	102
#6	(#5) and (PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2000/01/01:2015/05/31)	42

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【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
Ortiz-Sanjuán F. Arthritis Rheum, 2014	Multicenter retrospective open-label study	34 ASD who had experienced an inadequate response to corticosteroids and at least 1 standard synthetic immunosuppressive drugs and in some cases other biologic agents.	Tocilizumab (4–8mg/kg every 2 weeks or every 4 weeks)	None	Efficacy (Clinical manifestations, Laboratory parameters, dose of corticosteroids)		ステロイドと少なくとも1種類のcDMARDsに抵抗性の活動性ASDにTCZ8mg/kgを4週毎投与(22例)または2週毎投与(10例)で治療。半分の患者はTNF阻害薬またはアナキニラで治療された既往あり。急性期反応と全身症状は最初の1ヵ月で改善したが、関節症状の頻度は若干減少(97→68%)した程度。1年後に関節症状の頻度は32%に減少した。皮膚症状、発熱、リンパ節腫脹、急性期反応の改善は1年間継続した。ステロイド減量効果あり(14→2.5mg)。2例は重篤な感染症で投与中止。19ヵ月間(中央値)の経過観察で感染症が最も多い有害事象だったが、重症感染症でTCZを中止したのは2例のみだった。1例は腎盂腎炎、急性腸炎で、もう1例は細菌性脊椎炎で腸腰筋膿瘍があった。両者とも抗生剤治療で改善。他の感染症例は、肺炎1例、上気道感染3例、歯科感染1例、尿路感染1例、EBウイルス感染1例。
Nishina N. Mod Rheumatol, 2015	Retrospective, single center study	10 ASD	Tocilizumab (8mg/kg every 2–4 weeks)	30 ASD without Tocilizumab	relapse (a worsening in disease activity, which required an increase of at least 50% in the glucocorticoid dose or a restart of glucocorticoids)		治療抵抗性のASD10例に8mg/kgTCZを2–4週間隔で投与。6ヵ月後にCRPは著明に低下(6.3→0.01)。TCZ治療前は10例で11回の再燃が観察されていたが、TCZ治療後は1回も再燃がなかった。治療開始12ヵ月後の非再燃率はTCZ治療群で100%と、初期治療群(高用量ステロイド、ステロイドパルス、ETN、Anakinra)の67%と比べて高かった。TCZ治療開始の6ヵ月後にPSL中央値20→11mgに減量できた。有害事象は、4で合計9回入院。入院理由は感染症1件、歯科手術4件(2例)、悪性腫瘍2件(1例)、その他2件(2例)。感染は細菌性蜂巣炎で抗生剤治療で改善した。血球貪食症候群はなし。有害事象によりTCZ治療を中止された症例なし。
Cipriani P. Clin Rheumatol, 2014	Case series	11 ASD	Tocilizumab (8mg/kg every 4 weeks)	None	Efficacy (DAS28 and EULAR improvement criteria, laboratory parameters) and safety of 12 months therapy		DAS28は5.62→1.62(12ヵ月後)に減少、EULAR寛解は81.8%で達成。疼痛関節、腫脹関節数も減少し、発熱も改善。PSL投与量は漸減可能で、PSL50mg(TCZ治療前中央値)→12.5mg(3ヵ月目)→6.25mg(6ヵ月目)→0mg(12ヵ月目)と減量した。重篤な有害事象なし。上気道感染1例、注射部位反応2例。18ヵ月目にBio治療を中止しても、MTX投与のみで11例中8例(72.7%)は臨床的寛解を維持。3例は再燃、ステロイド増量が必要だった。

de Boysson H. Clin Rheumatol, 2013	Systemic literature review	35 ASD (33 例は MTX な, TNF 阻害薬、ア ナキンラなど他 の免疫抑制薬に 抵抗性)	Tocilizumab (13 例:4mg/kg 4 週 毎, 22 例8mg/kg 4 週毎)	None	Efficacy		関節症状のある 35 例中 30 例 (86%)で関節炎はすぐに改善し た。全身症状のある 28 例中 27 例(96%)で改善。』28 例 (80%)でステロイド減量し、その うち 7 例で中止できた。観察 期間(中央値 8 カ月)で 4 例が 再燃し、2 例は TCZ による再 治療が有効だった。有害事象 として 2 例でサイトメガロウイル ス再活性化、MAS を認めた。
Suematsu R. Mod Rheumatol, 2012	Retrospectiv e study	11 Japanese ASD	Tocilizumab	None	Efficacy, Safety		10 例は治療反応性良好で 2 例 でステロイドを中止できた。1 例 は TCZ18 カ月治療後、8 年を 超えて薬剤フリー寛解が得られ た。CRP は 7.1 週間以内、フェ リチンは 5.8 週間以内に正常化 した。有害事象は尿路感染症 1 例、肝障害 1 例、口内炎 1 例。 TCZ 投与群は ETN、IFX 投与群 より継続率が高かった。最終受 診時(Followup 期 間 0.2-15.4 年)の継続率は IFX11.1% (1/9), ETN 25%(1/4), TCZ 90.9%(10/11)だった。
Murakami M. Curr Opin Rheumatol, 2011	Review					✓	Review
Sabnis GR. Semin Arthritis Rheum, 2011	Review					✓	Review
Elkayam O. J Rheumatol 2014	Retrospectiv e study	15 patients with ASD in Israeli	Tocilizumab	None	Efficacy	✓	15 例中 10 例は TNF 阻害薬 からのスイッチ例
Al- Homood. Rheumatol ogy, 2014	Review	ASD				✓	Review
Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008	Review					✓	Review
Iwamoto M Arthritis Rheum, 2002	Case report	1 patient with ASD	Tocilizumab	None		✓	case report
Asanuma YF. Mod Rheumatol, 2015	Retrospectiv e study	21 patients with ASD	Tocilizumab	None		✓	有効性比較をしていない
Ding C. Rev Recent Clin Trials, 2006	Review	RA	Tocilizumab	None	Efficacy	✓	Review
Gerfaud- Valentin M. Autoimmun Rev, 2014	Review					✓	Review

Bannai E. Mod Rheumatol, 2016	Retrospective case series	7 ASD	Tocilizumab 8 mg /kg biweekly or monthly	None	Efficacy	治療抵抗性の ASD7 例に TCZ 投与し 2-51 カ月 (中央値 27 カ月) 観察。全員で good response で、CRP、フェリチンが正常化した。6 例でステロイド減量、1 例で中止できた。有害事象は 2 例で報告あり。1 例で MAS、サイトメガロウイルス感染、CD 敗血症、もう 1 例でサイトメガロウイルス感染症と MAS と認めた。
Puéchal X. Arthritis care Res (Hoboken), 2011	Prospective, off-label observational	14 ASD (persistent active arthritis and/or systemic involvement resistant to therapies, including corticosteroids, methotrexate, anakinra, and anti-TNF α drugs)	Tocilizumab (5mg/kg monthly or 8mg/kg every 2 weeks or every 4 weeks)	None	Efficacy (DAS28 and EULAR response, systemic symptoms, and dose of corticosteroids) and safety	治療抵抗性で慢性関節炎がある ASD14 例に TCZ 投与。11 例で 6 カ月間投与終了。1 例は壊死性皮膚血管炎で中止、1 例は TNZ 投与時の胸痛で中止、1 例は全身症状悪化で中止された。3 カ月目に 64% (9/14) で Good EULAR response が観察され、6 カ月目に DAS28 は 5.61→2.91 に低下し、57%(8/14) で EULAR 寛解が達成された。全身症状は 86% (6/7) の患者で改善。56% の患者でステロイドを減量できた。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Nishina N. Mod Rheumatol, 25:401-404, 2015	The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study.
	Ortiz-Sanjuán F. Arthritis Rheum 66:1659-1665, 2014	Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients.
	Bannai E. Mod Rheumatol 26:297-301, 2016	Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease.
	Cipriani P. Clin Rheumatol 33:49-55, 2014	Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series.
	de Boysson H. Clin Rheumatol 32:141-147, 2013	Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence.
	Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-719, 2012	Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan.
	Puéchal X. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:155-159, 2011	Tocilizumab in refractory adult Still's disease.
不採用論文	Murakami M. Curr Opin Rheumatol 23:273-277, 2011	The value of blocking IL-6 outside of rheumatoid arthritis: current perspective.
	Sabnis GR. Semin Arthritis Rheum 40:365-268, 2011	Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease with aseptic meningitis—efficacy of interleukin-6 blockade and review of the literature.
	Elkayam O. J Rheumatol 41:244-247, 2014	Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience.
	Al-Homood. Rheumatology (Oxford) 53:32-38, 2014	Biologic treatments for adult-onset Still's disease.
	Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol 22:773-792, 2008	Adult-onset Still disease.

	Iwamoto M. Arthritis Rheum 46:3388-3389, 2002	Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease.
	Asanuma YF. Mod Rheumatol 25:393-400, 2015	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.
	Ding C. Rev Recent Clin Trials 1:193-200, 2006	Anti-interleukin-6 receptor antibody treatment in inflammatory autoimmune diseases.
	Gerfaud-Valentin M. Autoimmun Rev 13:708-722, 2014	Adult-onset Still's disease.
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有効か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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
まともは“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
まともは“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		症状の改善																								
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
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 分 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 分 母	対 照 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
Ortiz– Sanjuan F, 2014	症例集積	-2	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Nishina N, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Cipriani P, 2014	症例集積	-1	0	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
deBoysson H, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	35	NA	NA	NA	NA	NA
Suematsu R, 2012	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
Bannai E, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Puéchal X, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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
まともは“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
まともは“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		病態の改善																								
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
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 分 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
Ortiz- Sanjuan F, 2014	症例集積	-2	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Nishina N, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Cipriani P, 2014	症例集積	-1	0	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
deBoysson H. 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	35	NA	NA	NA	NA	NA
Suematsu R. 2012	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
Bannai E, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Puéchal X, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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		再発抑制																								
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
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 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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間
Nishina N, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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
まともは“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
まともは“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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
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 分 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
Ortiz-Sanjuan F, 2014	症例集積	-2	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Nishina N, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Cipriani P, 2014	症例集積	-1	0	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
de Boysson H, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	35	NA	NA	NA	NA	NA
Suematsu R, 2012	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
Bannai E, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Puéchal X, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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
まともは“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
まともは“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		感染症の増加																								
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
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 ー ア ッ プ	不 分 交 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 分 母	対 照 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
Ortiz– Sanjuan F, 2014	症例集積	-2	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Nishina N, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Cipriani P, 2014	症例集積	-1	0	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
de Boysson H, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	35	NA	NA	NA	NA	NA
Suematsu R, 2012	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
Bannai E, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Puéchal X, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有効か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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
まともは“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
まともは“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		マクロファージ活性化症候群の誘発																								
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
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 分 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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間
Ortiz-Sanjuan F, 2014	症例集積	-2	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Nishina N, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Cipriani P, 2014	症例集積	-1	0	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
deBoysson H, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	35	NA	NA	NA	NA	NA
Suematsu R, 2012	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
Bannai E, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Puéchal X, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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
まともは“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
まともは“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		薬剤アレルギー																								
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 現 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	十 分 な 交 絡 調 整	そ の 他 の バイ アス	ま と め	上昇要因**				非直接性*				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	
									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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子				(%)
Ortiz– Sanjuan F, 2014	症例集積	-2	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Nishina N, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Cipriani P, 2014	症例集積	-1	0	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
de Boysson H, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	35	NA	NA	NA	NA	NA
Suematsu R, 2012	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
Bannai E, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Puéchal X, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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		薬剤の継続使用(継続率)																								
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
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 交 絡 調 整	そ の 他 の バイ アス	ま と め	量 反 応 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 母	対 照 群 子	(%)	介 入 群 母	介 入 群 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間
Suematsu R, 2012	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有効か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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
まともは“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
まともは“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		医療費負担の増加																								
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
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 分 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
Ortiz- Sanjuan F, 2014	症例集積	-2	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Nishina N, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Cipriani P, 2014	症例集積	-1	0	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
de Boysson H, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	35	NA	NA	NA	NA	NA
Suematsu R, 2012	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
Bannai E, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Puéchal X, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-6阻害薬併用もしくは単独投与
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

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)”, “とても弱い(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 母	対 照 群 子	(%)	介 入 群 母	介 入 群 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 値	信頼区間	エビデ ンスの強さ **	重要性 ***	コメント	
症状の改善	症例集 積7	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	IL-6阻害薬による症状改善をプラセボと比較した研究結果はないが、有効である可能性が高い	
病態の改善	症例集 積7	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	IL-6阻害薬による病態改善をプラセボと比較した研究結果はないが、有効である可能性が高い	
再発抑制	症例集 積2	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	IL-6阻害薬による再発抑制効果をプラセボと比較した研究結果はないが、再発率が低下させる可能性がある。	
副腎皮質ステロイドの減量	症例集 積7	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	IL-6阻害薬によるステロイド減量効果をプラセボと比較した研究結果はないが、有効である可能性が高い	

感染症の増加	症例集積7	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	4	IL-6阻害薬治療による感染症増加をプラセボと比較した研究結果はないが、感染症の増加を示唆する報告はなかった。
マクロファージ活性化症候群の誘発	症例集積7	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	6	IL-6阻害薬治療中のMAS発症をプラセボと比較した研究結果はないが、IL-6阻害薬治療はMASを誘発する可能性は低い。
薬剤アレルギー	症例集積7	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	3	IL-6阻害薬治療と薬剤アレルギーについての報告なし
薬剤の継続使用(継続率)	症例集積1	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	2	1つの症例集積研究でIL-6阻害薬治療群はTNF阻害薬治療群と比較して継続率が高かった
医療費負担の増加	症例集積7	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	5	医療費負担増加について検討した報告なし

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	21	IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
P	ASD の発熱, 関節症状, 全身炎症, 臓器障害, マクロファージ活性化症候群	
I	IL-6 阻害薬併用もしくは単独投与	
C	副腎皮質ステロイドの単独治療	
臨床的文脈		ASD の治療(生物学的製剤)
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は中等度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は中等度	
コメント	7 つの症例集積研究で IL-6 阻害薬による ASD の症状改善効果が示されたが, プラセボと比較した研究結果はない。	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は中等度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は中等度	
コメント	7 つの症例集積研究で IL-6 阻害薬による ASD の病態改善効果が示されたが, プラセボと比較した研究結果はない。	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は中等度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は中等度	
コメント	1 つの症例集積研究で IL-6 阻害薬治療開始前と比較して, 治療後に再発率が低下していた。	
O4	副腎皮質ステロイドの減量	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は中等度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は中等度	
コメント	7 つの症例集積研究で IL-6 阻害薬治療による副腎皮質ステロイドの減量効果が示されたが, プラセボと比較した研究結果はない。	
O5	感染症の増加	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度	
コメント	7 つの症例集積研究で IL-6 阻害薬治療で感染症の有害事象報告があった。プラセボと比較した研究結果はないものの, 感染症の増加を示唆する報告はなかった。	
O6	マクロファージ活性化症候群の誘発	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度	

コメント	7つの症例集積研究からASD122例でIL-6阻害薬治療中のMAS発症は4例のみであり、プラセボと比較した研究結果はないものの、IL-6阻害薬とMAS誘発の関連を示唆するものではなかった。
O7	薬剤アレルギー
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は中等度
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は中等度
コメント	7つの症例集積研究でIL-6阻害薬による薬剤アレルギーについての報告はなかった。
O8	薬剤の継続使用(継続率)
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度
コメント	1つの症例集積研究で継続率について検討されていた。TCZ投与群(90.9%)はETN投与群(25%)およびIFX投与群(11.1%)と比べて最終受診時の継続率が高かった(follow-up期間:0.2-15.4年)。
O9	医療費負担の増加
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度
コメント	7つの症例集積研究でIL-6阻害薬による医療費負担の増加について検討していないため、不明である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

<p>7本の症例集積研究[採用論文1-7]を対象にSRを実施した。プラセボと比較した研究結果はないが、IL-6阻害薬によるASDの症状、病態の改善および副腎皮質ステロイドの減量に有効であることが示唆された(エビデンスレベルの強さ:C)[採用論文1-7]。1本の症例集積研究でIL-6阻害薬治療開始前と比較して、治療後に再発率が低下しており、再発抑制効果が認められた[採用論文1]。</p> <p>IL-6阻害薬による感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギーについてプラセボと比較して研究結果はないが、因果関係を示した報告はなかった。</p> <p>1つの症例集積研究で継続率について検討されていた。トシリズマブ投与群(90.9%)はエタネルセプト投与群(25%)およびインフリキシマブ投与群(11.1%)と比べて最終受診時の継続率が高かった(follow-up期間:0.2-15.4年)[採用論文6]。医療費負担増加について検討した報告はなかった。</p> <p>以上より、IL-6阻害薬はASDの症状、病態の改善効果、副腎皮質ステロイド減量効果、ASDの再発抑制効果があることが示唆された。</p>

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Nishina N. Mod Rheumatol 25:401-404, 2015 [1]	The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study.
	Ortiz-Sanjuán F. Arthritis Rheumatol 66:1659-1665, 2014 [2]	Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients.
	Bannai E. Mod Rheumatol 26:297-301, 2016 [3]	Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease.
	Cipriani P. Clin Rheumatol 33:49-55, 2014 [4]	Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series.
	de Boysson H. Clin Rheumatol 32:141-147, 2013 [5]	Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence.
	Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-719, 2012 [6]	Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan.
	Puéchal X. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:155-159, 2011 [7]	Tocilizumab in refractory adult Still's disease.

ASD CQ22

【4-1 データベース検索結果】

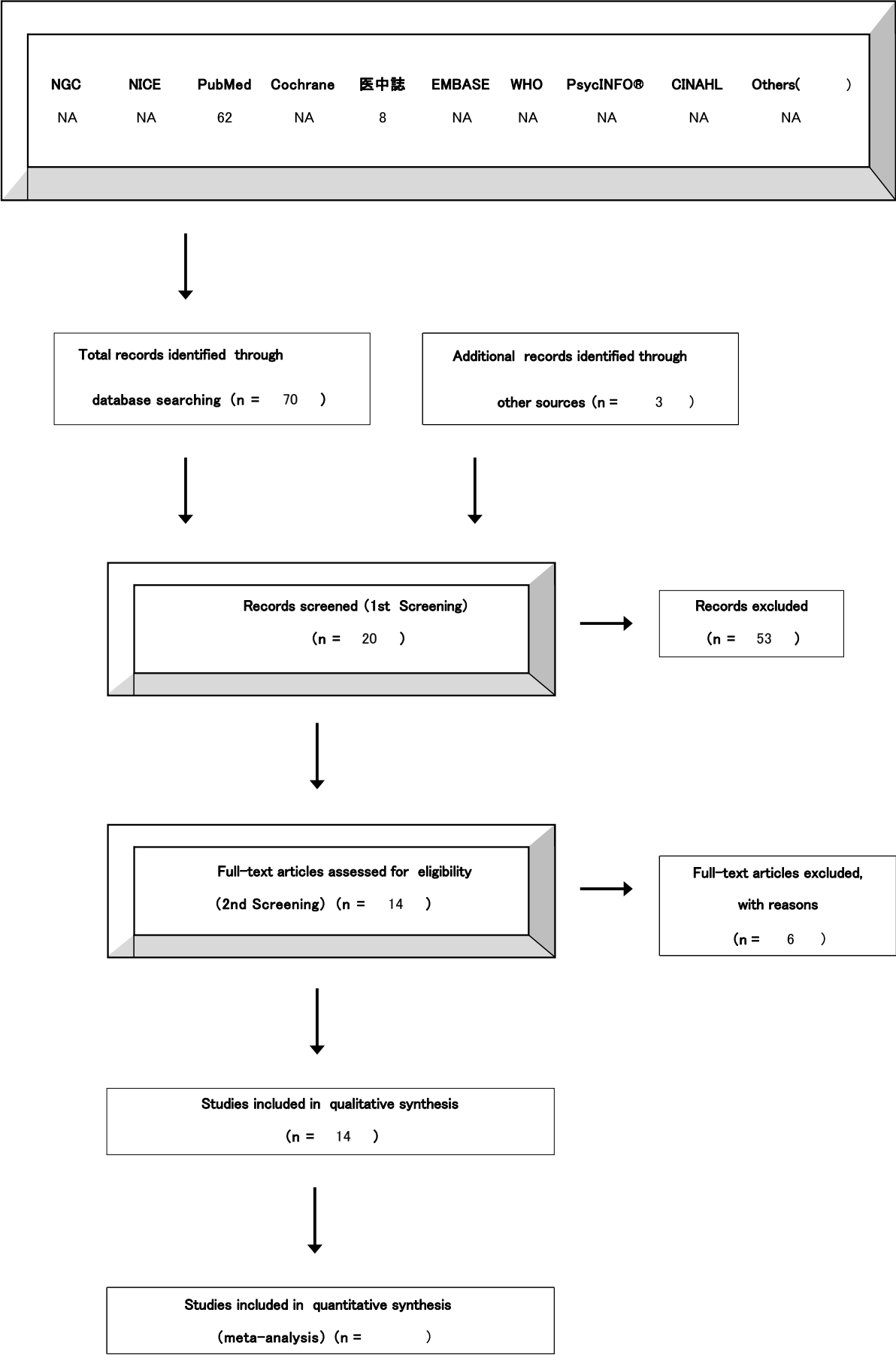
タイトル	IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
CQ	22
データベース	PubMed
日付	2015/07/30
検索者	高橋, 舟久保

#	検索式	文献数
#1	Search Still's Disease, Adult-Onset[MH]	997
#2	Search ("Interleukin-1 inhibitor" or anakinra or canakinumab or interleukin-1[MH])	49,452
#3	Search (("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	6,380,820
#4	Search (#1 and #2 and #3)	62

タイトル	IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
CQ	22
データベース	医中誌
日付	2015/07/30
検索者	高橋, 舟久保

#	検索式	文献数
#1	Search (Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL)	1,681
#2	Search ((Interleukin-1/TH) and (SH=拮抗物質・阻害物質))	146
#3	Search (Anakinra/TH or アナキンラ/AL)	185
#4	Search (Canakinumab/TH or カナキヌマブ/AL)	70
#5	Search (IL-1/AL and (阻害/AL or 拮抗/AL))	1,268
#6	Search (#1 and (#2 or #3 or #4 or #5))	10
#7	Search ((#6) and (PT=会議録除く CK=ヒトPDAT=2000/01/01:2015/05/31))	8

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【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	G	O	除外	コメント
Giampietro C. Arthritis care Res (Hoboken), 2013	Retrospective, a nationwide French survey	28 ASD (resistant to corticosteroids and DMARDs)	Anakinra (Initial dose 100mg/day)	None	long-term efficacy and safety, dose of corticosteroids		NSAIDs, Steroid, DMARDs に抵抗性の ASD 患者 28 例に Anakinra 100mg 皮下注射単独または MTX 併用で治療し平均 23 カ月フォロー。すべての患者で治療反応性があり、ステロイドの減量に成功。16 例 (57%) は完全寛解、8 例 (29%) は部分寛解、4 例 (14%) は完全寛解の後に二次無効。臨床症状は数時間～数日で軽快し、血液生化学検査所見も正常化した。Anakinra 減量または中止で半数の患者は再燃した。有害事象は 2 例のみで、軽症の注射部位の皮疹でアレルギー反応とは関連なし。重篤な感染症はなし。
Lequerré T. Ann Rheum Dis, 2008	Retrospective	15 ASD	Anakinra (100mg/day)	systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (n=35)	efficacy (effect on fever, CRP, ESR, numbers of swollen and tender joints, the assessment of disease activity, ACR core set, dose of corticosteroid) and safety		9 例で Completeresponse、3 カ月目 (そのうち 2 例は経過中感染症で投与中止)、2 例で Partial response、2 例が no response、2 例が intolerance (重度の湿疹、注射部位反応)。2 例でステロイド中止、12 例で減量できた。IL-1 阻害薬中止は 4 例で 2 例は有害事象のため、他の 2 例は有効性欠如のため。有害事象は気管支炎 1 例、A 型肝炎 1 例、水痘 1 例、皮膚感染症 1 例。他の 1 例で大腿骨董壊死がいたが長期ステロイド投与の為に考えられた。
Nordström D. J Rheumatol, 2012	Prospective, Open-label, randomized, multicenter study	22 ASD refractory to corticosteroids	Anakinra (n=12)	DMARDs (n=10)	Achievement of remission (body temperature $\leq 37^{\circ}\text{C}$, CRP $\leq 10\text{mg/L}$, ferritin $\leq 200\text{g/L}$ female, $\leq 275\text{g/L}$ male, and normal SJC/TJC) HAQ, SF-36, global and disease-related assessments of health		ステロイド± DMARDs に抵抗性の ASD 22 例を Anakinra 100mg 皮下注射群 12 例と non biologic DMARDs 群 (MTX, AZA, LEF) 10 例に分類して比較。Anakinra 群は 12 例中 6 例で寛解、3 例でステロイド中止できた。DMARDs 群は 10 例中 2 例で寛解、ステロイドを中止できた患者はいなかった。重篤な有害事象は 3 例で AOSD 悪化 (有効性欠如) を Anakinra 投与 1 例、DMARDs 投与 2 例で認めた。

Ortiz-Sanjuán F. Medicine(Baltimore), 2015	Retrospective, open-label, multicenter study	41 ASD	Anakinra (initial dose 100mg/day)	None	Efficacy (Clinical features and laboratory parameters, dose of prednisolone) and safety	免疫抑制薬や生物学的製剤に治療抵抗性の ASD41 例。アナキンラ治療開始して 1 年後に臨床症状の軽快、検査所見の改善を認めた。PSL も 20→5mg に減量できた。有害事象は皮膚症状 8 例(重篤な皮疹で中止したのは 2 例で残りの 6 例は注射部位反応)、軽度白血球減少 3 例、筋痛 1 例、感染症 5 例だった。重症感染症で投与を中止したのは 2 例で、手指骨の骨髓炎と気管支感染症だった。他の感染症は尿路感染症 2 例、ヘルペス 1 例だった。他に白血球減少 3 例、筋症 1 例。投与 1 年後に 14 例が IL-1 阻害薬治療を中止。寛解 1 例。有害事象 5 例、有効性欠如 7 例。妊娠希望 1 例だった。Anakinra は即効性で臨床症状及び検査所見の改善が継続したが、関節症状は全身症状に比べて難治性であった。
Gerfaud-Valentin M. Medicine, 2014	retrospective observational study	6 ASD	IL-1 receptor antagonist	None	Efficacy	6 例の ASD に投与して、5 例で寛解(平均観察期間 27.8 カ月,14-36 カ月)。アナキンラを投与された polycyclic ASD 4 例のうち 2 例で reactive hemophagocytic syndrome あり。全員に有効だったが、1 例は治療開始 11 カ月後に再燃し治療を中止した。Chronic ASD 2 例はアナキンラ有効。局所の炎症反応以外に有害事象なし。Polycyclic ASD と chronic ASD でアナキンラの有効性に有意差なし。2 例は MAS を合併。
Petryna O. Ann Rheum Dis, 2012	Case reports	3 ASD	IL-1 Trap rilonacept	None	Efficacy	3 例の治療抵抗性 ASD に rilonacept を投与して有効性を確認。症例①は MTX、高用量のステロイド、AZA、LEF、Anakinra に部分的に治療反応性があったが、rilonacept に変更したところ 18 カ月で完全寛解となり MTX、PSL を中止できた。症例②は PSL と MTX 治療に抵抗性でアナキンラには部分的に治療反応性があった。rilonacept に変更したところ寛解を維持できた。症例③は PSL、MTX、Anakinra、abatacept などコントロールできず rilonacept に変更して寛解となった。
Iliou C. Clin Exp Rheumatol, 2013	retrospective observational study	10 ASD	Anakinra	None	Efficacy, Safety	ステロイドと DMARDs に治療抵抗性の ASD 10 例に Anakinra 100mg/day 投与。全例で臨床的寛解とステロイド減量効果が得られた。有害事象はみられなかった。
Naumann L. Ann Rheum Dis, 2010	Case reports	8 ASD	Anakinra	None	Efficacy, Safety	ステロイド、DMARDs、TNF 阻害薬に抵抗性の ASD 8 例に Anakinra 投与。全員で寛解達成、維持され、ステロイドも減量できた。重篤な有害事象はなく、2 例で投与部位反応(紅斑)があったが軽症(self limiting)。

Al- Homood. Rheumatology (Oxford), 2014	Review	ASD				✓	Review
de Boysson H. Clin Rheumatol, 2013	Review	ASD			Efficacy, Safety	✓	Review
Pouchot J. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012	Review	ASD			Efficacy, Safety	✓	Review
Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008	Review	ASD			Efficacy, Safety	✓	Review
Lovell DJ. Arthritis Rheum, 2013	double-blind study	24 JRA	rilonacept	placebo	Efficacy, Safety	✓	対象疾患が JRA
Ruperto N. N Engl J Med, 2012	double-blind study	100 JRA	canakinumab	placebo		✓	対象疾患が JRA
Fitzgerald AA. Arthritis Rheum, 2005	Case reports	4 ASD	Anakinra	None	Efficacy		ステロイド+MTX、ETN(2 例)に治療抵抗性の ASD。初回の Anakinra を投与して数時間後に解熱し、臨床症状消失、数日後に WBC、CRP、フェリチンが正常化した。
Kalliolias GD. Ann Rheum Dis ,2007	Case reports, uncontrolled trial	4 ASD	Anakinra	None	Efficacy		高用量のステロイドに治療抵抗性の ASD4 例に Anakinra100mg 投与。初回投与の数時間後に全身症状軽快しステロイド減量もできた(観察期間 5-17 カ月)。4 例全員で投与部位反応(紅斑)を認めたが軽症(self limiting)。
Banse C. Joint Bone Spine, 2013	Case report	1 ASD	Canakinuma b	None	Macrophage activation syndrome		Canakinumab 投 与 中 に MAS を発症した 1 例の報告
Loh NK. Intern Med J, 2012	Case report	1 ASD	Anakinra	None	Macrophage activation syndrome		MAS 合併 ASD にAnakinra の有効性が示された1例
Laskari K. Arthritis Res Therapy, 2011	Retrospectiv e, case- series study	25 ASD (active and resistant to corticoster oids, DMARDs, or TNF α inhibitors)	Anakinra (100mg/day subcutaneou sly)	None	Efficacy (Clinical and laboratory manifestatio ns, VAS, HAQ, ACR20, dose of corticosteroi ds) and safety		84%の患者では数日で疾患活動性が完全に改善し、1 人を除いて最終観察日(中央値 15 カ月)まで効果が持続した。ACR20 は 1 カ月目に 82%、1 年目に 100%達成。ステロイド投与量も減量できた。1 例では無効にて投与中止、1 例で再燃で投与中止となった。3 例で重度の蕁麻疹で治療中止となった。観察期間中に 7 例で感染症を認めた(気管支炎 1 例、上気道感染 1 例、発熱を伴う胃腸炎 1 例、軟部組織膿瘍 1 例、尿路感染症 3 例)。多くの患者でアナキンラの即効性と治療継続性が確認された。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Nordström D. J Rheumatol 39:2008–2011, 2012	Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study.
	Ortiz-Sanjuán F. Medicine (Baltimore) 94:e1554, 2015	Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91–99, 2014	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
	Giampietro C. Arthritis Care Res (Hoboken) 65:822–826, 2013	Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47–52, 2013	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Laskari K. Arthritis Res Therapy 13:R91, 2011	Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study.
	Lequerré T. Ann Rheum Dis 67:302–308, 2008	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.
	Banse C. Joint Bone Spine 80:653–655, 2013	Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease.
	Kontzias A. Semin Arthritis Rheum 42:201–205, 2012	The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease.
	Loh NK. Intern Med J 42:1358–1362, 2012	Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra.
	Petryna O. Ann Rheum Dis 71:2056–2057, 2012	IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease.
	Naumann L. Ann Rheum Dis 69:466–467, 2010	IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease.
	Kalliolias GD. Ann Rheum Dis 66:842–843, 2007	Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial.
	Fitzgerald AA. Arthritis Rheum 52:1794–1803, 2005	Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease.
不採用論文	Al-Homood. Rheumatology (Oxford) 53:32–38, 2014	Biologic treatments for adult-onset Still's disease.
	de Boysson H. Clin Rheumatol 32:141–147, 2013	Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence.
	Pouchot J. Best Pract Res Clin Rheumatol 26:477–487, 2012	Biological treatment in adult-onset Still's disease.
	Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol 22:773–792, 2008	Adult-onset Still disease.
	Lovell DJ. Arthritis Rheum 65:2486–2496, 2013	Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Ruperto N. N Engl J Med 367:2396–2406, 2012	Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-1阻害薬併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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

まともは“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

まともは“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		症状の改善																									
個別研究		バイアスリスク*							上界要因**					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 現 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	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	
Giampietro C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerré T, 2008	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
Nordström D, 2012	準RCT	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	10	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Ortiz-Sanjuán F, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA
Perryina O, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Kontzias A, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
Naumann L, 2010	症例集積	-2	-1	-1	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Fitzgerald AA, 2005	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
Kallioliias GD, 2007	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-1阻害薬併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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

まともは“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

まともは“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		病態の改善																									
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 現 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	
Giampietro C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerré T, 2008	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
Nordström D, 2012	準RCT	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	10	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Ortiz-Sanjuán F, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA
Perryina O, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Kontzias A, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
Naumann L, 2010	その他	-2	-1	-1	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Fitzgerald AA, 2005	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
Kallioli GD, 2007	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-1阻害薬併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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

まともは“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

まともは“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		再発抑制																								
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 現 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 分 交 絡 の 調 整	そ の 他 の バイ アス	ま と め	量 反 応 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 分 母	対 照 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
Giampietro C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerré T, 2008	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
Nordström D, 2012	準RCT	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	10	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Ortiz-Sanjuán F, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA
Perryina O, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou , 2013	症例集積	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Kontzias A, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
Naumann L, 2010	その他	-2	-1	-1	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Fitzgerald AA, 2005	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA

Kalliolias GD, 2007	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
Laskari K, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-1阻害薬併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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

まともは“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

まともは“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		副腎皮質ステロイドの減量																									
個別研究		バイアスリスク*							上界要因**					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 現 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	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	
Giampietro C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerré T, 2008	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
Nordström D, 2012	準RCT	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	10	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Ortiz-Sanjuán F, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA
Perryina O, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Kontzias A, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
Naumann L, 2010	その他	-2	-1	-1	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Fitzgerald AA, 2005	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
Kallioliias GD, 2007	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-1阻害薬併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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

まともは“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

まともは“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		感染症の増加																										
個別研究		バイアスリスク*							上界要因**					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 現 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	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		
Giampietro C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA	
Lequerré T, 2008	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA	
Nordström D, 2012	準RCT	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	10	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA	
Ortiz-Sanjuán F, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA	
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA	
Perryina O, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA	
Iliou C, 2013	症例集積	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA	
Kontzias A, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA	
Naumann L, 2010	その他	-2	-1	-1	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA	
Fitzgerald AA, 2005	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA	
Kallioliias GD, 2007	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-1阻害薬併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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

まともは“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

まともは“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		マクロファージ活性化症候群																								
個別研究		バイアスリスク*						上界要因**					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 現 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	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
Giampietro C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerré T, 2008	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
Nordström D, 2012	準RCT	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	10	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Ortiz-Sanjuán F, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA
Perryina O, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Kontzias A, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
Naumann L, 2010	その他	-2	-1	-1	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Fitzgerald AA, 2005	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
Kallioliias GD, 2007	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-1阻害薬併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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

まともは“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

まともは“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		薬剤アレルギー																								
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 現 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
Giampietro C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerré T, 2008	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
Nordström D, 2012	準RCT	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	10	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Ortiz-Sanjuán F, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA
Perryina O, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Kontzias A, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
Naumann L, 2010	その他	-2	-1	-1	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Fitzgerald AA, 2005	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
Kallioliias GD, 2007	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ21 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-1阻害薬併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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

まともは“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

まともは“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		薬剤の継続使用(継続率)																									
個別研究		バイアスリスク*							上界要因**					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 現 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 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	
Giampietro C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerré T, 2008	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
Nordström D, 2012	準RCT	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	10	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Ortiz-Sanjuán F, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA
Perryina O, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Kontzias A, 2012	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
Naumann L, 2010	その他	-2	-1	-1	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Fitzgerald AA, 2005	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
Kallioliias GD, 2007	その他	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ21 IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
対象	ASD
介入	IL-1阻害薬併用
対照	副腎皮質ステロイド単独治療

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)”, “とても弱い(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)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
								対照群母	対照群子	(%)	介入群母	介入群子	(%)						
症状の改善	准RCT 1/ 症例集積 6/ 症例報告5	-1	-1	-2	-1	-1	+1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	6	症例集積にてIL-1 阻害薬による症状改善効果が示された。また、DMARDs投与群と比較してIL-1阻害薬投与群では寛解達成患者が有意に多かった。IL-1阻害薬はASDの症状改善に有効な可能性が高い。
病態の改善	准RCT 1/ 症例集積 6/ 症例報告5	-1	-1	-2	-1	-1	+1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	6	症例集積にてIL-1 阻害薬による病態改善効果が示された。また、DMARDs投与群と比較してIL-1阻害薬投与群では寛解達成患者が有意に多かった。IL-1阻害薬はASDの病態改善に有効な可能性が高い。

再発抑制	准 RCT 1/ 症 例集積 6/ 症例 報告5	-1	-2	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱 い(D)	6	IL-1阻害薬による 再発抑制効果をプラセ ボと比較して研究結果 はないが、IL-1阻害薬 投与を中止または減量 すると半数の患者が再 発したとの報告あり。
副腎皮質ステロイドの増量	准 RCT 1/ 症 例集 積 6/ 症例 報告5	-1	-2	-2	-1	-1	+1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	6	IL-1阻害薬によるステロ イド減量効果がある可 能性が高い。
感染症の増加	准 RCT 1/ 症 例集積 6/ 症例 報告5	-1	-2	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱 い(D)	6	IL-1阻害薬治療の有 害事象に感染症発症 例の報告は散見される が、増加していること を示すデータはなし。
マクロファージ活性化症候群の 誘発	准 RCT 1/ 症 例集積 6/ 症例 報告7	-1	-2	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱 い(D)	6	IL-1阻害薬で治療中に MASを発症した症例報 告はあるが、むしろMAS の治療に有効だったとす る報告もあり。
薬剤アレルギー	准 RCT 1/ 症 例集積 6/ 症例 報告5	-1	-2	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱 い(D)	5	IL-1阻害薬の薬剤アレ ルギーについては報告 がなく、不明。
薬剤の継続使用(継続率)	准 RCT 1/ 症 例集積 6/ 症例 報告5	-1	-2	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱 い(D)	4	症例集積でIL-1阻害薬 の継続性(中央値 15ヵ 月)が確認されている。

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	22	IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
P	ASD	
I	IL-1 阻害薬併用	
C	副腎皮質ステロイドの単独治療	
臨床的文脈		ASD の治療(生物学的製剤)
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	非直接性は中等度	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中等度	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は中等度	
コメント	IL-1 阻害薬による ASD の症状改善効果をプラセボと比較した研究結果はない。Non bio DMARDs 投与群と比較した研究では有効性が示された。また、他の症例集積研究および症例報告でも症状改善効果が示されていることから、有効である可能性が高い。	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	非直接性は中等度	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中等度	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は中等度	
コメント	IL-1 阻害薬による ASD の病態改善効果をプラセボと比較した研究結果はない。Non bio DMARDs 投与群と比較した研究では有効性が示された。また、他の症例集積研究および症例報告でも症状改善効果が示されていることから、有効である可能性が高い。	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	非直接性は中等度	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中等度	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は中等度	
コメント	IL-1 阻害薬による再発抑制効果をプラセボと比較して研究結果はないが、寛解達成、維持患者で IL-1 阻害薬投与を中止または減量すると半数の ASD 患者が再発し、IL1 阻害薬再投与により再び寛解を達成したとの症例集積研究結果あり。IL-1 阻害薬投与中の ASD 再発も報告されているが少数例のみである。	
O4	副腎皮質ステロイドの減量	
非直接性のまとめ	非直接性は中等度	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中等度	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は中等度	
コメント	IL-1 阻害薬治療によるステロイド減量効果をプラセボと比較した研究はないが、1 本の RCT 研究では DMARDs 投与群 10 例でステロイドを中止例がいなかったのに対して、IL-1 阻害薬投与群では 12 例中 3 例で中止できた。症例集積研究でもステロイド減量効果が認められている。よって、IL-1 阻害薬治療によってステロイド減量効果がある可能性が高い。	
O5	感染症の増加	
非直接性のまとめ	非直接性は中等度	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中等度	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は中等度	
コメント	報告された RCT および症例集積研究、症例報告によると、ASD 患者に対する IL-1 阻害薬治療は比較的忍容性良好であった。IL-1 阻害薬治療の有害事象に感染症の報告は散見されるが、増加していることを示すデータはなし。	

O6	マクロファージ活性化症候群の誘発
非直接性のまとめ	非直接性は中等度
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中等度
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は中等度
コメント	IL-1 阻害薬で治療中に MAS を発症した症例報告はあるが、むしろ MAS の治療に有効だったとする報告もあり、因果関係は不明である。
O7	薬剤アレルギー
非直接性のまとめ	非直接性は中等度
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中等度
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は中等度
コメント	IL-1 阻害薬の薬剤アレルギーについては報告がない。有害事象で注射部位反応や皮疹は報告されているが、薬剤アレルギーと断定された症例はなし。
O8	薬剤の継続使用（継続率）
非直接性のまとめ	非直接性は中等度
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは中等度
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は中等度
コメント	症例集積研究で 1 年間(最大 47) の治療継続性が確認されている。また、臨床症状、検査所見の改善は継続したが、全身症状に比べて関節症状の改善は若干劣っていたとの報告 (Ortiz-Sanjuán F, et al)がある一方で、7 年間の経過観察で 85.3% の患者は機能予後良好で全身症状、関節症状が落ち着いていたとの報告もある (Iliou C, et al)。

【4-10 SR レポートのまとめ】

<p>1 本の准 RCT[採用論文 1]、7 本の症例集積研究[採用論文 2-7]、7 本[採用論文 8-14]の症例報告を対象に SR を実施した。</p> <p>Non bio DMARDs 投与群と比較した准 RCT 研究および症例集積研究において、IL-1 阻害薬投与群は症状および病態の改善[採用論文 1-7]、副腎皮質ステロイドの減量[採用論文 1・2・4-7]に有効である可能性が高い (エビデンスレベル C)。</p> <p>IL-1 阻害薬治療中あるいは、ASD の寛解達成・維持により投与を中止または減量すると ASD が再発した症例が少数報告されているものの、ほとんどの症例で約 1 年間の有効性と治療継続性(最大 4 年間)が確認されており再発抑制効果もある可能性が示唆された[採用論文 1-14] (エビデンスレベル D)。</p> <p>有害事象報告は注射部位反応および皮疹が多かったが[採用論文 2・4]、感染症およびマクロファージ活性化症候群は散見されるのみで IL-1 阻害薬投与により増加する可能性は低いと考えられた (エビデンスレベル D)。薬剤アレルギーについての報告はなく、IL-1 阻害薬投与による薬剤アレルギーは少ない可能性が示唆された (エビデンスレベル D)。</p>

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Nordström D. J Rheumatol 39:2008-2011, 2012 [1]	Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study.
	Ortiz-Sanjuán F. Medicine (Baltimore) 94:e1554, 2015[2]	Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91-99, 2014 [3]	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
	Giampietro C. Arthritis Care Res (Hoboken) 65:822-826, 2013 [4]	Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013 [5]	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Laskari K. Arthritis Res Ther 13:R91, 2011 [6]	Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study.
	Lequerré T. Ann Rheum Dis 67:302-308, 2008 [7]	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.

	Banse C. Joint Bone Spine 80:653–655, 2013 [8]	Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease.
	Kontzias A. Semin Arthritis Rheum 42:201–205, 2012 [9]	The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease.
	Loh NK. Intern Med J 42:1358–1362, 2012 [10]	Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra.
	Petryna O. Ann Rheum Dis 71:2056–2057, 2012 [11]	IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease.
	Naumann L. Ann Rheum Dis 69:466–467, 2010 [12]	IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease.
	Kalliolias GD. Ann Rheum Dis 66:842–843, 2007 [13]	Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial.
	Fitzgerald AA. Arthritis Rheum 52:1794–1803, 2005[14]	Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease.

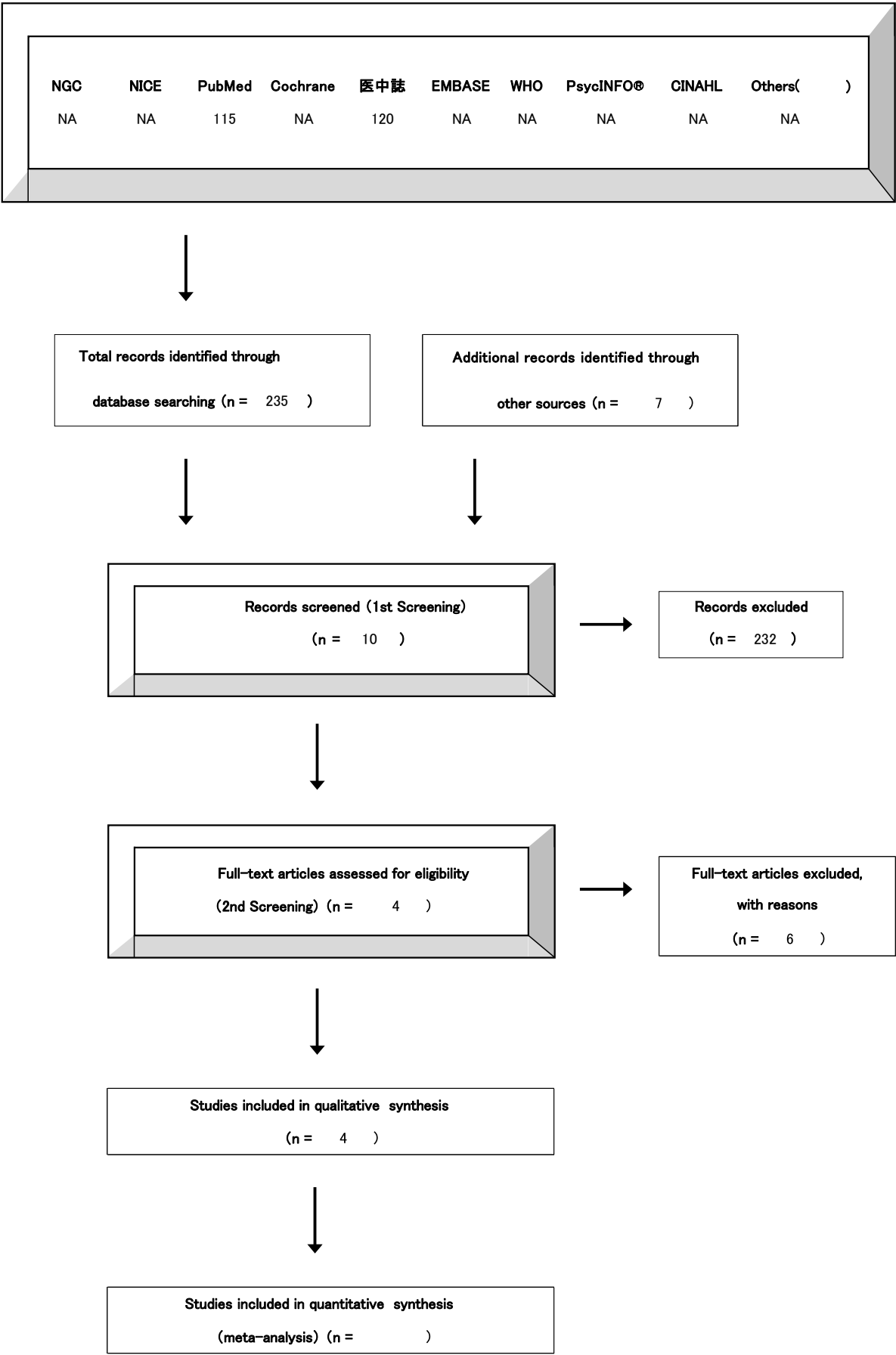
[🔍 目次に戻る](#)

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	TNF 阻害薬, IL-6 阻害薬, IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか	
CQ	23	
データベース	PubMed	
日付	2015/08/01	
検索者	高橋, 舟久保	
#	検索式	文献数
#1	Search Still's Disease, Adult-Onset/drug therapy[MH]	410
#2	Search (Biological Factors[MH] or Biological Products[MH])	116,632
#3	Search (biopharmaceutical or biologic or biological) and (drug or agent*)	1,474,308
#4	Search (#1 and (#2 or #3))	139
#5	Search ("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang])	6,382,357
#6	Search (#4 and #5)	115

タイトル	TNF 阻害薬, IL-6 阻害薬, IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか	
CQ	23	
データベース	PubMed	
日付	2015/08/01	
検索者	高橋, 舟久保	
#	検索式	文献数
#1	Serach (Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL)	1,686
#2	Serach (生物学的製剤/TH or 生物学的製剤/AL)	151,008
#3	Serach (生物学的因子/TH or 生物学的因子/AL)	627,334
#4	Serach #1 and (#2 or #3)	219
#5	Serach (#4) and (PT=会議録除く CK=ヒトPDAT=2000/01/01:2015/05/31)	120

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【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
Ostrowski RA. J Clin Rheumatol, 2011	case report	One ASD	Abatacept	None	Remission		MTX, HDQ に抵抗性の 31 歳 ASD 患者に ABT を投与したところ、35 カ月間寛解が維持され、ステロイド減量にも成功した。
Quartuccio L. Clin Exp Rheumatol, 2010	case report	a refractory case of ASD	Abatacept	None	Efficacy		57 歳 ASD 患者でステロイド大量投与と MTX 併用で完全寛解を達成した 9 カ月後に再燃し ADA+MTX で治療されたが治療抵抗性で、anakinra 投与されるも血小板減少にて中止。ETN, IFX, LEF 使用にても病勢を抑えられず再燃したため、ABT 併用開始にて改善し、その後の観察期間 9 カ月間に効果が維持され、ステロイドも減量できた。重篤な有害事象なし。
Lee WS. Rheumatology, 2014	case report	refractory ASD with thrombotic microangiopathy	Rituximab	None	Efficacy	✓	case report
Ortiz-Sanjuán F. Medicine (Baltimore), 2015		41 patients with refractory ASD	Anakinra	None	Efficacy	✓	Anakinra の有効性についての論文
Jamilloux Y. Ther Clin Risk Manag. 2014	Review					✓	Review
Kadavath S. Ann Med, 2015	Review					✓	Review
Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore), 2014	retrospective observational study	52 patients with ASD	NSAIDs, Steroid, Biologics, MTX	None	Efficacy	✓	TNF, IL-6, IL-1 阻害薬以外の生物学的製剤投与例なし
Suematsu R. Mod Rheumatol, 2012	Retrospective, Multicenter observational survey in Japan	16 ASD who were refractory to large dose of corticosteroids and/or at least one immunosuppressant	IFX (9 症例, 8 患者), ETN (4 患者), TCZ (11 症例)	None	Efficacy and safety	✓	TNF, IL-6, IL-1 阻害薬以外の生物学的製剤投与例なし
Bartoloni E. Clin Exp Rheumatol, 2009	case report	a refractory ASD	Rituximab	None	Efficacy		59 歳 ASD 患者で MTX+ステロイド治療に抵抗性で、IFX 無効。ETN は有害事象で中止された。RTX+MTX 投与が有効で PSL5mg→5mg まで減量に成功。
Ahmadi-Simab K. Ann Rheum Dis, 2006	case report	2 ASD	Rituximab	None	Efficacy		IFX, ETN が無効だった ASD 患者 2 例で RTX が有効で、ステロイド減量に成功し、MTX または CyA 継続で観察期間 6 カ月は寛解を維持。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Ostrowski RA. J Clin Rheumatol 17:315-317, 2011	Refractory adult-onset still disease successfully treated with abatacept.
	Quartuccio L. Clin Exp Rheumatol 28:265-267, 2010	Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease.
	Bartoloni E. Clin Exp Rheumatol, 27:888-889, 2009	Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody.
	Ahmadi-Simab K. Ann Rheum Dis, 65:1117-1118, 2006	Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab.
不採用論文	Lee WS. Rheumatology (Oxford) 53:1717-1718, 2014	Rituximab for refractory adult-onset Still's disease with thrombotic microangiopathy.
	Ortiz-Sanjuán F. Medicine (Baltimore) 94:e1554, 2015	Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review.
	Jamilloux Y. Ther Clin Risk Manag 11:33-43, 2014	Treatment of adult-onset Still's disease: a review.
	Kadavath S. Ann Med 47:6-14, 2015	Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91-99, 2014	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
	Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-719, 2012	Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan.
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ23 TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
対象	ASD
介入	TNF、IL-6、IL-1阻害薬以外の生物学的製剤併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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		症状の改善																									
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 現 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	十 分 な 交 絡 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	
Ostrowski RA, 2011	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Quartuccio L, 2010	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Bartoloni E, 2009	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Ahmadi-Simab K, 2006	その他	-2	-2	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ23 TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
対象	ASD
介入	TNF、IL-6、IL-1阻害薬以外の生物学的製剤併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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		病態の改善																										
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 現 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 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 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		
Ostrowski RA, 2011	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA	
Quartuccio L, 2010	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA	
Bartoloni E, 2009	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA	
Ahmadi- Simab K, 2006	その他	-2	-2	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ23 TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
対象	ASD
介入	TNF、IL-6、IL-1阻害薬以外の生物学的製剤併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ23 TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
対象	ASD
介入	TNF、IL-6、IL-1阻害薬以外の生物学的製剤併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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		副腎皮質ステロイドの減量																									
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 現 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 分 交 絡 調 整	そ の 他 の バイ アス	ま と め	量 反 応 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	
Ostrowski RA, 2011	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA	
Quartuccio L, 2010	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA	
Bartoloni E, 2009	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA	
Ahmadi-Simab K, 2006	その他	-2	-2	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ23 TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
対象	ASD
介入	TNF、IL-6、IL-1阻害薬以外の生物学的製剤併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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		感染症の増加																												
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 現 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 分 交 絡 の 調 整	そ の 他 の バ イ ア ス	ま と め	量 反 応 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				
Ostrowski RA, 2011	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA				
Quartuccio L, 2010	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA				
Bartoloni E, 2009	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA				
Ahmadi-Simab K, 2006	その他	-2	-2	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA				

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ23 TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
対象	ASD
介入	TNF、IL-6、IL-1阻害薬以外の生物学的製剤併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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		マクロファージ活性化症候群の誘発																								
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 現 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 分 交 絡 調 整	そ の 他 の バイ アス	ま と め	量 反 応 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
Ostrowski RA, 2011	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Quartuccio L, 2010	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Bartoloni E, 2009	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Ahmadi-Simab K, 2006	その他	-2	-2	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ23 TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
対象	ASD
介入	TNF、IL-6、IL-1阻害薬以外の生物学的製剤併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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		薬剤アレルギー																								
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 現 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 分 交 絡 調 整	そ の 他 の バイ アス	ま と め	量 反 応 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
Ostrowski RA, 2011	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Quartuccio L, 2010	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Bartoloni E, 2009	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Ahmadi-Simab K, 2006	その他	-2	-2	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ23 TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
対象	ASD
介入	TNF、IL-6、IL-1阻害薬以外の生物学的製剤併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

*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		薬剤の継続使用（継続率）																								
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 現 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 分 交 絡 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
Ostrowski RA, 2011	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Quartuccio L, 2010	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Bartoloni E, 2009	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Ahmadi-Simab K, 2006	その他	-2	-2	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ23 TNF 阻害薬, IL-6 阻害薬, IL-1 阻害薬以外に ASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
対象	ASD
介入	TNF, IL-6, IL-1阻害薬以外の生物学的製剤併用
対照	副腎皮質ステロイドの単独治療

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)”, “とても弱い(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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 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
症状の改善	症例報告4	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	6	症例報告で有効性が示されているのみでプラセボと比較した研究なし
病態の改善	症例報告4	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	6	症例報告で有効性が示されているのみでプラセボと比較した研究なし
再発抑制	症例報告4	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	6	再発抑制に関する報告なし
副腎皮質ステロイドの減量	症例報告4	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とも弱い(D)	6	症例報告でステロイド減量効果認めているが、プラセボと比較した研究なし
感染症の増加	症例報告4	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	6	少数の症例報告のみなので、不明
マクロファージ活性化症候群の誘発	症例報告4	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	6	少数の症例報告のみなので、不明

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	23	TNF 阻害薬, IL-6 阻害薬, IL-1 阻害薬以外にASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
P	ASD の発熱, 関節症状, 全身炎症, 臓器障害, マクロファージ活性化症候群	
I	TNF 阻害薬, IL-6 阻害薬, IL-1 阻害薬以外の生物学的製剤併用	
C	副腎皮質ステロイドの単独治療	
臨床的文脈		ASD の治療 (生物学的製剤)
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度	
コメント	2 つの症例報告でアバタセプトによる治療, 他の 2 つの症例報告でリツキシマブによる治療が実施され, 症状の改善が認められたが, プラセボと比較した研究結果なし.	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度	
コメント	2 つの症例報告でアバタセプトによる治療, 他の 2 つの症例報告でリツキシマブによる治療が実施され, 症状の改善が認められたが, プラセボと比較した研究結果なし.	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度	
コメント	アバタセプト, リツキシマブによる再発抑制効果は不明.	
O4	副腎皮質ステロイドの減量	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度	
コメント	2 つの症例報告でアバタセプトによる治療, 他の 2 つの症例報告でリツキシマブによる治療が実施され, ステロイドの減量に成功したが, プラセボと比較した研究結果なし.	
O5	感染症の増加	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度	
コメント	2 つの症例報告でアバタセプトによる治療, 他の 2 つの症例報告でリツキシマブによる治療が実施され, 有害事象として感染症は報告されていないが, 少数報告のみであり, プラセボと比較した研究結果なし.	
O6	マクロファージ活性化症候群の誘発	
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度	
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度	
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度	

コメント	アバタセプト、リツキシマブがマクロファージ活性化症候群を誘発するかは不明.
O7	薬剤アレルギー
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度
コメント	アバタセプト、リツキシマブ治療と薬剤アレルギーに関する報告はないが、少数例報告 のみなので、不明
O8	薬剤の継続使用(継続率)
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度
コメント	2 つの症例報告でアバタセプトによる治療、他の 2 つの症例報告でリツキシマブによる治療が実施されたが、少数報告の身にて継続率については不明.

【4-10 SR レポートのまとめ】

<p>4 本の症例報告を対象に SR を実施した. 2 本の症例報告でアバタセプト[採用論文 1・2], 他の 2 本の症例報告でリツキシマブ[採用論文 3・4]の有効性が報告されているが、プラセボと比較した研究結果はない. ASD の症状、病態に対してアバタセプト、リツキシマブの有効性は示唆された(エビデンスの強さ: D)[採用論文 1-4]. また、副腎皮質ステロイドの減量効果も示された(エビデンスの強さ: D)[採用論文 1-4].</p> <p>両薬剤による再発抑制効果は不明. 感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギー、薬剤の継続率については報告されていない. 以上よりエビデンスレベルは非常に弱い. アバタセプト及びリツキシマブは ASD の症状、病態を改善し、ステロイド減量効果がある可能性が示唆された.</p>
--

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Ostrowski RA. J Clin Rheumatol 17:315-317, 2011 [1]	Refractory adult-onset still disease successfully treated with abatacept.
	Quartuccio L. Clin Exp Rheumatol 28:265-267, 2010 [2]	Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease.
	Bartoloni E. Clin Exp Rheumatol, 27:888-889, 2009 [3]	Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody.
	Ahmadi-Simab K. Ann Rheum Dis, 65:1117-1118, 2006 [4]	Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab.

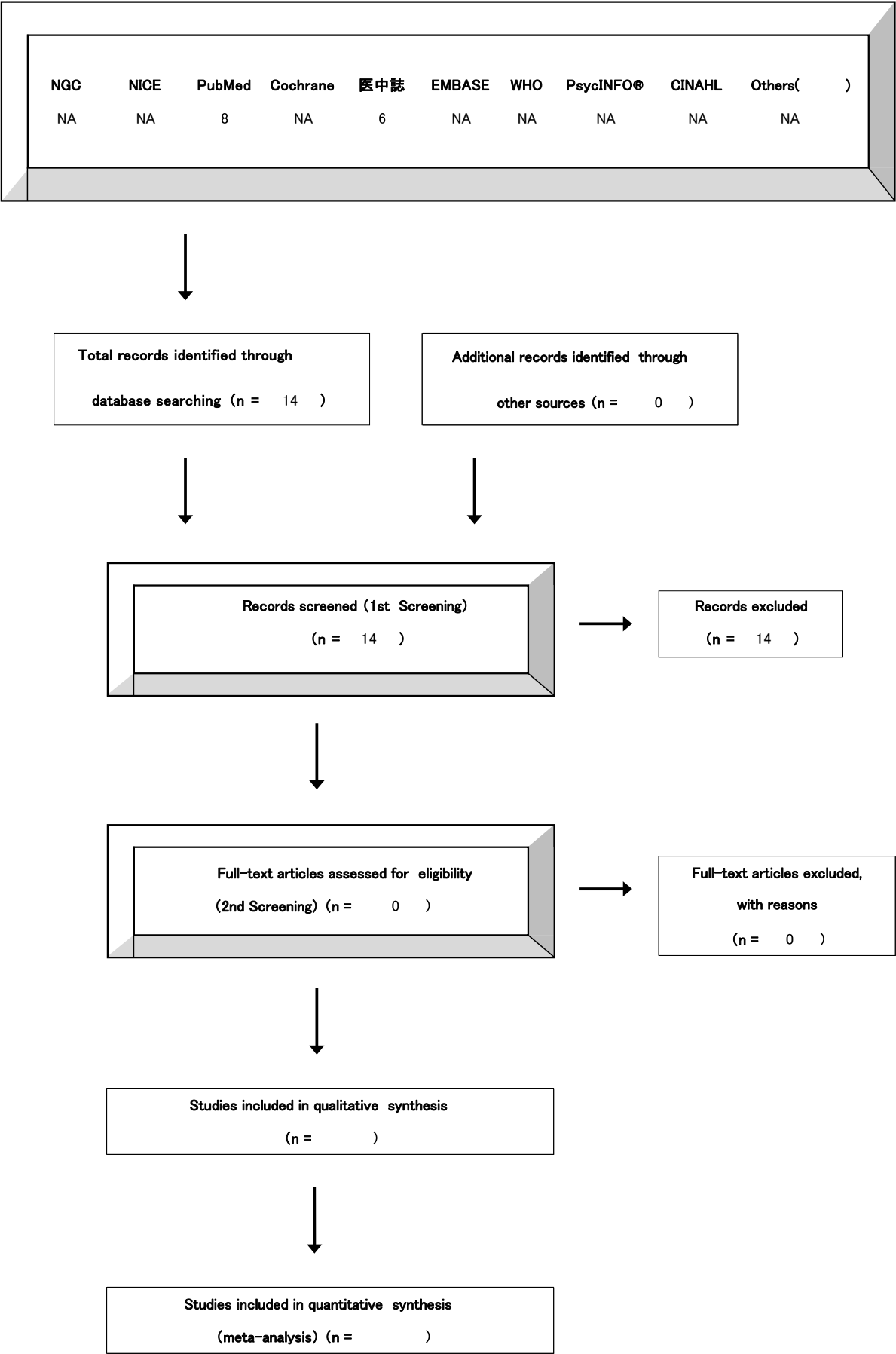
ASD CQ24

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD の第一選択薬はなにか	
CQ	24	
データベース	PubMed	
日付	2015/08/10	
検索者	高橋, 舟久保	
#	検索式	文献数
#1	Search Still's Disease, Adult-Onset/drug therapy[MH]	411
#2	Search (#1 and (Meta-Analysis[pt] OR Randomized Controlled Trial[PT] OR Comparative Study[PT] OR systematic[SB]))	13
#3	Search (("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	6,396,129
#4	Search (#2 and #3)	8

タイトル	ASD の第一選択薬はなにか	
CQ	24	
データベース	医中誌	
日付	2015/08/10	
検索者	高橋, 舟久保	
#	検索式	文献数
#1	Search ((Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL)) and (SH=薬物療法)	677
#2	Search (#1) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)	6
#3	Search (#2) and (PT=会議録除く CK=ヒトPDAT=2000/01/01:2015/05/31)	6

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-11 Future Research Question】

ASD 治療の第一選択薬についてステロイドと他の薬剤の有効性と安全性をランダム化比較試験で前向きに検討した研究は実施されていない。観察試験の結果および経験的に成人 Still 病治療の第一選択薬として軽症なら NSAIDs が有効な例もあるが、全身症状の強いほとんどの症例では副腎ステロイドが使用されている。適切な治療法の検討や、高用量の副腎皮質ステロイド長期使用による副作用を減らすためにも、初期治療に第一選択薬として使用されている副腎皮質ステロイドと、生物学的製剤など新規治療薬とのランダム化比較試験が必要と考える。

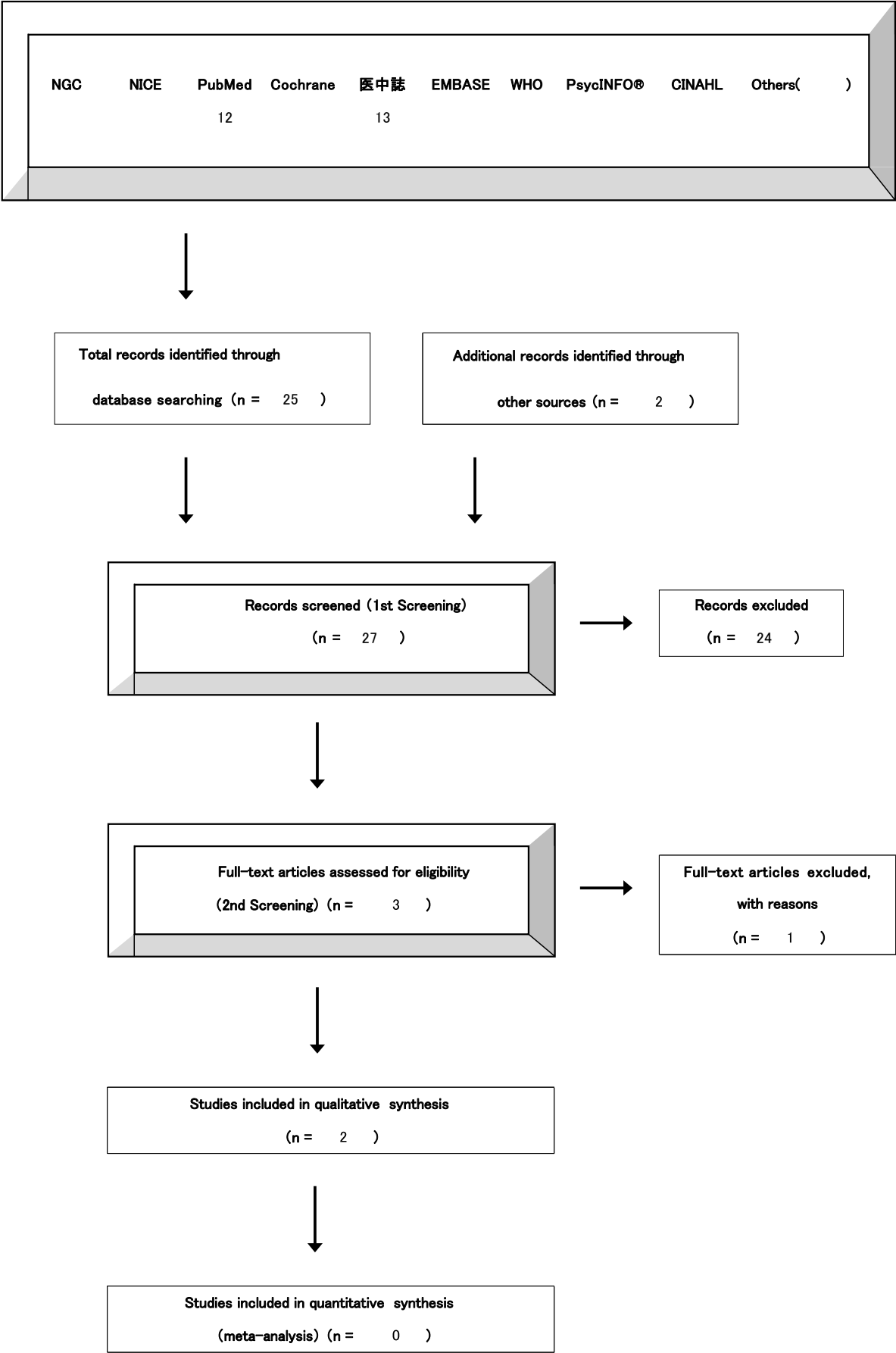
[🔍 目次に戻る](#)

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か	
CQ	25	
データベース	PubMed	
日付	2015/09/15	
検索者	高橋	
#	検索式	文献数
#1	((Arthritis,Juvenile[MH]) OR "systemic juvenile idiopathic arthritis") AND (("Pulse Therapy, Drug"[MH]) AND(Methylprednisolone[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones"[PA])) AND ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH])	12

タイトル	ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か	
CQ	25	
データベース	医中誌	
日付	2015/09/15	
検索者	高橋	
#	検索式	文献数
#1	(関節性・若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL) and (((副腎皮質ホルモン/TH or Methylprednisolone/TH) and "パルス療法 (薬物療法)" /TH)) or (ステロイドパルス療法/AL) or (メチルプレドニゾンパルス療法/AL) and ((PT=会議録除く and CK=ヒト and PDAT=2000/01/01:2015/05/31))	13

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【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
Aghighi Y. Clin Rheumatol, 2008	retrospective	120children with JRA	methylpredni solone pulse therapy	none	clinical signs, laboratory data, and complication s		
Pay S. Clin Rheumatol, 2006	retrospective	95 patients with AOSD and 25 pediatric patients with sJIA	retrospectiv e review	none	the clinical and laboratory features, the disease course and the response to treatment	✓	ステロイドパルスに関する記述がない
Picco P. Scad J Rheumatol, 1996	prospective	22 patients affected with sJCA	methylpredni solone i.v. for 3days at 5mg/kg/day, and additional 3 days at 2.5mg/kg/da y, and thereafter prednisolone 1mg/kg/day p.o. was started	prednisolo ne 1mg/kg/da y po	clinical evaluations ahd therapeutic decisions during follow-up, clinical side effect, and GC daily dosage and the culmative GC requirement		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Aghighi Y. Clin Rheumatol 27:1371–1375, 2008	Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis.
	Picco P. Scad J Rheumatol 25:24–27, 1996	6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis.
不採用論文	Pay S, et al. Clin Rheumatol 25:639–644, 2006	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
その他の引用論文	Beukelman T. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:465–482, 2011	2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features
	Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499–2512, 2013	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス
対照	副腎皮質ステロイド内服連日投与

*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		症状の改善																								
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 現 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	十 分 交 絡 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
Pay S, 2006	症例集積	-2	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	120	120	100	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例対照研究	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-2	-2	10	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス
対照	副腎皮質ステロイド内服連日投与

*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		病態の改善																								
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 現 象 バイ アス	そ 他	上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間
Pay S, 2006	症例集積	-2	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	120	ESR: 84.4 ± 32.8 → 41.5 ± 20.4 CRP: 2.3± 1.1→ 0.9± 0.4	NA	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例対照研究	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	10	ESR: 59.2 ± 28.4 CRP: 3.0± 2.7	NA	12	ESR: 36.6 ± 32.4 CRP: 0.9± 1.2	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	全身型 症例 は120 例 中14 例の み		デー タの 欠損 あり	デー タの 欠損 あり						全身型 症例 は120 例 中14 例の み		対照 設定 なし	CRP, ESR, Hbが 指標					pulse 前後 の CRP, ESR	P<0.00 1				
	重篤な 臓器障 害を有 する例 は含ま れない	二重盲 検下で はない	症状に 関する アウト カム測 定が不 十分		二重盲 検下で はない					1978年 の EULAR criteria で診断			CRP, ESR, 血算が 指標			治療1 週後の CRP, ESR		治療1 週後の CRP, ESR					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス
対照	副腎皮質ステロイド内服連日投与

*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		再発抑制																									
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 現 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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間	
Pay S, 2006	症例集積	-2	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	120	NA	NA	NA	NA	NA	
Picco P, 1996	症例対照研究	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	9	2	22.2	11	3	27.3	RR	0.935	0.565-1.546	

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス
対照	副腎皮質ステロイド内服連日投与

*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		感染症の増加																									
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
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 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 母	対 照 群 分 子	(%)	介 入 群 母	介 入 群 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間	
Pay S, 2006	症例集積	-2	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	120	NA	NA	NA	NA	NA	
Picco P, 1996	症例対照研究	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-2	-2	10	NA	NA		12	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス
対照	副腎皮質ステロイド内服連日投与

*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		高血圧																								
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
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 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 母	対 照 群 分 子	(%)	介 入 群 母	介 入 群 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間
Pay S, 2006	症例集積	-2	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	120	10	8.3	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例対照研究	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	9	0	0	11	0	0	RR	1	1.00-1.00

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス
対照	副腎皮質ステロイド内服連日投与

*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		脂質異常																									
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
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 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 母	対 照 群 分 子	(%)	介 入 群 母	介 入 群 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間	
Pay S, 2006	症例集積	-2	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	120	NA	NA	NA	NA	NA	
Picco P, 1996	症例対照研究	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-2	-2	10	NA	NA		12	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス
対照	副腎皮質ステロイド内服連日投与

*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		入院期間の延長																								
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 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
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
Pay S, 2006	症例集積	-2	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	120	4.2± 1.3da ys	NA	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例対照研究	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-2	-2	10	NA	NA		12	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス
対照	副腎皮質ステロイド内服連日投与

*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		成長の確保(低身長、肥満)																									
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 現 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 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	
Pay S, 2006	症例集積	-2	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	120	120	100	NA	NA	NA	
Picco P, 1996	症例対照研究	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	9	BMI: 19.0 ±5.5 Cushi ng: 4 例	NA		11	BMI: 19.8 ±3.5 Cushi ng: 1 例	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス
対照	副腎皮質ステロイド内服連日投与

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)”, “とても弱い(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*	不精確性*	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)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
症状の改善	症例集積/1, 症例対照研究/1	-2	-2	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	8	
病態の改善	症例集積/1, 症例対照研究/1	-2	-1	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	8	
再発抑制	症例集積/1, 症例対照研究/1	-2	-1	-2	-1	-1	0	9	2	22.2	11	3	27.3	RR	0.935	0.565-1.546	とても弱い(D)	8	
感染症の増加	症例集積/1, 症例対照研究/1	-2	0	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	6	感染症に関する評価は不可能
ステロイド骨粗鬆症	症例集積/1, 症例対照研究/1	-2	0	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	6	ステロイド骨粗鬆症に関する評価は不可能

[illegible][illegible]

Picco P, et
al. 1996のみ

Picco P, et
al. 1996のみ

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ		25	ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
P	全身型若年性特発性関節炎		
I	ステロイドパルス療法		
C	副腎皮質ステロイド内服連日投与		
臨床的文脈		小児の治療	
O1		症状の改善	
非直接性のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては中等度であった	
バイアスリスクのまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった	
非一貫性その他のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは高度であった	
コメント		1 つの症例対照研究から治療開始時のステロイドパルス療法は副腎皮質ステロイド内服連日投与と症状の改善については差は認められなかったが, 1 つの症例集積研究から従来治療抵抗群や重症例に対するステロイドパルス療法は症状の改善に有効である可能性がある	
O2		病態の改善	
非直接性のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては中等度であった	
バイアスリスクのまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった	
非一貫性その他のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは中等度であった	
コメント		1 つの症例対照研究および 1 つの症例集積研究からステロイドパルス療法は, 早期の病態改善に有効である可能性がある	
O3		再発抑制	
非直接性のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては中等度であった	
バイアスリスクのまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった	
非一貫性その他のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは中等度であった	
コメント		1 つの症例対照研究から副腎皮質ステロイド内服連日投与に対する, ステロイドパルス療法による再発抑制効果は明確ではない	
O4		感染症の増加	
非直接性のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては中等度であった	
バイアスリスクのまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった	
非一貫性その他のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは高度であった	
コメント		1 つの症例対照研究および 1 つの症例集積研究からステロイドパルス療法は, 感染症の増加に関するエビデンスは得られなかった	
O5		ステロイド骨粗鬆症	
非直接性のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては中等度であった	
バイアスリスクのまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった	
非一貫性その他のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは高度であった	
コメント		1 つの症例対照研究および 1 つの症例集積研究からステロイドパルス療法は, ステロイド骨粗鬆症に関するエビデンスは得られなかった	
O6		高血圧	
非直接性のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては中等度であった	
バイアスリスクのまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった	
非一貫性その他のまとめ		1 つの症例集積研究, および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは中等度であった	

コメント	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究からステロイドパルス療法は、一時的に高血圧症を増加させる可能性があるが、中・長期的には副腎皮質ステロイド内服連日投与と比較して高血圧症を増加させる可能性は低い
O7	耐糖能障害
非直接性のまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においては中等度であった
バイアスリスクのまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった
非一貫性その他のまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは中等度であった
コメント	1 つの症例対照研究からステロイドパルス療法は、中・長期的には副腎皮質ステロイド内服連日投与と比較して耐糖能異常を悪化させる可能性は低い
O8	脂質異常
非直接性のまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においては中等度であった
バイアスリスクのまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった
非一貫性その他のまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは高度であった
コメント	1 つの症例対照研究および 1 つの症例集積研究からステロイドパルス療法は、脂質異常に関するエビデンスは得られなかった
O9	入院期間の短縮
非直接性のまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においては中等度であった
バイアスリスクのまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった
非一貫性その他のまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは高度であった
コメント	1 つの症例対照研究および 1 つの症例集積研究からステロイドパルス療法は、入院期間の短縮に関するエビデンスは得られなかった
O10	成長の確保(低身長、肥満)
非直接性のまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においては中等度であった
バイアスリスクのまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった
非一貫性その他のまとめ	1 つの症例集積研究、および 1 つの症例対照研究においては非一貫性などは中等度であった
コメント	1 つの症例対照研究および 1 つの症例集積研究からステロイドパルス療法は、副腎皮質ステロイド経口連日投与と比較して BMI を増加させる可能性は低い

【4-10 SRレポートのまとめ】

<p>文献検索から得られた文献に加えて、2011 年に発表された米国リウマチ学会 (ACR) の JIA に関する recommendation [採用論文 1] およびその 2013 年の改訂 [採用論文 2] においてステロイドの項で参照されていた 2 本の論文についてスクリーニングを行い、最終的に 1 本のステロイドパルス療法の症例集積研究 [採用論文 3]、および 1 本の治療開始時のステロイドパルス療法の有無を前向きに比較した症例対照研究 [採用論文 4] について SR を実施した。</p> <p>症例集積研究において従来治療抵抗群に対するステロイドパルス療法は症状、病態の改善に有効であり、また 症例対照研究ではステロイドパルス療法による治療開始群は副腎皮質ステロイド経口連日内服群と比較して早期 に CRP が低下しており病態改善に有効である可能性が示唆された [採用論文 3]。</p> <p>また症例集積研究ではステロイドパルス療法により経過中に 13.3% に高血圧症を認めたが、症例対照研究においては治療開始 6 カ月・12 カ月といった中・長期的には高血圧症、耐糖能異常を呈する症例は確認されなかった。</p> <p>またステロイドパルス療法治療開始群は、経口連日内服群と比較して治療開始 6 カ月時点での BMI に差は無く、肥満を含めた cushing 病様症候は少ない可能性が示唆され、この点についてはステロイドパルス群において治療開始 6 カ月時点でのステロイドの累積投与量が有意に少なかったことが影響した可能性が考えられる [採用論文 4]。</p> <p>一方で再発抑制、感染症、脂質異常、入院期間に関する明確なエビデンスは得られなかった。</p> <p>以上の結果、エビデンスは弱いステロイドパルス療法は全身型 JIA の改善に有用であり、特に従来治療抵抗性を示す場合や早期の病態抑制に効果がある可能性があり、また明確な副作用の増加も認められない可能性が高い。</p>

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Beukelman T. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:465-482, 2011 [1]	2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features.
	Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499-2512, 2013 [2]	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications.
	Aghighi Y. Clin Rheumatol 27:1371-1375, 2008 [3]	Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis.
	Picco P. Scad J Rheumatol 25:24-27, 1996 [4]	6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis.

[目次に戻る](#)