

第5章 付録 ⑤ CQ21～25

2. エビデンスの収集と選定 (CQ21～25)

- CQ 21 TNF 阻害薬は ASD に対して有効か
- CQ 22 治療抵抗性 ASD に対して IL-6 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有効か
旧 CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
- CQ 23 治療抵抗性 ASD に対して, IL-1 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か
旧 CQ22 IL-1 阻害薬は ASD に対して有効か
- CQ 24 TNF 阻害薬, IL-6 阻害薬, IL-1 阻害薬以外に ASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
- CQ 25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か

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 CQ21

【4-1 データベース検索結果】

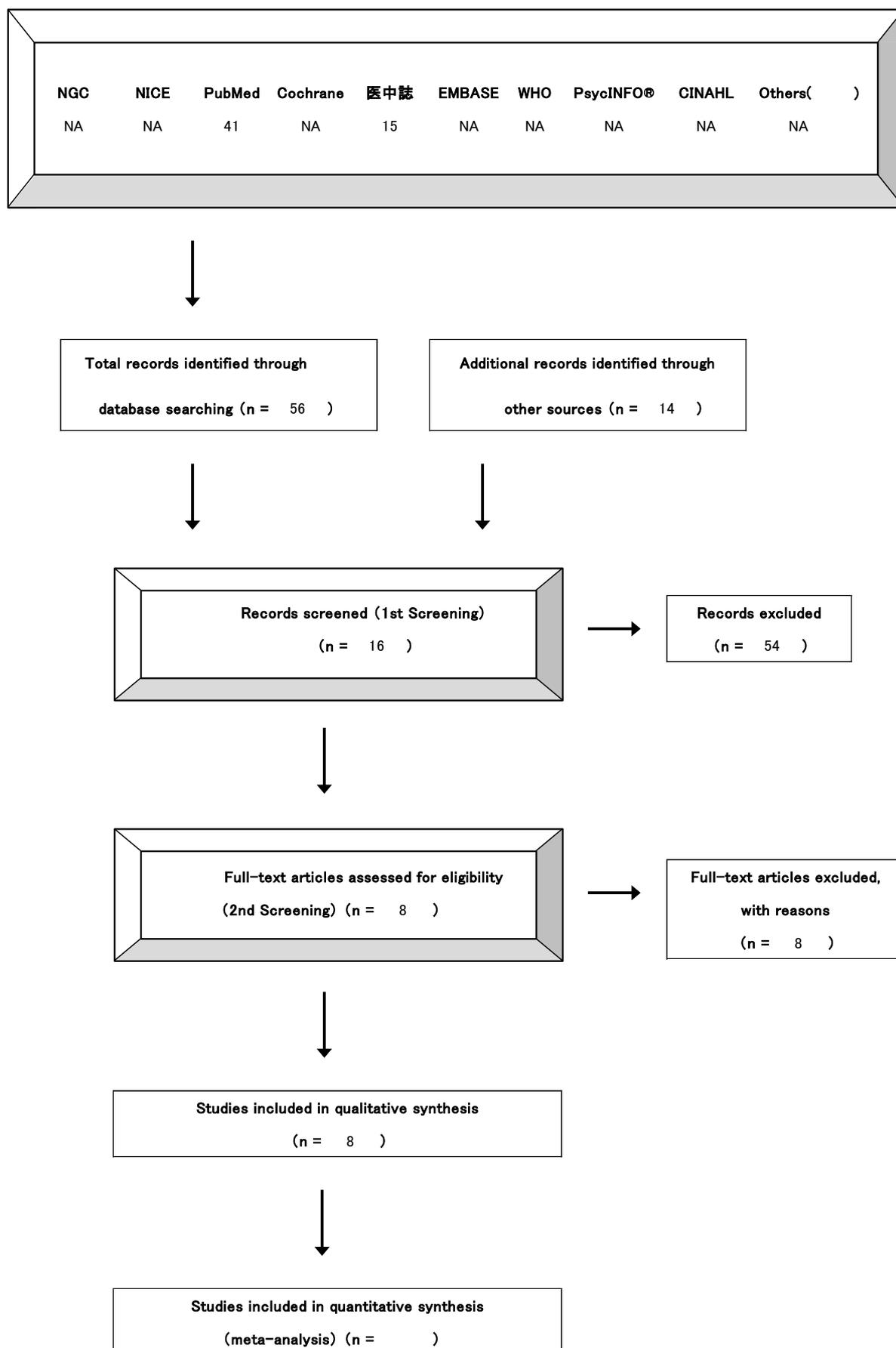
| | |
|--------|---------------------------|
| タイトル | ASD |
| CQ | CQ21 TNF 阻害薬は ASD に対して有効か |
| データベース | PubMed |
| 日付 | 2015/7/30 |
| 検索者 | 諏訪部, 舟久保 |

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|--|-----------|
| #1 | Search Still's Disease, Adult-Onset[MH] | 997 |
| #2 | Search ("Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "anti tumor necrosis factor" OR "anti TNF" OR ("tumor necrosis factor" OR TNF) AND inhibitor*) | 57,821 |
| #3 | Search ("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) | 6,380,870 |
| #4 | Search (#1 and #2 and #3) | 41 |

| | |
|--------|---------------------------|
| タイトル | ASD |
| CQ | CQ20 TNF 阻害薬は ASD に対して有効か |
| データベース | 医中誌 |
| 日付 | 2015/7/30 |
| 検索者 | 高橋, 舟久保 |

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|---|--------|
| #1 | Search (Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL) | 1,681 |
| #2 | Search ("腫瘍壊死因子アルファ"/TH or "tumor necrosis factor"/AL) | 9,796 |
| #3 | Search (腫瘍壊死因子アルファ/TH or TNF/AL) | 20,809 |
| #4 | Search (#1 and (#2 or #3)) | 23 |
| #5 | Search ((#4) and (PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2000/01/01:2015/05/31)) | 15 |

【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 |
|--------------------------------|--|--------------------------|---|------|---|----|---|
| Fautrel B. Ann Rheum Dis, 2005 | Retrospective, multicenter observational study in France | 20 ASD (5 men, 15 women) | Etanercept (25mg etanercept subcutaneously twice a week) and/or Infliximab (3mg/kg infusion of infliximab administered at weeks 0, 2, 6, 10, and every 8 weeks) | None | Efficacy and tolerance of anti-TNF α therapy. Complete remission: complete resolution of all clinical and biological ASD related symptoms. Partial remission: persistence of one or several ASD related symptoms. Failure: absence of significant improvement within 1-3 months following treatment start. | | 従来のDMARDsに抵抗性のASDでETNもしくはIFXを投与された患者の有効性、忍容性を評価。Complete remission 5/20 (4 IFX, 1 ETN) Partial remission 16/25 治療機会 (9/15 IFX, 7/10 ETN. 80% of 20 ASD; 4/5Pts systemic, 12/15Pts articular). TNF阻害薬のスイッチングは有効ではなかった。Failure 4/20Pts. 25 治療機会のうち 17 件は治療中止となった (ETN 7/10. IFX 10/15). 主な理由は有効性欠如 (20 例中 11 例で有効性欠如でそのうち治療継続は 1 例。)。TNF 阻害薬投与中止と |

| | | | | | | | |
|--|-------------|---------------------------|------------|------|--|---|--|
| | | | | | | | <p>なった有害事象 3例(1例目 ループス皮疹、霧視、視神経炎。 2例目 心不全 3例目 アレルギー性皮膚反応)。軽い有害事象 7例(皮疹 3例)。重篤な有害事象 2例(1例目再発性気管支炎、2例目 大腿部膿瘍)。継続例は治療開始より1~44か月まで追跡。</p> |
| Stern A. J Clin Rheumatol 2001 | Case report | 1patient with ASD | Etanercept | None | | ✓ | 1例報告のため除外 |
| Cavagna L. Ckin Exp Rheumatol 2001 | Case report | 3 patients with ASD | Infliximab | None | | ✓ | 少数例報告のため除外 |
| Huffstutter MS. J Clin Rheumatol 2004 | case report | 2 patients with ASD | Infliximab | None | | ✓ | 少数例報告のため除外 |
| Caramaschi P. Clin Exp Rheumatol 2002 | Case report | 1 patient with ASD | Infliximab | None | | ✓ | 1例報告のため除外 |
| Lee WS. Int J Rheum Dis 2014 | Case report | 1 patient with ASD | Adalimumab | None | | ✓ | 1例報告のため除外 |

| | | | | | | | |
|--|------------------------|--|---|------|----------|---|--|
| Kiyonaga Y. Intern Med 2014 | Case report | 1 patient with ASD | Etanercept | None | | ✓ | 1例報告のため 除外 |
| Franchini S. Arthritis Rheum 2010 | Retrospective study | 45 patients with ASD | antiinflammator y agents, steroids, immunosuppres sants, biologic agents (ETN 2 例、ADA 1例) | None | | ✓ | Anakinra投与 から TNF 阻害 薬へのスイッチ 例などのため除 外 |
| Cavalli G. Scand J Rheumatol 2015 | | | | None | | ✓ | |
| Kokkinos A. Clin Rheumatol 2004 | Case series | 4 severe and highly active ASD, refractor y to high doses of corticost eroids | IFX | None | Efficacy | | 4例中4例で寛 解達成(すべて の急性期炎症 反応が正常化) し、5-18ヶ月ま で維持されてい た。1例は4回 投与後に IFX 中止し、その後 8か月の経過観 察中に再燃な し。 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|--|---|--|------|---------------------|--|
| Suematsu R. Mod Rheumatol 2012 | Retrospective, Multicenter observational survey in Japan | 16 ASD who were refractory to large dose of corticosteroids and/or at least one immunosuppressant | IFX (9 症例、8 患者), ETN (4 患者), TCZ (11 症例) | None | Efficacy and safety | IFX は 8 患者、9 症例で最初に投与され、そのうち 4 例で有効で 2 例は最終観察時に寛解状態だった。無効 5 例のうち 2 例は治療反応性なし、2 例は平均 9.3 か月後に再燃、ETN は 4 例中 3 例が無効、TCZ は 11 例中 10 例で治療反応性良好で、10 例で寛解を達成し再燃なし、2 例でステロイドを中止でき、1 例は薬剤フリーとなった。最終診察時の治療継続率は IFX 11.1% (1/9), ETN は 25% (1/4), TCZ は 90.9% (10/11)。TCZ は TNF 阻害薬投与群と比べて薬剤継続率が高かった。有害事象は TNX 投与群で尿路感染 1 例、肝機能障害 1 例、口内炎 1 例。IFX 投与群 |
|--------------------------------|--|---|--|------|---------------------|--|

| | | | | | | |
|------------------|--|---------------------------|---|------|------------------|---|
| | | | | | | で細菌性髄膜炎 1 例、発熱 1 例、ETN 群で体重減少 1 例だった。 |
| Funakubo Y. 2015 | Retrospective , multicenter, observational survey in Japan | 169ASD 患者のうち、Bio 投与 27 患者 | IFX 7 症例 ETN 4 症例、 ADA 1 症例、 TCZ 21 症例 | None | Efficacy, Safety | IFX 投与 7 例のうち、寛解達成 4 例、無効 1 例、不明 2 例。ETN 投与 4 例のうち、有効 2 例のうち寛解達成 1 例、無効 1 例。不明 1 例。ADA 有効 1 例。TNF 阻害薬投与患者で有害事象報告なし。 |
| Kaneko K. 2010 | Case report | 1 ASD | ETN | None | Safety | ETN 治療後に MAS を発症した 44 歳 ASD 男性の報告。 |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|------|--------------------------------|--|
| Souabni L. 2014 | Case report | 1 ASD | ADA | None | Safety | ADA 投与後に MAS を発症した 26 歳 ASD 女性の報告。ステロイドパルス療法で改善した。 |
| Husni ME. Arthritis Rheum, 2002 | Prospective, 6 month open-label trial of ETN | 12 ASD (All patients who have active chronic polyarthri tis, had been treated unsucces sfully with other DMARDs) | Etanercept (25mg etanercept subcutaneously twice a week) | None | Efficacy and adverse events | 12 例中 10 例は 6 か月間の治療を完了できた。2 例は再燃で中止。4 例で ETN 投与量を増量した(25mg 週 2 回から 3 回投与へ) 7 例(67%)は ACR20 達成し、そのうち 4 例は ACR50 達成、2 例は ACR70 達成した)。全身症状があった ASD3 例で発熱、皮疹の改善は 1 例のみ、3 例全員で関節炎は改善せず)。2 例の再燃例を除いて重篤な有害事象はなし。軽い有害事象は、注射部位反応 3 例、上気道感染 3 例、ASD の皮疹を腹部皮疹 3 例、下痢 1 例、副鼻腔炎 1 例。 |

| | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|--|--|------|----------|---|
| | | | | | | 週3回投与に増量しても有害事象の増加はなかった。 |
| Kraetsch HG. Ann Rheum Dis, 2001 | Prospective, pilot study | 6 ASD (Severe and active ASD despite conventional immunosuppressive therapy) | Infliximab (3-5mg/kg infliximab on weeks 0, 2, 6-8 weeks depending on the patient's individual disease activity. | None | Efficacy | 高用量ステロイドや免疫抑制剤治療に抵抗性のASD6例にIFX治療。全員で症状(発熱、筋痛、肝脾腫、皮疹が改善、関節痛、関節炎は5例で改善した。検査所見(CRP, ESR, フェリチン)も正常化した。評価時点まで5か月~28か月治療継続。1例で投与時反応あり。 |

【4-4 引用文献リスト】

| | | |
|------|--|--|
| 採用論文 | Asanuma YF. Mod Rheumatol 25:393-400, 2015 | Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. |
|------|--|--|

| | | |
|----------|---|--|
| | Souabni L. Pan Afr Med J 17:94, 2014 | Possible macrophage activation syndrome following initiation of adalimumab in a patient with adult-onset Still's disease |
| | Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-9, 2012 | Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. |
| | Kaneko K. Int J Rheum Dis 13:e67-9, 2010 | Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor-alpha after etanercept administration. |
| | Fautrel B. Ann Rheum Dis 64:262-6, 2005 | Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. |
| | Kokkinos A. Clin Rheumatol 23:45-9, 2004 | Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. |
| | Husni ME. Arthritis Rheum 46:1171-6, 2002 | Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. |
| | Kraetsch HG. Ann Rheum Dis 60 Suppl 3:iii55-7, 200 | Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. |
| 不採用論文 | Stern A. J Clin Rheumatol 7:252-6, 2001 | Worsening of macrophage activation syndrome in a patient with adult onset Still's disease after initiation of etanercept therapy |
| | Cavagna L. Clin Exp Rheumatol 19:329-32, 2001 | Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. |
| | Huffstutter MS. J Clin Rheumatol 10:218-21, 2004 | Treatment of resistant adult still disease with infliximab: a report of 2 cases. |
| | Caramaschi P. Clin Exp Rheumatol 20:113, 2002 | A case of adult onset Still's disease treated with infliximab. |
| | Lee WS. Int J Rheum Dis 2014 | Adalimumab in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. |
| | Kiyonaga Y. Intern Med 53:1209-13, 2014 | Steroid-sparing effects of etanercept in a patient with steroid-dependent adult-onset Still's disease. |
| | Franchini S. Arthritis Rheum 62:2530-5, 2010 | Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. |
| | Cavalli G. Scand J Rheumatol 44:309-14, 2015 | Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease |
| その他の引用論文 | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q4 副腎皮質ステロイドの減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--------|-----------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | 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 | |
| Kokkinos A, 2004 | 症例集積 | -1 | -2 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R, 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 13 | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q5. 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | |
| Kraetsch HG, 2001 | コホート研究 | -1 | -2 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 6 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kokkinos A, 2004 | 症例集積 | -1 | -2 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Husni ME, 2002 | コホート研究 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fautrel B, 2005 | 症例集積 | -1 | -1 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 20 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R, 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 13 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Funakubo YA | 症例集積 | -2 | -2 | -2 | -1 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q6 マクロファージ活性化症候群の誘発 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------|---------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|--|--|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | その他 | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分子 | 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 | | | |
| Souabni L, 2014 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | 1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | | |
| Kaneko K, 2010 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | 1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | | |
| Kraetsch HG, 2001 | コホート研究 | -1 | -2 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 6 | NA | NA | NA | NA | | |
| Kokkinos A, 2004 | 症例集積 | -1 | -2 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | | |
| Husni ME, 2002 | コホート研究 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | | |
| Fautrel B, 2005 | 症例集積 | -1 | -1 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 20 | NA | NA | NA | NA | | |
| Suematsu R, 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 13 | NA | NA | NA | NA | | |
| Funakubo YA | 症例集積 | -2 | -2 | -2 | -1 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | | |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|----------------------------|
| 診療ガイドライン | ASD CQ20 TNF阻害薬はASDに対して有用か |
| 対象 | ASDの症状 |
| 介入 | TNF阻害薬併用 |
| 対照 | 副腎皮質ステロイドの単独治療 |

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

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

| アウトカム | | 薬剤アレルギー | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|--------|-----|----|-------|----|-------|-----|-------|---------------|-------|-----------|----------|---------|------|----|----|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも | 量反応関係 | 効果減弱 | 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 | | | |
| Kraetsch HG, 2001 | コホート研究 | -1 | -2 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 6 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kokkinos A, 2004 | 症例集積 | -1 | -2 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Husni ME, 2002 | コホート研究 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fautrel B, 2005 | 症例集積 | -1 | -1 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 20 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R, 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 13 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Funakubo YA | 症例集積 | -2 | -2 | -2 | -1 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q8. 薬剤の継続使用(継続率) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--------|------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | 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 | |
| Kokkinos A, 2004 | 症例集積 | -1 | -2 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R, 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 13 | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q9. 医療費負担の増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|--------|--------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|----|----|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|--------|-----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | まとめ | | | | | | | | | | | | | | | | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | 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 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

| | |
|----------|-------------------|
| 診療ガイドライン | TNF阻害薬はASDに対して有用か |
| 対象 | ASDの症状、病態 |
| 介入 | TNF阻害薬の併用 |
| 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 |
| 症状の改善 | 症例集積 3/コホート 2 | -1 | -2 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 弱(C) | 6 | TNF阻害薬による症状改善効果をプラセボと比較した研究はないが、観察試験で有効性が示されている。 |
| 病態の改善 | 症例集積 3/コホート 2 | -1 | -2 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 弱(C) | 6 | TNF阻害薬による病態改善効果をプラセボと比較した研究はないが、観察試験で有効性が示されている。 |
| 再発抑制 | 症例集積 3/コホート 2 | -1 | -2 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | TNF阻害薬による再発抑制効果をプラセボと比較した研究はなく、観察試験でも再発抑制効果についてのエビデンスはまだ示されていない。 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|------------------------|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|---|---|
| 副腎皮質ステロイドの減量 | 症例集積2 | -1 | -2 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | 弱(C) | 6 | プラセボと比較した研究はないが、観察試験でTNF阻害薬によるステロイド減量効果を示されている |
| 感染症の増加 | コホート研究2件/症例集積4件 | -1 | -2 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | 非常に弱(D) | 6 | プラセボと比較した研究はない。有害事象に感染症は報告されているが、感染症の増加は指摘されていない。ASDにおけるTNF阻害薬治療が感染症増加に関与する可能性は低い。 |
| マクロファージ活性化症候群の誘発 | コホート研究2件、症例集積4件、症例報告2件 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | 非常に弱(D) | 6 | TNF阻害薬投与後のMAS発症について症例報告は2件あるが、症例集積では報告なく、因果関係は不明 |
| 薬剤アレルギー | コホート研究2件、症例集積4件 | -1 | -2 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | 非常に弱(D) | 5 | TNF阻害薬使用と薬剤アレルギーの関連については検討されていない。IFX治療中の投与時反応や、ETN治療中の注射部位反応は報告されているが、ASD患者でTNF阻害薬の薬剤アレルギーが特に増加しているとの報告はなし。 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|---|--|
| 薬剤の継続使用(継続率) | 症例集積2 | -1 | -2 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | 非常に弱(D) | 4 | プラセボと比較した研究はないが、観察試験でTNF阻害薬の継続使用が示されている。症例集積1件で、IL-6阻害薬投与群と比較してTNF阻害薬投与群は継続率が低いことが示唆された。 |
| 医療費負担の増加 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 7 | 医療費負担についての報告なし |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|--------------------|--|----------------------|
| CQ | 20 | TNF 阻害薬は ASD に対して有効か |
| P | ASD の発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害、マクロファージ活性化症候群 | |
| I | TNF 阻害薬 | |
| C | 副腎皮質ステロイドの単独治療 | |
| 臨床的文脈 | | ASD の治療(生物学的製剤) |
| O1 | 症状の改善 | |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は高度 | |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは高度 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は中等度 | |
| コメント | TNF 阻害薬による症状改善効果をプラセボと比較した研究はないが、観察試験で有効性が示されている | |
| O2 | 病態の改善 | |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は高度 | |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは高度 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は中等度 | |
| コメント | TNF 阻害薬による病態改善効果をプラセボと比較した研究はないが、観察試験で有効性が示されている | |
| O3 | 再発抑制 | |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は高度 | |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは高度 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は高度 | |
| コメント | TNF 阻害薬による病態改善効果をプラセボと比較した研究はなく、観察試験でも再発抑制効果についてのエビデンスはまだ示されていない | |
| O4 | 副腎皮質ステロイドの減量 | |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は高度 | |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは高度 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は高度 | |

| | |
|-------------|---|
| コメント | プラセボと比較した研究はないが、観察試験で TNF 阻害薬によるステロイド減量効果が示されている |
| O5 | 感染症の増加 |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は高度 |
| コメント | プラセボと比較した研究はない。有害事象に感染症は報告されているが、感染症の増加は指摘されていない。ASD における TNF 阻害薬治療が感染症増加に関与する可能性は低い。 |
| O6 | マクロファージ活性化症候群の誘発 |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は高度 |
| コメント | TNF 阻害薬投与後のマクロファージ活性化症候群発症について症例報告は 2 件あるが、症例集積研究では報告がない。因果関係は不明であるが、TNF 阻害薬使用により MAS が増加しているということはなさそうである。 |
| O7 | 薬剤アレルギー |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は高度 |
| コメント | TNF 阻害薬使用と薬剤アレルギーの関連については検討されていない。IFX 治療中の投与時反応や、ETN 治療中の注射部位反応は報告されているが、ASD 患者で TNF 阻害薬の薬剤アレルギーが増加しているとの報告はなし。 |
| O8 | 薬剤の継続使用(継続率) |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は高度 |

| | |
|-------------|--|
| コメント | プラセボと比較した研究はないが、観察試験で TNF 阻害薬の継続使用が示されている。症例集積 1 件では、IL-6 阻害薬投与群と比較して TNF 阻害薬投与群は継続率が低いことが示唆された。 |
| O9 | 医療費負担の増加 |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は高度 |
| コメント | ASD における TNF 阻害薬使用の医療費負担について検討した研究や報告なし。 |

【4-10 SRレポートのまとめ】

| |
|--|
| <p>症例集積研究およびコホート研究[採用論文 1-8]において、プラセボとの比較はないものの、TNF 阻害薬投与による ASD の全身症状および関節症状および炎症所見の改善が報告されており、ASD の症状、病態に対して TNF 阻害薬の有効性が示唆された (エビデンスの強さ:C)[採用論文 1-8]。再発抑制効果については報告がないため、不明である。また副腎皮質ステロイドの減量効果が示された (エビデンスの強さ:C)[採用論文 3・6]。TNF 阻害薬は最大 28 か月まで効果が持続したと報告されているが[採用論文 8]、一つの症例集積研究で IL-6 阻害薬投与群と比較して TNF 阻害薬投与群は継続率が低いことが示唆された(エビデンスの強さ:D)[採用論文 3]。有害事象は関節リウマチに使用した時と同様に投与時反応と皮疹が多い[採用論文 5・7]。感染症の報告もあるが、TNF 阻害薬を使用していない群との比較はされていないものの、感染症の増加や薬剤アレルギーの増加を示唆する報告はなかったことから、ASD における TNF 阻害薬使用で感染症、マクロファージ活性化症候群、薬剤アレルギーが増加する可能性は低いことが示唆された(エビデンスの強さ:D)。医療費負担について検討した研究はなかったため、ASD における TNF 阻害薬使用が医療費負担の増加につながるか不明である。</p> |
|--|

【引用文献リスト】

| | | |
|------|--|--|
| 採用論文 | Asanuma YF. Mod Rheumatol 25:393-400, 2015 [1] | Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. |
| | Souabni L. Pan Afr Med J 17:94, 2014 [2] | Possible macrophage activation syndrome following initiation of adalimumab in a patient with adult-onset Still's disease |
| | Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-9, 2012 [3] | Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. |
| | Kaneko K. Int J Rheum Dis 13:e67-9, 2010 [4] | Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor-alpha after etanercept administration. |
| | Fautrel B. Ann Rheum Dis 64:262-6, 2005 [5] | Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. |
| | Kokkinos A. Clin Rheumatol 23:45-9, 2004 [6] | Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. |

| | | |
|--|--|--|
| | Husni ME. Arthritis Rheum 46:1171-6, 2002 [7] | Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. |
| | Kraetsch HG. Ann Rheum Dis 60 Suppl 3:iii55-7, 2001 [8] | Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. |

ASD CQ22

| 【SR-1 データベース検索結果】 | | |
|--|--|------|
| タイトル： | | |
| CQ：治療抵抗性 ASD に対して IL-6 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有効か | | |
| データベース：医中誌 検索期間：2000 年～2020 年 | | |
| 日付：2021/6/8 | | |
| 検索者：和田/鈴木 | | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| 1 | (Still 病-成人/TH or 成人ステイル病/AL or 成人スチル病/AL or スチル病/AL or ステイル病/AL or "adult onset still's disease"/AL or "adult onset still disease"/AL or AOSD/AL or "Still's disease"/AL or "Still disease"/AL) | 2437 |
| 2 | ((Tocilizumab/TH or tocilizumab/AL or トシリズマブ/AL or アクテムラ/AL) or (Sarilumab/TH or sarilumab/AL or サリルマブ/AL or ケブザラ/AL)) | 4948 |
| 3 | #1 and #2 | 222 |
| 4 | (DT=2010:2020) | |
| 5 | #3 and #4 | 214 |
| | | |
| | | |

| 【SR-1 データベース検索結果】 | | |
|--|---|-----|
| タイトル： | | |
| CQ：治療抵抗性 ASD に対して IL-6 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有効か | | |
| データベース：CENTRAL 検索期間：2000 年～2020 年 | | |
| 日付：2021/6/8 | | |
| 検索者：和田/鈴木 | | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| 1 | MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult- | 8 |

| | | |
|---|---|-------|
| | Onset] explode all trees | |
| 2 | (Adult-Onset Still Disease):ti,ab,kw or (Still disease):ti,ab,kw or (Still's disease):ti,ab,kw or (AOSD):ti,ab,kw or (ASD):ti,ab,kw or (Adult-Onset Still's Disease):ti,ab,kw or (Adult Onset Still's Disease):ti,ab,kw or (Adult Onset Still Disease):ti,ab,kw | 15453 |
| 3 | (tocilizumab or actemra or actemra 200 or atlizumab or lusinex or r 1569 or r1569 or roactemra):ti,ab,kw or (sarilumab or kevezara or regn 88 or regn88 or sar 153191 or sar153191):ti,ab,kw or (siltuximab or cnto 328 or cnto328 or monoclonal antibody cnto 328 or monoclonal antibody cnto328):ti,ab,kw or (siltuximab or sylvan):ti,ab,kw or olokizumab:ti,ab,kw or (levilimab or bcd 089 or bcd089):ti,ab,kw or (clazakizumab or ald 518 or ald518 or bms 945429 or bms945429):ti,ab,kw or (sirukumab or cnto 136 or cnto136 or plivensia):ti,ab,kw or (interleukin 6 antibod* or interleukin 6 antagonist* or interleukin 6 receptor antibod* or interleukin 6 receptor antagonist*):ti,ab,kw | 4232 |
| 4 | [2000-2020]/py | |
| 5 | (#1 or #2) and #3 and #4 | 104 |

| | | |
|--|---|-------|
| 【SR-1 データベース検索結果】 | | |
| タイトル : | | |
| CQ : 治療抵抗性 ASD に対して IL-6 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有効か | | |
| データベース : MEDLINE 検索期間 : 2000 年～2020 年 | | |
| 日付 : 2021/6/8 | | |
| 検索者 : 鈴木翔太郎 | | |
| | | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| 1 | ("Adult-Onset Still Disease"[Title/Abstract] OR | 29963 |

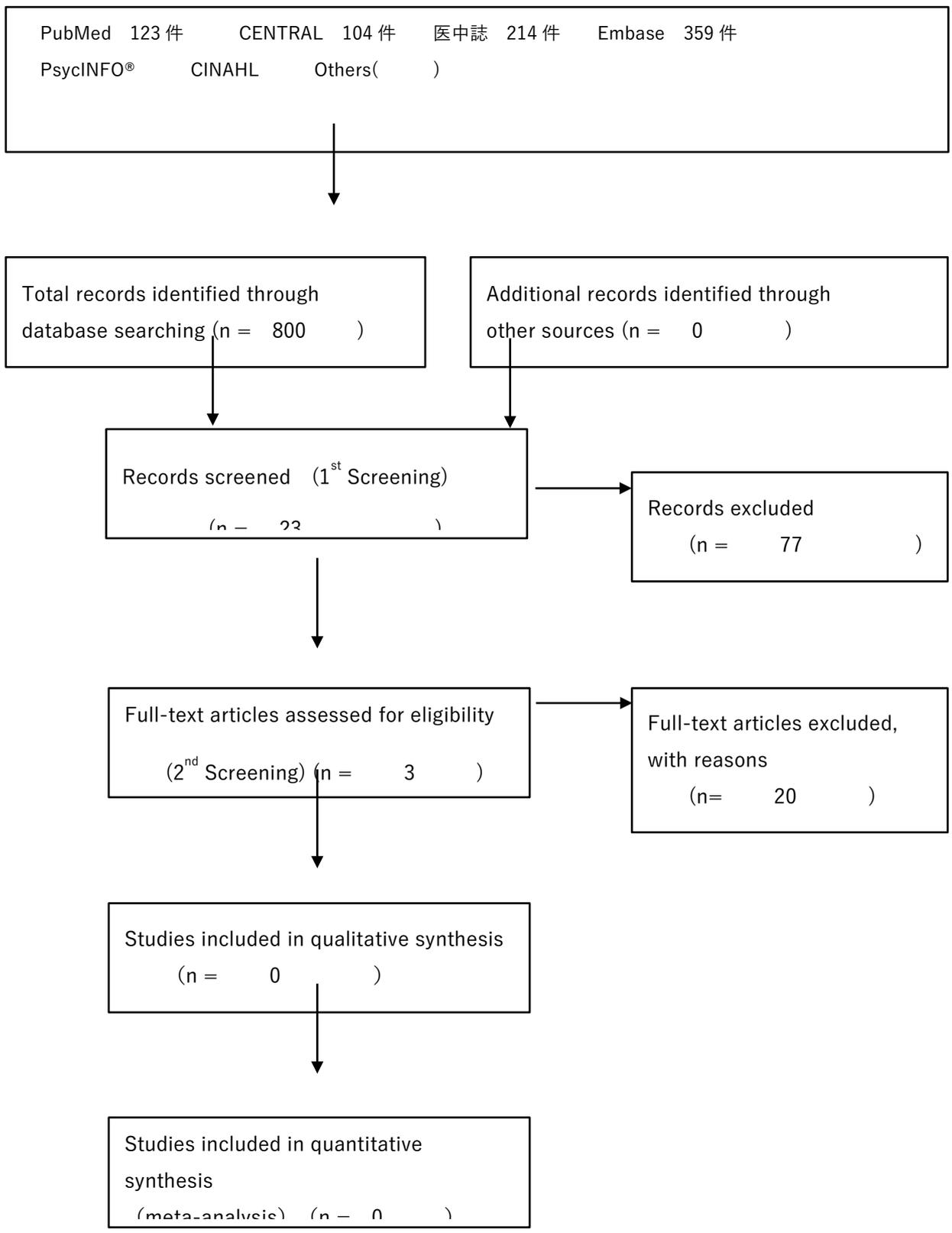
| | | |
|---|--|------|
| | "Adult-Onset Still's Disease"[Title/Abstract] OR "Still disease"[Title/Abstract] OR "Still's disease"[Title/Abstract] OR "still s disease, adult onset"[MeSH Terms] OR "AOSD"[Title/Abstract] OR "ASD"[Title/Abstract]) | |
| 2 | ((("tocilizumab"[Title/Abstract] OR "actemra"[Title/Abstract] OR "atlizumab"[Title/Abstract] OR "lusinex"[Title/Abstract] OR "r1569"[Title/Abstract] OR "roactemra"[Title/Abstract] OR ("sarilumab"[Title/Abstract] OR "kevzara"[Title/Abstract] OR "regn88"[Title/Abstract] OR "regn88"[Title/Abstract] OR "sar153191"[Title/Abstract] OR "sar153191"[Title/Abstract]) OR ("siltuximab"[Title/Abstract] OR "cnto 328"[Title/Abstract] OR "cnto328"[Title/Abstract] OR "monoclonal antibody cnto 328"[Title/Abstract] OR "monoclonal antibody cnto328"[Title/Abstract]) OR ("siltuximab"[Title/Abstract] OR "sylvan"[Title/Abstract]) OR "olokizumab"[Title/Abstract] OR ("clazakizumab"[All Fields] OR "ald518"[Title/Abstract] OR "bms945429"[Title/Abstract]) OR ("sirukumab"[Title/Abstract] OR "cnto 136"[Title/Abstract]) OR ("interleukin 6 antibod*"[Title/Abstract] OR "interleukin 6 antagonist*"[Title/Abstract] OR | 4921 |

| | | |
|---|--|-----|
| | "interleukin 6 receptor antibod*"[Title/Abstract] OR "interleukin 6 receptor antagonist*"[Title/Abstract])) | |
| 6 | 2000/01/01:2020/12/31[Date - Publication] | |
| 7 | #1 AND #2 AND #3 | 123 |

| 【SR-1 データベース検索結果】 | | |
|--|---|-----|
| タイトル： | | |
| CQ：治療抵抗性 ASD に対して IL-6 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有効か | | |
| データベース：EMBASE 検索期間：2000 年～2020 年 | | |
| 日付：2021/6/8 | | |
| 検索者：鈴木翔太郎 | | |
| | | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| 1 | ('aosd (adult-onset still disease)/exp OR 'aosd (adult-onset still disease)' OR 'adult onset still disease'/exp OR 'adult onset still disease' OR 'adult-onset still` s disease'/exp OR 'adult-onset still` s disease' OR 'adult-onset stills disease'/exp OR 'adult-onset stills disease' OR 'still` s disease, adult-onset'/exp OR 'still` s disease, adult-onset') | |
| 2 | ('actemra'/exp OR 'actemra' OR 'actemra 200'/exp OR 'actemra 200' OR 'atlizumab'/exp OR 'atlizumab' OR 'lusinex'/exp OR 'lusinex' OR 'r 1569'/exp OR 'r 1569' OR 'r1569'/exp OR 'r1569' OR 'roactemra'/exp OR 'roactemra' OR 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab' OR 'kevozara'/exp OR 'kevozara' OR 'regn 88'/exp OR 'regn 88' OR 'regn88'/exp OR 'regn88' OR 'sar 153191'/exp OR 'sar 153191' OR 'sar153191'/exp OR 'sar153191' OR 'sarilumab'/exp OR 'sarilumab' OR 'cnto 328'/exp OR 'cnto 328' OR 'cnto328'/exp OR 'cnto328' OR 'monoclonal antibody cnto 328'/exp OR 'monoclonal antibody | |

| | | |
|---|--|-----|
| | <p>cnto 328' OR 'monoclonal antibody cnto328'/exp OR 'monoclonal antibody cnto328' OR 'siltuximab'/exp OR 'siltuximab' OR 'sylvant'/exp OR 'sylvant' OR 'olokizumab'/exp OR 'olokizumab' OR 'bcd 089'/exp OR 'bcd 089' OR 'bcd089'/exp OR 'bcd089' OR 'levilimab'/exp OR 'levilimab' OR 'ald 518'/exp OR 'ald 518' OR 'ald518'/exp OR 'ald518' OR 'bms 945429'/exp OR 'bms 945429' OR 'bms945429'/exp OR 'bms945429' OR 'clazakizumab'/exp OR 'clazakizumab' OR 'cnto 136'/exp OR 'cnto 136' OR 'cnto136'/exp OR 'cnto136' OR 'plivensia'/exp OR 'plivensia' OR 'sirukumab'/exp OR 'sirukumab' OR 'interleukin 6 antibody'/exp OR 'interleukin 6 antibody' OR 'interleukin 6 antagonist'/exp OR 'interleukin 6 antagonist' OR 'interleukin 6 receptor antibody'/exp OR 'interleukin 6 receptor antibody' OR 'interleukin 6 receptor antagonist'/exp OR 'interleukin 6 receptor antagonist')</p> | |
| 3 | [2000-2020]/py | |
| 4 | #1 AND #2 AND #3 | 359 |

【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 |
| Y Kaneko, 2018 | RCT | 山口基準を満たした AOSD, PSL0.5mg/kg/日 2 週間以上投与されても, SJ・TJ がそれぞれ 2 箇所以上あり, 1 つ以上の全身症状を有し, かつ ESR>20mm/h もしくは CRP>1mg/dL | トシリズマブ 8mg/kg/2 週おき | プラセボ | 4 週後の ACR50 | 白血球減少, 血小板減少, 肝機能障害, 悪性腫瘍 | |
| Nishina, 2015 | 後ろ向きコホート | 山口基準を満たした AOSD | TCZ(投与方法言及なし) | TCZ を含む全ての患者 | 再燃 | | 対照群が TCZ を含む全ての治療が含まれる |
| Suematsu, 2012 | 後ろ向きコホート | 1 度でも生物学的製剤を使用した AOSD | TCZ | IFX or ETN | 効果あり(全く症状がないか、少し症状があるが治療の強化は必要ない) | | 対照群が TCZ 以外の bio |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| 【SR-4 引用文献リスト】 | | |
|----------------|--|--|
| | 文献 ID | 書誌情報 |
| 採用論文 | ①Kaneko, 2018 ②Nishina, 2015 ③Suematsu, 2012 | ①Ann Rheum Dis . 2018 Dec;77(12):1720-1729. ②Mod Rheumatol . 2015 May;25(3):401-4. ③Mod Rheumatol . 2012 Sep;22(5):712-9. |
| 不採用論文 | | |
| その他の引用論文 | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|-----------------|----------|--------|--------|-------------------|-------|-----------------|------------|--------|-------|--|----|----|----------------|-------|-----|-------|-------|------|-----------|----------|------|-----------|----------|------------|
| 診療ガイドライン | | 成人スティル病診療ガイドライン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 難治性の成人スティル病 | | | | | | | | | | *各項目の評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。 *また、評価は「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | IL-6阻害薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 免疫抑制剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | 4週時点でのACR50達成割合 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | | 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 | デザイン | ランダム化 | コンシールメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | 不完全報告 | アウトカム | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他の | 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 |
| Kaneko,2018 | RCT | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | 13 | 4 | 30.8 | 13 | 8 | 61.5 | オッズ比 | 3.6 | 0.71-18.25 |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 記載なし | | 記載なし | full analysis set | | 主要アウトカムの一つが報告なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|------------------|----------|--------|--------|-------------------|-------|-----------------|------------|--------|-------|--|----|----|----------------|-------|-----|-------|-------|------|-----------|----------|------|-----------|----------|------------|
| 診療ガイドライン | | 成人スティル病診療ガイドライン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 難治性の成人スティル病 | | | | | | | | | | *各項目の評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。 *また、評価は「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | IL-6阻害薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 免疫抑制剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | 12週時点でのACR50達成割合 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | | 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 | デザイン | ランダム化 | コンシールメント | 盲検化 | 盲検化 | I T T | 不完全報告 | アウトカム | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他の | 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 |
| Kaneko,2018 | RCT | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | 13 | 4 | 30.8 | 13 | 8 | 61.5 | オッズ比 | 3.6 | 0.71-18.25 |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 記載なし | | 記載なし | full analysis set | | 主要アウトカムの一つが報告なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|-----------------|----------|--------|--------|-------------------|-------|-----------------|------------|--------|-------|--|----|----|----------------|-------|-----|-------|-------|-----|-----------|----------|------|-----------|----------|------|
| 診療ガイドライン | | 成人スティル病診療ガイドライン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 難治性の成人スティル病 | | | | | | | | | | *各項目の評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。 *まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | IL-6阻害薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 免疫抑制剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | 重篤な有害事象 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | | 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 | デザイン | ランダム化 | コンシールメント | 盲検化 | 盲検化 | I T T | 不完全報告 | アウトカム | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他の | 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 |
| Kaneko,2018 | RCT | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | リスク差 | 0 | 0 |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 記載なし | | 記載なし | full analysis set | | 主要アウトカムの一つが報告なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|-----------------|----------|--------|--------|-------------------|-------|-----------------|------------|--------|-------|--|----|----|----------------|-------|-----|-------|-------|-----|-----------|----------|------|-----------|----------|------|--|
| 診療ガイドライン | | 成人スティル病診療ガイドライン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 難治性の成人スティル病 | | | | | | | | | | *各項目の評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。 *また、評価は「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | IL-6阻害薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 免疫抑制剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | 医療費負担の増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | | その他 | | | 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 | デザイン | ランダム化 | コンシールメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | 不完全報告 | アウトカム | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他の | 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 | |
| Kaneko,2018 | RCT | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 記載なし | | 記載なし | full analysis set | | 主要アウトカムの一つが報告なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-6 評価シート 観察研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----------------|--------|----------|-------------|-------------|-------|----------|-----|-------|--------|--------|-----|---------------|----|----|-------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|------|------|----------|------|----|----|--|--|
| 診療ガイドライン | 成人ステル病診療ガイドライン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | 難治性の成人ステル病 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | IL-6阻害薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | 免疫抑制剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | 4週時点でのACR50達成割合 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | 背景因子の差 | ケアの差 | 測定不適切なアウトカム | 不完全なフォローアップ | 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 | (%) | (種類) | 効果指標 | 効果指標 (値) | 信頼区間 | | | | |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | | |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-6 評価シート 観察研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----------------|----------|--------|-------------|-------------|-------|----------|------|--------|-------|--------|--------|-----|-------|----|----|-------|----------------|-------|-----------|-------|-----------|------|----------|----------|------|----|--|--|--|--|--|--|
| 診療ガイドライン | 成人スティル病診療ガイドライン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | 難治性の成人スティル病 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | IL-6阻害薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | 免疫抑制剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | 重篤な有害事象 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | | | 非直接性* | | | | リスク人数 (アウトカム率) | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 測定不適切なアウトカム | 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) | 効果指標 (値) | 効果指標 (値) | 信頼区間 | | | | | | | |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | 4 | 40 | NA | NA | NA | | | | | | |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | | | | | | |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-6 評価シート 観察研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|----------------|--------|--|-------------|-----------|-------|--------|----------|-----|-------|--------|--------|-----|-------|----|----|---------------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|------|---------|------|----|
| 診療ガイドライン | 成人ステル病診療ガイドライン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | 難治性の成人ステル病 | | *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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | IL-6阻害薬 | | **上昇要因 各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階。 まとは「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | 免疫抑制剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | 医療費負担の増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | | |
| | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 測定不適切なアウトカム | 不適切なアウトカム | 交絡の調整 | 不十分な調整 | 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 | (%) | (種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 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 | 成人スティル病診療ガイドライン | | | | | | | *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。 | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | 難治性の成人スティル病 | | | | | | | **上昇要因 | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | IL-6阻害薬 | | | | | | | 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。 | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | 免疫抑制剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | *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 | 95%信頼区間 | *エビデンスの強さ | *重要性 | コメント |
| 4週時点でのACR50達成割合 | RCT | | -1 | | | -2 | | | 13 | 4 | 30.8 | 13 | 8 | 61.5 | オッズ比 | 3.6 | 0.71-18.25 | D | 4 | |
| 12週時点でのACR50達成割合 | RCT | | -1 | | | -2 | | | 13 | 4 | 30.8 | 13 | 8 | 61.5 | オッズ比 | 3.6 | 0.71-18.25 | D | 4 | |
| 重篤な有害事象 | RCT | | -1 | | | -2 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | リスク差 | 0 | 0 | D | 5 | |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4週時点でのACR50達成割合 | | | | RCT1 | RCT1 | | RCT1 | | | | | | | | | | | | | |
| 12週時点でのACR50達成割合 | | | | RCT1 | RCT1 | | RCT1 | | | | | | | | | | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | placebと比較して重篤な有害事象は増加せず | |
| | | | | | | | | | | 42 | | | | | | | | | | |

| 【SR-9 定性的システマティックレビュー】 | |
|------------------------|--|
| CQ | 治療抵抗性 ASD に対して IL-6 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有効か |
| P | 治療抵抗性 ASD |
| I | IL-6 阻害薬 |
| C | 免疫抑制薬 |
| 臨床的文脈 | 治療 |
| 01 | 4 週での ACR50 達成割合 |
| 非直接性のまとめ | 本 CQ において比較群は免疫抑制薬が望ましいが、採用した唯一の RCT (Kaneko et al) は対照群が免疫抑制薬ではなく placebo となっていることから、非直接性に重大な影響を及ぼしている。一方、観察研究について Nishina らの報告は PICO には合致する唯一の報告であり、非直接性の影響が低く、本 CQ における重要な参考文献と考える。また、Suematsu らの報告は対照が他の生物学的製剤のため非直接性がみられるが、参考文献として採用した。 |
| バイアスリスクのまとめ | 本 CQ に採用した RCT (Kaneko et al) はアウトカムの盲検化は論文中に記載がなく不透明であった。ITT 解析は行われていない。以上から一部にバイアスリスクを認めたものの、推奨に大きく影響を与えるバイアスリスクはないものと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | RCT1 報のみのため、一貫性については評価不能である。 |
| コメント | RCT についてはトシリズムの有効性を示す報告であったものの、primary end point は満たさないことに加え、非直接性が極めて高く、現状本 CQ に対する適切な回答は困難であった。 |
| 02 | 12 週 ACR50 達成割合 |

| | |
|-------------|---|
| 非直接性のまとめ | 本 CQ において比較群は免疫抑制薬が望ましいが、採用した唯一の RCT (Kaneko et al)は対照群が免疫抑制薬ではなく placebo となっていることから、非直接性に重大な影響を及ぼしている。一方、観察研究について Nishina らの報告は PICO には合致する唯一の報告であり、非直接性の影響が低く、本 CQ における重要な参考文献と考える。また、Suematsu らの報告は対照が他の生物学的製剤のため非直接性がみられるが、参考文献として採用した。 |
| バイアスリスクのまとめ | 本 CQ に採用した RCT (Kaneko et al)はアウトカムの盲検化は論文中に記載がなく不透明であった。ITT 解析は行われていない。以上から一部にバイアスリスクを認めたものの、推奨に大きく影響を与えるバイアスリスクはないものと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | RCT1 報のみのため、一貫性については評価不能である。 |
| コメント | RCT についてはトシリズマブの有効性を示す報告であったものの、primary end point は満たさないことに加え、非直接性が極めて高く、現状本 CQ に対する適切な回答は困難であった。 |
| 03 | 重篤な有害事象 |
| 非直接性のまとめ | 本 CQ において比較群は免疫抑制薬が望ましいが、採用した唯一の RCT (Kaneko et al)は対照群が免疫抑制薬ではなく placebo となっていることから、非直接性に重大な影響を及ぼしている。一方、観察研究について Nishina らの報告は PICO には合致する唯一の報告であり、非直接性の影響が低く、本 CQ における重要な参考文献と考える。また、Suematsu らの報告は対照が他の生物学的製剤のため非直接性がみられるが、参考文献として採用した。 |
| バイアスリスクのまとめ | 本 CQ に採用した RCT (Kaneko et al)はアウトカムの盲検化は論文中に記載がなく不透明であった。ITT 解析は行われていない。以上 |

| | |
|-------------|--|
| | から一部にバイアスリスクを認めたものの、推奨に大きく影響を与えるバイアスリスクはないものと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | RCT1 報のみのため、一貫性については評価不能である。 |
| コメント | 重篤な有害事象についても RCT ではトシリズムマブ群では認められなかったものの、前述のように比較対照がプラセボであることから非直接性が高いため、本 CQ の回答は困難である。 |
| | |
| 04 | 医療費負担の増加 |
| 非直接性のまとめ | 本 CQ において比較群は免疫抑制薬が望ましいが、採用した唯一の RCT (Kaneko et al) は対照群が免疫抑制薬ではなく placebo となっていることから、非直接性に重大な影響を及ぼしている。一方、観察研究について Nishina らの報告は PICO には合致する唯一の報告であり、非直接性の影響が低く、本 CQ における重要な参考文献と考える。また、Suematsu らの報告は対照が他の生物学的製剤のため非直接性がみられるが、参考文献として採用した。 |
| バイアスリスクのまとめ | 本 CQ に採用した RCT (Kaneko et al) はアウトカムの盲検化は論文中に記載がなく不透明であった。ITT 解析は行われていない。以上から一部にバイアスリスクを認めたものの、推奨に大きく影響を与えるバイアスリスクはないものと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | RCT1 報のみのため、一貫性については評価不能である。 |
| コメント | 医療費負担の増加についてはいずれの報告においても記載がなかった。 |

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

まず、IL-6 阻害薬と免疫抑制薬を直接比較した RCT は存在しない。ASD 症例に対して IL-6 阻害薬を対象とした唯一の RCT (Kaneko et al) は、バイアスリスクは推奨には大きな影響を与えないものの、対照群が placebo となっているため、非直接性に重大な影響を及ぼした。一方、観察研究については Nishina

らの報告は PICO には合致する唯一の報告であり、非直接性の影響が低く、本 CQ における重要な参考文献と考えた。また、Suematsu らの報告は対照が他の生物学的製剤のため非直接性がみられるが、参考文献として採用した。有効性のアウトカムとして RCT での評価項目である 4 週および 12 週での ACR50 達成割合としたが、12 週での ACR50 達成割合は placebo と比して有意差が見られたが、primary endpoint である 4 週での ACR50 達成割合は満たさなかった。重篤な有害事象については RCT でトシリズマブ群で認められなかったものの、比較対象は placebo であることから免疫抑制薬との比較することは困難であった。医療費負担の増加については RCT、観察研究ともに記載がなかった。以上から、唯一の RCT の比較対象が placebo であることから、非直接性が高いため、本 CQ への回答は困難であり、エビデンスレベルは D(非常に弱)と考える。本 CQ は Future Research Question として、CQ に回答するには IL-6 阻害薬と免疫抑制薬を直接比較した RCT が施行されることが必要である。

ASD CQ23

| 【SR-1 データベース検索結果】 | | |
|---|---|---------|
| タイトル： | | |
| CQ22：治療抵抗性 ASD に対して、IL-1 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | | |
| データベース：PubMed, 医中誌, Embase | | |
| 日付：PubMed(2021/12/26) 医中誌(2021/12/29), Embase(2021/12/26) | | |
| 検索者：HT / MF | | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| PubMed | | |
| 1 | ("adult onset still's disease*" [tiab] OR "adult still's disease*" [tiab] OR "adult onset still disease*" [tiab] OR "AOSD" [tiab] OR "ASD" [tiab] OR "still's disease, adult onset" [MH]) | 27181 |
| 2 | ("interleukin-1" [MH] OR "interleukin-1" [tiab] OR "anakinra" [tiab] OR "canakinumab" [tiab] OR "rilonacept" [tiab]) | 75511 |
| 3 | ((("Randomized controlled trial" [PT] OR "Controlled clinical trial" [PT] OR "Randomized" [tiab] OR "Randomly" [tiab] OR "Placebo" [tiab] OR "Drug therapy" [tiab] OR "Trial" [tiab] OR "Groups" [tiab]) | 3190021 |
| 4 | ("Animals" [mh] NOT "humans" [mh]) | 4762683 |
| 5 | #1and#2and#3not#4 | 20 |
| 医中誌 | | |
| 1 | (Still 病-成人/TH or 成人スチル病/AL) | 2282 |
| 2 | (Interleukin-1/TH or il-1/AL) | 21895 |
| 3 | (Anakinra/TH or アナキンラ/AL) | 237 |
| 4 | (Canakinumab/TH or カナキヌマブ/AL) | 231 |
| 5 | (Rilonacept/TH or リロナセプト/AL) | 33 |
| 6 | #1 and #2 or #3 or #4 or #5 | 89 |
| embase | | |
| 1 | adult onset still disease'/exp OR 'adult still disease*':ti,ab OR 'adult still s disease*':ti,ab OR 'adult onset still disease*':ti,ab OR 'adult onset still s disease*':ti,ab OR 'aosd':ti,ab OR 'asd':ti,ab | 38415 |
| 2 | interleukin 1'/exp OR 'interleukin 1*':ti,ab OR 'anakinra'/exp OR 'anakinra*':ti,ab OR 'canakinumab'/exp OR 'canakinumab*':ti,ab OR 'rilonacept'/exp OR 'rilonacept*':ti,ab | 127257 |

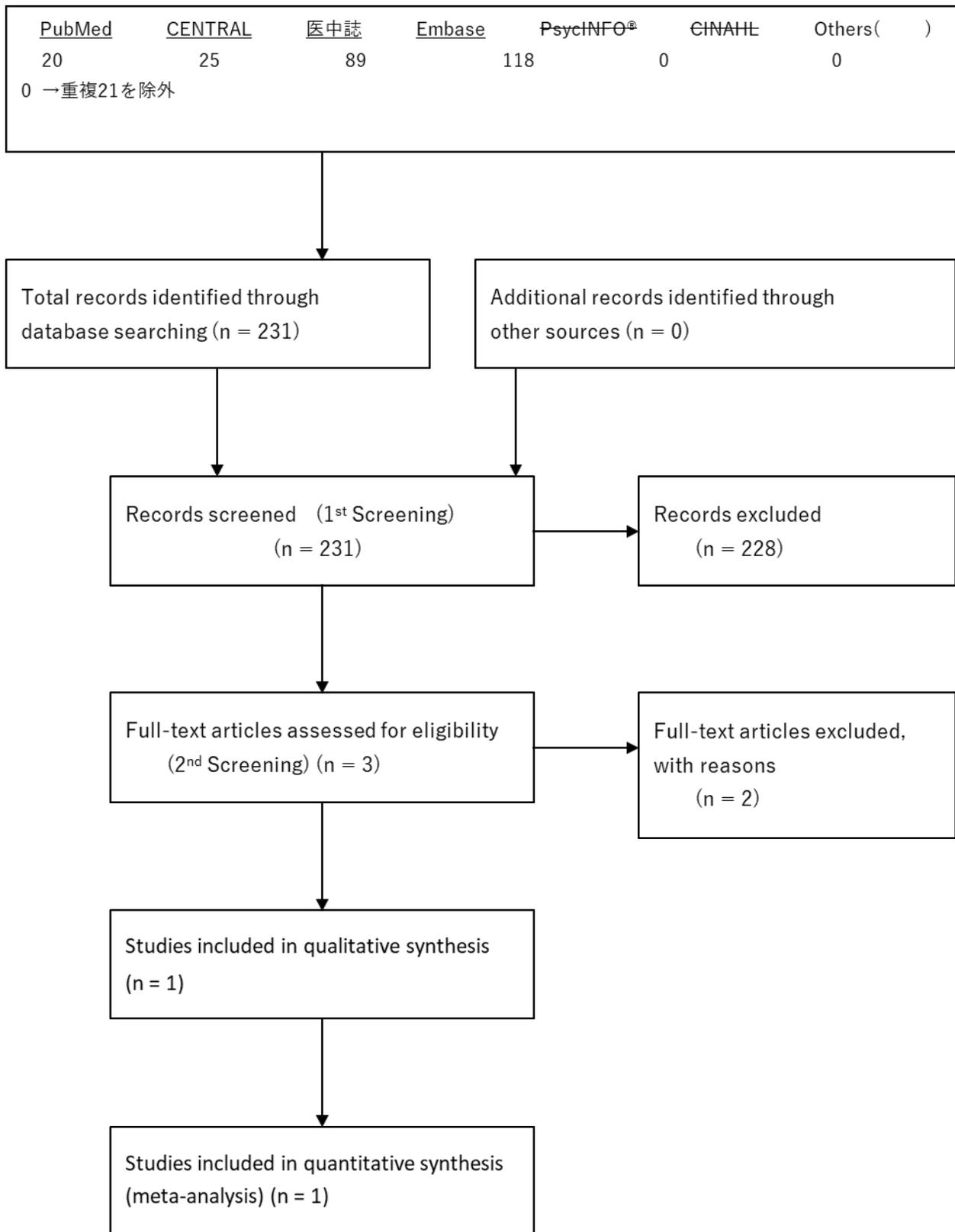
| | | |
|---|---|----------|
| 3 | ('clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR ('randomi?ed controlled' NEXT/1 trial*) OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEAR/1 blind*) OR placebo*) NOT ('animal'/de NOT 'human'/de) | 2384705 |
| 4 | 2000:py OR 2001:py OR 2002:py OR 2003:py OR 2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py | 23753481 |
| 5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 118 |
| | | |
| | | |

| 【SR-1 データベース検索結果】 | | |
|--|--|--------|
| タイトル： | | |
| CQ22：治療抵抗性 ASD に対して、IL-1 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | | |
| データベース：CENTRAL(コクラン) | | |
| 日付：CENTRAL(2021/12/27) | | |
| 検索者：辻 英輝, 房間 美恵 | | |
| | | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| 1 | (adult onset still's disease*):ti,ab,kw | 284 |
| 2 | (adult still's disease*):ti,ab,kw | 6015 |
| 3 | (adult onset still disease*):ti,ab,kw | 284 |
| 4 | (AOSD):ti,ab,kw | 25 |
| 5 | (ASD):ti,ab,kw | 2105 |
| 6 | (still's disease, adult onset):ti,ab,kw | 270 |
| 7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 8115 |
| 8 | ("interleukin 1"):ti,ab,kw | 2076 |
| 9 | (anakinra):ti,ab,kw | 355 |
| 10 | (canakinumab):ti,ab,kw | 297 |
| 11 | (rilonacept):ti,ab,kw | 66 |
| 12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 2458 |
| 13 | ("randomized controlled trial"):ti,ab,kw | 485436 |

| | | |
|----|---|---------|
| 14 | (Controlled clinical trial):ti,ab,kw | 479846 |
| 15 | (Randomized):ti,ab,kw | 901463 |
| 16 | (Randomly):ti,ab,kw | 247613 |
| 17 | (Placebo):ti,ab,kw | 307102 |
| 18 | (Drug therapy):ti,ab,kw | 432667 |
| 19 | (Trial):ti,ab,kw | 825753 |
| 20 | (Groups):ti,ab,kw | 475957 |
| 21 | #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 | 1282968 |
| 22 | (Animals):ti,ab,kw | 14236 |
| 23 | (humans):ti,ab,kw | 604659 |
| 24 | #22 NOT #23 | 1911 |
| 25 | #21 NOT #24 | 1281273 |
| 26 | #7 AND #12 AND #25 | 25 |
| | | |

【SR-2 文献検索フローチャート】

【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 |
| DAN NORDSTRÖM, The Journal of Rheumatology, 2012 | Prospective, Open-label, randomized, multicenter study | ASD n=22 | Anakinra n=12 | DMARD, n=10 | remission according to specific criteria at 8 weeks [afebrile (\leq 37° C body temperature, measured twice from armpit), in the absence of nonsteroidal antiinflammator y drugs (NSAID) 24 hours prior to measurement, decrease of CRP and ferritin to reference limits] and normal swollen (SJC) and tender joint | | 対象患者は最初に 10mg /日以上 of PSL と、必要に応じて NSAID の投与を受け た。ステロイド投与量 は、無作為化から 4 週 間一定に保たれた。 Anakinra 群は 100mg/ 日皮下注、DMARD 群 は MTX(6 名)、AZA (2 名)、LEF (2 名) を使用。 Primary endpoint の 8 週目寛解達成は、 Anakinra 群 (7 名/12 名)、DMARD 群 (5 名/10 名)、また、24 週目でも Anakinra 群 (6 名/12 名) の方が DMARD 群 (2 名/10 名) より寛解達成した 患者が多かったが統計 学的有意差はなかつ た。PSL の平均投与量 |

| | | | | | | | |
|--|--|------------|------------------|--------------|------------------|---|---|
| | | | | | counts (TJC). | | は 24 週目までに両群とも減少したが群間で有意差はなかった。一方、SF-36 を用いた健康関連 QOL の評価のうち、PCS (身体的側面) は Anakinra 群が DMARDs 群と比較して有意に改善した (p < 0.011) が、MCS (精神的側面) には有意差はなかった。重篤な有害事象としては AOSD の悪化 (有効性の欠如) が Anakinra 群で 1 名、DMARD 群で 2 名見られた。 |
| E. Feist, Clinical and Experimental Rheumatology, 2018 | phase II, multicenter, open-label, uncontrolled, 2-stage, dose-ranging study | SJIA n=301 | canakinumab | None | Efficacy, Safety | ✓ | 対象疾患が SJIA |
| Claudia Kedor, Ann Rheum Dis, | phase II, multicentre, | ASD n=36 | canakinumab n=19 | placebo n=17 | Efficacy, Safety | ✓ | 第 II 相試験 |

| | | | | | | | |
|------|--|--|--|--|--|--|--|
| 2020 | doubleblind, randomised, placebo- controlled trial | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| 【SR-4 引用文献リスト】 | | |
|----------------|--|------|
| | 文献 ID | 書誌情報 |
| 採用論文 | DAN NORDSTRÖM, The Journal of Rheumatology, 2012 | |
| 不採用論文 | E. Feist, Clinical and Experimental Rheumatology, 2018 Claudia Kedor, Ann Rheum Dis, 2020 | |
| その他の引用論文 | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|--|---------------|---------|---------|----------|-------|---------|----------|----|------|-------|-----|-------|----|-----|----|----------------|-----|----|------|------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|-----------|
| 診療ガイドライン | | CQ22: 治療抵抗性ASDに対して、IL-1阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | AOSD患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | Anakinra(IL-1阻害薬)100mg/日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | DMARD投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | Q1_4週の寛解 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 非直接性* | | | | | | リスク人数 (アウトカム率) | | | | | | 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 | | 対照 | | 介入 | | アウトカム | | 対照群 | | 介入群 | | 種類 | 効果指標 | 効果指標 | | | | | | | |
| 研究コード | デザイン | ランダム化 | コメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | 不完全報告 | アウトカム報告 | 選択的アウトカム | 中止 | 早期試験 | バイアス | その他 | 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 | (%) | RR |
| Nordstrom 2012 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 7 | 70 | 12 | 6 | 50 | RR | 0.714 | 0.36-1.43 |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | フェリチンとステロイド量 | 10名のブロックランダム化 | open化試験 | 文中の記載なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|--|---------------|---------|---------|----------|-----|-------|-------|------------|----|---|------|-------|-----|-------|---------------|-----|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-----|------|------|-------|-----------|
| 診療ガイドライン | | CQ22: 治療抵抗性ASDに対して、IL-1阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | AOSD患者 | | | | | | | | | | *各項目の評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。 まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | Anakinra(IL-1阻害薬)100mg/日 | | | | | | | | | | アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | DMARD投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | Q2_24週の寛解 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | 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 | | | 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) | 効果指標 | | | | | | |
| 研究コード | デザイン | ランダム化 | コンシール | 盲検化 | 盲検化 | ITT | ITT | 不完全報告 | アウトカム | 選択的アウトカム報告 | 中止 | 早期試験 | バイアス | その他 | 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) | 効果指標 | 信頼区間 | |
| Nordstrom 2012 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 8 | 80 | 12 | 6 | 50 | RR | 0.625 | 0.33-1.19 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | フェリチンとステロイド量 | 10名のブロックランダム化 | open化試験 | 文中の記載なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|--|---------------|---------|---------|----------|-----|-------|-------|------------|-----|---|------|------|-----|----|---------------|----|-------|-----|-------------------------|----------|---------|------------------------|-------|-------|----------|---------|-----------|
| 診療ガイドライン | | CQ22: 治療抵抗性ASDに対して、IL-1阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | AOSD患者 | | | | | | | | | | *各項目の評価は「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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | Anakinra(IL-1阻害薬)100mg/日 | | | | | | | | | | アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | DMARD投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | Q3_薬剤の継続使用(継続率) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | 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 | 症例減少バイアス | | その他 | | | まとめ | | | | | | | | | | | | | | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 |
| 研究コード | デザイン | ランダム化 | コンシール | 盲検化 | 盲検化 | ITT | ITT | 不完全報告 | アウトカム | 選択的アウトカム報告 | 中止 | 早期試験 | バイアス | その他の | 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 |
| Nordstrom 2012 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 2 | 20 | 12 | 1 | 8.3 | RR | 0.42 | 0.04-3.95 |
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | フェリチンとステロイド量 | 10名のブロックランダム化 | open化試験 | 文中の記載なし | | | | | | | | | | | | | | | | n=2/10(MTX_pramaturely) | | | n=1/12(anakinra+MTXに妥) | | | | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|--|---------------|---------|---------|----------|-----|-------|-------|------------|----|---|------|-------|-----|-------|---------------|-------|-------|-------|-------------------------|------|-------|------------------------|------|------|------|-----------|
| 診療ガイドライン | | CQ22: 治療抵抗性ASDに対して、IL-1阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | AOSD患者 | | | | | | | | | | *各項目の評価は「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。 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | Anakinra(IL-1阻害薬)100mg/日 | | | | | | | | | | アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | DMARD投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | Q3_薬剤の継続使用(継続率) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | 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 | | | 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 | | | | |
| 研究コード | デザイン | ランダム化 | コンシール | 盲検化 | 盲検化 | ITT | ITT | 不完全報告 | アウトカム | 選択的アウトカム報告 | 中止 | 早期試験 | その他の | 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 | 信頼区間 |
| Nordstrom 2012 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 5 | 62.5 | 9 | 1 | 11.1 | RR | 0.18 | 0.03-1.22 |
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | フェリチンとステロイド量 | 10名のブロックランダム化 | open化試験 | 文中の記載なし | | | | | | | | | | | | | | | | n=2/10(MTX_pramaturely) | | | n=1/12(anakinra+MTXに妥) | | | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|--|---------------|---------|---------|----------|-------|-------|------------|----|------|-------|-------|---------------|-------|-------|----------------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-----|------|------|------|-----------|
| 診療ガイドライン | | CQ22: 治療抵抗性ASDに対して、IL-1阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | AOSD患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | Anakinra(IL-1阻害薬)100mg/日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | DMARD投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | Q4_24週のステロイドの減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数 (アウトカム率) | | | | | 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 | | 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) | | 効果指標 | | | | | |
| 研究コード | デザイン | ランダム化 | コンシール | 盲検化 | 盲検化 | ITT | 不完全報告 | アウトカム | 選択的アウトカム報告 | 中止 | 早期試験 | その他の | 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) | 効果指標 | 信頼区間 | |
| Nordstrom 2012 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 | 100 | 12 | 9 | 75 | RR | 0.75 | 0.54-1.04 |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | フェリチンとステロイド量 | 10名のブロックランダム化 | open化試験 | 文中の記載なし | | | | | | | | | 腎・肝障害、貧血などが除外 | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|--|---------------|---------|---------|----------|-------|---------|------------|----|------|---|------|-----|----|----|----|---------------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|-------|------|-------|-----------|------|
| 診療ガイドライン | | CQ22: 治療抵抗性ASDに対して、IL-1阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | AOSD患者 | | | | | | | | | | *各項目の評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。 まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | Anakinra(IL-1阻害薬)100mg/日 | | | | | | | | | | アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | DMARD投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | 有害事象 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 非直接性* | | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | デザイン | ランダム化 | コンシール | 盲検化 | 盲検化 | ITT | 不完全報告 | アウトカム報告 | 選択的アウトカム報告 | 中止 | 早期試験 | バイアス | その他の | 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) | 効果指標 | (値) | 効果指標 | 信頼区間 |
| Nordstrom 2012 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 2 | 20 | 12 | 1 | 8.333 | RR | 0.417 | 0.04-3.95 | |
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | フェリチンとステロイド量 | 10名のブロックランダム化 | open化試験 | 文中の記載なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-5 評価シート 介入研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|--|---------------|---------|---------|----------|-------|---------|------------|----|------|--|------|-----|----|----|----|----------------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|------|------|-----|------|------|
| 診療ガイドライン | | CQ22: 治療抵抗性ASDに対して、IL-1阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | AOSD患者 | | | | | | | | | | *各項目の評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。 まとは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | Anakinra(IL-1阻害薬)100mg/日 | | | | | | | | | | アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | DMARD投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | QOL (SF-36) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 非直接性* | | | | | | リスク人数 (アウトカム率) | | | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | デザイン | ランダム化 | コンシール | 盲検化 | 盲検化 | ITT | 不完全報告 | アウトカム報告 | 選択的アウトカム報告 | 中止 | 早期試験 | バイアス | その他の | まとは | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとは | 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 |
| Nordstrom 2012 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | RR | NA | NA | |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | フェリチンとステロイド量 | 10名のブロックランダム化 | open化試験 | 文中の記載なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-7 評価シート エビデンス総体】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|---|-------|-----------|-----------|------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|------|-----------------------|-----------------------|-------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------------|------------------|
| 診療ガイドライン | CQ22: 治療抵抗性ASDに対して、IL-1阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か | *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。 アウトカムごとに別紙にまとめる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | AOSD患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | Anakinra(IL-1阻害薬)100mg/日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | DMARD投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 デザイン | *バイアス リスク | *非一貫性 | *不 精確性 | *非 直接性 | *その他 (出版バイ アスなど) | *上 昇要因 (観察研究) | 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 | コ メ ン ト |
| 4週の寛解 | Nordstrom 2 | -1 | 0 | -2 | -1 | 0 | | 10 | 7 | 70 | 12 | 6 | 50 | RR | 0.714 | 0.36-1.43 | C | | 8 | |
| 24週の寛解 | Nordstrom 2 | -1 | 0 | -2 | -1 | 0 | | 10 | 8 | 80 | 12 | 6 | 50 | RR | 0.625 | 0.33-1.19 | C | | 8 | |
| 薬剤の継続使用 24w (継続率) | Nordstrom 2 | -1 | 0 | -2 | -1 | 0 | | 10 | 2 | 20 | 12 | 1 | 83.3 | RR | 0.42 | 0.04-3.95 | C | | 8 | |
| 薬剤の継続使用 52w (継続率) | Nordstrom 2 | -1 | 0 | -2 | -1 | 0 | | 8 | 5 | 62.5 | 9 | 1 | 11.1 | RR | 0.18 | 0.03-1.22 | C | | 8 | |
| 24週のステロイド の減量 | Nordstrom 2 | -1 | 0 | -2 | -1 | 0 | | 10 | 10 | 100 | 12 | 9 | 75 | RR | 0.75 | 0.54-1.04 | C | | 8 | |
| 有害事象 | Nordstrom 2 | -1 | 0 | -2 | -1 | 0 | | 10 | 2 | 20 | 12 | 1 | 8.333 | RR | 0.417 | 0.04-3.95 | C | | 8 | |
| QOL | Nordstrom 2 | -1 | 0 | -2 | -1 | 0 | | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | RR | NA | NA | NA | | 8 | |
| コメント (該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 腎・肝障害, 貧血などが 除外 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【SR-9 定性的システマティックレビュー】 | |
|------------------------|---|
| CQ22 | 治療抵抗性 ASD に対して、IL-1 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か |
| P | 治療抵抗性 ASD 患者 |
| I | IL-1 阻害薬 |
| C | 免疫抑制薬 |
| 臨床的文脈 | 現存の治療によって寛解に至らない患者に対して IL-1 阻害薬の有効性を検証する。 |
| 01 | 4 週の寛解 |
| 非直接性のまとめ | 腎・肝障害、貧血、基礎疾患を有する患者等が除外されており、非直接性ありと判断した。 |
| バイアスリスクのまとめ | open 化試験、選択バイアスがみられるためバイアスリスクありと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性なし (RCT1 つのみ)。不精確性ありと判断した。 |
| コメント | DMARDs 群と比較し、有意差がないが有効である可能性が示された。RCT が 1 つでありエビデンス総体は「弱」と判定した。 |
| 02 | 24 週の寛解 |
| 非直接性のまとめ | 腎・肝障害、貧血、基礎疾患を有する患者等が除外されており、非直接性ありと判断した。 |
| バイアスリスクのまとめ | 実行バイアス (open 化試験)、選択バイアスがみられるためバイアスリスクありと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性なし (RCT1 つのみ)。不精確性あり。 |

| | |
|-------------|--|
| とめ | |
| コメント | DMARDs 群と比較し、有意差がないが有効である可能性が示された。RCT が 1 つでありエビデンス総体は「弱」と判定した。 |
| 03 | 薬剤の継続使用（24w 継続率） |
| 非直接性のまとめ | 腎・肝障害、貧血、基礎疾患を有する患者等が除外されており、非直接性ありと判断した。 |
| バイアスリスクのまとめ | 実行バイアス（open 化試験）、選択バイアスがみられるためバイアスリスクありと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性なし（RCT1 つのみ）。不精確性あり。 |
| コメント | 24 週目の時点で 12 名中 11 名が IL-1 阻害薬（アナキンラ）単剤にて継続投与できていた。RCT が 1 つでありエビデンス総体は「弱」と判定した。 |
| 04 | 薬剤の継続使用（52w 継続率） |
| 非直接性のまとめ | 腎・肝障害、貧血、基礎疾患を有する患者等が除外されており、非直接性ありと判断した。 |
| バイアスリスクのまとめ | 実行バイアス（open 化試験）、選択バイアスがみられるためバイアスリスクありと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性なし（RCT1 つのみ）。不精確性あり。 |
| コメント | 24 週まで継続できた IL-1 阻害薬投与群 11 名のうち、継続試験に 9 名が参加した。継続試験の 28 週目（全体では 52 週目）の時点で 8 名が IL-1 阻害薬を継続投与できていた。RCT が 1 つでありエビデンス総体は C「弱」と判定した。 |

| | |
|-------------|--|
| 05 | 24 週のス��ロイドの減量 |
| 非直接性のまとめ | 腎・肝障害、貧血、基礎疾患を有する患者等が除外されており、非直接性ありと判断した。 |
| バイアスリスクのまとめ | 実行バイアス（open 化試験）、選択バイアスがみられるためバイアスリスクありと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性なし（RCT1 つのみ）。不精確性あり。 |
| コメント | IL-1 阻害薬（アナキンラ）群では 3 人の患者が経口コルチコステロイドを中止できたが、DMARDs 群では 1 人も中止できなかった。RCT が 1 つでありエビデンス総体は「弱」と判定した。 |
| 06 | 有害事象 |
| 非直接性のまとめ | 腎・肝障害、貧血、基礎疾患を有する患者等が除外されており、非直接性ありと判断した。 |
| バイアスリスクのまとめ | 実行バイアス（open 化試験）、選択バイアスがみられるためバイアスリスクありと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性なし（RCT1 つのみ）。不精確性あり。 |
| コメント | DMARD 投与群で 2 件、IL-1 阻害薬（アナキンラ）投与群で 1 件の disease-flar。その他の有害事象は、インフルエンザ様症状、下痢、筋肉痛などであった。RCT が 1 つでありエビデンス総体は「弱」と判定した。 |
| 07 | QOL |
| 非直接性のまとめ | 腎・肝障害、貧血、基礎疾患を有する患者等が除外されており、非直接性ありと判断した。 |

| | |
|-------------|---|
| バイアスリスクのまとめ | 実行バイアス（open化試験）、選択バイアスがみられるためバイアスリスクありと判断した。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性なし（RCT1つのみ）。不精確性あり。 |
| コメント | IL-1 阻害薬（アナキンラ）群は、DMARD 群に比べて SF-36 の physical health summary の改善を達成した患者が多かった。RCT が1つでありエビデンス総体は「弱」と判定した。 |

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

CQ22(治療抵抗性 ASD に対して、IL-1 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か)に対して文献検索を行ったところ、PubMed：20 件、Cochrane：25 件、医中誌：89 件、Embase：118 件（重複する 21 件は除外）の合計 231 件が収集された 1 次スクリーニングにより 228 例が除外され、3 例が収集された。2 次スクリーニングにより 2 例が除外され、1 件の RCT(NORDSTRÖM D, et al. J Rheumatol, 2012)に対して定性的システマティックレビューが行われた。

この RCT では、腎・肝障害、貧血、基礎疾患を有する患者等が除外されており、非直接性が認められた。open化試験、選択バイアスがあり、バイアスリスクが認められた。RCT が 1 つのため非一貫性は認めず、不精確性が認められた。

検証したアウトカムは、4週の寛解、24週の寛解、24週の薬剤の継続率、52週の薬剤の継続率、24週のステロイドの減量、有害事象、QOLである。

■4週の寛解

DMARDs群と比較し、IL-1阻害薬は有意差がなかったが、症例が少ないため有効である可能性が示された。RCTが1つでありエビデンス総体はC「弱」と判定した。

■24週の寛解

DMARDs群と比較し、IL-1阻害薬は有意差がなかったが、症例が少ないため有効である可能性が示された。RCTが1つでありエビデンス総体はC「弱」と判定した。

■24週の薬剤の継続率

52週目の時点で9人中8人がIL-1阻害薬を継続投与できていたが、RCTが1つでありエビデンス総体はC「弱」と判定した。

■52週の薬剤の継続率

24週まで継続できたIL-1阻害薬投与群11名のうち、継続試験に9名が参加した。継続試験の28週目（全体では52週目）の時点で8名がIL-1阻害薬を継続投与できていた。RCTが1つでありエビデンス総体はC「弱」と判定した。

■24週のステロイドの減量

IL-1阻害薬投与群では3人の患者がステロイド投与を中止できたが、DMARDs群では1人も中止できなかった。RCTが1つでありエビデンス総体はC「弱」と判定した。

■有害事象

DMARDs 投与群で 2 件、IL-1 阻害薬投与群で 1 件の disease-flar。その他の有害事象は、インフルエンザ様症状、下痢、筋肉痛などであった。RCT が 1 つでありエビデンス総体は C「弱」と判定した。

■QOL

IL-1 阻害薬投与群は、DMARDs 群に比べて SF-36 の physical health summary の改善を達成した患者が多かった。RCT が 1 つでありエビデンス総体は C「弱」と判定した。

以上より推奨度は低いものの治療抵抗性 ASD に対して、免疫抑制薬に比べて IL-1 阻害薬の投与を支持する結果となっている。

ASD 旧 CQ21

【4-1 データベース検索結果】

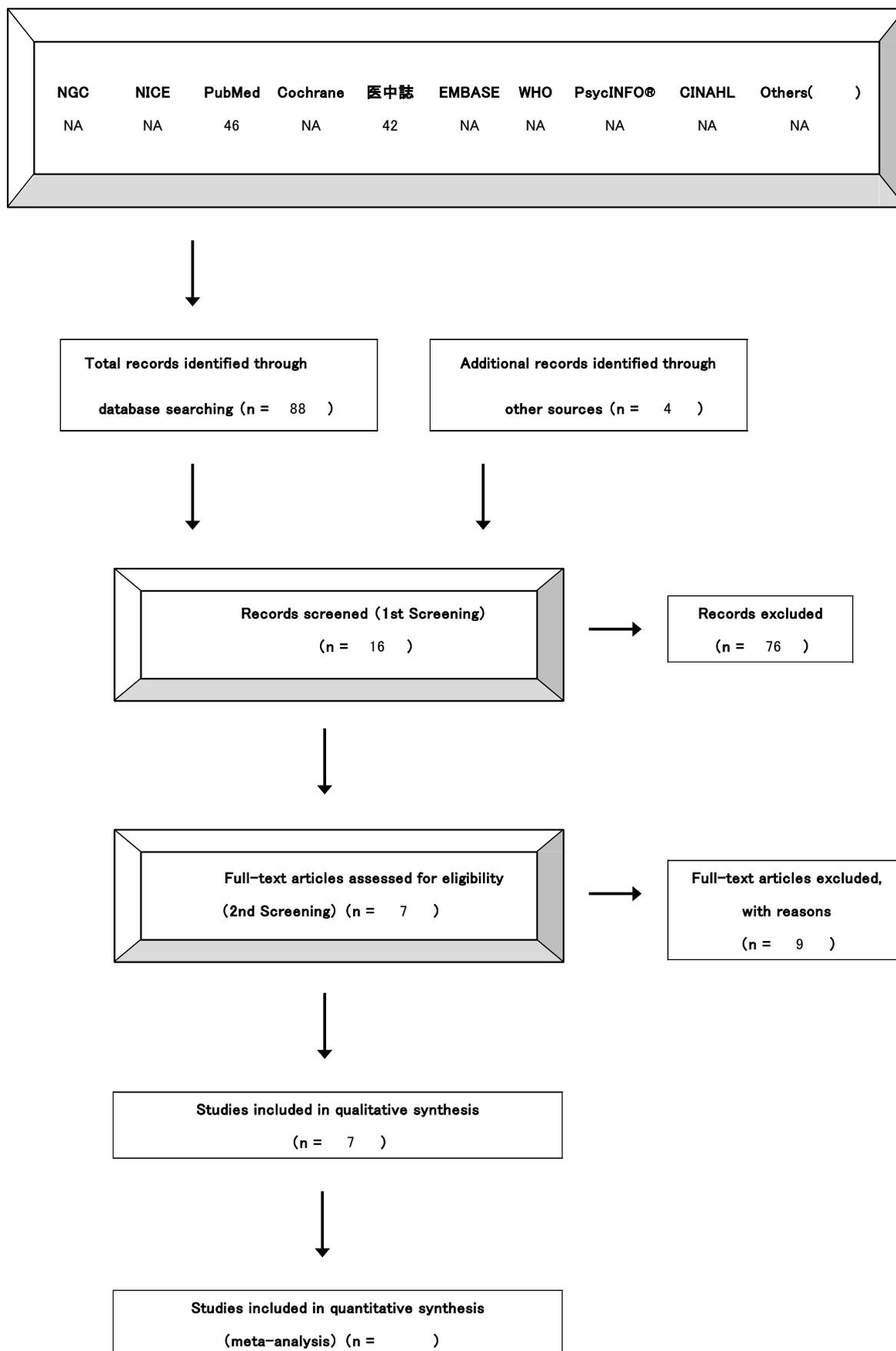
| | |
|--------|------------------------------|
| タイトル | ASD |
| CQ | 旧 CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有効か |
| データベース | PubMed |
| 日付 | 2015/7/30 |
| 検索者 | 諏訪部, 舟久保 |

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|---|-----------|
| #1 | Search Still's Disease, Adult-Onset[MH] | 997 |
| #2 | Search ("Interleukin-6 inhibitor" or "anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody" or Tocilizumab or Interleukin-6[MH]) | 47,809 |
| #3 | Search ("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) | 6,380,820 |
| #4 | Search (#1 AND #2 AND #3) | 46 |

| | |
|--------|----------------------------|
| タイトル | ASD |
| CQ | CQ21 IL-6 阻害薬は ASD に対して有効か |
| データベース | 医中誌 |
| 日付 | 2015/7/30 |
| 検索者 | 諏訪部, 舟久保 |

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|--|-------|
| #1 | (Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL) | 1,681 |
| #2 | (Interleukin-6/TH) and (SH=拮抗物質・阻害物質) | 299 |
| #3 | (Tocilizumab/TH or トシリズマブ/AL) | 2856 |
| #4 | IL-6/AL and (阻害/AL or 拮抗/AL) | 966 |
| #5 | #1 and (#2 or #3 or #4) | 102 |
| #6 | (#5) and (PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2000/01/01:2015/05/31) | 42 |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|--|--|---|---|------|---|----|---|
| Ortiz-Sanjuan F. Arthritis Rheum, 2014 | Multicenter retrospective open-label study | 34 ASD who had experienced an inadequate response to corticosteroids and at least 1 standard synthetic immunosuppressive drugs and in some cases other biologic agents. | Tocilizumab (4-8mg/kg every 2 weeks or every 4 weeks) | None | Efficacy (Clinical manifestations, Laboratory parameters, dose of corticosteroid) | | ステロイドと少なくとも1種類のcDMARDsに抵抗性の活動性ASDにTCZ8mg/kgを4週毎投与(22例)または2週毎投与(10例)で治療。半分の患者はTNF阻害薬またはアナキンを治療された既往あり。急性期反応と全身症状は最初の1か月で改善したが、関節症状の頻度は若干減少(97→68%)した程度。1年後に関節症状の頻度は32%に減少した。皮膚症状、発熱、リンパ節腫脹、急性期反応の改善は1年間継続した。ステロイド減量効果あり(14→2.5mg)。2例は重篤な感染症で投与中止。19か月間(中央値)の経過観察で感染症が最も多い有害事象だったが、重症感染症でTCZを中止したのは2例のみだった。1例は腎盂腎炎、急性腸炎で、もう1例は細菌性脊椎炎で腸腰筋膿瘍が |

| | | | | | | |
|--------------------------------|------------------------------------|--------|--------------------------------------|----------------------------|--|---|
| | | | | | | あった。両者とも抗生剤治療で改善。他の感染症例は、肺炎 1 例、上気道感染 3 例、歯科感染 1 例、尿路感染 1 例、EB ウイルス感染 1 例。 |
| Nishina N. Mod Rheumatol, 2015 | Retrospective, single center study | 10 ASD | Tocilizumab (8mg/kg every 2-4 weeks) | 30 ASD without Tocilizumab | relapse (a worsening in disease activity, which required an increase of at least 50% in the glucocorticoid dose or a restart of glucocorticoids) | 治療抵抗性の ASD10 例に 8mg/kg TCZ を 2-4 週間隔で投与。6 か月後に CRP は著明に低下 (6.3→0.01)。TCZ 治療前は 10 例で 11 回の再燃が観察されていたが、TCZ 治療後は 1 回も再燃がなかった。治療開始 12 か月後の非再燃率は TCZ 治療群で 100% と、初期治療群(高用量ステロイド、ステロイドパルス、ETN, Anakinra)の 67%と比べて高かった。TCZ 治療開始の 6 か月後に PSL 中央値 20 →11mg に減量できた。有害事象は、4 で合計 9 回入院。入院理由は感染症 1 件、歯科手術 4 件(2 例)、悪性腫瘍 2 件(1 例)、その他 2 件(2 例)。感染は細菌性蜂巣炎で抗生剤治療で改善した。血球貪食症候群はなし。 |

| | | | | | | |
|---|----------------------------------|---|---|------|--|--|
| | | | | | | 有害事象により TCZ 治療を中止された症例なし。 |
| Cipriani P. Clin Rheumatol, 2014 | Case series | 11 ASD | Tocilizumab (8mg/kg every 4 weeks) | None | Efficacy (DAS28 and EULAR improvement criteria, laboratory parameters) and safety of 12 months tharapy | DAS28 は 5.62→1.62 (12 か月後)に減少、 EULAR 寛解は 81.8% で達成。疼痛関節、 腫脹関節数も減少 し、発熱も改善。PSL 投与量は漸減可能 で、PSL50mg(TCZ 治 療前中央値)→ 12.5mg (3 ヶ月目)→ 6.25mg (6 ヶ月目)→ 0mg (12 ヶ月目)と減 量した。重篤な有害 事象なし。上気道感 染 1 例、注射部位反 応 2 例。18 か月目に Bio 治療を中止して も、MTX 投与のみで 11 例中 8 例 (72.7%)は臨床的寛 解を維持。3 例は再 燃s、ステロイド増量 が必要だった。 |
| de Boyssou H. Clin Rheumatol 2013 | Systemic literature review | 35 ASD (33 例は MTX な、TNF 阻 害薬、アナ キンラなど 他の免疫抑 制薬に抵抗 性) | Tocilizumab (13 例: 4mg/kg 4 週 毎、22 例 8mg/kg 4 週 毎) | None | Efficacy | 関節症状のある 35 例中 30 例(86%)で関 節炎はすぐに改善し た。全身症状のある 28 例中 27 例(96%)で 改善。』28 例(80%)で ステロイド減量し、そ のうち 7 例で中止で きた。観察期間(中央 値 8 か月)で 4 例が 再燃し、2 例は TCZ による再治療が有効 |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------------------|-------------|------|------------------|---|---|
| | | | | | | | だった。有害事象として2例でサイトメガロウイルス再活性化、MASを認めた。 |
| Suematsu R. Mod Rheumatol 2012 | Retrospective study | 11 Japanese ASD | Tocilizumab | None | Efficacy, Safety | | 10例は治療反応性良好で2例でステロイドを中止できた。1例はTCZ18ヶ月治療後、8年を超えて薬剤フリー寛解が得られた。CRPは7.1週間以内、フェリチンは5.8週間以内に正常化した。有害事象は尿路感染症1例、肝障害1例、口内炎1例。TCZ投与群はETN, IFX投与群より継続率が高かった。最終受診時(Follow up 期間 0.2-15.4年)の継続率はIFX 11.1% (1/9), ETN 25% (1/4), TCZ 90.9% (10/11)だった。 |
| Murakami M. Curr Opin Rheumatol 2011 | Review | | | | | ✓ | Review |
| Sabnis GR. Semin Arthritis Rheum 2011 | Review | | | | | ✓ | Review |
| Elkayam O. J | Retrospective study | 15 patients with ASD in Israeli | Tocilizumab | None | Efficacy | ✓ | 15例中10例はTNF阻害薬からのスイッチ例 |

| | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------|--|------|----------|---|--|
| Rheumatol 2014 | | | | | | | |
| AI- Homood. Rheumatol ogy 2014 | Review | ASD | | | | ✓ | Review |
| Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008 | Review | | | | | ✓ | Review |
| Iwamoto M Arthritis Rheum 2002 | Case report | 1 patient with ASD | Tocilizumab | None | | ✓ | case report |
| Asanuma YF. Mod Rheumatol 2015 | Retrospectiv e study | 21 patients with ASD | Tocilizumab | None | | ✓ | 有効性比較をしてい ない |
| Ding C. Rev Recent Clin Trials 2006 | Review | RA | Tocilizumab | None | Efficacy | ✓ | Review |
| Gerfaud- Valentin M. Autoimmun Rev 2014 | Review | | | | | ✓ | Review |
| Bannai E. Mod Rheumatol 2014 | Retrospectiv e case series | 7 ASD | Tocilizumab 8 mg/kg biweekly or monthly | None | Efficacy | | 治療抵抗性の ASD7 例に TCZ 投与し 2- 51 ヶ月(中央値 27 か月)観察。全員で good response で、 CRP, フェリチンが正 常化した。6 例でステ ロイド減量、1 例で中 止できた。有害事象 |

| | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|---|---|------|--|--|
| | | | | | | は2例で報告あり、1例でMAS, サイトメガロウイルス感染。CD敗血症、もう1例でサイトメガロウイルス感染症とMASと認めた。 |
| Puechal X. Arthritis care Res | Prospective, off-label observational | 14 ASD (persistent active arthritis and/or systemic involvement resistant to therapies, including corticosteroids, methotrexate, analinra, and anti-TNF α drugs) | Tocilizumab (5mg/kg monthly or 8mg/kg every 2 weeks or every 4 weeks) | None | Efficacy (DAS28 and EULAR response, systemic symptoms, and dose of corticosteroids) and safety | 治療抵抗性で慢性関節炎があるASD14例にTCZ投与。11例で6か月間投与終了。1例は壊死性皮膚血管炎で中止、1例はTNZ投与時の胸痛で中止、1例は全身症状悪化で中止された。3ヶ月目に64% (9/14)でGood EULAR responseが観察され、6ヶ月目にDAS28は5.61→2.91に低下し、57% (8/14)でEULAR寛解が達成された。全身症状は86% (6/7)の患者で改善。56%の患者でステロイドを減量できた。 |

【4-4 引用文献リスト】

| | | |
|------|---|---|
| 採用論文 | Nishina N. Mod Rheumatol, 25:401-4, 2015 | The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study. |
| | Ortiz-Sanjuan F. Arthritis Rheum 66:1659-65, 2014 | Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. |
| | Bannai E. Mod Rheumatol 26:297-301, 2014 | Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease. |

| | | |
|--------------|---|--|
| | Cipriani P. Clin Rheumatol 33:49–55, 2014 | Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. |
| | de Boysson H. Clin Rheumatol 32:141–7, 2013 | Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence. |
| | Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712–9, 2012 | Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. |
| | Puechal X. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:155–9, 2011 | Tocilizumab in refractory adult Still's disease |
| 不採用論文 | Murakami M. Curr Opin Rheumatol 23:273–7, 2011 | The value of blocking IL-6 outside of rheumatoid arthritis: current perspective. |
| | Sabnis GR. Semin Arthritis Rheum 40:365–8, 2011 | Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease with aseptic meningitis—efficacy of interleukin-6 blockade and review of the literature. |
| | Elkayam O. J Rheumatol 41:244–7, 2014 | Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience. |
| | Al-Homood. Rheumatology (Oxford) 53:32–8, 2014 | Biologic treatments for adult-onset Still's disease. |
| | Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol 22:773–92, 2008 | Adult-onset Still disease. |
| | Iwamoto M. Arthritis Rheum 46:3388–9, 2002 | Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. |
| | Asanuma YF. Mod Rheumatol 25:393–400, 2015 | Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. |
| | Ding C. Rev Recent Clin Trials 1:193–200, 2006 | Anti-interleukin-6 receptor antibody treatment in inflammatory autoimmune diseases. |
| | Gerfaud-Valentin M. Autoimmun Rev 13:708–22, 2014 | Adult-onset Still's disease. |
| その他の 引用論文 | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム | | Q1. 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 | 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 | |
| Ortiz-Sanjuan F. 2014 | 症例集積 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 34 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Cipriani P. 2014 | 症例集積 | -1 | 0 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| deBoisson H. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 35 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Bannai E. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 7 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Puechal X. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

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

| アウトカム | | Q2. 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 | まとめ | 量反応関係 | | | | | | | | | | | | | | | | | 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 | | |
| Ortiz-Sanjuan F. 2014 | 症例集積 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 34 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Cipriani P. 2014 | 症例集積 | -1 | 0 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| deBoyssson H. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 35 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Bannai E. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 7 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Puechal X. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-------|--------|------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|----|
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | |
| Ortiz-Sanjuan F. 2014 | 症例集積 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 34 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Cipriani P. 2014 | 症例集積 | -1 | 0 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| deBoisson H. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 35 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Bannai E. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 7 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Puechal X. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム | | Q5. 感染症の増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------|------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|----|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | 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 | | | |
| Ortiz-Sanjuan F. 2014 | 症例集積 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 34 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Cipriani P. 2014 | 症例集積 | -1 | 0 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| deBoisson H. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 35 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Bannai E. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 7 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Puechal X. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム | | Q6. マクロファージ活性化症候群の誘発 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|----------------------|--------|--------|----------|-----|-----|-------|--------|---|---|-------|---|---|---|----|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | まとめ | 量反応関係 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 効果減弱 |
| Ortiz-Sanjuan F. 2014 | 症例集積 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 34 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Cipriani P. 2014 | 症例集積 | -1 | 0 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| deBoisson H. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 35 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Bannai E. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 7 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Puechal X. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム | | Q7. 薬剤アレルギー | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------|-------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|--------|-------|----|----|----|-------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | まとめ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | |
| Ortiz-Sanjuan F. 2014 | 症例集積 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 34 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Cipriani P. 2014 | 症例集積 | -1 | 0 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| deBoisson H. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 35 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Bannai E. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 7 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Puechal X. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム | | Q9. 医療費負担の増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|--------------|--------|--------|----------|-----|-----|-------|--------|---|---|-------|---|---|----|----|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | まとめ | 量反応関係 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 効果減弱 |
| Ortiz-Sanjuan F. 2014 | 症例集積 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 34 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nishina N. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Cipriani P. 2014 | 症例集積 | -1 | 0 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA | |
| deBoyssson H. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 35 | NA | NA | NA | NA | NA | |
| Suematsu R. 2012 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 11 | NA | NA | NA | NA | NA | |
| Bannai E. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 7 | NA | NA | NA | NA | NA | |
| Puechal X. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA | |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“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7 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 弱(C) | 9 | IL-6阻害薬による症状改善をプラセボと比較した研究結果はないが、有効である可能性が高い |
| 病態の改善 | 症例集積7 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 弱(C) | 9 | IL-6阻害薬による病態改善をプラセボと比較した研究結果はないが、有効である可能性が高い |
| 再発抑制 | 症例集積2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 弱(C) | 9 | IL-6阻害薬による再発抑制効果をプラセボと比較した研究結果はないが、再発率が低下させる可能性がある。 |
| 副腎皮質ステロイドの減量 | 症例集積7 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 弱(C) | 9 | IL-6阻害薬によるステロイド減量効果をプラセボと比較した研究結果はないが、有効である可能性が高い |

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

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

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

| | |
|-------------|--|
| コメント | 7つの症例集積研究でIL-6阻害薬治療による副腎皮質ステロイドの減量効果が示されたが、プラセボと比較した研究結果はない。 |
| O5 | 感染症の増加 |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度 |
| コメント | 7つの症例集積研究でIL-6阻害薬治療で感染症の有害事象報告があった。プラセボと比較した研究結果はないものの、感染症の増加を示唆する報告はなかった。 |
| O6 | マクロファージ活性化症候群の誘発 |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度 |
| コメント | 7つの症例集積研究からASD122例でIL-6阻害薬治療中のMAS発症は4例のみであり、プラセボと比較した研究結果はないものの、IL-6阻害薬とMAS誘発の関連を示唆するものではなかった。 |
| O7 | 薬剤アレルギー |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は中等度 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は中等度 |
| コメント | 7つの症例集積研究でIL-6阻害薬による薬剤アレルギーについての報告はなかった。 |
| O8 | 薬剤の継続使用(継続率) |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度 |
| コメント | 1つの症例集積研究で継続率について検討されていた。TCZ投与群(90.9%)はETN投与群(25%)およびIFX投与群(11.1%)と比べて最終受診時の継続率が高かった(follow-up期間:0.2-15.4年)。 |
| O9 | 医療費負担の増加 |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度 |

| | |
|-----------------|--|
| バイアスリスクの まとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他の まとめ | 全ての研究で非一貫性は高度 |
| コメント | 7つの症例集積研究でIL-6阻害薬による医療費負担の増加について検討していないため、不明である。 |

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

【引用文献リスト】

| | | |
|------|--|---|
| 採用論文 | Nishina N. Mod Rheumatol, 25:401-4, 2015 [1] | The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study. |
| | Ortiz-Sanjuán F. Arthritis Rheumatol 66:1659-65, 2014 [2] | Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. |
| | Bannai E. Mod Rheumatol 26:297-301, 2016 [3] | Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease. |
| | Cipriani P. Clin Rheumatol 33:49-55, 2014 [4] | Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. |
| | de Boysson H. Clin Rheumatol 32:141-7, 2013 [5] | Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence. |
| | Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-9, 2012 [6] | Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. |
| | Puéchal X. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:155-9, 2011 [7] | Tocilizumab in refractory adult Still's disease |

ASD 旧 CQ22

【4-1 データベース検索結果】

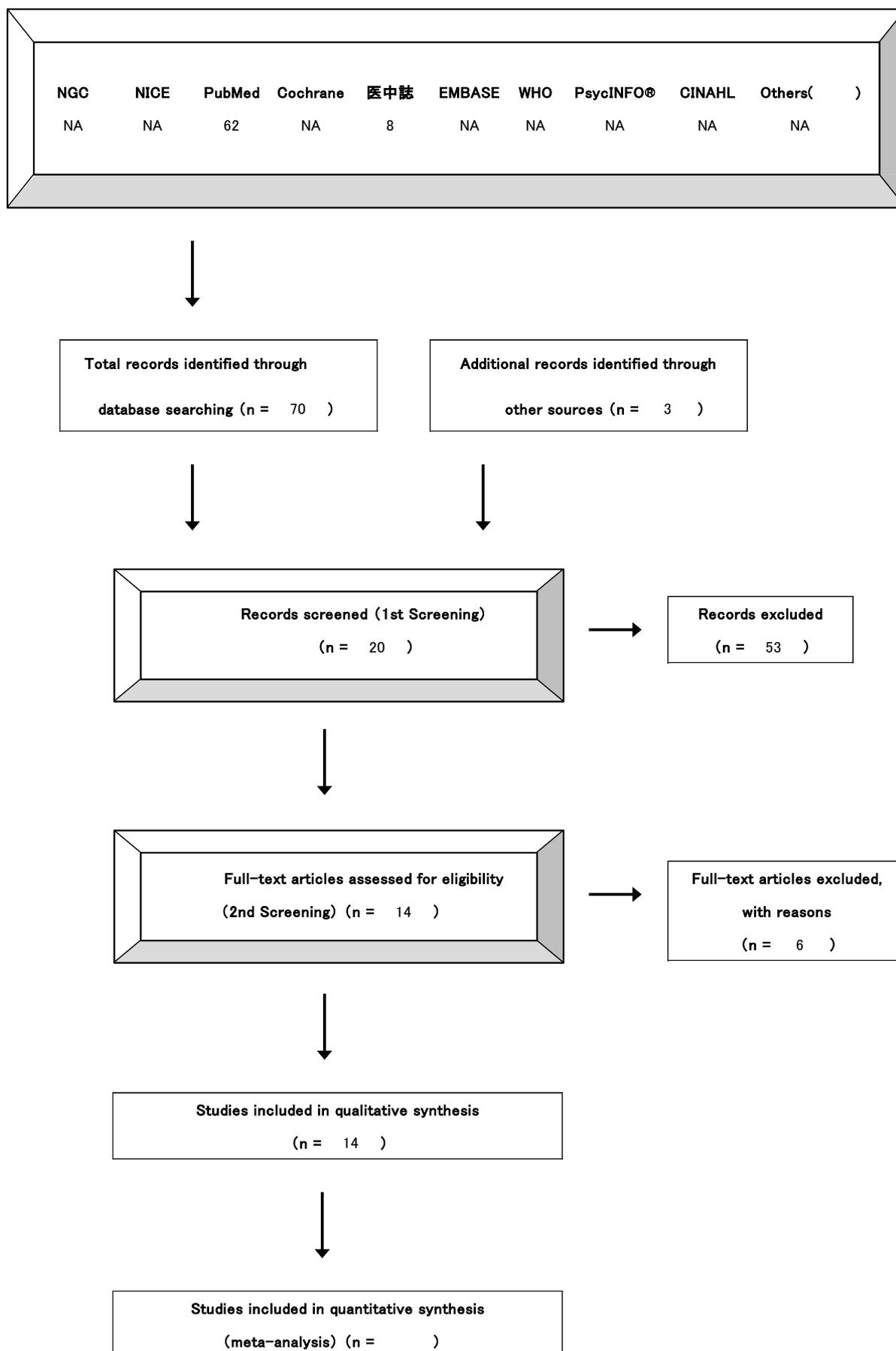
| | |
|--------|------------------------------|
| タイトル | ASD |
| CQ | 旧 CQ22 IL-1 阻害薬は ASD に対して有効か |
| データベース | PubMed |
| 日付 | 2015/7/30 |
| 検索者 | 高橋, 舟久保 |

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

| | |
|--------|----------------------------|
| タイトル | ASD |
| CQ | CQ22 IL-1 阻害薬は ASD に対して有効か |
| データベース | 医中誌 |
| 日付 | 2015/7/30 |
| 検索者 | 高橋, 舟久保 |

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

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|---|--|--|---|---|---|----|--|
| Giampietro C. Arthritis care Res, 2013 | Retrospective, nationwide French survey | 28 ASD (resistant to corticosteroids and DMARDs) | Anakinra (Initial dose 100mg/day) | None | long-term efficacy and safety, dose of corticosteroids | | NSAIDs, Steroid, DMARDs に抵抗性の ASD 患者 28 例に Anakinra 100mg 皮下注単独または MTX 併用で治療し平均 23 ヶ月フォロー。すべての患者で治療反応性があり、ステロイドの減量に成功。16 例 (57%) は完全寛解、8 例 (29%) は部分寛解。4 例 (14%) は完全寛解の後に二次無効。臨床症状は数時間～数日で軽快し、血液生化学検査所見も正常化した。Anakinra 減量または中止で半数の患者は再燃した。有害事象は 2 例のみで、軽症の注射部位の皮疹でアレルギー反応とは関連なし。重篤な感染症はなし。 |
| Lequerre T. Ann Rheum Dis, 2008 | Retrospective | 15 ASD | Anakinra (100mg/day) | systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (n=35) | efficacy (effect on fever, CRP, ESR, numbers of swollen and tender joints, the | | 9 例で Complete response 3 ヶ月目 (そのうち 2 例は経過中感染症で投与中止), 2 例で Partial response, 2 例が no response, 2 例が intolerance (重度の |

| | | | | | | |
|--------------------------------|--|--------------------------------------|-----------------|---------------|---|--|
| | | | | | assessment of disease activity, ACR core set, dose of corticosteroid) and safety | 湿疹、注射部位反応) 2例でステロイド中止、12例で減量できた。IL-1阻害薬中止は4例で2例は有害事象のため、他の2例は有効性欠如のため。有害事象は気管支炎1例、A型肝炎1例、水痘1例、皮膚感染症1例。他の1例で大腿骨董壊死がいたが長期ステロイド投与の為に考えられた。 |
| Nordstrom D. J Rheumatol, 2012 | Prospective, Open-label, randomized, multicenter study | 22 ASD refractory to corticosteroids | Anakinra (n=12) | DMARDs (n=10) | Achievement of remission (body temperature $\leq 37^{\circ}\text{C}$, CRP $\leq 10\text{mg/L}$, ferritin $\leq 200\mu\text{g/L}$ female, $\leq 275\mu\text{g/L}$ male, and normal SJC/TJC) HAQ, SF-36, global and disease-related assessments of health | ステロイド±c DMARDsに抵抗性のASD22例をAnakinra100mg皮下注群12例とnon biologic DMARDs群(MTX, AZA, LEF)10例に分類して比較。Anakinra群は12例中6例で寛解、3例でステロイド中止できた。DMARDs群は10例中2例で寛解、ステロイドを中止できた患者はいなかった。重篤な有害事象は3例でAOSD悪化(有効性欠如)をAnakinra投与1例、DMARDs投与2例で認めた。 |

| | | | | | | |
|---------------------------------|--|--------|-----------------------------------|------|---|---|
| Ortiz-Sanjuan F. Medicine, 2015 | Retrospective, open-label, multicenter study | 41 ASD | Anakinra (initial dose 100mg/day) | None | Efficacy (Clinical features and laboratory parameters, dose of prednisolone) and safety | <p>免疫抑制剤や生物学的製剤に治療抵抗性の ASD41 例。アナキンラ治療開始して1年後に臨床症状の軽快、検査所見の改善を認めた。PSL も 20→5mg に減量できた。有害事象は皮膚症状 8 例（重篤な皮疹で中止したのは 2 例で残りの 6 例は注射部位反応）、軽度白血球減少 3 例、筋痛 1 例、感染症 5 例だった。重症感染症で投与を中止したのは 2 例で、手指骨の骨髓炎と気管支感染症だった。他の感染症は尿路感染症 2 例、ヘルペス 1 例だった。他に白血球減少 3 例、筋症 1 例。投与1年後に 14 例が IL-1 阻害薬治療を中止、寛解 1 例、有害事象 5 例、有効性欠如 7 例、妊娠希望 1 例だった。Anakinra は即効性で臨床症状及び検査所見の改善が継続したが、関節症状は全身症状に比べて難治性であった。</p> |
|---------------------------------|--|--------|-----------------------------------|------|---|---|

| | | | | | | |
|--|-----------------------------------|-------|--------------------------|------|----------|--|
| Gerfaud-Valentin M., Medicine 2014 | retrospective observational study | 6 ASD | IL-1 receptor antagonist | None | Efficacy | 6 例の ASD に投与して、5 例で寛解(平均観察期間 27.8 ヶ月, 14-36 ヶ月)。アナキンラを投与された polycyclic ASD.4 例のうち 2 例で reactive hemophagocytic syndrome あり。全員に有効だったが、1 例は治療開始 11 か月後に再燃し治療を中止した。Chronic ASD 2 例はアナキンラ有効。局所の炎症反応以外に有害事象なし。Polycyclic ASD と chronic ASD でアナキンラの有効性に有意差なし。2 例は MAS を合併。 |
| Petryna O. Ann Rheum Dis 2012 | Case reports | 3 ASD | IL-1 Trap riloncept | None | Efficacy | 3 例の治療抵抗性 ASD に riloncept を投与して有効性を確認。症例①は MTX, 高用量のステロイド、AZA、LEF、Anakinra に部分的に治療反応性があったが、riloncept に変更したところ 18 か月で完全寛解となり MTX、PSL を中止できた。症例②は PSL と MTX 治療に抵抗性でアナキンラには部分的に治療反応性 |

| | | | | | | | |
|---|---|--------|----------|------|---------------------|---|---|
| | | | | | | | があった。relanceptに変更したところ寛解を維持できた。症例③は PSL, MTX, Anakinra, abataceptなどでコントロールできず relanceptに変更して寛解となった。 |
| Iliou C. Clin Exp Rheumatol 2013 | retrospective observational study | 10 ASD | Anakinra | None | Efficacy, Safety | | ステロイドとDMARDsに治療抵抗性のASD10例にAnakinra 100mg/day投与。全例で臨床的寛解とステロイド減量効果が得られた。有害事象はみられなかった。 |
| Naumann L. Ann Rheum Dis 2010 | Case reports | 8 ASD | Anakinra | None | Efficacy, Safety | | ステロイド、DMARDs、TNF阻害薬に抵抗性のASD8例にAnakinra投与。全員で寛解達成、維持され、ステロイドも減量できた。重篤な有害事象はなく、2例で投与部位反応(紅斑)があったが軽症(self limiting)。 |
| Al- Homood. Rheumatol ogy 2014 | Review | ASD | | | | ✓ | Review |
| de Boysson H. Clin Rheumatol 2013 | Review | ASD | | | Efficacy, Safety | ✓ | Review |

| | | | | | | | |
|---|--|---------|-------------|---------|---------------------|---|--|
| Pouchot J. Best Pract Res Clin Rheumatol 2012 | Review | ASD | | | Efficacy, Safety | ✓ | Review |
| Fautrel. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008 | Review | ASD | | | Efficacy, Safety | ✓ | Review |
| Lovell DJ. Arthritis Rheum 2013 | double-blind study | 24 JRA | riloncept | placebo | Efficacy, Safety | ✓ | 対象疾患が JRA |
| Ruperto N. N Engl J Med 2012 | double-blind study | 100 JRA | canakinumab | placebo | | ✓ | 対象疾患が JRA |
| Fitzgerald AA. Arthritis Rheum 2005 | Case reports | 4 ASD | Anakinra | None | Efficacy | | ステロイド+MTX、 ETN((2例)に治療抵抗性の ASD。初回の Anakinra を投与して数時間後に解熱し、臨床症状消失、数日後に WBC, CRP, フェリチンが正常化した。 |
| Kalliolas GD. Ann Rheum Dis 2007 | Case reports, uncontrolled trial | 4 ASD | Anakinra | None | Efficacy | | 高用量のステロイドに治療抵抗性の ASD4 例に Anakinra100mg 投与。初回投与の数時間後に全身症状軽快しステロイド減量もできた(観察期間 5-17 ヶ月)。4 例全員で投与部位反応(紅斑)を認めたが軽症(self limiting)。 |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|------|--|--|
| Banse C. Joint Bone Spine 2013 | Case report | 1 ASD | Canakinuma b | None | Macrophage activation syndrome | Canakinimumab 投与 中に MAS を発症し た 1 例の報告 |
| Loh NK. | Case report | 1 ASD | Anakinra | None | Macrophage activation syndrome | MAS 合併 ASD に Anakinra の有効性が 示された 1 例 |
| Laskari K. Arthritis Res Therapy, 2011 | Retrospectiv e, case- series study | 25 ASD (active and resistant to corticoster oids, DMARDs, or TNF α inhibitors) | Anakinra (100mg/day subcutaneou sly) | None | Efficacy (Clinical and laboratory manifestatio ns, VAS, HAQ, ACR20, dose of corticosteroi ds) and safety | 84%の患者では数日 で疾患活動性が完全 に改善し、1 人を除い て最終観察日(中央 値 15 か月)まで効果 が持続した。ACR20 は 1 か月目に 82%、1 年目に 100%達成。ス テロイド投与量も減 量できた。1 例では 無効にて投与中止、 1 例で再燃で投与中 止となった。3 例で重 度の蕁麻疹で治療中 止となった。観察期 間中に 7 例で感染症 を認めた(気管支炎 1 例、上気道感染 1 例、発熱を伴う胃腸 炎 1 例、軟部組織膿 瘍 1 例、尿路感染症 3 例)。多くの患者で アナキンラの即効性 と治療継続性が確認 された。 |

【4-4 引用文献リスト】

| | | |
|------|---|---|
| 採用論文 | Nordstrom D. J Rheumatol 39:2008-11, 2012 | Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. |
| | Ortiz-Sanjuan F. Medicine (Baltimore) 94:e1554, 2015 | Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. |

| | | |
|-------|--|--|
| | Gerfaud-Valentin M. <i>Medicine (Baltimore)</i> 93:91-9, 2014 | Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. |
| | Giampietro C. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 65:822-6, 2013 | Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. |
| | Iliou C. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 31:47-52, 2013 | Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. |
| | Laskari K. <i>Arthritis Res Therapy</i> 13:R91, 2011 | Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. |
| | Lequerre T. <i>Ann Rheum Dis</i> 67:302-8, 2008 | Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. |
| | Banse C. <i>Joint Bone Spine</i> 80:653-5, 2013 | Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease. |
| | Kontzias A. <i>Semin Arthritis Rheum</i> 42:201-5, 2012 | The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. |
| | Loh NK. <i>Intern Med J</i> 42:1358-62, 2012 | Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra. |
| | Petryna O. <i>Ann Rheum Dis</i> 71:2056-7, 2012 | IL-1 Trap riloncept in refractory adult onset Still's disease. |
| | Naumann L. <i>Ann Rheum Dis</i> 69:466-7, 2010 | IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. |
| | Kallioliass GD. <i>Ann Rheum Dis</i> 66:842-3, 2007 | Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. |
| | Fitzgerald AA. <i>Arthritis Rheum</i> 52:1794-803, 2005 | Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. |
| 不採用論文 | Al-Homood. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 53:32-8, 2014 | Biologic treatments for adult-onset Still's disease. |
| | de Boysson H. <i>Clin Rheumatol</i> 32:141-7, 2013 | Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence. |
| | Pouchot J. <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> 26:477-87, 2012 | Biological treatment in adult-onset Still's disease. |
| | Fautrel B. <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> 22:773-92, 2008 | Adult-onset Still disease. |
| | Lovell DJ. <i>Arthritis Rheum</i> 65:2486-96, 2013 | Long-term safety and efficacy of riloncept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. |

| | | |
|--------------|---|--|
| | Ruperto N. N Engl J Med 367:2396-406, 2012 | Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. |
| その他の 引用論文 | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

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

| アウトカム | | Q1 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 | | 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 |
| Giampietro C. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 28 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Lequerre T. 2008 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 15 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nordstrom D. 2012 | 準RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Ortiz-Sanjuan F. 2015 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 41 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Gerfaud-Valentin M. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 57 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Perryina O. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 3 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kontzias A. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 2 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Naumann L. 2010 | 症例集積 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 8 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fitzgerald AA. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kallioliias GD. 2007 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Laskari K. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

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

| アウトカム | | Q2. 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 | | 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 |
| Giampietro C. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 28 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Lequerre T. 2008 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 15 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nordstrom D. 2012 | 準RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Ortiz-Sanjuan F. 2015 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 41 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Gerfaud-Valentin M. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 57 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Perryna O. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 3 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kontzias A. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 2 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Naumann L. 2010 | その他 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 8 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fitzgerald AA. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kallioli GD. 2007 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Laskari K. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

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

| アウトカム | | Q3. 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | |
| Giampietro C. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 28 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Lequerre T. 2008 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 15 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nordstrom D. 2012 | 準RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Ortiz-Sanjuan F. 2015 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 41 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Gerfaud-Valentin M. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 57 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Perryrna O. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kontzias A. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Naumann L. 2010 | その他 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 8 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fitzgerald AA. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kallioli GD. 2007 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Laskari K. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q4. 副腎皮質ステロイドの減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------|------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|----|-------|----|-------|-----|-------|---------------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | |
| Giampietro C. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 28 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Lequerre T. 2008 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 15 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nordstrom D. 2012 | 準RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Ortiz-Sanjuan F. 2015 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 41 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Gerfaud-Valentin M. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 57 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Perryina O. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kontzias A. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Naumann L. 2010 | その他 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 8 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fitzgerald AA. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kallioliias GD. 2007 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Laskari K. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q5. 感染症の増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------|------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|----|-------|----|-------|-----|-------|---------------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | 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 | |
| Giampietro C. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 28 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Lequerre T. 2008 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 15 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nordstrom D. 2012 | 準RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Ortiz-Sanjuan F. 2015 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 41 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Gerfaud-Valentin M. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 57 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Perryina O. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kontzias A. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Naumann L. 2010 | その他 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 8 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fitzgerald AA. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kallioliias GD. 2007 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Laskari K. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q6. マクロファージ活性化症候群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------|-------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|----|-------|----|-------|-----|-------|---------------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | | | 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 | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | |
| Giampietro C. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 28 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Lequerre T. 2008 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 15 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nordstrom D. 2012 | 準RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Ortiz-Sanjuan F. 2015 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 41 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Gerfaud-Valentin M. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 57 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Perryina O. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kontzias A. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Naumann L. 2010 | その他 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 8 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fitzgerald AA. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kallioliias GD. 2007 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Laskari K. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Banse C. 2013 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -1 | NA | NA | NA | 1 | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q7. 薬剤アレルギー | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------|-------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|----|-------|----|-------|-----|-------|---------------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | |
| Giampietro C. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 28 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Lequerre T. 2008 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 15 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nordstrom D. 2012 | 準RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Ortiz-Sanjuan F. 2015 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 41 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Gerfaud-Valentin M. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 57 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Perryna O. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kontzias A. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Naumann L. 2010 | その他 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 8 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fitzgerald AA. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kallioli GD. 2007 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Laskari K. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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 | | Q8. 薬剤の継続使用(継続率) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------|------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|----|-------|----|-------|-----|-------|---------------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | 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 | |
| Giampietro C. 2013 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 28 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Lequerre T. 2008 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 15 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Nordstrom D. 2012 | 準RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Ortiz-Sanjuan F. 2015 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 41 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Gerfaud-Valentin M. 2014 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 57 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Perryina O. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 10 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kontzias A. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Naumann L. 2010 | その他 | -2 | -1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 8 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fitzgerald AA. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kallioliias GD. 2007 | その他 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Laskari K. 2011 | 症例集積 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA |
|--------------------|------|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“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 | 准RCT 1/ 症例集積6/ 症例報告5 | -1 | -1 | -2 | -1 | -1 | +1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 弱(C) | 6 | 症例集積にてIL-1阻害薬による症状改善効果が示された。また、DMARDs投与群と比較してIL-1阻害薬投与群では寛解達成患者が有意に多かった。IL-1阻害薬はASDの症状改善に有効な可能性が高い。 |
| 病態の改善 | 准RCT 1/ 症例集積6/ 症例報告5 | -1 | -1 | -2 | -1 | -1 | +1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 弱(C) | 6 | 症例集積にてIL-1阻害薬による病態改善効果が示された。また、DMARDs投与群と比較してIL-1阻害薬投与群では寛解達成患者が有意に多かった。IL-1阻害薬はASDの病態改善に有効な可能性が高い。 |

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

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|--------------------|---|-----------------------|
| CQ | 22 | IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か |
| P | ASD | |
| I | IL-1 阻害薬併用 | |
| C | 副腎皮質ステロイドの単独治療 | |
| 臨床的文脈 | | ASD の治療(生物学的製剤) |
| O1 | 症状の改善 | |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は中等度 | |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは中等度 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は中等度 | |
| コメント | IL-1 阻害薬による ASD の症状改善効果をプラセボと比較した研究結果はない。Non bio DMARDs 投与群と比較した研究では有効性が示された。また、他の症例集積研究および症例報告でも症状改善効果が示されていることから、有効である可能性が高い。 | |
| O2 | 病態の改善 | |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は中等度 | |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは中等度 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は中等度 | |
| コメント | IL-1 阻害薬による ASD の病態改善効果をプラセボと比較した研究結果はない。Non bio DMARDs 投与群と比較した研究では有効性が示された。また、他の症例集積研究および症例報告でも症状改善効果が示されていることから、有効である可能性が高い。 | |
| O3 | 再発抑制 | |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は中等度 | |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは中等度 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性は中等度 | |
| コメント | IL-1 阻害薬による再発抑制効果をプラセボと比較して研究結果はないが、寛解達成、維持患者で IL-1 阻害薬投与を中止または減量すると半数の ASD 患者が再発し、IL1 阻害薬再投与により再び寛解を達成したとの症例集積研究結果あり。IL-1 阻害薬投与中の ASD 再発も報告されているが少数例のみである。 | |
| O4 | 副腎皮質ステロイドの減量 | |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は中等度 | |

| | |
|-----------------|---|
| バイアスリスクの まとめ | バイアスリスクは中等度 |
| 非一貫性その他の まとめ | 非一貫性は中等度 |
| コメント | IL-1 阻害薬治療によるステロイド減量効果をプラセボと比較した研究はないが、1 本の RCT 研究では DMARDs 投与群 10 例でステロイドを中止例がいなかったのに対して、IL-1 阻害薬投与群では 12 例中 3 例で中止できた。症例集積研究でもステロイド減量効果が認められている。よって、IL-1 阻害薬治療によってステロイド減量効果がある可能性が高い。 |
| O5 | 感染症の増加 |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は中等度 |
| バイアスリスクの まとめ | バイアスリスクは中等度 |
| 非一貫性その他の まとめ | 非一貫性は中等度 |
| コメント | 報告された RCT および症例集積研究、症例報告によると、ASD 患者に対する IL-1 阻害薬治療は比較的忍容性良好であった。IL-1 阻害薬治療の有害事象に感染症の報告は散見されるが、増加していることを示すデータはなし。 |
| O6 | マクロファージ活性化症候群の誘発 |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は中等度 |
| バイアスリスクの まとめ | バイアスリスクは中等度 |
| 非一貫性その他の まとめ | 非一貫性は中等度 |
| コメント | IL-1 阻害薬で治療中に MAS を発症した症例報告はあるが、むしろ MAS の治療に有効だったとする報告もあり。因果関係は不明である。 |
| O7 | 薬剤アレルギー |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は中等度 |
| バイアスリスクの まとめ | バイアスリスクは中等度 |
| 非一貫性その他の まとめ | 非一貫性は中等度 |
| コメント | IL-1 阻害薬の薬剤アレルギーについては報告がない。有害事象で注射部位反応や皮疹は報告されているが、薬剤アレルギーと断定された症例はなし。 |
| O8 | 薬剤の継続使用(継続率) |
| 非直接性のまとめ | 非直接性は中等度 |

| | |
|-----------------|---|
| バイアスリスクの まとめ | バイアスリスクは中等度 |
| 非一貫性その他の まとめ | 非一貫性は中等度 |
| コメント | 症例集積研究で1年間(最大47)の治療継続性が確認されている。また、臨床症状、検査所見の改善は継続したが、全身症状に比べて関節症状の改善は若干劣っていたとの報告 (Ortiz-Sanjuan F et al)がある一方で、7年間の経過観察で85.3%の患者は機能予後良好で全身症状、関節症状が落ち着いていたとの報告もある (Iliou et al)。 |

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

【引用文献リスト】

| | | |
|------|---|---|
| 採用論文 | Nordström D. J Rheumatol 39:2008-11, 2012 [1] | Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. |
| | Ortiz-Sanjuán F. Medicine (Baltimore) 94:e1554, 2015 [2] | Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. |
| | Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91-9, 2014 [3] | Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. |
| | Giampietro C. Arthritis Care Res (Hoboken) 65:822-6, 2013 [4] | Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. |
| | Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013 [5] | Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. |

| | |
|---|--|
| Laskari K. Arthritis Res Ther 13:R91, 2011 [6] | Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. |
| Lequerré T. Ann Rheum Dis 67:302-8, 2008 [7] | Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. |
| Banse C. Joint Bone Spine 80:653-5, 2013 [8] | Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease. |
| Kontzias A. Semin Arthritis Rheum 42:201-5, 2012 [9] | The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. |
| Loh NK. Intern Med J 42:1358-62, 2012 [10] | Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra. |
| Petryna O. Ann Rheum Dis 71:2056-7, 2012 [11] | IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease. |
| Naumann L. Ann Rheum Dis 69:466-7, 2010 [12] | IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. |
| Kallioliias GD. Ann Rheum Dis 66:842-3, 2007 [13] | Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. |
| Fitzgerald AA. Arthritis Rheum 52:1794-803, 2005 [14] | Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. |

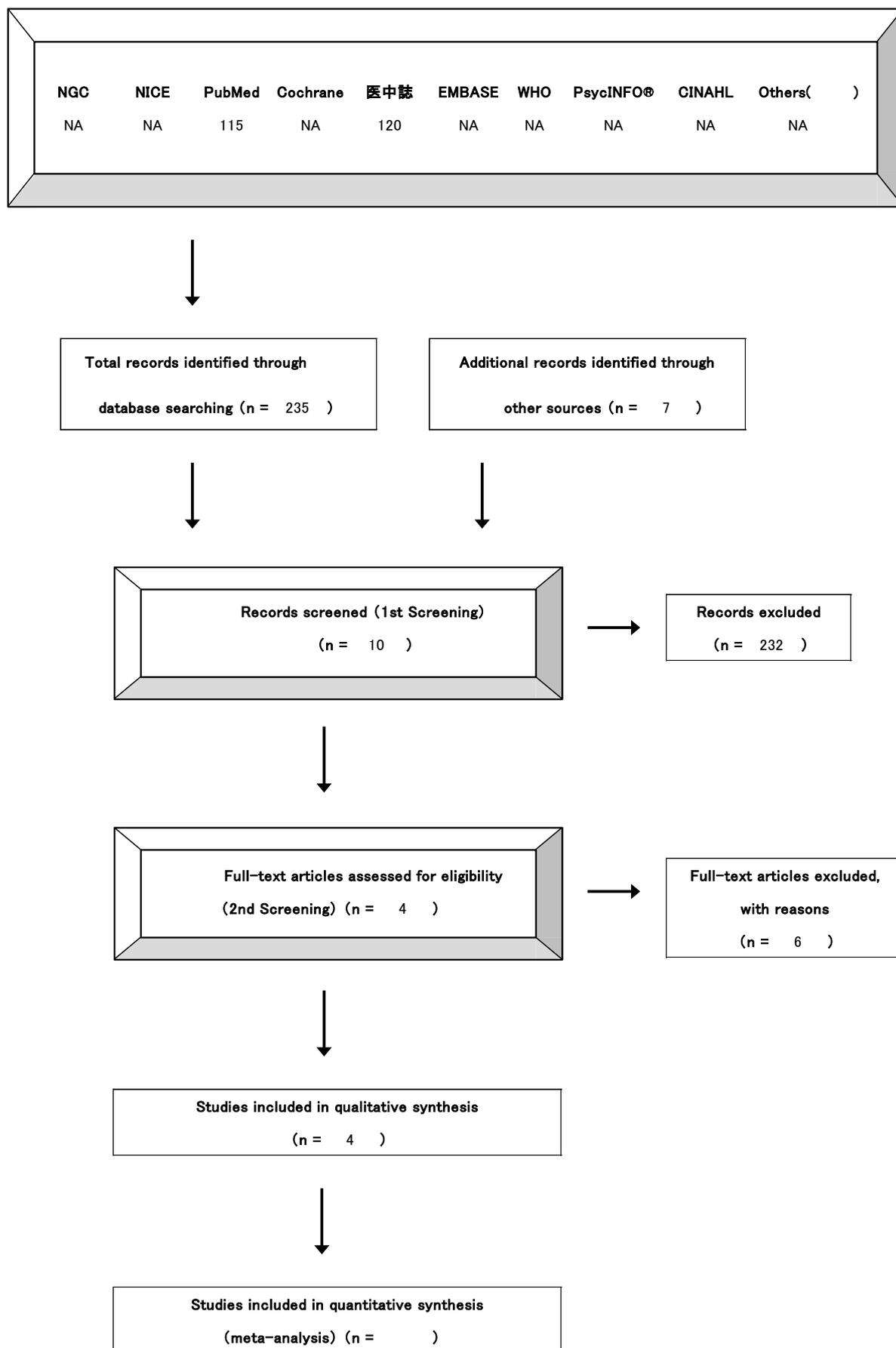
ASD CQ24

【4-1 データベース検索結果】

| タイトル | ASD | |
|--------|---|-----------|
| CQ | CQ24 TNF 阻害薬,IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外に ASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか | |
| データベース | PubMed | |
| 日付 | 2015/8/1 | |
| 検索者 | 高橋, 舟久保 | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | Search Still's Disease, Adult-Onset/drug therapy[MH] | 410 |
| #2 | Search (Biological Factors[MH] or Biological Products[MH]) | 116,632 |
| #3 | Search (biopharmaceutical or biologic or biological) and (drug or agent*) | 1,474,308 |
| #4 | Search (#1 and(#2 or #3)) | 139 |
| #5 | Search ("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) | 6,382,357 |
| #6 | Search (#4 and #5) | 115 |

| タイトル | ASD | |
|--------|--|---------|
| CQ | CQ23 TNF 阻害薬,IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外に ASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか | |
| データベース | PubMed | |
| 日付 | 2015/8/1 | |
| 検索者 | 高橋, 舟久保 | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | Serach (Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL) | 1,686 |
| #2 | Serach (生物学的製剤/TH or 生物学的製剤/AL) | 151,008 |
| #3 | Serach (生物学的因子/TH or 生物学的因子/AL) | 627,334 |
| #4 | Serach #1 and (#2 or #3) | 219 |
| #5 | Serach (#4) and (PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2000/01/01:2015/05/31) | 120 |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|---|-------------|---|-----------|------|-----------|----|--|
| Ostrowski RA. J Clin Rheumatol, 2011 | case report | One ASD | Abatacept | None | Remission | | MTX, HDQ に抵抗性の 31 歳 ASD 患者に ABT を投与したところ、35 か月間寛解が維持され、ステロイド減量にも成功した。 |
| Quartuccio L. Clin Exp Rheumatol, 2010 | case report | a refractory case of ASD | Abatacept | None | Efficacy | | 57 歳 ASD 患者でステロイド大量投与と MTX 併用で完全寛解を達成した 9 か月後に再燃し ADA+MTX で治療されたが治療抵抗性で、anakinra 投与されるも血小板減少にて中止。ETN, IFX, LEF 使用にても病勢を抑えられず再燃したため、ABT 併用開始にて改善し、その後の観察期間 9 か月間に効果が維持され、ステロイドも減量できた。重篤な有害事象なし。 |
| Lee WS. Rheumatol ogy 2014 | case report | refractory ASD with thrombotic microangiopathy | Rituximab | None | Efficacy | ✓ | case report |
| Ortiz- Sanjuán F. Medicine (Baltimore) . 2015 | | 41 patients with refractory ASD | Anakinra | None | Efficacy | ✓ | Anakinra の有効性についての論文 |

| | | | | | | | |
|--|---|--|--|------|------------------------|---|---|
| Jamilloux Y. Ther Clin Risk Manag. 2014 | Review | | | | | ✓ | Review |
| Kadavath S. Ann Med. 2015 | Review | | | | | ✓ | Review |
| Gerfaud- Valentin M. Medicine (Baltimore) . 2014 | retrospective observational study | 52 patients with ASD | NSAIDs, Steroid, Biologics, MTX | None | Efficacy | ✓ | TNF、IL-6、IL-1 阻害 薬以外の生物学的 製剤投与例なし |
| Suematsu R. Mod Rheumatol 2012 | Retrospectiv e, Multicenter observational survey in Japan | 16 ASD who were refractory to large dose of corticoster oids and/or at least one immunosup pressant | IFX (9 症 例、8 患者), ETN (4 患 者), TCZ (11 症例) | None | Efficacy and safety | ✓ | TNF、IL-6、IL-1 阻害 薬以外の生物学的 製剤投与例なし |
| Bartoloni E. Clin Exp Rheumatol, 2009 | case report | a refractory ASD | Rituximab | None | Efficacy | | 59 歳 ASD 患者で MTX+ステロイド治療 に抵抗性で、IFX 無 効、ETN は有害事象 で中止された。 RTX+MTX 投与が有 効で PSL5mg→5mg まで減量に成功。 |
| Admadi- Simab K. Ann Rheum Dis, 2006 | case report | 2 ASD | Rituximab | None | Efficacy | | IFX, ETN が無効だっ た ASD 患者 2 例で RTX が有効で、ステ ロイド減量に成功し、 MTX または CyA 継 続で観察期間 6 ヶ月 は寛解を維持。 |

【4-4 引用文献リスト】

| | | |
|----------|--|---|
| 採用論文 | Ostrowski RA. J Clin Rheumatol 17:315-7, 2011 | Refractory adult-onset still disease successfully treated with abatacept. |
| | Quartuccio L. Clin Exp Rheumatol 28:265-7, 2010 | Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease. |
| | Bartoloni E. Clin Exp Rheumatol, 27:888-9, 2009 | Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody. |
| | Ahmadi-Simab K. Ann Rheum Dis, 65:1117-8, 2006 | Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. |
| 不採用論文 | Lee WS. Rheumatology (Oxford) 53:1717-8, 2014 | Rituximab for refractory adult-onset Still's disease with thrombotic microangiopathy. |
| | Ortiz-Sanjuán F. Medicine (Baltimore) 94:e1554, 2015 | Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. |
| | Jamilloux Y. Ther Clin Risk Manag 11:33-43, 2014 | Treatment of adult-onset Still's disease: a review. |
| | Kadavath S. Ann Med 47:6-14, 2015 | Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. |
| | Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91-9, 2014 | Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. |
| | Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-9, 2012 | Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. |
| その他の引用論文 | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性

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

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

**上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム | | Q3. 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 | 効果減弱交絡 | | | | | | | | | | | | | | | | 効果の大きさ | 対照群母 | 対照群分子 | (%) |
| 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 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“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)* | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
| 症状の改善 | 症例報告4 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | 症例報告で有効性が示されているのみでプラセボと比較した研究なし |
| 病態の改善 | 症例報告4 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | 症例報告で有効性が示されているのみでプラセボと比較した研究なし |
| 再発抑制 | 症例報告4 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | 再発抑制に関する報告なし |
| 副腎皮質ステロイドの減量 | 症例報告4 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | 症例報告でステロイド減量効果認められているが、プラセボと比較した研究なし |
| 感染症の増加 | 症例報告4 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | 少数の症例報告のみなので、不明 |
| マクロファージ活性化症候群の誘発 | 症例報告4 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | 少数の症例報告のみなので、不明 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-------|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|---|-----------------|
| 薬剤アレルギー | 症例報告4 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | 非常に弱(D) | 5 | 少数の症例報告のみなので、不明 |
| 薬剤の継続使用(継続率) | 症例報告4 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | 非常に弱(D) | 4 | 少数の症例報告のみなので、不明 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

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

| | |
|-------------|--|
| コメント | 2つの症例報告でアバタセプトによる治療、他の2つの症例報告でリツキシマブによる治療が実施され、ステロイドの減量に成功したが、プラセボと比較した研究結果なし。 |
| O5 | 感染症の増加 |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度 |
| コメント | 2つの症例報告でアバタセプトによる治療、他の2つの症例報告でリツキシマブによる治療が実施され、有害事象として感染症は報告されていないが、少数報告のみであり、プラセボと比較した研究結果なし。 |
| O6 | マクロファージ活性化症候群の誘発 |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度 |
| コメント | アバタセプト、リツキシマブがマクロファージ活性化症候群を誘発するかは不明。 |
| O7 | 薬剤アレルギー |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度 |
| コメント | アバタセプト、リツキシマブ治療と薬剤アレルギーに関する報告はないが、少数例報告のみなので、不明 |
| O8 | 薬剤の継続使用(継続率) |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度 |
| コメント | 2つの症例報告でアバタセプトによる治療、他の2つの症例報告でリツキシマブによる治療が実施されたが、少数報告の身にて継続率については不明。 |

【4-10 SRレポートのまとめ】

4本の症例報告を対象にSRを実施した。2本の症例報告でアバタセプト[採用論文1・2]、他の2本の症例報告でリツキシマブ[採用論文3・4]の有効性が報告されているが、プラセボと比較した研究結果はない。ASDの症状、病態に対してアバタセプト、リツキシマブの有効性は示唆された(エビデンスの強さ: D)[採用論文1-4]。また、副腎皮質ステロイドの減量効果も示された(エビデンスの強さ: D)[採用論文1-4]。

両薬剤による再発抑制効果は不明。感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギー、薬剤の継続率については報告されていない。以上よりエビデンスレベルは非常に弱い。アバタセプト及びリツキシマブはASDの症状、病態を改善し、ステロイド減量効果がある可能性が示唆された。

【4-4 引用文献リスト】

| | | |
|------|---|--|
| 採用論文 | Ostrowski RA. J Clin Rheumatol 17:315-7, 2011 [1] | Refractory adult-onset still disease successfully treated with abatacept. |
| | Quartuccio L. Clin Exp Rheumatol 28:265-7, 2010 [2] | Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease. |
| | Bartoloni E. Clin Exp Rheumatol, 27:888-9, 2009 [3] | Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody. |
| | Ahmadi-Simab K. Ann Rheum Dis, 65:1117-8, 2006 [4] | Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. |

ASD CQ25

【4-1 データベース検索結果】

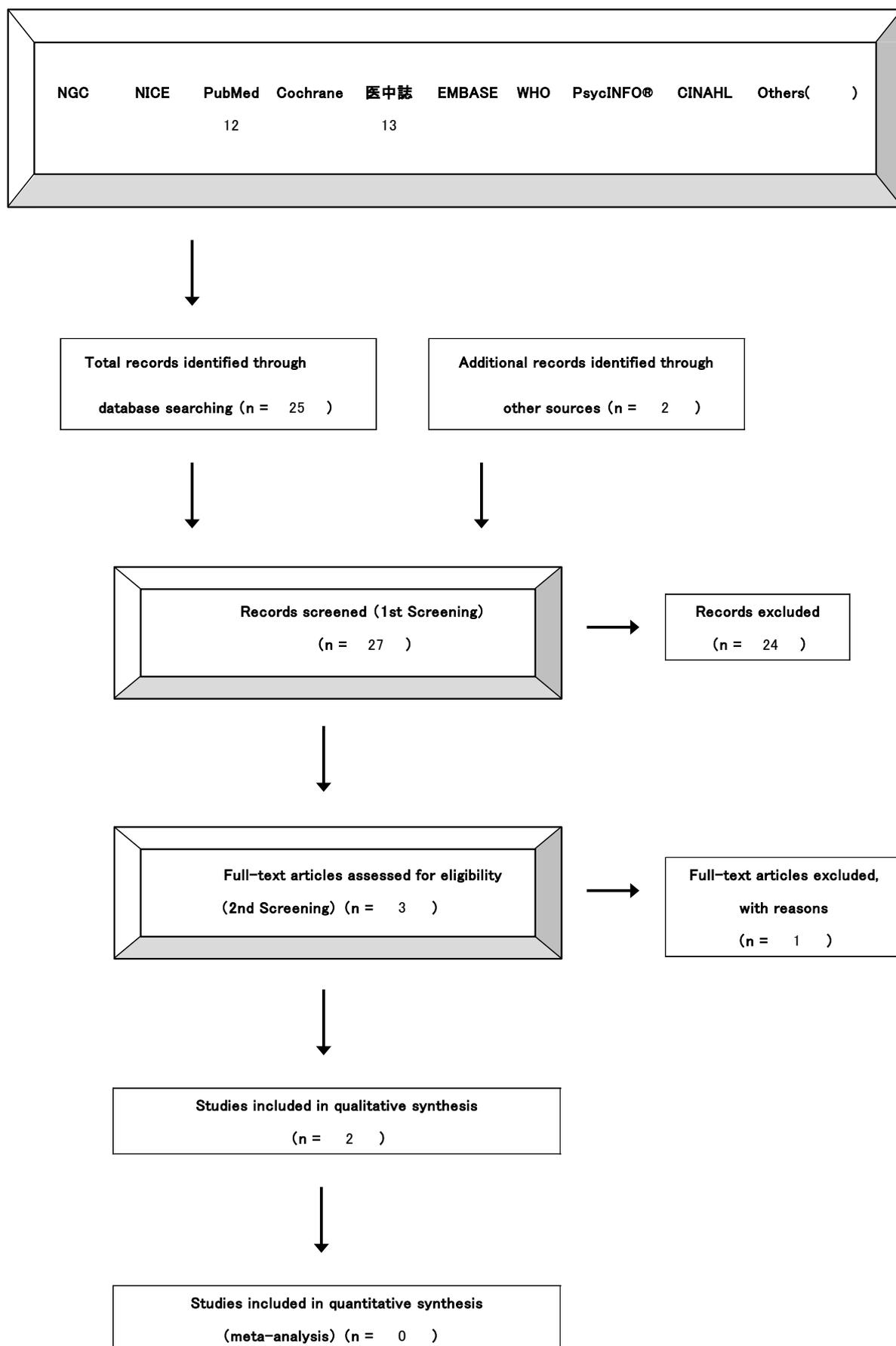
| | |
|--------|-------------------------------------|
| タイトル | ASD |
| CQ | CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か |
| データベース | PubMed |
| 日付 | 2015/9/15 |
| 検索者 | 高橋 |

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|---|-----|
| #1 | ((Arthritis,Juvenile[MH]) OR "systemic juvenile idiopathic arthritis") AND (("Pulse Therapy, Drug"[MH]) AND(Methylprednisolone[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones"[PA])) AND ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]) | 12 |
| | | |

| | |
|--------|-------------------------------------|
| タイトル | ASD |
| CQ | CQ25 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か |
| データベース | 医中誌 |
| 日付 | 2015/9/15 |
| 検索者 | 高橋 |

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|---|-----|
| #1 | (関節性・若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL) and (((副腎皮質ホルモン/TH or Methylprednisolone/TH) and "パルス療法(薬物療法)/TH)) or (ステロイドパルス療法/AL) or (メチルプレドニゾンパルス療法/AL)) and ((PT=会議録除く and CK=ヒト and PDAT=2000/01/01:2015/05/31)) | 13 |
| | | |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|---------------------------------------|---------------|---|--|----------------------------|--|----|-------------------|
| Aghighi Y, et al. Clin Rheumatol 2008 | retrospective | 120 children with JRA | methylprednisolone pulse therapy | none | clinical signs, laboratory data, and complications | | |
| Pay S, et al. Clin Rheumatol 2006 | retrospective | 95 patients with AOSD and 25 pediatric patients with sJIA | retrospective review | none | the clinical and laboratory features, the disease course and the response to treatment | ✓ | ステロイドパルスに関する記述がない |
| Picco P, et al. Scad J Rheumatol 1996 | prospective | 22 patients affected with sJCA | methylprednisolone i.v. for 3 days at 5mg/kg/day, and additional 3 days at 2.5mg/kg/day, and thereafter prednisolone 1mg/kg/day p.o. was started | prednisolone 1mg/kg/day po | clinical evaluations and therapeutic decisions during follow-up, clinical side effect, and GC daily dosage and the cumulative GC requirement | | |

【4-4 引用文献リスト】

| | | |
|------|---|---|
| 採用論文 | Aghighi Y. Clin Rheumatol 27:1371-5, 2008 | Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis. |
|------|---|---|

| | | |
|----------|---|---|
| | Picco P. Scad J Rheumatol 25:24-7, 1996 | 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. |
| 不採用論文 | Pay S, et al. Clin Rheumatol 25:639-44, 2006 | A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. |
| その他の引用論文 | Beukelman T. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:465-82, 2011 | 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features |
| | Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499-512, 2013 | 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications |

| 【4-6 評価シート 観察研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------|--------------------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|-------|--------|--------|-----|------------------|--------|----|-------|-----|---------------|------------------------------------|-------|-------|--|-----|-----------------|---------|------|----------|
| 診療ガイドライン | | ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 全身型若年性特発性関節炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | ステロイドパルス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 副腎皮質ステロイド内服連日投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | 量反応関係 | | | 効果減弱交絡 | | | 効果の大きさ | | | 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 | (%) | 効果指標(種類) |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | |
| Pay S, et al. 2006 | 症例集積 | -2 | 0 | -2 | -2 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | -1 | -2 | NA | NA | NA | 120 | ESR: 84.4 ± 32.8 → 41.5 ± 20.4 CRP: 2.3 ± 1.1 → 0.9 ± 0.4 | NA | NA | NA | NA | |
| Picco P, et al. 1996 | 症例対照研究 | -2 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -1 | -1 | 10 | ESR: 59.2 ± 28.4 CRP: 3.0 ± 2.7 | NA | 12 | ESR: 36.6 ± 32.4 CRP: 0.9 ± 1.2 | NA | NA | NA | NA | |
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 全身型症例は120例中14例のみ | | データの欠損あり | データの欠損あり | | | | | | | | 全身型症例は120例中14例のみ | | | | | | | | | | | pulse前後のCRP、ESR | P<0.001 | | |

*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

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------|-----------|-------------------|--|-----------|--|--|--|--|--|-------------------------|--|--|---------------|--|--|---------------|--|--|--|--|---------------|--|--|--|--|
| | | 重篤な臓器障害を有する例は含まれない | 二重盲検下ではない | 症状に関するアウトカム測定が不十分 | | 二重盲検下ではない | | | | | | 1978年のEULAR criteriaで診断 | | | CRP、ESR、血算が指標 | | | 治療1週後のCRP、ESR | | | | | 治療1週後のCRP、ESR | | | | |
|--|--|--------------------|-----------|-------------------|--|-----------|--|--|--|--|--|-------------------------|--|--|---------------|--|--|---------------|--|--|--|--|---------------|--|--|--|--|

| 【4-6 評価シート 観察研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------|--------------------------------|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|-------|-------|------|--------|--------|----|-------|-----|-------|-------|------|----------|---------|------|---------------|------|----------|---------|-------------|
| 診療ガイドライン | | ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 全身型若年性特発性関節炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | ステロイドパルス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 副腎皮質ステロイド内服連日投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | 対照群母 | | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | | | | |
| 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 | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| Pay S, et al. 2006 | 症例集積 | -2 | 0 | -2 | -2 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 120 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Picco P, et al. 1996 | 症例対照研究 | -2 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -1 | -1 | 9 | 2 | 22.2 | 11 | 3 | 27.3 | RR | 0.935 | 0.565-1.546 |
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 全身型症例は120例中14例のみ | | データの欠損あり | | データの欠損あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 重篤な臓器障害を有する例は含まれない | 二重盲検下ではない | 症状に関するアウトカム測定が不十分 | | 二重盲検下ではない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*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

| 【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全身型若年性特発性関節炎に対して有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 全身型若年性特発性関節炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | ステロイドパルス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 副腎皮質ステロイド内服連日投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | O4: 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) | | | | | | | |
| 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 |
| | | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pay S, et al. 2006 | 症例集積 | -2 | 0 | -2 | -2 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 120 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Picco P, et al. 1996 | 症例対照研究 | -2 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -2 | -2 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA |
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 全身型症例は120例中14例のみ | | データの欠損あり | データの欠損あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 重篤な臓器障害を有する例は含まれない | 二重盲検下ではない | 症状に関するアウトカム測定が不十分 | | 二重盲検下ではない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*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

【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全身型若年性特発性関節炎に対して有用か |
| 対象 | 全身型若年性特発性関節炎 |
| 介入 | ステロイドパルス |
| 対照 | 副腎皮質ステロイド内服連日投与 |

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

| アウトカム | | O5: ステロイド骨粗鬆症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------|---------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|----|-------|----|-------|-----|-------|---------------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | |
| Pay S, et al. 2006 | 症例集積 | -2 | 0 | -2 | -2 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 120 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Picco P, et al. 1996 | 症例対照研究 | -2 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -2 | -2 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------|-----------|-------------------|----------|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | 全身型症例は120例中14例のみ | | データの欠損あり | データの欠損あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 重篤な臓器障害を有する例は含まれない | 二重盲検下ではない | 症状に関するアウトカム測定が不十分 | | 二重盲検下ではない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【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全身型若年性特発性関節炎に対して有用か |
| 対象 | 全身型若年性特発性関節炎 |
| 介入 | ステロイドパルス |
| 対照 | 副腎皮質ステロイド内服連日投与 |

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

| アウトカム | | O7: 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 | | 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 | |
| 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 | | | | |
| Pay S, et al. 2006 | 症例集積 | -2 | 0 | -2 | -2 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 120 | NA | NA | NA | NA | NA | | |
| Picco P, et al. 1996 | 症例対照研究 | -2 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -1 | -2 | 9 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 | RR | 1 | 1.00-1.00 | | |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------|-----------|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | 全身型症例は120例中14例のみ | データの欠損あり | データの欠損あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 重篤な臓器障害を有する例は含まれない | 二重盲検下ではない | 症状に関するアウトカム測定が不十分 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【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全身型若年性特発性関節炎に対して有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 全身型若年性特発性関節炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | ステロイドパルス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 副腎皮質ステロイド内服連日投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | O8: 脂質異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | |
| | | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pay S, et al. 2006 | 症例集積 | -2 | 0 | -2 | -2 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 120 | NA | NA | NA | NA | NA | |
| Picco P, et al. 1996 | 症例対照研究 | -2 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -2 | -2 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA | |
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 全身型症例は120例中14例のみ | | データの欠損あり | データの欠損あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 重篤な臓器障害を有する例は含まれない | 二重盲検下ではない | 症状に関するアウトカム測定が不十分 | | 二重盲検下ではない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*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

| 【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全身型若年性特発性関節炎に対して有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 全身型若年性特発性関節炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | ステロイドパルス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 副腎皮質ステロイド内服連日投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | O9: 入院期間の延長 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | | 非直接性* | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | | まとめ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ | 量反関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| Pay S, et al. 2006 | 症例集積 | -2 | 0 | -2 | -2 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | -1 | -2 | NA | NA | NA | 120 | 4.2±1.3days | NA | NA | NA | NA |
| Picco P, et al. 1996 | 症例対照研究 | -2 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -2 | -2 | 10 | NA | NA | 12 | NA | NA | NA | NA | NA |
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 全身型症例は120例中14例のみ | | データの欠損あり | | データの欠損あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 重篤な臓器障害を有する例は含まれない | 二重盲検下ではない | 症状に関するアウトカム測定が不十分 | | 二重盲検下ではない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*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

| 【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全身型若年性特発性関節炎に対して有用か | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | | 全身型若年性特発性関節炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 介入 | | ステロイドパルス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照 | | 副腎皮質ステロイド内服連日投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アウトカム | | O10: 成長の確保(低身長、肥満) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | 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 |
| | | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pay S, et al. 2006 | 症例集積 | -2 | 0 | -2 | -2 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 120 | 120 | 100 | NA | NA | NA |
| Picco P, et al. 1996 | 症例対照研究 | -2 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -1 | -1 | 9 | BMI: 19.0 ±5.5 Cushing: 4例 | NA | 11 | BMI: 19.8 ±3.5 Cushing: 1例 | NA | NA | NA | NA |
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 全身型症例は120例中14例のみ | | データの欠損あり | データの欠損あり | | | | | | | | 全身型症例は120例中14例のみ | | | | | 対照設定なし | | | | | | | | 成長に関する記載なし |
| | | 重篤な臓器障害を有する例は含まれない | 二重盲検下ではない | 症状に関するアウトカム測定が不十分 | | 二重盲検下ではない | | | | | | | 1978年のEULAR criteriaで診断 | | | | | | | | | | | | | BMI(6か月)、Cushing様外観(肥満含む)を評価 |

*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

【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全身型若年性特発性関節炎に対して有用か |
| 対象 | 全身型若年性特発性関節炎 |
| 介入 | ステロイドパルス |
| 対照 | 副腎皮質ステロイド内服連日投与 |

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

エビデンス総体

| アウトカム | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
|-----------|-----------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|------|-------|-------|------|----------|---------|-------------|------------|--------|---------------------|
| | | | | | | | | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | | | | | | |
| 症状の改善 | 症例集積/1、症例対照研究/1 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 8 | |
| 病態の改善 | 症例集積/1、症例対照研究/1 | -2 | -1 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 8 | |
| 再発抑制 | 症例集積/1、症例対照研究/1 | -2 | -1 | -2 | -1 | -1 | 0 | 9 | 2 | 22.2 | 11 | 3 | 27.3 | RR | 0.935 | 0.565-1.546 | 非常に弱(D) | 8 | |
| 感染症の増加 | 症例集積/1、症例対照研究/1 | -2 | 0 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | 感染症に関する評価は不可能 |
| ステロイド骨粗鬆症 | 症例集積/1、症例対照研究/1 | -2 | 0 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | ステロイド骨粗鬆症に関する評価は不可能 |
| 高血圧 | 症例集積/1、症例対照研究/1 | -2 | -1 | -2 | -1 | -1 | 0 | 9 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 | RR | 1 | 1.00-1.00 | 非常に弱(D) | 5 | |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

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

| | |
|-----------------|---|
| 非一貫性その他の まとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては非一貫性などは高度であった |
| コメント | 1つの症例対照研究および1つの症例集積研究からステロイドパルス療法は、感染症の増加に関するエビデンスは得られなかった |
| O5 | ステロイド骨粗鬆症 |
| 非直接性のまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては中等度であった |
| バイアスリスクの まとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった |
| 非一貫性その他の まとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては非一貫性などは高度であった |
| コメント | 1つの症例対照研究および1つの症例集積研究からステロイドパルス療法は、ステロイド骨粗鬆症に関するエビデンスは得られなかった |
| O6 | 高血圧 |
| 非直接性のまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては中等度であった |
| バイアスリスクの まとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった |
| 非一貫性その他の まとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては非一貫性などは中等度であった |
| コメント | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究からステロイドパルス療法は、一時的に高血圧症を増加させる可能性があるが、中・長期的には副腎皮質ステロイド内服連日投与と比較して高血圧症を増加させる可能性は低い |
| O7 | 耐糖能障害 |
| 非直接性のまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては中等度であった |
| バイアスリスクの まとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった |
| 非一貫性その他の まとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては非一貫性などは中等度であった |
| コメント | 1つの症例対照研究からステロイドパルス療法は、中・長期的には副腎皮質ステロイド内服連日投与と比較して耐糖能異常を悪化させる可能性は低い |
| O8 | 脂質異常 |
| 非直接性のまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては中等度であった |
| バイアスリスクの まとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった |
| 非一貫性その他の まとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては非一貫性などは高度であった |
| コメント | 1つの症例対照研究および1つの症例集積研究からステロイドパルス療法は、脂質異常に関するエビデンスは得られなかった |

| | |
|-------------|--|
| 09 | 入院期間の短縮 |
| 非直接性のまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては中等度であった |
| バイアスリスクのまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては非一貫性などは高度であった |
| コメント | 1つの症例対照研究および1つの症例集積研究からステロイドパルス療法は、入院期間の短縮に関するエビデンスは得られなかった |
| 010 | 成長の確保(低身長、肥満) |
| 非直接性のまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては中等度であった |
| バイアスリスクのまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においてはバイアスリスクは高度であった |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つの症例集積研究、および1つの症例対照研究においては非一貫性などは中等度であった |
| コメント | 1つの症例対照研究および1つの症例集積研究からステロイドパルス療法は、副腎皮質ステロイド経口連日投与と比較してBMIを増加させる可能性は低い |

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

【引用文献リスト】

| | | |
|-------------|---|---|
| 採用論文 | Beukelman T. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:465-82, 2011 [1] | 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features |
| | Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499-512, 2013 [2] | 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications |
| | Aghighi Y. Clin Rheumatol 27:1371-5, 2008 [3] | Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis. |
| | Picco P. Scad J Rheumatol 25:24-7, 1996 [4] | 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. |