

第5章 付録 ⑧

3. 外部評価のまとめ

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。

【6-5 外部評価応答リスト】

成人ステル病診療ガイドライン 2017 年版作成時

番号	受付 年月日	版	評価者(所属・役職) 組織	評価内容	返答内容	返答 年月日
1	2017/2/6	草案	日本リウマチ学会 評 議員 1	表 3 の「ASD 重症度スコア」は、他コホートでの検証がなされておらず、エビデンス不十分です。根拠を明確に記載すべきです。このスコアの結果、補助を受けられなくなった患者から訴えられたらどうなりますでしょうか？論文化までは記載をしない、あるいは、(素案)などと注釈を付けるべきでしょうか。	ASD 重症度スコアについては厚生労働省科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業の「自己免疫疾患に関する調査研究」(研究代表者:住田孝之)において、ASD の全国疫学調査の二次調査結果をもとに作成され、本スコアが治療内容から判断される疾患の重症度とよく相関することが明らかにされている。本文中にも記載している通り、エビデンスに基づいた ASD の重症度スコアは存在せず、本スコアは日本の実臨床をもとに作成されたスコアとして現時点で最も重症度判定に適したスコアであると考えている。一方で別コホートによる検証が実施されておらず、根拠に乏しいことは指摘の通りである。本スコアについては、難病指定に用いられており、今後臨床調査個人票の解析などをもとにして、本スコアの妥当性に関して検討していく必要があると考えられる。 → 以上を踏まえて、本文中の記載内容を一部変更した。	2017/2/10

2	2017/2/6	草案	<p>日本リウマチ学会 評議員 1</p>	<p>成人スチル病に保険収載されていないメトトレキサートを「強く推奨」してよいのでしょうか？添付文書に記載されておらずにガイドラインに沿って治療をしても、MTX 関連リンパ腫で死亡した際、訴訟されれば、必ず負けます。実際に事例もあります。「弱く推奨」も問題だそうです。厚労省や弁護士とも良く相談して、慎重に作成し直した方が良いでしょう。法的には利用しないと云ってても、実際は、裁判の最大の拠り所が、学会が作成したガイドラインです！（事実です！）当事者しか判らないでしょうが、ガイドラインを作成することの意義をどれほど実感し、責任をどこまで感じておられるのか甚だ疑問だと言うのが（特にスチル病では）、当科の皆様的一致した意見です。十分にご検討下さい。</p>	<p>メトトレキサートに関する推奨文・推奨度については、Minds のガイドライン作成の手續きに従って、ガイドライン委員の合意をもって決定した。ASD においてはメトトレキサートを含む免疫抑制薬、生物学的製剤のいずれもが保険収載されていない状況であるが、本ガイドラインにおいて推奨度を記載することによって、ASD に対してこれらの薬剤を使用することの合理的理由になると考えられる。ただしガイドラインの推奨は強制されるべきではなく、診療行為の選択肢を示す一つの参考資料であって、個々の患者と医療者は協働して最良の診療を選択する必要がある。この点については、第 1 章「2-2 使用上の注意」に詳細に記載しているが、ASD においてメトトレキサートを含む多くの薬剤において保険適応外である実状と本ガイドラインがリウマチ・膠原病専門医以外の一般臨床医もその対象としていることを鑑み、メトトレキサートを含む該当薬剤すべての解説文中に上記の注意点を追記することとした。</p>	2017/2/10
---	----------	----	-----------------------	--	---	-----------

3	2017/2/6	草案	<p>日本リウマチ学会 評議員 2</p>	<p>CQ10 の「推奨作成の経過」及び「SR レポートのまとめ」では、採用文献1の結果を引用した内容が記載されております。例えば、60ページの中頃では、「一つの症例対照研究で、合併例での骨髄生検における血球貪食像陽性頻度は38.9%であり、臨床像からマクロファージ活性化症候群が確定的な例でのみ陽性となり(100%)、「可能性が高い」とした例では陽性に出ない(0)ということが示された[採用文献 1]。以上より、骨髄生検は、診断には有用ではなく、侵襲を伴わない血液検査で診断すべきと考えられた(D)」と記述されております。</p> <p>しかし、採用文献1では、生検にて血球貪食像が証明できた例を definite RHS (n=7)、証明できなかった例を probable RHS (n=14) と分類し、解析を行っており (Materials and methods)、このような分類に基づいて、生検による血球貪食像の頻度を解析しても、definite RHS は 100%、probable RHS は 0%となるのは当然のことです。また、definite + probable での血球貪食像は 7/7+14=38.9%です。この</p>	<p>マクロファージ活性化症候群の合併例における骨髄生検による血球貪食像の陽性頻度に関する採用文献 1 をもとにした記述については、指摘されている通り文章にわかりにくい点があり、記載内容を修正した。また採用文献 1 において、マクロファージ活性化症候群合併例における骨髄生検による血球貪食像の陽性頻度は 38.9%であり、診断精度は低いが、指摘の通り有用ではないと断言できる根拠はなく、記載内容を修正した。</p> <p>→ 「臨床像からマクロファージ活性化症候群が確定的な例でのみ陽性となり(100%)、「可能性が高い」とした例では陽性に出ない(0)ということが示された。以上より、骨髄生検は、診断には有用ではなく、」の記載は、「正常像が16.7%、反応性変化が44.4%である一方、臨床像からマクロファージ活性化症候群が否定的な例では陽性に出ない(0)ということが示された。以上より、骨髄生検は、診断精度は低く、」に修正した。</p> <p>本 CQ においては、「マクロファージ活性化症候群の診断」をアウトカムの 1 つ</p>	2017/2/10
---	----------	----	-----------------------	--	---	-----------

			<p>結果から、‘骨髓生検は、診断には有用ではない’との結論は到底導けないと思われま。‘骨髓生検は、診断には有用ではない’とする論理的根拠がわかりづらい文章と思われま。従って、この部分の記載は、妥当でなく、修正する必要があるのではないかと考えま。</p> <p>また、‘侵襲を伴わない血液検査で診断するべき’ということでありま。この血液検査の具体的項目は何でしょうか？具体的項目を示すことが必要ではないかと思われま。しかし、血球減少だけでは、MAS/HPS 以外、例えば再生不良性貧血や造血器悪性疾患または ITP 等々、血球減少をきたす疾患の鑑別が困難と思われま。この点よりは、むしろ‘骨髓穿刺または生検は、診断、特に鑑別診断に有用である’と考えられま。勿論、骨髓穿刺または生検に代わり、血球貪食を検出する侵襲性のないマーカーが同定されれば良いのですが。</p> <p>なお、上記‘臨床像からマクロファージ活性化症候群が確定的な例・’は、採用文献1の記載からは、‘生</p>	<p>に設定して SR を実施している。SR の中で記載している通り、骨髓生検によって血球貪食像が認められればマクロファージ活性化症候群の確定診断となるが、認められなかった場合も否定はできず、臨床像や非侵襲的な血液検査所見から総合的に判断する必要があり、臨床像や血液検査所見の特徴については、SR レポート内に記載されている通りである。</p> <p>→「侵襲を伴わない血液検査で診断するべき」の記載は、「まず臨床像や侵襲を伴わない血液検査で総合的に診断するべき」に変更した。</p> <p>また本 CQ においては、マクロファージ活性化症候群以外の血球減少を来しうる疾患の鑑別に関するアウトカムを設定していないため、骨髓穿刺または生検が鑑別診断に有用であるか否かのエビデンスを得ておらず、コメントすることはできない。したがって ASD に合併したマクロファージ活性化症候群以外の血球減少を来しうる疾患の鑑別における骨髓穿刺、骨髓生検の意義については、次回改訂時の課題とする。</p>	
--	--	--	--	--	--

			<p>検からマクロファージ活性化症候群が確定的な例・・・’が正確な記述と思われま す。</p> <p>このように考えますと、57 ページ最後の行から 58 ペ ージ 2 行目まで、59 ページ 下から 7 行目~その次の行 までの文章の見直しも必要 かと思われました。</p> <p>更に、60 ページ最後「マク ロファージ活性化症候群合 併による治療選択の違い や予後の変化はないため、 合併の有無の確定診断を 行う意義は薄いと推定され る。」の記述ですが、‘マク ロファージ活性化症候群合 併による治療選択の違い や予後の変化’についての 十分なエビデンスがないた め、‘・・・治療選択の違いや 予後の変化はない’でなく ‘・・・治療選択の違いや予後 の変化は明確に示されて なく’などの記述が正確で はないでしょうか？ ‘・・・治療 選択の違いや予後の変化 はない’と断定はできないと 思います。また、‘合併の有 無の確定診断を行う意義 は薄い’の文章は不要と思 われます。</p> <p>HLH の診断基準が記載さ れています。適切なものは</p>	<p>→ この点についてはガイ ドライン本文の修正は実施 しない。</p> <p>今回の SR においては、マ クロファージ活性化症候群 合併による治療選択の違 いや予後の変化について 一定のエビデンスを得るこ とができなかった。指摘の 通り、合併の有無の確定 診断を行う意義は薄いと断 定できる根拠はなく、記載 を修正した。</p> <p>→ 「マクロファージ活性化 症候群合併による治療選 択の違いや予後の変化は 明確に示されていないた め、合併の有無の確定診 断を行う意義も確定してい ない」と修正した。</p> <p>マクロファージ活性化症候 群の診断基準は定まっ ておらず、SR レポートのま めのなかに記載した通り、 臨床症状と検査所見によ る総合的な判断が必要で ある。HLH の診断基準は、 今回 SR に使用された文 献においてマクロファージ 活性化症候群を診断する 際の参考とされていたこ から、記載されたものであ る。</p> <p>→ この点に関して、ガイ ドライン本文の修正は実施 しない。</p>
--	--	--	--	--

				ないとは存じますが、MASの診断基準についての言及があると、理解しやすいと思われました。		
4	2017/2/6	草案	日本リウマチ学会 評議員 2	「マクロファージ活性化症候群の臨床的特徴として、汎血球減少、脾腫、フェリチン高値、中性脂肪高値を推奨する。」と書かれています。しかし、脾腫、フェリチン高値の項目は、ASD 自体でも見られる所見であり、ASD に MAS が合併した時に見られる特徴的所見とは言えないと思われます。また、血球減少ですが、通常 ASD は、白血球増多、血小板増多がありますので、絶対的な血球減少のみならず、相対的血球減少(例えば1万5千あった白血球が5千になったなど)も重要なサインと考えます。	CQ10 では ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴が問われており、特異的な所見が問われているわけではないため、推奨文の内容は妥当と考えられ、さらに詳細な特徴については解説文に記載されている通りである。また血球減少に関しては、相対的な低下が特徴的な所見として該当するかについて十分な検証ができておらず、次回改訂の際の課題とする。 → ガイドライン本文の修正は実施しない。	2017/2/10
5	2017/2/6	草案	日本リウマチ学会 評議員 2	CQ6 は、ASD の活動性評価について記載されています。文献 23 [Coffernils M. J Rheumatol 19:1425-7, 1992]では、10 人中 3 人がフェリチン値 3500ng/ml 以上を呈し、その内 2 人が HPS を合併した症例が記載されています。しかし、その HPS は、influenza A と EBV による VAHS であります。感染症によりもたらされる臨床所見を含めて ASD の活動性を議論すること	CQ6 は ASD の活動性評価に関する CQ であり、SR においては ASD や血球貪食症候群の合併に関してフェリチン値の量的分析を行ったわけではなく、あくまで質的な参考文献として参照したので、採用文献に加えることが分析の妥当性を歪めるとは考えられない。したがって、採用文献から削除する必要はないと考える。	2017/2/10

				は、妥当性に欠けると考えられますので、この文献は省くべきではないかと思われます。	→ ガイドライン本文、採用文献に修正は実施しない。	
6	2017/2/6	草案	日本小児リウマチ学会 医師 1	28 ページ 診療の全体的なながれの 3 行目。感染症、悪性腫瘍、膠原病の除外が重要である。につき 「ASD 診断時のスクリーニング検査で否定されても、その数ヶ月後に悪性腫瘍の診断が確定する症例が存在することが報告されている。このため、ASD 診断時に悪性腫瘍の診断がなされている症例 および ASD 診断から 1 年間を経過しない時点で悪性腫瘍が診断された症例に関しては ASD から除外することを推奨する。」	「診療の全体的な流れ」については、ASD の診療の一般論を記載したものであって、特定の項目に対する推奨を示すためのものではない。今回のガイドラインにおいては、ASD 診断における悪性腫瘍の鑑別に関する CQ を設定しておらず、本指摘に基づくガイドライン本文の変更についても困難である。以上から、ASD 診断時および診断後 1 年以内の悪性腫瘍合併時の取り扱いについては、次回改訂の際の課題とする → ガイドライン本文の修正は実施しない	2017/2/10
7	2017/2/6	草案	日本小児リウマチ学会 医師 2	CQ8「小児期発症例(sJIA)において特徴的な血液検査はあるか」で、 「小児期発症例においては、..可溶性 CD25..の上昇を特徴的所見として提案する。」とあります。 しかし引用文献リストにもあるように sCD25 は MAS に対しての報告はわずかにありますが、全身型 JIA に関して特徴的かを示した報告はほとんどないかと思えます。 そして MAS に関する	全身型 JIA において特異的と言えるような検査項目は存在せず、本 CQ においては SR に耐える数少ない文献から特徴的と言える検査項目を抽出し、結果推奨文中に可溶性 CD25 が加えられるに至った。指摘の通り、可溶性 CD25 は文献によってその位置づけの一貫性は乏しく、エビデンスレベルは非常に弱いと言わざるを得ないが、その他の検査項目についても同様であり、可溶性 CD25	2017/2/10

				<p>sCD25 の位置づけにおいても、引用文献リストで提示された Reddy VV, J Rheum Dis2014 で示されている内容は、sJIA が sCD25 >7500pg/mL の際は subclinical な MAS の可能性があるというものです。一方で、Lehmberg K, J Pediatr2013 では、HLH 症例のうち、sCD25<7900pg/mL であれば、FHL や VAHS よりも MAS/sJIA であったことが述べられています。</p> <p>sJIA として特徴的であることを示すデータはほとんどなく、MAS を起こした際の cut off としても一定の見解がないとすると、この推奨に sCD25 を載せることは現場を混乱させる印象を受けます。</p> <p>sCD25 は削除が望ましい印象を受けましたが、今後保険を通すための戦略でしょうか？</p>	<p>のみを削除する根拠はないと考える。</p> <p>→ ガイドライン本文の修正は実施しない。</p>	
8	2017/2/6	草案	日本小児リウマチ学会 医師 3	<p>CQ4 sJIA の関節ですが破壊が進行するのは股関節と肩関節に多いのでそれも追加すべきかと。</p> <p>これらの関節は所見が取りづらいので頻度が減ります。慢性的に問題になります。</p>	<p>CQ4 の SR においては、関節破壊の進行に関する十分な文献的考察ができておらず、股関節、肩関節に関する記載をガイドライン本文に追記するエビデンスを得ることができていない。したがって関節破壊の進行を含めた関節症状の臨床的特徴を示すことは、</p>	2017/2/10

					次回改訂の際の課題とする。 → ガイドライン本文の修正は実施しない	
9	2017/2/6	草案	日本小児リウマチ学会	CQ8 CD25 は臨床的には日本では役に立たないの で削除すべきと思います。 AOSD の項目と同様に WBC,CRP,ESR さらに IL-6 を追加すべきでは。	全身型 JIA において特異 的と言えるような検査項目 は存在せず、本 CQ にお いては SR に耐える数少な い文献から特徴的と言える 検査項目を抽出し、結果推 奨文中に可溶性 CD25 が 加えられるに至った。指摘 の通り、可溶性 CD25 は文 献によってその位置づけ の一貫性は乏しく、エビデ ンスレベルは非常に弱いと 言わざるを得ないが、その 他の検査項目についても 同様であり、可溶性 CD25 のみを削除する根拠はな いと考える。 また CQ8 は全身型 JIA の 特徴的血液検査所見に関 するものであって、CQ6 の ような活動性評価に有用な 血液検査所見を示したも のではないため、推奨作成 の経過内に記載した通り 非特異的な炎症指標であ る白血球数、CRP、赤血球 沈降速度、および IL-6 に ついては推奨文内に加え ないこととしている。 → ガイドライン本文の修 正は実施しない。	2017/2/10

10	2017/2/6	草案	日本小児リウマチ学会	<p>CQ13 CD25,CD163 ともに削除すべきでしょう。</p> <p>肝障害というより逸脱酵素上昇と記すべきではないでしょうか。</p> <p>Fibrinogen,TG も入れるべきかと思えます。</p> <p>フェリチンは単に高値というより異常高値が良いのではないのでしょうか。</p> <p>高熱というより熱型変化が良いのでは。</p>	<p>全身型 JIA に合併するマクロファージ活性化症候群において特異的と言えるような検査項目は存在せず、本 CQ においては SR に耐える文献から特徴的と言える検査項目を抽出し、結果推奨文中に可溶性 CD25、CD163 が加えられるに至った。これらの項目を含む分類基準が発表されており、可溶性 CD25、CD163 を削除する根拠はないと考える。</p> <p>マクロファージ活性化症候群では肝腫大を認めることがあることから肝障害の記載は妥当と考える。</p> <p>フィブリノゲン、中性脂肪については推奨文内に記載はないが、推奨作成の経過内に記載している通りである。</p> <p>本 CQ における SR 結果からは、フェリチンの異常高値、熱型変化に変更する根拠となり得るエビデンスは得られていない。</p> <p>→ ガイドライン本文の修正は実施しない</p>	2017/2/10
11	2017/2/6	草案	日本小児リウマチ学会 医師 3	<p>CQ25 スステロイドと誤表記があります(p8)</p>	<p>誤表記について修正した。</p>	2017/2/10
12	2017/2/6	草案	日本小児リウマチ学会 医師 3	<p>MAS への血漿交換は CQ に入れるべきでは。</p>	<p>MAS における血漿交換の有用性については、本ガイドラインでは検証しておらず、次回改訂の際の課題とする。</p>	2017/2/10

					→ ガイドライン本文の修正は実施しない	
13	2017/2/6	草案	日本小児リウマチ学会 医師 3	関節炎遷延例における MMP3 の有用性も記すべき。	MMP3 は、関節炎の活動性評価として一般的な項目であり、またステロイド投与により検査値が変動することも知られており、本ガイドラインにおいてその有用性を検証する必要性は乏しいと考えている。 → ガイドライン本文の修正は実施しない	2017/2/10

成人ステル病診療ガイドライン 補遺(2023 年 update 版)作成時

外部評価として、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会の評議員を対象にパブリックコメント募集した期間内に、コメントは無かった。

番号	受付 年月日	版	評価者(所属・役職) 組織	評価内容	返答内容	返答 年月日