

## 第5章 付録② CQ1～10

### 2. エビデンスの収集と選定 (CQ1～10)

- CQ 1 ASD に特徴的な熱型はあるか
- CQ 2 ASD に特徴的な皮膚所見はあるか
- CQ 3 ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか
- CQ 4 小児期発症例（全身型若年性特発性関節炎）における臨床的特徴はあるか
- CQ 5 ASD の診断，鑑別に有用な血液検査所見はあるか
- CQ 6 ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか
- CQ 7 ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か
- CQ 8 小児期発症例（全身型若年性特発性関節炎）において特徴的な血液検査所見はあるか
- CQ 9 ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
- CQ 10 ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか

#### 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・転用等することを禁じます。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」へご連絡ください。

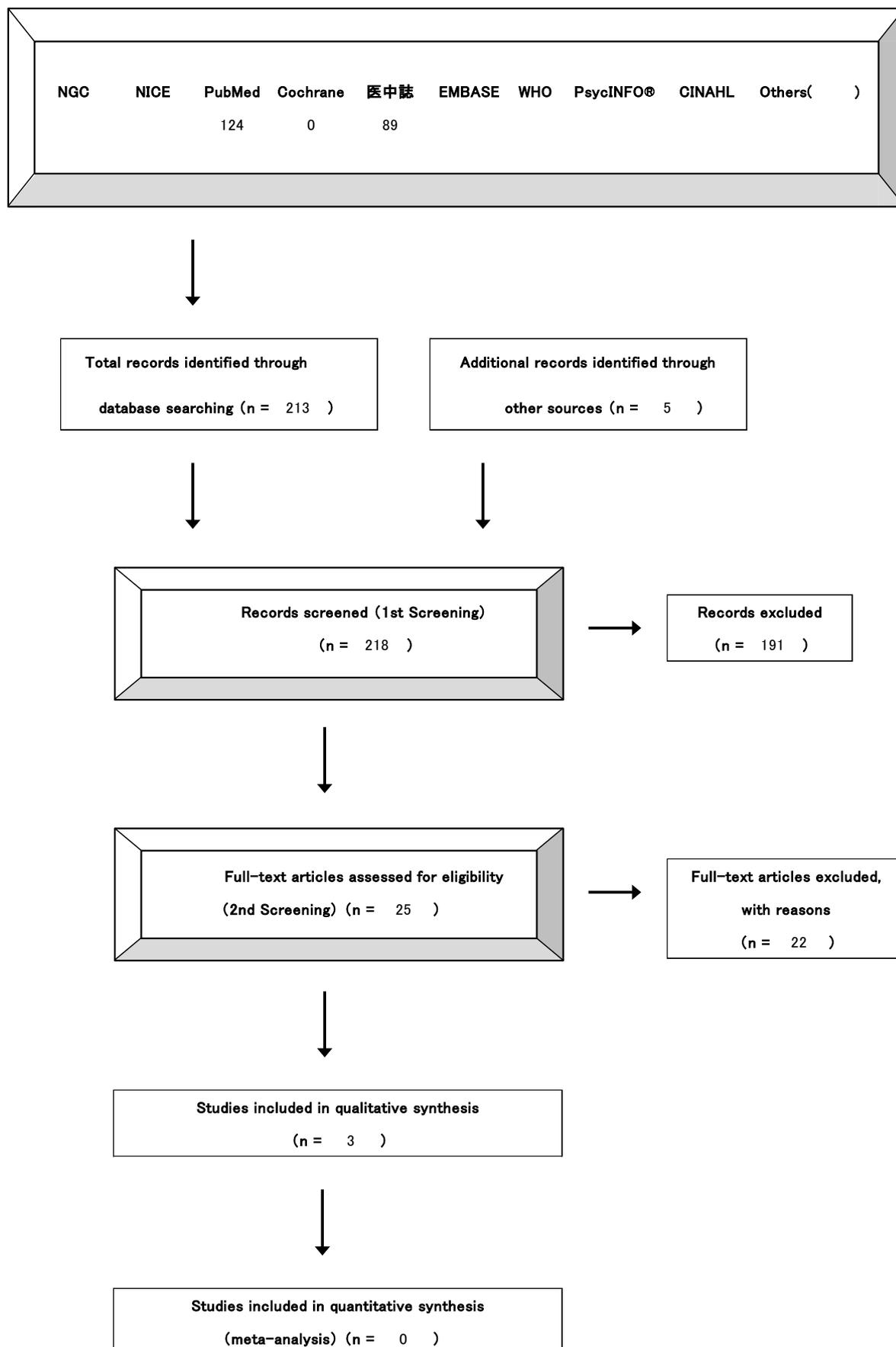
## ASD CQ1

### 【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD に特徴的な熱型はあるか	
CQ	1	
データベース	PubMed	
日付	2015/07/14 and 2016/07/08 and 2016/7/31	
検索者	中島健雄 and 諏訪部直子	
#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset"[MH] AND ("diagnosis"[SH] OR "diagnosis"[MH]) AND "fever"[MH] AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT])	73
#2	"still's disease, adult-onset"[MH] AND ("diagnosis"[SH] OR "diagnosis"[MH]) AND "fever"[MH] AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (1980/01/01[PDAT] : 1999/12/31[PDAT])	11
#3	((("still's"[TIAB] AND "disease"[TIAB]) OR "still's disease"[TIAB]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[TIAB]) OR "still's disease, adult-onset"[MH]) AND (1980/01/01[PDAT] : 2000/12/31[PDAT]) AND (fever[MH] OR "continuous fever" OR "sustained fever" OR "intermittent fever" OR "undulant fever" OR "cyclic fever") AND (Japanese[LA] OR English[la]))	40

タイトル	ASD に特徴的な熱型はあるか	
CQ	1	
データベース	医中誌	
日付	2015/7/8	
検索者	諏訪部	
#	検索式	文献数
#1	(((((Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL))) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除く)) and ([発熱]/TH)	89

【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
Larson EB. Medicine (Baltimore), 1984	症例集積	17	NA	0	Fever		
Reginato AJ. Semin Arthritis Rheum 1987	症例集積	23	NA	0	Fever		
Cush JJ Arthritis Rheum, 1987	症例集積	21	NA	0	Fever		
Ishaq M. Int J Rheum Dis 2012	症例集積	15	NA	0	Fever	✓	
Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol, 2012	症例対照 研究	22	NA	44	Fever	✓	
Chen PD. Clin Rheumatol, 2021	症例集積	61	NA	0	Fever	✓	
Baxevanos G. Clin Rheumatol, 2012	症例集積	22	NA	0	Fever	✓	
Jiang L. J Rheumatol 38:741-6, 2011	症例対照 研究	70	NA	140	Fever	✓	
Kong XD. Clin Rheumatol, 2010	症例集積	104	NA	0	Fever	✓	
Zeng T. J Rheumatol, 2009	症例集積	61	NA	0	Fever	✓	
Mehrpour G. Mod Rheumatol, 2008	症例集積	28	NA	0	Fever	✓	
Singh S. Clin Rheumatol, 2008	症例集積	14	NA	0	Fever	✓	
Sipahi OR. Med Sci Monit, 2007	症例集積	49	NA	0	Fever	✓	
Uppal SS. Clin Rheumatok, 2007	症例集積	28	NA	0	Fever	✓	
Crispín JC. Medicine (Baltimore), 2005	症例対照 研究	26	NA	135	Fever	✓	
Kádár J. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004	症例集積	18	NA	0	Fever	✓	

Mert A. Clin Rheumatol, 2002	症例集積	20	NA	0	Fever	✓	
Carabro JJ. J Rheumatol, 1986	レター	0	NA	0	Fever	✓	
Schachna L. Aust N Z J Med, 1999	症例報告	1	NA	0	Fever	✓	
Sood A. Bull Rheum Dis, 1998	症例報告	1	NA	0	Fever	✓	
Cohen N. Br J Rheumatol, 1987	症例報告	3	NA	0	Fever	✓	
Goldman JA. South Med J, 1980	症例集積	13	NA	0	Fever	✓	
Hall S. Aust N Z J Med 12:522-4, 1982	症例報告	1	NA	0	Fever	✓	
Larkin JG. Scott Med J, 1983	症例報告	2	NA	0	Fever	✓	
Smith JW. Am J Med Sci, 1986	症例報告	1	NA	0	Fever	✓	

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Larson EB. Medicine (Baltimore). 63:82-91, 1984	Adult Still's disease: Evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients
	Reginato AJ. Semin Arthritis Rheum 17:39-57, 1987	Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure
	Cush JJ Arthritis Rheum 30:186-94, 1987	Adult-onset Still's disease: Clinical course and outcome
不採用論文	Ishaq M. Int J Rheum Dis 15:e96-100, 2012	'The eyes see what the mind knows.' Adult-onset Still's disease, a case series and review in a south Asian population.
	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30:514-9, 2012	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
	Chen PD. Clin Rheumatol 31:175-81, 2021	Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever unknown origin in China
	Baxevanos G. Clin Rheumatol 31:49-53, 2012	A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis?
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-6, 2011	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population

	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-9, 2010	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study on 104 cases
	Zeng T. J Rheumatol 36:1026-31, 2009	Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 61 cases from China
	Mehrpour G. Mod Rheumatol 18:480-5, 2008	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature
	Singh S. Clin Rheumatol 27:35-9, 2008	Adult onset Still's disease: a study of 14 cases
	Sipahi OR. Med Sci Monit 13:CR318-22, 2007	Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006
	Uppal SS. Clin Rheumatol 26:1055-60, 2007	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving
	Crispín JC. Medicine (Baltimore) 84:331-7, 2005	Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin
	Kádár J. Best Pract Res Clin rheumatol 18:663-76, 2004	Adult-onset Still's disease
	Mert A. Clin Rheumatol 22:89-93, 2002	Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease
	Carabro JJ. J Rheumatol 13:827-8, 1986	Adult onset Still's disease
	Schachna L. Aust N Z J Med 29:98-9, 1999	Adult-onset Still's disease: a concise review of clues to an important rare syndrome
	Sood A. Bull Rheum Dis 47:1-4, 1998	Case management study: polyarthritits with fever
	Cohen N. Br J Rheumatol, 26:65-6, 1987	Adult Still's disease presenting as PUO; a not uncommon disorder
	Goldman JA. South Med J 73:555-63, 1980	Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults: cause of polyarthritits and fever
	Hall S. Aust N Z J Med 12:522-4, 1982	Adult onset Still's disease: a cause of pyrexia of unknown origin
	Larkin JG. Scott Med J 28:255-8, 1983	Adult Still's disease: a new consideration in pyrexia of unknown origin
	Smith JW. Am J Med Sci 292:56-64, 1986	Fever of undetermined origin: not what it used to be.
<b>その他の引用論文</b>		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 ASDに特徴的な熱型はあるか
対象	ASD
介入	
対照	不明熱

\*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		ASD診断感度上昇																															
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)							効果指標(種類)			効果指標(値)			信頼区間				
		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	量反応関係	効果減弱																								効果の大きさ	対象
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	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							
[1]	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
[2]	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
[3]	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

	不明	介入なし	体温測定なし	記載なし	多変量解																													
	不明	介入なし	体温測定なし	記載なし	多変量解																													
	不明	介入なし	体温測定なし	記載なし	多変量解																													

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 ASDに特徴的な熱型はあるか
対象	ASD
介入	
対照	不明熱

\*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		ASD診断特異度上昇																															
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)							効果指標(種類)			効果指標(値)			信頼区間				
		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		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							
[1]	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
[2]	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
[3]	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

	不明	介入なし	体温測定なし	記載なし	多変量解																													
	不明	介入なし	体温測定なし	記載なし	多変量解																													
	不明	介入なし	体温測定なし	記載なし	多変量解																													

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ1 ASDに特徴的な熱型はあるか
対象	ASD
介入	なし
対照	なし

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
ASD診断感度上昇	症例集積	-2	0	-2	-1	0	0										非常に弱(D)	7	
ASD診断特異度上昇	症例集積	-2	0	-2	-1	0	0										非常に弱(D)	1	

コメント(該当するセルに記入)


【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	1	ASD に特徴的な熱型はあるか
<b>P</b>	ASD 患者	
<b>I</b>	なし	
<b>C</b>	なし	
<b>臨床的文脈</b>		熱型
<b>O1</b>	ASD 診断感度上昇	
<b>非直接性のまとめ</b>	3つの症例集積のみで対照群がない	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	体温測定のプロセスの記載が乏しい。	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>		
<b>コメント</b>	熱型に関しては症例集積しかない	

<b>O2</b>	ASD 診断特異度上昇	
<b>非直接性のまとめ</b>	3つの症例集積のみで対照群がない	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	体温測定のプロセスの記載が乏しい。	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>		
<b>コメント</b>	熱型に関しては症例集積しかない	

【4-10 SRレポートのまとめ】

3本の症例集積研究[採用論文1~3]をもとに検討した。ASDの熱型を他の発熱性疾患と比較した研究はなかった。ASDでは1日1回または2回の39℃以上のスパイク状の発熱が特徴である。

【引用文献リスト】

<b>採用論文</b>	Larson EB. Medicine (Baltimore). 63:82-91, 1984 [1].	Adult Still's disease: Evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients
	Reginato AJ. Semin Arthritis Rheum 17:39-57, 1987 [2]	Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure
	Cush JJ Arthritis Rheum 30:186-94, 1987 [3]	Adult-onset Still's disease: Clinical course and outcome

## ASD CQ2

### 【4-1 データベース検索結果】

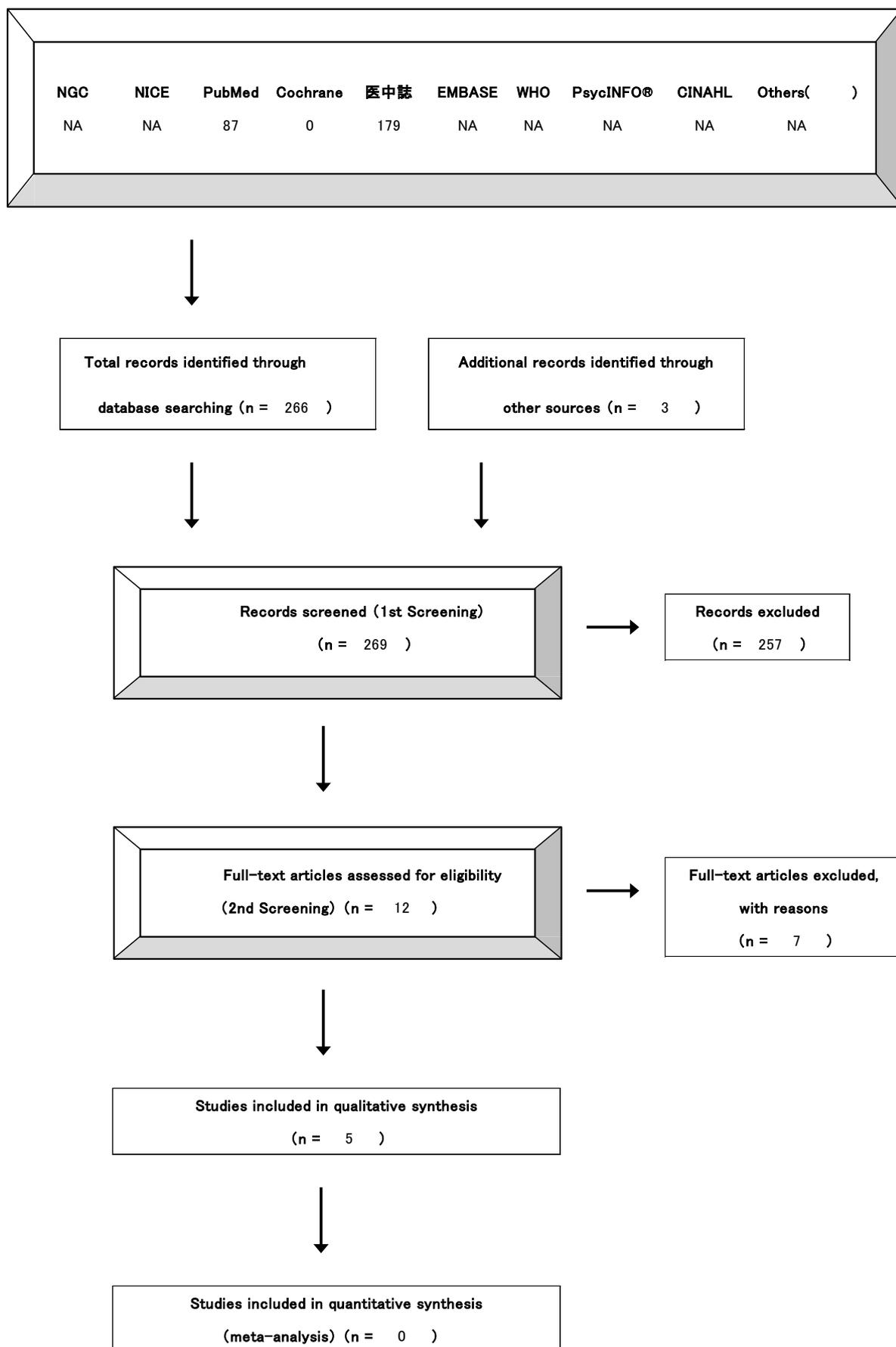
タイトル	ASD
CQ	CQ2 ASD に特徴的な皮膚所見はあるか
データベース	PubMed
日付	2015/7/16
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
# 1	"still's disease, adult-onset"[MH] AND ("diagnosis"[SH] OR "diagnosis"[MH]) AND ("Skin Manifestations"[MH] OR "Skin Diseases"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT])	87

タイトル	ASD
CQ	CQ2 ASD に特徴的な皮膚所見はあるか
データベース	医中誌
日付	2015/7/16
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
# 1	(((((Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL))) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除く)) and ((皮膚疾患/TH) or (皮膚症状/TH))	179

【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
Lee JY, Semin Arthritis Rheum 2012	retrospective	36 cases with AOSD	clinical records, clinical photos, and pathologic slides	none	clinicopathological features in skin lesion		
Yamamoto T, Rheumatol Int 2012	review					✓	systematic review ではないため除外
Kong XD, Clin Rheumatol 2010	retrospective	104 cases with AOSD	relevant clinical details	none	clinical manifestations	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外
Fortna RR, J Cuan Pathol 2010	retrospective	2 cases with AOSD and one case with juvenile Still's disease	clinical and histopathological examinations of skin eruptions	none	clinical and histopathological findings	✓	少数例報告のため除外
Zeng T, et al. J Rheumatol 2009	retrospective	61 cases with AOSD	relevant clinical details	none	common clinical features	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外
Mohrpoor G, Mod Rheumatol 2008	retrospective	28 cases with AOSD	detailed history and physical examinations	none	common clinical findings	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外
Singh S, Clin Rheumatol 2008	retrospective	14 cases with AOSD	clinical features	none	clinical manifestations	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外
Uppal SS, Clin Rheumatol 2007	retrospective	22 cases with AOSD	systemic and articular manifestations	none	clinical features	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外

Lee JY, J Am Acad Der 2005	retrospective	11 patients with AOSD	clinical data and pathologic examinations	none	clinical and pathological form of skin eruptions		
Vanderschueren S, Clin Exp Rheumatol 2012	retrospective	22 cases with AOSD and 422 cases with classical FUO	clinical manifestations	none	clinical characteristics, treatment, and outcome		
Jiang L, J Rheumatol 2011	retrospective	70 cases with AOSD and 140 cases with fever	clinical and laboratory measures	none	diagnostic efficacy of clinical and laboratory measures		
Crispin JC, Medicine (Baltimore) 2005	retrospective	26 cases with AOSD and 135 cases with FUO	clinical characteristics and laboratory parameters	none	clinical characteristics		

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30:514-9, 2012	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-6, 2011	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Crispin JC, Medicine (Baltimore) 84:31-7, 2005	Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin
	Lee JY. Arthritis Rheum 42: 317-26, 2012	Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients.
	Lee JY. J Am Acad Der 52:1003-8, 2005	Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease.

不採用論文	Yamamoto T. Rheumatol Int 32:2233-7, 2012	Cutaneous manifestations associated with adult-onset Still's disease: important diagnostic values.
	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-9, 2010	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases.
	Fortna RR. J Cuan Pathol 37:932-7, 2010	Persistent pruritic papules and plaques: a characteristic histopathologic presentation seen in a subset of patients with adult-onset and juvenile Still's disease
	Zeng T. J Rheumatol 36:1026-31, 2009	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China
	Mohrpoor G. Mod Rheumatol 18:48-5, 2008	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature
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	ASD CQ2 ASDに特徴的な皮膚所見はあるか
対象	ASDの皮疹
介入	性状 出現部位 出現時期 自覚症状
対照	無

\*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  
 まとめては“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  
 まとめては“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		ASD診断感度上昇																										
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		
Lee JY. 2012	症例集積	0	0	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Lee JY. 2005	症例集積	0	-1	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Vanderschueren S. 2012	症例対照研究	-1	0	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Jiang L. 2011	症例対照研究	-1	0	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Crispin JC. 2005	症例対照研究	-1	0	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		

コメント(該当するセルに記入)

ASDのみで皮疹を評価	ASDのみが対象	評価時期の記述無し、病理学的評価は一部の症例のみ	ASDのみが対象										全例が山口基準で診断されたASD		対照群が存在しない													
ASDのみで皮疹を評価	ASDの持続性皮疹出現症例のみで詳細評価	欠損 dataあり	ASDのみが対象										全例が山口基準で診断されたASDのうち、持続性皮疹出現症例のみ評価	ASDのうち、持続性皮疹出現症例のみ評価	対照群が存在しない													

	ASD群とコントロール群で年齢が一致しない		皮疹の有無のみ評価		交絡因子の調整は実施されていない																	ASDにおける皮疹の感度77%、特異度84%
	ASD群とコントロール群で背景に差異があり		皮疹、一過性皮疹のみの評価		交絡因子の調整は実施されていない																	ASDにおける皮疹の感度75.71%、特異度79.29%、一過性皮疹の感度35.71%、特異度98.57%

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ2 ASDに特徴的な皮膚所見はあるか
対象	ASDの皮疹
介入	性状 出現部位 出現時期 自覚症状
対照	無

\*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

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*						まとめ	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			量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	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		
Lee JY. 2012	症例集積	0	0	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Lee JY. 2005	症例集積	0	-1	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Vanderschueren S. 2012	症例対照研究	-1	0	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Jiang L. 2011	症例対照研究	-1	0	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Crispin JC. 2005	症例対照研究	-1	0	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

ASDのみで皮疹を評価	ASDのみが対象	評価時期の記述無し、病理学的評価は一部の症例のみ	ASDのみが対象	全例が山口基準で診断されたASD																								
ASDのみで皮疹を評価	ASDの持続性皮膚出現症例のみで詳細評価	欠損 dataあり	ASDのみが対象	全例が山口基準で診断されたASDのうち、持続性皮膚出現症例のみ評価	ASDのうち、持続性皮膚出現症例のみ評価																							

ASD群とコントロール群で年齢が一致しない	皮膚の有無のみ評価		交絡因子の調整は実施されていない							評価が皮膚の有無のみ		感度については解析していない									ASDにおける皮膚の感度77%、特異度84%
ASD群とコントロール群で背景に差異があり	皮膚、一過性皮膚のみの評価		交絡因子の調整は実施されていない							皮膚、一過性皮膚のみの評価											ASDにおける皮膚の感度75.71%、特異度79.29%、一過性皮膚の感度35.71%、特異度98.57%
ASD群とコントロール群で背景に差異があり	典型的なStill病の皮膚お定義が不明		交絡因子の調整は実施されていない							評価が皮膚の有無のみ											ASDにおける典型的なStill病の皮膚の感度54%、特異度94%、単変量解析ではOR18(95%CI: 5-62)、多変量解析ではOR4.7(95%CI: 0.92-24.0、 $p=0.063$ )

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	ASD CQ2 ASDに特徴的な皮膚所見はあるか
対象	ASDの皮疹
介入	性状 出現部位 出現時期 自覚症状
対照	無

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
ASD診断感度上昇	症例集積/2、症例対照研究/3	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ASDにおける皮疹の有無は診断感度を上昇させる可能性がある
ASD診断特異度上昇	症例集積/2、症例対照研究/3	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ASDにおける皮疹の有無は診断特異度を上昇させる可能性がある

コメント(該当するセルに記入)


#### 【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	2	ASD に特徴的な皮膚所見はあるか
<b>P</b>	ASD の皮疹	
<b>I</b>	性状 出現部位 出現時期 自覚症状	
<b>C</b>	無	
<b>臨床的文脈</b>		ASD の臨床症状
<b>O1</b>	ASD 診断感度上昇	
<b>非直接性のまとめ</b>	2つの症例集積研究では非直接性は高く、3つの症例対照研究では中等度であった。	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	2つの症例集積研、3つの症例対照研究でバイアスリスクは高度であった。	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	2つの症例集積研、3つの症例対照研究で非一貫性は中等度であった。	
<b>コメント</b>	3つの症例対照研究の結果から、ASD における皮疹の有無は診断感度を上昇させる可能性がある	
<b>O2</b>	ASD 診断特異度上昇	
<b>非直接性のまとめ</b>	2つの症例集積研究では非直接性は高く、3つの症例対照研究では中等度であった。	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	2つの症例集積研、3つの症例対照研究でバイアスリスクは高度であった。	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	2つの症例集積研、3つの症例対照研究で非一貫性は中等度であった。	
<b>コメント</b>	3つの症例対照研究の結果から、ASD における皮疹の有無は診断特異度を上昇させる可能性があり、特に一過性、Still 病に特徴的皮疹は、特異性が高い可能性がある	

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

<p>5本の観察研究(3本の症例対照研究[採用論文 1-3]、2本の症例集積研究[採用論文 4-5])を対象にSRを実施した。</p> <p>3本の症例対照研究[採用論文 1-3]において、ASD 以外の発熱性疾患を対照とした場合に皮疹の有無が診断感度を上昇させる可能性が示唆された(エビデンスの強さ:D)。</p> <p>3本の症例対照研究[採用論文 1-3]において、ASD 以外の発熱性疾患を対照とした場合に皮疹の有無が診断特異度を上昇される可能性が示唆され、特に一過性、ASD に典型的な皮疹は ASD に特異性が高い所見であることが示唆された(D)。</p> <p>皮疹の性状に関しては、症例対照研究では明示されていないが、2本の症例集積研究の結果から ASD の経過中に一過性紅斑と同様に顔面、頸部、体幹、四肢伸側などに持続性紅斑が高頻度(64-78%)に認められ、病理学的には一過性紅斑が表在血管周囲の炎症細胞浸潤であるのに対して、持続性紅斑は角化上皮細胞の壊死巣と周囲の炎症細胞浸潤であることが報告されている[採用論文4-5]。</p> <p>以上の結果、エビデンスは弱いですが、皮疹の有無は ASD の診断感度、特異度を上昇させる可能性がある。</p>
---

**【引用文献リスト】**

<b>採用論文</b>	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30:514-9, 2012 [1]	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-6, 2011 [2]	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Crispin JC, Medicine (Baltimore) 84:31-7, 2005 [3]	Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin
	Lee JY. Arthritis Rheum 42: 317-26, 2012 [4]	Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients.
	Lee JY. J Am Acad Der 52:1003-8, 2005 [5]	Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease.

## ASD CQ3

### 【4-1 データベース検索結果】

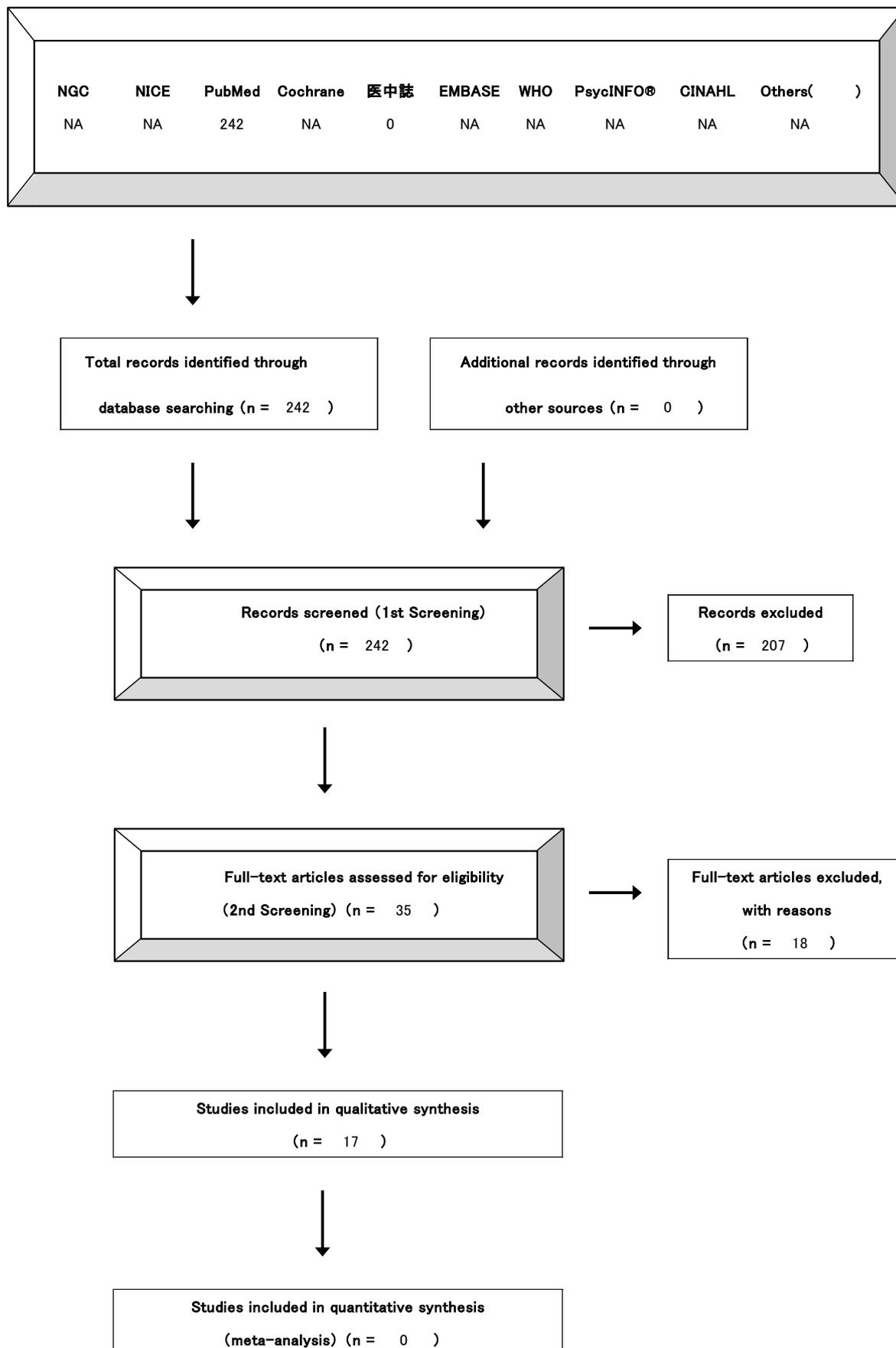
タイトル	ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか
CQ	3
データベース	PubMed
日付	2016/9/12
検索者	諏訪部直子

#	検索式	文献数
#1	((("still's"[TIAB] AND "disease"[TIAB]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[TIAB])) OR "still's disease, adult-onset"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (1980/01/01[PDAT] : 2015/12/31[PDAT]) AND ("joint diseases"[MeSH Terms] OR arthritis OR polyarthritis OR "joint pain" OR arthralgia OR "joint tenderness" OR "joint destruction" OR "articular destruction") AND (classification[SH] OR physiopathology[SH] OR diagnosis [SH] OR pathology [SH] OR complications [SH] OR epidemiology [SH] OR ethnology) NOT (Letter, Commnet and Case Report)	241

タイトル	ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか
CQ	3
データベース	医中誌
日付	2015/7/15
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	((Still 病-成人/MTH)) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除く) and (関節/TA)	159

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変 ASD CQ3



【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
Mahfoudhi M, et al. Pan African Medical Journal 2015; 22: 77	Cross-sectional single center study in Tunisia	18 ASD (11 women and 7 men, mean age 27 years)	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊、好発部位	なし	骨破壊の進行		全例で関節痛あり。13例で関節炎あり、好発罹患関節は手関節(7例)と膝関節(9例)だった。4例で手指変形あり。1例で手関節の骨性強直、1例で肘関節の屈曲拘縮あり。関節レントゲン所見は10例で異常なし。25%は単周期型、40%は間欠型、35%は慢性関節炎型だった。
Masson C et al. Rev Rhum 1995; 62: 748-57, 805-814	Retrospective multicenter observational study in France	65 ASD (34 women)	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊、好発部位	なし	骨破壊の進行		関節痛は全例であり、関節炎は69.2%で認められた。関節痛の好発罹患関節は膝(73%)、手(63%)、足(44%)、PIP関節(42%)。関節炎は膝(69%)、手(67%)、PIP関節(44%)、MCP関節(42%)、足(38%)だった。1年以上経過観察できた患者52例では、21例で関節レントゲン異常あり。17例は慢性関節炎型だった。手の骨性強直8例、手根関節の軟骨破壊2例、破壊性手根関節炎3例。発症時に多関節炎と近位手根関節病変がある患者は慢性関節炎型に進展するものが多かった。

Kadvath S. Ann Med 2015	Review	ASD				✓	Review
Owlia MB. Indian J Med Sci 2009	Review	ASD				✓	Review
Kong XD. Clin Rheumatol	retrospective study	104 ASD	臨床症状と予後	なし	なし	✓	多関節炎が90%に認められたとのコメントのみで関節所見について詳細な検討なし
Bagnari V. Rheumatol Int 2010	Review	ASD				✓	Review
Zeng T. J Rheumatol 2009	retrospective study	61 ASD in China	臨床症状	なし	なし	✓	関節炎 82%, 16.4%は慢性関節炎型
Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008	Review	ASD				✓	Review
Mehrpour G. Mod Rheumatol 2008	retrospective study	28 ASD in central Iran	臨床症状、検査所見	なし	なし	✓	関節炎 92%
Ohta A. 日本内科学会誌 2007	Review	ASD				✓	Review
Uppal SS. Clin Rheumatol 2007	retrospective study	28 ASD	臨床症状、経過	なし	なし	✓	関節炎 64%
Akritidis N. 2006	retrospective study	11 ASD			long term outcome	✓	
Chen DY. J Formos Med Assoc 2004	retrospective cohort study	82 ASD	臨床症状	なし	なし	✓	関節症状 100%
Mok CC. J Rheumatol 1998	retrospective study	16 ASD in China	臨床症状、検査所見、経過	なし	なし	✓	関節炎 94%
Nara H. 日本臨床 1999	Review	ASD				✓	Review

Wakai K. J Epidemiol 1997	nationwide epidemiologica l survey	ASD				✓	疫学調査
Sanchez Loria DM. Clin Rheumatol 1992	retrospective study	15 ASD	臨床症状	なし	なし	✓	
Ohta A. J Rheumatol 1987	Review	ASD				✓	Review
Wouters JM. Q J Med 1986	retrospective study	45 ASD	臨床症s 上、治療、 予後、合併 症	なし		✓	関節炎 98%
Evensen KJ. Scand J Rheumatol 2006	retrospective cohort study	13 ASD				✓	疫学調査
Ohta et al. J Rheumatol 1990; 17: 1058- 63	Retrospective multicenter observational study in Japan	90 ASD (30 men and 60 women, mean age at onset 27.6 years in men and 34.5 years in women, 32.3 years in both)	疼痛、腫 脹、骨・軟 骨破壊、好 発部位	なし	骨破壊 の進行		関節症状は全例であ り。治療開始前の関節 症状の期間は2週間 以内が7例(10%)、2- 6週間で25例(37%)、6 週間以上が35例(52%) だった。罹患関節数は 1-2関節が11例 (15%)、3-4関節が22 例(31%)、5関節以上が 39例(54%)だった。診 断時の関節レントゲン では15例(21%)で異常 所見があった(軟部組 織腫脹、骨粗鬆症、J SN、骨びらん、変形、 骨性強直など)。臨床 経過は単周期型24%、 多周期型41%、慢性関 節炎単周期全身型 14%、慢性関節炎多周 期全身型22%。

Cush et al. Arthritis Rheum 1987; 30: 186- 194	Retrospective observational study in USA	21 ASD (8 men and 13 women, median age at onset 21 years)	疼痛、腫 脹、骨・軟 骨破壊	なし	骨破壊 の進行	単周期型 4 例、多周 期型 2 例、多関節炎 単周期全身型 10 例、 多関節炎多周期全身 型 5 例。全身症状は 機能予後不良に影響 なし。慢性関節炎が機 能予後不良と関連あ り。慢性関節炎型か多 関節炎で発症、経過し た患者で機能障害を 来す関節炎に進展す るリスクが高かった。
Gerfaud- Valentin M, et al. Medicine 2014; 93: 91-99	Retrospective observational study in France	57 ASD in France (27 men and 30 women, median age 36 years)	疼痛、腫 脹、骨・軟 骨破壊	なし	骨破壊 の進行	54 例 (95%)で関節痛も しくは関節炎あり。関 節レントゲンで 7%の患 者に骨びらんあり。臨 床経過は単周期型 17 例(30%)、多周期型 25 例(44%)慢性型 15 例(26%)だった。慢性 型のうち 12 例で慢性 関節炎を認めた。診断 時に関節炎および骨 びらん (OR 14.21; 95%CI 1.236-763.542, P=0.004)がある患者は 慢性経過型(chronic course)になる強い予 測因子だった。
Iliou C, et al. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 47-52	Retrospective observational study in Greece	44 ASD (21 men and 23 women, mean age 38.3 years)	疼痛、腫 脹、骨・軟 骨破壊	なし	骨破壊 の進行	関節痛 97.7% (43/44), 関節炎 93.2% (41/44). 75% (33/44)の患者で は対称性移動性関節 炎で、大関節優位だっ た。好発罹患関節は 手、膝、足関節。肩と 股関節の関節炎と疾

						患重症度は関連があった。手足の小関節は45.5% (20/44)の患者で関節炎がみられた。関節レントゲンではICおよびCM関節の裂隙狭小化がみられた。骨びらんのある患者はいなかった。
Franchini S, et al. Clin Exp Rheumatol 2010; 28: 41-48	Retrospective observational study in Italy	66 ASD (38 women, median age at onset 37 years)	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊	なし	骨破壊の進行	関節痛は全例で認め、79%で明らかな関節炎あり。21%は関節炎の所見がなかったが、関節痛はあった。好発罹患関節は膝(65%)、手(56%)、足(52%)関節だった。関節レントゲンでは、52例中14例(27%)で異常を認めた。関節周囲の骨粗鬆化12例、JSN 8例、骨びらん7例(13%)。1例で両股関節の著明な破壊性関節症を認めた。JSNIは、手根関節4例、DIP関節とMCP関節2例、PIP関節2例、MCP関節3例。骨びらんは手根関節4例、MCP関節2例。1例で手関節の骨性強直あり。臨床経過は単周期型20%、多周期型40%、慢性関節炎型40%だった。
Cagatay Y et al. Int J Clin Pract	Retrospective observational study in Italy	84 ASD (59 women and 25 men,	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊	なし	骨破壊の進行	関節痛59例(96%)、関節炎58例(69%)。好発罹患関節は膝43例

2009; 63: 7: 1050-55		mean age 33 years)				(51.1%)、手 33 例 (39.3%)、PIP 関節 18 例(21.4%)、肘 16 例 (19%)、肩 11 例(13.1%)。 単関節炎は 4 例(4. 8%)、少数関節炎 10 例(11.9%)、多関節炎 48 例(57.1%)だった。関 節レントゲンでは、関 節周囲の骨粗鬆症 35 例(41.6%)、骨びらん と JSN が 14 例 (16.7%)、骨性強直 6 例 (7.1%)だった。骨性 強直は、手根関節 4 例、手根関節と右股関 節が 1 例、手根関節と 足根関節が 1 例だっ た。臨床経過は、単周 期全身型 28 例 (33.3%)、多周期全身 型 28 例(33.3%)、慢性 関節炎単周期全身型 5 例(6%)、慢性関節炎 多周期全身型 18 例 (21.4%)だった。
Riera E et al. Clin Exp Rheumatol 2011; 29: 331- 336	Retrospective observational study in Spain	41 ASD (25 women and 16 women, mean age 38 years)	疼痛、腫 脹、骨・軟 骨破壊	なし	骨破壊 の進行	最も多かった臨床症状 は発熱を伴う多関節 炎。40 例(97.5%)で多 関節痛あり、36 例 (88%)で関節炎を認 め、29 例(80.5%)は多 関節炎、7 例(19.5%) が少関節炎だった。好 発罹患関節は、手、 膝、足関節。関節レン トゲンはほとんどの患 者で異常なし。骨びら

						んが 4 例(10%)で、手、股、手根骨にみられた。4 例に股関節強直を認め、1 例で人工関節置換術を施行された。臨床経過は、単周期型 26%、多周期型 26%、慢性関節炎型 30%だった。ACR Class 分類では Class I 29 例(72.5%)、Class II 7 例(17.5%)、Class III 2 例(5%)、Class IV 2 例(5%)だった。
Colina M, et al. Semin Arthritis Rheum 2011; 41: 279-285	Retrospective cohort observational study in Italy	76 ASD (44 women and 32 men)	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊	なし	診断感度、特異度、骨破壊の進行	55 例(72%)で関節症状あり。臨床経過は単周期全身型 26%、多周期全身型 30%、慢性関節炎型 44%。6 ヶ月後までの活動性関節症状持続は慢性経過と強い関連があった (P<0.001)。血清フェリチン値と DAS28 値は関節レントゲンによる SENS (The Simple Erosions Narrowing Score)の増加と関連があった。フェリチン値と DAS28 値が高いほど SENS の増加が早かった。6 ヶ月以上の関節炎持続は慢性関節炎型の経過と関連があった。
Pay S et al. Clin Rheumatol	Retrospective cohort observational	95 ASD (45 men and 50 women,	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊	25 systemic	診断感度、特異度、	関節痛は ASD 全例、sJIA の 88%。関節炎は ASD の 85.3%、sJIA の

2006; 25: 639-44	study in Turkey	median age at onset 27 years)		juvenile idiopathic arthritis (sJIA) (12 men and 13 women, median age at onset 6 years)	骨破壊の進行	80%. 好発罹患関節は ASD では膝(55.8%)、手(67.4%)、足(38.9%)、肘(28.4%)。sJIA では、足(88%)、膝(80%)、手(64%)、肘(56%)だった。関節レントゲンでは、ASD の 27.3%、sJIA の 24%で異常あり、関節レントゲンで異常があった関節は手関節が最も多かった。
田中信介ら. リウマチ 1991; 31: 511-18	Retrospective observational study in Japan	19 ASD (7men and 12 women, mean age 28.5 years)	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊	26 JRA (6 male and 20 female, mean age 5.5 years)	骨破壊の進行	関節痛は両群で全例。関節炎は多関節炎が ASD の 53%、JRA の 77% (NS)。少関節炎が ASD の 47%、JRA の 23% (NS)。屈曲拘縮は JRA の 38%、ASD の 5% (p<0.05)。発症後 1 年以上経過を終えた JRA24 例、ASD16 例において、関節レントゲン所見 grade I 以上は JRA の 58%、ASD の 56%、grade II 以上は JRA の 29%、ASD の 25%で有意差なし。Class II 以上の関節機能障害は JRA の 42%、ASD の 50%で有意差なし。予後に関して、両群ともに多関節炎を認めたものと少関節炎を認めたものに有意差なし。

Lin S-J, et al. Clin Rheumatol 2000; 19: 127-130	Retrospective cohort observational study in Taiwan	21 ASD (9 men and 12 women, median age at onset 29.1 years)	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊	24 systemic juvenile onset Still's disease (JOSD) (10 men and 4 women, mean age at onset 9.9 years)	診断感度、特異度、骨破壊の進行	6ヶ月を超える慢性関節炎を認めた患者は ASD の 46%、JOSD の 38% (P=0.82)で有意差なし。著明な機能障害を来す変形性関節炎は発症時に多関節炎があった JOSD 患者のみに認められた。慢性関節炎があった ASD 患者では観察期間(平均 46ヶ月)の最終観察時に機能予後は良好だった。
Asanuma YF et al. Mod Rheumatol 2015; 25: 393-400	Retrospective observational study in Japan	169 ASD (121 women and 48 men) mean age 46 years)	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊、好発部位	なし	骨破壊の進行	2週間を超える関節痛 83.1% (138/166)、関節炎 50.7% (77/152)。多関節炎や少関節炎より多関節炎が多かった。好発罹患関節は手関節 (27%)、膝関節(27%)、肩関節(15.8%)だった。関節レントゲンでは 11.7%の患者で関節破壊像あり。骨びらんが 8.6%、関節裂隙狭小化が 7.8%、骨性強直が 1.6%にみられた。85.9%の患者では関節レントゲンで異常なし。骨破壊像は手、膝、PIP 関節に多かった。
Vanderschueren S et al. Clin Exp	Retrospective observational study	22 ASD	関節痛	44 FUO (non ASD)	診断の感度、特異度	2000年～2009年の10年間に集められた不明熱患者 447例か

Rheumatol 2012; 30: 514-9						ら山口らの ASD 診断基準を満たす ASD 患者 22 例と年度が一致している不明熱対照患者 44 例を抽出して、山口らの診断基準の感度、特異度、正確性が評価された。若年齢、関節症状、皮疹、咽頭痛、好中球優位の白血球増加、赤沈亢進は不明熱患者において ASD を診断する主要な臨床的特徴で、感度、特異度、正確性ともに 95%を超えていた。臨床所見だけだと、特異度 98%だったが感度 55%、正確性 83%と低下した。山口らの診断基準は ASD の診断において信頼性が高いが、鑑別診断は必要である。
Yamaguchi M et al. J Rheumatol 1992; 19: 424-30	Retrospective study	90 ASD	関節痛	267 controls(敗血症、多発性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、seronegative RA、悪性関節	診断の感度、特異度	診断基準は、大項目発熱、関節痛、定型的皮疹、白血球増加、小項目として咽頭痛、リンパ節腫脹または脾腫、肝機能障害、RF陰性またはANA陰性のうち、大項目 2 項目を含む 5 項目以上を満たせば、感度 96.2%、特異度 92.1%である。しかし、鑑別診断(感染、悪性腫瘍、膠原病など)は必要で

				リウマチ、不明熱など)			ある。関節症状の陽性頻度(感度)は100%だった。2週間以上持続する関節症状の感度は90%、特異度は50%と算出された。
Pouchot et al. Medicine (Baltimore) 1991; 70: 118-36		62 ASD (28 women)	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊、好発部位	なし	骨破壊の進行		58例(94%)で関節炎あり。関節痛は発熱時に悪化する傾向あり。少数関節炎9例、多関節炎49例、4例は滑膜炎のない多関節痛。好発罹患関節は、膝(82%)、手(73%)、足関節(55%)。41%(16/39)の患者で関節レントゲン異常(手関節のCM関節とIC関節の裂隙狭小化)あり。25%の患者で骨性強直あり。多関節炎あるいは手根、足根関節に病変があると慢性経過と関連があった。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Pouchou J. Medicine (Baltimore) 70: 118-36, 1991	Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients.
	Colina M. Arthritis Rheum 41: 279-285, 2011	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine 93: 91-99, 2014	Adult-onset Still's disease. Manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
	Mahfoudhi M. Pan Afr Med J 22:77. doi: 10.11604/pamj. 2015.22.77.6366. , 2015	Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset still's disease.
	Masson C. Rev Rhum 62: 748-57, 805-814, 1995	Adult Still's disease.

	Ohta A. J Rheumatol 17: 1058-63, 1991	Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients.
	Cush JJ. Arthritis Rheum. 30: 186-94, 1987	Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31: 47-52, 2013	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Franchini S. Clin Exp Rheumatol 28: 41-48, 2010	Adult-onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
	Cagatay Y. Int J Clin Pract 63: 1050-55, 2009	Adult-onset still's disease.
	Riera E. Clin Exp Rheumatol 29: 331-336, 2011	Adult onset Still's disease: review of 41 cases.
	Asanuma YF. Mod Rheumatol 25: 393-400, 2015	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan
	Pay S. Clin Rheumatol 25: 639-644, 2006	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	田中信介. リウマチ 31: 511-18, 1991	全身型発症若年性関節リウマチと成人発症スチルビ病の臨床的比較検討.
	Lin S-J. Clin Rheumatol 19: 127-130, 2000	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults
	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30: 514-19, 2012	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
	Yamaguchi M. J Rheumatol 19: 424-30, 1992	Preliminary criteria for classification of adult Still's disease.
不採用論文	Kadvath S. Ann Med 47:6-14, 2015	Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options.
	Owlia MB. Indian J Med Sci 63:207-21, 2009	Adult-onset Still's disease: a review.
	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-9, 2010	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases.
	Bagnari V. Rheumatol Int 30:855-62, 2010	Adult-onset Still's disease.
	Zeng T. J Rheumatol 36:1026-31, 2009	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.

	Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol 22:773-92, 2008	Adult-onset Still disease.
	Mehrpour G. Mod Rheumatol 18:480-5, 2008	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature.
	大田明英. 日本内科学会雑誌 96:2206-2213, 2007	成人 Still 病
	Uppal SS. Clin Rheumatol 26:1055-60, 2007	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving?
	Akritidis N. Scand J Rheumatol 35:395-7, 2006	Long-term follow-up of patients with adult-onset Still's disease.
	Chen DY. J Formos Med Assoc 103:844-52, 2004	Clinical manifestations, disease course, and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan.
	Mok CC. J Rheumatol 25:2345-51, 1998	Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese.
	奈良浩之. 日本臨床 57:134-7, 1999	成人 Still 病
	Wakai K. J Epidemiol 7:221-5, 1997	Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan.
	Sanchez Loria DM. Clin Rheumatol 11:516-20, 1992	Adult onset Still's disease: clinical features and course.
	Ohta A. J Rheumatol 14:1139-46, 1987	Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature.
	Wouters JM. Q J Med 61:1055-65, 1986	Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases.
	Evensen KJ. Scand J Rheumatol 35:48-51, 2006	Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway.
<b>その他の引用論文</b>		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ3. ASDの関節症状の臨床的特徴はあるか
対象	ASDの関節炎、関節破壊
介入	疼痛、腫脹、骨・反骨破壊、好発部位
対照	なし(またはJRA)

\*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		Q1 ASDの診断感度上昇																									
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	その他	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	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Mahfoudhi M, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Masson C, 1995	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	65	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ohta, 1990	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	90	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cush, 1987	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Franchini S, 2010	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	66	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cagatay Y, 2009	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	84	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Riera E, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Pay S, 2006	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	25 (JIA)	NA	NA	95	NA	NA	NA	NA	NA
田中信介, 1991	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	26 (JRA)	NA	NA	19	NA	NA	NA	NA	NA
Lin S-J, 2000	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	24 (JOS D)	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA
Asanuma YF, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	169	NA	NA	NA	NA	NA
Pouchot, 1991	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	62	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)


【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ3. ASDの関節症状の臨床的特徴はあるか
対象	ASDの関節炎、関節破壊
介入	疼痛、腫脹、骨・反骨破壊、好発部位
対照	なし(またはJRA)

\*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		Q2 ASDの診断特異度上昇																									
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	その他	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	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Mahfoudhi M, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Masson C, 1995	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	65	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ohta, 1990	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	90	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cush, 1987	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Franchini S, 2010	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	66	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cagatay Y, 2009	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	84	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Riera E, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Pay S, 2006	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	25 (JIA)	NA	NA	95	NA	NA	NA	NA	NA
田中信介, 1991	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	26 (JRA)	NA	NA	19	NA	NA	NA	NA	NA
Lin S-J, 2000	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	24 (JOS D)	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA
Asanuma YF, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	169	NA	NA	NA	NA	NA
Pouchot, 1991	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	62	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)


【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ3. ASDの関節症状の臨床的特徴はあるか
対象	ASDの関節炎、関節破壊
介入	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊、好発部位
対照	なし(またはJRA)

\*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		Q3 骨破壊の進行																								
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	量反応関係	効果減弱交絡																	効果の大きさ	対象
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	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Mahfoudhi M, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA	NA
Masson C, 1995	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	65	NA	NA	NA	NA	NA
Ohta, 1990	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	90	NA	NA	NA	NA	NA
Cush, 1987	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA
Franchini S, 2010	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	66	NA	NA	NA	NA	NA
Cagatay Y, 2009	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	84	NA	NA	NA	NA	NA
Riera E, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA

Pay S, 2006	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	25 (JIA)	NA	NA	95	NA	NA	NA	NA	NA
田中 信介, 1991	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	26 (JRA)	NA	NA	19	NA	NA	NA	NA	NA
Lin S-J, 2000	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	24 (JOS D)	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA
Asanuma YF, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	169	NA	NA	NA	NA	NA
Vanderschueren S, 2012	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	44 (FUO)	NA	NA	22	NA	NA	NA	NA	NA
Yamaguchi M, 1992	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	267	NA	NA	90	NA	NA	NA	NA	NA
Pouchot, 1991	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	62	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)


【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	ASD CQ3. ASDの関節症状の臨床的特徴はあるか
対象	ASDの関節炎、関節破壊
介入	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊、好発部位
対照	なし(またはJIA)

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
Q1. ASDの診断感度上昇	17	-1	-1	-1	-1	0	0	75	NA	NA	928	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	症例集積研究12件、JIAとの症例対照研究3件、不明熱患者との症例対照研究1件、感染症、膠原病、不明熱などを対照疾患とした症例対照研究1件。関節症状はASDにおける3大主症状のひとつであり、発熱時に関節症状も悪化する傾向あり。関節痛は83~100%、関節炎は51~94%の患者に認められている。多関節炎をきたす例が多く、膝、手、足関節に好発。発症から6ヶ月以上の関節炎持続は慢性関節炎型の経

																				過と関連があった。関節レントゲン異常は14~40%に認められているが、1990年代の報告で40%台だったのが2000年代になって20%台に減ってきている。
Q2. ASDの診断特異度上昇	17	-1	-1	-1	-1	0	0	75	NA	NA	928	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	症例集積研究12件、JIAとの症例対照研究3件。関節症状はASDにおける3大主症状のひとつであり、診断の助けにはなるが、ASDに特異的な症状とはいえない。Yamaguchiらの報告によると関節症状の陽性頻度(感度)はASD患者の100%だった。ASDの診断において、2週間以上持続する関節症状の感度は90%、特異度は50%と算出された。つまり診断に有用な症状だが、関節症状をきたす他の疾患を鑑別する必要がある。	

Q3. 骨破壊進行	15	-1	-1	-1	-1	0	0	75	NA	NA	928	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	4	症例集積研究12件、JIAとの症例対照研究3件。ASDで多関節炎と手根骨の病変ありは、骨破壊の進行に関連がありそうである。骨破壊は手関節、手根関節に多い。診断時の関節炎および骨びらんがありは慢性経過型に移行する強い予測因子だった。血清フェリチン値とDAS28値は関節レントゲンによる骨びらんとJSNの増加と関連があり、フェリチン値とDAS28が高くなるほど骨破壊の進行が早かった。
-----------	----	----	----	----	----	---	---	----	----	----	-----	----	----	----	----	----	------	---	--

コメント(該当するセルに記入)


【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	3	ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか
<b>P</b>	ASD の関節炎、関節破壊	
<b>I</b>	疼痛、腫脹、骨・軟骨破壊、好発部位	
<b>C</b>	なし	
<b>臨床的文脈</b>		ASD の臨床症状
<b>O1</b>	ASD の診断感度上昇	
<b>非直接性のまとめ</b>	非直接性は中等度	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	バイアスリスクは中等度	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	非一貫性は中等度	
<b>コメント</b>	症例集積研究 12 件、JIA との症例対照研究 3 件、不明熱患者との症例対照研究 1 件、感染症、膠原病、不明熱などを対照疾患とした症例対照研究 1 件。関節症状は ASD における 3 大主症状のひとつであり、発熱時に関節症状も悪化する傾向あり。関節痛は 83~100%、関節炎は 51~94%の患者に認められている。多関節炎をきたす例が多く、膝、手、足関節に好発。発症から 6 ヶ月以上の関節炎持続は慢性関節炎型の経過と関連があった。関節レントゲン異常は 14~40%に認められているが、1990 年代の報告で 40%台だったのが 2000 年代になって 20%台に減ってきている。	
<b>O2</b>	ASD の診断特異度上昇	
<b>非直接性のまとめ</b>	非直接性は中等度	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	バイアスリスクは中等度	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	非一貫性は中等度	
<b>コメント</b>	症例集積研究 12 件、JIA との症例対照研究 3 件。関節症状は ASD における 3 大主症状のひとつであり、診断の助けにはなるが、ASD に特異的な症状とはいえない。Yamaguchiらの報告によると関節症状の陽性頻度(感度)は ASD 患者の 100%だった。ASDの診断において、2 週間以上持続する関節症状の感度は 90%、特異度は 50%と算出された。つまり診断に有用な症状だが、関節症状をきたす他の疾患を鑑別する必要がある。	
<b>O3</b>	骨破壊の進行	
<b>非直接性のまとめ</b>	非直接性は中等度	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	バイアスリスクは中等度	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	非一貫性は中等度	

## コメント

症例集積研究 12 件、JIA との症例対照研究 3 件。ASD で多関節炎と手根骨の病変ありは、骨破壊の進行に関連がありそうである。骨破壊は手関節、手根関節に多い。診断時の関節炎および骨びらんがありは慢性経過型に移行する強い予測因子だった。血清フェリチン値と DAS28 値は関節レントゲンによる骨びらんと JSN の増加と関連があり、フェリチン値と DAS28 が高くなるほど骨破壊の進行が早かった。

## 【4-10 SR レポートのまとめ】

症例集積研究 12 件[採用論文 1-12]、JIA との症例対照研究 3 件[採用論文 13-15]、不明熱患者との症例対照研究 1 件[採用論文 16]、感染症、膠原病、不明熱などを対照疾患とした症例対照研究 1 件[採用論文 17]を対象に SR を実施した。いずれも観察研究の報告である。

関節症状は ASD における 3 大主症状のひとつであり、関節痛は 83~100%、関節炎は 51~94% の ASD 患者で認められている。関節症状は発熱時(Spike fever)に悪化する傾向がある[採用論文 1]。また ASD 発症早期に症状が強い。多関節炎をきたす例が多く、膝、手、足関節に好発する。ASD 患者の約 1/3 は慢性関節炎型であるが、6 ヶ月以上の関節症状持続は慢性関節炎型の臨床経過と関連があった[採用論文 2]。また診断時に関節炎および骨びらんありは慢性関節炎型の臨床経過に移行する強い予測因子だった[採用論文 3]。

ASD の診断において関節症状のみの感度、特異度を検討しているのは、Yamaguchi らの報告 1 件である[採用論文 17]。Yamaguchi らの報告によると関節症状の陽性頻度(感度)は ASD 患者の 100% だった。ASD の診断において、2 週間以上持続する関節症状の感度は 90%、特異度は 50% と算出された。関節症状は ASD における 3 大主症状のひとつで診断には有用な症状だが ASD に特異的な症状とはいえ、関節症状をきたす他の疾患を鑑別する必要がある(エビデンスレベル C)。

ASD 患者の関節レントゲン異常は 14~40% に認められているが、1990 年代の報告では 40% 台だったのが 2000 年代になって 20% 台に減ってきている。骨破壊は手関節、手根関節に多い。ASD 患者の関節機能予後は比較的良好であるが、手根関節や手関節に骨びらんや、関節裂隙狭小化、骨癒合・骨性強直をきたすことがある[採用論文 1・4・5・8-12]。癒合強直をきたす例も 1990 年代の報告では 15~25% と多かったが、2000 年代には 1.6~7.1% と減ってきており、ASD の早期診断と治療が可能になったことが影響しているのではないかと考えられる。Colona らによると、ASD 患者における骨破壊スコア(骨びらんと関節裂隙狭小化)の増加は血清フェリチン値( $P<0.001$ )および DAS28 値( $P<0.001$ )と関連があり、血清フェリチン値と DAS28 が高くなるほど骨破壊(骨びらんと関節裂隙狭小化)の進行が早かった[採用論文 2]。ただし、1 件の報告のみなのでエビデンスレベルは非常に弱い。

## 【引用文献リスト】

採用論文	Pouchou J. Medicine (Baltimore) 70: 118-36, 1991 [1]	Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients.
	Colina M. Arthritis Rheum 41: 279-285, 2011 [2]	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine 93: 91-99, 2014 [3]	Adult-onset Still's disease. Manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.

Mahfoudhi M. Pan Afr Med J 22:77. doi: 10.11604/pamj. 2015.22.77.6366. , 2015 [4]	Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset still's disease.
Masson C. Rev Rhum 62: 748-57, 805-814, 1995 [5]	Adult Still's disease.
Ohta A. J Rheumatol 17: 1058-63, 1991 [6]	Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients.
Cush JJ. Arthritis Rheum. 30: 186-94, 1987 [7]	Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome.
Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31: 47-52, 2013 [8]	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
Franchini S. Clin Exp Rheumatol 28: 41-48, 2010 [9]	Adult-onset Still's disease: clinical presentaiton in a large cohort of Italian patients.
Cagatay Y. Int J Clin Pract 63: 1050-55, 2009 [10]	Adult-onset still's disease.
Riera E. Clin Exp Rheumatol 29: 331-336, 2011 [11]	Adult onset Still's disease: review of 41 cases.
Asanuma YF. Mod Rheumatol 25: 393-400, 2015 [12]	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan
Pay S. Clin Rheumatol 25: 639-644, 2006 [13]	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
田中信介. リウマチ 31: 511-18, 1991 [14]	全身型発症若年性関節リウマチと成人発症スチルび病の臨床的比較検討.
Lin S-J. Clin Rheumatol 19: 127-130, 2000 [15]	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults
Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30: 514-19, 2012 [16]	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
Yamaguchi M. J Rheumatol 19: 424-30, 1992 [17]	Preliminary criteria for classification of adult Still's disease.

## ASD CQ4

### 【4-1 データベース検索結果】

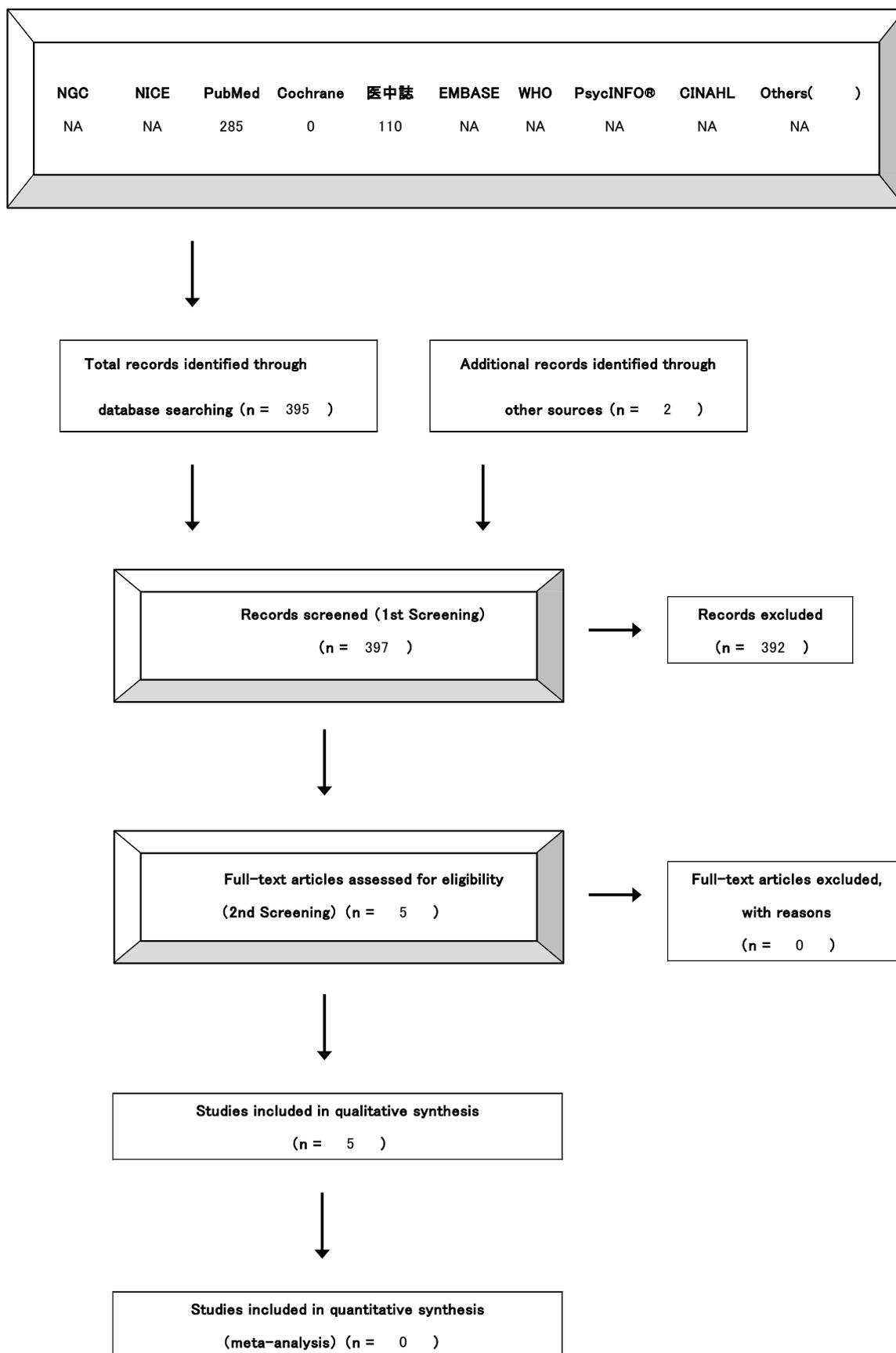
タイトル	ASD
CQ	CQ4 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床的特徴はあるか
データベース	PubMed
日付	2015/07/22
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	("Arthritis, Juvenile"[MH] AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT])) AND "signs and symptoms"[MeSH Terms]	285

タイトル	ASD
CQ	CQ4 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床的特徴はあるか
データベース	医中誌
日付	2015/07/15
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	((([関節炎-若年性]/TH)) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除く)) and (徴候と症状/TH)	110

【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
Huang H, Clin Rheumatol 2013	retrospective	202 cases with JIA (95 cases with systemic JIA)	clinical symptoms and laboratory parameters	none	clinical features		
Tsai HY, J Formos Med Assoc 2012	retrospective	28 cases with systemic JIA	clinical manifestations and clinical course	none	clinical manifestations on presentation		
Yeh TL, J Microbiol Immunol Infect 2010	retrospective	16 cases with systemic JIA	clinical manifestations	none	clinical manifestations		
Shen CC, J Microbiol Immunol Infect 2013	prospective	195 cases with JIA (19.0%; systemic arthritis)	clinical characteristics	none	clinical characteristics		
Behrens EM, J Rheumatol 2008	retrospective	136 cases with systemic onset JIA	data from the first encounter with the rheumatologists	none	clinical characteristics		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Huang H. Clin Rheumatol 32:1021-7, 2013 [1]	Clinical analysis in 202 children with juvenile idiopathic arthritis.
	Tsai HY. J Formos Med Assoc 111:542-9, 2012 [2]	Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study.
	Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect 43:169-74, 2010 [3]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Behrens EM. J Rheumatol 35:343-8, 2008 [4]	Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR)

	Shen CC. J Microbiol Immunol Infect 46:288-94, 2013 [5]	Clinical features of children with juvenile idoopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study
不採用論文		
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	ASD CQ4 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床的特徴はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎の発熱、皮疹、関節炎
介入	性状、出現時期、持続期間、自覚症状、他覚所見、関節症状の好発部位
対照	無

\*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		O1: 診断感度上昇																									
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)								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他			量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
		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																				
Huang H 2013	症例集積	0	-1	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tsai HY 2012	症例集積	0	-1	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Yeh TL 2010	症例集積	-1	-1	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Shen CC 2013	コホート研究	0	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Behrens EM, 2008	症例集積	-1	-1	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

systemic JIAを含むJIA全体で評価	ILAR criteriaで診断		評価のタイミングが明記されず	評価のタイミングが明記されず	交絡因子の存在は調整されていない											評価内容が不十分										感度に関する解析は未実施		
systemic JIAのみ評価	ILAR criteriaで診断				systemic JIAのみ評価											評価内容が不十分										対照が存在しない		

systemic JIAのみ評価	ILAR criteriaで診断された症例と1986年基準で診断された症例が混在		評価のタイミングが明記されず、dataの欠損もあり		systemic JIAのみ評価						ILAR criteriaで診断された症例と1986年基準で診断された症例が混在	評価内容が不十分	対照が存在しない									
慢性関節炎の症例コホートにおいてILAR criteriaでJIAの基準を満たした症例を評価	ILAR criteriaで診断		関節炎以外の評価なし	関節炎以外の評価なし	交絡因子の存在は調整されていない						関節炎のみの評価	関節炎のみの評価	感度に関する解析は未実施									
systemic JIAのみ評価	診断は小児リウマチ医による臨床診断？				systemic JIAのみ評価						診断は小児リウマチ医による臨床診断？	評価内容が不十分	対照が存在しない									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ4 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床的特徴はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎の発熱、皮疹、関節炎
介入	性状、出現時期、持続期間、自覚症状、他覚所見、関節症状の好発部位
対照	無

\*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		O2: 診断特異度上昇																									
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	まとも	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Huang H 2013	症例集積	0	-1	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Tsai HY 2012	症例集積	0	-1	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Yeh TL 2010	症例集積	-1	-1	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Shen CC 2013	コホート研究	0	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Behrens EM, 2008	症例集積	-1	-1	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

systemic JIAを含むJIA全体で評価	ILAR criteriaで診断		評価のタイミングが明記されず	評価のタイミングが明記されず	交絡因子の存在は調整されていない																					
systemic JIAのみ評価	ILAR criteriaで診断				systemic JIAのみ評価																					

systemic JIAのみ評価	ILAR criteriaで診断された症例と1986年基準で診断された症例が混在		評価のタイミングが明記されず、dataの欠損もあり		systemic JIAのみ評価						ILAR criteriaで診断された症例と1986年基準で診断された症例が混在	評価内容が不十分	対照が存在しない									
慢性関節炎の症例コホートにおいてILAR criteriaでJIAの基準を満たした症例を評価	ILAR criteriaで診断		関節炎以外の評価なし	関節炎以外の評価なし	交絡因子の存在は調整されていない						関節炎のみの評価	関節炎のみの評価	特異度に関する解析は未実施									
systemic JIAのみ評価	診断は小児リウマチ医による臨床診断?				systemic JIAのみ評価						診断は小児リウマチ医による臨床診断?	評価内容が不十分	対照が存在しない									



systemic JIAのみ評価	ILAR criteriaで診断された症例と1986年基準で診断された症例が混在		骨破壊の評価 無	骨破壊の評価 無	systemic JIAのみ評価						ILAR criteriaで診断された症例と1986年基準で診断された症例が混在	評価内容が不十分		骨破壊の評価 無									
慢性関節炎の症例コホートにおいてILAR criteriaでJIAの基準を満たした症例を評価	ILAR criteriaで診断		骨破壊の評価 無	骨破壊の評価 無	交絡因子の存在は調整されていない						関節炎のみの評価	関節炎のみの評価		骨破壊の評価 無									
systemic JIAのみ評価	診断は小児リウマチ医による臨床診断？		骨破壊の評価 無	骨破壊の評価 無	systemic JIAのみ評価						診断は小児リウマチ医による臨床診断？	評価内容が不十分		骨破壊の評価 無									

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	ASD CQ4 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床的特徴はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎の発熱、皮疹、関節炎
介入	性状、出現時期、持続期間、自覚症状、他覚所見、関節症状の好発部位
対照	無

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)						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
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	(%)						
診断感度上昇	症例集積/4、コホート研究1	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	5	全身型若年性特発性関節炎の診断感度に影響するような臨床的特徴は同定できない	
診断特異度上昇	症例集積/4、コホート研究1	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	5	全身型若年性特発性関節炎の診断特異度に影響するような臨床的特徴は同定できない	
骨破壊の進行	症例集積/4、コホート研究1	-2	-2	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	3	全身型若年性特発性関節炎の骨破壊に関するエビデンスは確認できない	

コメント(該当するセルに記入)


【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	4	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床的特徴はあるか
<b>P</b>	全身型若年性特発性関節炎の発熱、皮疹、関節炎	
<b>I</b>	性状、出現時期、持続期間、自覚症状、他覚所見、関節症状の好発部位	
<b>C</b>	無	
<b>臨床的文脈</b>		ASD の臨床症状
<b>O1</b>		診断感度上昇
<b>非直接性のまとめ</b>		4つの症例集積研究、1つのコホート研究において非直接性は高度であった
<b>バイアスリスクのまとめ</b>		4つの症例集積研究、1つのコホート研究においてバイアスリスクは高度であった
<b>非一貫性その他のまとめ</b>		4つの症例集積研究、1つのコホート研究において非一貫性は中等度であった
<b>コメント</b>		全身型若年性特発性関節炎の診断感度上昇につながる臨床的特徴は同定できなかった
<b>O2</b>		診断特異度上昇
<b>非直接性のまとめ</b>		4つの症例集積研究、1つのコホート研究において非直接性は高度であった
<b>バイアスリスクのまとめ</b>		4つの症例集積研究、1つのコホート研究においてバイアスリスクは高度であった
<b>非一貫性その他のまとめ</b>		4つの症例集積研究、1つのコホート研究において非一貫性は中等度であった
<b>コメント</b>		全身型若年性特発性関節炎の診断特異度上昇につながる臨床的特徴は同定できなかった
<b>O3</b>		骨破壊の進行
<b>非直接性のまとめ</b>		4つの症例集積研究、1つのコホート研究において非直接性は高度であった
<b>バイアスリスクのまとめ</b>		4つの症例集積研究、1つのコホート研究においてバイアスリスクは高度であった
<b>非一貫性その他のまとめ</b>		4つの症例集積研究、1つのコホート研究において非一貫性は高度であった
<b>コメント</b>		全身型若年性特発性関節炎の骨破壊に関するエビデンスは確認できなかった

**【4-10 SRレポートのまとめ】**

4本の観察研究(4本の症例集積研究[採用論文 1-4]、1本のコホート研究[採用論文 5])を対象にSRを実施した。

今回のSRにおいては、対照が設定されない研究が対象であったため、全身型JIAの感度、特異度を上昇させる臨床的特徴の同定には至らなかった。また骨破壊に関する明確なエビデンスも同定できなかった。

全身型JIAにおいては、4つの症例集積研究において発症時には98~100%で発熱を認め、皮疹は67.9~100%に認めた[採用論文 1-4]。このうちJIAの症例のなかで全身型とその他の病型とを比較した研究においては、統計学的な解析は行われていないが、発熱、皮疹の頻度はほかの病型に比較して高頻度であった[採用論文 1]。また、発症時に関節炎を認めるのは88~100%であり、必ずしも発症時には関節炎を認めない症例が存在することが示唆された。罹患関節の特徴については、いずれの研究においても膝の頻度が最も高く、足関節、手関節、肘関節、PIP関節などがこれに続くことが示された。

以上の結果から、感度、特異度についての検討は不可能であるが、発熱、皮疹、膝関節・足関節を中心とした関節炎の存在が、全身型JIAの特徴的な臨床症状である可能性がある。

**【引用文献リスト】**

<b>採用論文</b>	Huang H. Clin Rheumatol 32:1021-7, 2013 [1]	Clinical analysis in 202 children with juvenile idiopathic arthritis.
	Tsai HY. J Formos Med Assoc 111:542-9, 2012 [2]	Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study.
	Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect 43:169-74, 2010 [3]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Behrens EM. J Rheumatol 35:343-8, 2008 [4]	Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR)
	Shen CC. J Microbiol Immunol Infect 46:288-94, 2013 [5]	Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study

## ASD CQ5

### 【4-1 データベース検索結果】

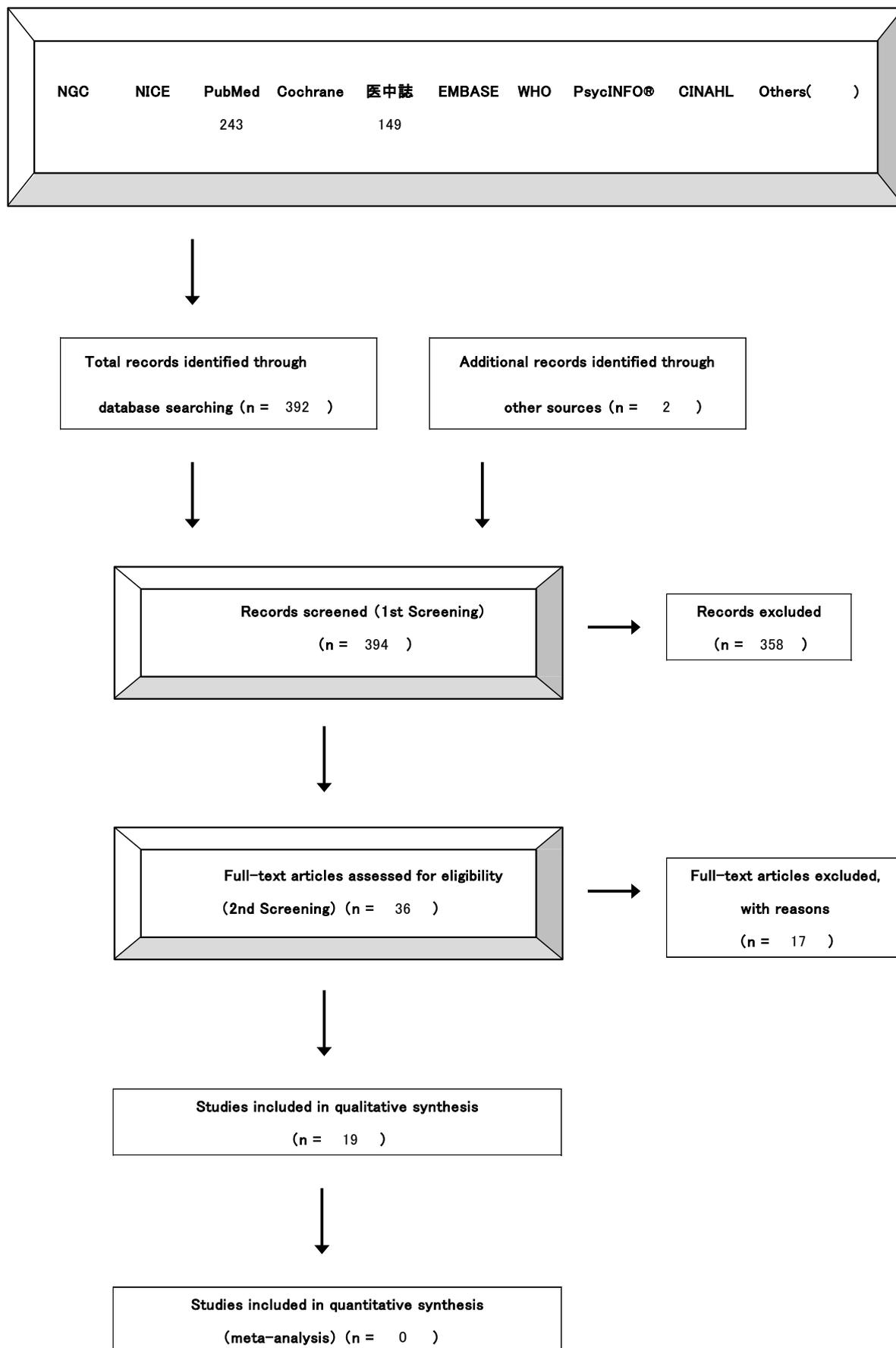
タイトル	ASD
CQ	CQ5 ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか
データベース	PubMed
日付	2015/08/17
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset"[MH]	
#2	"blood"[Subheading] OR (diagnosis[subheading] AND blood)) OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms]	
#3	Japanese[LA] OR English[la]	
#4	2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT]	
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	243

タイトル	ASD
CQ	CQ5 ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか
データベース	医中誌
日付	2015/08/17
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	Still 病-成人/MTH	
#2	([血液学的検査]/TH) or (血液/TH or 血液/AL)	
#3	DT=2000:2015 and PT=会議録除く	
#4	#1 AND #2 AND #3	149

【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
Colafrancesco S, 2014	症例対照研究	34 ASD (21 active and 13 inactive), ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	sCD163, ferritin	18 sepsis, 22 healthy controls	ASD の感度・特異度		sCD163 と ferritin は ASD の活動期および sepsis で高い。ferritin は ASD 活動期と sepsis の鑑別にある程度有用であるが sCD163 は有用ではない、両者の相関は ASD でのみ有意 (r=0.4755)。
Priori R, 2014	症例対照研究	39 ASD (23 active and 16 inactive), ASD は山口の基準、活動性は Rau の基準	IL-18, ferritin	16 inactive ASD, 18 sepsis	ASD の感度・特異度		IL-18 level は Rau's score, ferritin, ESR と有意の相関を示し、活動性評価および sepsis との鑑別にも有用 (148.9pg/ml の cut-off で感度 88.6%・特異度 78.3%)
Kim HA, 2014	症例対照研究, 横断・縦断	52 ASD (そのうち 37 例は active、21 例は治療後 inactive), ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	serum growth arrest-specific protein 6	21 inactive ASD, 40 HC	ASD の感度・特異度	✓	ASD では HC より高いが、感度・特異度に関する詳細なデータなし。

Park HJ, 2014	症例対 照研究	13 ASD, ASD は山口の基準	delta neutrophil index (ratio of immature granulocytes)	33 sepsis (SIRS with bacteremia)	ASD の感 度・特異度	DNI 2.75%以下 は、sepsis に対 して ASD では 感度 84.6%, 特 異度 97.0%で ASD の鑑別に フェリチンと同 様に有用。
Ichida H, 2014	症例集 積, 横 断・縦断	71 ASD, ASD は山口の基準	ferritin, IL-18	None	ASD の感 度	✓ ferritin, IL-18 は ASD の2つ の subset 分類 に役立つが、 ASD の鑑別へ の有用性を検 討した研究では ない。
Wakabayashi K, 2013	症例集 積, 横 断・縦断	7 ASD (全て active), ASD は山口の基 準、活動性は 治療前、SLE は ACR 基準、 MAS は臨床 像および組織 学的に。	$\beta$ 2-MG	16 SLE, (MAS 合併は AOSD3 例, SLE 2 例)	ASD の感 度・特異度	✓ 活動期に高く、 治療後に低下、 特に MAS 合併 で高値。活動性 の基準あいまい で例数も少な い。
Xun C, 2013	症例対 照研究	26 ASD (全て active, untreated), ASD は山口 の基準、活動 性は治療前、 SLE は ACR 基準	adenosine deaminase	40 active SLE, 48 HC	ASD の感 度・特異度	✓ ASD における ADA は LDH,WBC ととも に SLE は HC より有意に高く diagnostic marker になる。 しかし感度・特 異度等の詳細 なデータはな い。

Iliou C, 2013	症例集積, 横断的	44 ASD, ASD は山口の基準、活動性は Rau の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin	None	ASD の感度	✓ 一施設での症例集積であるが、詳しいデータなく対照例もない。
Chen DY, 2012	症例対照研究, 横断的、一部縦断	24 ASD, ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	CRP, ESR, ferritin, IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$	12 HC	ASD の感度・特異度	✓ 血清 IL-6 と IL-17A は active ASD で HC より高いが、感度・特異度等の詳しいデータなし
Kim HA, 2012	症例対照研究, 横断的、一部縦断	36 ASD, ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, S100A8/A9, IL-18	40 RA, 33 HC	ASD の感度・特異度	IL-18 が最も診断には有用であり cutoff value 366.1pg/ml で感度 91.7%・特異度 99.1%、S100A8/A9 は cutoff value 4.55 $\mu$ g/ml で感度 69.4%・特異度 98.0%、ferritin は cutoff value 237.3ng/ml で感度 66.7%・特異度 97.0%であった。
Kasama T, 2012	症例対照研究, 横断・縦断	19 ASD (各 active および inactive 時), ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, IL-18, chemokines	19 HC	ASD の感度・特異度	✓ CX3CL1 は活動性 score や CRP, ESR, ferritin, IL-18 と有意な正の相関を示し、また MAS 合併例ではより高値を示した。CX3CL1 と ferritin の高

						値は HPS を合併した ASD の marker になる。しかし、感度・特異度等の記載はなし。
Yoshida Y, 2011	症例報告	1 ASD	CRP, ferritin, IL-6, IL-18	None	ASD の感度	✓ 治療抵抗例に TCZ 有効であった 1 例、CRP や ferritin は改善したが IL-18 は高値のままであった。
Colina M, 2011	症例集積	76 ASD (診断時および 6M 後), ASD は山口の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, 関節 X 線変化	None	ASD の感度	WBC10000 以上は 69/76, 18000 以上は 34/76, Hb10 以下は 40/76, ESR40 以上は 73/76, CRP5mg/l 以上は 74/76, ferritin400ng/ml 以上は 68/76, 2000ng/ml 以上は 33/76, 肝酵素上昇は 57/76。特異度はなし。
Novak S, 2012	症例報告	6 ASD ASD は山口の基準	WBC, 肝機能, ferritin	None	ASD の感度	✓ WBC10000 以上, 肝機能異常、ferritin5000ng/ml 以上はすべて 6/6 にみられた。特異度はなし。

Jiang L, 2011	症例対 照研究	70 ASD, ASD は臨床的に専 門的に診断	WBC, PMN ratio, ferritin	69 infectious diseases, 19 neoplasms, 52 systemic autoimmune diseases	ASD の感 度・特異度	WBC10000 以上 は感度 78.6%・ 特異度 68.6%、 WBC15000 以上 は感度 51.4%・ 特異度 87.9%、 PMN75%以上は 感度 84.3%・特 異度 59.3%、 PMN80%以上は 感度 70.0%・特 異度 74.3%、 PMN85%以上は 感度 42.9%・特 異度 85.0%、 ferritin 2N 以上 は感度 90.0%・ 特異度 50.8%、 ferritin 4N 以上 は感度 88.0%・ 特異度 63.5%、 ferritin 5N 以上 は感度 82.0%・ 特異度 73.0%、 であった。AUC からみると WBC10000 以 上、PMN80% 以 上、ferritin 5N 以上が最も良 い。
---------------	------------	--------------------------------	-----------------------------	--	-----------------	--

Rau M, 2010	症例対 照研究	28 ASD (22 active and 6 chronic), ASD は山口の基 準, 活動性は Rau の基準 (本論文で初 出)	CRP, ferritin, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , S100A8/A9	22 chronic ASD, 14 菌血 症, 7 HC	ASD の感 度・特異度	active ASD で は, 種々の cytokine level が高値になる が, 菌血症との 鑑別は困難で, 活動性 score のほうが有用。 Rau's score(4 以上)は感度 92%・特異度 93%、CRP1.56 以上は感度 92%・特異度 48%、IL-1 $\beta$ 10.9pg/ml 以上 は感度 92%・特 異度 52%、IL-6 7.2pg/ml 以上 は感度 83%・特 異度 48%、IL-8 40.6 pg/ml 以上 は感度 75%・特 異度 41%、 S100A8/A9 3.6ng/ml 以上 は感度 83%・特 異度 62%であ り、AUC からみ ても Rau's score(4 以上)が 菌血症との鑑別 には最も良い。
-------------	------------	--	--	-------------------------------------	-----------------	--

Lian F, 2012	症例対照研究	48 ASD, ASDは山口の基準	ferritin	86 controls (fever >39° , 1w 以上)	ASD の感度・特異度	山口の基準と ferritin750 以上を組み合わせると感度 83.5%・特異度 98.8%, ferritin1250 以上を組み合わせると感度 70.9%・特異度 99.3%、 ferritin2500 以上を組み合わせると感度 43.0%・特異度 99.9%であった。(寄与率は大きくない?)
Kalyoncu U, 2010	症例集積、横断	17 ASD (7 MAS 合併 ASD および 10 MAS 非合併 ASD)、ASD は山口および Fautrel の基準	serum VitB12	10 MAS 非合併 ASD	ASD の感度・特異度	✓ MAS 合併 ASD は MAS 非合併より VitB12 が有意に高く、高 VitB12 は MAS 合併の感度 100%・特異度 75%であった。(例数少なく意義不明)
Zhu G, 2009	症例集積、横断	77 ASD、ASD は山口の基準、肝障害は hepatomegaly and/or 肝酵素上昇 (AST,ALT,ALP, γGTP、LDH のうち transaminase	肝機能、 hepatomegaly(超音波)	なし	ASD の感度	hepatomegaly は 11.7%, transaminase 上昇は 62.3%に見られ、その多くは5N 以内の軽度上昇であった。その他、ESR 上昇 89.8%, CRP 上昇

		を含む2つ以上が上昇)				100%、WBC 増加 81.8%。
Chen DY, 2009	症例対照研究	38 ASD (12 細菌感染を伴う ASD および 26 感染のない active ASD)、ASD は山口の基準	procalcitonin, CRP, IL-6, TNF $\alpha$	26 infection-free active ASD	ASD の感染合併における PCT の感度・特異度	procalcitonin 1.4 ng/ml 以上は細菌感染症合併の感度 100%、特異度 100%、CRP 10.1 以上は感度 73.1%、特異度 83.3%、IL-6 101pg/ml 以上は感度 50.0%、特異度 80.8%、TNF $\alpha$ 14.0pg/ml では感度 83.3%、特異度 76.9%であり、procalcitonin は ASD において細菌感染の合併鑑別に役立つ。(PCT の cutoff は違うが Scire 2006 とは逆の結果)
Zou YQ, 2008	症例集積, 横断的、一部縦断	57 active ASD, ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	serum MIF	11 inactive (posttreatment) ASD, 20 infections, 20 neoplasms, 20 RA, 20 HC	ASD の感度・特異度	active ASD における血清 MIF は HC より有意に高値 ( $p < 0.001$ )、また infection, neoplasms, RA より有意に高値 ( $p < 0.05$ ) で鑑別に使える、しかし感度・特異度の算定はなし。

Meijvis SCA, 2007	症例報告	1 ASD (山口の基準)	ferritin	None	ASD の感度	✓ ferritin の著明高値は ASD の診断に寄与する。1 例のみの症例報告
Chen DY, 2007	症例集積、縦断	20 active ASD, ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	CRP, sFas, sFas-L, MMP3	20 inactive (posttreatment) ASD, 20 RA, 20 HC	ASD の感度・特異度	✓ active ASD における sFas, sFas-L, MMP3 は HC より有意に高いが、RA より有意な高値を示したのは sFas-L のみであり、その診断への有用性には限界がある。感度・特異度の算定はなし。
Scire CA, 2006	症例集積、横断	44 膠原病患者のうち、感染症合併 20 名 (ASD1 名を含む)、非感染 24 名 (ASD5 名を含む)	procalsitonin, CRP, ESR, WBC	24 感染症非合併膠原病	ASD を含む膠原病の感染症合併における PCT の感度・特異度	ASD では PCT 上昇 (0.5ng/ml 以上) の偽陽性が多い。膠原病全体での PCT の感染症への感度 75%・特異度 75%、AOSD6 例を除くと感度 73.7%・特異度 89.5%。CRP, ESR, WBC の感染症への感度・特異度はいずれも低い。

Kirino Y, 2005	症例集積、縦断	10 active ASD, ASD は Cush および 山口の基準、活動性は関節炎、定型的皮疹、39°C以上の発熱、高フェリチン血症の存在で判断	ferritin, HO-1	7 HPS(SLE, ASD, viral infection, lymphoma 等の基礎疾患を含む), 30 RA, 18 SLE, 16 Behcet, 9 PM/DM, 20 Liver diseases, 10 Hematological diseases, 20 HC	ASD の感度・特異度	HO-1 は ASD と HPS で他の膠原病や HC より有意に高く、またフェリチン値と有意の相関 ( $r=0.649$ ) を示し、治療後症状の改善とともに低下した。しかし、HO-1 は IL-18 や TNF $\alpha$ とは有意の相関なし。また高フェリチン血症を示す他の疾患では HO-1 とフェリチンとの関連は見られず、関連は ASD と HPS のみ。感度・特異度のデータはなし。
Chen DY, 2004	症例対照研究、横断的、一部縦断	20 active ASD, ASD は 山口の基準、活動性は Rooney の score で、完全寛解は発熱等の 9 項目すべての改善で、部分寛解は 1 項目が続いている場合。	IL-18, sIL-2R	20 active RA, 20 HC	ASD の感度・特異度	✓ active ASD では IL-18 は RA や HC より有意に高く、治療後の寛解時には低下、sIL-2R も治療とともに低下。感度や特異度のデータなし。

Saiki O, 2004	症例対 照研究, 横断的、 一部縦 断	10 active ASD, ASD は Cush および 山口の基準	CRP, IL-18, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL- 10, IL-12, IL- 13, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	110 RA, 16 SLE, 10 PMR, 5 PN, 32 pneumonia, 10 HC	ASD の感 度・特異度	ASD では IL-18 とともに IL-4, IL-6, IL-13 が 比較的高く、 ✓ Th1 というより Th2 の方が関 与している。感 度や特異度の データはなし。
Choi DH, 2003	症例集 積、横 断、縦断	17 active ASD, ASD は 山口の基準、 活動性につい ては症状改善 (14 例)、炎症 所見改善(7 例)を inactive とした	CRP, ESR, ferritin, sIL- 2R, IL-6, IL-8, IL-18, IFN- $\gamma$	15 HC	ASD の感 度・特異度	IL-18, IFN- $\gamma$ , IL-8 は active ASD で HC より 有意に高かった が、active と inactive 間で有 意差を認めたの は sIL-2R のみ であった。ただ、 ✓ IL-18 と sIL-2R はフェリチン値 と有意な相関を 認めた( $r=0.54$ , $0.64$ )。データに はやや一貫性 がない。感度・ 特異度のデータ もなし。
Fautrel B, 2002	症例対 照研究	72 ASD, ASD は senior rheumatologis t より経過を含 めた最終診断 により	WBC, PMN, liver enzymes(AST, ALT,LDH), ANA, RF, ferritin, glycosylated ferritin	67 various systemic diseases, 11 neoplasms, 24 infectious diseases, 21 liver diseases, 7 FUO	ASD の感 度・特異度	感度・特異度は WBC10000 以上 (88.9, 62.3)、 PMN80%以上 (69.4, 83.1)、肝 酵素上昇(73.6, 48.5)、ANA 陰 性(91.7, 19.2)、 RF 陰性(98.6, 11.5)、 glycosylated

						ferritin20%以下 (72.2, 69.2)、フェリチン上昇 (69.4, 37.7)、フェリチン5N以上 (38.9, 81.5)、このうち多変量で残ったのは WBC, PMN, glycosylated ferritinのみ。ASD の分類はやや不明瞭。
ten Kate J, 2001	症例集積, 横断的、一部縦断	9 active ASD, ASD は Reginato および山口の基準	ferritin, iron saturation, total serum ferritin iron, sTransferrin receptor	10 HC	ASD の感度・特異度	ASD では ferritin は高いが iron saturation は HC より有意に低い。正常な鉄動態を反映していない。
Kawaguchi Y, 2001	症例対照研究	14 active (治療前) ASD, ASD は山口の基準、重症度については PSL40mg 以下での反応例 (responder) と抵抗例 (non-responder) に分けた	IL-18	14 RA, 30 HC	ASD の感度・特異度	active ASD では RA や HC より有意に IL-18 が高値、またステロイド抵抗例でより高く重症度判定にも使える。感度・特異度のデータはなし。

Kawashima M, 2001	症例対照研究	16 active ASD, ASD は Cush および 山口の基準、活動性については明確に記されていないがとくにフェリチン値か。	CRP, ESR, ferritin, IL-18, IL-18BP	48 RA, 33 SLE, 28 SjS, 21 PM/DM, 19 SSc, 14 bacterial infection, 22 malignancies, 53 HC	ASD の感度・特異度	active ASD の IL-18 は他の膠原病や bacterial infection, malignancy 患者より有意に高く、診断特異性に優れる。またフェリチンと有意に高い相関あるが( $r=0.914$ )、CRP や ESR とは相関無し(これらはすべて active 時での相関のみ)。感度・特異度のデータはなし。
Fautrel B, 2001	症例対照研究	49 ASD, ASD は山口の基準	ESR, CRP, WBC, PMN, liver enzymes(AST, ALT,LDH), ANA, RF, ferritin, glycosylated ferritin	62 various systemic diseases, 10 neoplasms, 21 infectious diseases, 22 liver diseases, 5 FUO	ASD の感度・特異度	感度・特異度は ESR50mm/h 以上 (77.5, 55.8)、CRP 上昇 (85.7, 40.8)、WBC10000 以上 (89.8, 65.8)、PMN80%以上 (71.4, 86.7)、肝酵素上昇 (69.4, 60.8)、ANA 陰性 (96.0, 16.7)、RF 陰性 (100, 9.2)、glycosylated ferritin20%以下 (79.5, 66.4)、フェリチン上昇 (67.3, 35.8)、フ

							エリチン5N 以上 (40.8, 80.0)
Vignes S, 2000	症例集積, 横断的、縦断	14 ASD, ASD は山口の基準、診断時 (first flare)と最終診察時(1例を除き寛解、寛解の定義は不明瞭)に検査	ferritin, glycosylated ferritin	None	ASD の感度	✓	フェリチンは寛解とともに低下するが、glycosylated ferritin の割合は低下したまま
Asanuma Y, 2014	症例集積, 横断的	169 ASD, ASD は山口の基準	ESR, CRP, WBC, PMN, liver enzymes(AST, ALT,LDH), ANA, RF, ferritin	None	ASD の感度		感度は ESR40mm/h 以上 (68.9%)、CRP 上昇(91.5)、WBC10000 以上 (79.4)、PMN80%以上 (71.5)、肝酵素上昇(73.9)、ANA 陰性 (74.2)、RF 陰性 (79.9)、ferritin3000ng/ml 以上 (60.0)
Gerfaud-Valentin M, 2014	症例集積, 横断的	57 ASD, ASD は山口あるいは Fautrel の基準	ESR, CRP, WBC, PMN, liver enzymes(AST, ALT,LDH), ANA, RF, ferritin, glycosylated ferritin	None	ASD の感度		感度は ESR 上昇(96%)、CRP 上昇(98)、WBC10000 以上 (72)、PMN80% 以上(78)、肝酵素上昇(54)、ANA 陰性 (92)、RF 陰性 (100)、ferritin 上昇(82)、glycosylated

							ferritin20%以下 (76)
--	--	--	--	--	--	--	-----------------------

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Colafrancesco S. Isr Med Assoc J 16:662-3, 2014	The hyperferritinemic syndromes and CD163: a marker of macrophage activation.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118-23, 2014	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis
	Park HJ. Yonsei Med J 55:753-9, 2014	Delta neutrophil index as an early marker for differential diagnosis of adult-onset Still's disease and sepsis.
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-406, 2012	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279-85, 2011	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-6, 2011	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Rau M. J Rheumatol 37:2369-76, 2010	Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis.
	Lian F. Rheumatol Int 32: 189-92, 2012	Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience.
	Zhu G. J Clin Rheumatol 15:284-8, 2009	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Chen DY. Ann Rheum Dis 68:1074-5, 2009	Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease.
	Scire CA. Clin Exp Rheumatol 24:123-8, 2006	Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases.
	Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616-24, 2005	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
	Fautrel B. Medicine (Baltimore) 81:194-200, 2002	Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease.
	ten Kate J. J Rheumatol 28:2213-5, 2001	Iron saturation of serum ferritin in patients with adult onset Still's disease.
	Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716-7, 2001	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.

	Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550–60, 2001	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
	Fautrel B. J Rheumatol 28:322–9, 2001	Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in 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.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91–9, 2014	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
不採用論文	Kim HA. Clin Rheumatol 33:865–8, 2014	Serum growth arrest-specific protein 6 levels are elevated in adult-onset Still's disease.
	Ichida H. Arthritis Care Res (Hoboken) 66:642–6, 2014	Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18.
	Wakabayashi K. Clin Rheumatol 32:999–1005, 2013	Serum beta2-microglobulin level is a useful indicator of disease activity and hemophagocytic syndrome complication in systemic lupus erythematosus and adult-onset Still's disease.
	Xun C. Rheumatol Int 33:1255–8, 2013	Potential role of adenosine deaminase in the diagnosis of adult-onset Still's disease.
	Iliou C. Clin Exo Rheumatol 31:47–52, 2013	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Chen DY. BMC Med 10:82, 2012	Germinal center kinase-like kinase (GLK/MAP4K3) expression is increased in adult-onset Still's disease and may act as an activity marker.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853–60, 2012	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Yoshida Y. Intern Med 50:1757–60, 2011	Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin-18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease.
	Novak S. Rheumatol Int 32:1091–4, 2012	Extremely high serum ferritin levels as a main diagnostic tool of adult-onset Still's disease.
	Kalyoncu U. Joint Bone Spine 77:131–4, 2010	Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome.
	Zou YQ. Clin Biochem 41:519–24, 2008	The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease.

	Meijvis SC. Neth J Med 65:212-4, 2007	Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease.
	Chen DY. Clin Rheumatol 26:393-400, 2007	Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients with active untreated adult onset Still's disease.
	Chen DY. Ann Rheum Dis 63:1300-6, 2004	Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease.
	Saiki O. Clin Immunol 112:120-5, 2004	Adult Still's disease reflects a Th2 rather than a Th1 cytokine profile.
	Choi JH. J Rheumatol 30:2422-7, 2003	Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease.
	Vignes S. Ann Rheum Dis 59:347-50, 2000	Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease.
<b>その他の引用論文</b>		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ5 ASDの診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか？
対象	ASD
介入	CRP 白血球数 好中球数 フェリチン IL-18 プロカルシトニン トランスアミナー
対照	

\*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		診断感度上昇																								
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	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Colafrancesco S, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	40	40	100	34	34	100	NA	NA	NA
Priori R, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	18	18	100	39	39	100	NA	NA	NA
Park HJ, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	33	33	100	13	13	100	NA	NA	NA
Kim HA, 2012	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	73	73	100	36	36	100	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	0	0		76	76	100	NA	NA	NA
Jiang L, 2011	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	140	140	100	70	70	100	NA	NA	NA
Rau M, 2010	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	21	21	100	28	28	100	NA	NA	NA
Lian F, 2012	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	86	86	100	48	48	100	NA	NA	NA
Zhu G, 2009	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0		77	77	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2009	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	26	26	100	38	12	32	NA	NA	NA
Scire CA, 2006	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	24	24	100	44	20	45	NA	NA	NA
Kirino Y, 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	110	110	100	10	10	100	NA	NA	NA
Fautrel B, 2002	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	130	130	100	72	72	100	NA	NA	NA





【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ5 ASDの診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか？
対象	ASD
介入	CRP 白血球数 好中球数 フェリチン IL-18 プロカルシトニン トランスアミンナー
対照	

\*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		診断特異度上昇																									
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	背景因子の差	ケアの差																			
Colafrancesco S, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	40	40	100	34	34	100	NA	NA	NA	
Priori R, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	18	18	100	39	39	100	NA	NA	NA	
Park HJ, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	33	33	100	13	13	100	NA	NA	NA	
Kim HA, 2012	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	73	73	100	36	36	100	NA	NA	NA	
Jiang L, 2011	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	140	140	100	70	70	100	NA	NA	NA	
Rau M, 2010	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	21	21	100	28	28	100	NA	NA	NA	
Lian F, 2012	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	86	86	100	48	48	100	NA	NA	NA	
Chen DY, 2009	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	26	26	100	38	12	32	NA	NA	NA	
Scire CA, 2006	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	24	24	100	44	20	45	NA	NA	NA	
Kirino Y, 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	110	110	100	10	10	100	NA	NA	NA	
Fautrel B, 2002	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	130	130	100	72	72	100	NA	NA	NA	
ten Kate J, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	10	10	100	9	9	100	NA	NA	NA	
Kawaguchi Y, 2001	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	44	44	100	14	14	100	NA	NA	NA	
Kawashima M, 2001	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	238	238	100	16	16	100	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	ASD CQ5 ASDの診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか？
対象	ASD
介入	CRP 白血球数 好中球数 フェリチン IL-18 プロカルシトニン トランスアミナー
対照	

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)								エビデンスの強さ**	重要性***	コメント		
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
ASDの診断感度上昇	症例対照研究 13 / 症例集積6	-1	0	0	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ASD分類はほとんどが山口の基準を使用。ただし、cut-off値が報告により異なる項目があり、また同じcut-off値でも報告により感度がかかなり異なるものもある。主な項目の感度は、CRP上昇(85.7~100%)、ESR上昇(96%)、ESR40mm/h以上(68.9~96.1%)、ESR50mm/h以上(77.5%)、WBC10000以上(72~90.8%)、PMN80%以上(69.4~71.5%)、ferritin上昇(67.3~82%)、ferritin2N以上(90%)、ferritin5N以上(38.9~82%)、ferritin2000ng/ml以上(43.4%)、ferritin3000ng/ml以上(60%)、glycosylated ferritin20%以下(72.2~79.5%)、肝酵素上昇(54~75%)、ANA陰性(74.2~96%)、RF陰性(79.9~100%)、IL-18 148.9pg/ml以上



【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	5	ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか？
<b>P</b>	ASD、年齢・性は指定なし	
<b>I</b>	CRP 白血球数 好中球数 フェリチン IL-18 プロカルシトニン トランスアミナーゼ	
<b>C</b>		
<b>臨床的文脈</b>		ASD の診断感度・診断特異度上昇に有用な血液検査所見
<b>O1</b>		ASD の診断感度上昇
<b>非直接性のまとめ</b>		低い。ASD の診断はほとんど山口の基準で行われているが、一部診断根拠が不明瞭な報告がある。診断のための感度・特異度を示していない報告も多い。
<b>バイアスリスクのまとめ</b>		高い。
<b>非一貫性その他のまとめ</b>		中等度
<b>コメント</b>		RCT はなく、比較的少数例の症例対照研究および症例集積報告から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスは非常に弱い。報告により cut-off 値や感度が異なるものも多い。ASD の診断に役立つ、比較的高い感度を示した血液検査項目は、CRP 上昇、ESR 上昇、WBC10000 以上、PMN80%以上、ferritin 上昇、glycosylated ferritin20%以下、肝酵素上昇、ANA 陰性、RF 陰性、IL-18 上昇であった。
<b>O2</b>		ASD の診断特異度上昇
<b>非直接性のまとめ</b>		低い。ASD の診断はほとんど山口の基準で行われているが、対照例が健常例に限られた疾患に留まる報告が多い。診断のための感度・特異度を示していない報告も多い。
<b>バイアスリスクのまとめ</b>		高い。
<b>非一貫性その他のまとめ</b>		中等度
<b>コメント</b>		RCT はなく、比較的少数例の症例対照研究および症例集積報告から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスは非常に弱い。報告により対照疾患が異なり、また cut-off 値も異なって、その結果特異度が異なる。ASD の鑑別診断に役立つ、比較的高い特異度を示した血液検査項目は、PMN80%以上、ferritin5N 以上、glycosylated ferritin20%以下、肝酵素上昇、IL-18 上昇であった。

【4-10 SRレポートのまとめ】

RCT はなく、比較的少数例の症例対照研究および症例集積報告[採用論文 1-19]から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスも非常に弱い。報告により対照疾患の選定も異なり、cut-off 値も異なるものが多く、その結果感度や特異度も報告によって異なる。ASD の診断や鑑別に役立つ、比較的高い感度・特異度を示した血液検査項目は、CRP 上昇[採用論文 5・7・9・10・17-19]、赤血球沈降速度上昇[採用論文 5・9・18・19]、白血球数 10,000/□l 以上[採用論文 5・6・13・17-19]、好中球数 80%以上[採用論文 6・13・17-19]、血清フェリチン(基準値上限の 5 倍以上)[採用論文 6・8・13・17]、糖化フェリチン 20%以下[採用論文 13・17-19]、肝酵素上昇[採用論文 5・9・13・17-19]、IL-18 上昇[採用論文 2・4・15・16]であった(D)。類似 study からの複数の報告があり、実際の正確な検討例数は不明なものが多く meta-analysis は困難と思われる。

## 【引用文献リスト】

採用論文	Colafrancesco S. Isr Med Assoc J 16:662-3, 2014 [1]	The hyperferritinemic syndromes and CD163: a marker of macrophage activation.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118-23, 2014 [2]	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis
	Park HJ. Yonsei Med J 55:753-9, 2014 [3]	Delta neutrophil index as an early marker for differential diagnosis of adult-onset Still's disease and sepsis.
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-406, 2012 [4]	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279-85, 2011 [5]	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-6, 2011 [6]	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Rau M. J Rheumatol 37:2369-76, 2010 [7]	Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis.
	Lian F. Rheumatol Int 32: 189-92, 2012 [8]	Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience.
	Zhu G. J Clin Rheumatol 15:284-8, 2009 [9]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Chen DY. Ann Rheum Dis 68:1074-5, 2009 [10]	Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease.
	Scire CA. Clin Exp Rheumatol 24:123-8, 2006 [11]	Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases.

	Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616–24, 2005 [12]	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
	Fautrel B. Medicine (Baltimore) 81:194–200, 2002 [13]	Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease.
	ten Kate J. J Rheumatol 28:2213–5, 2001 [14]	Iron saturation of serum ferritin in patients with adult onset Still's disease.
	Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716–7, 2001 [15]	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
	Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550–60, 2001 [16]	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
	Fautrel B. J Rheumatol 28:322–9, 2001 [17]	Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease.
	Asanuma YF. Mod Rheumatol 25:393–400, 2015 [18]	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91–9, 2014 [19]	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.

## ASD CQ6

### 【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD
CQ	CQ6 ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか
データベース	PubMed
日付	2015/08/17
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset"[MH]	
#2	"disease activity"[tiab] OR disease progression[mh] OR severity of illness index[mh]	
#3	Blood	
#4	2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT]	
#5	Japanese[LA] OR English[la]	
#6	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5)	43

タイトル	ASD
CQ	CQ6 ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか
データベース	PubMed
日付	2016/07/13
検索者	諏訪部直子

#	検索式	文献数
#1	"still's"[TIAB] AND "disease"[TIAB]) OR "still's disease"[TIAB]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[TIAB]) OR "still's disease, adult-onset"[MH]	
#2	Search (disease activity) or (disease progression) or (severity) or (illness index)	
#3	1980/01/01[PDAT] : 1999/12/31[PDAT]	
#4	Japanese[LA] OR English[la]	
#5	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)	61

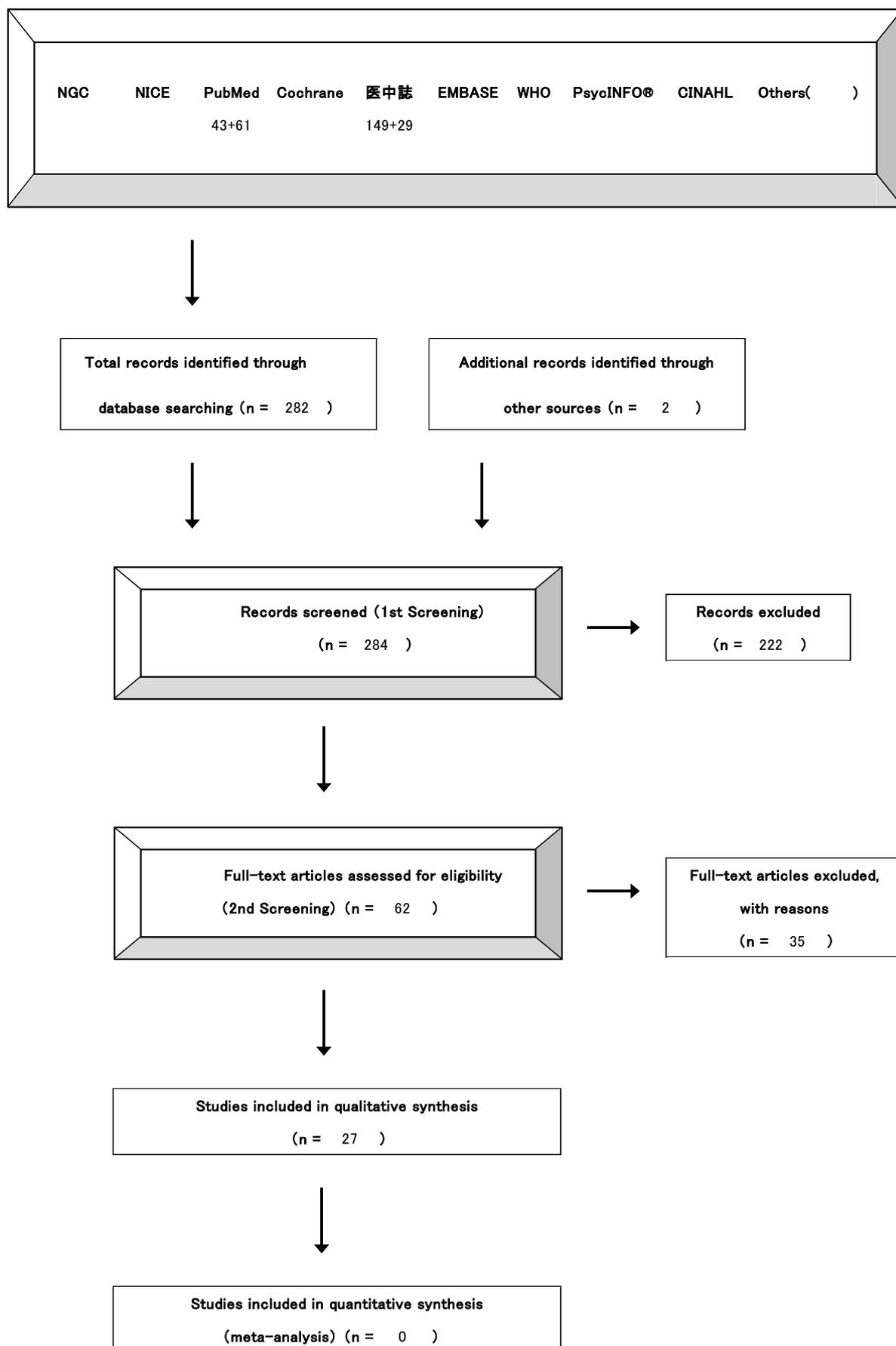
タイトル	ASD
CQ	CQ6 ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか
データベース	医中誌
日付	2015/08/17

<b>検索者</b>	中島健雄	
<b>#</b>	<b>検索式</b>	<b>文献数</b>
#1	Still 病-成人/MTH	
#2	([血液学的検査]/TH) or (血液/TH or 血液/AL)	
#3	DT=2000:2015 and PT=会議録除く	
#4	#1 AND #2 AND #3	149

<b>タイトル</b>	ASD
<b>CQ</b>	CQ6 ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか
<b>データベース</b>	医中誌
<b>日付</b>	2016/07/24
<b>検索者</b>	諏訪部直子

<b>#</b>	<b>検索式</b>	<b>文献数</b>
#1	(Still 病-成人/TH) or (成人/TA and (ステイル/TA or スチル/TA or still/TA)	
#2	([血液学的検査]/TH) or (血液/TH or 血液/AL)	
#3	(DT=1990:2000 and PT=会議録除く	
#4	#1 AND #2 AND #3	29

【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
Priori R, 2014	症例集積、横断的	39 ASD (23 active and 16 inactive), ASD は山口の基準、活動性は Rau の基準	IL-18, ferritin	16 inactive ASD, 18 sepsis	ASD の活動性(重症度)評価		IL-18 level は Rau's score, ferritin, ESR と有意の相関を示し、また活動期には sepsis より有意に高く、活動性評価および sepsis との鑑別にも有用
Wakabayashi K, 2013	症例集積、横断・縦断	7 ASD (全て active), ASD は山口の基準、活動性は治療前	$\beta$ 2-MG	none (MAS 合併は 3 例)	ASD の活動性(重症度)評価	✓	活動期に高く、治療後に低下、特に MAS 合併で高値。活動性の基準あいまいで例数も少ない。
Chen DY, 2013	症例集積、横断・縦断	28 active ASD, ASD は山口の基準、活動性は Rau の基準	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$	28? inactive ASD, 12 HC	ASD の活動性(重症度)評価	✓	活動期に IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, IFN- $\alpha$ は HC より高値であるが、これらと活動性との関連は見えていない。
Iliou C, 2013	症例集積、横断的	44 ASD, ASD は山口の基準、活動性は Rau の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	一施設での症例集積であるが、活動性を含めて詳しいデータなし
Chen DY, 2012	症例集積、横断的、一部縦断	24 ASD, ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	CRP, ESR, ferritin, IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	一施設での症例集積であるが、活動性を含めて詳しいデータなし

Park JH, 2012	症例集積, 横断的、一部縦断	45 ASD (22 active and 23 inactive), ASD は山口の基準、活動性は大項目 4 つの 2 つ以上	CRP, ESR, ferritin, IL-18, IL-18BP, NK 細胞の割合と活性	23 inactive ASD, 32 HC	ASD の活動性(重症度)評価	✓ NK 細胞の割合および活性は活動期に低く、非活動期にはほぼ改善するが、IL-18 および IL-18BP は活動期高値のままで治療後も有意の変化はなし。活動性の基準は曖昧。
Kim HA, 2012	症例集積, 横断的、一部縦断	36 ASD (そのうち 16 例は治療後 inactive), ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, S100A8/A9, IL-18	16 inactive ASD, 40 RA, 33 HC	ASD の活動性(重症度)評価	S100A8/A9 は活動性 score や CRP, ESR, ferritin と高い相関を示したが、IL-18 はこれらと比較的低い相関であった。
Kasama T, 2012	症例集積, 横断・縦断	19 ASD (各 active および inactive 時), ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, IL-18, chemokines	19 inactive ASD, 19 HC	ASD の活動性(重症度)評価	CX3CL1 は活動性 score や CRP, ESR, ferritin, IL-18 と有意な正の相関を示し、また MAS 合併例ではより高値を示した。
Colina M, 2011	症例集積	76 ASD (診断時および 6M 後), ASD は山口の基準	CRP, ESR, ferritin, 関節 X 線変化	76 ASD (診断 6M 後)	ASD の活動性(重症度)評価, ここでは disease course	ferritin の異常高値は DAS28 とともに慢性関節炎型進行の予測因子になりうる。

Priori R, 2011	retrospective, 症例集積	21 ASD, ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	IL-18, CRP, ESR, 好中球数, ferritin	? inactive ASD	ASD の活動性(重症度)評価	✓ IL-18 は活動性 score、CRP, ESR, ferritin, 好中球数と有意な正の相関あり、また IL-18 は特に肝障害を呈する患者で有意に高い。方法や結果の記載が少ない。
Chen DY, 2010	症例集積、横断・縦断	24 ASD (active and inactive), ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	ferritin, Th17cells 頻度, 血中 IL-17, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, IL-21, IL-23	24 inactive ASD, 16 SLE, 12 HC	ASD の活動性(重症度)評価	active ASD では、SLE 同様に Th17cells 頻度, 血中 IL-17, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, IL-21, IL-23 が高く、特に Th17 cells 頻度と血清 IL-17 は活動性と有意な正の相関あり。
Rau M, 2010	症例集積、横断	28 ASD (22 active and 6 chronic), ASD は山口の基準, 活動性は Rau の基準 (本論文で初出)	CRP, ferritin, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , S100A8/A9	22 chronic ASD, 14 菌血症, 7 HC	ASD の活動性(重症度)評価	✓ active ASD では、種々の cytokine level が高値になるが、菌血症との鑑別は困難で、活動性 score のほうが有用。
Jung SY, 2010	症例集積、横断的、一部縦断	25 ASD (21 active and 4 inactive), ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, AST, LDH, S100A8/A9	4 inactive and 6 posttreatment ASD, 30 HC	ASD の活動性(重症度)評価	active ASD では、S100A8/A9 は ferritin, CRP, ESR, LDH, 活動性 score や CRP, ESR, ferritin と高い相関を示した。

Zou YQ, 2008	症例集積、横断的、一部縦断	57 active ASD, ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	serum MIF	11 inactive (posttreatment) ASD, 20 infections, 20 neoplasms, 20 RA, 20 HC	ASD の活動性(重症度)評価	血清 MIF は ASD の活動性 ( $r=0.645$ ) やフェリチン値 ( $r=0.81$ ) と相関し、また特異度も高い。
Lequerre T, 2008	症例集積、縦断	15 active ASD, ASD は山口の基準、活動性は rheumatologists の判断	WBC, CRP, ESR, ferritin	15 ASD (post-anakinra treatment, mean follow-up 14.3 months)	ASD の活動性(重症度)評価	✓ anakinra 治療効果を s-JIA と AOSD で比較検討した研究で、治療前後の詳細なデータなし。
Kotter I, 2007	症例集積、縦断	4 ASD 難治例	WBC, CRP, ESR, AST, ALT, LDH, ferritin, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ ,	4 ASD (post-anakinra treatment)	ASD の活動性(重症度)評価	✓ 通常の治療に抵抗性の ASD4 例に anakinra を投与し、臨床症状とともに WBC, CRP, ESR, ferritin, 肝機能および IL-18 は著明に改善した。
Chen DY, 2007	症例集積、縦断	20 active ASD, ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	CRP, sFas, sFas-L, MMP3	20 inactive (posttreatment) ASD, 20 RA, 20 HC	ASD の活動性(重症度)評価	sFas, sFas-L, MMP3 は活動性 score と有意な正の相関を示した ( $r=0.467, 0.694, 0.798$ )。
Chen DY, 2005	症例集積、縦断	50 active ASD, ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	ferritin, sICAM-1	50 inactive (posttreatment) ASD, 20 RA, 20 HC	ASD の活動性(重症度)評価	sICAM-1 level は活動性 score, ferritin, IL-18 と有意な相関を示し、また肝障害や DIC の

						predictor になり得る。
Kirino Y, 2005	症例集積、縦断	10 active ASD, ASD は Cush および山口の基準、活動性は関節炎、定型的皮疹、39°C以上の発熱、高フェリチン血症の存在で判断	ferritin, HO-1	5 inactive (posttreatment) ASD, 30 RA, 18 SLE, 16 Behcet, 9 PM/DM, 20 Liver diseases, 10 Hematological diseases, 20 HC	ASD の活動性(重症度)評価	sHO-1 は ASD と HPS で他の膠原病や HC より有意に高く、またフェリチン値と有意の相関 ( $r=0.649$ )を示し、治療後症状の改善とともに低下した。
Chen DY, 2004	症例集積、縦断	50 active ASD, ASD は山口の基準、活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$	50 inactive (posttreatment) ASD, 20 RA, 20 HC	ASD の活動性(重症度)評価	IL-6 と IL-18 は活動性 score と有意に相関し ( $r=0.715$ , $0.45$ )、IL-18 はフェリチンとも相関した ( $r=0.373$ )。また活動期 ASD では IL-18 は RA や HC より有意に高く鑑別に使える。
Choi DH, 2003	症例集積、縦断	17 active ASD, ASD は山口の基準、活動性については症状改善(14例)、炎症所見改善(7例)を inactive とした	CRP, ESR, ferritin, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-18, IFN- $\gamma$	14 & 7 inactive (posttreatment) ASD, 15 HC	ASD の活動性(重症度)評価	IL-18, IFN- $\gamma$ , IL-8 は active ASD で有意に高かったが、active と inactive 間で有意差を認めたのは sIL-2R のみであった。ただ、IL-18 と sIL-2R はフェリチン値と有意な相関を

							認めた( $r=0.54, 0.64$ )。データにはやや一貫性がない。
Fujii T, 2001	症例集積、縦断	35 active ASD, ASD は山口の基準、活動性については原疾患に基づく高熱ありを active とし、また活動性相関を見るのに CRP のみを用いた	CRP, sIL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	35 inactive (posttreatment) ASD, 10 HC	ASD の活動性(重症度)評価		sIL-2R, IL-4, IL-18 は慢性関節炎型 ASD においてのみ CRP と有意な正の相関を認めた。
Kawaguchi Y, 2001	症例集積	14 active (治療前) ASD, ASD は山口の基準、重症度については PSL40mg 以下での反応例(responder)と抵抗例(non-responder)に分けた	IL-18	9 responder ASD と 5 non-responder ASD, 14 RA, 30 HC	ASD の活動性(重症度)評価		active ASD では RA や HC より有意に IL-18 が高値、またステロイド抵抗例でより高く重症度判定にも使える。
Kawashima M, 2001	症例集積	16 active ASD, ASD は Cush および山口の基準、活動性については明確に記されていないがとくにフェリチン値か。	CRP, ESR, ferritin, IL-18, IL-18BP	48 RA, 33 SLE, 28 SjS, 21 PM/DM, 19 SSc, 14 bacterial infection, 22 malignancies, 53 HC	ASD の活動性(重症度)評価		active ASD の IL-18 は他の膠原病や bacterial infection, malignancy 患者より有意に高く、診断特異性に優れる。またフェリチンと有意に高い相関あるが( $r=0.914$ )、

							CRP や ESR とは相関無し(これらはすべて active 時での相関のみ)。
阿座上聖史, 2007	case report	3 ASD	CRP, ferritin, IL-18		ASD の活動性(重症度)評価	✓	3 例とも IL-18 が高く、とくにステロイド反応性不良の 1 例で高値であった。
Matui K,1999	症例集積	5 ASD	M-CSF	9 RA, 10 HC	ASD の活動性(重症度)評価	✓	M-CSF は active ASD で健常人や RA 患者より高いが、経過中の記載はなく活動性評価の有用性については不明。
Watson JP, 1998	症例報告	1 ASD		none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	治療後に検査値は正常に戻ったとあるが、具体的な記載なし。
Fautrel B, 1999	症例集積	26 ASD	WBC, 好中球数、ESR	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	MTX 開始前と last followup 時を比較して MTX の効果を見たもの。WBC、好中球数、ESR は前後で有意差あり(平均 followup 期間 48.9M)、しかしフェリチン値の経過記載はない。

Sobieska M, 1998	症例集積	10 sJIA、27 ASD(どちらも ARA criteria による?)、活動性判断は40°C以上の発熱、ESR、CRPによる。	CRP, $\alpha$ 1-acid glycoprotein, $\alpha$ 1-antichymotrypsin	10 sJIA ASDのうち21は active、15は remission	ASDの活動性(重症度)評価	CRP、フェリチン、 $\alpha$ 1-antichymotrypsinはASDの活動期に上昇、寛解期には有意に低下。
Schiller D, 1998	症例集積	4 ASD	WBC, ferritin	none	ASDの活動性(重症度)評価	✓ 診断としての記述のみ。
Hoshino T, 1998	症例集積	全身症状: 12 active, 5 inactive 関節炎: 6 active, 10 inactive	IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , GM-CSF	5 or 10 inactive, 11 HC	ASDの活動性(重症度)評価	IL-6は全身症状、関節炎共に活動性のマーカーになり得る。
Kumakura S, 1997	症例報告	3 ASD		none	ASDの活動性(重症度)評価	✓ MAS 合併3例の報告のみ(継続的変化の記載なし)
Akritidis N, 1997	症例集積	9 ASD	ferritin	15 infectious pts, 15 cancer pts	ASDの活動性(重症度)評価	✓ フェリチンは9例中8例において寛解とともに正常化(詳細な記載なし)
Fujii T, 1997	症例集積	13 ASD	ESR, WBC, CRP, ferritin	8 inactive ASD (MTX 治療前)	ASDの活動性(重症度)評価	臨床活動性ととともに ESR、WBC、CRP、フェリチンは有意に低下。
Scheinberg MA, 1996	症例集積	12 active ASD, 10 inactive ASD (熱、皮疹、関節炎がないことと定義)	CRP, SAA, IL-6	10 inactive ASD	ASDの活動性(重症度)評価	✓ 寛解時には CRP、IL-6、SAAは低下(統計的にはみえていない)。

Naranjo-Hernandez A, 1996					ASD の活動性(重症度)評価	✓	
Akritidis N, 1996					ASD の活動性(重症度)評価	✓	
Hoshino T, 1996	症例集積(継時的にも)	12 ASD (6 active, 6 inactive)	TCR $\gamma$ $\delta$ T cells (number, %), CRP, ferritin	6 inactive ASD, 8 inactive RA, 20 HC	ASD の活動性(重症度)評価		CRP は活動性に比例して動く、フェリチンは少し遅れて動く。
Koeller M, 1995	症例報告	1 ASD	種々の T cell marker(リンパ節の免疫染色および末梢血 flow cytometry)	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	活動期には活性化 T cell marker 陽性が増える(リンパ節、骨髄、末梢血)。
Yokoi K, 1995	症例報告	1 ASD	血清 IgE、リンパ球培養液中の IL-4	1 例のみだが、active 時と 1st & 2nd remission 時を比較	ASD の活動性(重症度)評価	✓	1 例のみだが、活動期に血清 IgE 上昇、リンパ球培養上清中の IL-4 上昇(寛解時には両方も低下)。
Montecucco C, 1995	症例集積	4 active ASD (ESR 高値、詳細は記載なし)、7 RA			ASD の活動性(重症度)評価	✓	ASD の貧血に iron iv が有効、骨髄中の non-erythroblastic iron store (Pearl's body)は増加
van Reeth C, 1994	症例集積(2 例は継時的)	20 active ASD (spiking fever, arthritis, rash)、ASD の診断は	ferritin, % glycosylation, 血清鉄	14 inactive ASD, 60 HC, 27 他の全身性疾患(ほとんど膠原病)	ASD の活動性(重症度)評価		血清鉄は active 時に変化ないが、血清フェリチンは inactive ASD・HC・他の膠原病より有意

		Reginato's criteria				に高い。しかし糖化フェリチン割合は 3.7%と低いまま(HC では 65%、他の膠原病では 30.2%)
Koga T, 1992	症例報告	1 ASD	ferritin, 好中球数	none	ASD の活動性(重症度)評価	PSL30 mg投与にて発熱、関節痛改善とともに血清フェリチン、好中球数は正常化した。
Coffernils M, 1992	症例集積	3 ASD (10 ASD 患者中、フェリチン 3500 以上の患者)		40 名の他の炎症性疾患 (GCA, 心内膜炎、abscess, 種々の癌、溶血性貧血)ではフェリチンはすべて 3300ng/ml 以下	ASD の活動性(重症度)評価	AOSD10 例中、フェリチン 3500 以上は 3 例 (ferritin3600 の 1れいでは骨髄中の mature histiocytes 増加、65000 と 250000 の 2例では明らかな HPS 合併)、他の炎症性疾患ではこのような著明な上昇無し。
Schwarz-Eywill M, 1992	2 例報告	2 ASD	ferritin, ESR, CRP, sIL-2R (sCD25)	52w 継時的変化	ASD の活動性(重症度)評価	フェリチン 3000 以上は(発熱があつて感染症が除外できれば)診断のマーカーになり得るし、治療上のマーカーにもなる。

Aydintug AO, 1992	症例集積	6 ASD (Reginato's criteria)	WBC, 好中球数, ESR	MTX 治療前後の比較	ASD の活動性(重症度)評価	治療抵抗例に対する MTX の有効性をみたもので、WBC、好中球数、ESR はいずれも MTX 開始3M 後には有意に改善、しかし6M、9M、12M 後には有意でない(臨床像は改善)。
Motoo Y, 1991	症例報告	1 ASD	WBC, ESR, CRP, ferritin, GOT, GPT, LDH	none	ASD の活動性(重症度)評価	1 例報告のみで、ステロイド治療により WBC,ESR,CRP(✓ 定性)、フェリチン、GOT、GPT、LDH は改善するが有意差はみしていない。
Olive A, 1991	letter での簡単な 1 例報告のみ	1 AOSD	ferritin	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓
Gonzalez-Hernandez T,	letter(症例集積と意見)	4 ASD	ferritin	頻回の輸血、悪性腫瘍、慢性肝炎、ヘモクロマトーシス、脾炎、敗血症	ASD の活動性(重症度)評価	✓ 血清フェリチン 4000 以上を示した 37 例の報告(活動性評価ではなく診断に有用?)
Ota T, 1987	letter	5 active ASD		7 RA およびその他の膠原病	ASD の活動性(重症度)評価	✓ 5 ASD 活動期の平均フェリチン値は 21565、RA では 181 (82-181)、その他の膠原病で

							はほぼ正常。フェリチン高値は診断に有用(活動性評価の論文ではない)。
Wouters JM, 1985	1 例報告	1 ASD		none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	骨破壊、骨吸収が著明な特異 ASD の 1 例
Scopelitis E, 1984	2 例報告	1 sJIA, 1 ASD		none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	珍しい WBC 低下、Plt 低下の 2 例報告(骨髄検査にて MAS はなかった)
Esdaile JM, 1980	症例集積	6 ASD (Reginato's criteria)		none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	診断時の所見のみで、検査所見の経過の記載なし。
野口 善令, 2000	症例報告、総説(文献考察)	1 ASD		none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	
織田 裕之, 2000	症例報告	1 ASD		none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	
八谷 直樹, 2000	症例報告	1 ASD		none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	
大西 勝憲, 1999	症例集積	7 ASD(診断の定義は不明瞭)	種々の凝固線溶系マーカー	active と inactive を比較、また 13 SLE、19 RA、その他膠原病 10 例でも検討。しかし活動性の定義は不明瞭。	ASD の活動性(重症度)評価	✓	fragment 1+2、D-dimer は ASD の非活動期には活動期より有意に低下

小國 孝, 1998	症例報告	1 ASD	WBC, 好中球(%), CRP, ESR, ferritin	none(経過のフォローあり)	ASD の活動性(重症度)評価	✓	WBC, 好中球(%), CRP(定性), ESR, フェリチン値は症状の改善とともに低下した。
嶋田 高広, 1995	症例集積	10 ASD	WBC, 好中球(%), HB, ESR, GOT, GPT, ferritin, CRP 等	none(経過の詳細な記載もなし)	ASD の活動性(重症度)評価	✓	
厚川 和裕, 1994	症例報告	1 ASD	WBC, CRP, GPT, LDH, Plt, FDP, ferritin	none(WBC, CRP, 肝機能の経過図あり)	ASD の活動性(重症度)評価		症状の改善とともに WBC, CRP, 肝機能, フェリチン値は改善する。
Ota Toshiyuki, 1990	症例集積	6 ASD	ferritin, ESR	13 RA, 6 SLE, 4 SjS, 3 Behcet, 1 SSc, 1 TA (継時的にも観察)	ASD の活動性(重症度)評価		継時的に症状改善とともに ESR, フェリチン値は低下する。6 ASD においてフェリチンは ESR と有意の相関あり (r=0.401)、CRP でも有意の相関。RA では相関無し。
山上 正仁, 1990	症例報告	1 ASD	ferritin, ESR, CRP, WBC	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	ステロイド治療後、症状の改善とともにフェリチンは低下 (34100→423)。

#### 【4-4 引用文献リスト】

	Colafrancesco S. Immunol Res 60:177-83, 2014	sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia.
--	--	---

Priori R. J Rheumatol 41:1118–23, 2014	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis
Kim HA. J Rheumatol 39:1399–406, 2012	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
Kasama T. Clin Rheumatol 31:853–60, 2012	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279–85, 2011	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
Chen DY. Rheumatology (Oxford) 49:2369–76, 2010	Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease.
Jung SY. J Rheumatol 37:1029–34, 2010	Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
Zou YQ. Clin Biochem 41:519–24, 2008	The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
Chen DY. Clin Rheumatol 26:393–400, 2007	Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients with active untreated adult onset Still's disease.
Chen DY. Arthritis Rheum 53:320–7, 2005	Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease.
Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616–24, 2005	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
Chen DY. J Rheumatol 31:2189–98, 2004	Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease.
Choi JH. J Rheumatol 30:2422–7, 2003	Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease.
Fujii T. Rheumatology (Oxford) 40:1398–404, 2001	Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease.
Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716–7, 2001	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550–60, 2001	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
Sobieska M. Clin Rheumatol 17:258–60, 1998	Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins.

	Hoshino T. J Rheumatol 25:396-8, 1998	Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease.
	Fujii T. Ann Rheum Dis 56:144-8, 1997	Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease-- retrospective study of 13 Japanese cases.
	Hoshino T. J Rheumatol 23:124-9, 1996	TCR gamma delta + T cells in peripheral blood of patients with adult Still's disease.
	Van Reeth C. J Rheumatol 21:890-5, 1994	Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease.
	Koga T. Intern Med 31:1356-8, 1992	A 72-year-old female with adult Still's disease.
	Coffernils M. J Rheumatol 19:1425-7, 1992	Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome.
	Schwarz-Eywill M. Ann Rheum Dis 51:683-5, 1992	Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity.
	Aydintug AO. J Rheumatol 19:431-5, 1992	Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
	厚川 和裕. 日本内科学会雑誌 83:2151-53, 1994	重症肝障害・播種性血管内血液凝固(DIC)を合併した成人発症 Still 病の 1 症例
	Ota T. Japanese Journal of Rheumatology 2:119-25, 1990	成人 Still 病の診断に有用と考えられた血清 Ferritin 測定
不採用論文	Wakabayashi K. Clin Rheumatol 32:999-1005, 2013	Serum beta2-microglobulin level is a useful indicator of disease activity and hemophagocytic syndrome complication in systemic lupus erythematosus and adult-onset Still's disease.
	Chen DY. Arthritis Res Ther 15:R39, 2013	Involvement of TLR7 MyD88-dependent signaling pathway in the pathogenesis of adult-onset Still's disease.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Chen DY. BMC Med 10:84, 2012	Germinal center kinase-like kinase (GLK/MAP4K3) expression is increased in adult-onset Still's disease and may act as an activity marker.
	Park JH. J Rheumatol 39:2000-7, 2012	Natural killer cell cytolytic function in Korean patients with adult-onset Still's disease.
	Priori R. Rheumatology (Oxford) 50:776-80, 2011	Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis.
	Rau M. J Rheumatol 37:2369-76, 2010	Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis.

Lequerre T. Ann Rheum Dis 67:302-8, 2008	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.
Kotter I. Semin Arthritis Rheum 37:189-97, 2007	Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature.
Matsui K. Rheumatology (Oxford) 38:477-8, 1999	High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease.
Watson JP. Postgrad Med J 74:619-20, 1998	Massively elevated serum ferritin in an ill man with abnormal liver function tests.
Fautrel B. J Rheumatol 26:373-8, 1999	Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
Schiller D. Clin Infect Dis 26:534-5, 1998	Hyperferritinemia as a marker of Still's disease.
Kumakura S. J Rheumatol 24:1645-8, 1997	Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis.
Akritidis N. Br J Rheumatol 36:608-9, 1997	Very high serum ferritin levels in adult-onset Still's disease.
Scheinberg MA. Clin Exp Rheumatol 14:653-5, 1996	Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease.
Naranjo-Hernandez A. Am J Med 101:121, 1996	Elevated serum ferritin levels: associated diseases and clinical significance.
Akritidis N. J Rheumatol 23:201-2, 1996	Adult onset Still's disease. 16 cases.
Koeller M. Br J Rheumatol 34:984-8, 1995	Destructive lymphadenopathy and T-lymphocyte activation in adult-onset Still's disease.
Yokoi K. Ann Rheum Dis 54:752-3, 1995	Increased serum IgE level and interleukin-4 release from cultured lymphocytes from a patient with adult onset Still's disease.
Montecucco C. Lancet 345:58-9, 1995	Iron status in Still's disease.
Motoo Y. Jpn J Med 30:247-50, 1991	Adult-onset Still's disease: hepatic involvement and various serum markers relating to the disease activity.
Olive A. Br J Rheumatol 30:158, 1991	Ferritin and adult Still's disease.
Gonzalez-Hernandez T. J Rheumatol 16:412-3, 1989	Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease.
Ota T. Lancet 1:562-3, 1987	Increased serum ferritin levels in adult Still's disease.

	Wouters JM. Ann Rheum Dis 44:345-8, 1985	Adult-onset Still's disease complicated by hypercalcaemia: possible relationship with rapidly destructive polyarthritis.
	Scopelitis E. JAMA 252:2450-2, 1984	Leukopenia in Still's disease.
	Esdaile JM. Am J Med 68:825-30, 1980	Adult Still's disease.
	阿座上 聖史. 日本内科学会雑誌 87:407-9, 2008	成人 Still 病の 3 例
	野口 善令. EBM ジャーナル 2:122-30, 2000	EBM ラウンド ベッドサイドでエビデンスを活用する
	織田 裕之. リウマチ科 24:582-87, 2000	間質性肺炎回復期にサイトメガロウイルス感染症と血球貪食症状群を合併した高齢発症成人 Still 病の 1 例
	八谷 直樹. 九州リウマチ 19:93-96, 2000	ステロイド不応で重篤な肝障害を呈した成人 Still 病の一例
	大西 勝憲. 札幌社会保険総合病院医誌 7:12-5, 1999	膠原病における凝固,線溶異常の検討
	小國 孝. 内科 82:580-2, 1998	二重濾過血漿分離交換法とステロイドパルス療法の併用が著効した成人発症 Still 病の 1 例
	嶋田 高広. 臨床リウマチ 7:32-8, 1995	成人 Still 病 10 例の解析
<b>その他の引用論文</b>		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ6 ASDの活動性評価に有用な血液検査所見はあるか？
対象	ASD
介入	CRP 白血球数 好中球数 フェリチン IL-18 プロカルシトニン トランスアミナー
対照	なし

\*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		ASDの活動性に相関																								
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		まとめ	量反応関係	効果減弱	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
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																			
Colafrancesco S, 2014	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	13	100	21	21	100	NA	NA	NA
Priori R, 2014	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	16	100	23	23	100	NA	NA	NA
Kim HA, 2012	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	+1	+1	0	0	0	0	0	16	16	100	36	36	100	NA	NA	NA
Kasama T, 2012	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	19	100	19	19	100	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	76	100	76	76	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	24	100	24	24	100	NA	NA	NA
Jung SY, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	100	21	21	100	NA	NA	NA
Zou YQ, 2008	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	+1	+1	0	0	0	0	0	11	11	100	57	57	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2007	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	100	20	20	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	50	100	50	50	100	NA	NA	NA
Kirino Y, 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	100	5	5	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2004	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	50	100	50	50	100	NA	NA	NA
Choi DH, 2003	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	17	100	7	7	100	NA	NA	NA
Fujii T, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	35	100	35	35	100	NA	NA	NA
Kawaguchi Y, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	14	100	14	14	100	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	ASD CQ6 ASDの活動性評価に有用な血液検査所見はあるか？
対象	ASD
介入	CRP 白血球数 好中球数 フェリチン IL-18 プロカルシトニン トランスアミンナー
対照	なし

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)								エビデンスの強さ**	重要性***	コメント		
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
ASDの活動性(重症度)評価	症例集積・症例報告/27	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	ASDの活動性評価に関しては、発熱や関節炎などの臨床像の改善で判断、あるいはPouchotやRauのactivity scoreとの関連性で判断するなど、報告によりその評価法に違いがあつて、有用な検査所見としてのエビデンスは弱い。多くの症例蓄積報告より、臨床症状の改善とともにCRP、ESR、フェリチン、WBC、好中球数、肝機能は正常化するとされ、また特殊な検査としてサイトカイン関連マーカ―や新たな炎症マーカ―との関連が報



#### 【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	6	ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか
<b>P</b>	ASD の活動性(重症度)評価、年齢・性は指定なし	
<b>I</b>	CRP 白血球数 好中球数 フェリチン IL-18 プロカルシトニン トランスアミナーゼ	
<b>C</b>	なし	
<b>臨床的文脈</b>		ASD の疾患活動性(重症度)評価に有用な指標
<b>O1</b>	ASD の活動性(重症度)評価	
<b>非直接性のまとめ</b>	低い。	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	高度。	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	高度。	
<b>コメント</b>	ASD の活動性評価に関しては、発熱や関節炎などの臨床像の改善で判断、あるいは Pouchot や Rau の activity score との関連性で判断するなど、報告によりその評価法に違いがあつて、有用な検査所見としてのエビデンスは弱い。また、重複症例の集積報告が散見され、実際の正確な検討例数は不明なものが多く、metaanalysis は困難である。多くの症例蓄積報告より、臨床症状の改善とともに CRP、ESR、フェリチン、WBC、好中球数、肝機能は正常化するとされ、また特殊な検査としてサイトカイン・炎症関連マーカー(血清 IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6、sIL-2R、sICAM-1、hemoxygenase-1、calprotectin)と疾患活動性との関連が報告されている。とくに IL-18 は活動性と相関するとともに、高値例では治療抵抗(重症)になりやすいとされる。	

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

<p>比較的少数例の症例集積報告 24 編および症例報告 3 編[採用論文 1-27]から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスも非常に弱い。また ASD の活動性を何によって評価するか、発熱などの臨床像の改善で inactive と判断するのか、あるいは(主観的に作成された)Pouchot の activity score、その一部を変更した Rau の score でみるかによっても異なり、metaanalysis は困難である。多くの症例集積報告より、臨床症状の改善とともに CRP[採用論文 17・19・20・26・27]、赤血球沈降速度[採用論文 19・25・27]、フェリチン[採用論文 11・17・19・24・26・27]、白血球数[採用論文 19・25・26]、好中球数[採用論文 22・25]、肝機能[採用論文 26]等は正常化するとされ、また特殊な検査としてサイトカイン・炎症関連マーカー(血清 IL-18[採用論文 2・4・6・12-16]、IL-1<math>\beta</math> [採用論文 6]、IL-6[採用論文 6・12・18]、可溶性 IL-2 レセプター[採用論文 13・14]、可溶性 ICAM-1[採用論文 10]、hemoxygenase-1 [採用論文 11]、calprotectin[採用論文 3・7])と疾患活動性との関連が報告されている(D)。中でも IL-18 は活動性と相関するとともに、高値例では治療抵抗(重症)になりやすいとされる(D)[採用論文 15]。</p>
---

#### 【引用文献リスト】

<b>採用論文</b>	Colafrancesco S. Immunol Res 60:177-83, 2014 [1]	sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia.
-------------	--	---

Priori R. J Rheumatol 41:1118–23, 2014 [2]	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis
Kim HA. J Rheumatol 39:1399–406, 2012 [3]	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
Kasama T. Clin Rheumatol 31:853–60, 2012 [4]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279–85, 2011 [5]	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
Chen DY. Rheumatology (Oxford) 49:2369–76, 2010 [6]	Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease.
Jung SY. J Rheumatol 37:1029–34, 2010 [7]	Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
Zou YQ. Clin Biochem 41:519–24, 2008 [8]	The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
Chen DY. Clin Rheumatol 26:393–400, 2007 [9]	Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients with active untreated adult onset Still's disease.
Chen DY. Arthritis Rheum 53:320–7, 2005 [10]	Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease.
Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616–24, 2005 [11]	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
Chen DY. J Rheumatol 31:2189–98, 2004 [12]	Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease.
Choi JH. J Rheumatol 30:2422–7, 2003 [13]	Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease.
Fujii T. Rheumatology (Oxford) 40:1398–404, 2001 [14]	Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease.
Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716–7, 2001 [15]	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.

Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550-60, 2001 [16]	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
Sobieska M. Clin Rheumatol 17:258-60, 1998 [17]	Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins.
Hoshino T. J Rheumatol 25:396-8, 1998 [18]	Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease.
Fujii T. Ann Rheum Dis 56:144-8, 1997 [19]	Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases.
Hoshino T. J Rheumatol 23:124-9, 1996 [20]	TCR gamma delta + T cells in peripheral blood of patients with adult Still's disease.
Van Reeth C. J Rheumatol 21:890-5, 1994 [21]	Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease.
Koga T. Intern Med 31:1356-8, 1992 [22]	A 72-year-old female with adult Still's disease.
Coffernils M. J Rheumatol 19:1425-7, 1992 [23]	Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome.
Schwarz-Eywill M. Ann Rheum Dis 51:683-5, 1992 [24]	Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity.
Aydintug AO. J Rheumatol 19:431-5, 1992 [25]	Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
厚川 和裕. 日本内科学会雑誌 83:2151-53, 1994 [26]	重症肝障害・播種性血管内血液凝固(DIC)を合併した成人発症 Still 病の 1 症例
Ota T. Japanese Journal of Rheumatology 2:119-25, 1990 [27]	成人 Still 病の診断に有用と考えられた血清 Ferritin 測定

## ASD CQ7

### 【4-1 データベース検索結果】

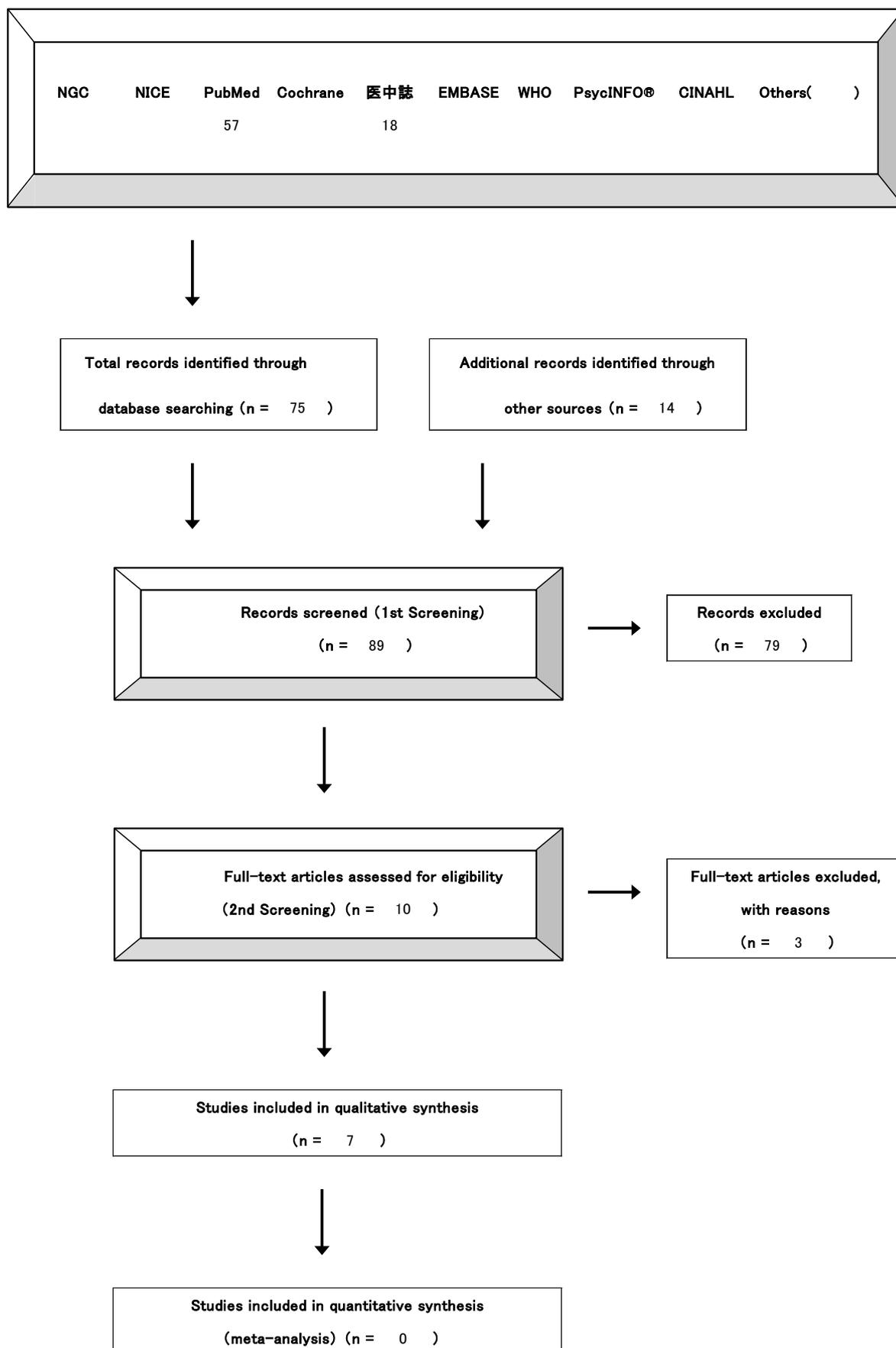
タイトル	ASD
CQ	CQ7 ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か
データベース	PubMed
日付	2015/08/03
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset"[MH] OR AOSD OR adult onset stills	
#2	"lymph node" OR "lymph nodes"[MH] OR "Lymphatic Diseases"[Mesh] OR lymphadenopathy	
#3	"diagnosis, differential"[mh] OR diagnosis	
#4	biopsy OR pathology	
#5	"2000/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]	
#6	English[lang] OR Japanese[lang]	
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	57

タイトル	ASD
CQ	CQ7 ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か
データベース	医中誌
日付	2015/08/03
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	(Still 病-成人/TH or 成人ステル病/AL)	
#2	(リンパ節/TH or リンパ節/AL) or (リンパ系疾患/TH)	
#3	[生検]/TH	
#4	DT=2000:2015 and PT=会議録除く	
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	18

【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
Kim HA, 2015	retrospective	8 ASD	リンパ節生検 病理組織所見	none	ASD の診断 他疾患の除外		pathologic findings in the lymph nodes included paracortical hyperplasia with vascular and immunoblastic proliferation
Bae CB, 2015	retrospective	5 ASD with Reactive Hemophagocytic Syndrome	リンパ節生検 病理組織所見	none	ASD の診断 他疾患の除外	✓	リンパ節生検が診断に寄与したか評価不明
Kong XD, 2010	retrospective	ASD	リンパ節生検 病理組織所見	none	ASD の診断 他疾患の除外	✓	リンパ節生検についての記載なし
Kato T, 2009	case report	ASD	リンパ節生検 病理組織所見	none	ASD の診断 他疾患の除外	✓	リンパ節生検についての記載なし
De Clerck KF, 2008	case report	バルトネラ症	リンパ節生検 病理組織所見	none	他疾患の除外		リンパ節は reactive hyperplasia, リンパ節 PCR にて猫引っかけ病と診断
Lee SW, 2007	case report	ASD with Dermatopathic lymphadenopathy	リンパ節生検 病理組織所見	none	ASD の診断 他疾患の除外		リンパ節生検から Dermatopathic lymphadenopathy と診断
Ambrocio DU, 2006	case report	ASD with Kikuchi Disease	リンパ節生検 病理組織所見	none	ASD の診断 他疾患の除外		Kikuchi's disease は特徴的なリンパ節病理所見を持つが、これまでに数例の ASD との合併例が報告されている

Jeon YK, 2004	retrospective	12 ASD	リンパ節生検 病理組織所見	none	ASD の診断 他疾患の除外	ASD のリンパ節病理は reactive なものであるが、4 つの pattern に分類できる。
Soy M, 2004	case report	ASD	リンパ節生検 病理組織所見	none	他疾患の除外	リンパ節病理は T リンパ腫に類似しているが、分子的な monoclonality なく、ステロイド投与で改善する
Kojima M, 2002	retrospective	3 ASD	リンパ節生検 病理組織所見	none	他疾患の除外	リンパ節病理は T リンパ腫に類似しているが、分子的 monoclonality なし

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Kim HA. Medicine (Baltimore) 94:e787, 2015	The pathologic findings of skin, lymph node, liver, and bone marrow in patients with adult-onset still disease: a comprehensive analysis of 40 cases.
	Jeon YK. J Clin Pathol 57:1052-6, 2004	Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy.
	Kojima M. Int J Surg Pathol 10:197-202, 2002	Lymph node lesion in adult-onset Still's disease resembling peripheral T-cell lymphoma: a report of three cases.
	De Clerck KF. Acta Clin Belg 19:675-80, 2008	Bartonella endocarditis mimicking adult Still's disease.
	Lee SW. Clin Exp Rheumatol 25:312-4, 2007	Dermatopathic lymphadenopathy in a patient with adult onset Still's disease.
	Ambrocio DU. Hawaii Med J 65:315-7, 2006	57-year-old Asian-American man with Kikuchi's disease
	Soy M. Clin Rheumatol 23:81-2, 2004	Lymphadenopathy in adult-onset Still's disease mimicking peripheral T-cell lymphoma.
不採用論文	Bae CB. Medicine (Baltimore) 94:e451, 2015	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-9, 2010	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases.
	Kato T. Mod Rheumatol 19:675-80, 2009	A case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type mimicking typical manifestations of adult-onset Still's disease (AOSD) with

		hemophagocytic syndrome: diagnostic consideration between malignant lymphoma without lymphadenopathy and AOSD.
その他の引用論文		





【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	ASDで認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か？
対象	ASD
介入	リンパ節生検
対照	なし

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
ASDの診断	症例集積2/症例報告2	-2	-2	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	22	100	NA	NA	NA	非常に弱(D)	5	ASDのリンパ節病理所見は一般的には種々の程度の反応性リンパ節炎であり、特異性は乏しい
他疾患の除外	症例集積3/症例報告4	-2	-2	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	27	100	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	悪性リンパ腫の除外のためには、リンパ節生検が必要な場合がある

コメント(該当するセルに記入)


#### 【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	7	ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か？
<b>P</b>	ASD のリンパ節腫脹、年齢・性は指定なし	
<b>I</b>	リンパ節生検	
<b>C</b>	なし	
<b>臨床的文脈</b>		リンパ節生検の有用性
<b>O1</b>	ASD の診断	
<b>非直接性のまとめ</b>	低い。	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	高度。	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	高度。	
<b>コメント</b>	RCT はなく、少数例の症例集積報告と症例報告から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスは非常に弱い。ASD の診断に有用なリンパ節病理所見は乏しいと考えられる。	
<b>O2</b>	他疾患の除外	
<b>非直接性のまとめ</b>	低い。	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	高度	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	高度	
<b>コメント</b>	RCT はなく、少数例の症例集積報告と症例報告から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスは非常に弱い。しばしば鑑別が必要となる悪性リンパ腫の除外のためには、リンパ節生検が必要な場合がある。	

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

3つの症例集積報告[採用論文 1-3]、4つの症例報告[採用論文 4-7]を対象にSRを行った。いずれの報告もバイアスが大きく、エビデンス総体としては非常に弱い。ASDのリンパ節生検の病理所見は一般に、反応性過形成(リンパ節炎)であり、その程度はさまざまである。しかし、所見の特異性は低く、ASDの診断に有用な所見は乏しいと考えられる(D)。むしろ、しばしば鑑別が必要となる悪性リンパ腫や感染性リンパ節炎の除外診断のための意義はあると思われる(D)。

#### 【引用文献リスト】

<b>採用論文</b>	Kim HA. Medicine (Baltimore) 94:e787, 2015 [1]	The pathologic findings of skin, lymph node, liver, and bone marrow in patients with adult-onset still disease: a comprehensive analysis of 40 cases.
-------------	--	---

Jeon YK. J Clin Pathol 57:1052-6, 2004 [2]	Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy.
Kojima M. Int J Surg Pathol 10:197-202, 2002 [3]	Lymph node lesion in adult-onset Still's disease resembling peripheral T-cell lymphoma: a report of three cases.
De Clerck KF. Acta Clin Belg 19:675-80, 2008 [4]	Bartonella endocarditis mimicking adult Still's disease.
Lee SW. Clin Exp Rheumatol 25:312-4, 2007 [5]	Dermatopathic lymphadenopathy in a patient with adult onset Still's disease.
Ambrocio DU. Hawaii Med J 65:315-7, 2006 [6]	57-year-old Asian-American man with Kikuchi's disease
Soy M. Clin Rheumatol 23:81-2, 2004 [7]	Lymphadenopathy in adult-onset Still's disease mimicking peripheral T-cell lymphoma.

## ASD CQ8

### 【4-1 データベース検索結果】

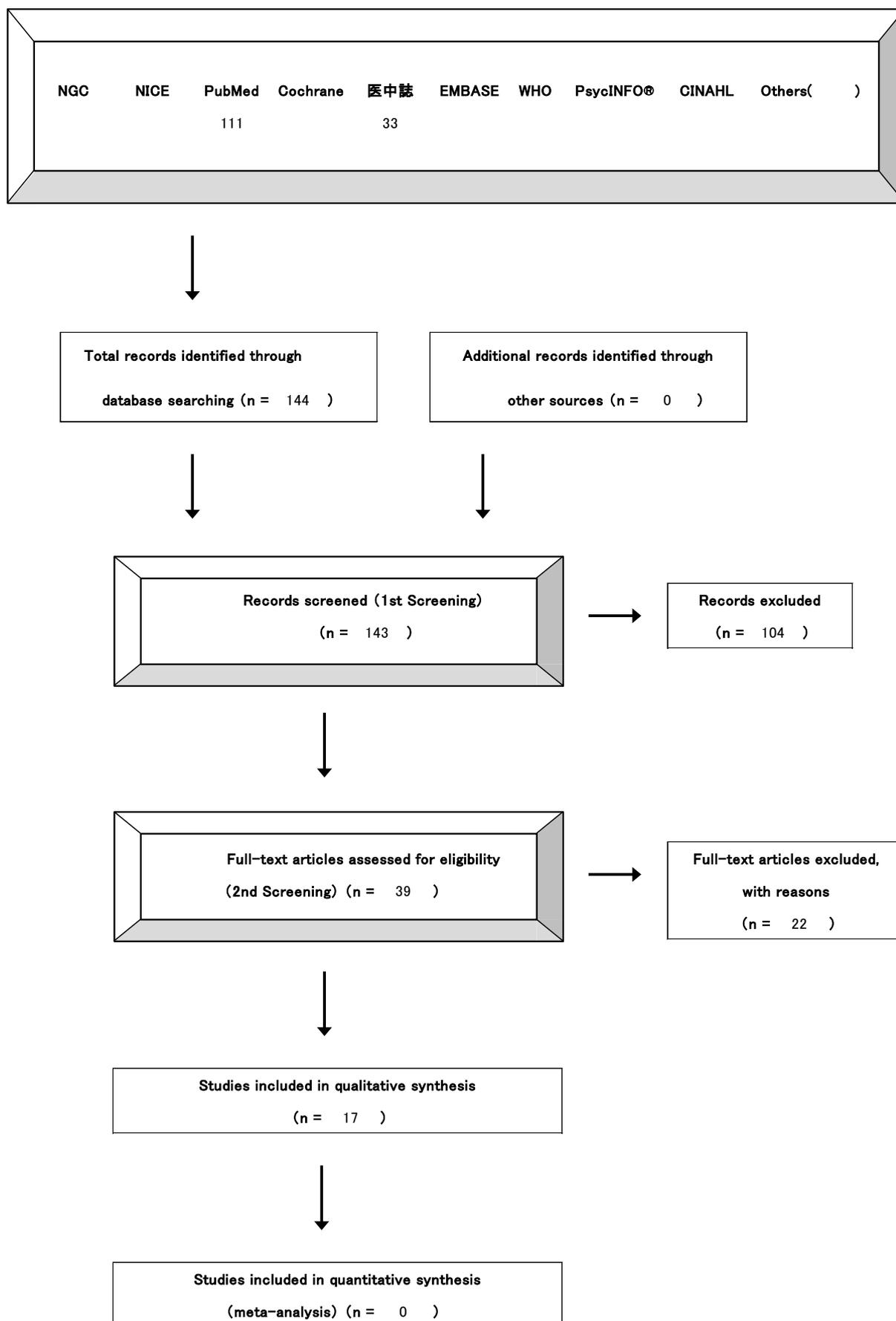
タイトル	ASD
CQ	CQ8 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか
データベース	PubMed
日付	2015/08/17
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	"Arthritis, Juvenile"[MH]	
#2	hematologic tests[mh]	
#3	Japanese[LA] OR English[la]	
#4	2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT]	
#5	#1AND #2 AND #3 AND #4	111

タイトル	ASD
CQ	CQ8 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか
データベース	医中誌
日付	2015/08/17
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	[関節炎-若年性]/TH	
#2	[血液学的検査]/TH	
#3	DT=2000:2015 and PT=会議録除く	
#4	#1 AND #2 AND #3	33

【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
Bobek D, 2104	retrospective	27sJIA		28healthy control, 19SLE, 35pJAI, 34oligoJIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		ESR, CRP, Plt, RBC, WBC, g globulin, a2-globulin, HMGB1 いずれも non specific であるが、sJIA においては HC と比べ異常値となる。平均値以外のデータは示されておらず感度特異度の計算は不可能。pJIA,oligoJIA, SLE でも異常値となる。HMGB1 上昇は肝脾腫の検出において CRP より ROC カーブにおいて優れる。
Vastert SJ, 2014	review				ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇	✓	news and views であり、sJIA および MAS のマーカーとして sCD25, sCD163, FSTL-1, S1008A 等に言及。ここから文献を引くか
Davi, 2014, A and R, 25044674	retrospective	362sJIA with MAS, 404 sJIA w/o MAS		345 systemic infection	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		sJIA with MAS では白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、TG 高値、fibrinogen 低値、フェリチン高値、AST 高値 ALT 高値、LDH 高値、低アルブミン、低ナトリウムあり。sJIA 群(MAS 有無双方合算)においては systemic infection と比較して、フェリチン 500ng/mL 以上での感度 (413/578=71.5%)、特異度 (202/209=96.7%)。sJIA 群 (MAS 有無双方合算) においては systemic infection と比較して、AST 59U/mL 以上での感度

						(273/694=39.3%)、特異度 (275/324=84.9%)。
Gorelik M, 2013	retrospective	28sJIA		30 healthy control	ASD 診断感 度上昇, ASD 診断特 異度上昇	FSTL-1 は sJIA で上昇し、 疾患活動性と関連した。フェ リチン、sCD25a も同様。フェ リチン/ESR は MAS 発症に 特異的。scatter plot からの 推測では、未治療 sJIA で は正常コントロールと比較し て、FSTL-1 220ng/mL 以 上での診断感度は 6/14=43%、特異度は 30/30=100%。
Moncrieffe H, 2013	retrospective					✓ sJIA ではなく、articular JIA が対象
Ling XB, 2012	retrospective					✓ 遺伝子発現が対象である が、遺伝子クラスターの記 述が中心であり、感度特異 度上昇と関連する項目の特 定はできていない
Omoyinmi E, 2012	retrospective	19sJIA(10 in flare, 9 in quiescent)	flowcytometry of peripheral blood	10 age matched healthy control	ASD 診断感 度上昇 ASD 診断特 異度上昇	✓ Increased frequency of circulating IL-17-producing CD4+ and CD3+CD4- T cells in sJIA いずれも診断 には使えないか、ただし疾 患活動性と相関
Viswanath V, 2011	retrospective					✓ enthesitis-related arthritis category of JIA のみで sJIA ではない

Yeh TL, 2010	retrospective	16sJIA		none	ASD 診断感 度上昇	WBC 増多、血小板増多、血 沈亢進、CRP 高値、 AST/ALT 高値、フェリチン 高値、RF 陰性が記載されて いる。コントロールがないた め感度のみとなるが、sJIA において WBC>10000 は 11/16=69%、CRP>1mg/dL は 14/15=93%、 ESR>20mm/h は 14/15=93%、フェリチン >2000ng/mL は 4/7=57%、 RF 陰性は 15/16=94%、 C3>100mg/dL は 11/12=92%。
Adib N, 2008	prospective cohort	27sJIA		関節炎コ ホート total 362 (oligoarthri tis 233, polyarteriti s Rfneg 68, polyarteriti s RF pos 12, enthesitis 32, PsA 35, undifferent iated 20)	ASD 診断感 度上昇 ASD 診断特 異度上昇	ESR と CRP は sJIA で他よ り高い。感度特異度を求め るために用いられるデータ があるのは血沈だけであ る。ESR>10mm の sJIA に おける感度は 27/27=100%。 特異度は他疾患を総合して 137/362=37.8%。
Jelusic M, 2007	retrospective	17sJIA		31 oligoarti cular JIA, 33 polyartic ular JIA, 18 healthy control	ASD 診断感 度上昇 ASD 診断特 異度上昇	本文中には書かれていない が、IL-18>=1600ng/mL に おける感度は 17/17=100%。 特異度は健常コントロール において 18/18=100%。なお かつ活動性マーカーとなる

Peake NJ, 2005	retrospective	8sJIA		74 articular, psoriasis or enthesitis related JIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		not MMP-1 but TIMP1 and MMP3 が sJIA で他より高い。ただし、感度特異度上昇を計算できる表や記述、グラフなし
Kutulculer N, 2011	retrospective					✓	JIA 全体の検討であり、sJIA が区別されていない
Peake NJ, 2006	retrospective					✓	articular JIA のみ
Liang TC, 2005	retrospective	19sJIA		44ReA, 40pauciarticular JRA, 21 polyarticular JRA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		sJIA では他に比べて様々なマーカーが高い印象があったが、いずれも特異度は高くない。白血球増多、n/1 比増加、ヘモグロビン低値、血小板増多、CRP 増加、血沈増加など。ただし、感度特異度上昇を計算できる表や記述、グラフなし
Reddy, 2014	retrospective	33sJIA		11 polyarticular JIA, 2MAS	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		活動性 sJIA における sCD25 は上昇が認められるが、その平均に polyarticularJIA と比較して大きな差異はない。ただし polyarticularJIA で 7500ng/mL 以上は認められず、このカットオフ以上では sJIA か MAS であった。感度 8/33=24%、特異度 11/11(poly JIA)=100%。特異度上昇に寄与する可能性あり。sCD163 も sCD25 と同様の結果であり、1800ng/mL 以上では sJIA か MAS であった。感度 4/33=12%、特異度 11/11(poly JIA)=100%。特異度上昇に寄与する可能性あり。この解析においても、フ

							エリチンは活動性 sJIA で pJIA に比べて 1343 vs 82 mg/L と高く、特異度向上にはフェリチンが有用であることが示唆されているが、感度特異度計算できる表や記述、グラフはなし。
Zhou J, 2013	retrospective	84 sJIA		150 healthy control, 72 polyarticular JIA, 64 pauciarticular JIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇	✓	sJIA においては、NK 細胞数、NK 細胞活性、サイトカイン分泌パターンが健常人、polyarticular JIA, pauciarticular JIA と異なることが示されたが、平均値 +SD のみ示されていることから特異度感度を判断するのは難しい。
Cantarini L, 2011	retrospective					✓	articular JIA のみ
Gilliam BE, 2008	retrospective					✓	関節変化に注目しており、診断に関与する因子に関する検討なし
Wu JF, 2007	retrospective	18 sJIA		41 oligoarticular JIA, 48 polyarticular JIA		✓	診断時の平均白血球数、CRP,C3 は polyarticular JIA, oligoarticular JIA に比べて有意差を持って高く、ヘモグロビンは低いが、特異度を推定するデータには乏しい
Magni-Manzoni S, 2005	retrospective					✓	sJIA と他の JIA が一緒に論じられている
Kounami S, 2005	retrospective					✓	sJIA の MAS について論じられているが、sJIA そのものの診断には触れられておらず
Ortiz-Alvarez O, 2004	retrospective					✓	MTX 副作用モニタリングのためのガイドラインであり、診断とは関連なし

el-Gamal YM, 2004	retrospective					✓	sJIA なし
Beri A, 2004	retrospective					✓	sJIA は他の病型と一緒に論じられている
Smolewska E, 2003	retrospective	10sJIA		30 healthy control, 10 oligoarthritis JIA, 24 polyarthritiss JIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		sJIA では TUNEL 陽性細胞リンパ球割合および血清 IL15 が contro に比べ増加していた。しかし情報がないため感度特異度の計算は不能。
Wulffraat NM, 2003	retrospective	34sJIA		30 healthy control, 15 polyarthritiss JIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		MRP8/MRP14 濃度は活動性 sJIA において、healthy control に比べて高値を示した。活動性 polyarthritis JIA においても、healthy control に比べて高値を示した。感度特異度計算できる表や記述、グラフはなし。
Ou LS, 2002	retrospective					✓	sJIA は他の病型と一緒に論じられている
Kimura Y, 2000	retrospective	20sJIA			ASD 診断感度上昇		WBC 増加、血小板増加、ESR 増加、ヘモグロビン低下があり、ステロイドによる疾患活動性低下とともに改善。ただし平均値が示されているものの感度特異度を計算できる記述や表やグラフなどなし。
Woo P, 2000	retrospective	45sJIA		43 extended oligoarticular arthritis	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		WBC 増加、血小板増加、ESR 増加、ヘモグロビン低下があり、MTX による疾患活動性低下とともに改善。ただし平均値が示されているものの感度特異度を計算できる記述や表やグラフなどなし。
Kivivuori SM, 2000	retrospective					✓	sJIA は他の病型と一緒に論じられている

Aggarwal A, 2000	retrospective	21sJIA		18 healthy control, 13 pauciarticularJIA, 22 polyarticular JIA			sJIA では C3, C4, C4d, Factor Bb, sC5-9 いずれも healthy control に比べて高値である。ただし平均値が示されているものの感度特異度を計算できる記述や表やグラフなどなし。
Lin SJ, 2000	retrospective	24 sJIA		(21 adult onset Still's disease コントロールとしては適切ではない)	ASD 診断感度上昇		貧血、好中球増多、IgG 増加、肝酵素増加、CRP 増加、フェリチン増加あり、フェリチン増加は AOSD の方が著明。感度は Hb<10g/dL において 18/24=75%、好中球数>15000/uL において 9/12=75%、IgG 増多(数値不明)において 9/12=75%、肝酵素上昇において 14/24=58%、CRP 増加において 19/20=95%、血清フェリチン増多(数値不明)において 17/18=94%。
Schmeling H, 2001	retrospective					✓	sJIA 例の記述乏しい
和田 靖之, 2015	retrospective					✓	グラフはあるが、値の記述がなく、原著論文の体をなしていない
Nakakura Hyogo, 2009	retrospective					✓	HPS 発症例
和田 友香, 2004	retrospective	5sJIA		9 polyarticular JIA, 8 healthy control	ASD 診断特異度上昇		MMP-3 濃度は poly JIA において、sJIA に比べて著明に上昇している。sJIA では健常コントロールとほぼ同じであり、MMP-3 上昇により sJIA を除外できる可能性がある。sJIA ではただしグラフに scatter plot があるだけ

						で実際の数字は示されていない。
河合 利尚, 2004	retrospective	6sJIA		19 細菌感染、24 ウイルス感染、50 川崎病、13 正常対照	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇	sJIA においては、血清 IL1b の上昇が他の各群に対して特徴的であったが、scatter plot では overlap している部分も多い。感度特異度を計算できる記述や表などなし。
Ronchezel MV, 2003	retrospective	19sJIA				✓ 詳細な評価なし

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bobek D. <i>Pediatr Rheumatol Online J</i> 12:50, 2014	The presence of high mobility group box-1 and soluble receptor for advanced glycation end-products in juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus.
	Davi S. <i>Arthritis Rheum</i> 66:2871-2870, 2014	Performance of Current Guidelines for Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
	Gorelik M. <i>J Rheumatol</i> 40:1191-9, 2013	Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Yeh TL. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> 43:169-74, 2010	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Adib N. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 47:991-5, 2008	Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study.
	Jelusic M. <i>Clin Rheumatol</i> 26:1332-4, 2007	Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Peake NJ. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 45:1485-9, 2006	Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor.
	Liang TC. <i>Clin Rheumatol</i> 24:38-93, 2005	Analysis of childhood reactive arthritis and comparison with juvenile idiopathic arthritis.
	Reddy VV. <i>Int J Rheum Dis</i> 17:261-7, 2014	Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis.

	Smolewska E. Ann Rheum Dis 62:761-3, 2003	Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with juvenile idiopathic arthritis.
	Wulffraat NM. Ann Rheum Dis 62:236-41, 2003	Myeloid related protein 8 and 14 secretion reflects phagocyte activation and correlates with disease activity in juvenile idiopathic arthritis treated with autologous stem cell transplantation.
	Kimura Y. J Rheumatol 27:2018-24, 2000	High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
	Woo P. Arthritis Rheum 43:1849-57, 2000	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.
	Aggarwal A. Rheumatology (Oxford) 39:189-92, 2000	Evidence for activation of the alternate complement pathway in patients with juvenile rheumatoid arthritis.
	Lin SJ. Clin Rheumatol 19:127-30, 2000	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults
	和田 友香. 小児科臨床 57:1091-96, 2004	【膠原病・アレルギー疾患】多関節型若年性関節リウマチにおける血清中 MMP-3 の変動について
	河合 利尚. 埼玉県医学会雑誌 38:532-7, 2004	サイトカインからみた炎症性疾患の検討
不採用論文	Vastert SJ. Nat Rev Rheumatol 10:640-2, 2014	Paediatric rheumatic disease: Diagnosing macrophage activation syndrome in systemic JIA.
	Moncrieffe H. Rheumatology (Oxford) 52:1467-76, 2013	A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein.
	Ling XB. BMC Med 10:125, 2012	Correlation analyses of clinical and molecular findings identify candidate biological pathways in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Omoyinmi E. Rheumatology (Oxford) 51:1081-6, 2012	Th1 and Th17 cell subpopulations are enriched in the peripheral blood of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Viswanath V. J Rheumatol 38:2482-7, 2011	Levels of serum matrix metalloproteinase-3 correlate with disease activity in the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis.
	Kutulculer N. Clin Lab Sci 24:93-8, 2011	Immunoglobulin light chain levels can be used to determine disease stage in children with juvenile idiopathic arthritis.
	Peake NJ. Ann Rheum Dis 65:501-7, 2006	Assessment of the clinical significance of gelatinase activity in patients with juvenile idiopathic arthritis using quantitative protein substrate zymography.

Zhou J. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 24:691-6, 2013	Natural killer cell activity and frequency of killer cell immunoglobulin-like receptors in children with different forms of juvenile idiopathic arthritis.
Cantarini L. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 29:1044-8, 2011	Circulating levels of the adipokines vaspin and omentin in patients with juvenile idiopathic arthritis, and relation to disease activity.
Gilliam BE. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 26:492-7, 2008	Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study.
Wu JF. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 25:782-5, 2007	Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in juvenile rheumatoid arthritis.
Magni-Manzoni S. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 23:421-5, 2005	Responsiveness of clinical measures to flare of disease activity in juvenile idiopathic arthritis.
Kounami S. <i>Acta Haematol</i> 113:124-9, 2005	Macrophage activation syndrome in children with systemic-onset juvenile chronic arthritis.
Ortiz-Alvarez O. J. <i>Rheumatol</i> 31:2501-6, 2004	Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis.
el-Gamal YM. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 15:270-7, 2004	Serum thrombomodulin in systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis.
Beri A. <i>Rheumatol Int</i> 24:264-6, 2004	Comparison of serum nitric oxide levels in active juvenile rheumatoid arthritis with those of patients in remission.
Ou LS. <i>Clin Rheumatol</i> 21:52-6, 2002	Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis.
Kivivuori SM. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 39:193-7, 2000	Elevated serum transferrin receptor concentration in children with juvenile chronic arthritis as evidence of iron deficiency.
Schmeling H. <i>Ann Rheum Dis</i> 60:410-2, 2001	A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study.
和田 靖之. <i>小児科診療</i> 78:835-9, 2015	若年性特発性関節炎における赤血球動態の検討
Nakakura Hyogo. <i>Therapeutic Apheresis and Dialysis</i> 13:71-6, 2009	A Case Report of Successful Treatment With Plasma Exchange for Hemophagocytic Syndrome Associated With Severe Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in an Infant Girl(女児の重症全身型若年性特発性関節炎に伴った血球貪食症候群に対する血漿交換療法の1成功例)
Ronchezel MV. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 13:103-7, 2003	Low density neutrophils in patients with 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	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか
対象	ASD
介入	なし
対照	健常例、関節炎型JIA

\*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		ASD診断感度上昇																									
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		まとも															量反関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象
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	まとも	量反関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	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	
Bobek D, 2104	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	116				27	27	100	NA	NA	NA
Davi, 2014, A and R	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	345				766	766	100	NA	NA	NA
Gorelik M, 2013	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30				28	28	100	NA	NA	NA
Yeh TL, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0				16	16	100	NA	NA	NA	
Adib N, 2008	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	362				27	27	100	NA	NA	NA
Jelusic M, 2007	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82				17	17	100	NA	NA	NA
Peake NJ, 2005	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	74				8	8	100	NA	NA	NA
Liang TC, 2005	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	105				19	19	100	NA	NA	NA
Reddy, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13				33	33	100	NA	NA	NA
Smolewska E, 2003	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30				10	10	100	NA	NA	NA
Wulfraat NM, 2003	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30				34	34	100	NA	NA	NA
Kimura Y, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0				20	20	100	NA	NA	NA	
Woo P, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0				45	45	100	NA	NA	NA	
Aggarwal A, 2000	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18				21	21	100	NA	NA	NA

Lin SJ, 2000	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21			24	24	100	NA	NA	NA
河合 利尚, 2004	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	96			6	6	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

Bobek D, 2104																									ESR, CRP, Plt, RBC, WBC, g globulin, a2-globulin, HMGB1いずれもnon specificであるが、sJIAにおいてはHCと比べ異常値となる。平均値以外のデータは示されおらず感度特異度の計算は不可能。pJIA, oligoJIA, SLEでも異常値となる。HMGB1上昇は肝脾腫の検出においてCRPよりROCカーブにおいて優れる。
Davi, 2014, A and R, 25044674																									sJIA with MASでは白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、TG高値、fibrinogen低値、フェリチン高値、AST高値ALT高値、LDH高値、低アルブミン、低ナトリウムあり。sJIA群(MAS有無双方合算)においてはsystemic infectionと比較して、フェリチン500ng/mL以上の感度(413/578=71.5%)、特異度(202/209=96.7%)。sJIA群(MAS有無双方合算)においてはsystemic infectionと比較して、AST 59U/mL以上の感度



Adib N, 2008																	関節炎コホート total 362 (oligo arthritis 233, polyarthritis Rfneg 68, polyarthritis RF pos 12, enthesitis 32, PsA 35, undifferentiated 20)		27sJIA					ESRとCRPはsJIAで他より高い。感度特異度を求めるために用いられるデータがあるのは血沈だけである。ESR>10mmのsJIAにおける感度は27/27=100%。特異度は他疾患を総合して137/362=37.8%。
Jelusic M, 2007																	31oligoarticular JIA, 33polyarticular JIA, 18healthy control		17sJIA					IL18濃度はcontrolと重なっておらず感度は100%か
Peake NJ, 2005																	74articular, psoriasis or enthesis related JIA		8sJIA					not MMP-1 but TIMP1 and MMP3がsJIAで他より高い。ただし、感度特異度上昇を計算できる表や記述、グラフなし







<b>【4-6 評価シート 観察研究】</b>	
<b>診療ガイドライン</b>	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか
<b>対象</b>	ASD
<b>介入</b>	なし
<b>対照</b>	健常例、関節炎型JIA

\*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		ASD診断特異度上昇																									
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		まとめ																			
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	
Bobek D, 2104	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	116				27	27	100	NA	NA	NA
Davi, 2014, A and R	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	345				766	766	100	NA	NA	NA
Gorelik M, 2013	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30				28	28	100	NA	NA	NA
Adib N, 2008	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	362				27	27	100	NA	NA	NA
Jelusic M, 2007	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82				17	17	100	NA	NA	NA
Peake NJ, 2005	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	74				8	8	100	NA	NA	NA
Liang TC, 2005	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	105				19	19	100	NA	NA	NA
Reddy, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13				33	33	100	NA	NA	NA
Smolewska E, 2003	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30				10	10	100	NA	NA	NA
Wulffraat NM, 2003	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30				34	34	100	NA	NA	NA
Woo P, 2000	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	43				45	45	100	NA	NA	NA
Aggarwal A, 2000	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18				21	21	100	NA	NA	NA
Lin SJ, 2000	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21				24	24	100	NA	NA	NA
和田 友香, 2004	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17				5	5	100	NA	NA	NA

河合 利尚, 2004	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	96			6	6	100	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																											
Bobek D, 2104																			28healthy control, 19SLE, 35pJAI, 34oligoJIA			27sJIA					ESR, CRP, Plt, RBC, WBC, g globulin, a2-globulin, HMGB1いずれもnon specificであるが、sJIAにおいてはHCと比べ異常値となる。平均値以外のデータは示されておらず感度特異度の計算は不可能。pJIA, oligoJIA, SLEでも異常値となる。HMGB1上昇は肝脾腫の検出においてCRPよりROCカーブにおいて優れる。
Davi, 2014, A and R, 25044674																			345 systemic infection			362sJIA with MAS, 404 sJIA w/o MAS					sJIA with MASでは白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、TG高値、fibrinogen低値、フェリチン高値、AST高値ALT高値、LDH高値、低アルブミン、低ナトリウムあり。sJIA群(MAS有無双方合算)においては systemic infectionと比較して、フェリチン500ng/mL以上の感度(413/578=71.5%)、特異度(202/209=96.7%)。sJIA群(MAS有無双方合算)においては systemic infectionと比較して、AST 59U/mL以上の感度(273/694=39.3%)、特異度(275/324=84.9%)。







Lin SJ, 2000															(21 adult onset Still's disease eコントロールとしては適切ではない)		24 sJIA				貧血、好中球増多、IgG増加、肝酵素増加、CRP増加、フェリチン増加あり、フェリチン増加はAOSDの方が著明。感度はHb<10g/dLにおいて18/24=75%、好中球数>15000/uLにおいて9/12=75%、IgG増多(数値不明)において9/12=75%、肝酵素上昇において14/24=58%、CRP増加において19/20=95%、血清フェリチン増多(数値不明)において17/18=94%。
和田 友香, 2004															9 polyarticular JIA, 8 healthy control		5sJIA				MMP-3濃度はpoly JIAにおいて、sJIAに比べて著明に上昇している。sJIAでは健康コントロールとほぼ同じであり、MMP-3上昇によりsJIAを除外できる可能性がある。sJIAではただしグラフにscatter plotがあるだけで実際の数字は示されていない。
河合 利尚, 2004															19細菌感染、24ウイルス感染、50川崎病、13正常対照		6sJIA				sJIAにおいては、血清IL1bの上昇が他の各群に対して特徴的であったが、scatter plotではoverlapしている部分も多い。感度特異度を計算できる記述や表などなし。

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	ASD
対象	ASD
介入	血液検査
対照	articular JIA, 健常者

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
sJIAの診断感度上昇	16	-2	-2	0	0	-2	0	1322	1322	NA	1104	1104	100	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	多くの研究において、白血球数、好中球数、血小板数、CRP、血沈、フェリチンなどの高値が記録されており、感度上昇に寄与すると考えられる。ただしカットオフ値が異なるため集積しての感度計算は不可能。他にはHMGB1, IL18, IL15, sCD25、cCD163、補体、IL1bなどの上昇が報告されている。

sJIAの診断特異度上昇	15	-2	-2	0	0	-2	0	1382	1382	NA	1070	1070	100	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8 対照群が正常や疾患コントロールがarticular JIAや感染症例など均一ではないが、血清フェリチン500ng/mL以上、sCD25 750ng/mL以上、IL-18 1600ng/mL以上においては高い特異度が報告されている。
--------------	----	----	----	---	---	----	---	------	------	----	------	------	-----	----	----	----	---------	--

【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	8	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか
<b>P</b>	sJIA 患者、性の指定なし	
<b>I</b>	CRP 白血球数 好中球数 血沈 フェリチン IL-1b IL-15 IL-18 sCD25 sCD163 補体	
<b>C</b>	健常者、articular JIA、他の発熱性疾患	
<b>臨床的文脈</b>		sJIA の診断の感度特異度上昇に有用な指標
<b>O1</b>	sJIA の診断感度上昇	
<b>非直接性のまとめ</b>	低い。	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	高度。	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	高度。	
<b>コメント</b>	比較的少数例の症例集積報告から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスも弱い。対照例も健常者、articular JIA、他の発熱性疾患など一貫していないため metaanalysis は困難。多くの研究において、白血球数、好中球数、血小板数、CRP、血沈、フェリチンなどの高値が記録されており、感度上昇に寄与すると考えられる。ただしカットオフ値が異なるため集積しての感度計算は不可能。他には HMGB1, IL18, IL15, sCD25、cCD163、補体、IL1b などの上昇が報告されている。	
<b>O2</b>	sJIA の診断特異度上昇	
<b>非直接性のまとめ</b>	低い。	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	高度。	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	高度。	
<b>コメント</b>	比較的少数例の症例集積報告から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスも弱い。対照例も健常者、articular JIA、他の発熱性疾患など一貫していないため metaanalysis は困難。血清フェリチン 500ng/mL 以上、sCD25 7500ng/mL 以上、IL-18 1600ng/mL 以上においては高い特異度が報告されている。	

【4-10 SRレポートのまとめ】

<p>17 の症例集積報告[採用論文 1-17]を対象に SR を行った。いずれの報告もバイアスが大きく、エビデンス総体としては非常に弱い。ASD の血液検査所見として感度上昇に寄与しうる検査項目としては白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、CRP 増加、血沈亢進、フェリチン増加などがある(D)。診断特異度上昇に寄与しうる検査所見として血清フェリチン 500 ng/mL 以上[採用論文 2]、可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター) 7,500 ng/mL 以上[採用論文 9]、IL-18 1,600 ng/mL 以上[採用論文 6]などが報告されている(D)。</p>
--

【引用文献リスト】

採用論文	Bobek D. <i>Pediatr Rheumatol Online J</i> 12:50, 2014 [1]	The presence of high mobility group box-1 and soluble receptor for advanced glycation end-products in juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus.
	Davi S. <i>Arthritis Rheum</i> 66:2871-2870, 2014 [2]	Performance of Current Guidelines for Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
	Gorelik M. <i>J Rheumatol</i> 40:1191-9, 2013 [3]	Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Yeh TL. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> 43:169-74, 2010 [4]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Adib N. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 47:991-5, 2008 [5]	Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study.
	Jelusic M. <i>Clin Rheumatol</i> 26:1332-4, 2007 [6]	Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Peake NJ. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 45:1485-9, 2006 [7]	Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor.
	Liang TC. <i>Clin Rheumatol</i> 24:38-93, 2005 [8]	Analysis of childhood reactive arthritis and comparison with juvenile idiopathic arthritis.
	Reddy VV. <i>Int J Rheum Dis</i> 17:261-7, 2014 [9]	Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis.
	Smolewska E. <i>Ann Rheum Dis</i> 62:761-3, 2003 [10]	Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with juvenile idiopathic arthritis.
	Wulffraat NM. <i>Ann Rheum Dis</i> 62:236-41, 2003 [11]	Myeloid related protein 8 and 14 secretion reflects phagocyte activation and correlates with disease activity in juvenile idiopathic arthritis treated with autologous stem cell transplantation.
	Kimura Y. <i>J Rheumatol</i> 27:2018-24, 2000 [12]	High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
	Woo P. <i>Arthritis Rheum</i> 43:1849-57, 2000 [13]	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.

	Aggarwal A. Rheumatology (Oxford) 39:189-92, 2000 [14]	Evidence for activation of the alternate complement pathway in patients with juvenile rheumatoid arthritis.
	Lin SJ. Clin Rheumatol 19:127-30, 2000 [15]	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults
	和田 友香. 小児科臨床 57:1091-96, 2004 [16]	【膠原病・アレルギー疾患】多関節型若年性関節リウマチにおける血清中 MMP-3 の変動について
	河合 利尚. 埼玉県医学会雑誌 38:532-7, 2004 [17]	サイトカインからみた炎症性疾患の検討

## ASD CQ9

### 【4-1 データベース検索結果】

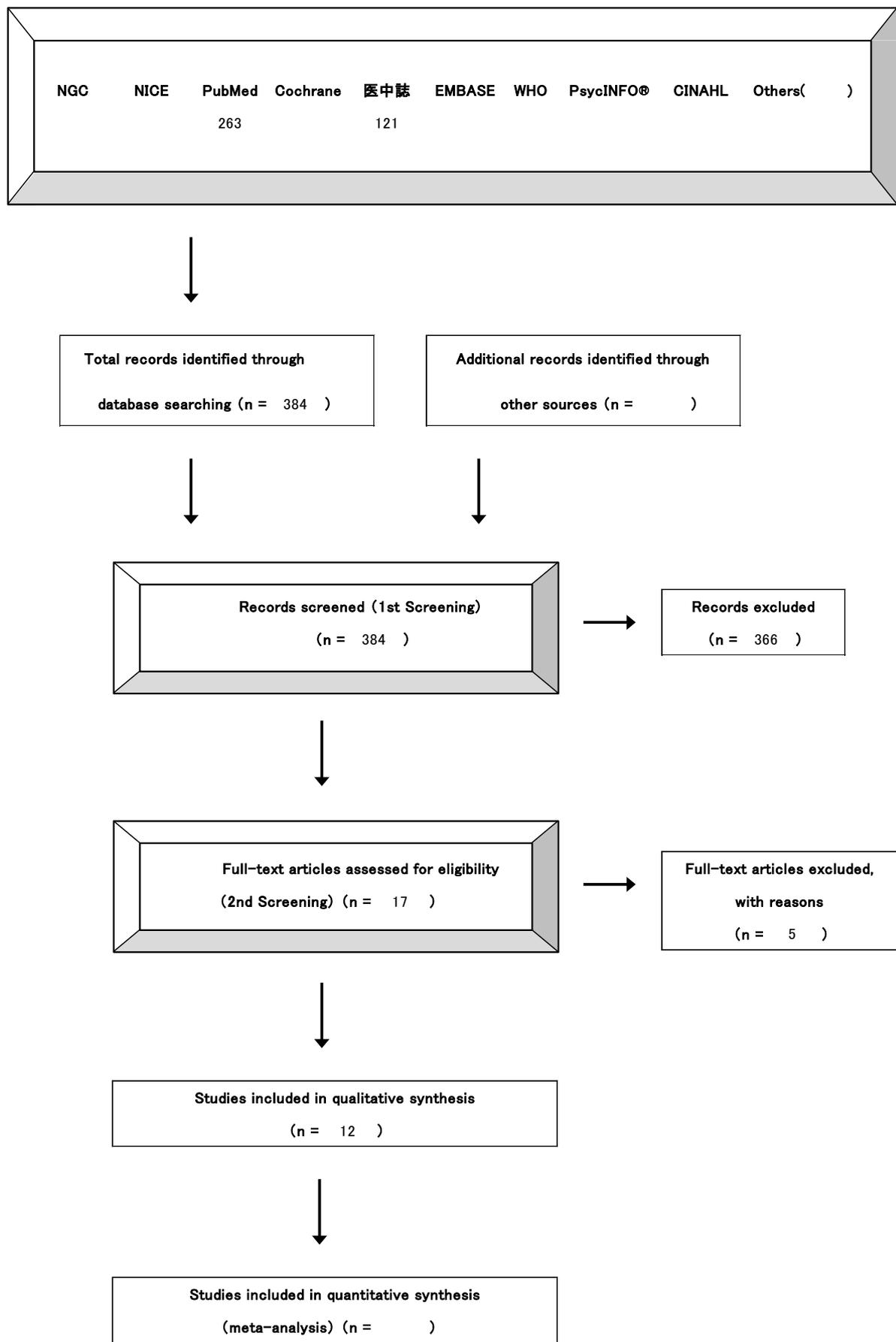
タイトル	ASD
CQ	CQ9 ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
データベース	PubMed
日付	2015/08/03
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset/complications"[MH] AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT])	263

タイトル	ASD
CQ	CQ9 ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
データベース	医中誌
日付	2015/08/17
検索者	中島健雄

#	検索式	文献数
#1	(Still 病-成人/MTH) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除く) and (心/AL or (肺/TH or 肺/AL) or (漿膜炎/TH or 漿膜炎/AL) or (消 化管/TH or 消化管/AL) or (肝臓/TH or 肝/AL) or 播種状血管内 凝固症候群/AL)	121

【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
Bae CB, Jung JY, Kim HA, Suh. Medicine (Baltimore), 2015	retrospective	109 AOSD cases		none	pneumonitis: 4/88 vs 0/21, hepatomegaly: 11/88 vs 7/21: >40 AST: 57/88 vs 18/21, >41 ALT: 52/88 vs 11/21, >1.2 bilirubin: 5/88 vs 3/21, death 3/88 vs 2/21		Korea 109 cases, reactive hemophagocytic syndrome (RHS) の有無で分類 88 without RHS vs 21 with RHS 消化管と心臓に関する記載なし・HPS 非合併例で ICU adm 5.7%, relaps 18.2%, death 3.4% vs HPS 合併例で ICU adm 19%, relapse 61.9%, death 9.5%, 有意差があるのは relapse のみ。HPS の有無にかかわらず Steroid 投与は 95.2-95.5%, azathioprine は非合併 10.2% vs 合併 28.6%, methotrexisate 非合併 47.7% vs 合併 42.9%, IVIG 非合併 20.5% vs 合併 38.1%, aTNF 合併 8.0% vs 非合併 4.8%有意差のあるのは aza で 0.039 のみ
Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N, Voulgari PV, Drosos. Clin Exp Rheumatol, 2013	retrospective	44 AOSD cases		none	elevated liver enzymes: 50%, hepatosplenomegaly: 20.5%, pericarditis in 15.9%, pleural effusion in 9%, vomiting/diarrhea/abdominal pain : 1pt	✓	Yamaguchi's criteria 以外の criteria を満たす症例を混じており除外

<p>Priori R, Barone F, Alessandri C, Colafrances co S, McInnes IB, Pitzalis C, Valesini G, Bombardieri. Rheumatolog y (Oxford), 2011</p>	<p>retrospective</p>	<p>41 AOSD cases</p>		<p>none</p>	<p>increased AST in 32% and increased ALT in 39%.  Hepatosplenom egaly in 41%.</p>		<p>Italy 41 cases 肝機能に 着目</p>
<p>Hot A, Toh ML, Coppere B, Perard L, Madoux MH, Mausservey C, Desmurs- Clavel H, Ffrench M, Ninet. Medicine (Baltimore), 2010</p>	<p>retrospective</p>			<p>none</p>		<p>✓</p>	<p>Hemophagocytic syndrome のみの記載に 留まり除外</p>

Zhu G, Liu G, Liu Y, Xie Q, Shi. J Clin Rheumatol. 2009	retrospective	77 AOSD cases		none	hepatomegaly in 11.7%, pleuritis in 11.7%, pericarditis in 2.6%, abdominal pain in 20.8%, abnormal transamiase in 62.3%, jaundice in 6.5%, >28 of total bilirubinemia in 7.8%, elevated gGT in 48.1%, elevated ALP in 32.9%	China 77 cases, death 1例あり、肝機能障害。Favorable outcome 45 vs unfavorable outcome 16: polycyclic, chronic, death(6 cases: 4 with pneumonia and respiratory failure, 1 liver failure, 1 hemophagocytic syndrome), 1例を覗いて NSAIDS 無効でステロイド、肝機能障害の基準が書いてないため数値が低い理由は threshold の問題かもしれない。
Zeng T, Zou YQ, Wu MF, Yang CD. J Rheumatol, 2009	retrospective	61 AOSD cases		none	hepatomegaly in 13.1%, liver dysfunction in 23%, pericarditis in 24.6%, pleuritis in 18%,	China 61 cases
Mehrpoor G, Owlia MB, Soleimani H, Ayatollahi. Mod Rheumatol, 2008	retrospective	28 AOSD cases		none	abnormal AST/ALT in 89%, splenomegaly in 32%, pericarditis in 21%	Iran 28 cases 合併症に関する記載が詳しくない

Appenzeller S, Castro GR, Costallat LT, Samara AM, Bertolo. J Clin Rheumatol, 2005	retrospective	16 AOSD cases		none	Liver involvement was observed in all cases, with hepatomegaly in 81.3%, increased liver enzymes in 50.0%, and hypergammaglobulinemia in 68.8%. Cardiac involvement was observed in 12.6%, pleuritis in 6.3%, and renal involvement in 25.0%.		Brazil 16 cases
Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh, Arthritis Rheum, 2005	retrospective			none		✓	China 50 caess 合併症の記載が詳細でなく除外
Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Pflumio F, Ruellan A, Goichot B, Dufour P, Blickle JF, Brogard JM, Schlienger, Hepatogastroenterology, 2003	retrospective	17 ASD cases		none	moderate (2N-5N)transaminases in 65% and severe >5N transaminases in 12%, elevated gGT and or PAL in 65%		肝臓のみ 17 cases

Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, Ota Y, Kataoka S, Kawasumi H, Yamanaka, Arthritis Care Res (Hoboken), 2014	retrospective	71 AOSD cases		none	Liver dysfunction: 34/55 vs 7/16, hepatomegaly: 18/55 vs 5/16, pericarditis: 3/55 vs 0/16, pleuritis: 6/55 vs 0/16, interstitial lung disease: 4/55 vs 1/16, ARDS: 2/55 vs 0/16	Japan 71 cases, 55 non- RA type vs 16 RA type
Kasama T, Furuya H, Yanai R, Ohtsuka K, Takahashi R, Clin Rheumatol, 2012	retrospective	19 AOSD cases		none	Liver dysfunction: 4/4 with HPS vs 3/15 without HPS , hepatosplenome galy: 1/4 with HPS vs 4/15 without HPS.	Japan 19 cases, HPS に 注目
Kim HA, Sung JM, Suh, Rheumatol Int, 2012	retrospective	54 AOSD cases		none	hepatomegaly in 22.2%, >1.2 total bilirubin in 7.4%, >40 AST or >41 ALT in 81.5%pericarditi s in 20.4%, pleuritis in 20.4%, proteinurea in 9.3%, pneumonitis in 9.3%,	Korea 54 cases, good prognosis と poor prognosis に分けてある good: monocyclic, poor: plocyclic, chronic or mortality

Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini. Clin Exp Rheumatol, 2010	retrospective	66 AOSD cases		none	hepatomegaly in 41%, abdominal pain in 24%, pleuritis in 18%, pericarditis in 14%, pneumonitis in 5%		Italy 66 cases
Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S, Abraham M, Malaviya. Clin Rheumatol, 2007	retrospective	28 AOSD cases		none	splenomegaly in 57%, hepatomegaly in 35%, pleural effusion in 17.9%, pericardial effusion in 3.6%		Kuwait 28 cases
Kadar J, Petrovicz. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004	retrospective	18 AOSD cases		none	hepatomegaly in 55%, abdominal pain in 32%, elevated ALT/ADT in 4/18, proteinurea in 3/18, high ALP in 9/18	✓	診断基準に関する記載 なく除外
Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Ozturk R, Ozdogan H, Aktuglu. Clin Rheumatol, 2003	retrospective	20 AOSD cases		none	hepatomegaly in 25%, elevated transaminase in 65%, pleuritis in 5%, pericarditis in 10%, abdominal pain in 20%, pneumonia in 0%	✓	Yamaguchi's criteria を 用いておらず除外

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bae CB. <i>Medicine (Baltimore)</i> , 94:e451, 2015	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Ichida H. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 66:642-6, 2014	Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18.
	Kasama T. <i>Clin Rheumatol</i> 31:853-60, 2012	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Priori R. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 50:776-80, 2011	Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis.
	Zhu G. <i>J Clin Rheumatol</i> . 15:284-8, 2009	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Zeng T. <i>J Rheumatol</i> , 36:1036-31, 2009	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
	Mehrpour G. <i>Mod Rheumatol</i> 18:480-5, 2008	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review
	Appenzeller S. <i>J Clin Rheumatol</i> 11:76-80, 2005	Adult-onset Still disease in southeast Brazil.
	Andres E. <i>Hepatogastroenterology</i> 50:192-5, 2003	Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities.
	Kim HA, Sung JM, Suh, <i>Rheumatol Int</i> 32:1291-8, 2012	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
	Franchini S. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 28:41-8, 2010	Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
Uppal SS. <i>Clin Rheumatol</i> 26:1055-60, 2007	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving?	
不採用論文	Iliou C. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 31:47-52, 2013	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Hot A. <i>Medicine (Baltimore)</i> 89:37-46, 2010	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients.
	Chen DY. <i>Arthritis Rheum</i> 53:320-7, 2005	Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease.
	Kakar S. <i>Arch Pathol Lab Med</i> 128:901-4, 2004	Sinusoidal dilatation and congestion in liver biopsy: is it always due to venous outflow impairment?

	Mert A. Clin Rheumatol 22:89-93, 2003	Fever of unknown origin: a review of 20 patients with 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	ASDに合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
対象	ASD
介入	心病変、肺病変、消化管障害、肝障害
対照	なし

\*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		O1 ASDの合併症の診断																								
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)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間	
		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	まとめ																			
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	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Bae CB, Jung JY, Kim HA,	症例対照研究	0	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Priori R, Barone F,	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Zhu G, Liu G, Liu Y, Xie Q,	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Zeng T, Zou YQ, Wu MF,	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Mehrpoor G, Owlia MB,	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Appenzeller S, Castro GR,	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Andres E, Kurtz JE, Perrin	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Ichida H, Kawaguchi Y,	症例対照研究	0	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Kasama T, Furuya H,	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Kim HA, Sung JM, Suh,	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Franchini S, Dagna L, Salvo	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Uppal SS, Al-Mutairi M,	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	





【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASDに合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
対象	ASD
介入	心病変、肺病変、消化管障害、肝障害
対照	なし

\*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		O3 合併による予後の悪化																									
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)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間	
		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		ま																			
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	量反	効果	効果	ま	対象	介入	対照	アウトカム	ま	対照	対照	(%)	介入	介入	(%)	効果	効果	信頼	
Bae CB, Jung JY, Kim HA,	症例集積	-2	-2	-2	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Zhu G, Liu G, Liu Y, Xie Q,	症例集積	-2	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Zeng T, Zou YQ, Wu MF,	症例集積	-1	-2	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Kim HA, Sung JM, Suh,	症例集積	-2	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Uppal SS, Al-Mutairi M,	症例集積	-2	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		

コメント(該当するセルに記入)


【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	ASDに合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
対象	ASD
介入	心病変、肺病変、消化管障害、肝障害
対照	なし

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)											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		
		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	(%)
O1	ASDの合併症の診断	症例対照研究3/症例集積9	-1	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	報告により合併頻度に大きな隔りがある
O2	治療方針の決定	症例対照研究2/症例集積	-2	-2	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	対象となる研究なし
O3	合併による予後の悪化	症例集積5	-2	-2	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	5	対象となる研究なし

コメント(該当するセルに記入)


【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	9	ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
P	ASD の臓器障害	
I	心病変、肺病変、消化管障害、肝障害	
C	なし	
臨床的文脈		ASD の合併症
O1	ASD の合併症の診断	
非直接性のまとめ	3 つの症例対照研究、9 つの症例集積研究で中等度であった	
バイアスリスクのまとめ	2 つの症例対照研究で高度、1 つの症例対照研究と 5 つの症例集積研究で中等度、4 つの症例集積研究で低度であった	
非一貫性その他のまとめ	3 つの症例対照研究と 9 つの症例集積研究で非一貫性は低かった	
コメント	<p>12 の後ろ向き研究で ASD に合併する臓器障害が検討されていた。肝腫大、AST/ALT 上昇、ALP 上昇、心膜炎、胸膜炎、肺炎（非細菌性肺炎）、下痢・嘔吐・腹痛、腎障害が挙げられた。肝腫大は 11 研究で言及され、11.7%から 81.3%の合併率とされた。測定条件の相違は検出できなかったが、81.3%、62.3%という高値の報告を除くと、10%台～30%台に他の報告が集まっており、おおよそこの値を合併率と考えることが出来るだろう。AST/ALT 上昇では AST&gt;40、ALT&gt;41 が最も頻繁に使用された指標であり、23%～89%と大きな隔たりが見られた。発症から測定までの時期には大きな相違がなく、合併率 50%以上とする報告が 11 研究中 8 研究であり、50～80%台の合併率と考えられる。ALP に関しては 2 研究で言及され、65%、48.1%であった。心膜炎は 9 研究で検討され、2.6%から 24.6%と隔たりが大きい、5%未満の 3 報告を除くと 10%から 20%前半であり、おおよそ 10～20%とみなすことが出来る。胸膜炎は 6 研究で検討されており、6.3%～18%と報告されている。また、非細菌性肺炎は 5 研究からの報告では 0%～9.3%であった。心膜炎・胸膜炎・非細菌性肺炎はいずれも診断方法が明記されていない。下痢・嘔吐は 1 研究で 2.3%との報告があるのみであった。また消化器障害を示唆する所見として腹痛が最も頻度高く検討されており、5 研究より 2.3%から 24%と報告されているが、2.3%の 1 研究を除いた 4 例では 20%台の報告となっており、約 20%の合併率と考えるのが妥当と思われる。腎障害は蛋白尿・血清クレアチニン値から検討され、2 研究で 9.3%、25%であった。以上のように隔たりの多い報告であり、また症例対照研究あるいは症例集積研究であるためエビデンスは非常に弱い(D)。</p>	
O2	治療方針の決定	
非直接性のまとめ	1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究で高度、1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究で中等度であった	
バイアスリスクのまとめ	1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究で高度、1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究で中等度であった	

非一貫性その他の まとめ	2つの症例対照研究と2つの症例集積研究で高度であった
コメント	対象とされた臓器障害の有無による治療方針に関して検討した報告はなかった。ASDの80%以上でNSAIDs投与、90%以上で副腎皮質ホルモン投与がなされるとする報告が大半だが、投与の有無、投与量と臓器障害の関連は認められない。Hemophagocytic syndrom 合併例で肝障害が認められる傾向があり、hemophagocytic syndrome ではAzathioprine, IVIGの使用頻度が高い傾向があるとする報告が1例あった。同じくhemophagocytic syndromeの有無で比較した研究では、hemophagocytic syndrome 合併例で肝障害が有意に高率に起こり、副腎皮質ホルモンパルス療法、IVIG治療の頻度が高い傾向にあった。また、ASDをRA型とnon-RA型で区別した報告では、non-RA型では胸膜炎の合併率が高い傾向にあり、non-RA型ではMTX、SSZといったDMARsや生物学的製剤の使用頻度が有意に低くcyclophosphamideパルス療法の頻度が高い傾向にあった。これらの結果からは、極めて間接的ではあるが、肝障害を伴う症例でより強力な治療を選択する傾向が示唆された。一方で、副腎皮質ホルモン投与反応症例と不応症例に区別して臓器障害を比較検討した報告1例では、肝障害、心膜炎、胸膜炎の合併の有無は副腎皮質ホルモンへの反応とは相関しないと結論付けられている。以上より、肝障害を合併する症例でより強力な治療が追加される傾向が示唆されるものの、副腎皮質ホルモンへの反応性は臓器障害の合併と関係ないと考えられる。
O3	合併による予後の悪化
非直接性のまとめ	3つの症例集積研究で高度、2つの症例集積研究で中等度であった
バイアスリスクの まとめ	3つの症例集積研究で高度、2つの症例集積研究で中等度であった
非一貫性その他の まとめ	5つの症例集積研究で高度であった
コメント	1研究において、臓器合併症と予後(polycyclic、chronicな病勢を有した症例、死亡例を予後不良とみなしている)との相関がないと報告されている。一方で、chronicな病勢を示した症例、死亡例のみを予後不良とみなした場合の臓器合併症と予後の検討(予後良好45例・予後不良16例)では、胸膜炎、非細菌性肺炎、ステロイドパルス不応が有意に予後不良と相関すると報告されていた。またhemophagocytic syndrome 合併例で肝障害合併が多い傾向があり、再発率や死亡率が高い傾向にあるとする報告が1例あった。他の症例集積研究では、死亡例の死因を説明するに留まり、感染症を除いて全例で高度肝障害、DICを死因としていた。しかし、肝障害がASDによるものか薬剤性や感染などの原因によるものかの検討がなされていなかった。以上から、エビデンスは非常に弱い胸膜炎、間質性肺炎の合併が予後不良(chronicな病勢、死亡)と相関すると考えられる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

12本の観察研究(3つの症例対照研究[採用論文1-3]と9つの症例集積[採用論文4-12])を対象にSRを実施した。

ASDに合併する臓器障害に関しては、肝腫大、AST/ALT上昇、ALP上昇、心膜炎、胸膜炎、肺炎(非細菌性肺炎)、下痢・嘔吐・腹痛、腎障害が挙げられたが、報告により合併率に大きな隔たりがあった。最も頻度が高いのは肝障害であり[採用論文2-12]、肝腫大が10%台~30%台、AST/ALT上昇が50~80%台の合併率と考えられた。ALP上昇に関しては2研究でのみ言及され、65%[採用論文9]、48.1%[採用論文5]であった。心膜炎[採用論文2・5-7・10-12]、胸膜炎[採用論文2・5・6・8・10-12]、非細菌性肺炎[採用論文2・10-12]はいずれも診断方法が明記されておらず、合併率はそれぞれおおよそ10~20%、6.3~18%、0~9.3%であった。消化器障害についても腹痛という曖昧な評価基準が主であり、1研究を除いておおよそ20%の合併率であった。腎障害は蛋白尿・血清クレアチニン値から検討され、2研究で9.3%[採用論文10]、25%[採用論文8]であった。以上のように隔たりの大きい研究でありエビデンスは非常に弱い(D)が、ASDに合併する臓器障害では肝障害が最も多く、心膜炎、胸膜炎、非細菌性肺炎、消化器障害、腎障害が起こりうると考えられた。

臓器障害の有無と治療方針決定に関して直接検討した報告はなかったが、hemophagocytic syndrome 合併例において肝障害が有意に高率に起こり、ステロイドパルス療法、大量ガンマグロブリン療法など強力な治療を追加する頻度が高い傾向にあった[採用論文1]。一方で、副腎皮質ホルモン投与反応症例と不応症例に区別して臓器障害を比較検討した報告1例では、肝障害、心膜炎、胸膜炎の合併の有無は副腎皮質ホルモン反応性と相関しないと結論づけられた[採用論文10]。従って、肝障害を合併するASD症例ではより強力な治療が選択される傾向が示唆されるものの、副腎皮質ホルモンへの反応性は臓器障害の合併と関係ないと考えられる。エビデンスレベルは非常に弱い(D)。

臓器合併症と予後に関しては、間接的に肝障害が予後不良に結びつきやすいことを示唆する報告を認めたが、慢性経過を示した症例、死亡例を予後不良群とみなした場合の臓器合併症の有無の検討1例においては、胸膜炎、非細菌性肺炎が有意に予後不良に相関するとされ、肝障害と予後には相関がなかった[採用論文5]。よってエビデンスレベルは非常に弱い(D)が、胸膜炎、非細菌性肺炎の合併が予後不良因子に挙げられる可能性が推察された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bae CB. <i>Medicine (Baltimore)</i> , 94:e451, 2015 [1]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Ichida H. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 66:642-6, 2014 [2]	Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18.
	Kasama T. <i>Clin Rheumatol</i> 31:853-60, 2012 [3]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Priori R. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 50:776-80, 2011 [4]	Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis.
	Zhu G. <i>J Clin Rheumatol</i> . 15:284-8, 2009 [5]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.

Zeng T. J Rheumatol, 36:1036-31, 2009 [6]	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
Mehrpour G. Mod Rheumatol 18:480-5, 2008 [7]	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review
Appenzeller S. J Clin Rheumatol 11:76-80, 2005 [8]	Adult-onset Still disease in southeast Brazil.
Andres E. Hepatogastroenterology 50:192-5, 2003 [9]	Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities.
Kim HA, Sung JM, Suh, Rheumatol Int 32:1291-8, 2012 [10]	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
Franchini S. Clin Exp Rheumatol 28:41-8, 2010 [11]	Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
Uppal SS. Clin Rheumatol 26:1055-60, 2007 [12]	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving?

## ASD CQ10

### 【4-1 データベース検索結果】

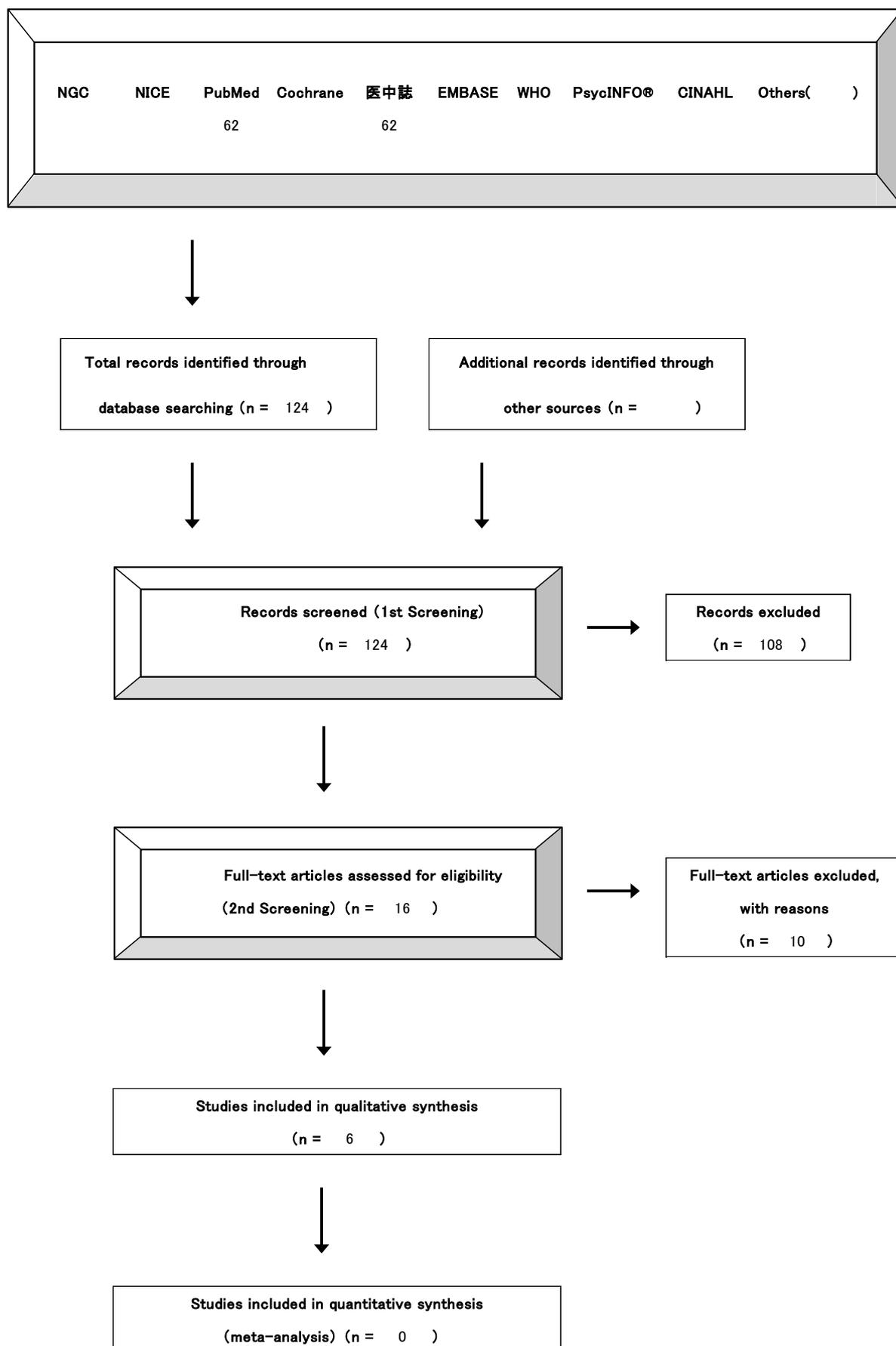
タイトル	ASD
CQ	CQ10 ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
データベース	PubMed
日付	2015/7/29
検索者	天井

#	検索式	文献数
#1	Search Still's Disease, Adult-Onset[MH]	997
#2	Search Macrophage Activation Syndrome[MH] OR "macrophage activation syndrome"[TIAB] OR Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic[MH] OR "hemophagocytic syndrome"[TIAB]	2911
#3	Search "2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]	6378525
#4	Search #1 AND #2 AND #3	62

タイトル	ASD
CQ	CQ10 ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
データベース	医中誌
日付	
検索者	

#	検索式	文献数
#1	(Still 病-成人/TH or 成人スチル病/AL)	1704
#2	(マクロファージ活性化症候群/TH or マクロファージ活性化症候群/AL)	281
#3	(血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食症候群/AL)	4110
#4	#2 or #3	4351
#5	#1 and #4	155
#6	(#5) and (PT=会議録除く CK=ヒト)	67
#7	(#6) and (DT=2000/01/01:2015/05/31)	62

【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
Bae CB, Jung JY, Kim HA, Suh CH, Medicine (Baltimore) 2015	retrospective	21 cases with HPS, 88 cases without HPS and 17 cases with HLH	clinical and laboratory data	none	Possible triggering factors, splenomegaly, hepatomegaly, and lymphadenopathy, relapse rates, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, hypoalbuminemia, hypofibrinogenemia, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia, and elevated lactate dehydrogenase levels, long-term prognosis		Diagnostic confirmation by biopsy may not be essential if typical clinical findings of RHS are present.
Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, Ciccia F, Liakouli V, Carubbi F, Berardicurti O, Rizzo A, Triolo G,	retrospective	21 cases with HPS	liver and BM biopsies, clinical and laboratory data	none	H-ferritin, L-ferritin and CD68 expression in BM and liver by IHC, the severity of clinical picture, the mortality rate		increased number of CD68/H-ferritin positive cells significantly correlated with the severity of clinical picture and this specific BM infiltrate

Giacomelli R, Autoimmun Rev 2015						correlated with the mortality rate
Kasama T, Furuya H, Yanai R, Ohtsuka K, Takahashi R, Yajima N, Miwa Y, Kobayashi K, Clin Rheumatol 2012	retrospective	5 cases with HPS, and 14 cases without HPS	clinical and laboratory data	none	serum levels of IL-18, sIL-2R, CX3CL1, CXCL8, CXCL10, CCL2, CCL3 and ferritin	high serum CX3CL1 and ferritin in patients with AOSD reflected the presence of HPS.
Kalyoncu U, Buyukasik Y, Akdogan A, Karadag O, Bilgen SA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M, Joint Bone Spine 2010	retrospective	7 cases with HPS, and ?? cases without HPS	clinical and laboratory data	none	complete blood count, serum levels of ferritin, transaminases, triglyceride and vitamin B(12)	Vitamin B(12) levels were significantly higher in the pts with MAS than without rMAS. The specificity (75%) was 75% and sensitivity was 100%.
Hot A, Toh ML, Coppere B, Perard L, Madoux MH, Mausservey C, Desmurs- Clavel H, Ffrench M, Ninet J, Medicine (Baltimore) 2010	retrospective	8 cases with HPS, and 44 cases without HPS	clinical and laboratory data including treatments	none	Admission to the intensive care unit, fever, salmon rash, arthralgia, lymphadenopat hy, and shock, Serum ferritin and glycosylated ferritin, coagulopathy; hypertriglycerid emia	Low haptoglobin levels, very high ferritin levels ( $>10,000$ microg/L), and a normal or low neutrophil count seem to be predictive factors of the occurrence of RHS in AOSD.

Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Ann Rheum Dis 2006	retrospective	6 cases with HPS, and 44 cases without HPS	clinical and laboratory data including treatments	none	fever, polyarthralgias or myalgias, lymphadenopathy or splenomegaly, pharyngitis, rash, pleuritis, hepatomegaly, leucocyte count, anaemia, lymphocytopenia, thrombocytopenia, hyperbasophilic lymphocytes, abnormal liver function tests, triglyceride, ferritin		RHS should be evoked in a patient with AOSD in the absence of hyperleucocytosis, thrombocytopenia, lymphopenia and coagulopathy, or in the presence of high serum ferritin and triglyceride levels.
Maria AT. Autoimmun Rev, 2014						✓	MRS ありなしで分けてない
Gerfaud-Valentin M. Autoimmun Rev, 2014						✓	Review
Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore), 2014						✓	マクロファージ活性化症候群なし
Ichida H. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014						✓	RA との関係

Moore C. J Clin Rheumatol, 2013						✓	フェリチン高い人の総ざらい
Reddy Munagala VV. Int J Rheum Dis, 2012						✓	ASD 全体
Wang A. Int J Hematol 90:501-5, 2009						✓	HLH の論文
Singh S. Clin Rheumatol 27:35-9, 2008						✓	2 例含まれるのみ
Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616-24, 2005						✓	HLH と ASD 分けている
Aeberli D. Swiss Med Wkly, 2002						✓	HSP に特化していない

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bae CB. Medicine (Baltimore), 94:e451, 2015	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-60, 2012	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Kalyoncu U. Joint Bone Spine 77:131-4, 2010	Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome.

	Hot A. Medicine (Baltimore) 89:37-46, 2010	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients.
	Arlet JB. Ann Rheum Dis 65:1596-601, 2006	Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature.
	Ruscitti P. Autoimmun Rev 14:429-37, 2015	Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease.
不採用論文	Maria AT. Autoimmun Rev 13:1149-59, 2014	Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions.
	Gerfaud-Valentin M. Autoimmun Rev 13:708-22, 2014	Adult-onset Still's disease.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91-9, 2014	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
	Ichida H. Arthritis Care Res (Hoboken) 66:642-6, 2014	Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18.
	Moore C. J Clin Rheumatol 29:324-8, 2013	Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center.
	Reddy Munagala VV. Int J Rheum Dis 15:e136-41, 2012	Adult onset Still's disease: experience from a tertiary care rheumatology unit.
	Wang A. Int J Hematol 90:501-5, 2009	Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.
	Singh S. Clin Rheumatol 27:35-9, 2008	Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.
	Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616-24, 2005	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
	Aeberli D. Swiss Med Wkly 132:414-22, 2002	Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders.
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	ASDに合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
対象	マクロファージ活性化症候群を伴うASD
介入	頻度、臨床像、検査異常(血球数、フェリチン、TG)、骨髄所見(血球貪食像)
対照	マクロファージ活性化症候群を伴わないASD

\*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		O1 マクロファージ活性化症候群の診断																							
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		まとめ																	量反関係
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	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Bae CB, 2015	症例対照研究	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Ruscitti P, 2015	症例集積	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Kasama T, 2012	症例対照研究	-1	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Kalyoncu U, 2010	症例対照研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Hot A, 2010	症例対照研究	-2	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Arlet JB, 2006	症例対照研究	0	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)




【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ10 ASDに合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
対象	マクロファージ活性化症候群を伴うASD
介入	頻度、臨床像、検査異常(血球数、フェリチン、TG)、骨髄所見(血球貪食像)
対照	マクロファージ活性化症候群を伴わないASD

\*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		O3 検査に伴う苦痛																							
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	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Bae CB, 2015	症例対照研究	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)


【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASDに合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
対象	マクロファージ活性化症候群を伴うASD
介入	頻度、臨床像、検査異常(血球数、フェリチン、TG)、骨髄所見(血球貪食像)
対照	マクロファージ活性化症候群を伴わないASD

\*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		O4 合併による予後の悪化																									
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)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間	
		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		まとめ																			量反応関係
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	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	
Bae CB, 2015	症例対照研究	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Hot A, 2010	症例対照研究	-2	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Arlet JB, 2006	症例対照研究	0	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		

コメント(該当するセルに記入)


【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	ASD CQ10 ASDに合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
対象	マクロファージ活性化症候群を伴うASD
介入	頻度、臨床像、検査異常(血球数、フェリチン、TG)、骨髄所見(血球貪食像)
対照	マクロファージ活性化症候群を伴わないASD

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
O1 マクロファージ活性化症候群の診断	症例対照研究5つ、症例集積1つ	-1	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	
O2 治療方針の決定	症例対照研究4つ	-1	-2	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	治療法の比較検討研究なし
O3 検査に伴う苦痛	症例対照研究1つ	-1	-2	-1	0	-2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	
O4 合併による予後の悪化	症例対照研究3つ	-1	-1	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	

コメント(該当するセルに記入)


【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	10	ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
P	マクロファージ活性化症候群	
I	頻度、臨床像、検査異常(血球数、フェリチン、TG)、骨髄所見(血球貪食像)	
C	なし	
臨床的文脈		ASD の合併症
O1	マクロファージ活性化症候群の診断	
非直接性のまとめ	1 つの症例対照研究では非直接性は低く、3 つの症例対照研究では中程度、1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究では高かった。	
バイアスリスクのまとめ	1 つの症例集積研究ではバイアスリスクは低く、2 つの症例対照研究では中程度、3 つの症例対照研究では高かった。	
非一貫性その他のまとめ	1 つの症例集積研究と 1 つの症例対照研究では中～高度、4 つの症例対照研究では低度であった。	
コメント	<p>5 つの後ろ向き研究で、ASD 患者中でマクロファージ活性化症候群合併頻度は、12, 15.3, 19.3, 21, 41.2 %と違いがあるが、41.2%と頻度であった研究は、骨髄生検を行った症例に限った解析を行っており、バイアスリスクが高く除外出来る。そのため、およそ 10～20%の範囲であると考えられる。</p> <p>臨床像では、2 つの研究で非合併群より有意に多かった症状として、脾腫、リンパ節腫大があり、他の一つの研究でも脾腫は多い傾向にあったが、2 つの研究では有意差はなかった。</p> <p>2 つの研究では、3 系統で血球減少(白血球数 <math>&lt;3400/\text{mm}^3</math>, ヘモグロビン <math>&lt;10.0 \text{ g/dL}</math>, 血小板数 <math>&lt;10 \text{ 万}/\text{mm}^3</math>)を呈する例は有意に多く、一つの研究でも貧血例・白血球数正常～低下例が有意に多く、一つの研究では白血球は有意に低下していなかった。</p> <p>フェリチンは、3 つの研究でマクロファージ活性化症候群非合併例より有意に高く、一つの研究では特に、5000 ng/mL 以上の高値を呈する頻度に有意差があった。</p> <p>TG は、2 つの研究で有意に高くなっていた。</p> <p>その他、一つの研究では、マクロファージ活性化症候群合併例では血清ビタミン B12 が有意に高いとしており、また別の一つの研究では、血清中 CX3CL1 が有意に高いとしている。</p> <p>骨髄所見では、一つの研究で、マクロファージ活性化症候群合併例中 38.9%で血球貪食像が見られ、非合併例では 0 例であった。一つの研究は、マクロファージ活性化症候群の診断を骨髄生検での血球貪食像の有無によって規定していた。一つの症例蓄積では、対照が健常人であるものの、骨髄・肝において、CD68 陽性細胞が L-フェリチンよりも H-フェリチンを産生していることが、病勢と関連していると指摘している。</p>	
O2	治療方針の決定	

非直接性のまとめ	一つの症例対照研究では非直接性は中程度で、3つの症例対照研究では高度であった。
バイアスリスクのまとめ	2つの症例対照研究ではバイアスリスクは中程度で、2つの症例対照研究では高度であった。
非一貫性その他のまとめ	4つの症例対照研究で非一貫性は高度であった。
コメント	<p>1つの症例対照研究では、マクロファージ活性化症候群合併例では、非合併例と比較し、ステロイドパルス療法が100%と40%、IVIgが50%と6.7%と、それぞれ多く使われている傾向にあったが、有意差はなく、予後については記載がなかった。一つの症例対照研究では、ステロイドやIVIg、MTX、抗TNF<math>\alpha</math>抗体の使用頻度に差はなく、アザチオプリンとNSAIDs、抗生剤の使用頻度は有意に高く、合併例の方が再発率が61.9%と、非合併例での18.2%よりも有意に高かったが、死亡率は9.5%と3.4%で有意差はなかった。1つの症例対照研究で、4例がMTX、2例が高用量ステロイド、2例が抗TNF<math>\alpha</math>抗体で治療されており、すべて寛解となっていた。一つの症例対照研究では、1例がステロイド、1例が高用量ステロイド、1例が高用量ステロイドとIVIg、1例が高用量ステロイド、MTX、IVIg、1例が金製剤で治療されており、高用量ステロイドとIVIg治療例のみ死亡していた。</p> <p>現在までのところ、合併例における標準化した治療はなく、通常のASDの治療が行われていると考えられる。</p>
O3	検査に伴う苦痛
非直接性のまとめ	一つの症例対照研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	一つの症例対照研究でバイアスリスクは中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	一つの症例対照研究で非一貫性は低かった。
コメント	<p>侵襲を伴う検査は骨髄生検であるが、一つの症例対照研究で、マクロファージ活性化症候群合併例での骨髄生検における血球貪食像陽性頻度は38.9%であり、臨床像よりマクロファージ活性化症候群が確定的例でのみ陽性となり(100%)、「可能性が高い」とした例では陽性に出ない(0)ということが示された。よって、骨髄生検は、疑い例の確定診断に有用ではないと考えられた。</p>
O4	合併による予後の悪化
非直接性のまとめ	2つの症例対照研究では非直接性は低く、1つの症例対照研究では中程度であった。
バイアスリスクのまとめ	2つの症例対照研究ではバイアスリスクは中程度で、1つの症例対照研究では高度であった。
非一貫性その他のまとめ	3つの症例対照研究で、非一貫性は高度であった。

## コメント

一つの症例対照研究では、合併例の方が再発率が 21 例中 13 例 (61.9%) と、非合併例での 88 例中 16 例 (18.2%) よりも有意に高かったが、死亡は 21 例中 2 例 (9.5%) と 88 例中 3 例 (3.4%) で、高い傾向はあるものの、有意差はなかった。一つの症例対照研究では、死亡率は 6 例中 1 例 (16.7%) と 659 例中 19 例 (2.9%) で死亡率が高いことが示唆されたが、症例数が少ないため、確定的ではない。1 つの症例対照研究で、合併例 8 例が、治療にかかわらず、すべて寛解となっていた。

## 【4-10 SRレポートのまとめ】

6 本の観察研究 (5 本の後ろ向き症例対照研究 [採用論文 1-5]、1 本の症例集積研究 [採用論文 6]) を対象に SR を行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

マクロファージ活性化症候群の診断について、5 つの後ろ向き研究で、それぞれ基準は違うものの、2007 年 Henter らが提示した先天性血球貪食症性リンパ組織球増多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH) を対象とした診断基準である HLH-2004 が参考にされ、下記の徴候 8 つのうち、活動期 ASD で (5) に該当してかつ、(2)(4) のどちらかを満たすものとした研究が 4 つ [採用論文 1, 2, 3, 4]、(4) を満たすもののみとした研究が 1 つ [採用論文 5] であった。

### HLH-2004 より

- (1) 発熱
- (2) 少なくとも 2 系統以上での血球減少  
: ヘモグロビン < 90g/L, 血小板数 <  $100 \times 10^9/L$ , 好中球数 <  $1.0 \times 10^9/L$
- (3) 高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症  
: TG  $\geq 265$  mg/dl, フィブリノゲン  $\leq 1.5$  g/L
- (4) 骨髄、脾臓またはリンパ節での血球貪食組織球同定
- (5) 悪性腫瘍 (ウイルス感染症) 否定
- (6) NK 細胞活性が低いまたはない
- (7) フェリチン  $\geq 500$   $\mu\text{g/L}$
- (8) 可溶性 IL-2 受容体  $\geq 2,400$  U/ml

また、2009 年の HLH 診断基準提案 (下記) を参考にしていた研究が一つあった [採用論文 6]。

### Proposed HLH diagnostic criteria, 2009 より

下記の 4 つのうち 3 つを満たす

- (1) 発熱
- (2) 脾腫
- (3) 少なくとも 2 系統の血球減少
- (4) 肝炎

かつ、下記の 4 つのうち 1 つを満たす

- (5) 血球貪食像
- (6) フェリチン高値
- (7) 可溶性 IL-2 受容体高値
- (8) NK 細胞活性欠損または低下

そのほか、診断補助的項目

- (9) 高 TG 血症
- (10) 低フィブリノゲン血症
- (11) 低ナトリウム血症

上記の基準にて、ASD 症例中でのマクロファージ活性化症候群合併頻度は、12[採用論文 5]、15.3[採用論文 4]、19.3[採用論文 1]、21[採用論文 2]、41.2 % [採用論文 3]と違いがあった。41.2%と頻度であった研究は、対照群も骨髓生検を行った症例に限った解析を行っており、バイアスリスクが高く、除外出来る。そのため、およそ 10～20%の範囲であると考えられる(D)。

臨床像では、2 つの症例対照研究で、非合併群より有意に多かった症状として、脾腫、リンパ節腫大があり[採用論文 4]、他の研究では有意差はなかった。診断参考項目とはなるが、特異性は低いものと考えられる(D)。

2 つの症例対照研究では、3 系統で血球減少(白血球数 <3,400/□L, ヘモグロビン <10.0 g/dL, 血小板数 <10 万/□L)を呈する例は有意に多く[採用論文 1, 4]、一つの症例対照研究でも貧血例・白血球数正常～低下例が有意に多かった[採用論文 5]。ただし、一つの研究では白血球は有意に低下しておらず、他の血球系については記載がなかった[採用論文 2]。血球減少は診断に有用な所見と考えられる(D)。

フェリチンは、3 つの症例対照研究でマクロファージ活性化症候群非合併例群より合併例群で有意に高く[採用論文 1, 2, 4]、一つの研究では特に、5,000 ng/mL 以上の高値を呈する頻度に有意差があった[採用論文 1]。著明な高フェリチン血症は診断に有用なマーカーと考えられる(D)。

TG は、2 つの研究で有意に高くなっており、診断に有用なマーカーと考えられる(D)。

その他、一つの研究では、マクロファージ活性化症候群合併例では血清ビタミン B12 が有意に高いとしており[採用論文 3](D)、また別の一つの研究では、血清中 CX3CL1 が有意に高いとしている[採用論文 2](D)。

骨髓所見では、一つの研究で、マクロファージ活性化症候群合併例中 38.9%で血球貪食像が見られ、非合併例では 0 例であった[採用論文 1]。一つの研究は、マクロファージ活性化症候群の診断を骨髓生検での血球貪食像の有無によって規定していた[採用論文 5]。骨髓での血球貪食像が認められた場合には確定診断となるが、認められなかった場合にも否定はできないと考えられる(D)。また、一つの症例蓄積研究では、対照が健常人であるものの、骨髓・肝において、CD68 陽性細胞が L-フェリチンよりも H-フェリチンを産生していることが、病勢と関連していると指摘している[採用論文 6]。

治療に関しては、1 つの症例対照研究では、マクロファージ活性化症候群合併例では、非合併例と比較し、ステロイドパルス療法が 100%と 40%、大量ガンマグロブリン療法が 50%と 6.7%と、それぞれ多く使われている傾向にあったが、有意差はなく、予後については記載がなかった[採用論文 2]。一つの症例対照研究では、ステロイドや大量ガンマグロブリン、MTX、抗 TNF  $\alpha$  抗体の使用頻度に差はなく、アザチオプリンと NSAIDs、抗生剤の使用頻度は有意に高く、合併例の方が再発率が 61.9%と、非合併例での 18.2%よりも有意に高かったが、死亡率は 9.5%と 3.4%で有意差はなかった[採用論文 1]。1 つの症例対照研究で、4 例が MTX、2 例が高用量ステロイド、2 例が抗 TNF  $\alpha$  抗体で治療されており、すべて寛解となっていた[採用論文 4]。一つの症例対照研究では、1 例がステロイド、1 例が高用量ステロイド、1 例が高用量ステロイドと大量ガンマグロブリン療法、1 例が高用量ステロイド、MTX、大量ガンマグロブリン療法、1 例が金製剤で治療されており、高用量ステロイドと大量ガンマグロブリン療法の 1 例のみ死亡していた[採用論文 5]。現在までのところ、合併例における標準化した治療はなく、通常の ASD の治療が行われていると考えられる(D)。検査に伴う苦痛としては、マクロファージ活性化症候群において侵襲を伴う検査

は骨髓生検であるが、一つの症例対照研究で、合併例での骨髓生検における血球貪食像陽性頻度は 38.9%であり、正常像が 16.7%、反応性変化が 44.4%である一方、臨床像からマクロファージ活性化症候群が否定的な例では陽性に出ない(0%)ということが示された[採用論文 1]。以上より、骨髓生検は、診断精度は低く、まず臨床像や侵襲を伴わない血液検査で総合的に診断するべきと考えられた(D)。

マクロファージ活性化症候群合併による予後の悪化については、一つの症例対照研究では、合併例の方が再発率が 21 例中 13 例(61.9%)と、非合併例での 88 例中 16 例(18.2%)よりも有意に高かったが、死亡は 21 例中 2 例(9.5%)と 88 例中 3 例(3.4%)で、高い傾向はあるものの、有意差はなかった[採用論文 1]。一つの症例対照研究では、死亡率は 6 例中 1 例(16.7%)と 659 例中 19 例(2.9%)で死亡率が高いことが示唆されたが、症例数が少ないため、確定的ではない[採用論文 5]。1 つの症例対照研究で、合併例 8 例が、治療にかかわらず、すべて寛解となっていた[採用論文 4]。以上より、マクロファージ活性化症候群合併では、再発の可能性が高いが、長期的観察における死亡率には大きな影響はないと考えられた(D)。

以上より、マクロファージ活性化症候群合併による治療選択の違いや予後の変化は明確に示されていないため、合併の有無の確定診断を行う意義も確定していない。

#### 【引用文献リスト】

採用論文	Bae CB. <i>Medicine (Baltimore)</i> , 94:e451, 2015 [1]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Kasama T. <i>Clin Rheumatol</i> 31:853-60, 2012 [2]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Kalyoncu U. <i>Joint Bone Spine</i> 77:131-4, 2010 [3]	Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome.
	Hot A. <i>Medicine (Baltimore)</i> 89:37-46, 2010 [4]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients.
	Arlet JB. <i>Ann Rheum Dis</i> 65:1596-601, 2006 [5]	Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature.
	Ruscitti P. <i>Autoimmun Rev</i> 14:429-37, 2015 [6]	Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease.