

## 第5章 付録 ⑥ CQ26

### 2. エビデンスの収集と選定 (CQ26)

CQ 26 全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制薬はあるか

#### 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 CQ26

### 【4-1 データベース検索結果】

タイトル	小児例(全身型若年性特発性関節炎)の治療
CQ	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
データベース	PubMed
日付	2015/09/16
検索者	高橋

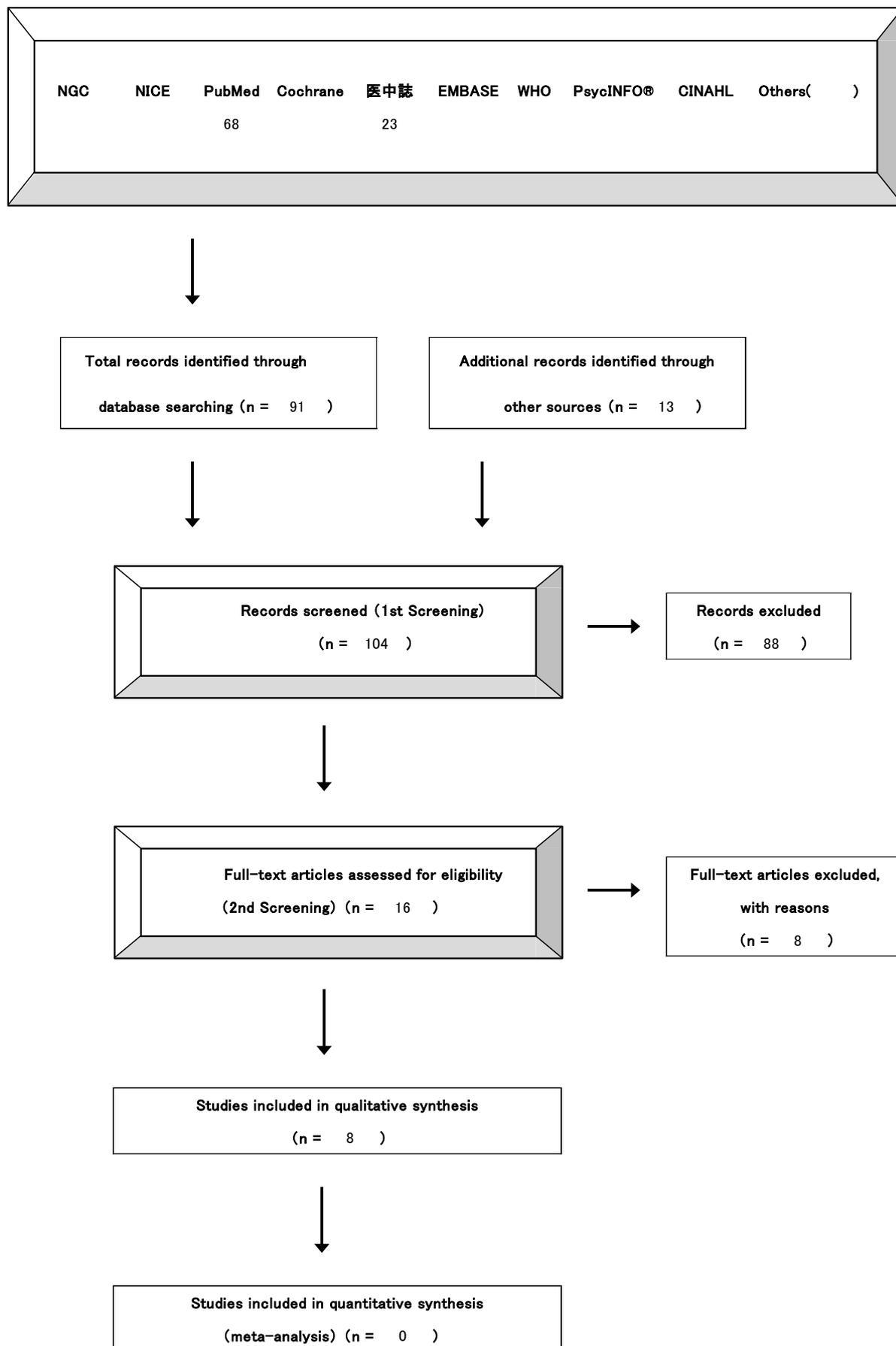
#	検索式	文献数
#1	Arthritis,Juvenile[MH] OR "systemic juvenile idiopathic arthritis"	8687
#2	Immunosuppressive Agents[MH] OR Immunosuppressive Agents[PA] OR Methotrexate[MH] OR Cyclosporine[MH] OR Tacrolimus[MH] OR Adrenal Cortex Hormones[MH] OR Adrenal Cortex Hormones[PA]	590221
#3	("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat] ) AND Humans[Mesh] AND ( English[lang] OR Japanese[lang])	6448076
#4	(randomized controlled trial[PT] OR systematic[SB] OR meta- analysis[PT])	654259
#5	#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	68

タイトル	小児例(全身型若年性特発性関節炎)の治療
CQ	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
データベース	医中誌
日付	2015/09/16
検索者	高橋

#	検索式	文献数
#1	関節炎・若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL	181
#2	#2 免疫抑制剤/TH	121572
#3	#3 副腎皮質ホルモン/TH	97698
#4	Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL	15256
#5	Ciclosporin/TH or シクロスポリン/AL	16201
#6	Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL	10193
#7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6	200778
#8	#1 and #7	57

#9	(PT=原著論文,総説 and (CK=ヒト) and (CK=新生児,乳児(1～23ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12),青年期(13～18)) and PDAT=2000/01/01:2015/05/31)	23
----	---	----

【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
Kemper AR, et al. BMC Pediatr 2012	systematic review	juvenile idiopathic arthritis				✓	review として不十分なため、採用文献をスクリーニング対象に追加した
DeWitt EM, et al. Arthritis Care Res 2012	treatment consensus	juvenile idiopathic arthritis				✓	systematic review を実施していないため、除外
Dueckers G, et al. Clin Immunol 2012	guideline	juvenile idiopathic arthritis				✓	CQ が異なるため除外
Hashkes PJ, et al. JAMA 2005	review	juvenile idiopathic arthritis				✓	systematic review を実施していないため、除外
Takken T, et al. Cochrane Database 2001	review	juvenile idiopathic arthritis	MTX	placebo	limited joint range score, number of joint with swelling, physician's global assessment, parents assessmnt of disease activity, number of joint with pain on	✓	JIA 全体を対象としたメタアナリシスであり、採用文献は2つと限られるため、この個々の文献について評価することとして、本 review は除外

					motion, and withdrawals		
Woo P, et al. Arthritis Rheum 2000	RCT	45 patients with systemic and 43 patients of extended oligoarticular JIA	MTX 15mg/m <sup>2</sup> /week	placebo	joint range of motion, swollen joints, physician's global, and parents global		
Giannini EH, et al. NEJM 1992	RCT	127 patients with juvenile rheumatoid arthritis	MTX 10mg/m <sup>2</sup> /week (low dose) or 5mg/m <sup>2</sup> /week (very low dose)	placebo	joint range of motion, swollen joints, joints with pain on motion, and physician's global		
Ruperto N, et al. Clin Exp Rheumatol 2006	retrospective	329 patients with JIA	cyclosporine	none	physician's global and side effect		
Ravelli A, et al. Clin Exp Rheumatol 2002	case series	17 patients with JIA refractory to MTX (systemic onset: 9 cases)	addition of cyclosporin with MTX	none	improvement of arthritis and side effect	✓	病型毎の評価がなされていないため、除外
Gerloni V, et al. Rheumatology 2001	prospective	41 patients with juvenile chronic arthritis (34 patients with	cyclosporine	none	improvement of arthritis and side effect		

		systemic onset JCA)					
Ostensen M, et al. J Rheumatol 1988	case series	14 cases with refractory JRA	cyclosporin	noen	patient's and doctor's overall assessment of disease activity, laboratory data, side effect	✓	病型毎の評価がなされていないため、除外
Reiff A, et al. J Rheumatol 1997	case series	14 cases with systemic JRA	cyclosporin	none	fever, swollen joint count, morning stiffness, and side effect		
Pistoia V, et al. Clin Exp Rheumatol 1993	case series	9 cases with JCA (7 cases: systemic, 2cases: polyarticular)	cyclosporin	none	fever, jointo infkammator y manifestatio ns, prednisolone dose, and laboratory data		
Mouy R, et al. J pediatri 1996	case series	5 patients with MAS in juvenile arthritis	cyclosporine	none	clinical course		
Cortis E, et al. Acta Pediatrica 2006	case series	6 patients with MAS in systemic JIA	high dose methylpredni solone and cyclosporin	none		✓	outcome が不明確なため除外

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Woo P. Arthritis Rheum 43:1849-57, 2000	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.
	Giannini EH, et al. N Engl J Med 326:1043-9, 1992	Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group.
	Ruperto N. Clin Exp Rheumatol 24:599-605, 2006	Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study
	Gerloni V. Rheumatology (oxford) 40:907-13, 2001	Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study.
	Reiff A. J Rheumatol 24:2436-43, 1997	Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis.
	Mouy R. J pediatri 129:750-4, 1996	Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases.
	Pistoia V. Clin Exp Rheumatol 11:341-4, 1993	Cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic arthritis and childhood polymyositis-dermatomyositis. Results of a preliminary study.
不採用論文	Kemper AR, et al. BMC Pediatr 12:29, 2012	Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis.
	DeWitt EM, et al. Arthritis Care Res 64:1001-10, 2012	Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Dueckers G, et al. Clin Immunol 142:176-93, 2012	Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis.
	Hashkes PJ. JAMA 294:1671-84, 2005	Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis.
	Takken T, et al. Cochrane Database Syst Rev CD003129, 2001	Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis.
	Ravelli A. Clin Exp Rheumatol 20:569-72, 2002	Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis.
	Ostensen M. J Rheumatol 15:1536-8, 1988	Tolerance of cyclosporine A in children with refractory juvenile rheumatoid arthritis.

	Cortis E, et al. Acta Pediatrica 95 Suppl. 452:38-41, 2006	Macrophage activation syndrome in 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

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	メトトレキサート
対照	プラセボ

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

アウトカム	O1: 症状の改善
-------	-----------

個別研究	バイアスリスク*
------	----------

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			
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母				介入群分子	(%)	
Woo P. et al. 2000	RCT	-2	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	34	12	31	36	17	47	RR	1.338	0.756-2.369	
																	32	12	38	34	14	41	RR	1.098	0.602-2.003	
																	37	18	49	33	16	48	RR	0.997	0.615-1.615	
																	19	0	0	22	0	0	NA	NA	NA	
Giannini EH, et al. 1992	RCT	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	0	0	-2	41	NA	NA	low dose: 46, very low dose: 40	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない	crossover designを採用しており、脱落症例により治療群間に差が生じる					血球減少や肝障害を認める症例は除外されている													physician's global assessment, parents global assessment, joint score, limited joint range score について評価
--	--	---------------	--	--	--	----------------	---	--	--	--	--	------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---



【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	メトトレキサート
対照	プラセボ

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O2: 病態の改善																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		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)	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	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	
Woo P. et al. 2000	RCT	-2	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	32	7	22	31	16	52	RR	2.359	1.128-4.936	
Giannini EH, et al. 1992	RCT	-2	0	0	0	-2	0	-1	0	0	-1	-2	0	0	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)

	ランダム化方法の記載が無し					ITT解析は実施されていない	crossover designを採用しており、脱落症例により治療群間に差が生じる					血球減少や肝障害を認める症例は除外されている													ESR30%改善についてRRを算出、ただしCRP、ESRの平均値改善は有意差なし(P=0.07、P=0.06)、systemic feature scoreの減少についても有意差なし(P=0.14)	
	ランダム化方法の記載が無し					ITT解析は実施されていない	ESR、systemic featureの比較はbaselineで陽性の症例にのみ評価					全身型32例(25%)を含む若年性関節リウマチ127例での解析														baselineでESR上昇していた症例で正常化した症例はlow dose群で有意に高値、systemic featureの減少については各群間で有意な差は認められない

【4-5 評価シート 介入研究】																													
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか																											
対象		全身型若年性特発性関節炎																											
介入		メトトレキサート																											
対照		プラセボ																											
アウトカム		O3:再発抑制																											
個別研究		バイアスリスク*										その他					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	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	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				
Woo P. et al. 2000	RCT	-2	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Giannini EH, et al. 1992	RCT	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	0	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)																													
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない	crossover designを採用しており、脱落症例により治療群間に差が生じる																			再発に関する解析は実施されていない			
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない																				再発に関する解析は実施されていない			

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

【4-5 評価シート 介入研究】																													
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか																											
対象		全身型若年性特発性関節炎																											
介入		メトトレキサート																											
対照		プラセボ																											
アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																											
個別研究		バイアスリスク*										その他					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								
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子				(%)	介入群分母	介入群分子	(%)				
Woo P. et al. 2000	RCT	-2	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	41	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Giannini EH, et al. 1992	RCT	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																													
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない	crossover designを採用しており、脱落症例により治療群間に差が生じる																					baselineからのステロイド量の有意な減少は認められない(P=0.6)	
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない																						ステロイド投与量については解析されていない	

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

【4-5 評価シート 介入研究】																													
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか																											
対象		全身型若年性特発性関節炎																											
介入		メトトレキサート																											
対照		プラセボ																											
アウトカム		O5: 感染症の増加																											
個別研究		バイアスリスク*																											
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		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	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群母	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				
Woo P. et al. 2000	RCT	-2	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Giannini EH, et al. 1992	RCT	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
コメント(該当するセルに記入)																													
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない	crossover designを採用しており、脱落症例により治療群間に差が生じる					血球減少や肝障害を認める症例は除外されている														報告されているside effectにおいて、感染症の合併は認められなかった			
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない						全身型32例(25%)を含む若年性関節リウマチ127例での解析														各群において感染症の合併は認めなかった			

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

【4-5 評価シート 介入研究】																												
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか																										
対象		全身型若年性特発性関節炎																										
介入		メトトレキサート																										
対照		プラセボ																										
アウトカム		O6: マクロファージ活性化症候群の減少																										
個別研究		バイアスリスク*														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		
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)								
Woo P. et al. 2000	RCT	-2	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Giannini EH, et al. 1992	RCT	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																												
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない	crossover designを採用しており、脱落症例により治療群間に差が生じる									血球減少や肝障害を認める症例は除外されている												経過中にマクロファージ活性化症候群に合併は認めなかった
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない										全身型32例(25%)を含む若年性関節リウマチ127例での解析												経過中にマクロファージ活性化症候群に合併は認めなかった

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

【4-5 評価シート 介入研究】																													
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか																											
対象		全身型若年性特発性関節炎																											
介入		メトトレキサート																											
対照		プラセボ																											
アウトカム		O7:関節障害の抑止																											
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	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	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				
Woo P. et al. 2000	RCT	-2	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Giannini EH, et al. 1992	RCT	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	0	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)																													
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない	crossover designを採用しており、脱落症例により治療群間に差が生じる																			関節の画像評価は実施されていない			
		ランダム化方法の記載が無し				ITT解析は実施されていない																				関節の画像評価は実施されていない			

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

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	メトトレキサート
対照	プラセボ

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	RCT/2	-2	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	同じ指標で評価されていないが、JIA全体では関節炎の改善効果があるが、全身型に限定した場合には効果が乏しい可能性が考えられる
病態の改善	RCT/2	-2	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	MTXによる全身症状の有意な改善は認められない
再発抑制	RCT/2	-2	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	再発抑制に関するエビデンスはない
副腎皮質ステロイドの減量	RCT/2	-2	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	1つの研究でステロイドの減量効果は確認されなかった
感染症の増加	RCT/2	-2	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	5	2つの研究で期間中の感染症の合併は報告されなかった
マクロファージ活性化症候群の減少	RCT/2	-2	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	2つの研究で期間中のマクロファージ活性化症候群の合併は報告されなかった
関節障害の抑止	RCT/2	-2	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	関節障害の抑止に関するエビデンスはない

コメント(該当するセルに記入)

		1つの研究では全身型に限定した解析が実施されておらず、JIA全体に占める全身型の割合が少ない	1つの研究はJIA全体で評価され、うち全身型の割合が少ない	2つの研究間でMTX投与量が異なっている															
--	--	--	-------------------------------	----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		1つの研究では全身型に限定した解析が実施されておらず、JIA全体に占める全身型の割合が少ない	1つの研究はJIA全体で評価され、うち全身型の割合が少ない	2つの研究間でMTX投与量が異なっている														
		1つの研究では全身型に限定した解析が実施されておらず、JIA全体に占める全身型の割合が少ない	1つの研究はJIA全体で評価され、うち全身型の割合が少ない	研究期間が短く、再発抑制に関するエビデンスが収集されていない														
		1つの研究では全身型に限定した解析が実施されておらず、JIA全体に占める全身型の割合が少ない	1つの研究はJIA全体で評価され、うち全身型の割合が少ない	2つの研究間でMTX投与量が異なっている														
		1つの研究では全身型に限定した解析が実施されておらず、JIA全体に占める全身型の割合が少ない	1つの研究はJIA全体で評価され、うち全身型の割合が少ない	2つの研究間でMTX投与量が異なっている														
		1つの研究では全身型に限定した解析が実施されておらず、JIA全体に占める全身型の割合が少ない	1つの研究はJIA全体で評価され、うち全身型の割合が少ない	2つの研究間でMTX投与量が異なっている														
		1つの研究では全身型に限定した解析が実施されておらず、JIA全体に占める全身型の割合が少ない	1つの研究はJIA全体で評価され、うち全身型の割合が少ない	研究期間が短く、関節破壊の抑止に関するエビデンスが収集されていない														

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	26	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	メトトレキサート	
C	プラセボ	
臨床的文脈		小児例の治療
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	2つのRCTにおける非直接性は、研究間でMTX投与量が異なっており、中等度とした	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではJIA全症例とともに全身型に限定した解析が実施されているが、1つのRCTでは全身型に限定した解析が実施されていない上に全体に占める全身型の割合が少ないことから、バイアスリスクは高度とした	
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおける非一貫性は認められなかった	
コメント	同じ指標で評価されていないが、JIA全体では関節症状、医師による全般評価の改善が確認されるが、1つのRCTにおける全身型症例のみの解析ではサンプルサイズが減少した影響も考えられるが関節症状、医師による全般評価において有意な改善が認められず、全身型場合には効果が乏しい可能性が考えられる	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	2つのRCTにおける非直接性は、研究間でMTX投与量が異なっており、中等度とした	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではJIA全症例とともに全身型に限定した解析が実施されているが肝障害や血球減少を認める症例は除外されており、1つのRCTでは全身型に限定した解析が実施されていない上に全体に占める全身型の割合が少ないことから、バイアスリスクは高度とした	
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおける非一貫性は認められなかった	
コメント	1つのRCTにおける全身型に限定した解析ではCRP、ESRに有意な改善は認めず、2つのRCTではsystemic featureに有意な改善は無かったことから、全身病態の改善には効果が乏しいと考えられる	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	2つのRCTにおける非直接性は、研究間でMTX投与量が異なっており、また再発抑制についてアウトカムとして設定されていないため、高度とした	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではJIA全症例とともに全身型に限定した解析が実施されているが、1つのRCTでは全身型に限定した解析が実施されていない上に全体に占める全身型の割合が少ないことから、バイアスリスクは高度とした	
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおける非一貫性は認められなかった	
コメント	2つのRCTにおいて、再発抑制に関するエビデンスはなかった	
O4	副腎皮質ステロイドの減量	
非直接性のまとめ	2つのRCTにおける非直接性は、研究間でMTX投与量が異なっており、中等度とした	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではJIA全症例とともに全身型に限定した解析が実施されているが、1つのRCTでは全身型に限定した解析が実施されていない上に全体に占める全身型の割合が少ないことから、バイアスリスクは高度とした	
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおける非一貫性は認められなかった	
コメント	1つのRCTにおいてステロイドの有意な減量効果は確認されなかった	
O5	感染症の増加	
非直接性のまとめ	2つのRCTにおける非直接性は、研究間でMTX投与量が異なっており、中等度とした	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではJIA全症例とともに全身型に限定した解析が実施されているが、1つのRCTでは全身型に限定した解析が実施されていない上に全体に占める全身型の割合が少ないことから、バイアスリスクは高度とした	

非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおける非一貫性は認められなかった
コメント	2つのRCTにおける有害事象において、感染症の増加は確認されなかった
06	マクロファージ活性化症候群の減少
非直接性のまとめ	2つのRCTにおける非直接性は、研究間でMTX投与量が異なっており、中等度とした
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではJIA全症例とともに全身型に限定した解析が実施されているが肝障害や血球減少を認める症例は除外されており、1つのRCTでは全身型に限定した解析が実施されていない上に全体に占める全身型の割合が少ないことから、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおける非一貫性は認められなかった
コメント	2つのRCTにおいて期間中のマクロファージ活性化症候群の合併は報告されなかったが、baselineにおいて重症例が除外されている可能性がある
07	関節障害の抑止
非直接性のまとめ	2つのRCTにおける非直接性は、研究間でMTX投与量が異なっており、また再発抑制についてアウトカムとして設定されていないため、高度とした
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではJIA全症例とともに全身型に限定した解析が実施されているが、1つのRCTでは全身型に限定した解析が実施されていない上に全体に占める全身型の割合が少ないことから、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおける非一貫性は認められなかった
コメント	2つのRCTにおいて関節障害の抑止に関するエビデンスはない

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	シクロスポリン
対照	プラセボ

\*バイアスリスク、非直接性

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

\*\* 上昇要因

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

アウトカム		O1: 症状の改善																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*					リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																	量反関係	効果減弱	効果の大きさ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ruperto N, et al. 2006	症例集積	-1	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gelroni V, et al. 2001	症例集積	0	0	-1	-2	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, et al. 1997	症例集積	0	-1	-1	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pistola V, et al. 1993	症例集積	0	0	-2	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy R, et al. 1996	症例集積	-2	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	有効性はCyA継続例でのみ検討		アウトカム測定は最終観察時であり、その他の条件は無い	CyA開始前のデータが存在しない																							physician's global assessmentにおいてCyA投与下での「重篤」「コントロール不良」と判定されるのは32%であり、その他の病型を含む全体の21%と比較して、コントロール不良
			発熱の定義が不明、関節炎評価は罹病関節の50%減少達成者の比率のみ	脱落例のdataが不明									Oslo criteriaで診断														CyA開始1か月時点で25例中13例が解熱、10例は部分的に改善、2例は無効。関節炎罹患関節数の50%減少達成率は、3か月時点で38%、6か月時点で46%、1年時点で43%。

		CyA投与量は一定ではない	発熱の定義が不明確	評価のタイミングが一定でない							診断基準はACR criteria (1977) ?		対照群が存在しない								11例中10例で解熱、腫脹関節数は平均16関節から9関節に減少、朝のこわばりは9例から6例に減少
			関節炎の評価指標が不明確	開始後1か月のみの評価							Oslo criteria で診断		対照群が存在しない								CyA開始1か月時点で7例中5例が解熱(37°C未満)、関節炎評価は有意に改善(p=0.0077)
	MAS合併例のみの検討	治療方法は一定しない	一定の改善指標による効果判定では無い	follow期間は一定しない							関節炎の診断根拠は明記されていない		対照群が存在しない								MASによる発熱などの症状は、CyAの開始により全例で速やかに改善

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	シクロスポリン
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		O2: 病態の改善																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)							
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	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		
Ruperto N, et al. 2006	症例集積	-1	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA
Gelroni V, et al. 2001	症例集積	0	0	0	-2	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, et al. 1997	症例集積	0	-1	-1	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA
Pistola V, et al. 1993	症例集積	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy R, et al. 1996	症例集積	-2	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		有効性はCyA継続例でのみ検討		アウトカム測定は最終観察時であり、その他の条件は無い	CyA開始前のデータが存在しない																				physician's global assessmetにおいてCyA投与下での「重篤」「コントロール不良」と判定されるのは32%であり、その他の病型を含む全体の21%と比較して、コントロール不良
					脱落例のdataが不明								Oslo criteriaで診断、												ESRの50%減少耐性患者の比率は、CyA開始3か月時点で20.5%、6か月および12か月時点はともに36%。ESR平均値は6か月、12か月時点で有意に改善(p=0.01)。



<b>【4-6 評価シート 観察研究】</b>	
<b>診療ガイドライン</b>	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
<b>対象</b>	全身型若年性特発性関節炎
<b>介入</b>	シクロスポリン
<b>対照</b>	プラセボ

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

アウトカム		O3: 再発抑制																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																			量反
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反	効果減弱	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			
Ruperto N, et al. 2006	症例集積	-1	0	-1	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	178	NA	NA	NA	NA	NA
Gelroni V, et al. 2001	症例集積	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA	
Reiff A, et al. 1997	症例集積	0	-1	-1	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA	
Pistola V, et al. 1993	症例集積	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA	
Mouy R, et al. 1996	症例集積	-2	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)																										
		再発はCyA中止のみで評価		再発はCyA中止のみで評価	CyA開始前のデータが存在しない																				CyA中止例178例中32例は再発による中止	
					正確な観察期間が不明								Oslo criteriaで診断													34例中7例(20%)が再燃
		CyA投与量は一定ではない		発熱の定義が不明確	評価のタイミングが一定でない								診断基準はACR criteria(1977)?													再発に関するエビデンスは確認できない
				再燃の有無に関する記載なし	観察期間は10~23カ月								Oslo criteriaで診断													再発に関するエビデンスは確認できない



【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	シクロスポリン
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)							
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ruperto N, et al. 2006	症例集積	-1	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA
Gelroni V, et al. 2001	症例集積	0	0	0	-2	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, et al. 1997	症例集積	0	-1	-1	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA
Pistola V, et al. 1993	症例集積	0	0	-2	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy R, et al. 1996	症例集積	-2	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		有効性はCyA継続例でのみ検討		アウトカム測定は最終観察時であり、その他の条件は無い	CyA開始前のデータが存在しない																					ステロイド減量に関するエビデンスは無い
					脱落例のdataが不明									Oslo criteriaで診断												ステロイド投与量は、baselineと比較して有意に減少(p=0.001)
			CyA投与量は一定ではない	発熱の定義が不明確	評価のタイミングが一定でない									診断基準はACR criteria(1977)?												ステロイド投与量は平均8.4mgから4.1mgに減少



【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	シクロスポリン
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		O5: 感染症の増加																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群母	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	
Ruperto N, et al. 2006	症例集積	-1	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	39	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gelroni V, et al. 2001	症例集積	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, et al. 1997	症例集積	0	-1	-1	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-1										
Pistola V, et al. 1993	症例集積	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy R, et al. 1996	症例集積	-2	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		CyA中止例のみでの評価		アウトカム測定は最終観察時であり、その他の条件は無い	CyA開始前のデータが存在しない									副作用による中止例において評価													副作用による中止例9例中で感染症による中止例は認められない
					follow期間は一定しない									Oslo criteriaで診断													感染症は3例で報告



【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	シクロスポリン
対照	プラセボ

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

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

アウトカム	O6: マクロファージ活性化症候群の減少
-------	----------------------

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*					リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとも	量反関係																	効果減弱	効果の大きさ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとも	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2006	症例集積	-1	0	-1	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA
Gelroni V, et al. 2001	症例集積	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, et al. 1997	症例集積	0	-1	-1	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA
Pistola V, et al. 1993	症例集積	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy R, et al. 1996	症例集積	-2	-1	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		有効性はCyA継続例でのみ検討		MAS合併に関する評価は記載されていない	CyA開始前のデータが存在しない																				MASに関するエビデンスが無い
				MAS合併に関する評価は記載されていない	follow期間は一定しない							Oslo criteriaで診断													MASに関するエビデンスが無い





【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	シクロスポリン
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		07: 関節障害の抑止																								
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		
Ruperto N, et al. 2006	症例集積	-1	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA
Gelroni V, et al. 2001	症例集積	0	0	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, et al. 1997	症例集積	0	-1	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA
Pistola V, et al. 1993	症例集積	0	0	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy R, et al. 1996	症例集積	-2	-1	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

有効性はCyA継続例でのみ検討	アウトカム測定は最終観察時であり、その他の条件は無い	CyA開始前のデータが存在しない	関節障害は評価されていない	関節障害は評価されていない	脱落例のdataが不明	診断基準はACR criteria (1977)?	関節障害は評価されていない	関節障害は評価されていない	関節障害は評価されていない



【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	シクロスポリン
対照	プラセボ

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

アウトカム	研究デザイン/研究数	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		
		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	(%)
症状の改善	症例集積/5	-2	-1	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	対照群が存在しないため症状改善効果の判定は困難であるが、CyAによる関節症状、発熱の改善が報告されている
病態の改善	症例集積/5	-2	0	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	病態改善の指標として、2つの研究ではESR、CRPの有意な改善が報告され、MAS合併例においては病態の改善が報告されている
再発抑制	症例集積/5	-2	0	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	CyA投与下での再発症例が報告されているが、対象が存在せず、再発抑制効果の判定は困難
副腎皮質ステロイドの減量	症例集積/5	-2	0	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	CyA投与前後でのステロイド投与量を比較した検討では、いずれもステロイドの減量を報告している
感染症の増加	症例集積/5	-2	0	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	5	感染症の合併について評価した1文献では34例中3例に感染症合併を報告しているのみ
マクロファージ活性化症候群の減少	症例集積/5	-2	0	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	CyAによるMASの改善については1つの文献で評価されているが、減少に関するエビデンスはない

関節障害の抑止	症例集積/5	-2	0	-2	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	7	関節障害の抑止に関するエビデンスはない								
---------	--------	----	---	----	----	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---------	---	---------------------

コメント(該当するセルに記入)

		全てが症例集積研究であり、治療内容やアウトカム測定などが一律ではない	4つの研究ではCyAの投与による症状改善が示されているが、1つの研究では全身型において効果が乏しいと報告	サンプルサイズが小さく、効果測定も一律ではない	測定されているアウトカムが限定的														
		全てが症例集積研究であり、治療内容やアウトカム測定などが一律ではない	血液検査指標について比較した研究では、いずれも有意な改善が示されている	サンプルサイズが小さく、効果測定も一律ではない	病態の指標としては、血液検査における炎症所見の改善、およびMAS病態の改善を使用														
		再発に関しては、3文献のみで評価		サンプルサイズが小さく、効果測定も一律ではない	対照群が存在せず、再発抑制に関する効果判定は困難														
		ステロイドの減量に関しては、3文献のみで評価		サンプルサイズが小さく、効果測定も一律ではない															

		感染症に関する記載があるのは1文献のみ		サンプルサイズが小さく、効果測定も一律ではない	感染症の合併について明確に評価している文献は1つのみ													
		MASの評価は1文献のみ		サンプルサイズが小さく、効果測定も一律ではない	MASの減少を示した報告はない													
		関節障害の抑止を示した報告はない		サンプルサイズが小さく、効果測定も一律ではない	関節障害の抑止を示した報告はない													

【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	26	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
<b>P</b>	全身型若年性特発性関節炎	
<b>I</b>	シクロスポリン	
<b>C</b>	プラセボ	
<b>臨床的文脈</b>		小児例の治療
<b>O1</b>	症状の改善	
<b>非直接性のまとめ</b>	5つの症例集積研究では、症状の改善については関節症状、発熱などで判定されているのみであり、非直接性は中等度とした	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	5つの症例集積研究では、すべてで対照群が存在せず、治療内容や評価方法も一定では無いため、バイアスリスクは高度とした	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	対照群が存在しないために評価は困難だが、4つの症例集積研究では症状の改善効果が示されているが、1つの症例集積研究では多関節炎型に比べて全身型では有効性が乏しいことが報告されており、非一貫性は中等度とした	
<b>コメント</b>	対照群が存在せず、治療内容や効果判定が一律ではないが、CyAは全身型JIAの関節症状や発熱を改善させる可能性がある	
<b>O2</b>	病態の改善	
<b>非直接性のまとめ</b>	2つの症例集積研究では病態の改善として炎症所見(ESR、CRP)が評価できるのみであり、1つの症例集積研究ではMAS病態の評価されており、非直接性は中等度とした	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	5つの症例集積研究では、すべてで対照群が存在せず、治療内容や評価方法も一定では無いため、バイアスリスクは高度とした	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	対照群が存在しないために評価は困難だが、2つの症例集積研究では炎症所見の改善効果が示され、1つの症例集積研究ではMAS病態の改善が示されており、非一貫性は認められない	
<b>コメント</b>	対照群が存在せず、治療内容や効果判定が一律ではないが、CyAは全身型JIAの炎症病態やMASを改善させる可能性がある	
<b>O3</b>	再発抑制	
<b>非直接性のまとめ</b>	3つの症例集積研究で治療経過中の再発について記載されているが、再発抑制についての評価は困難であり、非直接性は高度とした	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	再発を解析した3つの症例集積研究では、すべてで対照群が存在せず、治療内容や評価方法も一定では無いため、バイアスリスクは高度とした	
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	非一貫性は特に認められない	
<b>コメント</b>	再発抑制効果に関するエビデンスはなかった	
<b>O4</b>	副腎皮質ステロイドの減量	
<b>非直接性のまとめ</b>	3つの症例集積研究では、治療前後でのステロイド減量について検討されており、非直接性は中等度とした	

バイアスリスクの まとめ	ステロイド投与量を解析した3つの症例集積研究では、すべてで対照群が存在せず、治療内容や評価方法も一定では無いため、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	ステロイド投与量を解析した3つの症例集積研究では、治療前後の比較においてもいずれもステロイドの減量効果がかくにんされ、非一貫性は認められなかった
コメント	治療前後の比較から、CyAはステロイドの減量効果が存在する可能性がある
O5	感染症の増加
非直接性のまとめ	3つの症例集積研究では副作用に関して解析されているが、感染症に関する記載は1つの文献のみであり、また感染症の増加に関する評価は困難であることから、非直接性は高度とした
バイアスリスクの まとめ	5つの症例集積研究では、すべてで対照群が存在せず、治療内容や評価方法も一定では無いため、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	非一貫性は特に認められない
コメント	副作用に感染症が含まれる報告はあるが、感染症の増加に関するエビデンスは無かった
O6	マクロファージ活性化症候群の減少
非直接性のまとめ	1つの症例集積研究では、MASの解析が行われているが、減少に関する評価は不可能であり、非直接性は高度とした
バイアスリスクの まとめ	5つの症例集積研究では、すべてで対照群が存在せず、治療内容や評価方法も一定では無いため、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	非一貫性は特に認められない
コメント	CyAによるMAS病態の改善効果が確認されるが、MASの減少に関するエビデンスは無かった
O7	関節障害の抑止
非直接性のまとめ	5つの症例集積研究では、いずれも関節障害の抑止については解析されておらず、非直接性は高度とした
バイアスリスクの まとめ	5つの症例集積研究では、すべてで対照群が存在せず、治療内容や評価方法も一定では無いため、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	非一貫性は特に認められない
コメント	関節障害の抑止に関するエビデンスは無い

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

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MTX およびカルシニューリン阻害薬の項で参照されていた16本の論文についてスクリーニングを行い、最終的にMTXに関する2本のRCT[採用論文 3・4]、およびシクロスポリンに関する5本の症例集積研究[採用論文 5-9]についてSRを実施した。なおタクロリムスに関するエビデンスとなるような、文献は確認されなかった。

MTXについては、RCTにおいてJIA全体で解析した場合にはプラセボに対して有意な関節症状、および医師による全般評価の改善が確認されるが、全身型に限定した場合にはサンプルサイズも影響してか、有意な関節症状や全身症状の改善が認められず、またCRP、赤血球沈降速度の有意な改善が認められず、効果に乏しい可能性が示唆された[採用論文 3・4]。また1つのRCTにおいてステロイドの減量効果は認められなかった[採用論文 3]。再発抑制、感染症、マクロファージ活性化症候群の減少、関節障害の抑止に関するエビデンスはなかった。以上から、MTXはJIA全体で評価した場合には有効性が確認されるが、全身型JIAに対しての有効性は乏しいことが示唆された。

シクロスポリンについては、5本の症例集積研究においてはいずれも対照群が存在していないために判定が困難であるが、関節症状、発熱、炎症病態やマクロファージ活性化症候群の病態に対して有効である可能性が示唆された[採用論文 5-9]。特にマクロファージ活性化症候群に対する投与では速やかな病態の改善が報告されていた[採用論文 8]。また治療前後の比較からステロイドの減量効果を有する可能性も示唆された[採用論文 6]。再発抑制、感染症、マクロファージ活性化症候群の減少、関節障害の抑止に関するエビデンスはなかった。

以上から、シクロスポリンは全身型JIAにおいて症状、病態の改善、およびステロイドの減量において有効である可能性があり、特にマクロファージ活性化症候群の病態改善において有効性である可能性が示唆された。

## 【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
	Woo P. Arthritis Rheum 43:1849-57, 2000 [3]	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.
	Giannini EH, et al. N Engl J Med 326:1043-9, 1992 [4]	Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group.

Ruperto N. Clin Exp Rheumatol 24:599-605, 2006 [5]	Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study
Gerloni V. Rheumaology (oxford) 40:907-13, 2001 [6]	Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study.
Reiff A. J Rheumatol 24:2436-43, 1997 [7]	Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis.
Mouy R. J pediatr 129:750-4, 1996 [8]	Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases.
Pistoia V. Clin Exp Rheumatol 11:341-4, 1993 [9]	Cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic arthritis and childhood polymyositis-dermatomyositis. Results of a preliminary study.