

## 第5章 付録④ CQ16～20

### 2. エビデンスの収集と選定 (CQ16～20)

- CQ 16 ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か
- CQ 17 メトトレキサートは ASD に対して有用か
- CQ 18 シクロスポリンは ASD に対して有用か
- CQ 19 疾患修飾性抗リウマチ薬は, ASD の関節炎に対して有用か
- CQ 20 TNF 阻害薬は ASD に対して有用か

#### 資料作成：自己免疫疾患に関する調査研究班

本資料を無断で、複製・転用等することを禁じます。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 CQ16

### 【4-1 データベース検索結果】

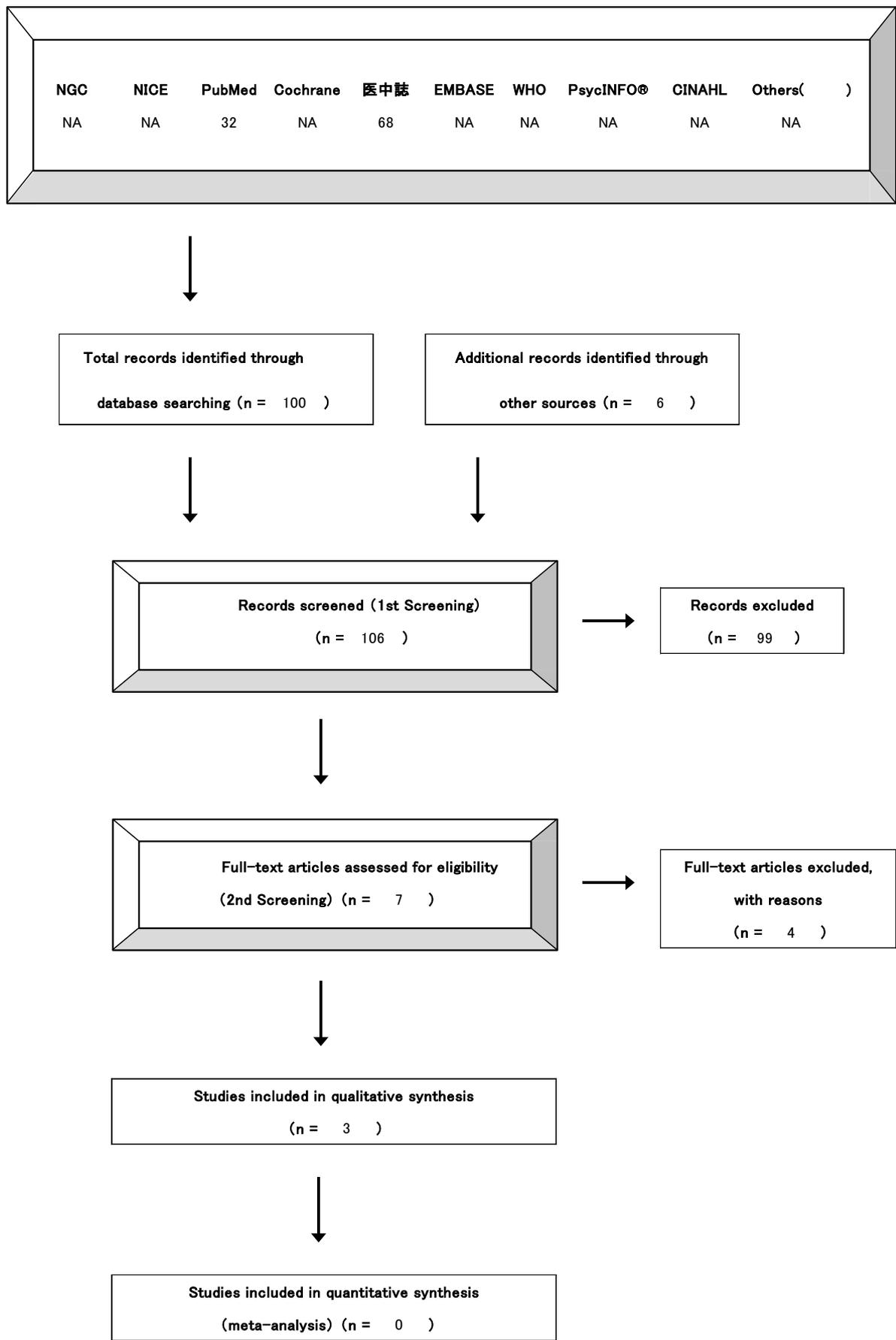
|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| タイトル   | ASD                                |
| CQ     | CQ16 ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か       |
| データベース | PubMed                             |
| 日付     | 2015/8/10                          |
| 検索者    | 天井(日本医学図書館協会)/武井(鹿児島大学)/岡本(大阪医科大学) |

| #  | 検索式   | 文献数     |
|----|---|---------|
| #1 | Search "Still's Disease, Adult-Onset"[MH]   | 1003    |
| #2 | Search "Pulse Therapy, Drug"[MH]  | 1314    |
| #3 | Search "Methylprednisolone"[MH]   | 16823   |
| #4 | Search #2 OR #3   | 174954  |
| #5 | Search "2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH] | 6396129 |
| #6 | Search #1 AND #4 AND #5   | 32      |
|    |   |         |

|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| タイトル   | ASD                                |
| CQ     | CQ16 ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か       |
| データベース | 医中誌                                |
| 日付     | 2015/7/29                          |
| 検索者    | 天井(日本医学図書館協会)/武井(鹿児島大学)/岡本(大阪医科大学) |

| #  | 検索式  | 文献数   |
|----|--|-------|
| #1 | (Still 病-成人/TH or 成人ステル病/AL)   | 1704  |
| #2 | ((@Methylprednisolone/TH and @"パルス療法(薬物療法)"/TH) or ステロイドパルス療法/AL)      | 11536 |
| #3 | ((@Methylprednisolone/TH and @"パルス療法(薬物療法)"/TH) or メチルプレドニゾロンパルス療法/AL) | 7924  |
| #4 | #2 or #3   | 11760 |
| #5 | #1 and #4  | 112   |
| #6 | (#5) and (PT=会議録除く CK=ヒト)  | 77    |
| #7 | (#6) and (DT=2000/01/01:2015/05/31)                                    | 68    |

【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   |
|---|---------------|-----------------------------|--|-----------------|-------------------------------|----|--|
| 今村秀基<br>臨床と研究<br>2013                             | retrospective | ASD+糖尿病 8<br>(ASD 27<br>人中) | ステロイド<br>少～中等<br>量<br>v.s.<br>ステロイド<br>大量            | ステロイド<br>無      | 糖尿病発症<br>(BS、合併<br>症、HBA1C)   |    | ステロイド使用<br>の有無、量の差<br>で糖尿病発症<br>率に差なし  |
| Masson C.<br>Rev Rhum Engl ed.<br>1995            | retrospective | ASD 65                      | NSAIDs→<br>N+PSL<br>0.2-3.4mg<br>/kg(うち 3<br>人 mPSL) | NSAIDs<br>only  | 経過、HLA                        | ✓  | AE(骨粗鬆症、<br>大腿骨頭壊死、<br>糖尿病、白内<br>障、クッシング<br>様症候群、肺結<br>核、カリニ肺<br>炎):ただし PSL<br>と mPSL でわけ<br>ておらず<br>診断基準:なし |
| Bisagni-Faure A.<br>J Rheumatol.<br>1992          | letter        | ASD 3                       | mPSL<br>700mg/m <sup>2</sup><br>or<br>1g/d<br>*3d    | high dose<br>CS | remission                     |    | mPSL は急性<br>期の治療に有<br>効だが、低用量<br>PSL による後療<br>法が必要   |
| Pouchot J.<br>medicine(Baltimore)<br>1991         | retrospective | ASD 50                      | NSAIDs→<br>N+PSL 10-<br>100mg/d                      | NSAIDs<br>only  | 経過、<br>response,<br>AIMQ, ARA | ✓  | mPSL なし<br>診断: Medsger<br>and Christy  |
| Ohta A.<br>J Rheumatol.<br>1990                   | retrospective | ASD 90                      | NSAIDs→<br>CS(92%)                                   | NSAIDS<br>only  | outcome                       | ✓  | mPSL1 人のみ  |
| Reginato A.J.<br>Semin Arthritis<br>Rheum<br>1987 | retrospective | ASD 23                      | PSL  | NSAIDs<br>only  | 症状                            | ✓  | mPSL なし<br>(PSL の AE とし<br>て菌血症記載<br>あり、CQ15<br>へ?)  |

|                       |               |              |                                       |      |             |                          |
|-----------------------|---------------|--------------|---------------------------------------|------|-------------|--------------------------|
| Hot A. Medicine. 2010 | retrospective | ASD+HPS<br>8 | mPSL2-<br>3mg/kg*3d<br>→<br>PSL1mg/kg | none | improvement | 6/8(75%)で<br>improvement |
|-----------------------|---------------|--------------|---------------------------------------|------|-------------|--------------------------|

#### 【4-4 引用文献リスト】

|          |  |   |
|----------|--|---|
| 採用論文     | 今村秀基. 臨床と研究<br>90:1550-2, 2013                     | 成人発症 Still 病における糖尿病発症についての検討 3 施設共同研究   |
|          | Hot A. Medicine (Baltimore).<br>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. |
|          | Bisagni-Faure A. J Rheumatol.<br>19:1487-8, 1992   | Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Still's disease.  |
| 不採用論文    | Masson C. Rev Rhum Engl Ed<br>62:758-65, 1995      | Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors.  |
|          | Pouchot J. Medicine (Baltimore)<br>70:118-36, 1991 | Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients.  |
|          | Ohta A. J Rheumatol 17:1058-63, 1990               | Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients.   |
|          | Reginato AJ. Semin Arthritis Rheum 19:39-57, 1987  | Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure.                                |
| 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 | ステロイドパルス療法はASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態             |
| 介入       | ステロイドパルス療法            |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの連日全身投与      |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                |        | O1:症状の改善 |        |             |             |          |     |      |        |        |     |    |    |       |       |     |       |               |       |           |          |         |      |          |    |    |    |
|----------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|----------|-----|------|--------|--------|-----|----|----|-------|-------|-----|-------|---------------|-------|-----------|----------|---------|------|----------|----|----|----|
| 個別研究                 |        | バイアスリスク* |        |             |             |          |     |      | 上昇要因** |        |     |    |    | 非直接性* |       |     |       | リスク人数(アウトカム率) |       |           |          |         |      |          |    |    |    |
| 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      | 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 |          |    |    |    |
|                      |        | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 十分な交絡の調整 |     |      |        |        |     |    |    |       |       |     |       |               |       |           |          |         |      | その他のバイアス |    |    |    |
| Bisagni-Faure A.1992 | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2       | 0   | -2   | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0     | 0     | -2  | 0     | -1            | NA    | NA        | NA       | 3       | 3    | 100      | NA | NA | NA |
| Hot A.2010           | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2       | 0   | -1   | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0     | -1    | 0   | -1    | NA            | NA    | NA        | 8        | 6       | 75   | NA       | NA | NA |    |
| 今村秀基.2013            | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2       | 0   | -2   | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -1    | -1    | -2  | -2    | NA            | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA       | NA | NA |    |

コメント(該当するセルに記入)

|              |                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| case report  |                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 後ろ向きコホート研究8人 | HLH合併例にmPSL pulse 3mg/kg*3d *3course |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

|                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| 後ろ向きコ<br>ホート研究<br>27人 | PSL1<br>mg/kg<br>or<br>mPSL<br>pulse<br>7人 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本ア<br>ウトカ<br>ムの<br>観察<br>なし |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| 診療ガイドライン | ASD CQ16 ステロイドパルス療法はASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態                      |
| 介入       | ステロイドパルス療法                     |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの連日全身投与               |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                |        | O2:病態の改善 |        |             |             |           |     |      |        |        |     |       |    |    |       |               |       |       |     |       |       |     |          |         |      |          |  |
|----------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|-----|------|--------|--------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----------|--|
| 個別研究                 |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |     |      | 上昇要因** |        |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |     |       |       |     | 効果指標(種類) |         |      | 信頼区間     |  |
| 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      | 症例バイアス      | その他       | 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 |          |  |
|                      |        | 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 |  |
| Bisagni-Faure A.1992 | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0   | -2   | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2    | -1            | -1    | NA    | NA  | NA    | 3     | 2   | 66.7     | NA      | NA   | NA       |  |
| Hot A.2010           | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0   | -1   | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -1    | 0             | -1    | NA    | NA  | NA    | 8     | 6   | 75       | NA      | NA   | NA       |  |
| 今村秀基. 2013           | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0   | -2   | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -1 | -1    | -2            | -2    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | NA       |  |

コメント(該当するセルに記入)

|              |                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |  |  |
|--------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------|--|--|--|
| case report  |                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |  |  |
| 後ろ向きコホート研究8人 | HLH合併例にmPSL pulse 3mg/kg*3d *3course |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | HLHの改善 |  |  |  |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                       |
|----------|-----------------------|
| 診療ガイドライン | ステロイドパルス療法はASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態             |
| 介入       | ステロイドパルス療法            |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの連日全身投与      |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム                |      | O3:再発抑制  |        |        |          |     |   |       |        |        |    |    |       |       |           |       |           |          |               |      |    |    |    |    |    |    |
|----------------------|------|----------|--------|--------|----------|-----|---|-------|--------|--------|----|----|-------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------------|------|----|----|----|----|----|----|
| 個別研究                 |      | バイアスリスク* |        |        |          |     |   |       | 上昇要因** |        |    |    |       | 非直接性* |           |       |           |          | リスク人数(アウトカム率) |      |    |    |    |    |    |    |
|                      |      | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 |   | 量反応関係 | 効果減弱   | 効果の大きさ | 対照 | 介入 | アウトカム | 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 |    |    |    |    |    |    |
| Bisagni-Faure A.1992 | 症例集積 | -2       | -2     | -2     | -2       | -2  | 0 | -2    | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2        | -1    | -1        | NA       | NA            | NA   | 3  | 0  | 0  | NA | NA | NA |
| Hot A.2010           | 症例集積 | -2       | -2     | 0      | 0        | -2  | 0 | -1    | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -1        | 0     | -1        | NA       | NA            | NA   | 8  | 6  | 75 | NA | NA | NA |
| 今村秀基. 2013           | 症例集積 | -2       | -2     | -2     | -2       | -2  | 0 | -2    | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -1    | -1        | -2    | -2        | NA       | NA            | NA   | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|               |                             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| case report   |                             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 後ろ向きコホート研究8人  | HLH合併例にmPSL pulse 2mg/kg    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 再発患者数       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 後ろ向きコホート研究27人 | PSL1 mg/kg or mPSL pulse 7人 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本アウトカムの観察なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



|                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|
| 後ろ向きコ<br>ホート研究<br>27人 | PSL1<br>mg/kg<br>or<br>mPSL<br>pulse<br>7人 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本ア<br>ウトカ<br>ムの<br>観察<br>なし |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|



|                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| 後ろ向きコ<br>ホート研究<br>27人 | PSL1<br>mg/kg<br>or<br>mPSL<br>pulse<br>7人 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本ア<br>ウトカ<br>ムの<br>観察<br>なし |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                       |
|----------|-----------------------|
| 診療ガイドライン | ステロイドパルス療法はASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態             |
| 介入       | ステロイドパルス療法            |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの連日全身投与      |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\*上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                |        | O6:高血圧   |        |             |             |           |             |                       |                            |                            |             |        |        |        |                       |             |                       |                       |     |                       |                       |     |                              |                         |                  |          |
|----------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|-------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|-------------|--------|--------|--------|-----------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----|------------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| 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       | ま<br>と<br>め | 量<br>反<br>応<br>関<br>係 | 効<br>果<br>減<br>弱<br>交<br>絡 | 効<br>果<br>の<br>大<br>き<br>さ | ま<br>と<br>め | 対<br>象 | 介<br>入 | 対<br>照 | ア<br>ウ<br>ト<br>カ<br>ム | ま<br>と<br>め | 対<br>照<br>群<br>分<br>母 | 対<br>照<br>群<br>分<br>子 | (%) | 介<br>入<br>群<br>分<br>母 | 介<br>入<br>群<br>分<br>子 | (%) | 効<br>果<br>指<br>標<br>(種<br>類) | 効<br>果<br>指<br>標<br>(値) | 信<br>頼<br>区<br>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 |
| Bisagni-Faure A.1992 | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0           | -2                    | 0                          | 0                          | 0           | 0      | 0      | 0      | -2                    | -2          | -1                    | NA                    | NA  | NA                    | 3                     | NA  | NA                           | NA                      | NA               | NA       |
| Hot A.2010           | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0           | -2                    | 0                          | 0                          | 0           | 0      | 0      | 0      | -1                    | -2          | -2                    | NA                    | NA  | NA                    | 6                     | NA  | NA                           | NA                      | NA               | NA       |
| 今村秀基. 2013           | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0           | -2                    | 0                          | 0                          | 0           | 0      | 0      | -1     | -1                    | -2          | -2                    | NA                    | NA  | NA                    | NA                    | NA  | NA                           | NA                      | NA               | NA       |

コメント(該当するセルに記入)

|              |                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |
|--------------|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|
| case report  |                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本アウトカムの観察なし |
| 後ろ向きコホート研究8人 | HLH合併例にmPSL pulse 3mg/kg*3d*3course |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本アウトカムの観察なし |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                       |
|----------|-----------------------|
| 診療ガイドライン | ステロイドパルス療法はASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態             |
| 介入       | ステロイドパルス療法            |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの連日全身投与      |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                |        | 07:耐糖能障害 |        |             |             |           |          |        |      |        |        |     |       |    |    |       |               |       |       |      |       |       |      |          |         |      |    |
|----------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|------|--------|--------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-------|-------|------|-------|-------|------|----------|---------|------|----|
| 個別研究                 |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |          | 上昇要因** |      |        |        |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |      |       |       |      |          |         |      |    |
|                      |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          |        |      |        |        |     |       |    |    |       |               |       |       |      |       |       |      |          |         |      |    |
| 研究コード                | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ    | 量反関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ           | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)  | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)  | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |
| Bisagni-Faure A.1992 | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2     | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -2    | -1            | NA    | NA    | NA   | 3     | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | NA |
| Hot A.2010           | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -1     | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -1 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA   | 6     | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | NA |
| 今村秀基.2013            | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2     | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | -1 | -1 | 0     | -1            | 6     | 2     | 33.3 | 7     | 3     | 42.9 | NA       | NA      | NA   |    |

コメント(該当するセルに記入)

|              |                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |
|--------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|
| case report  |                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本アウトカムの観察なし |
| 後ろ向きコホート研究8人 | HLH合併例にmPSL pulse 3mg/kg*3d *3course |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本アウトカムの観察なし |

|                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                    |          |  |                                      |          |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|----------|--|--------------------------------------|----------|--|--|--|--|
| 後ろ向きコ<br>ホート研究<br>27人 | PSL1<br>mg/kg<br>or<br>mPSL<br>pulse<br>7人 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | PSL1<br>mg/kg<br>> | DM発<br>症 |  | PSL1<br>mg/kg<br>or<br>mPSL<br>pulse | DM発<br>症 |  |  |  | steroid非使用では<br>1/12=8.3%(使用<br>群とp=0.078) |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|----------|--|--------------------------------------|----------|--|--|--|--|

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                       |
|----------|-----------------------|
| 診療ガイドライン | ステロイドパルス療法はASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態             |
| 介入       | ステロイドパルス療法            |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの連日全身投与      |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                |        | O9:大腿骨頭壊死 |        |             |             |           |          |        |      |        |        |       |    |    |    |               |     |       |       |     |       |       |     |          |         |      |    |
|----------------------|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|------|--------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究                 |        | バイアスリスク*  |        |             |             |           |          | 上昇要因** |      |        |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |       |     |       |       |     |          |         |      |    |
|                      |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          |        |      |        |        |       |    |    |    |               |     |       |       |     |       |       |     |          |         |      |    |
| 研究コード                | 研究デザイン | 背景因子の差    | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ    | 量反関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |
| Bisagni-Faure A.1992 | 症例集積   | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2     | 0    | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2            | -1  | NA    | NA    | NA  | 3     | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |
| Hot A.2010           | 症例集積   | -2        | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -1     | 0    | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | -2            | -2  | NA    | NA    | NA  | 6     | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |
| 今村秀基. 2013           | 症例集積   | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2     | 0    | 0      | 0      | 0     | 0  | -1 | -1 | -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)

|              |                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |
|--------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|
| case report  |                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本アウトカムの観察なし |
| 後ろ向きコホート研究8人 | HLH合併例にmPSL pulse 3mg/kg*3d *3course |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本アウトカムの観察なし |

|                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| 後ろ向きコ<br>ホート研究<br>27人 | PSL1<br>mg/kg<br>or<br>mPSL<br>pulse<br>7人 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 本ア<br>ウトカ<br>ムの<br>観察<br>なし |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                       |
|----------|-----------------------|
| 診療ガイドライン | ステロイドパルス療法はASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態             |
| 介入       | ステロイドパルス              |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの連日全身投与      |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| エビデンス総体   |            |          |       |      |       |                | リスク人数(アウトカム率) |       |       |      |       |       |      |          |         |      |            |        |                                      |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|---------------|-------|-------|------|-------|-------|------|----------|---------|------|------------|--------|--------------------------------------|
| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)*   | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)  | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)  | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                                 |
| 症状の改善     | 症例集積/3     | -2       | 0     | -2   | -1    | 0              | 0             | NA    | NA    | NA   | 11    | 9     | 81.8 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 4      | mPSL量1つは700mg/kd、1つは2-3mg/kg、1つは記載なし |
| 病態の改善     | 症例集積/3     | -2       | 0     | -2   | -2    | 0              | 0             | NA    | NA    | NA   | 11    | 8     | 72.7 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 4      | mPSL量1つは700mg/kd、1つは2-3mg/kg、1つは記載なし |
| 再発抑制      | 症例集積/3     | -2       | -2    | -2   | 0     | 0              | 0             | NA    | NA    | NA   | 11    | 6     | 54.5 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 4      | DMARDsやバイオの影響を考慮していない                |
| 感染症の増加    | 症例集積/3     | -2       | -2    | -2   | -2    | 0              | 0             | NA    | NA    | NA   | 11    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 5      | 本アウトカムの観察なし                          |
| ステロイド骨粗鬆症 | 症例集積/3     | -2       | -2    | -2   | -2    | 0              | 0             | NA    | NA    | NA   | 11    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 4      | 本アウトカムの観察なし                          |
| 高血圧       | 症例集積/3     | -2       | -2    | -2   | -2    | 0              | 0             | NA    | NA    | NA   | 11    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 4      | 本アウトカムの観察なし                          |
| 耐糖能異常     | 症例集積/3     | -2       | -1    | -1   | -1    | 0              | 0             | 6     | 2     | 33.3 | 7     | 3     | 42.9 | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 4      | 1つの報告で観察あり、対照と有意差なし                  |

|        |                |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |             |   |                 |
|--------|----------------|----|----|----|----|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------------|---|-----------------|
| 大腿骨頭壊死 | 症例<br>集積<br>/3 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | 0 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に<br>弱(D) | 4 | 本アウトカムの観<br>察なし |
|--------|----------------|----|----|----|----|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------------|---|-----------------|

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】

|                    |   |                         |
|--------------------|---|-------------------------|
| <b>CQ</b>          | 16  | ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か |
| <b>P</b>           | スチル病の発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害、マクロファージ活性化症候群。性別・年齢指定なし。   |                         |
| <b>I</b>           | ステロイドパルス療法  |                         |
| <b>C</b>           | 副腎皮質ステロイドの連日全身投与  |                         |
| <b>臨床的文脈</b>       | ASD の治療(非生物学的製剤)  |                         |
| <b>O1</b>          | 症状の改善   |                         |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1個の症例集積研究では非直接性は高度、2個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。   |                         |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2個の症例集積研究ではバイアスリスクは高度、1個の症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であった。   |                         |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3個の症例集積研究では非一貫性は低度であった。   |                         |
| <b>コメント</b>        | ステロイドパルス療法は ASD の症状改善に対し有効である傾向があったが、mPSL の量が「700mg/kg」「2-3mg/kg」「記載なし」とばらつきが大きく、対照との比較もなかった。 |                         |
| <b>O2</b>          | 病態の改善   |                         |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1個の症例集積研究では非直接性は高度、2個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。   |                         |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2個の症例集積研究ではバイアスリスクは高度、1個の症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であった。   |                         |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3個の症例集積研究では非一貫性は低度であった。   |                         |
| <b>コメント</b>        | ステロイドパルス療法は ASD の症状改善に対し有効である傾向があったが、mPSL の量が「700mg/kg」「2-3mg/kg」「記載なし」とばらつきが大きく、対照との比較もなかった。 |                         |
| <b>O3</b>          | 再発抑制  |                         |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1個の症例集積研究では非直接性は高度、2個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。   |                         |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2個の症例集積研究ではバイアスリスクは高度、1個の症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であった。   |                         |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3個の症例集積研究では非一貫性は高度であった。   |                         |
| <b>コメント</b>        | DMARDs や生物学的製剤が併用されており、影響について考慮されていない。  |                         |
| <b>O4</b>          | 感染症の増加  |                         |

|             |  |
|-------------|--|
| 非直接性のまとめ    | 2 個の症例集積研究では非直接性は高度、1 個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。                          |
| バイアスリスクのまとめ | 2 個の症例集積研究ではバイアスリスクは高度、1 個の症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であった。                    |
| 非一貫性その他のまとめ | 3 個の症例集積研究では非一貫性は高度であった。   |
| コメント        | 本アウトカムの観察なし  |
| O5          | ステロイド骨粗鬆症  |
| 非直接性のまとめ    | 2 個の症例集積研究では非直接性は高度、1 個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。                          |
| バイアスリスクのまとめ | 2 個の症例集積研究ではバイアスリスクは高度、1 個の症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であった。                    |
| 非一貫性その他のまとめ | 3 個の症例集積研究では非一貫性は高度であった。   |
| コメント        | 本アウトカムの観察なし  |
| O6          | 高血圧  |
| 非直接性のまとめ    | 2 個の症例集積研究では非直接性は高度、1 個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。                          |
| バイアスリスクのまとめ | 3 個の症例集積研究ではバイアスリスクは高度であった。  |
| 非一貫性その他のまとめ | 3 個の症例集積研究では非一貫性は高度であった。   |
| コメント        | 本アウトカムの観察なし  |
| O7          | 耐糖能異常  |
| 非直接性のまとめ    | 1 個の症例集積研究では非直接性は高度、2 個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。                          |
| バイアスリスクのまとめ | 2 個の症例集積研究ではバイアスリスクは高度、1 個の症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であった。                    |
| 非一貫性その他のまとめ | 3 個の症例集積研究では非一貫性は中等度であった。  |
| コメント        | 1 つの症例集積研究で報告あり、対照群である副腎皮質ステロイドの連日全身投与に比し有意に増える傾向はなし (33.3% vs 42.9%)。 |
| O9          | 大腿骨頭壊死   |
| 非直接性のまとめ    | 2 個の症例集積研究では非直接性は高度、1 個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。                          |

|                 |   |
|-----------------|---|
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2 個の症例集積研究ではバイアスリスクは高度、1 個の症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であった。 |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3 個の症例集積研究では非一貫性は高度であった。                            |
| コメント            | 本アウトカムの観察なし   |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

3 本の症例集積研究を対象に SR を実施した[採用論文 1-3]。ASD に対するステロイドパルス療法は症状・病態の改善効果が示唆された(エビデンスの強さ:非常に弱)が、副腎皮質ステロイドの連日全身投与群との直接比較された研究結果はなかった。また、研究によりメチルプレドニンの量が「700 mg/kg」「2-3 mg/kg」「記載なし」とばらつきがみられた。

再発抑制については効果がある傾向にあったが(エビデンス:非常に弱)、DMARDs や生物学的製剤が併用されている症例が多く、その影響について考慮されていなかった。

ステロイドの副作用として 1 本の症例集積研究で耐糖能異常について調査されていたが、副腎皮質ステロイドの連日全身投与群に比し明らかな有意差は認めなかった(33.3% vs 42.9%、エビデンス:非常に弱)[採用論文 1]。

感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、高血圧、大腿骨頭壊死などその他のステロイドの副作用については、アウトカムとしての記載がないためリスクは不明であった。

以上の結果、エビデンスは弱いですが、ステロイドパルス療法は ASD の症状・病態を改善する効果が高いことが示唆されたが、副腎皮質ステロイドの連日全身投与群と比較した研究はなかった。

#### 【引用文献リスト】

|      |   |   |
|------|---|---|
| 採用論文 | 今村秀基. 臨床と研究<br>90:1550-2, 2013 [1]                      | 成人発症 Still 病における糖尿病発症についての検討 3 施設共同研究   |
|      | Hot A. Medicine (Baltimore).<br>89:37-46, 2010 [2]      | Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. |
|      | Bisagni-Faure A. J<br>Rheumatol. 19:1487-8, 1992<br>[3] | Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Still's disease.  |

## ASD CQ17

### 【4-1 データベース検索結果】

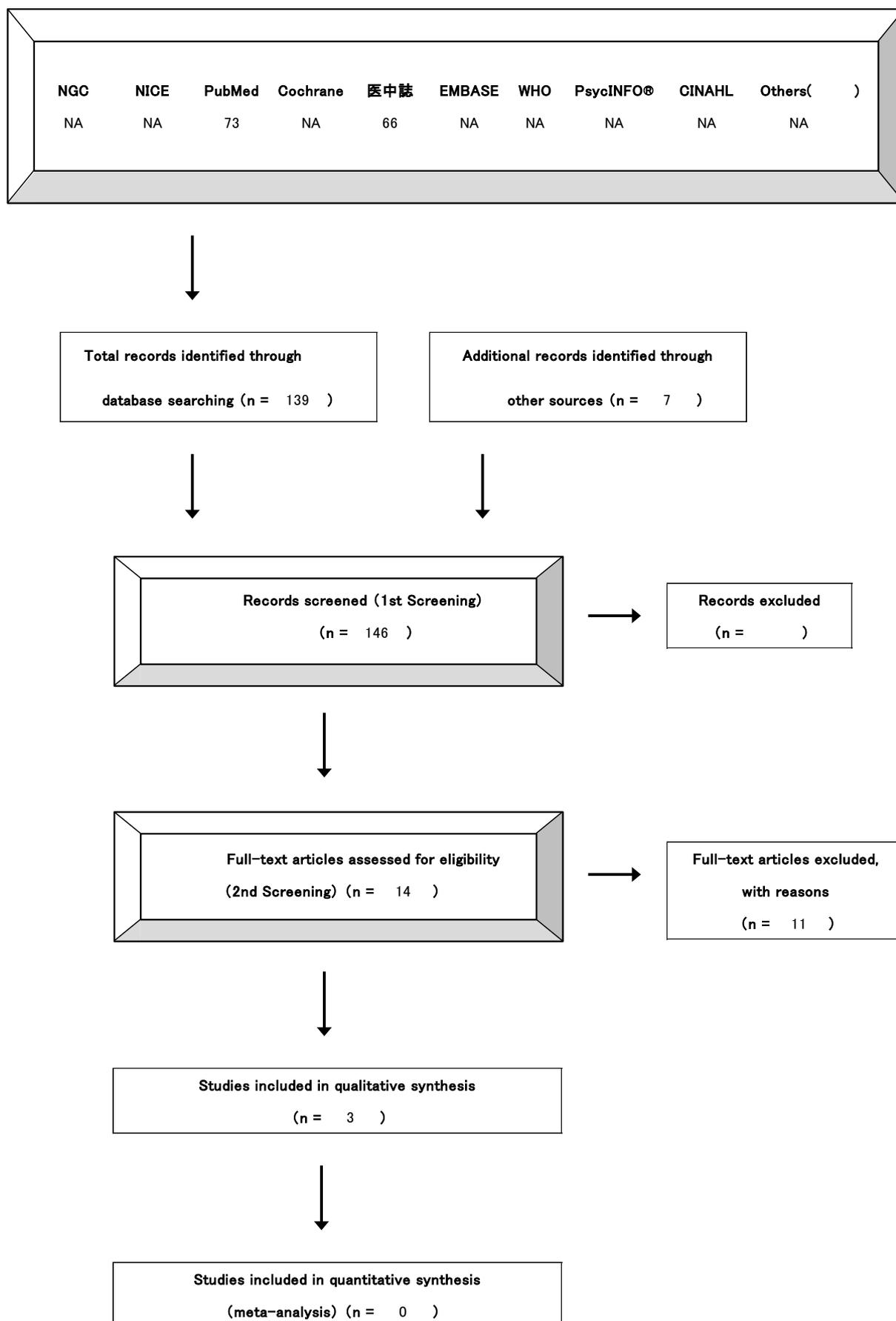
|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| タイトル   | ASD                                |
| CQ     | CQ17 メトトレキサートは ASD に対して有用か         |
| データベース | PubMed                             |
| 日付     | 2015/8/12                          |
| 検索者    | 天井(日本医学図書館協会)/武井(鹿児島大学)/岡本(大阪医科大学) |

| #  | 検索式   | 文献数     |
|----|---|---------|
| #1 | Search "Still's Disease, Adult-Onset"[MH]   | 1003    |
| #2 | Search "Methotrexate"[MH] OR<br>"methotrexate"[TIAB]  | 44915   |
| #3 | Search "2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP]<br>AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND<br>humans[MH] | 6398205 |
| #4 | Search #1 AND #2 AND #3   | 73      |

|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| タイトル   | ASD                                |
| CQ     | CQ17 メトトレキサートは ASD に対して有用か         |
| データベース | 医中誌                                |
| 日付     | 2015/7/29                          |
| 検索者    | 天井(日本医学図書館協会)/武井(鹿児島大学)/岡本(大阪医科大学) |

| #  | 検索式                                 | 文献数    |
|----|-------------------------------------|--------|
| #1 | (Still 病-成人/TH or 成人スチル病/AL)        | 1704   |
| #2 | (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL)    | 15,156 |
| #3 | #1 and #2                           | 133    |
| #4 | (#3) and (PT=会議録除く CK=ヒト)           | 73     |
| #5 | (#4) and (DT=2000/01/01:2015/05/31) | 66     |

【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   |
|---|-------------------------------|--------|---|----------------|--|----|--|
| Iliou C.<br>Clin Exp<br>Rheumatol<br>2013       | retrospective                 | ASD 44 | N→<br>N+CS→<br>N+CS+DMARDs                              | N+CS           | response(remission of sys and arti symp) | ✓  | 11 人に使用して 7 人(63.6%)で response<br>mPouchot score:5-6 の 50%MTX/CyA<br>7-8: N+C+D± anakinra<br>診断基準:<br>Yamaguchi or Fautrel or Cush |
| Munagala<br>VVR.<br>Int J Rheum<br>Dis.<br>2012 | retrospective<br>chart review | ASD 29 | N→<br>N+CS→<br>N+CS+DMARDs                              | NSIADs<br>only | なし                                       | ✓  | 23 人 CS+MTX、1 人 MTX のみ。<br>Outcome なし。<br>AE(2 人肺炎→菌血症: low dose CS+MTX)   |
| Riera E.<br>Clin Exp<br>Rheumatol<br>2011       | retrospective                 | ASD 41 | N→<br>N+CS→<br>N+C+DMARDs<br>→<br>N+C+D+bio             | N+CS           | response                                 | ✓  | 20 人使用で 13 人(65%) remission<br>AE(-)   |
| Franchini S.<br>Arthritis<br>Rheum<br>2010      | retrospective                 | ASD 45 | N+CS→2M 後<br>改善なし or<br>PSL15mg≦必要のとき MTX<br>(max 25mg) | N+CS           | response(remission of sys and arti symp) | ✓  | 22trial 中 16case で response(73%)<br>CAD では DMARDS 群 (MTX/CyA)関節破壊進行 38%(v.s. CS のみでは 88%)<br>AE(-)                                 |
| Singh S.<br>Clin<br>Rheumatol.<br>2008          | retrospective                 | ASD 14 | N→<br>N+CS→<br>N+CS+MTX(or DMARDs)                      | N+CS           | improvement                              | ✓  | 14 人中 7 人 CS+MTX±HCQ で improvement<br>他の DMARDs併用  |

|  |               |        |   |      |   |   |   |
|--|---------------|--------|---|------|---|---|---|
| Pay S.<br>Clin<br>Rheumatol.<br>2006         | retrospective | ASD 95 | N→<br>N+CS→<br>N+CS+MTX or<br>HCQ                 | N+CS | response  | ✓ | CS+MTX 30/36 で<br>response  |
| Appnzeller S.<br>J Clin<br>Rheumatol<br>2005 | retrospective | ASD 18 | N±CS±MTX  | none | disease cntl  | ✓ | 7人で cntrl(反応<br>性みてない)。診断<br>基準が Cush   |
| 藤井隆夫<br>医学のあゆみ<br>2001                       | review        |        |   |      |   | ✓ | review  |
| Fautrel B.<br>J<br>Rheumatology.<br>1999     | retrospective | ASD 26 | MTX 7.5 or<br>10mg/W→2.5m<br>gづつ<br>up(max17.5mg) | CS   | clinical<br>remission(impr<br>ovement of 9<br>clinical<br>features and 8<br>data) |   | MTX 11.5±<br>36.mg/W<br>CR 18 人(69%), PR<br>5 人(19%), failure<br>3 人(11.5%)<br>AE(ALT ↑, 女性化<br>乳房、嘔気、水痘、<br>アミロイドーシス?) |
| Fujii T.<br>Ann Rheum<br>Dis.<br>1997        | retrospective | ASD 13 | MTX 5mg/W→<br>改善まで<br>up(max20mg)                 | CS   | remission   |   | 8/13(61.5%)<br>remission<br>PSL 減量<br>AE(嘔気、ALT ↑、<br>間質性肺炎)  |
| Masson C.<br>Rev Rheum<br>Engl ed.<br>1995   | retrospective | ASD 65 | N→<br>N+CS→<br>N+CS+DMARDs                        | CS   | なし  | ✓ | 13 人 MTX 使用、<br>outcome なし  |
| 藤井隆夫<br>医学のあゆみ<br>1994                       | retrospective | ASD 8  | MTX 5mg/W→<br>改善まで<br>up(max20mg)                 | CS   | improvement   | ✓ | Fujii T.<br>Ann Rheum Dis.<br>1997 の前報  |
| Aydintug AO.<br>J<br>Rheumatology.<br>1992   | retrospective | ASD 6  | MTX 7.5mg/W<br>→up(max15mg)                       | CS   | response  |   | 3 人 CR、1 人 PR、<br>反応なし 2 人<br>AE(口内炎、頭痛、<br>嘔気)<br>診断: Yamaguchi 以<br>外   |

|                        |             |              |        |      |                                     |   |                  |
|------------------------|-------------|--------------|--------|------|-------------------------------------|---|------------------|
| 名西史夫<br>九州リウマチ<br>2004 | case report | ASD<br>case1 | CS+MTX | none | βD グルカン<br>上昇、CMV ア<br>ンチゲネミア陽<br>性 | ✓ | 感染疑いで確定診<br>断ならず |
|------------------------|-------------|--------------|--------|------|-------------------------------------|---|------------------|

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |   |  |
|-------|---|--|
| 採用論文  | Fautrel B. J Rheumatol 26:373-8, 1999               | Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in 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.        |
|       | Aydintug AO. J Rheumatol. 19:431-5, 1992            | Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease   |
| 不採用論文 | Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013          | Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.                                     |
|       | Reddy Munagala VV. Int J Rheum Dis 15:e136-41, 2012 | Adult onset Still's disease: experience from a tertiary care rheumatology unit.  |
|       | Riera E. Clin Exp Rheumatol 29:331-6, 2011          | Adult onset Still's disease: review of 41 cases.   |
|       | Franchini S. Arthritis Rheum 62:2530-5, 2010        | Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease.           |
|       | Singh S. Clin Rheumatol 27:35-9, 2008               | Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.  |
|       | Pay S. Clin Rheumatol 25:639-44, 2006               | A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. |
|       | Appenzeller S. J Clin Rheumatol 11:76-80, 2005      | Adult-onset Still disease in southeast Brazil.   |
|       | 藤井隆夫. 医学のあゆみ 199:406-410, 2001                      | 【膠原病 診断・治療の進歩】 膠原病各疾患の診断と治療のポイント<br>成人 Still 病 エビデンスに基づいた診断と治療のポイント  |
|       | Masson C. Rev Rheum Engl Ed 62:748-57, 1995         | Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors.   |
|       | 藤井隆夫. 医学のあゆみ 168:698-99, 1994                       | 成人発症ステイル病におけるメトトレキサート療法  |

|                      |   |   |
|----------------------|---|---|
|                      | <p>名西史夫. 九州リウマチ<br/>24:106-15, 2004</p> | <p>血清フェリチン高値が持続し,副腎皮質ステロイド,メトトレキセート併用中にカリニ肺炎とおもわれる間質性肺炎をきたした成人スチル病の一例</p> |
| <p>その他の<br/>引用論文</p> |   |   |



|               |                      |  |  |                       |          |                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                               |  |  |  |  |
|---------------|----------------------|--|--|-----------------------|----------|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------------------|--|--|--|--|
| 症例集積<br>(13例) | MTX<br>投与<br>群単<br>一 | 前<br>MTX<br>治<br>療、<br>GC(7)、<br>Diclof<br>enac<br>6 |  | 0.8,12;<br>14,16<br>w | 調整<br>なし | 全例<br>診断<br>基準<br>満 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 寛解<br>8/13<br>、無<br>効<br>5/13 |  |  |  |  |
|---------------|----------------------|--|--|-----------------------|----------|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------------------|--|--|--|--|

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | メトトレキサートはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態           |
| 介入       | メトトレキサート併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与      |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まともは“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: 病態の改善 |        |             |             |             |           |          |        |        |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |          |         |      |    |    |
|------------------|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|--------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|----|
| 個別研究             |        | バイアスリスク*  |        |             |             |             |           |          | 上昇要因** |        |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           |       |           |          |         |      |    |    |
|                  |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | 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 |        |        |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |          |         |      |    |    |
| 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 |    |    |
| Aydintug AO.1992 | 症例集積   | -2        | -2     | -2          | 0           | -2          | -1        | -2       | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -1            | -2  | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA |    |
| Fautrel B. 1999  | 症例集積   | -2        | -2     | 0           | 0           | -2          | -1        | -2       | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2            | -2  | NA    | NA        | NA    | 26        | NA       | NA      | NA   | NA | NA |
| Fujii T. 1997    | 症例集積   | -2        | -2     | 0           | 0           | -2          | 0         | -1       | 0      | 0      | +1     | +1    | 0  | 0  | -2 | -1            | -2  | NA    | NA        | NA    | 13        | NA       | NA      | NA   | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|           |          |                         |            |               |      |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |
|-----------|----------|-------------------------|------------|---------------|------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------|
| 症例集積(6例)  | MTX投与群単一 | NSAI Ds/D MARs併用あり      | 病態マーカーなし   | every 3 mo    | 調整なし | 1例はprobable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |
| 症例集積(26例) | MTX投与群単一 | 2/26 Gold.I vIG併用       | 最終受診時でのみ評価 | 受診毎           | 調整なし | 1例はprobable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ESR, WBC平均値改善 |
| 症例集積(13例) | MTX投与群単一 | 併用: GC(7), Diclofenac 6 |            | 0,8,12,14,16w | 調整なし | 全例診断基準満     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 同上(経過図あり)     |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | メトトレキサートはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態           |
| 介入       | メトトレキサート併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与      |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム            |        | O3: 再発抑制 |        |             |             |           |          |     |        |      |        |       |    |    |    |               |     |       |       |     |       |       |       |          |         |      |    |
|------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-------|----------|---------|------|----|
| 個別研究             |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |      |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |       |     |       |       |       |          |         |      |    |
|                  |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          | まとめ |        |      |        |       |    |    |    |               |     |       |       |     |       |       | 量反応関係 | 効果減弱     | 効果の大きさ  | まとめ  | 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 |    |
| Aydintug AO.1992 | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | 0           | -2        | -1       | -2  | 0      | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | 0   | -2    | NA    | NA  | NA    | 6     | 1     | 16.7     | NA      | NA   | NA |
| Fautrel B. 1999  | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | -1       | -2  | 0      | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | 0   | -2    | NA    | NA  | NA    | 26    | 22    | 84.6     | NA      | NA   | NA |
| Fujii T. 1997    | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -1  | 0      | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | 0   | -2    | NA    | NA  | NA    | 8     | 8     | 100      | NA      | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|           |          |                   |            |               |      |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |
|-----------|----------|-------------------|------------|---------------|------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------|--|--|--|
| 症例集積(6例)  | MTX投与群単一 | NSAIDs/DIMARs併用あり | symptomの有無 | every 3 mo    | 調整なし | 1例はprobable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 再発なし<br>1/6   |  |  |  |
| 症例集積(26例) | MTX投与群単一 | 2/26 GoldIVI併用    | 再発回数評価なし   | 受診毎           | 調整なし | 1例はprobable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 再発なし<br>22/26 |  |  |  |
| 症例集積(13例) | MTX投与群単一 | 7/16はGCなし(Diclo)  | 再発の定義なし    | 0,8,12,14,16w | 調整なし | 全例診断基準満     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 有効例に再発の記載なし   |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | メトトレキサートはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態           |
| 介入       | メトトレキサート併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与      |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\*上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム            |        | O4: 副腎皮質ステロイドの減量 |        |             |             |           |          |     |        |     |     |     |    |       |    |       |     |       |               |       |           |           |          |      |    |    |
|------------------|--------|------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|-----|-----|-----|----|-------|----|-------|-----|-------|---------------|-------|-----------|-----------|----------|------|----|----|
| 個別研究             |        | バイアスリスク*         |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |     |     |     |    | 非直接性* |    |       |     |       | リスク人数(アウトカム率) |       |           |           |          |      |    |    |
|                  |        | 選択バイアス           | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          | 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     | 効果減 | 効果大 | 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 |    |    |
| Aydintug AO.1992 | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | 0           | -2        | -1       | -2  | 0      | 0   | 0   | 0   | 0  | 0     | -2 | 0     | -1  | NA    | NA            | NA    | 6         | 5         | 83.3     | NA   | NA | NA |
| Fautrel B. 1999  | 症例集積   | -2               | -2     | 0           | 0           | -2        | -1       | -2  | 0      | 0   | +1  | 0   | 0  | 0     | -2 | 0     | -2  | NA    | NA            | NA    | 26        | 11        | 42.3     | NA   | NA | NA |
| Fujii T. 1997    | 症例集積   | -2               | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -1  | 0      | 0   | 0   | 0   | 0  | 0     | -2 | 0     | -2  | NA    | NA            | NA    | 7         | 3         | 42.9     | NA   | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|            |          |                         |            |                   |      |              |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |  |  |           |  |  |
|------------|----------|-------------------------|------------|-------------------|------|--------------|--|--|--|--|------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|--|--|-----------|--|--|
| 症例集積 (6例)  | MTX投与群単一 | NSAI Ds/D MARs 併用あり     | symptomの有無 | every 3 mo        | 調整なし | 1例は probable |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 併用前後で有意差あり |  |  |           |  |  |
| 症例集積 (26例) | MTX投与群単一 | 2/26 Gold.I vIG併用       | 最終受診時でのみ評価 | 最終受診時との比較         | 調整なし | 1例は probable |  |  |  |  | GC中止 11/26、投与量著減 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |  |  | 同上        |  |  |
| 症例集積 (13例) | MTX投与群単一 | 併用: GC(7), Diclofenac 6 |            | 0.8, 12, 14, 16 w | 調整なし | 全例診断基準満      |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |  |  | GC 3/7で減量 |  |  |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | メトトレキサートはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態           |
| 介入       | メトトレキサート併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与      |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム            |        | O6: 血球減少 |        |             |             |           |          |        |       |        |        |     |    |    |               |       |     |       |           |       |           |     |          |         |      |    |
|------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|-------|--------|--------|-----|----|----|---------------|-------|-----|-------|-----------|-------|-----------|-----|----------|---------|------|----|
| 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 (%) | まとめ | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |
| Aydintug AO.1992 | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | 0           | -2        | -1       | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -2            | -1    | -2  | NA    | NA        | NA    | 6         | 0   | 0        | NA      | NA   | NA |
| Fautrel B. 1999  | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | -1       | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -2            | -1    | -2  | NA    | NA        | NA    | 26        | 0   | 0        | NA      | NA   | NA |
| Fujii T. 1997    | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -1     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -2            | 0     | -2  | NA    | NA        | NA    | 13        | 0   | 0        | NA      | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|           |          |                         |           |               |      |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------|----------|-------------------------|-----------|---------------|------|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 症例集積(6例)  | MTX投与群単一 | NSAI Ds/D MARs併用あり      | 個々の数値評価なし | every 3 mo    | 調整なし | 1例は probable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積(26例) | MTX投与群単一 | 2/26 Gold.I vIG併用       | 最終評価時のみ評価 | 受診毎           | 調整なし | 1例は probable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積(13例) | MTX投与群単一 | 併用: GC(7), Diclofenac 6 |           | 0,8,12,14,16w | 調整なし | 全例診断基準満      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| 診療ガイドライン | ASD CQ17 メトトレキサートはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態                    |
| 介入       | メトトレキサート併用                   |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与               |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム            |        | O7: 肝障害の悪化 |        |             |             |           |          |     |        |        |        |       |    |    |    |               |     |       |       |      |       |          |      |          |         |      |  |
|------------------|--------|------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-------|------|-------|----------|------|----------|---------|------|--|
| 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 |  |
| 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       |          | 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 |  |
|                  |        | 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 |     |        |        |        |       |    |    |    |               |     |       |       |      |       |          |      |          |         |      |  |
| Aydingug AO.1992 | 症例集積   | -2         | -2     | -2          | 0           | -2        | -1       | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -1            | -2  | NA    | NA    | NA   | 6     | 0        | 0    | NA       | NA      | NA   |  |
| Fautrel B. 1999  | 症例集積   | -2         | -2     | 0           | 0           | -2        | -1       | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | 0             | -2  | NA    | NA    | NA   | 26    | 1        | 3.8  | NA       | NA      | NA   |  |
| Fujii T. 1997    | 症例集積   | -2         | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | 0             | -2  | NA    | NA    | NA   | 13    | 2        | 15.4 | NA       | NA      | NA   |  |

コメント(該当するセルに記入)

|           |          |                         |        |                   |      |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  |  |  |  |
|-----------|----------|-------------------------|--------|-------------------|------|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|--|--|--|--|
| 症例集積(6例)  | MTX投与群単一 | NSAI Ds/D MARs併用あり      |        | every 3 mo        | 調整なし | 1例は probable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 記述のみ |  |  |  |  |
| 症例集積(26例) | MTX投与群単一 | 2/26 Gold.I vIG併用       | 数値記載なし | 受診毎               | 調整なし | 1例は probable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 記述のみ |  |  |  |  |
| 症例集積(13例) | MTX投与群単一 | 併用: GC(7), Diclofenac 6 |        | 0.8, 12, 14, 16 w | 調整なし | 全例診断基準満      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 記載のみ |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | メトトレキサートはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態           |
| 介入       | メトトレキサート併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与      |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\*上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム            |        | O8: 消化管障害 |        |             |             |           |          |        |       |        |        |     |    |    |               |       |     |       |           |       |           |          |         |      |    |    |    |
|------------------|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|-------|--------|--------|-----|----|----|---------------|-------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|----|----|
| 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 |    |    |    |
| Aydintug AO.1992 | 症例集積   | -2        | -2     | -2          | 0           | -2        | -1       | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0             | -2    | -1  | -2    | NA        | NA    | NA        | 6        | 3       | 50   | NA | NA | NA |
| Fautrel B. 1999  | 症例集積   | -2        | -2     | 0           | 0           | -2        | -1       | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0             | -2    | -1  | -2    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA |
| Fujii T. 1997    | 症例集積   | -2        | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -1     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0             | 0     | -2  | -2    | NA        | NA    | NA        | 13       | 2       | 15.4 | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|            |          |                         |            |               |      |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |
|------------|----------|-------------------------|------------|---------------|------|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|
| 症例集積 (6例)  | MTX投与群単一 | NSAI Ds/D MARs 併用あり     | symptomの有無 | every 3 mo    | 調整なし | 1例は probable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 記述のみ        |
| 症例集積 (26例) | MTX投与群単一 | 2/26 Gold.I vIG併用       | 最終受診時でのみ評価 | 受診毎           | 調整なし | 1例は probable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MTX中止例の記述のみ |
| 症例集積 (13例) | MTX投与群単一 | 併用: GC(7), Diclofenac 6 |            | 0,8,12,14,16w | 調整なし | 全例診断基準満      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 記述のみ        |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | メトトレキサートはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態           |
| 介入       | メトトレキサート併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与      |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム            |        | O10: 薬剤の継続的服用 (継続率) |        |             |             |           |          |     |        |        |        |     |       |    |    |       |               |       |       |     |       |       |          |          |         |      |      |  |
|------------------|--------|---------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-------|-------|-----|-------|-------|----------|----------|---------|------|------|--|
| 個別研究             |        | バイアスリスク*            |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |        |        |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |     |       |       | 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 |      |  |
| Aydintug AO.1992 | 症例集積   | -2                  | -2     | -2          | 0           | -2        | -1       | -2  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -1    | -2            | NA    | NA    | NA  | 6     | 4     | 66.7     | NA       | NA      | NA   |      |  |
| Fautrel B. 1999  | 症例集積   | -2                  | -2     | 0           | 0           | -2        | -1       | -2  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -1    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   |      |  |
| Fujii T. 1997    | 症例集積   | -2                  | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | 0     | -2            | NA    | NA    | NA  | 13    | 11    | 84.6     | NA       | NA      | NA   |      |  |

コメント(該当するセルに記入)

|           |          |                         |            |                  |      |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |  |  |
|-----------|----------|-------------------------|------------|------------------|------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------|--|--|--|
| 症例集積(6例)  | MTX投与群単一 | NSAI Ds/D MARS併用あり      | symptomの有無 | every 3 mo       | 調整なし | 1例はprobable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1年以上継続 |  |  |  |
| 症例集積(26例) | MTX投与群単一 | 2/26 Gold.I vIG併用       | 評価なし       | 受診毎              | 調整なし | 1例はprobable |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |  |  |
| 症例集積(13例) | MTX投与群単一 | 併用: GC(7), Diclofenac 6 |            | 0.8, 12, 14, 16w | 調整なし | 全例診断基準満     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 2例中止   |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | メトレキサートはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | メトレキサート併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム        | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント               |
|--------------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|------|----------|---------|------|------------|--------|--------------------|
|              |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)  |          |         |      |            |        |                    |
| 症状の改善        | 症例集積/3     | -2       | 0     | -1   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 45    | 29    | 64.4 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | GC不応例で有効           |
| 病態の改善        | 症例集積/3     | -2       | 0     | -1   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 39    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 平均値で改善(WBC、CRP、赤沈) |
| 再発抑制         | 症例集積/3     | -2       | -1    | -1   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 40    | 31    | 77.5 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 報告で異なる、対照なし        |
| 副腎皮質ステロイドの減量 | 症例集積/3     | -2       | 0     | -1   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 39    | 19    | 48.7 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | すべての報告で減量効果ありと結論   |
| 感染症の増加       | 症例集積/3     | -2       | -1    | -1   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 6      | 対照群ないため評価不能        |
| 血球減少         | 症例集積/3     | -2       | 0     | -1   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 45    | 0     | 0    | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 5      | 報告なし               |
| 肝障害の悪化       | 症例集積/3     | -2       | 0     | -1   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 45    | 3     | 6.7  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 5      | 対照群なし              |
| 消化管障害        | 症例集積/3     | -2       | 0     | -1   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 19    | 5     | 26.3 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 4      | 全ての報告で症例あり         |

|               |        |    |   |    |    |   |   |    |    |    |    |    |      |    |    |    |         |   |
|---------------|--------|----|---|----|----|---|---|----|----|----|----|----|------|----|----|----|---------|---|
| 薬剤性間質性肺炎      | 症例集積/3 | -2 | 0 | -1 | -2 | 0 | 0 | NA | NA | NA | 13 | 1  | 7.7  | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 5 |
| 薬剤の継続的服用(継続率) | 症例集積/3 | -2 | 0 | -1 | -2 | 0 | 0 | NA | NA | NA | 19 | 15 | 89.5 | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 4 |

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>          | 17   | メトトレキサートは ASD に対して有用か |
| <b>P</b>           | スチル病の発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害、マクロファージ活性化症候群。性別・年齢指定なし。                        |                       |
| <b>I</b>           | メトトレキサート併用   |                       |
| <b>C</b>           | 副腎皮質ステロイドの単独投与   |                       |
| <b>臨床的文脈</b>       | ASD の治療(非生物学的製剤)   |                       |
| <b>O1</b>          | 症状の改善  |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3 本の症例集積研究ではいずれも高度   |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2 本の症例集積研究で高度、1 個の症例集積研究で中等度であった。                                      |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3 本の症例集積研究のいずれでも低度であった。  |                       |
| <b>コメント</b>        | 3 本の報告では、いずれも MTX 併用は症状改善に有効としたが、MTX 非併用群(対照群)との比較がなされていない。            |                       |
| <b>O2</b>          | 病態の改善  |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3 本の症例集積研究ではいずれも高度   |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2 本の症例集積研究で高度、1 個の症例集積研究で中等度であった。                                      |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3 本の症例集積研究のいずれでも低度であった。  |                       |
| <b>コメント</b>        | 3 本の報告で、MTX 併用で WBC、CRP、ESR の平均値が改善したと報告したが、MTX 非併用群(対照群)との比較がなされていない。 |                       |
| <b>O3</b>          | 再発抑制   |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3 本の症例集積研究ではいずれも高度   |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2 本の症例集積研究で高度、1 個の症例集積研究で中等度であった。                                      |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 2 本の症例集積研究で低度、1 個の症例集積研究で中等度であった。                                      |                       |
| <b>コメント</b>        | 3 本の症例集積研究で、31/40 で再発がなかったが、MTX 非併用群(対照群)との比較がなされていない。                 |                       |
| <b>O4</b>          | 副腎皮質ステロイドの減量   |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3 本の症例集積研究ではいずれも高度   |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2 本の症例集積研究で高度、1 個の症例集積研究で中等度であった。                                      |                       |

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれでも低度であった。               |
| コメント            | 3本の症例集積研究のいずれも、ステロイド減量効果ありと結論していた。   |
| O5              | 感染症の増加                               |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究ではいずれも高度                    |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2本の症例集積研究で高度、1個の症例集積研究で中等度であった。      |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれでも低度であった。               |
| コメント            | 1本の症例集積研究で感染症の記述はあるが、対照群がないため評価できない  |
| O6              | 血球減少                                 |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究ではいずれも高度                    |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2本の症例集積研究で高度、1個の症例集積研究で中等度であった。      |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれでも低度であった。               |
| コメント            | 3本の症例集積研究のいずれにも報告なし。                 |
| O7              | 肝障害の悪化                               |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究ではいずれも高度                    |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2本の症例集積研究で高度、1個の症例集積研究で中等度であった。      |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれでも低度であった。               |
| コメント            | いずれの研究でも一定比率の肝障害が報告されているが、対照群がなく評価不能 |
| O8              | 消化管障害                                |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究ではいずれも高度                    |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2本の症例集積研究で高度、1個の症例集積研究で中等度であった。      |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれでも低度であった。               |
| コメント            | いずれの研究でも一定比率で報告されているが、対照群がなく評価不能     |
| O9              | 薬剤性間質性肺炎                             |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究ではいずれも高度                    |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2本の症例集積研究で高度、1個の症例集積研究で中等度であった。      |

|                 |                                    |
|-----------------|------------------------------------|
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれでも低度であった。             |
| コメント            | 1本の症例集積研究で1例の報告があり、RAと同様な注意が必要と記載。 |
| O10             | 薬剤の継続的服用(継続率)                      |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究ではいずれも高度                  |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2本の症例集積研究で高度、1個の症例集積研究で中等度であった。    |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれでも低度であった。             |
| コメント            | 継続率は良好(89%)だが、評価時の投与期間が報告によりさまざま。  |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

|   |
|---|
| <p>3本の症例集積研究[採用論文 1-3]を対象に、MTX 併用がステロイド単独投与より有用かについて、SRを実施した。</p> <p>いずれの研究も、ステロイドに不応で活動性のある症例が対象であり、MTX 併用によりその症状・病態は50～70%で寛解していた。また、いずれの報告でもステロイド減量効果が報告されたが、再発抑制については不明であった。安全性については、消化器症状、肝障害が一定の比率で、また薬剤性間質性肺炎が1例で報告され、関節リウマチ RAと同様な注意が喚起されていた[採用論文 2]。感染症の増加、肝障害の悪化については評価不能であった。いずれも対照群が設定されておらず、エビデンスレベルは低かった(D)</p> <p>以上の結果から、十分なエビデンスはないものの、MTX 併用は難治性 ASD の病態・症状改善やステロイド減量を目的に試みても良いことが示唆された。一方、その安全性については RA 同様の注意が必要であることが示唆された。</p> |
|---|

#### 【引用文献リスト】

|      |  |  |
|------|--|--|
| 採用論文 | Fautrel B. J Rheumatol 26:373-8, 1999 [1]    | Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.                     |
|      | Fujii T. Ann Rheum Dis 56:144-8, 1997 [2]    | Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases. |
|      | Aydintug AO. J Rheumatol. 19:431-5, 1992 [3] | Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease   |

## ASD CQ18

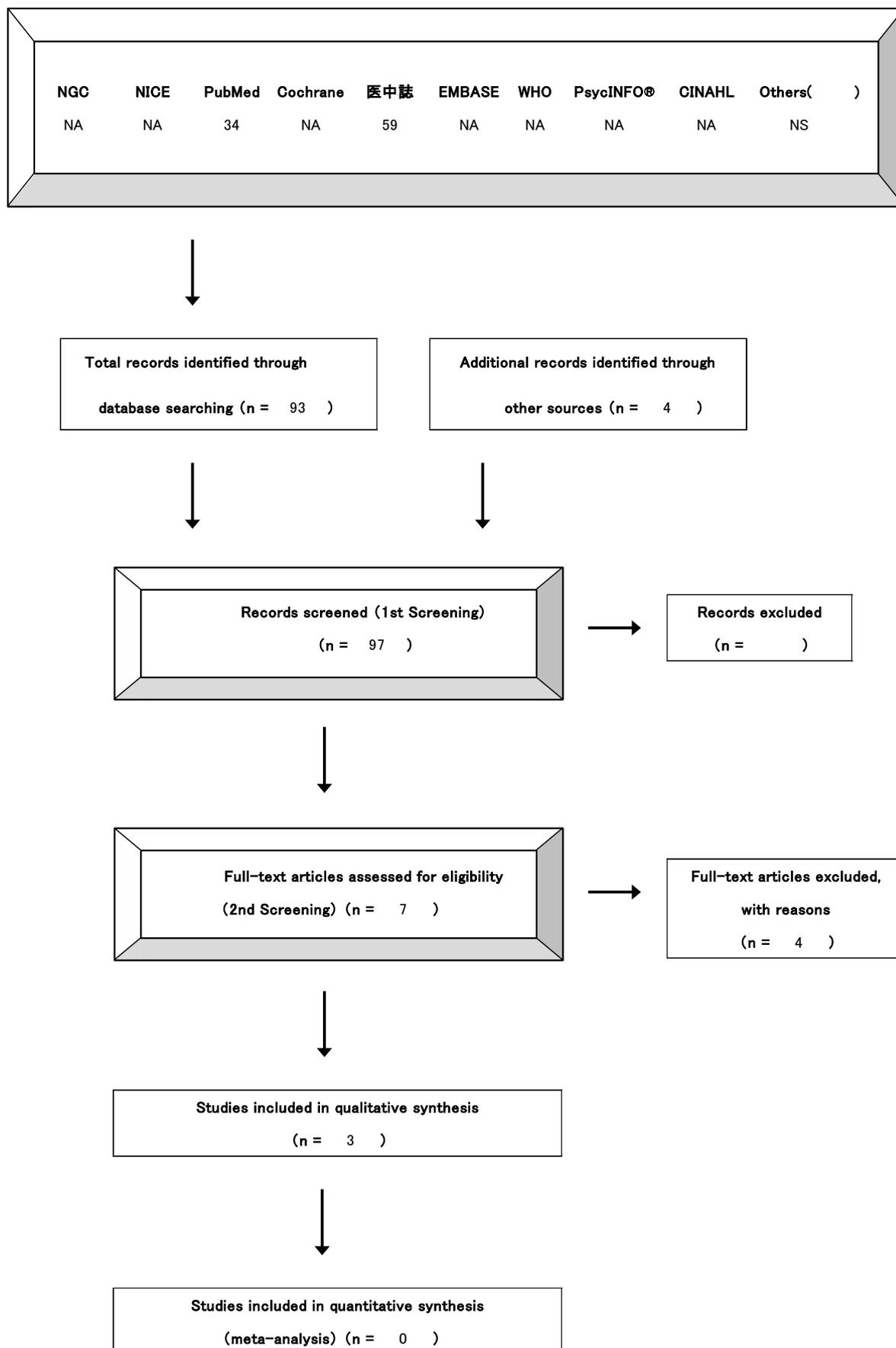
|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| タイトル   | ASD                                |
| CQ     | CQ18 シクロスポリンは ASD に対して有用か          |
| データベース | PubMed                             |
| 日付     | 2015/8/11                          |
| 検索者    | 天井(日本医学図書館協会)/武井(鹿児島大学)/岡本(大阪医科大学) |

| #  | 検索式   | 文献数     |
|----|---|---------|
| #1 | Search ""Still's Disease, Adult-Onset""[MH]   | 1003    |
| #2 | Search ""Cyclosporine""[MH] OR ""Cyclosporine""[TIAB]   | 40887   |
| #3 | Search ""2000/01/01""[DP] : ""2015/05/31""[DP] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH] | 6396129 |
| #4 | Search #1 AND #2 AND #3   | 34      |

|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| タイトル   | ASD                                |
| CQ     | CQ18 シクロスポリンは ASD に対して有用か          |
| データベース | 医中誌                                |
| 日付     | 2015/7/29                          |
| 検索者    | 天井(日本医学図書館協会)/武井(鹿児島大学)/岡本(大阪医科大学) |

| #  | 検索式   | 文献数   |
|----|---|-------|
| #1 | (Still 病-成人/TH or 成人ステル病/AL)                  | 1704  |
| #2 | (Ciclosporin/TH or シクロスポリン/AL or サイクロスポリン/AL) | 16312 |
| #3 | #1 and #2                                     | 120   |
| #4 | (#3) and (PT=会議録除く CK=ヒト)                     | 63    |
| #5 | (#4) and (DT=2000/01/01:2015/05/31)           | 59    |

【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   |
|---|---------------|---------------------|--|------|---|----|--|
| 林高広<br>日本腎臓病薬物療法学会誌                     | case report   | ASD 1 case          | PSL18mg +CyA140mg+IVCY C800mg/回*4回                                       | なし   | $\beta$ D グルカン陽性、アスペルギルス抗原陽性<br>AMPH-B 併用で腎障害 | ✓  | CyA+AMPH-B 併用により腎毒性増強した可能性あり<br>CyA 単独の反応ではない  |
| Franchini S.<br>Arthritis Rheum<br>2010 | retrospective | ASD 45              | N+CS→2M 後改善なし or PSL15mg ≤必要のとき DMARD(CyA 含む)                            | CS   | response                                      |    | 12trial で 9case (75%) response<br>CAD では DMARDS 群 (MTX/CyA) 関節破壊進行 38% (v.s. CS のみでは 88%)<br>AE(-) |
| Hot A.<br>Medicine(Baltimore)<br>2010   | retrospective | ASD+HPS 8           | CS+IVIG +DMARDs (MTX/CyA/CPA)  | none | response                                      | ✓  | CyA 使用は 1 人のみ、outcome 評価なし   |
| Kobak S.<br>Clin Rheumatol<br>2010      | case report   | ASD 1case           | PSL18mg +CyA3mg/kg+NSAIDs  | none | tumor swelling                                | ✓  | generalized fibrosis (CyA 中止後改善)<br>outcome に評価項目なし  |
| Mitamura M.<br>Mod Rheumatol<br>2009    | retrospective | ASD 34(うち CyA 使用 7) | CS 無効・依存に DMARDs (MTX/CyA/CPA/MZB)<br>CyA 125-200mg/d(rough 34-168ng/ml) | CS   | remission                                     |    | 6/7(86%) remission<br>6/7(86%)で再発抑制<br>AE(ALT 上昇、ノカルジア)  |

|                                     |               |               |   |      |  |   |  |
|-------------------------------------|---------------|---------------|---|------|--|---|--|
| Tada Y.<br>Am J med Sci.<br>2008    | case report   | ASD 2<br>case | ①<br>PSL+IVCY<br>C 無効→<br>CyA(trough<br>h 100-<br>150ng/ml)<br>②PSL で<br>BS 高値<br>→<br>CyA100m<br>g/d | none | fever, high<br>CRP,<br>abnormal<br>lesion on<br>chest(①②),<br>brain(①) |   | ノカルジア 2 人  |
| Singh S.<br>Clin Rheumatol.<br>2008 | retrospective | ASD 14        | N+CS→<br>MTX or<br>DMARD(C<br>yA 含む)  | CS   | remission  | ✓ | NSAIDS 無効の 2<br>人でcyA<br>response、CS+<br>MTX+HCQ 無効<br>3 人で CyA<br>response<br>case report |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|              |   |  |
|--------------|---|--|
| 採用論文         | Franchini S. Arthritis Rheum<br>62:2530-5, 2010 | Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease.                                       |
|              | Mitamura M. Mod Rheumatol<br>19:57-63, 1997     | Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease.   |
|              | Tada Y Am J Med Sci 336:77-<br>80, 1992         | Nocardiosis in adult-onset Still's disease and vasculitis syndrome.  |
| 不採用論文        | 林高広. 日本腎臓病薬物療法<br>学会誌 2:17-21, 2013             | シクロスポリン投与中の成人 Still 病患者に対してリポソーマル<br>アムホテリシン B 併用により腎機能障害をきたした 1 症例  |
|              | Hot A. Medicine(Baltimore)<br>89:37-46, 2010    | Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still<br>disease: clinical features and long-term outcome: a case-<br>control study of 8 patients. |
|              | Kobak S. Clin Rheumatol<br>29:205-8, 2010       | Cyclosporine A-induced neck fibrosis in a patient with adult-<br>onset Still's disease.  |
|              | Singh S. Clin Rheumatol. 27:35-<br>9, 2008      | Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.  |
| その他の<br>引用論文 |   |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | シクロスポリン併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム             |        | O1:症状の改善 |        |             |             |           |          |        |       |        |        |     |    |    |               |       |     |       |           |       |           |          |         |      |    |    |
|-------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|-------|--------|--------|-----|----|----|---------------|-------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|----|
| 個別研究              |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |          | 上昇要因** |       |        | 非直接性*  |     |    |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |           |       |           |          |         |      |    |    |
|                   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          |        |       |        |        |     |    |    |               |       |     |       |           |       |           |          |         |      |    |    |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 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 |    |    |
| Franchini S. 2010 | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -2            | -1    | -2  | NA    | NA        | NA    | 12        | 9        | 75      | NA   | NA | NA |
| Mitamura M. 2009  | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -2            | 0     | -2  | NA    | NA        | NA    | 7         | 6        | 85.7    | NA   | NA | NA |
| Tada Y. 2008      | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -2            | -2    | -2  | NA    | NA        | NA    | 2         | 2        | 100     | NA   | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|                  |                                |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                           |  |  |  |  |  |                    |           |  |  |
|------------------|--------------------------------|--|--|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------|--|--|--|--|--|--------------------|-----------|--|--|
| 症例(12例)          | CsA単独<br>7.+MT<br>X4.+A<br>ZA1 |  |  | 1pont<br>評価 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                           |  |  |  |  |  |                    |           |  |  |
| 症例(7例)           | CS+CsAのみ                       |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Ferrutin7/<br>7wbc<br>6/7 |  |  |  |  |  | 1/7im<br>provement | Remission |  |  |
| Nocardiosisの2例報告 | CS+CsAのみ                       |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                           |  |  |  |  |  | 2例とも解熱             |           |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | シクロスポリン併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\*上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム             |        | O2:病態の改善 |        |             |             |           |          |        |       |        |        |     |    |    |    |               |     |       |       |     |       |       |      |          |         |      |    |
|-------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|-------|--------|--------|-----|----|----|----|---------------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|------|----------|---------|------|----|
| 個別研究              |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |          | 上昇要因** |       |        | 非直接性*  |     |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |       |     |       |       |      |          |         |      |    |
|                   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          |        |       |        |        |     |    |    |    |               |     |       |       |     |       |       |      |          |         |      |    |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ    | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群分子 | 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 |    |
| Franchini S. 2010 | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -2 | -2            | -2  | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | NA |
| Mitamura M. 2009  | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -2 | 0             | -2  | NA    | NA    | NA  | 7     | 6     | 85.7 | NA       | NA      | NA   |    |
| Tada Y. 2008      | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2     | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -2 | -2            | -2  | NA    | NA    | NA  | 2     | 2     | 100  | NA       | NA      | NA   |    |

コメント(該当するセルに記入)

|                      |                                    |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                           |  |  |  |  |  |  |                    |           |  |  |
|----------------------|------------------------------------|--|--|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------|--|--|--|--|--|--|--------------------|-----------|--|--|
| 症例(12例)              | CsA<br>単独<br>7.+MT<br>X4.+A<br>ZA1 |  |  | 1pont<br>評価 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                           |  |  |  |  |  |  |                    |           |  |  |
| 症例(7例)               | CS+C<br>sAのみ                       |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Ferrutin7/<br>7wbc<br>6/7 |  |  |  |  |  |  | 1/7im<br>provement | Remission |  |  |
| Nocardiosis<br>の2例報告 | CS+C<br>sAのみ                       |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                           |  |  |  |  |  |  |                    |           |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | シクロスポリン併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム             |        | O3:再発抑制  |        |             |             |           |          |     |        |      |        |     |       |    |    |       |               |       |       |     |       |       |      |          |         |      |    |
|-------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|--------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-------|-------|-----|-------|-------|------|----------|---------|------|----|
| 個別研究              |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |      |        |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |     |       |       |      |          |         |      |    |
|                   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          | 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 | 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 |    |
| Franchini S. 2010 | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | NA |
| Mitamura M. 2009  | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | 0     | -2            | NA    | NA    | NA  | 7     | 6     | 85.7 | NA       | NA      | NA   |    |
| Tada Y. 2008      | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   |    |

コメント(該当するセルに記入)

|                      |                                    |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |
|----------------------|------------------------------------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|
| 症例(12例)              | CsA<br>単独<br>7,+MT<br>X4,+A<br>ZA1 | 1pont<br>評価 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価なし |
| 症例(7例)               | CS+C<br>sAのみ                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |
| Nocardiosis<br>の2例報告 | CS+C<br>sAのみ                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | シクロスポリン併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム             |        | O4:病副腎皮質ステロイドの減量 |        |             |             |           |          |      |        |      |        |     |       |       |          |       |               |       |          |       |          |          |          |         |      |    |
|-------------------|--------|------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|------|--------|------|--------|-----|-------|-------|----------|-------|---------------|-------|----------|-------|----------|----------|----------|---------|------|----|
| 個別研究              |        | バイアスリスク*         |        |             |             |           |          |      | 上昇要因** |      |        |     | 非直接性* |       |          |       | リスク人数(アウトカム率) |       |          |       |          |          | 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   | 介入     | 対照  | アウトカム | 対照群分子 | 対照群分子(%) | 介入群分子 | 介入群分子(%)      |       |          |       |          |          |          |         |      |    |
| 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    |      |    |
| Franchini S. 2010 | 症例集積   | -2               | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2   | 0      | 0    | 0      | 0   | 0     | 0     | -2       | -2    | -2            | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA       | NA      | NA   |    |
| Mitamura M. 2009  | 症例集積   | -2               | -1     | -1          | 0           | -2        | 0        | -2   | 0      | 0    | 0      | 0   | -1    | 0     | 0        | 0     | -1            | NA    | NA       | NA    | 7        | NA       | NA       | NA      | NA   |    |
| Tada Y. 2008      | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2   | 0      | 0    | 0      | 0   | 0     | 0     | -2       | -2    | -2            | NA    | NA       | NA    | 2        | 2        | 100      | NA      | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|                      |                                    |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |          |  |  |  |
|----------------------|------------------------------------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------|----------|--|--|--|
| 症例(12例)              | CsA<br>単独<br>7,+MT<br>X4,+A<br>ZA1 | 1pont<br>評価 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |          |  |  |  |
| 症例(7例)               | CS+C<br>sAのみ                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価<br>なし | 評価<br>なし |  |  |  |
| Nocardiosis<br>の2例報告 | CS+C<br>sAのみ                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |          |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | シクロスポリン併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム             |        | O5:感染症の増加 |        |             |             |           |          |      |        |     |     |     |       |       |          |       |               |     |     |     |     |     |          |         |      |     |     |    |
|-------------------|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|------|--------|-----|-----|-----|-------|-------|----------|-------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|----------|---------|------|-----|-----|----|
| 個別研究              |        | バイアスリスク*  |        |             |             |           |          |      | 上昇要因** |     |     |     | 非直接性* |       |          |       | リスク人数(アウトカム率) |     |     |     |     |     | 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  | 介入  | 対照  | アウトカム | 対照群分子 | 対照群分子(%) | 介入群分子 | 介入群分子(%)      |     |     |     |     |     |          |         |      |     |     |    |
| 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  | まとめ    | まとめ | まとめ | まとめ | まとめ   | まとめ   | まとめ      | まとめ   | まとめ           | まとめ | まとめ | まとめ | まとめ | まとめ | まとめ      | まとめ     | まとめ  | まとめ | まとめ |    |
| Franchini S. 2010 | 症例集積   | -2        | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2   | 0      | 0   | 0   | 0   | 0     | 0     | 0        | -2    | -2            | -2  | NA  | NA  | NA  | NA  | NA       | NA      | NA   | NA  | NA  | NA |
| Mitamura M. 2009  | 症例集積   | -2        | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2   | 0      | 0   | 0   | 0   | 0     | 0     | 0        | -2    | 0             | -2  | NA  | NA  | NA  | 7   | 2        | 28.6    | NA   | NA  | NA  |    |
| Tada Y. 2008      | 症例集積   | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2   | 0      | 0   | 0   | 0   | 0     | 0     | 0        | -2    | -2            | -2  | NA  | NA  | NA  | NA  | NA       | NA      | NA   | NA  | NA  |    |

コメント(該当するセルに記入)

|                      |                                    |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |
|----------------------|------------------------------------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|
| 症例(12例)              | CsA<br>単独<br>7,+MT<br>X4,+A<br>ZA1 | 1pont<br>評価 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |
| 症例(7例)               | CS+C<br>sAのみ                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 対照なし |
| Nocardiosis<br>の2例報告 | CS+C<br>sAのみ                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | シクロスポリン併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因

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

| アウトカム             |        | O6:腎障害の悪化 |        |             |             |           |          |     |        |      |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |          |         |      |      |      |        |
|-------------------|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|------|------|--------|
| 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) |     |       |           |       |           | 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 |        |      |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |          |         |      | 量反関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ |
| 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 |      |      |        |
| Franchini S. 2010 | 症例集積   | -2        | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | -2  | -2    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA   | NA   | NA     |
| Mitamura M. 2009  | 症例集積   | -2        | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | -2  | -2    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA   | NA   | NA     |
| Tada Y. 2008      | 症例集積   | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | -2  | -2    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA   | NA   | NA     |

コメント(該当するセルに記入)

|                  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |
|------------------|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------|
| 症例(12例)          | CsA<br>単独<br>7,+MT<br>X4,+A<br>ZA1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |
| 症例(7例)           | CS+CsAのみ                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価項目外 |
| Nocardiosisの2例報告 | CS+CsAのみ                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |       |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | シクロスポリン併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム             |        | O7:消化管障害 |        |             |             |           |          |      |        |      |        |     |       |       |           |       |               |       |           |       |           |          |         |      |    |
|-------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|------|--------|------|--------|-----|-------|-------|-----------|-------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|
| 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   | 介入     | 対照  | アウトカム | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%)     |       |           |       |           |          |         |      |    |
| 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 |    |
| Franchini S. 2010 | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2   | 0      | 0    | 0      | 0   | 0     | 0     | -2        | -2    | -2            | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA |
| Mitamura M. 2009  | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2   | 0      | 0    | 0      | 0   | 0     | 0     | -2        | 0     | -2            | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA |
| Tada Y. 2008      | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2   | 0      | 0    | 0      | 0   | 0     | 0     | -2        | -2    | -2            | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|                     |                                    |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |
|---------------------|------------------------------------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|
| 症例(12例)             | CsA<br>単独<br>7,+MT<br>X4,+A<br>ZA1 | 1pont<br>評価 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |
| 症例(7例)              | CS+C<br>sAのみ                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 記載なし |
| Nocardiosis<br>の2報告 | CS+C<br>sAのみ                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | シクロスポリン併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム             |        | O8:薬剤アレルギー |        |             |             |           |          |     |        |        |        |       |    |    |    |       |               |       |           |       |           |          |         |         |    |      |
|-------------------|--------|------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|---------|----|------|
| 個別研究              |        | バイアスリスク*   |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |        |        | 非直接性* |    |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |           |       |           | 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    |    |      |
| Franchini S. 2010 | 症例集積   | -2         | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA      | NA |      |
| Mitamura M. 2009  | 症例集積   | -2         | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA      | NA |      |
| Tada Y. 2008      | 症例集積   | -2         | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA      | NA |      |

コメント(該当するセルに記入)

|                      |                                    |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |
|----------------------|------------------------------------|--|--|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|
| 症例(12例)              | CsA<br>単独<br>7,+MT<br>X4,+A<br>ZA1 |  |  | 1pont<br>評価 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |
| 症例(7例)               | CS+C<br>sAのみ                       |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 記載なし |
| Nocardiosis<br>の2例報告 | CS+C<br>sAのみ                       |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |

【4-6 評価シート 観察研究】

|                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| <b>診療ガイドライン</b> | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| <b>対象</b>       | ASDの症状、病態          |
| <b>介入</b>       | シクロスポリン併用          |
| <b>対照</b>       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まともは“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             |        | O9:薬剤の継続的服用(継続率) |        |             |             |           |          |     |        |      |        |     |    |       |    |       |     |       |               |     |       |       |     |          |         |      |      |
|-------------------|--------|------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|--------|-----|----|-------|----|-------|-----|-------|---------------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|------|
| 個別研究              |        | バイアスリスク*         |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |      |        |     |    | 非直接性* |    |       |     |       | リスク人数(アウトカム率) |     |       |       |     |          |         |      |      |
|                   |        | 選択バイアス           | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          | まとも |        |      |        |     |    |       |    |       |     |       |               |     |       |       |     |          |         | 量反関係 | 効果減弱 |
| 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 | 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 |      |
| Franchini S. 2010 | 症例集積   | -2               | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0      | 0   | 0  | 0     | -2 | -2    | -2  | NA    | NA            | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | NA   |
| Mitamura M. 2009  | 症例集積   | -2               | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0      | 0   | 0  | 0     | -2 | -2    | -2  | NA    | NA            | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | NA   |
| Tada Y. 2008      | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0      | 0   | 0  | 0     | -2 | -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)

|                      |                                    |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |
|----------------------|------------------------------------|--|--|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|
| 症例(12例)              | CsA<br>単独<br>7,+MT<br>X4,+A<br>ZA1 |  |  | 1pont<br>評価 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | アウトカム評価なし |
| 症例(7例)               | CS+C<br>sAのみ                       |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | アウトカム評価なし |
| Nocardiosis<br>の2例報告 | CS+C<br>sAのみ                       |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | アウトカム評価なし |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | シクロスポリンはASDに対して有用か |
| 対象       | ASDの症状、病態          |
| 介入       | シクロスポリン併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイドの単独投与     |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

| アウトカム         | 研究デザイン/研究数 | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |   | 上昇要因(観察研究)* | 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) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |         |
|---------------|------------|---------------|-------|------|-------|----------------|---|-------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|------------|--------|------|---------|
|               |            | 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)* |   |             |       |           |       |           |          |         |      |            |        |      |         |
| 症状の改善         | 症例集積/3     | -2            | 0     | -1   | -2    | 0              | 0 | NA          | NA    | NA        | 21    | 17        | 81       | NA      | NA   | NA         | NA     | 6    |         |
| 病態の改善         | 症例集積       | -2            | 0     | -2   | -2    | 0              | 0 | NA          | NA    | NA        | 9     | 8         | 89       | NA      | NA   | NA         | NA     | 6    | 検査値評価なし |
| 再発抑制          | 症例集積       | -2            | -2    | -2   | -2    | 0              | 0 | NA          | NA    | NA        | 7     | 6         | 86       | NA      | NA   | NA         | NA     | 5    | 1報告のみ   |
| ステロイドの減量      | 症例集積       | -2            | -2    | -2   | -2    | 0              | 0 | NA          | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA         | NA     | 5    | 評価なし    |
| 感染症の増加        | 症例集積       | -2            | -2    | -2   | -2    | 0              | 0 | NA          | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA         | NA     | 4    | 評価なし    |
| 腎障害の悪化        | 症例集積       | -2            | -2    | -2   | -2    | 0              | 0 | NA          | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA         | NA     | 4    | 評価なし    |
| 消化管障害         | 症例集積       | -2            | -2    | -2   | -2    | 0              | 0 | NA          | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA         | NA     | 4    | 評価なし    |
| 薬剤アレルギー       | 症例集積       | -2            | -2    | -2   | -2    | 0              | 0 | NA          | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA         | NA     | 4    | 評価なし    |
| 薬剤の継続的服用(継続率) | 症例集積       | -2            | -2    | -2   | -2    | 0              | 0 | NA          | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA         | NA     | 4    | 評価なし    |

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】

|                    |   |                      |
|--------------------|---|----------------------|
| <b>CQ</b>          | 18  | シクロスポリンは ASD に対して有用か |
| <b>P</b>           | ステル病の発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害、マクロファージ活性化症候群。性別・年齢指定なし。 |                      |
| <b>I</b>           | シクロスポリン併用                                       |                      |
| <b>C</b>           | 副腎皮質ステロイドの単独投与                                  |                      |
| <b>臨床的文脈</b>       |   | ASD の治療(非生物学的製剤)     |
| <b>O1</b>          | 症状の改善   |                      |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 低度であり、同様な成績が報告されていた。                            |                      |
| <b>コメント</b>        | 対照群がないが、3本の報告で 81～89%が症状寛解。                     |                      |
| <b>O2</b>          | 病態の改善   |                      |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>コメント</b>        | 3本の症例集積研究のいずれも評価なし。                             |                      |
| <b>O3</b>          | 再発抑制  |                      |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>コメント</b>        | 3本の症例集積研究のいずれも評価なし。                             |                      |
| <b>O4</b>          | ステロイドの減量  |                      |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |
| <b>コメント</b>        | 3本の症例集積研究のいずれも評価なし。                             |                      |
| <b>O5</b>          | 感染症の増加  |                      |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3本の症例集積研究のいずれも高度                                |                      |

|                 |                     |
|-----------------|---------------------|
| バイアスリスクの<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| コメント            | 3本の症例集積研究のいずれも評価なし。 |
| <b>06</b>       | 腎障害の悪化              |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| コメント            | 3本の症例集積研究のいずれも評価なし。 |
| <b>07</b>       | 消化管障害               |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| コメント            | 3本の症例集積研究のいずれも評価なし。 |
| <b>08</b>       | 薬剤アレルギー             |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| コメント            | 3本の症例集積研究のいずれも評価なし。 |
| <b>09</b>       | 薬剤の継続的服用(継続率)       |
| 非直接性のまとめ        | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 3本の症例集積研究のいずれも高度    |
| コメント            | 3本の症例集積研究のいずれも評価なし。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

症例集積研究3本[採用論文 1-3]を対象に、SRを行った。

いずれの研究でも、高用量ステロイドに不応な ASD 症例の 81～89%に症状の改善が認められた[採用論文 1-3]。しかしこれを裏付ける病態や、関連する再発抑止やステロイド減量に対する評価はなされていなかった。安全性については、腎障害、消化管障害の記載はなく、その継続率についての検討はなかった。また、いずれもステロイド単独群と比較しておらず、エビデンスレベルは低かった(D)。

以上から、エビデンスは低いものの、シクロスポリンの併用は、治療抵抗性 ASD の症状改善を改善させる可能性があるが、その安全性に関しては不明である。

#### 【引用文献リスト】

|      |  |  |
|------|--|--|
| 採用論文 | Franchini S. Arthritis Rheum 62:2530-5, 2010 [1] | Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. |
|      | Mitamura M. Mod Rheumatol 19:57-63, 1997 [2]     | Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease.                       |
|      | Tada Y Am J Med Sci 336:77-80, 1992 [3]          | Nocardiosis in adult-onset Still's disease and vasculitis syndrome.  |

## ASD CQ19

| 【SR-1 データベース検索結果】                             |   |        |
|---|---|--------|
| タイトル：   |   |        |
| CQ：ステロイド抵抗性 ASD に対して、メトトレキサートとシクロスポリンのどちらが有用か |   |        |
| データベース：医中誌                                    |   |        |
| 日付：2021/1/7                                   |   |        |
| 検索者：河野正憲/木原まり                                 |   |        |
| #   | 検索式   | 文献数    |
| 1   | Still 病-成人/TH or aosd/AL or 成人スティル病/AL or 成人発症スティル病/AL or 成人発症スチル病/AL or 成人スチル病/AL or 成人 Still 病/AL or 成人発症 Still 病/AL or "adult onset Still disease"/AL or "adult onset Still's disease"/AL or "adult-onset Still disease"/AL or "adult still disease"/AL or "adult still's disease"/AL or "ASD"/AL  | 7562   |
| 2   | 副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL or glucocorticoid/AL or グルココルチコイド/AL or betamethasone/AL or ベタメタゾン/AL or Dexamethasone/AL or デキサメタゾン/AL or Prednisolone/AL or プレドニゾロン/AL or Prednisone/AL or プレドニゾン/AL or hydrocortisone/AL or ヒドロコルチゾン/AL or corticosteroid/AL or コルチコステロイド/AL or hydroxycorticosteroid/AL or ヒドロキシコルチコステロイド/AL or methylprednisolone/AL or メチルプレドニゾロン/AL or steroid/AL or ステロイド/AL | 263009 |
| 3   | Methotrexate/TH or methotrexate/AL or メトトレキサート/AL or メトトレキセート/AL or メソトレキサート/AL or メソトレキセート/AL  | 22205  |
| 4   | Ciclosporin/TH or cyclosporin/AL or cyclosporine/AL or シクロスポリン/AL or サイクロスポリン/AL  | 19767  |
| 5   | #1 and #2 and (#3 or #4)  | 261    |
| 6   | (#5) and (PT=症例報告・事例除く and (CK=ヒト) and (CK=成人(19~44), 中年(45~64), 高齢者(65~))) and PDAT=2000/1/1://)   | 14     |
|   |   |        |
|   |   |        |

| 【SR-1 データベース検索結果】                             |  |  |
|---|--|--|
| タイトル：   |  |  |
| CQ：ステロイド抵抗性 ASD に対して、メトトレキサートとシクロスポリンのどちらが有用か |  |  |
| データベース：PubMed                                 |  |  |
| 日付：2021/1/7                                   |  |  |
| 検索者：河野正憲/木原まり                                 |  |  |

| # | 検索式  | 文献数      |
|---|--|----------|
| 1 | "adult onset still's disease*"[Title/Abstract] OR "adult still's disease*"[Title/Abstract] OR "adult onset still disease*"[Title/Abstract] OR "adult still disease*"[Title/Abstract] OR "adult still's disease*"[Title/Abstract] OR "adult-onset still disease*"[Title/Abstract] OR "AOSD"[Title/Abstract] OR "ASD"[Title/Abstract]  | 27160    |
| 2 | "still's disease, adult onset"[MH]   | 1386     |
| 3 | "Prednisone*"[Title/Abstract] OR "prednisolone*"[Title/Abstract] OR "glucocorticoid*"[Title/Abstract] OR "hydroxycorticosteroid*"[Title/Abstract] OR "methylprednisolone*"[Title/Abstract] OR "corticosteroid*"[Title/Abstract] OR "steroid*"[Title/Abstract] OR "hydrocortisone*"[Title/Abstract] OR "betamethasone*"[Title/Abstract] OR "dexamethasone*"[Title/Abstract] | 483469   |
| 4 | Adrenal Cortex Hormones[MH] OR Prednisolone[MH] OR Prednisone[MH] OR Hydrocortisone[MH] OR Betamethasone[MH] OR Dexamethasone[MH]  | 391064   |
| 5 | cyclosporin*[Title/Abstract] OR Cyclosporine[MH]   | 58628    |
| 6 | methotrexate*[Title/Abstract] OR Methotrexate[MH]  | 55294    |
| 7 | ("2000/1/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])  | 18470984 |
| 8 | (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND #7  | 190      |
|   |  |          |
|   |  |          |

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：

CQ：ステロイド抵抗性 ASD に対して、メトトレキサートとシクロスポリンのどちらが有用か

データベース：PubMed

日付：2021/1/7

検索者：河野正憲/木原まり

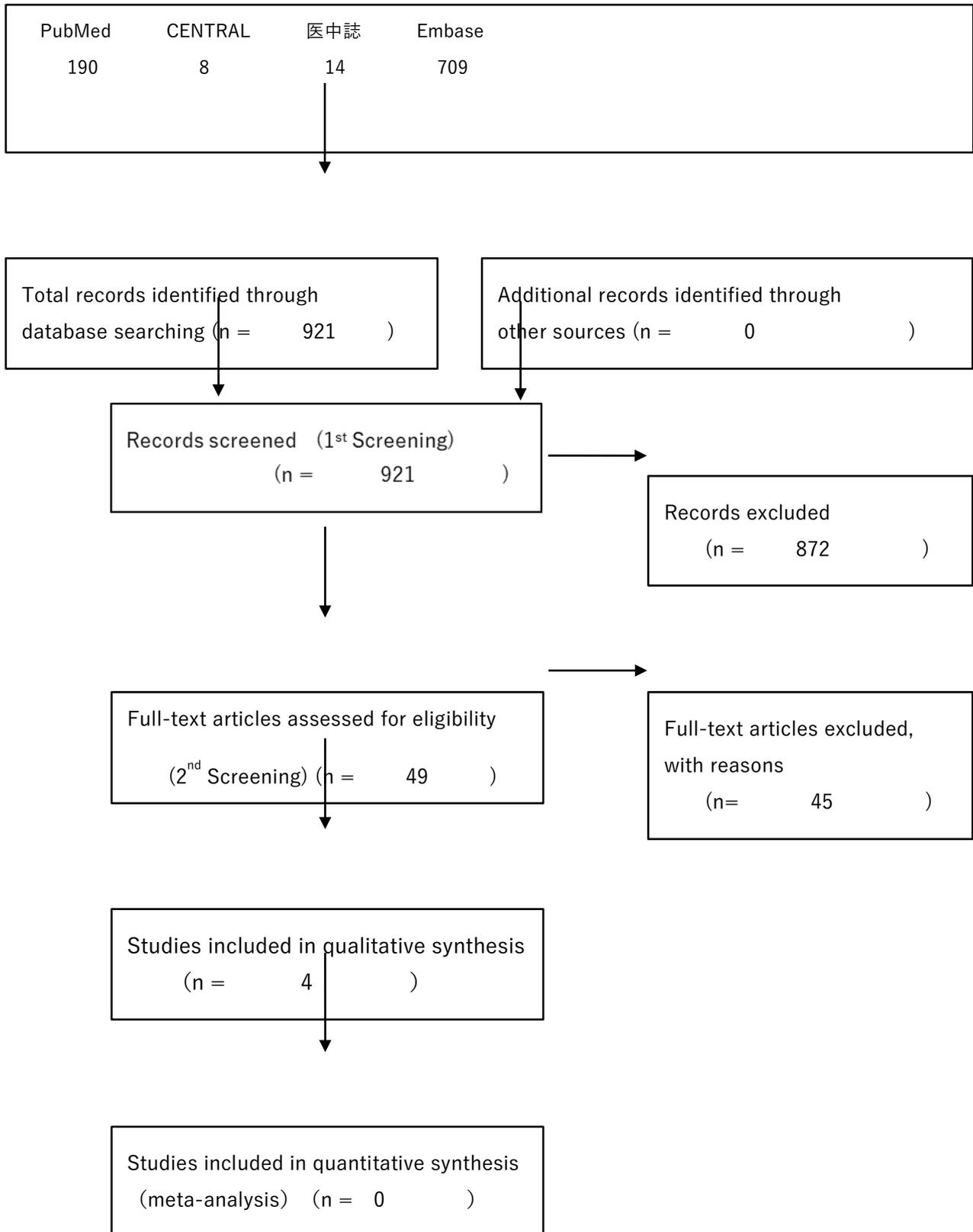
| # | 検索式  | 文献数   |
|---|--|-------|
| 1 | ("AOSD" OR "ASD"):ti,ab,kw OR ("adult onset Still disease*"):ti,ab,kw OR ("adult onset Still's disease*"):ti,ab,kw OR ("adult-onset Still disease*"):ti,ab,kw OR ("adult still disease*" OR "adult still's disease*"):ti,ab,kw | 2172  |
| 2 | MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult-Onset] explode all trees  | 8     |
| 3 | (prednisone or prednisolone or glucocorticoid* or hydroxycorticosteroid* or methylprednisolone* or corticosteroid* or steroid* or hydrocortisone* or betamethasone* or dexamethasone*):ti,ab,kw                                | 81137 |

|    |   |       |
|----|---|-------|
| 4  | MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees  | 14453 |
| 5  | MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees   | 4913  |
| 6  | MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees   | 4001  |
| 7  | MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees   | 6013  |
| 8  | MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees  | 1458  |
| 9  | MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees  | 4602  |
| 10 | MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees   | 3173  |
| 11 | (cyclosporin*):ti,ab,kw   | 7205  |
| 12 | (methotrexate*):ti,ab,kw  | 11506 |
| 13 | MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees   | 4167  |
| 14 | (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND ((#10 OR #11) OR (#12 OR #13)) with Publication Year from 2000 to present, with Cochrane Library publication date from Jan 2000 to present, in Trials | 8     |
|    |   |       |
|    |   |       |

| <b>【SR-1 データベース検索結果】</b>                      |  |         |
|---|--|---------|
| タイトル:   |  |         |
| CQ:ステロイド抵抗性 ASD に対して、メトトレキサートとシクロスポリンのどちらが有用か |  |         |
| データベース:PubMed                                 |  |         |
| 日付:2021/1/13                                  |  |         |
| 検索者:河野正憲/木原まり                                 |  |         |
| #   | 検索式  | 文献数     |
| 1   | adult onset still* disease*:ti,ab,kw OR 'adult still* disease*:ti,ab,kw OR 'adult-onset still* disease*:ti,ab,kw OR aosd:ti,ab,kw OR asd:ti,ab,kw OR 'adult onset still disease'/exp OR 'adult onset still disease' OR 'adult-onset still`s disease':ti,ab,kw OR 'still`s disease, adult-onset':ti,ab,kw   | 39100   |
| 2   | glucocorticoid'/exp OR 'glucocorticoid' OR 'betamethasone'/exp OR 'betamethasone' OR 'corticosteroid'/exp OR 'corticosteroid' OR 'dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone' OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisolone' OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone' OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone' OR 'hydroxycorticosteroid'/exp OR 'hydroxycorticosteroid' OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone' OR '(predniso* or glucocorticoid* or corticosteroid* or steroid* or hydroxycorticosteroid* or methylprednisolone* or hydrocortisone* or betamethasone* or dexamethasone*):ti,ab,kw | 1073442 |
| 3   | cyclosporine'/exp OR cyclosporin*:ti,ab,kw   | 161092  |

|   |   |        |
|---|---|--------|
| 4 | methotrexate'/exp OR methotrexate*:ti,ab,kw | 189499 |
| 5 | #3 OR #4                                    | 319871 |
| 6 | #1 AND #2 AND #5                            | 737    |
| 7 | #6 AND [2000-2021]/py                       | 709    |
|   |   |        |
|   |   |        |

【SR-2 文献検索フローチャート】



| 【SR-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                             |
| Adult onset Still's disease: review of 41 cases. Clin Exp Rheumatol. 2011. 29(2):331-6.   | Observational, retrospective | 41 patients |   |   |   |    | CyA was used in only one patient |
| Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum. 2010. 62(8):2530-5. | Observational, retrospective | 45 patients |   |   |   |    | Efficacy of MTX, 73%; CyA, 75%   |
| Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. Clin Exp Rheumatol. 2013. 31(1):47-52.                         | Observational, retrospective | 44 patients |   |   |   |    | Efficacy of MTX, 63.6%; CyA, 50% |
| Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. Mod Rheumatol. 2009. 19(1):57-63.                          | Observational, retrospective | 34 patients |   |   |   |    | MTX dose <= 8mg/week             |
|   |                              |             |   |   |   |    |                                  |
|   |                              |             |   |   |   |    |                                  |

| 【SR-4 引用文献リスト】 |   |   |
|----------------|---|---|
|                | 文献 ID   | 書誌情報  |
| 採用論文           | E. Riera 2011<br>S. Franchini 2010<br>C. Iliou 2013<br>M. Mitamura 2014 | Adult onset Still's disease: review of 41 cases. Clin Exp Rheumatol. 2011. 29(2):331-6.<br><br>Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum. 2010. 62(8):2530-5.<br><br>Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. Clin Exp Rheumatol. 2013. 31(1):47-52.<br><br>Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. Mod Rheumatol. 2009. 19(1):57-63. |
| 不採用論文          |   |   |
| その他の引用論文       |   |   |

| アウトカム             |      | 臨床的有用性                 |        |        |           |       |             |              |          |        |     |       |        |        |       |       |       |                |       |       |       |       |      |       |       |      |      |     |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------------|------|------------------------|--------|--------|-----------|-------|-------------|--------------|----------|--------|-----|-------|--------|--------|-------|-------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|------|------|-----|------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 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) |       |       |       |       | 信頼区間 |       |       |      |      |     |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                   |      | 選択バイアス                 | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス  | その他   | その他         | 量反応関係        | 効果減弱交絡   | 効果の大きさ | その他 | 対象    | 介入     | 対照     | アウトカム | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)            | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)   | (種類)  |      | (値)   |       |      |      |     |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 研究コード             | デザイン | 差背景因子の                 | ケアの差   | トカムの測定 | 不適切なアウトカム | ローアッパ | 不完全なフォローアップ | 交絡の調整        | 不十分なバイアス | その他の   | 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 | (%)  | (種類) | (値) | 信頼区間 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| E. Riera 2011     | 後ろ向  | -2                     | -2     | -2     | -2        | -2    | -2          | -2           | -2       | -2     | -2  | 0     | 0      | 0      | 0     | -1    | -2    | -2             | -2    | -2    | 1     | 0     | 0    | 20    | 13    | 65   | NA   | NA  | NA   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| S. Franchini 2010 | 後ろ向  | -2                     | -2     | -1     | -2        | -2    | -2          | -2           | -2       | -2     | -2  | 0     | 0      | 0      | 0     | -1    | -1    | -1             | -1    | -1    | 12    | 9     | 75   | 22    | 16    | 73   | NA   | NA  | NA   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| C. Iliou 2013     | 後ろ向  | -2                     | -2     | -1     | -2        | -2    | -2          | -2           | -2       | -2     | -2  | 0     | 0      | 0      | 0     | -1    | -2    | -2             | -1    | -2    | 8     | 4     | 50   | 11    | 7     | 63.6 | NA   | NA  | NA   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| M. Mitamura 2014  | 後ろ向  | -2                     | -2     | -1     | -2        | -2    | -2          | -2           | -2       | -2     | -2  | 0     | 0      | 0      | 0     | -1    | -2    | -2             | -1    | -2    | 7     | 6     | 86   | 10    | 1     | 10   | NA   | NA  | NA   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                   |      | コメント (該当するセルに記入)       |        |        |           |       |             |              |          |        |     |       |        |        |       |       |       |                |       |       |       |       |      |       |       |      |      |     |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                   |      | アウトカムの記載が不明確           |        |        |           |       |             | アウトカムの記載が不明確 |          |        |     |       |        |        |       |       |       |                |       |       |       |       |      |       |       |      |      |     |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                   |      | MTX, CyAについてdoseも記載あり  |        |        |           |       |             |              |          |        |     |       |        |        |       |       |       |                |       |       |       |       |      |       |       |      |      |     |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                   |      | ステロイド抵抗CyAはMTX使用困難例に使用 |        |        |           |       |             |              |          |        |     |       |        |        |       |       |       |                |       |       |       |       |      |       |       |      |      |     |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                   |      | MTX doseが8mg/wまで       |        |        |           |       |             |              |          |        |     |       |        |        |       |       |       |                |       |       |       |       |      |       |       |      |      |     |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| 【SR-6 評価シート 観察研究】 |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|-------------------|------|--------------|--------|-------------|----------|--------|--------|-------|------|---|-------|--------|--------|---------------|----|----|----|-------|-----|-------|-------|------|-------|-------|-----|------|------|-----|------|------|
| 診療ガイドライン          |      | AOSD         |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
| 対象                |      | ステロイド抵抗性AOSD |        |             |          |        |        |       |      | *バイアスリスク, 非直接性<br>各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。<br>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。<br>**上昇要因<br>各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階。<br>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。<br>アウトカムごとに別紙にまとめる。 |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
| 介入                |      | MTX          |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
| 対照                |      | CyA          |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
| アウトカム             |      | 有害事象         |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
| 個別研究              |      | バイアスリスク*     |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|                   |      | 選択バイアス       | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例減少バイアス | その他    | 上昇要因** |       |      | 非直接性*   |       |        |        | リスク人数(アウトカム率) |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
| 研究コード             | デザイン | 差背景因子の       | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | ロイアツプ    | 不完全な調整 | 交絡の調整  | バイアスの | その他の | 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 | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)  | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | (種類) | 効果指標 | (値) | 効果指標 | 信頼区間 |
| M. Mitamura 2014  | 後ろ向き | -2           | -2     | -2          | -2       | -2     | -2     | -2    | -2   | -2  | 0     | 0      | 0      | 0             | -1 | -2 | -2 | -1    | -2  | 7     | 3     | 42.9 | 10    | NA    | NA  | NA   | NA   | NA  | NA   | NA   |
| コメント(該当するセルに記入)   |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|                   |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|                   |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|                   |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|                   |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|                   |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|                   |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|                   |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |
|                   |      |              |        |             |          |        |        |       |      |   |       |        |        |               |    |    |    |       |     |       |       |      |       |       |     |      |      |     |      |      |

| 【SR-7 評価シート エビデンス総体】 |              |        |          |       |       |       |              |   |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
|----------------------|--------------|--------|----------|-------|-------|-------|--------------|---|-------|-------|--------|-----|-------|-------|-----|-----------|---------|---------|----------|----------|-------|
| 診療ガイドライン             | AOSD         |        |          |       |       |       |              | *バイアスリスク, 非直接性<br>各ドメインの評価は「高 (-2)」、「中/疑い (-1)」、「低 (0)」の3段階。<br>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。        |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
| 対象                   | ステロイド抵抗性AOSD |        |          |       |       |       |              | **上昇要因<br>各項目の評価は「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階。<br>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。<br>アウトカムごとに別紙にまとめる。 |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
| 介入                   | MTX          |        |          |       |       |       |              |   |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
| 対照                   | CyA          |        |          |       |       |       |              |   |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
| エビデンス総体              |              |        |          |       |       |       |              | リスク人数 (アウトカム率)  |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
| アウトカム                | 研究数          | 研究デザイン | *バイアスリスク | *非一貫性 | *不精確性 | *非直接性 | アスその他 (出版バイ) | (観察研究)  | *上昇要因 | 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 | 95%信頼区間 | 強さ       | **エビデンスの | **重要性 |
| 臨床的有用性               | 後ろ向き         | コ      | -2       | -2    | -2    | -2    |              | 0   | 28    | 19    | 67.857 | 63  | 37    | 58.73 | NA  | NA        | NA      |         | D (非常に弱) |          |       |
| 有害事象                 | 後ろ向き         | コ      | -2       | NA    | -2    | -2    |              | 0   | 7     | 3     | 42.9   | 10  | NA    | NA    | NA  | NA        | NA      |         | D (非常に弱) |          |       |
|                      |              |        |          |       |       |       |              |   |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
|                      |              |        |          |       |       |       |              |   |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
|                      |              |        |          |       |       |       |              |   |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
| コメント (該当するセルに記入)     |              |        |          |       |       |       |              |   |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
|                      |              |        |          |       |       |       |              |   |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |
|                      |              |        |          |       |       |       |              |   |       |       |        |     |       |       |     |           |         |         |          |          |       |

| 【SR-9 定性的システマティックレビュー】 |  |
|------------------------|--|
| CQ                     | ステロイド抵抗性 ASD に対して、メトトレキサートとシクロスポリンのどちらが有用か   |
| P                      | ステロイド治療抵抗性 ASD   |
| I                      | メトトレキサート   |
| C                      | シクロスポリン  |
| 臨床的文脈                  | 治療   |
|                        |  |
| 01                     | 臨床的有用性   |
| 非直接性のまとめ               | 4 本の後ろ向きコホート研究を対象に SR を実施した。メトトレキサートとシクロスポリンの臨床的有用性について直接比較した報告はなく、非直接性は高いと判断した。   |
| バイアスリスクのまとめ            | 後ろ向きコホート研究のためバイアスリスクは高い。   |
| 非一貫性その他のまとめ            | 報告結果にばらつきも大きく、深刻な非一貫性があり、症例数も少ないことから深刻な不精確性がある。  |
| コメント                   |  |
|                        |  |
| 02                     | 有害事象   |
| 非直接性のまとめ               | 1 本の後ろ向きコホート研究を対象に SR を実施した。メトトレキサートとシクロスポリンの有害事象について直接比較した報告はなく、シクロスポリン投与例における有害事象について言及した報告が 1 本あったのみであり、非直接性は高いと判断した。 |
| バイアスリスクのまとめ            | 後ろ向きコホート研究のためバイアスリスクは高い。   |

|             |                  |
|-------------|------------------|
| 非一貫性その他のまとめ | 一貫性については評価不能である。 |
| コメント        |                  |

|  |
|--|
| 【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】   |
| <p>4本の後ろ向きコホート研究を対象に、SRを実施した。</p> <p>いずれの研究でもステロイド抵抗性ASDに対するメトトレキサート、シクロスポリンの臨床的有用性は報告されているものの、直接的な有用性の比較はなされておらず、どちらの有用性が高いかを評価することはできなかった。</p> <p>有害事象については、シクロスポリン投与例についてのみ1本の後ろ向きコホート研究(M Mitamura et al. 2014)において言及されていた。本文献によるとシクロスポリンを投与された7例の患者のうち、2例に感染症（脳ノカルジア症、肝臓ノカルジア症、各1例）及び1例に肝機能障害の発現が認められた。しかしながら有害事象発現リスクにおけるメトトレキサートとシクロスポリンの比較は困難だった。</p> <p>以上から、エビデンスの強さは「非常に弱い」と判断した。</p> |

## ASD CQ20

### 【4-1 データベース検索結果】

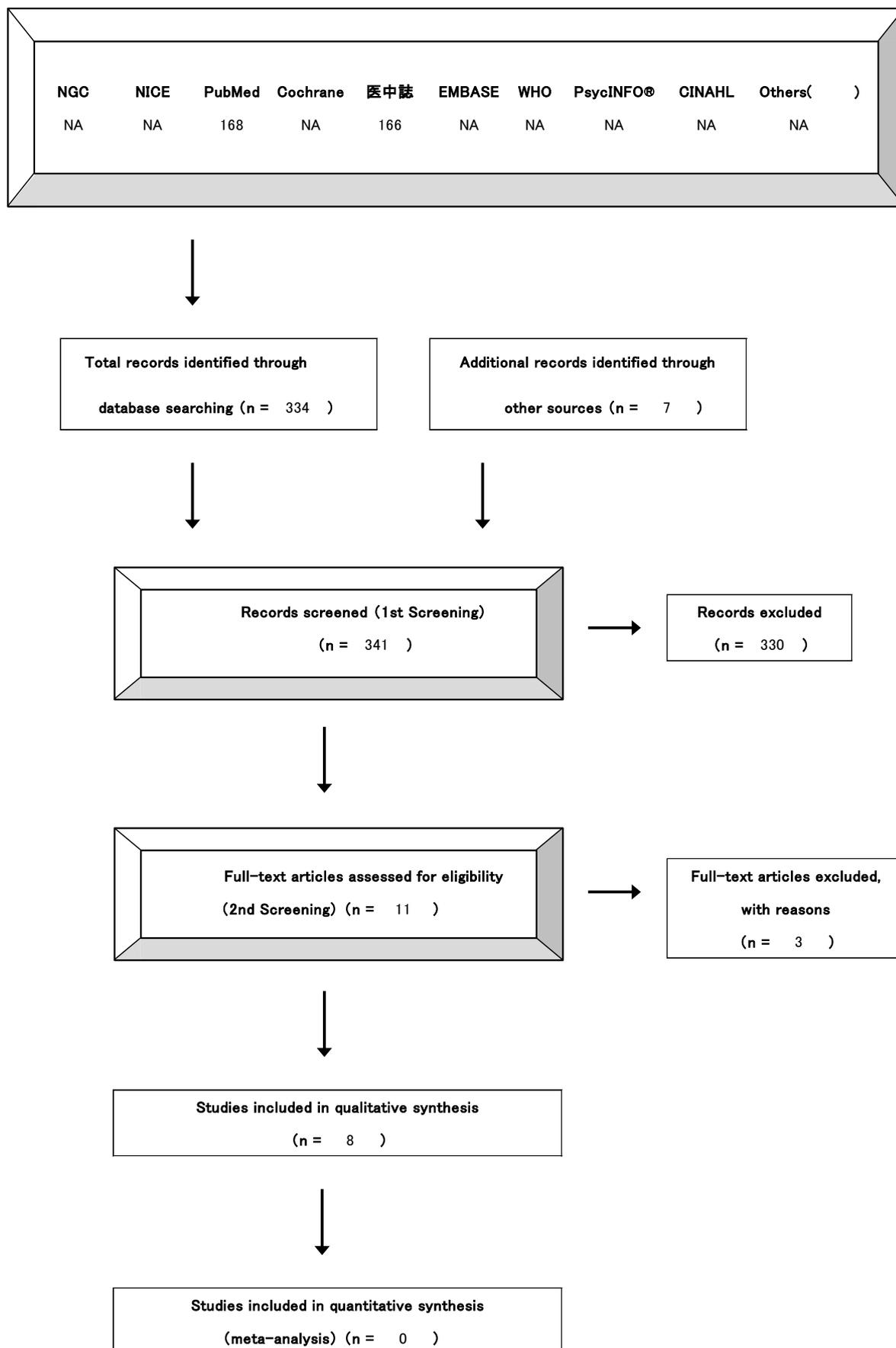
|        |  |
|--------|--|
| タイトル   | ASD  |
| CQ     | CQ20 疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying antirheumatic drugs)は ASD に対して有用か |
| データベース | PubMed   |
| 日付     | 2015/8/22  |
| 検索者    | 高橋(日本医学図書館協会)/武井(鹿児島大学)/岡本(大阪医科大学)                                   |

| #  | 検索式   | 文献数     |
|----|---|---------|
| #1 | Still's Disease, Adult-Onset/drug therapy[MH]   | 412     |
| #2 | Arthritis [MH] or arthropathy[MH] 282689 #3Antirheumatic Agents[MH] or Antirheumatic Agents[PA]       | 386242  |
| #3 | ("2000/01/01"[Pdat] : "2015/05/31"[Pdat] ) AND Humans[Mesh]<br>AND ( English[lang] OR Japanese[lang]) | 6413872 |
| #4 | #1 and #2 and #3 and #4   | 168     |

|        |  |
|--------|--|
| タイトル   | ASD  |
| CQ     | CQ19 疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying antirheumatic drugs)は ASD に対して有用か |
| データベース | 医中誌  |
| 日付     | 2015/8/22  |
| 検索者    | 高橋(日本医学図書館協会)/武井(鹿児島大学)/岡本(大阪医科大学)                                   |

| #   | 検索式  | 文献数    |
|-----|--|--------|
| #1  | (Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL)                        | 1691   |
| #2  | (関節炎/TH or 関節炎/AL)                                   | 131451 |
| #3  | (#1 and #2) and SH=薬物療法                              | 692    |
| #4  | (抗リウマチ剤/TH or 抗リウマチ薬/AL)                             | 124420 |
| #5  | 疾患修飾抗リウマチ薬/AL  | 26     |
| #6  | (免疫抑制剤/TH or 免疫抑制薬/AL)                               | 121865 |
| #7  | (抗リウマチ剤/TH or DMARDs/AL)                             | 124379 |
| #8  | #4 or #5 or #6 or #7                                 | 190170 |
| #9  | #3 and #8  | 364    |
| #10 | (#8) and (PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2000/01/01:2015/05/31) | 166    |

【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  |
|--|---------------|-------------------------------|---|------|----------------------------------|----|---|
| Riera E.<br>Clin Exp<br>Rheumatol.<br>2011 | retrospective | ASD 41                        | N→<br>N+CS→<br>N+C+DMARDs→<br>N+C+D+bio     | N+CS | response                         |    | gold:2, HCQ:1, AZP:1,<br>salazopurine:1,<br>leflunomide:1,<br>全て無効で MTX に<br>移行 |
| Yeh HM.<br>Formos Med<br>Assoc.<br>2010    | case report   | ASD<br>1case                  | CS→mPSL パル<br>ス<br>維持:低用量<br>PSL+AZP        | CSのみ | remission                        |    | remission 継続  |
| Mitamura M.<br>Mod<br>Rheumatol.<br>2009   | retrospective | ASD<br>34(うち<br>CyA 使<br>用 7) | CS 無効・依存に<br>DMARDs                         | CS   | improvement                      |    | CPA:2, MZB:2,<br>TAC:1, SASP:1,<br>leflunomide:1<br>TAC 以外は無効                   |
| 森博子.<br>糖尿病.<br>2008                       | case report   | ASD<br>1case                  | PSL7mg+NSAIDs<br>+ASP+MZB100mg              | none | 多尿、口<br>渇、体重減<br>少、HA1c<br>12.9% | ✓  | 糖尿病誘発<br>outcome 合致せず   |
| Singh S.<br>Clin<br>Rheumatol.<br>2008     | retrospective | ASD<br>14                     | N+CS→MTX<br>or DMARD                        | CS   | remission                        |    | SASP: 5 人で使用さ<br>れ 3 人で悪化、1 人<br>無効、1 人改善                                       |
| Murakami K.<br>Mod<br>Rheumatol.<br>2007   | case report   | ASD<br>1case                  | PSL,MTX/CyA/IF<br>X/ETN 不応例に<br>TAC         | MTX  | improvement                      |    | TAC 開始後症状・サ<br>イトカイン・データ改<br>善  |
| Pay S.<br>Clin<br>Rheumatol.<br>2006       | retrospective | ASD 95                        | N→<br>N+CS→<br>N+CS+MTX or<br>HCQ or DMARDs | N+CS | response                         |    | CS+AZP: 2/2<br>CS+SASP: 0/1   |

|  |               |              |  |      |   |   |   |
|--|---------------|--------------|--|------|---|---|---|
| Cefle.<br>Ann<br>Pharmacoth<br>er.<br>2005 | case report   | AD<br>1 case | N+CS<br>→mPSL<br>pulse+MTX→<br>AZP+MTX→<br>IVCYC→AZP+<br>LEF | none | improvement   | ✓ | 単独の効果ではない   |
| Jung JH.<br>Clin Exp<br>Rheumatol.<br>2000 | retrospective | ASD 41       | N→<br>N+CS→<br>N+CS+DMARDs                                   |      | clinical<br>improvement,<br>AE(nausea,<br>fever,<br>urticaria,<br>pancytopenia,<br>hepatitis,<br>azotemia, hypotension) |   | 10人 SASP 使用<br>10人中6人がAEで<br>中止、3人が効果なしで中止  |
| Masson C.<br>Rev Rheum<br>Engl ed.<br>1995 | retrospective | ASD 65       | N→<br>N+CS→<br>N+CS+DMARDs                                   | CS   | なし  | ✓ | gold:2,<br>antimalarial:10, D-<br>penicillamine:6,<br>salazopurine:3,<br>dapsone:3,<br>levamisole:1,<br>tiopronin:1,<br>chlorambucil:1,<br>CPA:1<br>MTX に比し効果弱い<br>(outcome なし) |
| Wouters B.<br>Q J med.<br>1986             | retrospective | ASD 45       | N→<br>N+CS→<br>N+CS+DMARDs                                   | CS   | response  |   | HCQ:3/3<br>Aurothioglucose:2/8<br>penicillamine:2/6<br>AZP:1/1<br>診断基準:ARA のs<br>JRA  |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|          |  |  |
|----------|--|--|
| 採用論文     | Riera E. Clin Exp Rheumatol 29:331-6, 2011 | Adult onset Still's disease: review of 41 cases.   |
|          | Yeh HM. Formos Med Assoc 109:85-8, 2010    | Adult-onset Still's disease complicated with hemophagocytic syndrome.  |
|          | Mitamura M. Mod Rheumatol 19:57-63, 2009   | Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease.                                 |
|          | Singh S. Clin Rheumatol. 27:35-9, 2008     | Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.  |
|          | Murakami K. Mod Rheumatol 17:167-70, 2007  | Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus.                                 |
|          | Pay S. Clin Rheumatol 25:639-44, 2006      | A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. |
|          | Jung JH. Clin Exp Rheumatol 18:245-8, 2000 | High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease.   |
|          | Wouters B. Q J med 61:1055-65, 1986        | Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases                      |
| 不採用論文    | Cefle A. Ann Pharmacother 39:764-7, 2005   | Leflunomide and azathioprine combination in refractory adult-onset Still's disease.                                    |
|          | Masson C. Rev Rhum Engl Ed 62:758-65, 1995 | Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors.   |
|          | 森博子. 糖尿病. 51:33-7, 2008                    | ミゾリビンにより急激な高血糖をきたした 1 例  |
| 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 | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) は、ASD の関節炎に対して有用か |
| 対象       | ASD の関節炎  |
| 介入       | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) 併用                |
| 対照       | 副腎皮質ステロイド単独治療   |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム            |        | O1: 関節炎の改善 |        |             |             |           |          |     |        |        |        |       |    |    |    |       |               |       |       |      |       |       |      |          |         |        |
|------------------|--------|------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-------|------|-------|-------|------|----------|---------|--------|
| 個別研究             |        | バイアスリスク*   |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |        |        | 非直接性* |    |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |      |       |       |      |          |         |        |
|                  |        | 選択バイアス     | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          | まとめ |        |        |        |       |    |    |    |       |               |       |       |      |       |       |      |          | 量反応関係   | 効果減弱交絡 |
| 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   |
| Jung JH. 2000    | 症例集積   | -2         | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2    | -2            | 103   | 88    | 86.2 | 10    | 7     | 70   | NA       | NA      | NA     |
| Mitamura M. 2009 | 症例集積   | -2         | -1     | -1          | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | 0  | 0     | -1            | 27    | NA    | NA   | 7     | 6     | 85.7 | NA       | NA      | NA     |
| Murakami K. 2007 | 症例集積   | -2         | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | -2 | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA   | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA     |
| Pay S. 2006      | 症例集積   | -2         | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA   | 67    | 57    | 85.1 | NA       | NA      | NA     |
| Riera E. 2011    | 症例集積   | -2         | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | 0  | -1    | -1            | 32    | 12    | 37.5 | 20    | 10    | 50   | NA       | NA      | NA     |
| Singh S. 2008    | 症例集積   | -2         | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA   | 11    | 9     | 81.8 | NA       | NA      | NA     |
| Wouters B. 1986  | 症例集積   | -2         | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA   | 18    | 8     | 44.4 | NA       | NA      | NA     |
| Yeh HM. 2010     | 症例集積   | -2         | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | 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 | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) は、ASD の関節炎に対して有用か |
| 対象       | ASD の関節炎  |
| 介入       | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) 併用                |
| 対照       | 副腎皮質ステロイド単独治療   |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム            |        | O2: 再発抑制 |        |             |             |           |          |     |        |        |        |       |    |    |    |       |               |       |       |     |       |       |      |          |         |         |    |      |    |    |
|------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-------|-----|-------|-------|------|----------|---------|---------|----|------|----|----|
| 個別研究             |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |        |        | 非直接性* |    |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |     |       |       |      | 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    |    |      |    |    |
| Jung JH. 2000    | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2    | -2            | -2    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA | NA |
| Mitamura M. 2009 | 症例集積   | -2       | -1     | -1          | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | 0  | -1    | -1            | NA    | NA    | NA  | 7     | 6     | 85.7 | NA       | NA      | NA      | NA |      |    |    |
| Murakami K. 2007 | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | -2       | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | -2 | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |
| Pay S. 2006      | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |
| Riera E. 2011    | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |
| Singh S. 2008    | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |
| Wouters B. 1986  | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |
| Yeh HM. 2010     | 症例集積   | -2       | -2     | -2          | -2          | -2        | -2       | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | -1 | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |



【4-6 評価シート 観察研究】

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>診療ガイドライン</b> | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) は、ASD の関節炎に対して有用か |
| <b>対象</b>       | ASD の関節炎  |
| <b>介入</b>       | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) 併用                |
| <b>対照</b>       | 副腎皮質ステロイド単独治療   |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム            |        | O3: 副腎皮質ステロイドの減量 |        |             |             |           |          |     |        |        |        |       |    |    |    |       |               |       |       |     |       |       |      |          |         |         |    |      |    |    |
|------------------|--------|------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-------|-----|-------|-------|------|----------|---------|---------|----|------|----|----|
| 個別研究             |        | バイアスリスク*         |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |        |        | 非直接性* |    |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |     |       |       |      | 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    |    |      |    |    |
| Jung JH. 2000    | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2    | -2            | -2    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA | NA |
| Mitamura M. 2009 | 症例集積   | -2               | -1     | -1          | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | 0  | 0     | -1            | NA    | NA    | NA  | 7     | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |
| Murakami K. 2007 | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | -2 | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | 1     | 1     | 100  | NA       | NA      | NA      | NA | NA   |    |    |
| Pay S. 2006      | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |
| Riera E. 2011    | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |
| Singh S. 2008    | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | 11    | 9     | 81.8 | NA       | NA      | NA      | NA | NA   |    |    |
| Wouters B. 1986  | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2            | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA      | NA | NA   | NA |    |
| Yeh HM. 2010     | 症例集積   | -2               | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2            | 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)

|                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ASD<br>関節<br>炎 | DMA<br>RDs | RA | 副作<br>用 |  |  |  |  |  |  |  |         |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|------------|----|---------|--|--|--|--|--|--|--|---------|
| SSZ、後ろ向き、ASD1<br>Ovs109RA            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |            |    |         |  |  |  |  |  |  |  |         |
| CsA,後ろ向き、対照なし、n=7                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |            |    |         |  |  |  |  |  |  |  |         |
| CsA,後ろ向き、対照なし、n=7                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |            |    |         |  |  |  |  |  |  |  | 1例報告    |
| ASD95,sJIA<br>25比較、CS<br>不応例に追加      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |            |    |         |  |  |  |  |  |  |  | CS減量評価無 |
| ASD95例の<br>review.<br>DMARDs使<br>用20 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |            |    |         |  |  |  |  |  |  |  |         |
| ASD14例、<br>CS1例、<br>DMARD11<br>例     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |            |    |         |  |  |  |  |  |  |  | 評価無     |
| ASD45例、<br>CS21例、<br>DMARD18<br>例    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |            |    |         |  |  |  |  |  |  |  | 評価無     |
| 1例報告<br>MAS                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |            |    |         |  |  |  |  |  |  |  |         |

【4-6 評価シート 観察研究】

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>診療ガイドライン</b> | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) は、ASD の関節炎に対して有用か |
| <b>対象</b>       | ASD の関節炎  |
| <b>介入</b>       | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) 併用                |
| <b>対照</b>       | 副腎皮質ステロイド単独治療   |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

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

| アウトカム            |        | O5: 薬剤の継続的服用 (継続率) |        |             |             |           |          |     |        |        |        |       |    |    |    |       |                |       |       |     |       |       |           |           |          |      |      |    |    |
|------------------|--------|--------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|----|----|----|-------|----------------|-------|-------|-----|-------|-------|-----------|-----------|----------|------|------|----|----|
| 個別研究             |        | バイアスリスク*           |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |        |        | 非直接性* |    |    |    |       | リスク人数 (アウトカム率) |       |       |     |       |       | 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       |          |     |        |        |        |       |    |    |    |       |                |       |       |     |       |       |           |           |          |      |      |    |    |
| 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 |      |    |    |
| Jung JH. 2000    | 症例集積   | -2                 | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2    | -2             | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA        | NA        | NA       | NA   | NA   | NA | NA |
| Mitamura M. 2009 | 症例集積   | -2                 | -1     | -1          | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | -2 | -2    | -2             | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA        | NA        | NA       | NA   | NA   | NA | NA |
| Murakami K. 2007 | 症例集積   | -2                 | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | -2 | -2 | -2    | -2             | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA        | NA        | NA       | NA   | NA   | NA | NA |
| Pay S. 2006      | 症例集積   | -2                 | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | -2 | -2    | -2             | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA        | NA        | NA       | NA   | NA   | NA | NA |
| Riera E. 2011    | 症例集積   | -2                 | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | 0  | -2 | -2    | -2             | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA        | NA        | NA       | NA   | NA   | NA | NA |
| Singh S. 2008    | 症例集積   | -2                 | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2             | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA        | NA        | NA       | NA   | NA   | NA | NA |
| Wouters B. 1986  | 症例集積   | -2                 | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2             | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA        | NA        | NA       | NA   | NA   | NA | NA |
| Yeh HM. 2010     | 症例集積   | -2                 | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0      | 0      | 0     | -2 | 0  | -2 | -2    | -2             | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA        | NA        | NA       | NA   | NA   | NA | NA |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | ASD CQ19 疾患修飾性抗リウマチ薬<br>(disease modifying antirheumatic drugs) |
| 対象       | ASD の関節炎  |
| 介入       | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) 併用          |
| 対照       | 副腎皮質ステロイド単独治療   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“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                  |
| 関節炎の改善        | 症例集積/6     | -2       | -1    | -1   | -1    | 0              | 0           | 135           | 100   | 74.1 | 133   | 97    | 72.9 | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 4      | 介入群はCS難治例が多数含まれる可能性あり |
| 再発抑制          | 症例集積       | -2       | -2    | -2   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA   | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 3      |                       |
| ステロイドの減量      | 症例集積       | -2       | -2    | -2   | -2    | 0              | 1           | NA            | NA    | NA   | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 3      |                       |
| 薬剤アレルギー       | 症例集積       | -2       | -2    | -2   | -2    | 0              | 2           | NA            | NA    | NA   | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 3      |                       |
| 薬剤の継続的服用(継続率) | 症例集積       | -2       | -2    | -2   | -2    | 0              | 3           | NA            | NA    | NA   | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 3      |                       |

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>          | 19  | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) は ASD の関節炎に対して有用か |
| <b>P</b>           | スチル病の発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害、マクロファージ活性化症候群。性別・年齢指定なし。   |   |
| <b>I</b>           | 疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs) 併用  |   |
| <b>C</b>           | 副腎皮質ステロイドの単独治療  |   |
| <b>臨床的文脈</b>       |   | ASD の治療 (非生物学的製剤)   |
| <b>O1</b>          | 関節炎の改善  |   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 2つの症例集積論文で中等度であったが、他の6症例集積論文はすべて高度であった。   |   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |   |
| <b>コメント</b>        | 関節炎に対するDMARD併用の有効性は、ステロイド単独治療群と比べて同等以上であった。症例集積論文であるため、CS不応例にDMARDが併用され、その後に評価された可能性があることから、DMARD併用は関節炎の改善に有用である可能性がある。 |   |
| <b>O2</b>          | 再発抑制  |   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの症例集積論文で中等度であったが、残り7論文では高度であった。   |   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |   |
| <b>コメント</b>        | 8つの症例集積論文のいずれも、再発をアウトカムとした記載はなく、1つの論文がその可能性を示唆していたが、対照群をおいていないことからエビデンスは極めて低く、DMARD併用がASD再発を抑制する証拠は得られなかった。             |   |
| <b>O3</b>          | 副腎皮質ステロイドの減量  |   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |   |
| <b>コメント</b>        | ステロイド減量をアウトカムとして評価した論文はなく、また減量に関する記載もないことから、DMARD併用がステロイド減量に有用であるかは不明であった。  |   |
| <b>O5</b>          | 薬剤の継続的服用 (継続率)  |   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |   |

|                 |   |
|-----------------|---|
| バイアスリスクの<br>まとめ | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 8つの症例集積論文の全てで高度であった。  |
| コメント            | 薬剤の継続性をアウトカムとして評価した論文はなく、また継続性に関する記載もないことから、DMARDの継続性に関しては不明であった。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

|  |
|--|
| <p>8本の症例集積研究[採用論文 1-8]を対象にSRを行ったが、対照群を設定して直接検討したものはなかった。</p> <p>3つの症例集積研究では、DMARD併用は、関節炎の改善においてステロイド単独群と同等あるいはそれ以上に有用であったが、直接的な比較ではなかった(エビデンスの強さC)[採用論文 3・4・6]。再発の抑制、ステロイドの減量、薬剤の継続性については検討されておらず、DMARDsの有用性は不明であった(D)。</p> <p>以上から、エビデンスは低いものの、DMARDの併用はASDの関節炎に有用である可能性が示唆された。</p> |
|--|

#### 【引用文献リスト】

|      |   |  |
|------|---|--|
| 採用論文 | Riera E. Clin Exp Rheumatol<br>29:331-6, 2011 [1] | Adult onset Still's disease: review of 41 cases.   |
|      | Yeh HM. Formos Med Assoc<br>109:85-8, 2010 [2]    | Adult-onset Still's disease complicated with hemophagocytic syndrome.  |
|      | Mitamura M. Mod Rheumatol<br>19:57-63, 2009 [3]   | Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease.                                 |
|      | Singh S. Clin Rheumatol.<br>27:35-9, 2008 [4]     | Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.  |
|      | Murakami K. Mod Rheumatol<br>17:167-70, 2007 [5]  | Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus.                                 |
|      | Pay S. Clin Rheumatol<br>25:639-44, 2006 [6]      | A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. |
|      | Jung JH. Clin Exp Rheumatol<br>18:245-8, 2000 [7] | High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease.   |
|      | Wouters JM. Q J med<br>61:1055-65, 1986 [8]       | Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases                      |