

第5章 付録② CQ1～10

2. エビデンスの収集と選定（CQ1～27）

- CQ1 ASD に特徴的な熱型はあるか
- CQ2 ASD に特徴的な皮膚所見はあるか
- CQ3 ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか
- CQ4 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床的特徴はあるか
- CQ5 ASD の診断, 鑑別に有用な血液検査所見はあるか
- CQ6 ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか
- CQ7 ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か
- CQ8 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか
- CQ9 ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
- CQ10 ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか

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、転用等する事を禁じます。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 へご連絡下さい。

2. エビデンスの収集と選定 (CQ1～27)

ASD CQ1

【4-1 データベース検索結果】

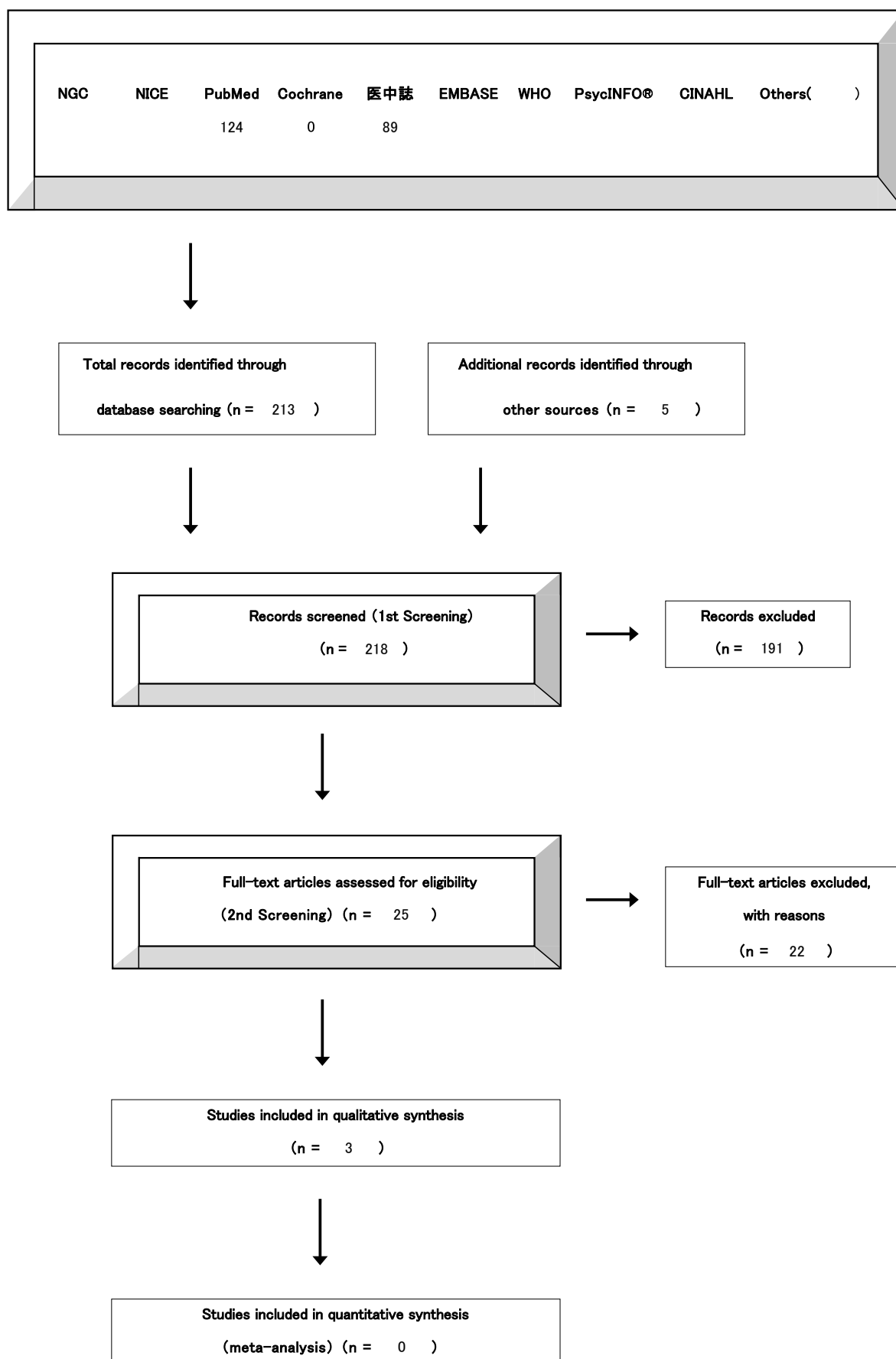
タイトル	ASD に特徴的な熱型はあるか	
CQ	1	
データベース	PubMed	
日付	2015/07/14 and 2016/07/08 and 2016/07/31	
検索者	中島健雄 and 諏訪部直子	

#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset"[MH] AND ("diagnosis"[SH] OR "diagnosis"[MH]) AND "fever"[MH] AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT])	73
#2	"still's disease, adult-onset"[MH] AND ("diagnosis"[SH] OR "diagnosis"[MH]) AND "fever"[MH] AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (1980/01/01[PDAT] : 1999/12/31[PDAT])	11
#3	((("still's"[TIAB] AND "disease"[TIAB]) OR "still's disease"[TIAB]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[TIAB]) OR "still's disease, adult-onset"[MH]) AND (1980/01/01[PDAT] : 2000/12/31[PDAT]) AND (fever[MH] OR "continuous fever" OR "sustained fever" OR "intermittent fever" OR "undulant fever" OR "cyclic fever") AND (Japanese[LA] OR English[la])	40

タイトル	ASD に特徴的な熱型はあるか	
CQ	1	
データベース	医中誌	
日付	2015/07/08	
検索者	諏訪部	

#	検索式	文献数
#1	(((((Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL))) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除く)) and ([発熱]/TH)	89

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	G	O	除外	コメント
Larson EB. Medicine (Baltimore), 1984	症例集積	17	NA	0	Fever		
Reginato AJ. Semin Arthritis Rheum 1987	症例集積	23	NA	0	Fever		
Cush JJ. Arthritis Rheum, 1987	症例集積	21	NA	0	Fever		
Ishaq M. Int J Rheum Dis, 2012	症例集積	15	NA	0	Fever	✓	
Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol, 2012	症例対照研究	22	NA	44	Fever	✓	
Chen PD. Clin Rheumat ol, 2012	症例集積	61	NA	0	Fever	✓	
Baxevas G. Clin Rheumatol, 2012	症例集積	22	NA	0	Fever	✓	
Jiang L. J Rheumatol, 2011	症例対照研究	70	NA	140	Fever	✓	
Kong XD. Clin Rheumat ol, 2010	症例集積	104	NA	0	Fever	✓	
Zeng T. J Rheumatol, 2009	症例集積	61	NA	0	Fever	✓	
Mehrpour G. Mod Rheumato l, 2008	症例集積	28	NA	0	Fever	✓	
Singh S. Clin Rheumatol, 2008	症例集積	14	NA	0	Fever	✓	
Sipahi OR. Med Sci Monit, 2007	症例集積	49	NA	0	Fever	✓	
Uppal SS. Clin Rheumato k, 2007	症例集積	28	NA	0	Fever	✓	

Crispin JC. Medicine (Baltimore), 2005	症例対照研究	26	NA	135	Fever	✓	
Kádár J. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004	症例集積	18	NA	0	Fever	✓	
Mert A. Clin Rheumatol, 2002	症例集積	20	NA	0	Fever	✓	
Carabro JJ. J Rheumatol, 1986	レター	0	NA	0	Fever	✓	
Schachna L. Aust N Z J Med, 1999	症例報告	1	NA	0	Fever	✓	
Sood A. Bull Rheum Dis, 1998	症例報告	1	NA	0	Fever	✓	
Cohen N. Br J Rheumatol, 1987	症例報告	3	NA	0	Fever	✓	
Goldman JA. South Med J, 1980	症例集積	13	NA	0	Fever	✓	
Hall S. Aust N Z J Med, 1982	症例報告	1	NA	0	Fever	✓	
Larkin JG. Scott Med J, 1983	症例報告	2	NA	0	Fever	✓	
Smith JW. Am J Med Sci, 1986	症例報告	1	NA	0	Fever	✓	

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Larson EB. Medicine (Baltimore). 63:82-91, 1984	Adult Still's disease. Evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients.
	Reginato AJ. Semin Arthritis Rheum 17:39-57, 1987	Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure.
	Cush JJ. Arthritis Rheum 30:186-194, 1987	Adult-onset Still's disease: Clinical course and outcome.
不採用論文	Ishaq M. Int J Rheum Dis 15:e96-100, 2012	'The eyes see what the mind knows.' Adult-onset Still's disease, a case series and review in a south Asian population.
	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30:514-519, 2012	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
	Chen PD. Clin Rheumatol 31:175-181, 2012	Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever unknown origin in China.
	Baxevanos G. Clin Rheumatol 31:49-53, 2012	A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis?
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-746, 2011	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-1019, 2010	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study on 104 cases.
	Zeng T. J Rheumatol 36:1026-1031, 2009	Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 61 cases from China.
	Mehrpour G. Mod Rheumatol 18:480-485, 2008	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature.
	Singh S. Clin Rheumatol 27:35-39, 2008	Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.
	Sipahi OR. Med Sci Monit 13:CR318-322, 2007	Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006.
	Uppal SS. Clin Rheumatol 26:1055-1060, 2007	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving.
	Crispín JC. Medicine (Baltimore) 84:331-337, 2005	Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin.
	Kádár J. Best Pract Res Clin rheumatol 18:663-676, 2004	Adult-onset Still's disease.
	Mert A. Clin Rheumatol 22:89-93, 2002	Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease.
	Carabro JJ. J Rheumatol 13:827-828, 1986	Adult onset Still's disease.
	Schachna L. Aust N Z J Med 29:98-99, 1999	Adult-onset Still's disease: a concise review of clues to an important rare syndrome.
	Sood A. Bull Rheum Dis 47:1-4, 1998	Case management study: polyarthritis with fever.
	Cohen N. Br J Rheumatol, 26:65-66, 1987	Adult Still's disease presenting as PUO; a not uncommon disorder.
	Goldman JA. South Med J 73:555-563, 1980	Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults: cause of polyarthritis and fever.
	Hall S. Aust N Z J Med 12:522-524, 1982	Adult onset Still's disease: a cause of pyrexia of unknown origin.
	Larkin JG. Scott Med J 28:255-258, 1983	Adult Still's disease: a new consideration in pyrexia of unknown origin.

	Smith JW. Am J Med Sci 292:56-64, 1986	Fever of undetermined origin: not what it used to be.
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	CQ1 ASD に特徴的な熱型はあるか
対象	ASD
介入	
対照	不明熱

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

ウトカムごとに別紙にまとめる

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

**** 上昇要因**

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

アウトカムごとに別紙にまとめる

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

* 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “とても弱い(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	(%)	介入群母	介入群分	(%)	効果指標(種類)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
ASD診断感度上昇	症例集積	-2	0	-2	-1	0	0										非常に弱(D)	7	
ASD診断特異度上昇	症例集積	-2	0	-2	-1	0	0										非常に弱(D)	1	

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	1	ASD に特徴的な熱型はあるか
P	ASD 患者	
I	なし	
C	なし	
臨床的文脈		熱型
O1	ASD 診断感度上昇	
非直接性のまとめ	3つの症例集積のみで対照群がない	
バイアスリスクのまとめ	体温測定のプロセスの記載が乏しい.	
非一貫性その他のまとめ		
コメント	熱型に関しては症例集積しかない	
O2	ASD 診断特異度上昇	
非直接性のまとめ	3つの症例集積のみで対照群がない	
バイアスリスクのまとめ	体温測定のプロセスの記載が乏しい.	
非一貫性その他のまとめ		
コメント	熱型に関しては症例集積しかない	

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Larson EB. Medicine (Baltimore). 63:82-91, 1984[1].	Adult Still's disease. Evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients.
	Reginato AJ. Semin Arthritis Rheum 17:39-57, 1987 [2]	Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure.
	Cush JJ Arthritis Rheum 30:186-194, 1987 [3]	Adult-onset Still's disease: Clinical course and outcome.

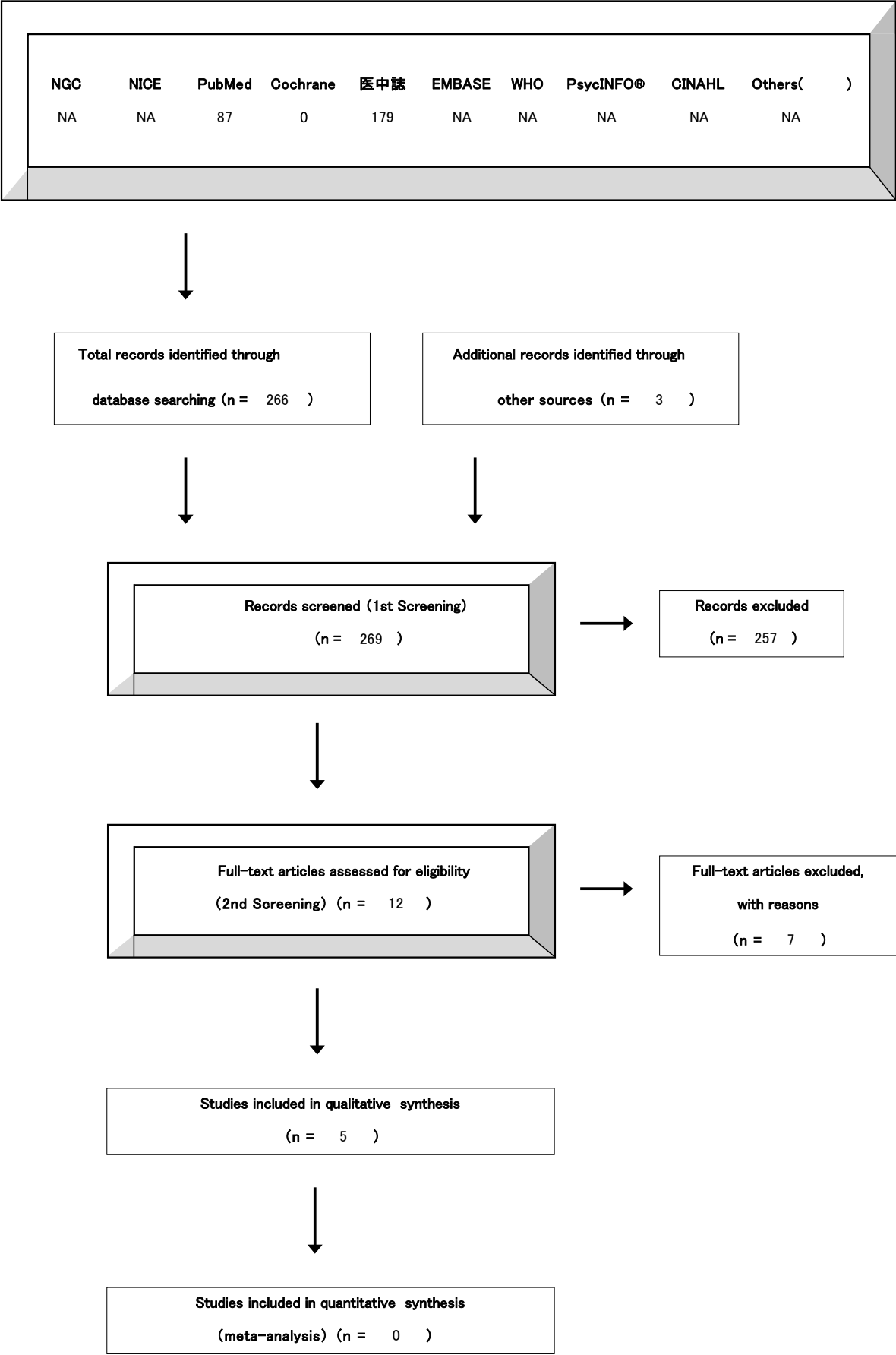
ASD CQ2

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD に特徴的な皮膚所見はあるか	
CQ	2	
データベース	PubMed	
日付	2015/07/16	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset"[MH] AND ("diagnosis"[SH] OR "diagnosis"[MH]) AND ("Skin Manifestations"[MH] OR "Skin Diseases"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT])	87

タイトル	ASD に特徴的な皮膚所見はあるか	
CQ	2	
データベース	医中誌	
日付	2015/07/16	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	(((((Still 病-成人/TH or 成人スティル病/AL))) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除く)) and ((皮膚疾患/TH) or (皮膚症状/TH)))	179

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	G	O	除外	コメント
Lee JY. Semin Arthritis Rheum, 2012	retrospective	36 cases with AOSD	clinical records, clinical photos, and pathologic slides	none	clinicopathological features in skin lesion		
Yamamoto T. Rheumatol Int, 2012	review					✓	systematic review ではないため除外
Kong XD. Clin Rheumatol, 2010	retrospective	104cases with AOSD	relevant clinical details	none	clinical manifestations	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外
Fortna RR. J Cuan Pathol, 2010	retrospective	2 cases with AOSD and one case with juvenile Still's disease	clinical and histopathological examinations of skin eruptions	none	clinical and histopathological findings	✓	少数例報告のため除外
Zeng T. J Rheumatol, 2009	retrospective	61 cases with AOSD	relevant clinical details	none	common clinical features	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外
Mohrpoor G. Mod Rheumatol, 2008	retrospective	28 cases with AOSD	detailed history and physical examinations	none	common clinical findings	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外
Singh S. Clin Rheumatol, 2008	retrospective	14 cases with AOSD	clinical features	none	clinical manifestations	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外
Uppal SS. Clin Rheumatol, 2007	retrospective	22 cases with AOSD	systemic and articular manifestations	none	clinical features	✓	対照群がなく、皮疹の詳細な評価が無いため除外
Lee JY. J Am Acad Dermatol, 2005	retrospective	11patients with AOSD	clinical data and pathologic examinations	none	clinical and pathological form of skin eruptions		
Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol, 2012	retrospective	22 cases with AOSD and 422 cases with classical FUO	clinical manifestations	none	clinical characteristics, treatment, and outcome		
Jiang L. J Rheumatol, 2011	retrospective	70 cases with AOSD and 140 cases with fever	clinical and laboratory measures	none	diagnostic efficacy of clinical and laboratory measures		
Crispin JC. Medicine (Baltimore) , 2005	retrospective	26 cases with AOSD and 135 cases with FUO	clinical characteristics and laboratory parameters	none	clinical characteristics		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30:514-519, 2012	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-746, 2011	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Crispin JC, Medicine (Baltimore) 84:331-337, 2005	Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin.
	Lee JY. Semin Arthritis Rheum 42: 317-326, 2012	Evanescant and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients.
	Lee JY. J Am Acad Dermatol 52:1003-1008, 2005	Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease.
不採用論文	Yamamoto T. Rheumatol Int 32:2233-2237, 2012	Cutaneous manifestations associated with adult-onset Still's disease: important .diagnostic values.
	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-1019, 2010	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases.
	Fortna RR. J Cuan Pathol 37:932-937, 2010	Persistent pruritic papules and plaques: a characteristic histopathologic presentation seen in a subset of patients with adult- onset and juvenile Still's disease.
	Zeng T. J Rheumatol 36:1026-1031, 2009	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
	Mohrpoor G. Mod Rheumatol 18:48-45, 2008	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature.
その他の引用論文		

コメント(該当するセルに記入)

ASDのみで皮 疹を評価		ASDの みが 対象	評価時期の記 述無し、病 理学的 評価は一部 の症例のみ		ASDの みが 対象							全 例 山 基 で 断 れ た ASD		対 照 が 在 な い 対 群 存 し い											
ASDのみで皮 疹を評価		ASDの 持続性 皮膚出 現例の みで細 評価	欠損 dataあり		ASDの みが 対象							全例山 基で断 れたAS Dのうち 、持続 性皮膚 出現例 のみ	ASDの うち、 持続性 皮膚出 現例の 評価	対 照 が 在 な い 対 群 存 し い											
	ASD群と コントロ ール群で 年齢が一 致しない		皮 疹 有 の 評 価		交 絡 因の 整実さ てない								評 価 が 皮 疹 お 有 無 のみ	感度 につ いて は解 析して いない										ASDにおける皮膚 の感度77%, 特異 度84%	
	ASD群と コントロ ール群で 背景に異 があり		皮疹、一 過性皮膚 疹のみの 評価		交 絡 因の 整実さ てない								皮疹、一 過性皮膚 疹のみの 評価											ASDにおける皮膚 の感度75.71%, 特 異度 79.29%, 一過性皮膚 疹の感度35.71%, 特異度98.57%	

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

**** 上昇要因**

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

アウトカム		ASD診断特異度上昇																										
個別研究		バイアスリスク*																										
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他			上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケ ア の 差	不 適 切 な ア ウ ト カ ム 測 定	不 完 全 な フ ォ ロ ャ ー ア ッ プ	十 分 な 交 絡 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	
Lee JY, 2012	症例集積	0	0	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Lee JY, 2005	症例集積	0	-1	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Vanderschueren S, 2012	症例対照研究	-1	0	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Jiang L, 2011	症例対照研究	-1	0	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Crispin JC, 2005	症例対照研究	-1	0	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

ASDのみで皮 疹を評価		ASDの 持 続 性 皮 疹 出 現 症 例 の み 詳 細 評 価	欠損 dataあり		ASDの みが 対象						全 例 山 口 基 準 で 断 れ ASD の う ち、 持 続 性 皮 疹 出 現 症 の み	ASDの うち、 持 続 性 皮 疹 出 現 症 の 評 価		対 照 群 が 存 在 し な い										
	ASD群 とコン トロー ル群で 年齢が 一致し ない		皮 疹 の 有 無 の 評 価		交 因 の 調 整 実 施 せ ない							評 価 が 皮 疹 お 有 無 のみ		感 度 につ いて は解 析して いない										ASDにおける皮 疹の感度77%、特異 度84%
	ASD群 とコン トロー ル群で 背景に 差が あり		皮 疹、 一過 性皮 疹の みの 評価		交 因 の 調 整 実 施 せ ない							皮 疹、 一過 性皮 疹の みの 評価												ASDにおける皮 疹の感度75.71%、特 異度 79.29%、一過性皮 疹の感度35.71%、 特異度98.57%
	ASD群 とコン トロー ル群で 背景に 差が あり		典型的 なStill 病の皮 疹お定 義が不 明		交 因 の 調 整 実 施 せ ない							評 価 が 皮 疹 お 有 無 のみ												ASDにおける典型的 な Still病の皮疹の感度 54 %、特異度 94%、単変量解析 ではOR18 (95%CI: 5-62)、多変 量 解 析 ではOR4.7 (95%CI: 0.92-24.0、 p=0.063)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

* 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “とても弱い(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

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 母 分	対 照 子 分	(%)	介 入 母 分	介 入 子 分	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 合 値	信頼区間	エビデ ンスの強さ **	重要性 ***	コメント
ASD診断感度上昇	症例 集積 /2、症 例対 照研 究/3	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に 弱(D)	7	ASDにおける皮疹の有 無は診断感度を上昇 させる可能性がある
ASD診断特異度上昇	症 例 集 積 /2、 症 例 対 照 研 究 /3	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に 弱(D)	7	ASDにおける皮疹の有 無は診断特異度を上昇 させる可能性がある

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

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

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30:514-9, 2012[1]	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-746, 2011 [2]	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population
	Crispin JC, Medicine (Baltimore) 84:331-337, 2005[3]	Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin
	Lee JY. Arthritis Rheum 42: 317-326, 2012 [4]	Evanescant and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients
	Lee JY. J Am Acad Der 52:1003-1008, 2005 [5]	Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease

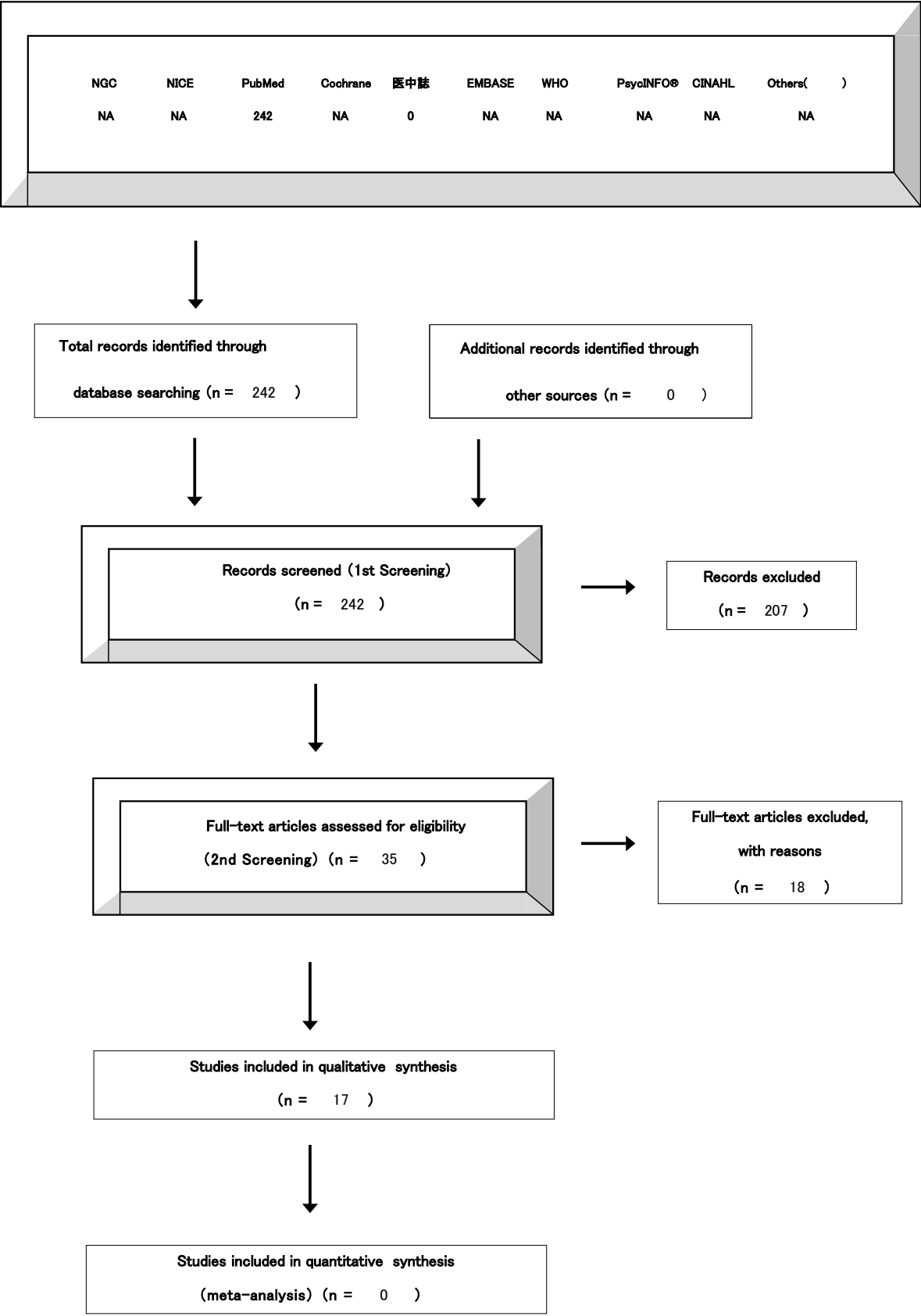
ASD CQ3

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか	
CQ	3	
データベース	PubMed	
日付	2016/09/12	
検索者	諏訪部直子	
#	検索式	文献数
#1	((("still's"[TIAB] AND "disease"[TIAB]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[TIAB])) OR "still's disease, adult-onset"[MH]) AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (1980/01/01[PDAT] : 2015/12/31[PDAT]) AND ("joint diseases"[MeSH Terms] OR arthritis OR polyarthritis OR "joint pain" OR arthralgia OR "joint tenderness" OR "joint destruction" OR "articular destruction") AND (classification[SH] OR physiopathology[SH] OR diagnosis [SH] OR pathology [SH] OR complications [SH] OR epidemiology [SH] OR ethnology) NOT (Letter, Commnet and Case Report)	241

タイトル	ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか	
CQ	3	
データベース	医中誌	
日付	2015/07/15	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	((((Still 病-成人/MTH)) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除<)) and (関節/TA)	159

【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
Mahfoudhi M. Pan Afr Med J, 2015	Cross-sectional single center study in Tunisia	18 ASD (11 women and 7 men, mean age 27 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊, 好発部位	なし	骨破壊の進行		全例で関節痛あり. 13 例で関節炎あり, 好発罹患関節は手関節(7 例)と膝関節(9 例)だった. 4 例で手指変形あり. 1 例で手関節の骨性強直, 1 例で肘関節の屈曲拘縮あり. 関節レントゲン所見は 10 例で異常なし. 25%は単周期型, 40%は間欠型, 35%は慢性関節炎型だった.
Masson C. Rev Rhum Engl Ed, 1995	Retrospective multicenter observational study in France	65 ASD (34 women)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊, 好発部位	なし	骨破壊の進行		関節痛は全例であり, 関節炎は 69.2%で認められた. 関節痛の好発罹患関節は膝(73%), 手(63%), 足(44%), PIP関節(42%). 関節炎は膝(69%), 手(67%), PIP関節(44%), MCP関節(42%), 足(38%)だった. 1 年以上経過観察できた患者 52 例では, 21 例で関節レントゲン異常あり. 17 例は慢性関節炎型だった. 手の骨性強直 8 例, 手根関節の軟骨破壊 2 例, 破壊性手根関節炎 3 例. 発症時に多関節炎と近位手根関節病変がある患者は慢性関節炎型に進展するものが多かった.
Kadvath S. Ann Med, 2015	Review	ASD				✓	Review
Owlia MB. Indian J Med Sci, 2009	Review	ASD				✓	Review
Kong XD. Clin Rheumatol, 2010	retrospective study	104 ASD	臨床症状と予後	なし	なし	✓	多関節炎が 90%に認められたとのコメントのみで関節所見につ
Bagnari V. Rheumatol Int, 2010	Review	ASD				✓	Review
Zeng T. J Rheumatol, 2009	retrospective study	61 ASD in China	臨床症状	なし	なし	✓	関節炎 82%, 16.4%は慢性関節炎型
Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008	Review	ASD				✓	Review
Mehrpour G. Mod Rheumatol, 2008	retrospective study	28 ASD in central Iran	臨床症状, 検査所見	なし	なし	✓	関節炎 92%
Ohta A. 日内会誌 2007	Review	ASD				✓	Review
Uppal SS. Clin Rheumatol, 2007	retrospective study	28 ASD	臨床症状, 経過	なし	なし	✓	関節炎 64%
Akritis N. Scand J Rheumatol, 2006	retrospective study	11 ASD			long term outcome	✓	
Chen DY. J Formos Med Assoc, 2004	retrospective cohort study	82 ASD	臨床症状	なし	なし	✓	関節症状 100%
Mok CC. J Rheumatol, 1998	retrospective study	16 ASD in China	臨床症状, 検査所見, 経過	なし	なし	✓	関節炎 94%
Nara H. 日本臨床, 1999	Review	ASD				✓	Review

Wakai K. J Epidemiol, 1997	nationwide epidemiologica l survey	ASD				✓	疫学調査
Sanchez Loria DM. Clin Rheumatol, 1992	retrospective study	15 ASD	臨床症状	なし	なし	✓	
Ohta A. J Rheumatol, 1987	Review	ASD				✓	Review
Wouters JM. Q J Med, 1986	retrospective study	45 ASD	臨床症状上, 治療, 予後, 合併症	なし		✓	関節炎 98%
Evensen KJ. Scand J Rheumatol, 2006	retrospective cohort study	13 ASD				✓	疫学調査
Ohta. J Rheumatol, 1990	Retrospective multicenter observational study in Japan	90 ASD (30 men and 60 women, mean age at onset 27.6 years in men and 34.5 years in women, 32.3 years in both)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊, 好発部位	なし	骨破壊の進行		関節症状は全例であり. 治療開始前の関節症状の期間は 2 週間以内が 7 例(10%), 2-6 週間が 25 例(37%), 6週間以上が 35 例(52%) だった. 罹患関節数は 1-2 関節が 11 例(15%), 3-4 関節が 22 例(31%), 5 関節以上が 39 例(54%)だった. 診断時の関節レントゲンでは 15 例(21%)で異常所見があった(軟部組織腫脹, 骨粗鬆症, JSN, 骨びらん, 変形, 骨性強直など). 臨床経過は単周期型 24%, 多周期型 41%, 慢性関節炎単周期全身型 14%, 慢性関節炎多周期全身型 22%.
Cush. Arthritis Rheum, 1987	Retrospective observational study in USA	21 ASD (8 men and 13 women, median age at onset 21 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	なし	骨破壊の進行		単周期型 4 例, 多周期型 2 例, 多関節炎単周期全身型 10 例, 多関節炎多周期全身型 5 例. 全身症状は機能予後不良に影響なし. 慢性関節炎が機能予後不良と関連あり. 慢性関節炎型が多関節炎で発症. 経過した患者で機能障害を来す関節炎に進展するリスクが高かった.
Gerfaud- Valentin M. Medicine(Baltimore), 2014	Retrospective observational study in France	57 ASD in France (27 men and 30 women, median age 36 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	なし	骨破壊の進行		54 例 (95%)で関節痛もしくは関節炎あり. 関節レントゲンで 7%の患者に骨びらんあり. 臨床経過は単周期型 17 例(30%), 多周期型 25 例(44%)慢性型 15 例(26%)だった. 慢性型のうち 12 例で慢性関節炎を認めた. 診断時に関節炎および骨びらん (OR 14.21;95%CI: 1.236-763.542, P=0.004)がある患者は慢性経過型(chronic course)になる強い予測因子だった.

Iliou C. Clin Exp Rheumatol, 2013	Retrospective observational study in Greece	44 ASD (21 men and 23 women, mean age 38.3 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	なし	骨破壊の進行		関節痛 97.7% (43/44), 関節炎 93.2% (41/44), 75% (33/44) の患者では対称性移動性関節炎で, 大関節優位だった。好発罹患関節は手, 膝, 足関節, 肩と股関節の関節炎と疾患重症度は関連があった。手足の小関節は 45.5% (20/44) の患者で関節炎がみられた。関節レントゲンでは IC および CM 関節の裂隙狭小化がみられた。骨びらんのある患者はいなかった。
Franchini S. Clin Exp Rheumatol, 2010	Retrospective observational study in Italy	66 ASD (38 women, median age at onset 37 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	なし	骨破壊の進行		関節痛は全例で認め, 79% で明らかな関節炎あり, 21% は関節炎の所見がなかったが, 関節痛はあった。好発罹患関節は膝 (65%), 手 (56%), 足 (52%) 関節だった。関節レントゲンでは, 52 例中 14 例 (27%) で異常を認めた。関節周囲の骨粗鬆化 12 例, JSN 8 例, 骨びらん 7 例 (13%)。1 例で両股関節の著明な破壊性関節症を認めた。JSN は, 手根関節 4 例, DIP 関節と MCP 関節 2 例, PIP 関節 2 例, MCP 関節 3 例。骨びらんは手根関節 4 例, MCP 関節 2 例。1 例で手関節の骨性強直あり。臨床経過は単周期型 20%, 多周期型 40%, 慢性関節炎型 40% だった。
Cagatay Y. Int J Clin Pract, 2009	Retrospective observational study in Italy	84 ASD (59 women and 25 men, mean age 33 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	なし	骨破壊の進行		関節痛 59 例 (96%), 関節炎 58 例 (69%)。好発罹患関節は膝 43 例 (51.1%), 手 33 例 (39.3%), PIP 関節 18 例 (21.4%), 肘 16 例 (19%), 肩 11 例 (13.1%)。単関節炎は 4 例 (4.8%), 少数関節炎 10 例 (11.9%), 多関節炎 48 例 (57.1%) だった。関節レントゲンでは, 関節周囲の骨粗鬆症 35 例 (41.6%), 骨びらんと JSN が 14 例 (16.7%), 骨性強直 6 例 (7.1%) だった。骨性強直は, 手根関節 4 例, 手根関節と右股関節が 1 例, 手根関節と足根関節が 1 例だった。臨床経過は, 単周期全身型 28 例 (33.3%), 多周期全身型 28 例 (33.3%), 慢性関節炎単周期全身型 5 例 (6%), 慢性関節炎多周期全身型 18 例 (21.4%) だった。
Riera E. Clin Exp Rheumatol, 2011	Retrospective observational study in Spain	41 ASD (25 women and 16 men, mean age 38 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	なし	骨破壊の進行		最も多かった臨床症状は発熱を伴う多関節炎, 40 例 (97.5%) で多関節痛あり, 36 例 (88%) で関節炎を認め, 29 例 (80.5%) は多関節炎, 7 例 (19.5%) が少関節炎だった。好発罹患関節は, 手, 膝, 足関節。関節レントゲンはほとんどの患者で異常なし。骨びらんが 4 例 (10%) で, 手, 股, 手根骨にみられた。4 例に股関節強直を認め, 1 例で人工関節置換術を施行された。臨床経過は, 単周期型 26%, 多周期型 26%, 慢性関節炎型 30% だった。ACR Class 分類では Class I 29 例 (72.5%), Class II 7 例 (17.5%), Class III 2 例 (5%), Class IV 2 例 (5%) だった。

Colina M. Semin Arthritis Rheum, 2011	Retrospective cohort observational study in Italy	76 ASD (44 women and 32 men)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	なし	診断感度, 特異度, 骨破壊の進行		55 例(72%)で関節症状あり. 臨床経過は単周期全身型 26% 多周期全身型 30%, 慢性関節炎型 44%. 6 カ月後までの活動性関節症状持続は慢性経過と強い関連があった(P<0.001). 血清フェリチン値と DAS28 値は関節レントゲンによる SENS (The Simple Erosions Narrowing Score) の増加と関連があった. フェリチン値と DAS28 値が高いほど SENS の増加が早かった. 6 カ月以上の関節炎持続は慢性関節炎型の経過と関連があった.
Pay S. Clin Rheumatol, 2006	Retrospective cohort observational study in Turkey	95 ASD (45 men and 50 women, median age at onset 27 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	25 systemi c juvenile idiopath ic arthritis (sJIA) (12 men and 13 women, median age at onset 6 years)	診断感度, 特異度, 骨破壊の進行		関節痛は ASD 全例, sJIA の 88%. 関節炎は ASD の 85.3%, sJIA の 80%. 好発罹患関節は ASD では膝(55.8%), 手(67.4%), 足(38.9%), 肘(28.4%). sJIA では, 足(88%), 膝(80%), 手(64%), 肘(56%)だった. 関節レントゲンでは, ASD の 27.3%, sJIA の 24% で異常あり. 関節レントゲンで異常があった関節は手関節が最も多かった.
田中 信介. リウマチ 1991	Retrospective observational study in Japan	19 ASD (7men and 12 women, mean age 28.5 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	26 JRA (6 male and 20 female, mean age 5.5 years)	骨破壊の進行		関節痛は両群で全例. 関節炎は多関節炎が ASD の 53%, JRA の 77% (NS). 少関節炎が ASD の 47%, JRA の 23% (NS). 屈曲拘縮は JRA の 38%, ASD の 5% (p<0.05). 発症後 1 年以上経過を終えた JRA24 例, ASD16 例において, 関節レントゲン所見 grade I 以上は JRA の 58%, ASD の 56%, grade II 以上は JRA の 29%, ASD の 25% で有意差なし. Class II 以上の関節機能障害は JRA の 42%, ASD の 50% で有意差なし. 予後に関して, 両群ともに多関節炎を認めたものと少関節炎を認めたものに有意差なし.
Lin SJ. Clin Rheumatol, 2000	Retrospective cohort observational study in Taiwan	21 ASD (9 men and 12 women, median age at onset 29.1 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊	24 systemi c juvenile onset Still's disease (JOSD) (10 men and 4 women, mean age at onset 9.9 years)	診断感度, 特異度, 骨破壊の進行		6 カ月を超える慢性関節炎を認めた患者は ASD の 46%, JOSD の 38% (P=0.82) で有意差なし. 著明な機能障害を来す変形性関節炎は発症時に多関節炎があった JOSD 患者のみに認められた. 慢性関節炎があった ASD 患者では観察期間 (平均 46 カ月) の最終観察時に機能予後は良好だった.
Asanuma YF. Mod Rheumatol, 2015	Retrospective observational study in Japan	169 ASD (121 women and 48 men) mean age 46 years)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊, 好発部位	なし	骨破壊の進行		2 週間を超える関節痛 83.1% (138/166). 関節炎 50.7% (77/152). 多関節炎や少関節炎より多関節炎が多かった. 好発罹患関節は手関節(27%), 膝関節(27%), 肩関節(15.8%)だった. 関節レントゲンでは 11.7% の患者で関節破壊像あり. 骨びらんが 8.6%, 関節裂隙狭小化が 7.8%, 骨性強直が 1.6% にみられた. 85.9% の患者では関節レントゲンで異常なし. 骨破壊像は手, 膝, PIP 関節に多かった.

Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 2012	Retrospective observational study	22 ASD	関節痛	44 FUO(non ASD)	診断の感度, 特異度		2000 年～2009 年の10 年間に集められた不明熱患者 447 例から山口らの ASD 診断基準を満たす ASD 患者 22 例と年度が一致している不明熱対照患者 44 例を抽出して, 山口らの診断基準の感度, 特異度, 正確性が評価された. 若年 齢, 関節症状, 皮疹, 咽頭痛, 好中球優位の白血球増加, 赤沈亢進は不明熱患者において ASD を診断する主要な臨床的特徴で, 感度, 特異度, 正確性ともに 95%を超えていた. 臨床所見だけだと, 特異度 98%だったが感度 55%, 正確性 83%と低下した. 山口らの診断基準はASD の診断において信頼性が高いが, 鑑別診断は必要である.
Yamaguchi M. J Rheumatol, 1992	Retrospective study	90 ASD	関節痛	267controls (敗血, 多発性動脈炎, リウマチ性多発筋痛症, erone gativeRA, 悪性関節リウマチ, 不明熱など)	診断の感度, 特異度		診断基準は, 大項目発熱, 関節痛, 定型的皮疹, 白血球増加, 小項目として咽頭痛, リンパ節腫脹または脾腫, 肝機能障害, RF 陰性またはANA陰性のうち, 大項目 2 項目を含む 5 項目以上を満たせば, 感度96.2%, 特異度 92.1%である. しかし, 鑑別診断 (感染, 悪性腫瘍, 膠原病など) は必要である. 関節症状の陽性頻度(感度)は 100%だった. 2 週間以上持続する関節症状の感度は 90%, 特異度は50%と算出された.
Pouchot J. Medicine (Baltimore), 1991		62 ASD (28 women)	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊, 好発部位	なし	骨破壊の進行		58 例(94%)で関節炎あり. 関節痛は発熱時に悪化する傾向あり. 少数関節炎 9 例, 多関節炎 49 例, 4 例は滑膜炎のない多関節痛. 好発罹患関節は, 膝(82%), 手(73%), 足関節(55%). 41% (16/39)の患者で関節レントゲン異常(手関節のCM関節と1C 関節の裂隙狭小化)あり. 25%の患者で骨性強直あり. 多関節炎あるいは手根, 足根関節に病変があると慢性経過と関連があった.

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Pouchot J. Medicine (Baltimore) 70: 118-36, 1991	Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41: 279-285, 2011	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine(Baltimore) 93: 91-99, 2014	Adult-onset Still disease. Manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
	Mahfoudhi M. Pan Afr Med J 22:77. doi: 10.11604/pamj. 2015.22.77.6366. , 2015	Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset still's disease.
	Masson C. Rev Rhum Engl Ed 62: 748-757, 758-765, 1995	Adult Still' s disease.:part I . Manifestations and complications in sixty-five cases in France. Part II . Management, outcome, and prognostic factors.

	Ohta A. J Rheumatol 17: 1058-1063, 1990	Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients.
	Cush JJ. Arthritis Rheum. 30: 186-194, 1987	Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31: 47-52, 2013	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Franchini S. Clin Exp Rheumatol 28: 41-48, 2010	Adult-onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
	Cagatay Y. Int J Clin Pract 63: 1050-1055, 2009	Adult-onset still's disease.
	Riera E. Clin Exp Rheumatol 29: 331-336, 2011	Adult onset Still's disease: review of 41 cases.
	Asanuma YF. Mod Rheumatol 25: 393-400, 2015	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.
	Pay S. Clin Rheumatol 25: 639-644, 2006	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	田中信介. リウマチ 31: 511-518, 1991	全身型発症若年性関節リウマチと成人発症スチル病の臨床 的比較検討.
	Lin SJ. Clin Rheumatol 19: 127-130, 2000	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults.
	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30: 514-519, 2012	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
	Yamaguchi M. J Rheumatol 19: 424-430, 1992	Preliminary criteria for classification of adult Still's disease.
不採用論文	Kadvath S. Ann Med 47:6-14, 2015	Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options.
	Owlia MB. Indian J Med Sci 63:207-221, 2009	Adult-onset Still's disease: a review.
	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-1019, 2010	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases.
	Bagnari V. Rheumatol Int 30:855-862, 2010	Adult-onset Still's disease.
	Zeng T. J Rheumatol 36:1026- 1031, 2009	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
	Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol 22:773-792, 2008	Adult-onset Still disease.
	Mehrpour G. Mod Rheumatol 18:480-485, 2008	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature.
	大田明英. 日本内科学会雑誌96:2206-2213, 2007	成人 Still 病.
	Uppal SS. Clin Rheumatol 26:1055-1060, 2007	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving?
	Akritis N. Scand J Rheumatol 35:395-397, 2006	Long-term follow-up of patients with adult-onset Still's disease.
	Chen DY. J Formos Med Assoc 103:844-852, 2004	Clinical manifestations, disease course, and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan.

	Mok CC. J Rheumatol 25:2345– 2351, 1998	Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese.
	奈良浩之. 日本臨床 57:134–137,1999	成人 Still 病.
	Wakai K. J Epidemiol 7:221–225, 1997	Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan.
	Sanchez Loria DM. Clin Rheumatol 11:516–520, 1992	Adult onset Still's disease: clinical features and course.
	Ohta A. J Rheumatol 14:1139– 1146, 1987	Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature.
	Wouters JM. Q J Med 61:1055– 1065, 1986	Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases.
	Evensen KJ. Scand J Rheumatol 35:48–51, 2006	Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway.
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	CQ3 ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか
対象	ASDの関節炎, 関節破壊
介入	疼痛, 腫脹, 骨・反骨破壊, 好発部位
対照	なし(またはJRA)

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

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

アウトカム		ASDの診断感度上昇																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他																					
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 分 交 絡 の 調 整	そ の 他 の バイ アス	ま と め	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
									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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 群 分 母	介 入 群 分 子	(%)				
Mahfoudhi M, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Masson C, 1995	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	65	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ohta, 1990	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	90	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cush, 1987	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud- Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Franchini S, 2010	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	66	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cagatay Y, 2009	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	84	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Riera E, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

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

アウトカム		ASDの診断特異度上昇																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケアの 差	不適 切なア ウトカ ム測定	不完 全なフ ォロー アップ	不 分 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 分 母	対 照 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
Mahfoudhi M, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA	NA
Masson C, 1995	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	65	NA	NA	NA	NA	NA
Ohta, 1990	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	90	NA	NA	NA	NA	NA
Cush, 1987	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud- Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA
Franchini S, 2010	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	66	NA	NA	NA	NA	NA
Cagatay Y, 2009	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	84	NA	NA	NA	NA	NA
Riera E, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
まとは“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		骨破壊の進行																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他																					
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 ャ ッ プ	不 分 交 絡 の 調 整	そ の 他 の バ イ ア ス	ま と め	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
									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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 群 分 母	介 入 群 分 子	(%)				
Mahfoudhi M, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Masson C, 1995	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	65	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ohta, 1990	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	90	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cush, 1987	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gerfaud- Valentin M, 2014	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	57	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C, 2013	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Franchini S, 2010	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	66	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gagatay Y, 2009	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	84	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Riera E, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	41	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA	NA

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート，観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(+2)”，“中/疑い(-1)”，“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”，“中(B)”，“弱(C)”，“とても弱い(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	対照群子	(%)	介入群母	介入群子	(%)	効果指標(種類)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
ASDの診断感度上昇	17	-1	-1	-1	-1	0	0	75	NA	NA	928	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	症例集積研究12件，JIAとの症例 対照研究3件，不明熱患者との症例対照研究1件，感染症，膠原病，不明熱などを対照疾患とした症例対照研究1件．関節症状はASDにおける3大主症状のひとつであり，発熱時に関節症状も悪化する傾向あり．関節痛は83～100%，関節炎は51～94%の患者に認められている．多関節炎をきたす例が多く，膝，手，足関節に好発．発症から6ヵ月以上の関節炎持続は慢性関節炎型の経過と関連があった．関節レントゲン異常は14～40%に認められているが，1990年代の報告で40%台だったのが2000年代になって20%台に減ってきている．

ASDの診断特異度上昇	17	-1	-1	-1	-1	0	0	75	NA	NA	928	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	症例集積研究12 件、JIAとの症例 対照研究3 件。関節症状はASDにおける3大主症状のひとつであり、診 断の助けにはなるが、ASDに特異的な症状とはいえない。Y amaguchi らの報告によると関節症状の陽性頻度(感度)はASD患者の100% だった。ASDの診断において、2週 間以上持続する関節症状の感度は90%、特異度は50%と算出された。つまり診断に有用な症状だが、関節症状をきたす他の疾患を鑑別する必要がある。
骨破壊進行	15	-1	-1	-1	-1	0	0	75	NA	NA	928	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	4	症例集積研究12 件、JIAとの症例対照研究3 件。ASDで多関節炎と手根骨の病変あり は、骨破壊の進行に関連がありそうである。骨破壊は手関節、手根関節に多い。診断時の関節炎および骨びらんがありは慢性経過型に移行する強い予測因子だった。血清フェリチン値とDAS28値は関節レントゲンによる骨びらんとJSNの増加と関連があり、フェリチン値とDAS28が高くなるほど骨破壊の進行が早かった。

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ		3	ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか
P	ASD の関節炎, 関節破壊		
I	疼痛, 腫脹, 骨・軟骨破壊, 好発部位		
G	なし		
臨床的文脈		ASD の臨床症状	
O1		ASD の診断感度上昇	
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 12 件, JIA との症例対照研究 3 件, 不明熱患者との症例対照研究 1 件, 感染症, 膠原病, 不明熱などを対照疾患とした症例対照研究 1 件. 関節症状は ASD における 3 大主症状のひとつであり, 発熱時に関節症状も悪化する傾向あり. 関節痛は 83~100%, 関節炎は 51~94% の患者に認められている. 多関節炎をきたす例が多く, 膝, 手, 足関節に好発. 発症から 6 カ月以上の関節炎持続は慢性関節炎型の経過と関連があった. 関節レントゲン異常は 14~40% に認められているが, 1990 年代の報告で 40% 台だったのが 2000 年代になって 20% 台に減ってきている.	
O2		ASD の診断特異度上昇	
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 12 件, JIA との症例対照研究 3 件. 関節症状は ASD における 3 大主症状のひとつであり, 診断の助けにはなるが, ASD に特異的な症状とはいえない. yamaguchiらの報告によると関節症状の陽性頻度(感度)は ASD 患者の 100% だった. ASD の診断において, 2 週間以上持続する関節症状の感度は 90%, 特異度は 50% と算出された. つまり診断に有用な症状だが, 関節症状をきたす他の疾患を鑑別する必要がある.	
O3		骨破壊の進行	
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 12 件, JIA との症例対照研究 3 件. ASD で多関節炎と手根骨の病変ありは, 骨破壊の進行に関連がありそうである. 骨破壊は手関節, 手根関節に多い. 診断時の関節炎および骨びらんがありは慢性経過型に移行する強い予測因子だった. 血清 フェリチン値と DAS28 値は関節レントゲンによる骨びらんと JSN の増加と関連があり, フェリチン値と DAS28 が高くなるほど骨破壊の進行が早かった.	

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

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

ASD 患者の関節レントゲン異常は 14~40%に認められているが, 1990 年代の報告では 40%台だったのが2000 年代になって 20%台に減ってきている。骨破壊は手関節, 手根関節に多い。ASD 患者の関節機能予後は比較的良好であるが, 手根関節や手関節に骨びらんや, 関節裂隙狭小化, 骨癒合・骨性強直をきたすことがある[採用論文 1・4・5・8-12]。癒合強直をきたす例も 1990 年代の報告では 15~25%と多かったが, 2000 年代には 1.6~7.1%と減ってきており, ASD の早期診断と治療が可能になったことが影響しているのではないかと考えられる。

Colona らによると, ASD 患者における骨破壊スコア (骨びらんと関節裂隙狭小化) の増加は血清フェリチン値 ($P<0.001$) および DAS28 値 ($P<0.001$) と関連があり, 血清フェリチン値と DAS28 が高くなるほど骨破壊 (骨びらんと関節裂隙狭小化) の進行が早かった[採用論文 2]。ただし, 1 件の報告のみなのでエビデンスレベルは非常に弱い。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Pouchou J. Medicine (Baltimore) 70: 118-136, 1991 [1]	Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients.
	Colina M. Arthritis Rheum 41: 279-285, 2011 [2]	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine(Baltimore) 93: 91-99, 2014 [3]	Adult-onset Still disease. Manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
	Mahfoudhi M. Pan Afr Med J 22:77. doi: 10.11604/pamj.2015.22.77.6366. , 2015 [4]	Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset still's disease.
	Masson C. Rev Rhum Engl Ed 62: 748-757, 758-765, 1995 [5]	Adult Still's disease.: part I . Manifestations and complications in sixty-five cases in France. Part II . Management, outcome, and prognostic factors.
	Ohta A. J Rheumatol 17: 1058-1063, 1990 [6]	Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients.
	Cush JJ. Arthritis Rheum. 30: 186-194, 1987 [7]	Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31: 47-52, 2013 [8]	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Franchini S. Clin Exp Rheumatol 28: 41-48, 2010 [9]	Adult-onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
	Cagatay Y. Int J Clin Pract 63: 1050-1055, 2009 [10]	Adult-onset still's disease.
	Riera E. Clin Exp Rheumatol 29: 331-336, 2011 [11]	Adult onset Still's disease: review of 41 cases.
	Asanuma YF. Mod Rheumatol 25: 393-400, 2015 [12]	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.
	Pay S. Clin Rheumatol 25: 639-644, 2006 [13]	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	田中信介. リウマチ 31: 511-518, 1991 [14]	全身型発症若年性関節リウマチと成人発症ステルビ病の臨床的 比較検討.
	Lin SJ. Clin Rheumatol 19: 127-130, 2000 [15]	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults.
	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30: 514-519, 2012[16]	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
	Yamaguchi M. J Rheumatol 19: 424-430, 1992 [17]	Preliminary criteria for classification of adult Still's disease.

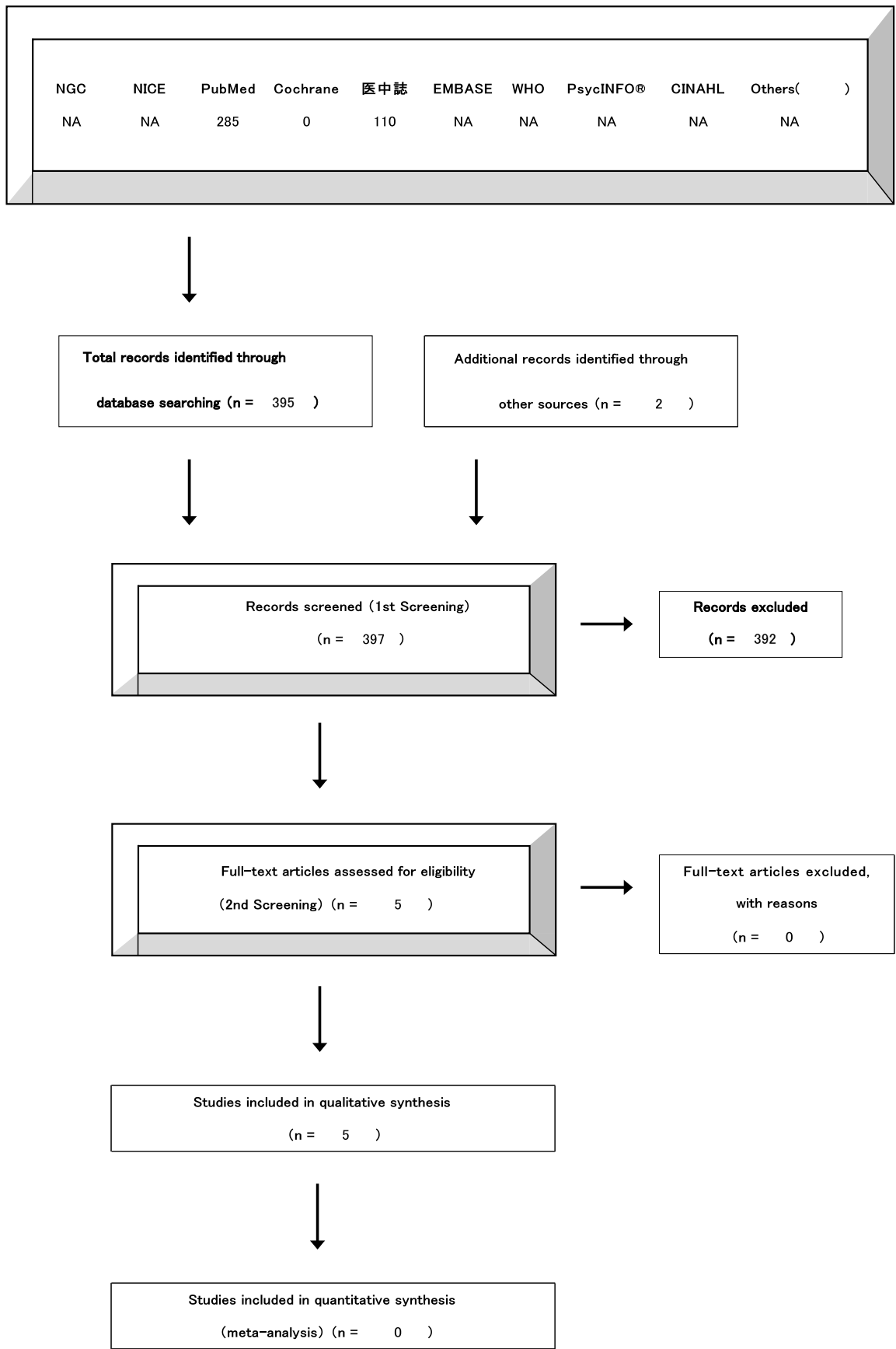
ASD CQ4

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床の特徴はあるか	
CQ	4	
データベース	PubMed	
日付	2015/07/22	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	("Arthritis, Juvenile"[MH] AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT])) AND "signs and symptoms"[MeSH Terms]	285

タイトル	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床の特徴はあるか	
CQ	4	
データベース	医中誌	
日付	2015/07/15	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	((([関節炎-若年性]/TH)) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除く)) and (徴候と症状/TH)	110

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA 声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Huang H. Clin Rheumatol, 2013	retrospective	202 cases with JIA (95 cases with systemic JIA)	clinical symptoms and laboratory parameters	none	clinical features		
Tsai HY. J Formos Med Assoc, 2012	retrospective	28 cases with systemic JIA	clinical manifestations and clinical course	none	clinical manifestations on presentation		
Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect, 2010	retrospective	16 cases with systemic JIA	clinical manifestations	none	clinical manifestations		
Shen CC. J Microbiol Immunol Infect, 2013	prospective	195 cases with JIA (19.0% systemic arthritis)	clinical characteristics	none	clinical characteristics		
Behrens EM. J Rheumatol, 2008	retrospective	136 cases with systemic onset JIA	data from the first encounter with the rheumatologists	none	clinical characteristics		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Huang H. Clin Rheumatol 32:1021-1027, 2013 [1]	Clinical analysis in 202 children with juvenile idiopathic arthritis.
	Tsai HY. J Formos Med Assoc 111:542-549, 2012 [2]	Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study.
	Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect 43:169-174, 2010 [3]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Behrens EM. J Rheumatol 35:343-348, 2008 [4]	Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR)
	Shen CC. J Microbiol Immunol Infect 46:288-294, 2013 [5]	Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study in Taiwan
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

カムごとに別紙にまとめる

アウトカム		診断感度上昇																									
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**						非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケ ア の 差	不適 切 な ア ウ ト カ ム 測 定	不完 全 な フ ォ ロ ー ア ュ プ	十 分 な 交 絡 調 整	そ の 他 の バ イ ア ス	ま と め	量 反 応 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 子 分 子	(%)	介 入 群 母	介 入 群 子 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間	
Huang H, 2013	症例集積	0	-1	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Tsai HY , 2012	症例集積	0	-1	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Yeh TL, 2010	症例集積	-1	-1	-2	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Shen CC, 2013	コホート研究	0	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Behrens EM, 2008	症例集積	-1	-1	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

systemic JIA のみ評価	ILAR criteria で診断				systemic JIAのみ 評価						評価 内容 が不 十分		対照 が存 在し ない							
----------------------	-------------------------	--	--	--	----------------------	--	--	--	--	--	----------------------	--	----------------------	--	--	--	--	--	--	--

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク, 非直接性

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

[illegible]

systemic JIA のみ評価	ILAR criteriaで診断された症例と1986年基準で診断された症例が混在		評価のタイムゲが明記されず、dataの欠損もあり	syste mi c JIA のみ 評価							ILAR criteriaで診断された症例と1986年基準で診断された症例が混在	評 価 内 容 が 十分		対 照 が 存在 し ない								
慢性関節炎の症例コホートにおいてILARcriteriaでJIAの基準を満たした症例を評価	ILAR criteriaで診断		関 節 炎 の 外 的 な 評価なし	関 節 炎 の 外 的 な 評価なし	交 絡 子 因 の 存在 は 調整 されて いない						関 節 炎 の みの 評価	関 節 炎 の みの 評価		特 異 に す 度 解 は 関 析 未 施 実								
systemic JIA のみ評価	診断は小児リウマチによる臨床診断？				syste mi c JIA のみ 評価						診断は小児リウマチによる臨床診断？	評 価 内 容 が 十分		対 照 が 存在 し ない								

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

カムごとに別紙にまとめる

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート, 観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “とても弱い(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

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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 値	信頼区間	エビデ ンスの強さ **	重要性 ***	コメント	
診断感度上昇	症 例 集積 /4, コ ホ ー ト 研究1	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱 い(D)	5	全身型若年性特発性関 節炎の診断感度に影響 するような臨床的特徴 は同定できない	
診断特異度上昇	症 例 集積 /4, コ ホ ー ト 研究1	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱 い(D)	5	全身型若年性特発性関 節炎の診断特異度に影 響するような臨床的特 徴は同定できない	
骨破壊の進行	症例 集積 /4, コホ ー ト 研究1	-2	-2	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱 い(D)	3	全身型若年性特発性関 節炎の骨破壊に関する エビデンスは確認でき ない	

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

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

【4-10 SRレポートのまとめ】

<p>4 本の観察研究(4 本の症例集積研究[採用論文 1-4], 1 本のコホート研究[採用論文 5])を対象に SR を実施した。</p> <p>今回の SR においては, 対照が設定されない研究が対象であったため, 全身型 JIA の感度, 特異度を上昇させる臨床的特徴の同定には至らなかった。また骨破壊に関する明確なエビデンスも同定できなかった。</p> <p>全身型 JIA においては, 4 つの症例集積研究において発症時には 98~100%で発熱を認め, 皮疹は 67.9~100%に認めた[採用論文 1-4]。このうち JIA の症例のなかで全身型とその他の病型とを比較した研究においては, 統計学的な解析は行われていないが, 発熱, 皮疹の頻度はほかの病型に比較して高頻度であった[採用論文 1]。また, 発症時に関節炎を認めるのは 88~100%であり, 必ずしも発症時には関節炎を認めない症例が存在することが示唆された。罹患関節の特徴については, いずれの研究においても膝の頻度が最も高く, 足関節, 手関節, 肘関節, PIP 関節などがこれに続くことが示された。</p> <p>以上の結果から, 感度, 特異度についての検討は不可能であるが, 発熱, 皮疹, 膝関節・足関節を中心とした関節炎の存在が, 全身型 JIA の特徴的な臨床症状である可能性がある。</p>
--

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Huang H. Clin Rheumatol 32:1021-1027, 2013 [1]	Clinical analysis in 202 children with juvenile idiopathic arthritis
	Tsai HY. J Formos Med Assoc 111:542-549, 2012 [2]	Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study
	Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect 43:169-174, 2010 [3]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever
	Behrens EM. J Rheumatol 35:343-348, 2008 [4]	Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR)
	Shen CC. J Microbiol Immunol Infect 46:288-294, 2013 [5]	Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study in Taiwan

[🏠 目次に戻る](#)

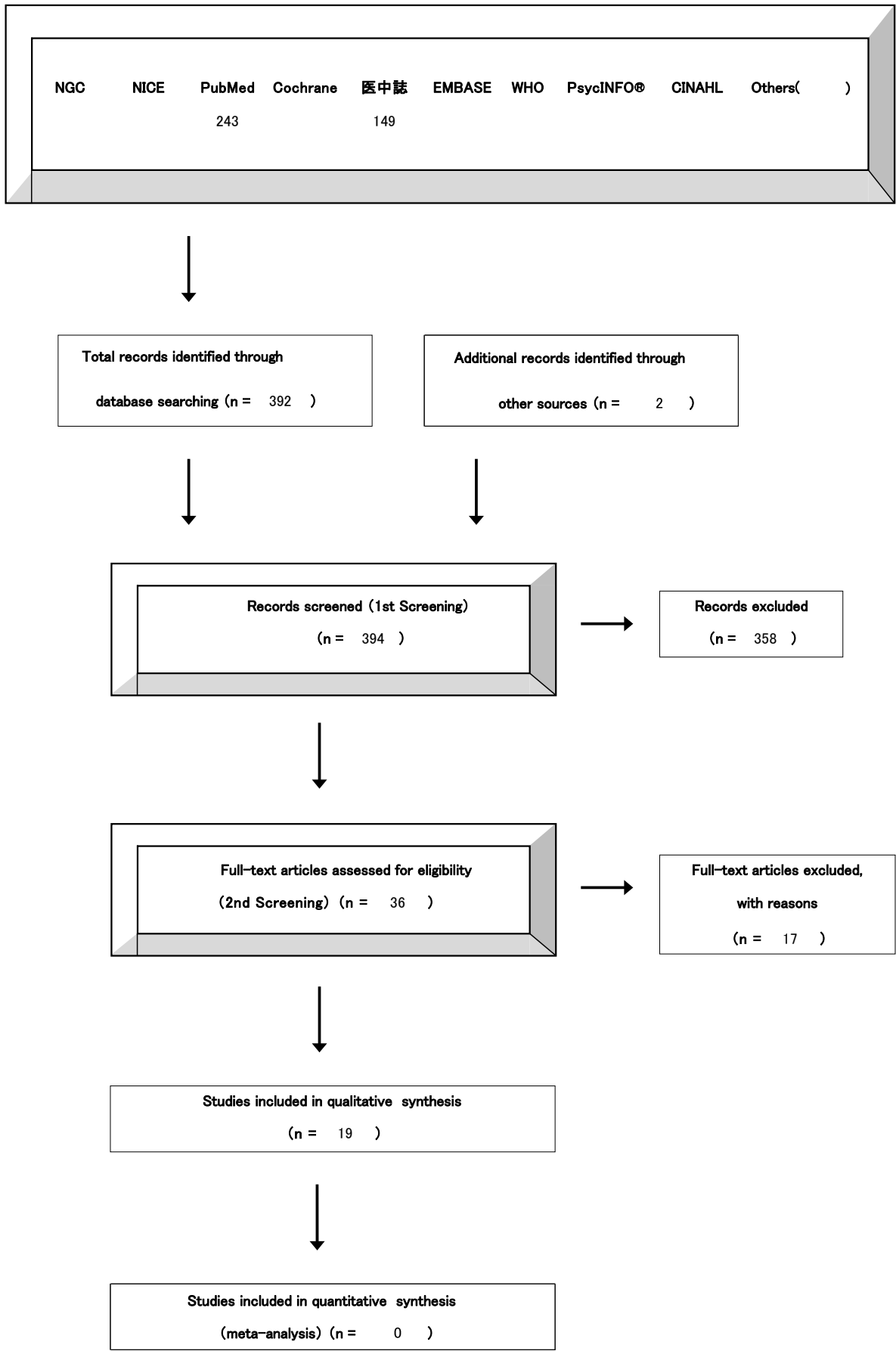
ASD CQ5

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD の診断, 鑑別に有用な血液検査所見はあるか	
CQ	5	
データベース	PubMed	
日付	2015/08/17	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset"[MH]	
#2	"blood"[Subheading] OR (diagnosis[subheading] AND blood)) OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms]	
#3	Japanese[LA] OR English[la]	
#4	2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT]	
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	243

タイトル	ASD の診断, 鑑別に有用な血液検査所見はあるか	
CQ	5	
データベース	医中誌	
日付	2015/08/17	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	Still 病-成人/MTH	
#2	([血液学的検査]/TH) or (血液/TH or 血液/AL)	
#3	DT=2000:2015 and PT=会議録除く	
#4	#1 AND #2 AND #3	149

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Colafrancesco S. Isr Med Assoc, 2014	症例対照研究	34 ASD (21 active and 13 inactive), ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	sCD163, ferritin	18 sepsis, 22 healthy controls	ASD の感度・特異度		sCD163 と ferritin は ASD の活動期および sepsis で高い, ferritin は ASD 活動期と sepsis の鑑別にある程度有用であるが sCD163 は有用ではない, 両者の相関は ASD でのみ有意 ($r=0.4755$).
Priori R. J Rheumatol, 2014	症例対照研究	39 ASD (23 active and 16 inactive), ASD は山口の基準, 活動性は Rau の基準	IL-18, ferritin	16 inactive ASD, 18 sepsis	ASD の感度・特異度		IL-18 level は Rau's score, ferritin, ESR と有意の相関を示し, 活動性評価および sepsis との鑑別にも有用 (148.9pg/mL の cut-off で感度 88.6%・特異度 78.3%)
Kim HA. Clin Rheumatol, 2014	症例対照研究, 横断・縦断	52 ASD (そのうち 37 例は active, 21 例は治療後 inactive), ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	serum growth arrest-specific protein 6	21 inactive ASD, 40 HC	ASD の感度・特異度	✓	ASD では HC より高いが, 感度・特異度に関する詳細なデータなし.
Park HJ. Yonsei Med J, 2014	症例対照研究	13 ASD, ASD は山口の基準	delta neutrophil index (ratio of immature granulocytes)	33 sepsis (SIRS with bacteremia)	ASD の感度・特異度		DNI 2.75%以下は, sepsis に対して ASD では感度 84.6%, 特異度 97.0%で ASD の鑑別にフェリチンと同様に有用.
Ichida H. Arthritis Care Res(hoboken), 2014	症例集積, 横断・縦断	71 ASD, ASD は山口の基準	ferritin, IL-18	None	ASD の感度	✓	ferritin, IL-18 は ASD の2つの subset 分類に役立つが, ASD の鑑別への有用性を検討した研究ではない.
Wakabayashi K. Clin Rheumatol, 2013	症例集積, 横断・縦断	7 ASD (全て active), ASD は山口の基準, 活動性は治療前, SLE は ACR 基準, MAS は臨床像および組織学的に.	2-MG	16 SLE, (MAS 合併は AOSD 3 例, SLE 2 例)	ASD の感度・特異度	✓	活動期に高く, 治療後に低下, 特に MAS 合併で高値. 活動性の基準あいまいで例数も少ない.
Xun C. Rheumatol Int, 2013	症例対照研究	26 ASD (全て active, untreated), ASD は山口の基準, 活動性は治療前, SLE は ACR 基準	adenosine deaminase	40 active SLE, 48 HC	ASD の感度・特異度	✓	ASD における ADA は LDH, WBC とともに SLE は HC より有意に高く diagnostic marker になる. しかし感度・特異度等の詳細なデータはない.
Iliou C. Clin Rheumatol, 2013	症例集積, 横断的	44 ASD, ASD は山口の基準, 活動性は Rau の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin	None	ASD の感度	✓	一施設での症例集積であるが, 詳しいデータなく対照例もない.
Chen DY. BMC Med, 2012	症例対照研究, 横断的, 一部縦断	24 ASD, ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	CRP, ESR, ferritin, IL-1, β IL-2R, IL-6, IL-17A, TNF- α	12 HC	ASD の感度・特異度	✓	血清 IL-6 と IL-17A は active ASD で HC より高いが, 感度・特異度等の詳しいデータなし

Kim HA. J Rheumatol, 2012	症例対照研究, 横断的, 一部縦断	36 ASD. ASDは山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	WBC,CRP,ESR, ferritin,S100A8/A9, IL-18	40 RA, 33 HC	ASD の感度・特異度		IL-18 が最も診断には有用であり cutoff value366.1pg/mL で感度 91.7%・特異度 99.1%, S100A8/A9 は cutoff value4.55g/mL で感度 69.4%・特異度 98.0%, ferritin は cutoff value 237.3ng/mL で感度 66.7%・特異度 97.0%であった.
Kasama T. Clin Rheumatol, 2012	症例対照研究, 横断・縦断	19 ASD (各active およびinactive 時).ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP,ESR, ferritin, IL-18, chemokines	19 HC	ASD の感度・特異度	✓	CX3CL1 は活動性 score やCRP ESR,ferritin, IL-18 と有意な正の相関を示し, またMAS 合併例ではより高値を示した. CX3CL1 と ferritin の高値は HPS を合併した ASD のmarker になる. しかし, 感度・特異度等の記載はなし.
Yoshida Y. Intern Med, 2011	症例報告	1 ASD	CRP, ferritin, IL-6, IL-18	None	ASD の感度	✓	治療抵抗例にTCZ 有効であった 1 例, CRP や ferritin は改善したが IL-18 は高値のままであった.
Colina M. Semin Arthritis Rheum, 2011	症例集積	76 ASD (診断時および6M 後). ASD は山口の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, 関節 レントゲン変化	None	ASD の感度		WBC10000 以上は 69/76, 18000 以上は 34/76,Hb10 以下は 40/76, ESR40以上は 73/76,CRP5mg/L 以上は 74/76,ferritin400ng/mL 以上は 68/76,2000ng/mL以上は 33/76, 肝 酵素上昇は 57/76. 特異度はなし.
Novak S. Rheumatol Int, 2012	症例報告	6 ASD ASDは山口の基準	WBC, 肝 機能, ferritin	None	ASD の感度	✓	WBC10000 以上, 肝機能異常, ferritin5000ng/mL 以上はすべて 6/6 にみられた. 特異度はなし.
Jiang L. J Rheumatol, 2011	症例対照研究	70 ASD. ASDは臨床的に専門的に診断	WBC, PMN ratio, ferritin	69 infectiousdiseases, 19neoplasms, 52 systemic autoimmune diseases	ASD の感度・特異度		WBC10000 以上は感度 78.6%・特異度 68.6%, WBC15000 以上は感度 51.4%・特異度 87.9%, PMN75%以上は感度 84.3%・特異度 59.3%, PMN80%以上は感度 70.0%・特異度 74.3%, PMN85%以上は感度 42.9%・特異度 85.0%, ferritin 2N 以上は感度 90.0%・特異度 50.8%, ferritin 4N 以上は感度 88.0%・特異度 63.5%, ferritin 5N 以上は感度 82.0%・特異度 73.0%, であった. AUC からみると WBC10000 以上, PMN80% 以上, ferritin 5N 以上が最も良い.

Rau M. J Rheumatol, 2010	症例対照研究	28 ASD (22active and 6 chronic), ASD は山口の基準, 活動性は Rau の基準(本論文で初出)	CRP, ferritin, IL-1, β IL-6,IL-8, IL-10,IL-12, IL-18,IFN- γ ,TNF- α S100A8/A9	22 chronicASD, 14 菌血症, 7 HC	ASD の感度・特異度		active ASD では, 種々のcytokine level が高値になるが, 菌血症との鑑別は困難で, 活動性 score のほうが有用. Rau's score(4以上)は感度92%・特異度93%, CRP1.56以上は感度92%・特異度48%, IL-1 β 0.9pg/mL以上は感度92%・特異度52%, IL-67.2pg/mL以上は感度83%・特異度48%, IL-840.6 pg/ml以上は感度75%・特異度41%, S100A8/A93.6ng/mL以上は感度83%・特異度62%であり, AUC からみても Rau'sscore(4以上)が菌血症との鑑別には最も良い.
Lian F. Rheumatol Int, 2012	症例対照研究	48 ASD, ASD は山口の基準	ferritin	86 controls (fever >39° , 1w 以上)	ASD の感度・特異度		山口の基準とferritin750以上を組み合わせると感度83.5%・特異度98.8%, ferritin1250以上を組み合わせると感度70.9%・特異度99.3%, ferritin2500以上を組み合わせると感度43.0%・特異度99.9%であった. (寄与率は大きくない?)
Kalyoncu U. Joint Bone Spine, 2010	症例集積, 横断	17 ASD (7MAS 合併 ASD および10 MAS 非合併 ASD), ASDは山口およびFautrel の基準	serum VitB12	10 MAS 非合併 ASD	ASD の感度・特異度	✓	MAS 合併 ASDは MAS 非合併より VitB12 が有意に高く, 高VitB12 は MAS 合併の感度100%・特異度75%であった. (例数少なく意義不明)
Zhu G. J Clin Rheumatol, 2009	症例集積, 横断	77 ASD, ASDは山口の基準, 肝障害は hepatomegalyand/or 肝酵素上昇 (AST,ALT,ALP, γ TP, LDHのうち transaminaseを含む 2つ以上が上昇)	肝機能, hepatomegaly(超音波)	なし	ASD の感度		hepatomegaly は 11.7%,transaminase 上昇は 62.3%に見られ, その多くは5N 以内の軽度上昇であった. その他, ESR 上昇 89.8%,CRP 上昇 100%, WBC 増加 81.8%.
Chen DY. Ann Rheum Dis, 2009	症例対照研究	38 ASD (12細菌感染を伴う ASD および 26 感染のないactive ASD), ASD は山口の基準	procalcitonin, CRP, IL-6, TNF α	26 infection- free active ASD	ASD の感染合併における PCT の感度・特異度		procalcitonin1.4ng/mL以上は細菌感染症合併の感度100%, 特異度100%, CRP10.1以上は感度73.1%, 特異度83.3%, IL-6 101pg/mL以上は感度50.0%, 特異度80.8%, TNF α 4.0pg/mLでは感度83.3%, 特異度76.9%であり, procalcitonin は ASD において細菌感染の合併鑑別に役立つ. (PCT の cutoff は違うが Scire 2006 とは逆の結果)

Zou YQ. Clin Biochem, 2008	症例集積, 横断的, 一部縦断	57 active ASD, ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	serum MIF	11 inactive (posttreatment) ASD, 20 infections, 20 neoplasms, 20 RA, 20 HC	ASD の感度・特異度	✓	active ASD における血清 MIF は HC より有意に高値 ($p<0.001$), また infection, neoplasms, RA より有意に高値 ($p<0.05$) で鑑別に使える. しかし感度・特異度の算定はなし.
Meijvis SC. Neth J Med, 2007	症例報告	1 ASD (山口の基準)	ferritin	None	ASD の感度	✓	ferritin の著明高値は ASD の診断に寄与する. 1 例のみの症例報告
Chen DY. Clin Rheumatol, 2007	症例集積, 縦断	20 active ASD, ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	CRP, sFas, sFas-L, MMP3	20 inactive (posttreatment) ASD, 20 RA, 20 HC	ASD の感度・特異度	✓	active ASD における sFas, sFas-L, MMP3 は HC より有意に高いが, RA より有意な高値を示したのは sFas-L のみであり, その診断への有用性には限界がある. 感度・特異度の算定はなし.
Scirè CA. Clin Exp Rheumatol, 2006	症例集積, 横断	44 膠原病患者のうち, 感染症合併 20 人 (ASD1 人を含む), 非感染 24 人 (ASD5 人を含む)	procalsitonin, CRP, ESR, WBC	24 感染症非合併膠原病	ASD を含む膠原病の感染症合併における PCT の感度・特異度		ASD では PCT 上昇 (0.5ng/mL 以上) の偽陽性が多い. 膠原病全体での PCT の感染症への感度 75%・特異度 75%, AOSD6 例を除くと感度 73.7%・特異度 89.5%. CRP, ESR, WBC の感染症への感度・特異度はいずれも低い.
Kirino Y. Arthritis Res Ther, 2005	症例集積, 縦断	10 active ASD, ASD は Cush および山口の基準, 活動性は関節炎, 定型的皮疹, 39°C 以上の発熱, 高フェリチン血症の存在で判断	ferritin, HO-1	7 HPS (SLE, ASD, viral infection, lymphoma 等の基礎疾患を含む), 30 RA, 18 SLE, 16 Behcet, 9 PM/DM, 20 Liver diseases, 10 Hematological diseases, 20 HC	ASD の感度・特異度		HO-1 は ASD と HPS で他の膠原病や HC より有意に高く, またフェリチン値と有意の相関 ($r=0.649$) を示し, 治療後症状の改善とともに低下した. しかし, HO-1 は IL-18 や TNF- α は有意の相関なし. また高フェリチン血症を示す他の疾患では HO-1 とフェリチンとの関連は見られず, 関連は ASD と HPS のみ. 感度・特異度のデータはなし.
Chen DY. Ann Rheum Dis, 2004	症例対照研究, 横断的, 一部縦断	20 active ASD, ASD は山口の基準, 活動性は Rooney の score で, 完全寛解は発熱等の 9 項目すべての改善で, 部分寛解は 1 項目が続いている場合.	IL-18, sIL-2R	20 active RA, 20 HC	ASD の感度・特異度	✓	active ASD では IL-18 は RA や HC より有意に高く, 治療後の寛解時には低下, sIL-2R も治療とともに低下. 感度や特異度のデータなし.
Saiki O. Clin Immunol, 2004	症例対照研究, 横断的, 一部縦断	10 active ASD, ASD は Cush および山口の基準	CRP, IL-18, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , TNF- α	110 RA, 16 SLE, 10 PMR, 5 PN, 32 pneumonia, 10 HC	ASD の感度・特異度	✓	ASD では IL-18 とともに IL-4, IL-6, IL-13 が比較的高く, Th1 というより Th2 の方が関与している. 感度や特異度のデータはなし.

Choi DH. J Rheumatol, 2003	症例集積、横断、縦断	17 active ASD, ASD は山口の基準, 活動性については症状改善 (14 例), 炎症所見改善 (7 例) を inactive とした	CRP, ESR, ferritin, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-18, IFN- γ	15 HC	ASD の感度・特異度	✓	IL-18, IFN- γ , IL-8 は active ASD で HC より有意に高かったが, active と inactive 間で有意差を認めたのは sIL-2R のみであった。ただ, IL-18 と sIL-2R はフェリチン値と有意な相関を認めた ($r=0.54, 0.64$)。データにはやや一貫性がない。感度・特異度のデータもなし。
Fautrel B. Medicine(Baltimore), 2002	症例対照研究	72 ASD, ASD は senior rheumatologist より経過を含めた最終診断により	WBC, PMN, liver enzymes (AST, ALT, LDH), ANA, RF, ferritin, glycosylated ferritin	67 various systemic diseases, 11 neoplasms, 24 infectious diseases, 21 liver diseases, 7 FUO	ASD の感度・特異度		感度・特異度は WBC10000 以上 (88.9, 62.3), PMN80% 以上 (69.4, 83.1), 肝酵素上昇 (73.6, 48.5), ANA 陰性 (91.7, 19.2), RF 陰性 (98.6, 11.5), glycosylated ferritin 20% 以下 (72.2, 69.2), フェリチン上昇 (69.4, 37.7), フェリチン 5N 以上 (38.9, 81.5)。このうち多変量で残ったのは WBC, PMN, glycosylated ferritin のみ。ASD の分類はやや不明瞭。
ten Kate J. J Rheumatol, 2001	症例集積、横断的、一部縦断	9 active ASD, ASD は Reginato および山口の基準	ferritin, iron saturation, total serum ferritin iron, sTransferrin receptor	10 HC	ASD の感度・特異度		ASD では ferritin は高いが iron saturation は HC より有意に低い。正常な鉄動態を反映していない。
Kawaguchi Y. Arthritis Rheum, 2001	症例対照研究	14 active (治療前) ASD, ASD は山口の基準, 重症度については PSL40mg 以下での反応例 (responder) と抵抗例 (non-responder) に分けた	IL-18	14 RA, 30 HC	ASD の感度・特異度		active ASD では RA や HC より有意に IL-18 が高値。またステロイド抵抗例でより高く重症度判定にも使える。感度・特異度のデータはなし。
Kawashima M. Arthritis Rheum, 2001	症例対照研究	16 active ASD, ASD は Cush および山口の基準, 活動性については明確に記されていないがとくにフェリチン値か。	CRP, ESR, ferritin, IL-18, IL-18BP	48 RA, 33 SLE, 28 SjS, 21 PM/DM, 19 SSc, 14 bacterial infection, 22 malignancies, 53 HC	ASD の感度・特異度		active ASD の IL-18 は他の膠原病や bacterial infection, malignancy 患者より有意に高く、診断特異性に優れる。またフェリチンと有意に高い相関がある ($r=0.914$)。CRP や ESR とは相関無し (これらはすべて active 時での相関のみ)。感度・特異度のデータはなし。
Fautrel B. J Rheumatol, 2001	症例対照研究	49 ASD, ASD は山口の基準	ESR, CRP, WBC, PMN, liver enzymes (AST, ALT, LDH), ANA, RF, ferritin, glycosylated ferritin	62 various systemic diseases, 10 neoplasms, 21 infectious diseases, 22 liver diseases, 5 FUO	ASD の感度・特異度		感度・特異度は ESR50mm/h 以上 (77.5, 55.8), CRP 上昇 (85.7, 40.8), WBC10000 以上 (89.8, 65.8), PMN80% 以上 (71.4, 86.7), 肝酵素上昇 (69.4, 60.8), ANA 陰性 (96.0, 16.7), RF 陰性 (100, 9.2), glycosylated ferritin 20% 以下 (79.5, 66.4), フェリチン上昇 (67.3, 35.8), フェリチン 5N 以上 (40.8, 80.0)

Vignes S. Ann Rheum Dis, 2000	症例集積, 横断的, 縦 断	14 ASD, ASDは山口 の基準, 診断時(first flare)と最終診察時(1 例を除き寛解, 寛解の 定義は不明瞭)に検 査	ferritin, glycosylated ferritin	None	ASD の感度	✓	フェリチンは寛解ととも に低下するが, glycosylated ferritin の割合は低下 したまま
Asanuma YF. Mod Rheumatol, 2014	症例集積, 横断的	169 ASD, ASD は山口の基準	ESR, CRP, WBC, PMN, liver enzymes(AST, ALT,LDH), ANA, RF, ferritin	None	ASD の感度		感度はESR40mm/h 以 上(68.9%), CRP 上昇 (91.5), WBC10000 以上 (79.4), PMN80% 以上 (71.5), 肝酵素上昇 (73.9), ANA 陰性 (74.2), RF 陰性(79.9), ferritin3000ng/mL 以上 (60.0)
Gerfaud- Valentin M. Medicine(Baltim ore), 2014	症例集積, 横断的	57 ASD, ASD は山口あるいは Fautrel の基準	ESR, CRP, WBC, PMN, liver enzymes(AST, ALT,LDH), ANA, RF, ferritin, glycosylated ferritin	None	ASD の感度		感度はESR 上昇(96%), CRP 上昇(98), WBC10000 以上(72), PMN80%以上(78), 肝酵 素上昇(54), ANA 陰性 (92), RF 陰性(100), ferritin 上昇(82), glycosylated ferritin20% 以下 (76)

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Colafrancesco S. Isr Med Assoc J 16:662-663, 2014	The hyperferritinemic syndromes and CD163: a marker of macrophage activation.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118- 1123, 2014	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis.
	Park HJ. Yonsei Med J 55:753- 759, 2014	Delta neutrophil index as an early marker for differential diagnosis of adult-onset Still's disease and sepsis.
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-1406, 2012	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279-285, 2011	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Jiang L. J Rheumatol 38:741- 746, 2011	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Rau M. J Rheumatol 37:2369-2376, 2010	Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis.
	Lian F. Rheumatol Int 32: 189-192, 2012	Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience.
	Zhu G. J Clin Rheumatol 15:284- 288, 2009	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Chen DY. Ann Rheum Dis 68:1074- 1075, 2009	Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease.
	Scire CA. Clin Exp Rheumatol 24:123-128, 2006	Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases.

	Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616-624, 2005	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
	Fautrel B. Medicine (Baltimore) 81:194-200,2002	Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease.
	ten Kate J. J Rheumatol 28:2213-2215, 2001	Iron saturation of serum ferritin in patients with adult onset Still's disease.
	Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716-1717, 2001	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
	Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550-560, 2001	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
	Fautrel B. J Rheumatol 28:322-329, 2001	Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease.
	Asanuma YF. Mod Rheumatol 25:393-400, 2015	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91-99, 2014	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
不採用論文	Kim HA. Clin Rheumatol 33:865-868, 2014	Serum growth arrest-specific protein 6 levels are elevated in adult-onset Still's disease.
	Ichida H. Arthritis Care Res (Hoboken) 66:642-646, 2014	Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18.
	Wakabayashi K. Clin Rheumatol 32:999-1005,2013	Serum beta2-microglobulin level is a useful indicator of disease activity and hemophagocytic syndrome complication in systemic lupus erythematosus and adult-onset Still's disease.
	Xun C. Rheumatol Int 33:1255-1258, 2013	Potential role of adenosine deaminase in the diagnosis of adult-onset Still's disease.
	Iliou C. Clin Exo Rheumatol 31:47-52, 2013	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Chen DY. BMC Med 10:82, 2012	Germinal center kinase-like kinase (GLK/MAP4K3) expression is increased in adult-onset Still's disease and may act as an activity marker.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-860, 2012	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Yoshida Y. Intern Med 50:1757-1760, 2011	Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin-18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease.
	Novak S. Rheumatol Int 32:1091-1094, 2012	Extremely high serum ferritin levels as a main diagnostic tool of adult-onset Still's disease.
	Kalyoncu U. Joint Bone Spine 77:131-134, 2010	Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome.

	Zou YQ. Clin Biochem 41:519–524, 2008	The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
	Meijvis SC. Neth J Med 65:212–214, 2007	Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease.
	Chen DY. Clin Rheumatol 26:393–400, 2007	Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients with active untreated adult onset Still's disease.
	Chen DY. Ann Rheum Dis 63:1300–1306, 2004	Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease.
	Saiki O. Clin Immunol 112:120–125, 2004	Adult Still's disease reflects a Th2 rather than a Th1 cytokine profile.
	Choi JH. J Rheumatol 30:2422–2427, 2003	Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease.
	Vignes S. Ann Rheum Dis 59:347–350, 2000	Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of 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	CQ5 ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか
対象	ASD
介入	CRP 白血球数 好中球数 フェリチン IL-18 プロカルシトニン トランスアミナー
対照	

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
まとは“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
まとは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		診断感度上昇																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケアの 差	不適 切なア ウトカ ム測定	不完 全なフ ォロー アップ	不 十分 な交 絡の 調整	そ の 他 の バイ アス	ま と め	量 反 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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果指 標 (値)	信 頼 区 間
Colafrances co S, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	40	40	100	34	34	100	NA	NA	NA
Priori R, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	18	18	100	39	39	100	NA	NA	NA
Park HJ, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	33	33	100	13	13	100	NA	NA	NA
Kim HA, 2012	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	73	73	100	36	36	100	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	0	0		76	76	100	NA	NA	NA
Jiang L, 2011	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	140	140	100	70	70	100	NA	NA	NA
Rau M, 2010	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	21	21	100	28	28	100	NA	NA	NA
Lian F, 2012	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	86	86	100	48	48	100	NA	NA	NA
Zhu G, 2009	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0		77	77	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2009	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	26	26	100	38	12	32	NA	NA	NA
Scirè CA, 2006	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	24	24	100	44	20	45	NA	NA	NA
Kirino Y, 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	110	110	100	10	10	100	NA	NA	NA
Fautrel B, 2002	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	130	130	100	72	72	100	NA	NA	NA

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

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

アウトカム		診断特異度上昇																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケアの 差	不適 切なア ウトカ ム測 定	不完 全なフ ォロー アップ	不 分 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
Colafrances co S, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	40	40	100	34	34	100	NA	NA	NA
Priori R, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	18	18	100	39	39	100	NA	NA	NA
Park HJ, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	33	33	100	13	13	100	NA	NA	NA
Kim HA, 2012	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	73	73	100	36	36	100	NA	NA	NA
Jiang L, 2011	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	140	140	100	70	70	100	NA	NA	NA
Rau M, 2010	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	21	21	100	28	28	100	NA	NA	NA
Lian F, 2012	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	86	86	100	48	48	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2009	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	26	26	100	38	12	32	NA	NA	NA
Scirè CA, 2006	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	24	24	100	44	20	45	NA	NA	NA
Kirino Y, 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	110	110	100	10	10	100	NA	NA	NA
Fautrel B, 2002	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	130	130	100	72	72	100	NA	NA	NA
ten Kate J, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	10	10	100	9	9	100	NA	NA	NA
Kawaguchi Y, 2001	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	44	44	100	14	14	100	NA	NA	NA
Kawashima M, 2001	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	238	238	100	16	16	100	NA	NA	NA

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “とても弱い(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	対照群子	(%)	介入群母	介入群子	(%)	効果指標(種類)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント	
ASDの診断感度上昇	症例対照研究13 / 症例集積6	-1	0	0	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	7	ASD分類はほとんどが山口の基準を使用。ただし、cut-off値が報告により異なる項目があり、また同じcut-off値でも報告により感度がかなり異なるものもある。主な項目の感度は、CRP上昇(85.7～100%)、ESR上昇(96%)、ESR40mm/h以上(68.9～96.1%)、ESR50mm/h以上(77.5%)、WBC10000以上(72～90.8%)、PMN80%以上(69.4～71.5%)、ferritin上昇(67.3～82%)、ferritin2N以上(90%)、ferritin5N以上(38.9～82%)、ferritin2000ng/mL以上(43.4%)、ferritin3000ng/mL以上(60%)、glycosylatedferritin20%以下(72.2～79.5%)、肝酵素上昇(54～75%)、ANA陰性(74.2～96%)、RF陰性(79.9～100%)、IL-18148.9pg/mL以上(91.7%)。procalcitoninは細菌感染症の鑑別に有用とされるが、ASDでは偽陽性例が多く鑑別に有用ではないとする報告もある。	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

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

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Colafrancesco S. Isr Med Assoc J 16:662-663, 2014[1]	The hyperferritinemic syndromes and CD163: a marker of macrophage activation.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118-1123, 2014 [2]	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis.
	Park HJ. Yonsei Med J 55:753-759, 2014 [3]	Delta neutrophil index as an early marker for differential diagnosis of adult-onset Still's disease and sepsis.
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-1406, 2012 [4]	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279-285, 2011[5]	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-746, 2011 [6]	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Rau M. J Rheumatol 37:2369-2376, 2010 [7]	Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis.

	Lian F. Rheumatol Int 32: 189–192, 2012 [8]	Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience.
	Zhu G. J Clin Rheumatol 15:284–288, 2009 [9]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Chen DY. Ann Rheum Dis 68:1074–1075, 2009 [10]	Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease.
	Scirè CA. Clin Exp Rheumatol 24:123–28, 2006[11]	Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases.
	Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616–624, 2005 [12]	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
	Fautrel B. Medicine (Baltimore) 81:194–200,2002 [13]	Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease.
	ten Kate J. J Rheumatol 28:2213–2215, 2001 [14]	Iron saturation of serum ferritin in patients with adult onset Still's disease.
	Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716–1717, 2001[15]	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
	Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550–560, 2001[16]	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
	Fautrel B. J Rheumatol 28:322–329, 2001 [17]	Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease.
	Asanuma YF. Mod Rheumatol 25:393–400, 2015 [18]	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91–99, 2014 [19]	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.

ASD CQ6

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか	
CQ	6	
データベース	PubMed	
日付	2015/08/17	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset"[MH]	
#2	"disease activity"[tiab] OR disease progression[mh] OR severity of illness index[mh]	
#3	Blood	
#4	2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT]	
#5	Japanese[LA] OR English[la]	
#6	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5)	43

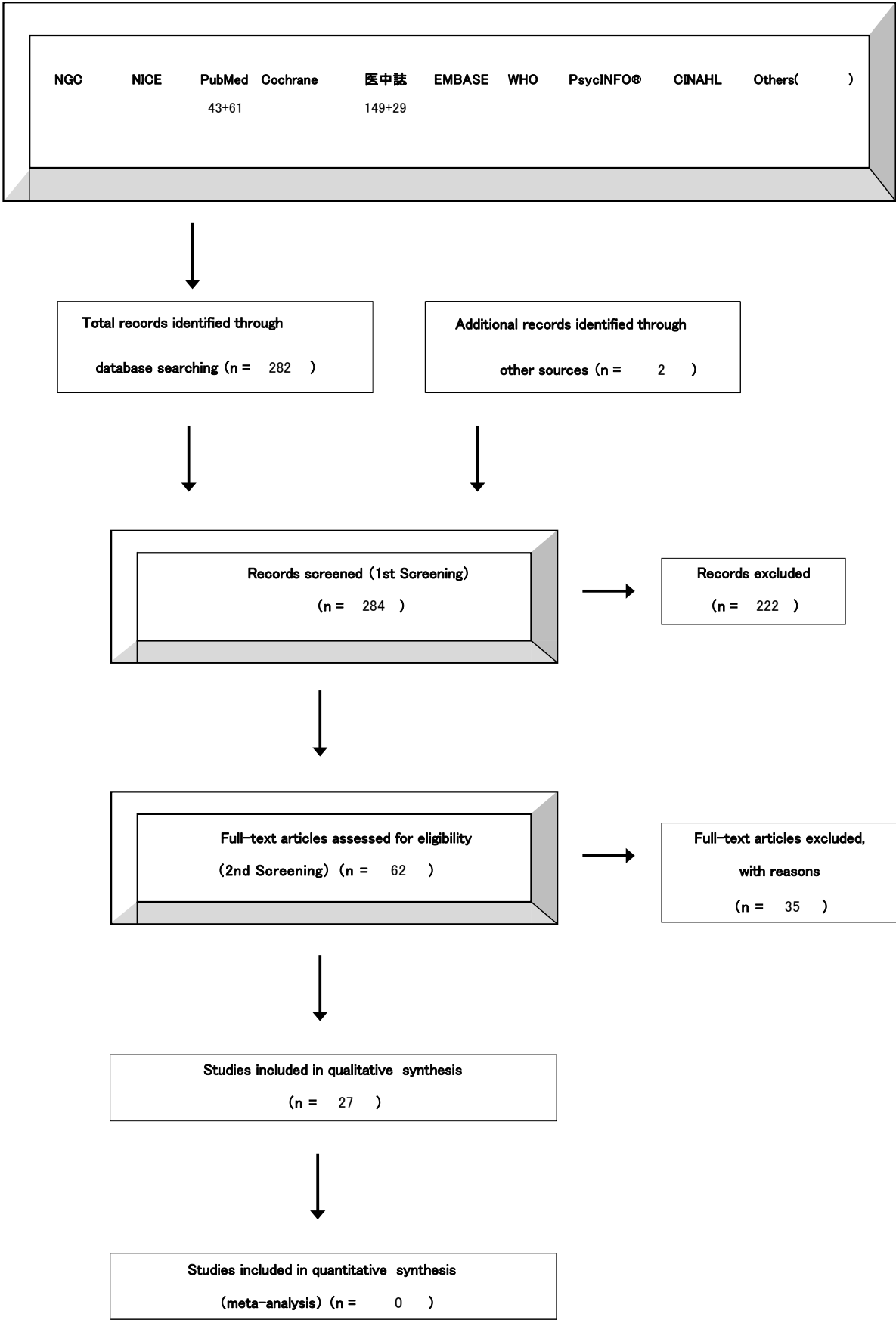
タイトル	ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか	
CQ	6	
データベース	PubMed	
日付	2016/07/13	
検索者	諏訪部直子	
#	検索式	文献数
#1	"still's"[TIAB] AND "disease"[TIAB] OR "still's disease"[TIAB] AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[TIAB]) OR "still's disease, adult-onset"[MH]	
#2	Search (disease activity) or (disease progression) or (severity) or (illness index)	
#3	1980/01/01[PDAT] : 1999/12/31[PDAT]	
#4	Japanese[LA] OR English[la]	
#5	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)	61

タイトル	ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか	
CQ	6	
データベース	医中誌	
日付	2015/08/17	

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

タイトル	ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか	
CQ	6	
データベース	医中誌	
日付	2016/07/24	
検索者	諏訪部直子	
#	検索式	文献数
#1	(Still 病-成人/TH) or (成人/TA and (ステイル/TA or スチル/TA or still/TA)	
#2	([血液学的検査]/TH) or (血液/TH or 血液/AL)	
#3	(DT=1990:2000 and PT=会議録除く	
#4	#1 AND #2 AND #3	29

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Priori R. J Rheumatol, 2014	症例集積, 横断的	39 ASD (23active and 16 inactive), ASD は山口の基準, 活動性はRau の基準	IL-18,ferritin	16 inactiveASD, 18 sepsis	ASD の活動性(重症度)評価		IL-18 level はRau's score, ferritin, ESRと有意の相関を示し, また活動期には sepsis より有意に高く, 活動性評価および sepsis との鑑別にも有用
Wakabayashi K. Clin Rheumatol, 2013	症例集積, 横断・縦断	7 ASD (全てactive), ASD は山口の基準, 活動性は治療前	β 2-MG	none (MAS 合併は3例)	ASD の活動性(重症度)評価	✓	活動期に高く, 治療後に低下, 特に MAS 合併で高値. 活動性の基準あいまいで例数も少ない.
Chen DY. Arthritis Res Ther, 2013	症例集積, 横断・縦断	28 active ASD, ASD は山口の基準, 活動性は Rau の基準	IL-1, β IL-6, IL-18, TNF- γ , IFN- α	28? inactive ASD, 12 HC	ASD の活動性(重症度)評価	✓	活動期に IL-1, β IL-6, IL-18,IFN- α は HC より高値であるが, これらと活動性との関連は見えない.
Iliou C. Clin Exp Rheumatol, 2013	症例集積, 横断的	44 ASD, ASDは山口の基準, 活動性は Rau の基準	WBC, CRP,ESR, ferritin	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	一施設での症例集積であるが, 活動性を含めて詳しいデータなし
Chen DY. BMC , 2012	症例集積, 横断的, 一部縦断	24 ASD, ASDは山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	CRP, ESR,ferritin, IL-1 , β IL-2R, IL-6, IL- 17A, TNF- α	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	一施設での症例集積であるが, 活動性を含めて詳しいデータなし
Park JH. J Rheumatol, 2012	症例集積, 横断的, 一部縦断	45 ASD (22active and 23 inactive), ASD は山口の基準, 活動性は大項目4つの2つ以上	CRP, ESR,ferritin, IL- 18, IL-18BP,NK細胞の割合と活性	23 inactiveASD, 32 HC	ASD の活動性(重症度)評価	✓	NK 細胞の割合および活性は活動期に低く, 非活動期にはほぼ改善するが, IL-18 およびIL-18BP は活動期高値のままで治療後も有意の変化はなし. 活動性の基準は曖昧.
Kim HA. J Rheumatol, 2012	症例集積, 横断的, 一部縦断	36 ASD (そのうち 16例は治療後inactive), ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, S100A8/A9, IL-18	16 inactiveASD, 40 RA,33 HC	ASD の活動性(重症度)評価		S100A8/A9 は活動性 score や CRP, ESR, ferritin と高い相関を示したが, IL-18 はこれらと比較的低い相関であった.
Kasama T. Clin Rheumatol, 2012	症例集積, 横断・縦断	19 ASD (各active およびinactive 時),ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP,ESR, ferritin, IL-18, chemokines	19 inactiveASD, 19 HC	ASD の活動性(重症度)評価		CX3CL1 は活動性 score やCRP, ESR, ferritin, IL-18 と有意な正の相関を示し, また MAS 合併例ではより高値を示した.
Colina M. Semin Arthritis Rheum , 2011	症例集積	76 ASD (診断時および6M 後), ASD は山口の基準	CRP, ESR,ferritin, 関節レントゲン変化	76 ASD (診断6M 後)	ASD の活動性(重症度)評価, ここではdisease course		ferritin の異常高値は DAS28 とともに慢性関節炎型進行の予測因子になりうる.
Priori R. Rheumatology(Oxford), 2011	retrospective, 症例集積	21 ASD, ASDは山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	IL-18, CRP, ESR, 好中球数, ferritin	? inactive ASD	ASD の活動性(重症度)評価	✓	IL-18 は活動性score , CRP, ESR, ferritin, 好中球数と有意な正の相関あり, また IL-18 は特に肝障害を呈する患者で有意に高い. 方法や結果の記載が少ない.
Chen DY. Rheumatology(Oxford), 2010	症例集積, 横断・縦断	24 ASD(active and inactive), ASD は山口の基準, 活動性は Pouchot の基準	ferritin,Th17cells 頻度, 血中 IL- 17, IL- 1, β IL-6, IL-18, IL- 21, IL-23	24 inactiveASD, 16SLE, 12 HC	ASD の活動性(重症度)評価		active ASD では, SLE 同様にTh17cells 頻度, 血中 IL-17, IL- 1, β IL-6, IL-18, IL-21, IL-23 が高く, 特に Th17cells 頻度と血清 IL-17 は活動性と有意な正の相関あり.

Rau M. J Rheumatol, 2010	症例集積, 横断	28 ASD (22active and 6 chronic), ASD は山 口の基準, 活動性は Rau の基準(本論文で 初出)	CRP,ferritin, IL-1, β IL-6, IL-8,IL-10, IL- 12, IL-18, IFN- γ , TNF- α ,S100A8/A9	22 chronicASD, 14 菌血症, 7 HC	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	active ASD では, 種々のcytokine level が高値になるが, 菌血 症との鑑別は困難で, 活 動 性 score のほう が有用.
Jung SY. J Rheumatol, 2010	症例集積, 横断 的, 一部縦断	25 ASD (21active and 4 inactive), ASD は山 口の基準, 活動性は Pouchot の基準	WBC, CRP, ESR, ferritin, AST, LDH, S100A8/A9	4 inactiveand 6 posttreatme nt ASD, 30 HC	ASD の活動性(重 症度)評価		active ASD では, S100A8/A9は ferritin, CRP, ESR, LDH, 活動 性 score やCRP, ESR, ferritin と高い相関を示 した.
Zou YQ. Clin Biochem, 2008	症例集積, 横断 的, 一部縦断	57 active ASD, ASD は山口の基 準, 活動性は Pouchot の基準	serum MIF	11 inactive (posttreatme nt) ASD, 20 infections, 20 neoplasms, 20 RA, 20 HC	ASD の活動性(重 症度)評価		血清 MIF はASD の活動 性($r=0.645$)やフェリチン 値($r=0.81$)と相関し, ま た特異度も高い.
Lequerre T. Ann Rheum, 2008	症例集積, 縦断	15 active ASD, ASD は山口の基 準, 活動性は rheumatologis ts の判断	WBC, CRP,ESR, ferritin	15 ASD(post- anakinra treatment, mean follow-up14.3 months)	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	anakinra 治療効果を s- JIA とAOSD で比較検討 した研究で, 治療前後の 詳細なデータな し.
Kotter I. Semin Arthritis Rheum, 2007	症例集積, 縦断	4 ASD 難治例	WBC,CRP,ESR, AST,ALT,LDH,f erritin, IL-1, β IL- 6,IL-18, TNF- α	4 ASD(post- anakinra treatment)	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	通常の治療に抵抗性 の ASD 4 例に anakinra を投与し, 臨床症状とと もに WBC, CRP, ESR, ferritin, 肝機能および IL-18 は著明に改善し た.
Chen DY. Clin Rheumatol, 2007	症例集積, 縦断	20 active ASD, ASD は山口の基 準, 活動性は Pouchot の基準	CRP, sFas, sFas-L, MMP3	20 inactive (posttreatme nt) ASD, 20 RA, 20 HC	ASD の活動性(重 症度)評価		sFas, sFas-L,MMP3 は 活動性 score と有意な 正の相関を示した ($r=0.467, 0.694, 0.798$).
Chen DY. Arthritis Rheum, 2005	症例集積, 縦断	50 active ASD, ASD は山口の基 準, 活動性は Pouchot の基準	ferritin, sICAM-1	50 inactive (posttreatme nt) ASD, 20 RA, 20 HC	ASD の活動性(重 症度)評価		sICAM-1 level は活動 性 score, ferritin, IL-18 と有意な相関を示し, ま た肝障害や DIC の predictor になり得る.
Kirino Y. Arthritis Res Ther, 2005	症例集積, 縦断	10 active ASD, ASD は Cush および山口の 基準, 活動性は関 節炎, 定型的皮疹, 39°C以上の発熱, 高フェリチン血症の 存在で判断	ferritin, HO- 1	5 inactive (posttreatme nt) ASD, 30 RA, 18 SLE,16 Behcet, 9PM/DM, 20Liver diseases, 10 Hematologic al diseases, 20 HC	ASD の活動性(重 症度)評価		sHO-1 は ASDと HPS で他の膠原病や HC よ り有意に高く, またフェ リチン値と有意の相関 ($r=0.649$)を示し, 治 療後症状の改善とと もに低下した.
Chen DY. J Rheumatol, 2004	症例集積, 縦断	50 active ASD, SD は山口の基準, 活 動性はPouchot の 基準	WBC, CRP,ESR, ferritin, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α	50 inactive (posttreatme nt) ASD, 20 RA, 20 HC	ASD の活動性(重 症度)評価		IL-6 と IL-18 は活動性 score と有 意 に 相 関 し ($r=0.715, 0.45$), IL-18 はフェリチンとも相関した ($r=0.373$). また 活動 期 ASD では IL-18 は RAや HC より有意に高 く鑑別に使える.
Choi DH. J Rheumatol, 2003	症例集積, 縦断	17 active ASD, ASD は山口の基 準, 活動性につい ては症状改善 (14 例), 炎症所見 改善(7 例)を inactive とした	CRP, ESR,ferritin, sIL- 2R, IL-6, IL- 8, IL-18, IFN- γ	14 & 7inactive (posttreatme nt) ASD, 15 HC	ASD の活動性(重 症度)評価		IL-18, IFN- γ ,IL-8 は activeASD で有意に高 かったが, active と inactive 間で有意差を認 めたのは sIL-2R のみで あった. ただ, IL-18 と sIL-2Rはフェリチン値と 有意な相関を認めた ($r=0.54,0.64$). データに はやや一貫性がない.

Fujii T. Rheumatology (Oxford), 2001	症例集積, 縦断	35 active ASD, ASD は山口の基準, 活動性については原疾患に基づく高熱ありを active とし, また活動性相関を見るのに CRP のみを用いた	CRP, sIL- 2R, IL- 4, IL-6, IL-8, IL- 18, IFN- γ , TNF- α	35 inactive (posttreatment) ASD, 10 HC	ASD の活動性(重症度)評価		sIL-2R, IL-4, IL-18 は慢性関節炎型 ASD においてのみ CRP と有意な正の相関を認めた.
Kawaguchi Y. Arthritis Rheum, 2001	症例集積	14 active (治療前) ASD, ASD は山口の基準, 重症度については PSL40mg 以下での反応例 (responder) と抵抗例 (non-responder) に分けた	IL-18	9 responder ASD と 5 non-responder ASD, 14 RA, 30 HC	ASD の活動性(重症度)評価		active ASD では RA や HC より有意に IL-18 が高値, またステロイド抵抗例でより高く重症度判定にも使える.
Kawashima M. Arthritis Rheum, 2001	症例集積	16 active ASD, ASD は Cush および山口の基準, 活動性については明確に記されていないがとくにフェリチン値か.	CRP, ESR, ferritin, IL- 18, IL-18BP	48 RA, 33 SLE, 28 SjS, 21 PM/DM, 19 SSc, 14 bacterial infection, 22 malignancies, 53 HC	ASD の活動性(重症度)評価		active ASD の IL-18 は他の膠原病や bacterial infection, malignancy 患者より有意に高く, 診断特異性に優れる. またフェリチンと有意に高い相関があるが ($r=0.914$), CRP や ESR とは相関無し(これらはすべて active 時での相関のみ).
阿座上聖史. 日内 会誌, 2007	case report	3 ASD	CRP, ferritin, IL- 18		ASD の活動性(重症度)評価	✓	3 例とも IL-18 が高く, とくにステロイド反応性不良の 1 例で高値であった.
Matui K. Rheumatology(Oxford), 1999	症例集積	5 ASD	M-CSF	9 RA, 10 HC	ASD の活動性(重症度)評価	✓	M-CSF は active ASD で健常人や RA 患者より高いが, 経過中の記載はなく活動性評価の有用性については不明.
Watson JP. Postgrad Med J, 1998	症例報告	1 ASD		none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	治療後に検査値は正常に戻ったとあるが, 具体的な記載なし.
Fautrel B. J Rheumatol, 1999	症例集積	26 ASD	WBC, 好中球数, ESR	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	MTX 開始前と last followup 時を比較して MTX の効果を見たものの, WBC, 好中球数, ESR は前後で有意差あり(平均 followup 期間 48.9M), しかしフェリチン値の経過記載はない.
Sobieska M. Clin Rheumatol, 1998	症例集積	10 sJIA, 27 ASD (どちらも ARA criteria による?), 活動性判断は 40°C 以上の発熱, ESR, CRP による.	CRP, α -acid glycoprotein, α -antichymotrypsin	10 sJIA ASD のうち 21 は active, 15 は remission	ASD の活動性(重症度)評価		CRP, フェリチン, α -antichymotrypsin は ASD の活動期に上昇, 寛解期には有意に低下.
Schiller D. Clin Infect Dis, 1998	症例集積	4 ASD	WBC, ferritin	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	診断としての記述のみ.
Hoshino T. J Rheumatol, 1998	症例集積	全身症状: 12 active, 5 inactive 関節炎: 6 active, 10 inactive	IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF	5 or 10 inactive, 11 HC	ASD の活動性(重症度)評価		IL-6 は全身症状, 関節炎共に活動性のマーカーになり得る.
Kumakura S. J Rheumatol, 1997	症例報告	3 ASD		none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	MAS 合併 3 例の報告のみ(経時的変化の記載なし)
Akritidis N. Br J Rheumatol, 1997	症例集積	9 ASD	ferritin	15 infectious pts, 15 cancer pts	ASD の活動性(重症度)評価	✓	フェリチンは 9 例中 8 例において寛解とともに正常化(詳細な記載なし)

Fujii T. Ann Rheum Dis, 1997	症例集積	13 ASD	ESR, WBC, CRP, ferritin	8 inactive ASD (MTX 治療前)	ASD の活動性(重症度)評価		臨床活動性とともに ESR, WBC, CRP, フェリチンは有意に低下.
Scheinberg MA. Clin Exp Rheumatol, 1996	症例集積	12 active ASD, 10 inactive ASD (熱, 皮疹, 関節炎がないことと定義)	CRP, SAA, IL-6	10 inactive ASD	ASD の活動性(重症度)評価	✓	寛解時には CRP, IL-6, SAA は低下(統計的にはみていない).
Naranjo-Hernandez A. Am J Med, 1996					ASD の活動性(重症度)評価	✓	
Akritidis N. J Rheumatol, 1996					ASD の活動性(重症度)評価	✓	
Hoshino T. J Rheumatol, 1996	症例集積(継続的にも)	12 ASD (6 active, 6 inactive)	TCR $\gamma\delta$ cells (number, %), CRP, ferritin	6 inactive ASD, 8 inactive RA, 20 HC	ASD の活動性(重症度)評価		CRP は活動性に比例して動く, フェリチンは少し遅れて動く.
Koeller M. Br J Rheumatol, 1995	症例報告	1 ASD	種々の T cell marker(リンパ節の免疫染色および末梢血 flow cytometry)	none	ASD の活動性(重症度)評価	✓	活動期には活性化 T cell marker 陽性が増える(リンパ節, 骨髄, 末梢血).
Yokoi K. Ann Rheum, 1995	症例報告	1 ASD	血清 IgE, リンパ球培養液中の IL-4	1 例のみだが, active 時と 1st & 2nd remission 時を比較	ASD の活動性(重症度)評価	✓	1 例のみだが, 活動期に血清 IgE 上昇, リンパ球培養上清中の IL-4 上昇(寛解時には両方とも低下).
Montecucco C. Lancet, 1995	症例集積	4 active ASD (ESR 高値, 詳細は記載なし), 7 RA			ASD の活動性(重症度)評価	✓	ASD の貧血に iron iv が有効, 骨髄中の non-erythroblastic iron store (Pearl's body) は増加
van Reeth C. J Rheumatol, 1994	症例集積 (2 例は継続的)	20 active ASD (spiking fever, arthritis, rash), ASD の診断は Reginato's criteria	ferritin, % glycosylation, 血清鉄	14 inactive ASD, 60 HC, 27 他の全身性疾患(ほとんど膠原病)	ASD の活動性(重症度)評価		血清鉄は active 時に変化しないが, 血清フェリチンは inactive ASD・HC・他の膠原病より有意に高い. しかし糖化フェリチン割合は 3.7%と低いまま(HC では 65%, 他の膠原病では 30.2%)
Koga T. Intern Med, 1992	症例報告	1 ASD	ferritin, 好中球数	none	ASD の活動性(重症度)評価		PSL 30 mg 投与にて発熱, 関節痛改善とともに血清フェリチン, 好中球数は正常化した.
Coffernils M. J Rheumatol, 1992	症例集積	3 ASD (10 ASD 患者中, フェリチン 3500 以上の患者)		40 人の他の炎症性疾患 (GCA, 心内膜炎, abscess, 種々の癌, 溶血性貧血) ではフェリチンはすべて 3300 ng/mL 以下	ASD の活動性(重症度)評価		AO SD 10 例中, フェリチン 3500 以上は 3 例 (ferritin 3600 の 1 例以外では骨髄中の mature histiocytes 増加, 65000 と 250000 の 2 例では明らかな HPS 合併), 他の炎症性疾患ではこのような著明な上昇無し.
Schwarz-Eywill M. Ann Rheum Dis, 1992	2 例報告	2 ASD	ferritin, ESR, CRP, sIL-2R (sCD25)	52w 継続的変化	ASD の活動性(重症度)評価		フェリチン 3000 以上は(発熱があっても感染症が除外できれば)診断のマーカーになり得るし, 治療上のマーカーにもなる.

Aydintug AO. J Rheumatol, 1992	症例集積	6 ASD (Reginato's criteria)	WBC, 好 中球数, ESR	MTX 治療前後の比 較	ASD の活動性(重 症度)評価		治療抵抗例に対する MTX の有効性をみたも ので, WBC, 好中球数, ESR はいずれも MTX 開始3M 後には有意に 改善, しかし6M, 9M, 12M 後には有意でな い(臨床像は改善).
Motoo Y. Jpn J Med, 1991	症例報告	1 ASD	WBC, ESR, CRP, ferritin, GOT, GPT, LDH	none	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	1 例報告のみで, ステ ロイド治療により WBC,ESR,CRP(定性), フェリチン, GOT, GPT, LDH は改善する が有意差はみしてい ない.
Olive A. Br J Rheumatol, 1991	letter での簡 単 な 1 例報告の み	1 AOSD	ferritin	none	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	
Gonzalez- Hernandez T. J Rheumatol,198 9	letter(症例集積 と意見)	4 ASD	ferritin	頻 回 の 輸 血, 悪性腫瘍, 慢性 肝炎, ヘモクロマ トーシス, 脾炎, 敗血症	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	血清フェリチン4000 以上 を示した 37 例の報告(活 動性評価ではなく診断に 有用?)
Ota T. Lancet, 1987	letter	5 active ASD		7 RA およびその 他の膠原病	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	5 ASD 活動期の平均 フェリチン値は 21565, RA では 181 (82-181), その他の 膠原病ではほぼ正 常. フェリチン高値は 診断に有用(活動性 評価の論文ではない).
Wouters JM. Ann Rheum Dis, 1985	1 例報告	1 ASD		none	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	骨破壊, 骨吸収が著明 な特異ASD の 1 例
Scopelitis E. JAMA, 1984	2 例報告	1 sJIA, 1 ASD		none	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	珍しいWBC 低下, Plt 低下の2 例報告(骨髄 検査にて MAS はな かった)
Esdale JM. Am J Med, 1980	症例集積	6 ASD (Reginato's criteria)		none	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	診断時の所見のみで, 検査所見の経過の記 載なし.
野口善令. EBMジャー ナル, 2000	症例報告, 総説 (文献考察)	1 ASD		none	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	
織田裕之. リママチ 科, 2000	症例報告	1 ASD		none	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	
八谷直樹. 九州リウ マチ, 2000	症例報告	1 ASD		none	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	
大西勝憲. 札幌社 会保険総合病院, 1999	症例集積	7 ASD(診断の定義 は不明 瞭)	種々の凝固線溶 系マーカー	active とinactive を 比較, また 13SLE, 19RA, その他膠 原 病 10 例でも検討. しかし活動性の定 義は不明瞭.	ASD の活動性(重 症度)評価	✓	fragment 1+2, D- dimer はASD の非活 動期には活動期より 有意に低下

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

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Colafrancesco S. Immunol Res 60:177-183, 2014	sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118-1123, 2014	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis.
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-1406, 2012	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-860, 2012	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279-285, 2011	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Chen DY. Rheumatology (Oxford) 49:2305-2312, 2010	Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease.
	Jung SY. J Rheumatol 37:1029-1034, 2010	Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
	Zou YQ. Clin Biochem 41:519-524, 2008	The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
	Chen DY. Clin Rheumatol 26:393-400, 2007	Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients with active untreated adult onset Still's disease.
	Chen DY. Arthritis Rheum 53:320-327, 2005	Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease.
	Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616-624, 2005	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
	Chen DY. J Rheumatol 31:2189-2198, 2004	Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease.
	Choi JH. J Rheumatol 30:2422-2427, 2003	Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease.

	Fujii T. Rheumatology (Oxford) 40:1398-1404, 2001	Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease.
	Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716-1717, 2001	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
	Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550-560, 2001	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
	Sobieska M. Clin Rheumatol 17:258-260, 1998	Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute- phase proteins.
	Hoshino T. J Rheumatol 25:396-398, 1998	Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease.
	Fujii T. Ann Rheum Dis 56:144-148, 1997	Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease-- retrospective study of 13 Japanese cases.
	Hoshino T. J Rheumatol 23:124-129, 1996	TCR gamma delta + T cells in peripheral blood of patients with adult Still's disease.
	Van Reeth C. J Rheumatol 21:890-895, 1994	Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease.
	Koga T. Intern Med 31:1356-1358, 1992	A 72-year-old female with adult Still's disease.
	Coffernils M. J Rheumatol 19:1425-1427, 1992	Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome.
	Schwarz-Eywill M. Ann Rheum Dis 51:683-685, 1992	Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity.
	Aydtug AO. J Rheumatol 19:431-435, 1992	Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
	厚川和裕. 日内会誌 83:2151-2153, 1994	重症肝障害・播種性血管内血液凝固(DIC)を合併した成人発症 Still 病の 1 症例
不採用論文	Ota T. Jpn J Rheumatol 2:119-125, 1990	Serum ferritin as a useful test for diagnosis of adult Still's disease. Jpn J Rheumatol
	Wakabayashi K. Clin Rheumatol 32:999-1005, 2013	Serum beta2-microglobulin level is a useful indicator of disease activity and hemophagocytic syndrome complication in systemic lupus erythematosus and adult-onset Still's disease.
	Chen DY. Arthritis Res Ther 15:R39, 2013	Involvement of TLR7 MyD88-dependent signaling pathway in the pathogenesis of adult-onset Still's disease.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Chen DY. BMC Med 10:84, 2012	Germinal center kinase-like kinase (GLK/MAP4K3) expression is increased in adult-onset Still's disease and may act as an activity marker.
	Park JH. J Rheumatol 39:2000-2007, 2012	Natural killer cell cytolytic function in Korean patients with adult-onset Still's disease.
	Priori R. Rheumatology (Oxford) 50:776-780, 2011	Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis.
	Rau M. J Rheumatol 37:2369-2376, 2010	Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis.

Lequerre T. Ann Rheum Dis 67:302-308, 2008	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.
Kotter I. Semin Arthritis Rheum 37:189-197, 2007	Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature.
Matsui K. Rheumatology (Oxford) 38:477-478, 1999	High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease.
Watson JP. Postgrad Med J 74:619-620, 1998	Massively elevated serum ferritin in an ill man with abnormal liver function tests.
Fautrel B. J Rheumatol 26:373-378, 1999	Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
Schiller D. Clin Infect Dis 26:534-535, 1998	Hyperferritinemia as a marker of Still's disease.
Kumakura S. J Rheumatol 24:1645-648, 1997	Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis.
Akritis N. Br J Rheumatol 36:608-609, 1997	Very high serum ferritin levels in adult-onset Still's disease.
Scheinberg MA. Clin Exp Rheumatol 14:653-655, 1996	Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease.
Naranjo-Hernandez A. Am J Med 101:121, 1996	Elevated serum ferritin levels: associated diseases and clinical significance.
Akritis N. J Rheumatol 23:201-202, 1996	Adult onset Still's disease. 16 cases.
Koeller M. Br J Rheumatol 34:984-988, 1995	Destructive lymphadenopathy and T-lymphocyte activation in adult-onset Still's disease.
Yokoi K. Ann Rheum Dis 54:752-753, 1995	Increased serum IgE level and interleukin-4 release from cultured lymphocytes from a patient with adult onset Still's disease.
Montecucco C. Lancet 345:58-59, 1995	Iron status in Still's disease.
Motoo Y. Jpn J Med 30:247-250, 1991	Adult-onset Still's disease: hepatic involvement and various serum markers relating to the disease activity.
Olive A. Br J Rheumatol 30:158, 1991	Ferritin and adult Still's disease.
Gonzalez-Hernandez T. J Rheumatol 16:412-413, 1989	Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease.
Ota T. Lancet 1:562-563, 1987	Increased serum ferritin levels in adult Still's disease.
Wouters JM. Ann Rheum Dis 44:345-348, 1985	Adult-onset Still's disease complicated by hypercalcaemia: possible relationship with rapidly destructive polyarthritis.
Scopelitis E. JAMA 252:2450-2452, 1984	Leukopenia in Still's disease.
Esdaile JM. Am J Med 68:825-830, 1980	Adult Still's disease.
阿座上聖史. 日内会誌 87:407-409, 2008	成人 Still 病の 3 例
野口 善令. EBM ジャーナル2:122-2130, 2000	EBM ラウンド ベッドサイドでエビデンスを活用する
織田 裕之. リウマチ科24:582-87, 2000	間質性肺炎回復期にサイトメガロウイルス感染症と血球貪食症状群 を合併した高齢発症成人 Still 病の 1 例
八谷 直樹. 九州リウマチ19:93-96, 2000	ステロイド不応で重篤な肝障害を呈した成人 Still 病の一例

	大西 勝憲. 札幌社会保険総合病院 医誌 7:12-15, 1999	膠原病における凝固,線溶異常の検討
	小國 孝. 内科 82:580-582, 1998	二重濾過血漿分離交換法とステロイドパルス療法の併用が著効した 成人発症 Still 病の 1 例
	嶋田 高広. 臨床リウマチ7:32-38, 1995	成人 Still 病 10 例の解析
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	CQ6 ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか
対象	ASD
介入	CRP 白血球数 好中球数 フェリチン IL-18 プロカルシトニン トランスアミンナー
対照	なし

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

**** 上昇要因**

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

カムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ASDの活動性に相關																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケ ア の 差	不適 切なア ウトカ ム測 定	不完 全なフ ォロー アップ	不 十 分 交 絡 調 整	そ の 他 の バイ アス	ま と め	量 反 応 係	効 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	
Colafrances co.S. 2014	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	13	100	21	21	100	NA	NA	NA
Priori R, 2014	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	16	100	23	23	100	NA	NA	NA
Kim HA, 2012	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	+1	+1	0	0	0	0	0	0	16	16	100	36	36	100	NA	NA	NA
Kasama T, 2012	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	19	100	19	19	100	NA	NA	NA
Colina M, 2011	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	76	100	76	76	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	24	100	24	24	100	NA	NA	NA
Jung SY, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	100	21	21	100	NA	NA	NA
Zou YQ, 2008	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	+1	+1	0	0	0	0	0	0	11	11	100	57	57	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2007	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	100	20	20	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	50	100	50	50	100	NA	NA	NA
Kirino Y, 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	100	5	5	100	NA	NA	NA
Chen DY, 2004	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	50	100	50	50	100	NA	NA	NA
Choi DH, 2003	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	17	100	7	7	100	NA	NA	NA
Fujii T, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	35	100	35	35	100	NA	NA	NA
Kawaguchi Y, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	14	100	14	14	100	NA	NA	NA

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

* 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “とても弱い(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

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	対照群子	(%)	介入群母	介入群子	(%)	効果指標(種類)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
ASDの活動性(重症度)評価	症例集積・症例報告/27	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても弱い(D)	8	ASDの活動性評価に関しては、発熱や関節炎などの臨床像の改善で判断、あるいはPouchotやRauのactivity scoreとの関連性で判断するなど、報告によりその評価法に違いがあって、有用な検査所見としてのエビデンスは弱い。多くの症例蓄積報告より、臨床症状の改善とともにCRP、ESR、フェリチン、WBC、好中球数、肝機能は正常化するとされ、また特殊な検査としてサイトカイン関連マーカーや新たな炎症マーカーとの関連が報告されている。特にIL-1は活動性と相関するとともに、高値例では治療抵抗(重症)になりやすいとされる。

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

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

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Colafrancesco S. Immunol Res 60:177-183, 2014 [1]	sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118-1123, 2014 [2]	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis.
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-1406, 2012 [3]	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-860, 2012 [4]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279-285, 2011 [5]	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Chen DY. Rheumatology (Oxford) 49:2305-2312, 2010 [6]	Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease.
	Jung SY. J Rheumatol 37:1029-1034, 2010 [7]	Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
	Zou YQ. Clin Biochem 41:519-524, 2008 [8]	The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
	Chen DY. Clin Rheumatol 26:393-400, 2007 [9]	Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients with active untreated adult onset Still's disease.

Chen DY. Arthritis Rheum 53:320-327, 2005 [10]	Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease.
Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616-624, 2005 [11]	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
Chen DY. J Rheumatol 31:2189-2198, 2004 [12]	Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease.
Choi JH. J Rheumatol 30:2422-2427, 2003 [13]	Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease.
Fujii T. Rheumatology (Oxford) 40:1398-1404, 2001[14]	Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease.
Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716-1717, 2001 [15]	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550-560, 2001 [16]	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
Sobieska M. Clin Rheumatol 17:258-260, 1998 [17]	Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins.
Hoshino T. J Rheumatol 25:396-398, 1998 [18]	Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease.
Fujii T. Ann Rheum Dis 56:144-148, 1997 [19]	Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases.
Hoshino T. J Rheumatol 23:124-129, 1996 [20]	TCR gamma delta + T cells in peripheral blood of patients with adult Still's disease.
Van Reeth C. J Rheumatol 21:890-895, 1994 [21]	Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease.
Koga T. Intern Med 31:1356-1358, 1992 [22]	A 72-year-old female with adult Still's disease.
Coffernils M. J Rheumatol 19:1425-1427, 1992 [23]	Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome.
Schwarz-Eywill M. Ann Rheum Dis 51:683-685, 1992[24]	Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity.
Aydintug AO. J Rheumatol 19:431-435, 1992 [25]	Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
厚川 和裕. 日内会誌 83:2151-2153, 1994 [26]	重症肝障害・播種性血管内血液凝固(DIC)を合併した成人発症 Still 病の 1 症例
Ota T. Jpn J Rheumatol 2:119-125, 1990[27]	Serum ferritin as a useful test for diagnosis of adult Still's disease. Jpn J Rheumatol

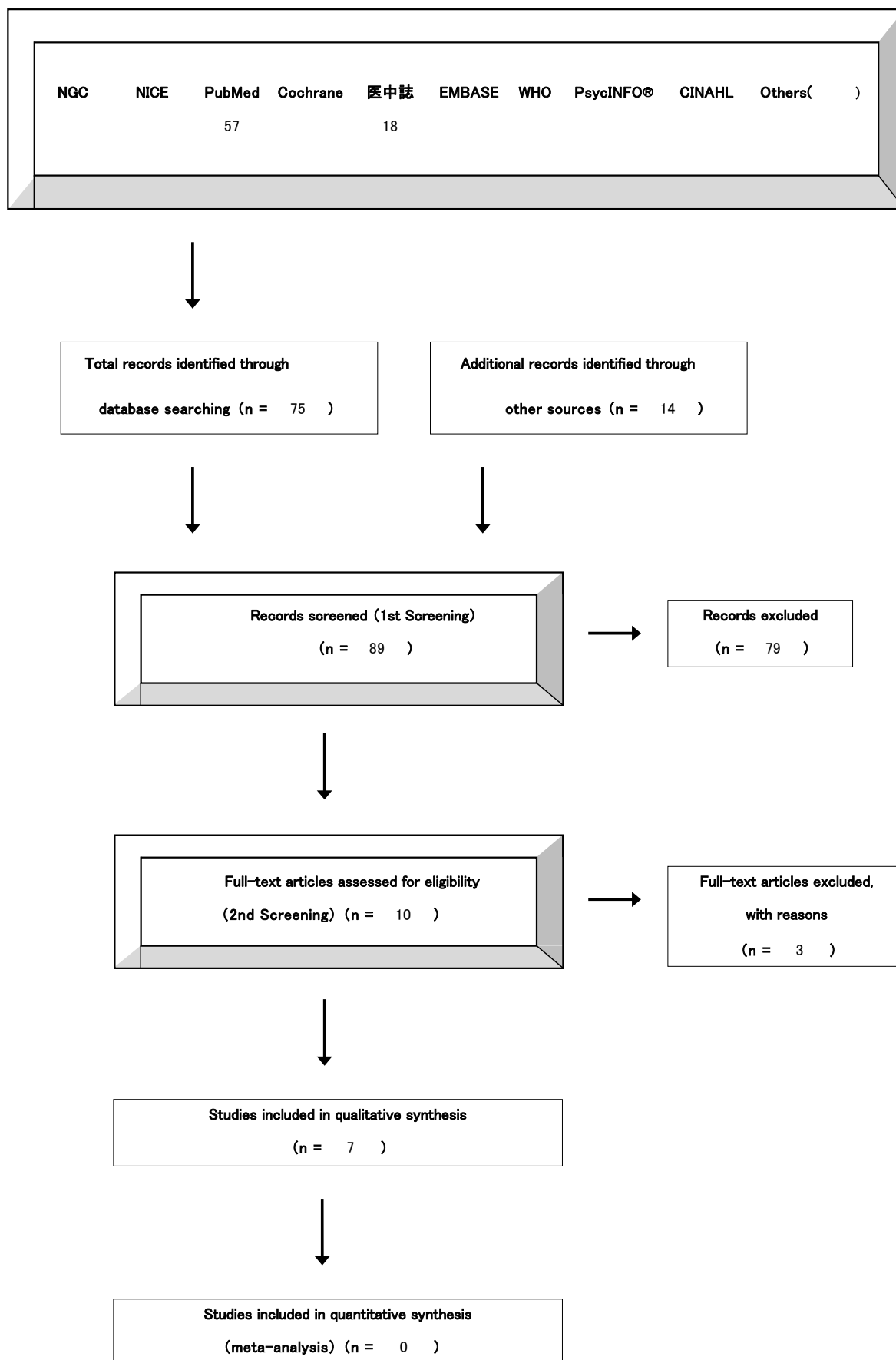
ASD CQ7

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か	
CQ	7	
データベース	PubMed	
日付	2015/08/03	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset"[MH] OR AOSD OR adult onset stills	
#2	"lymph node" OR "lymph nodes"[MH] OR "Lymphatic Diseases"[Mesh] OR lymphadenopathy	
#3	"diagnosis, differential"[mh] OR diagnosis	
#4	biopsy OR pathology	
#5	"2000/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]	
#6	English[lang] OR Japanese[lang]	
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	57

タイトル	ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か	
CQ	7	
データベース	医中誌	
日付	2015/08/03	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	(Still 病-成人/TH or 成人スチル病/AL)	
#2	(リンパ節/TH or リンパ節/AL) or (リンパ系疾患/TH)	
#3	[生検]/TH	
#4	DT=2000:2015 and PT=会議録除く	
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	18

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Kim HA. Medicine (Baltimore), 2015	retrospective	8 ASD	リンパ節生検病 理組織所見	none	ASD の診断他疾患の除外		pathologic findings in the lymph nodes included paracortical hyperplasia with vascular and immunoblastic proliferation
Bae CB. Medicine(Baltimore), 2015	retrospective	5 ASD with Reactive Hemophagocytic Syndrome	リンパ節生検病 理組織所見	none	ASD の診断他疾患の除外	✓	リンパ節生検が診断に寄与したか評価不明
Kong XD. Clin Rheumatol, 2010	retrospective	ASD	リンパ節生検病 理組織所見	none	ASD の診断他疾患の除外	✓	リンパ節生検についての記載なし
Kato T. Mod Rheumatol, 2009	case report	ASD	リンパ節生検病 理組織所見	none	ASD の診断他疾患の除外	✓	リンパ節生検についての記載なし
De Clerck KF. Acta Clin Belg, 2008	case report	バルトネラ症	リンパ節生検病 理組織所見	none	他疾患の除外		リンパ節は reactivehyperplasia, リンパ節 PCR にて猫引っかき病と診断
Lee SW. Clin Exp Rheumatol, 2007	case report	ASD with Dermatopathic lymphadenopathy	リンパ節生検病 理組織所見	none	ASD の診断他疾患の除外		リンパ節生検から Dermatopathic lymphadenopathy と診断
Ambrocio DU. Hawaii Med, 2006	case report	ASD with Kikuchi Disease	リンパ節生検病 理組織所見	none	ASD の診断他疾患の除外		Kikuchi's disease は特徴的なリンパ節病理所見を持つが, これまでに数例の ASD との合併例が報告されている
Jeon YK. J Clin Pathol, 2004	retrospective	12 ASD	リンパ節生検病 理組織所見	none	ASD の診断他疾患の除外		ASD のリンパ節病理は reactive なものであるが, 4 つの pattern に分類できる.
Soy M. Clin Rheumatol, 2004	case report	ASD	リンパ節生検病 理組織所見	none	他疾患の除外		リンパ節病理は T リンパ腫に類似しているが, 分子的な monoclonality なく, ステロイド投与で改善する
Kojima M. Int J Surg Pathol, 2002	retrospective	3 ASD	リンパ節生検病 理組織所見	none	他疾患の除外		リンパ節病理は T リンパ腫に類似しているが, 分子的 monoclonality なし

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Kim HA. Medicine (Baltimore) 94:e787, 2015	The pathologic findings of skin, lymph node, liver, and bone marrow in patients with adult-onset still disease: a comprehensive analysis of 40 cases.
	Jeon YK. J Clin Pathol 57:1052-1056, 2004	Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy.
	Kojima M. Int J Surg Pathol 10:197-202, 2002	Lymph node lesion in adult-onset Still's disease resembling peripheral T-cell lymphoma: a report of three cases.
	De Clerck KF. Acta Clin Belg 63: 190-192, 2008	Bartonella endocarditis mimicking adult Still's disease.
	Lee SW. Clin Exp Rheumatol 25:312-314, 2007	Dermatopathic lymphadenopathy in a patient with adult onset Still's disease.
	Ambrocio DU. Hawaii Med J 65:315-317, 2006	57-year-old Asian-American man with Kikuchi's disease
	Soy M. Clin Rheumatol 23:81-82, 2004	Lymphadenopathy in adult-onset Still's disease mimicking peripheral T-cell lymphoma.
不採用論文	Bae CB. Medicine (Baltimore) 94:e451, 2015	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-1019, 2010	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases.
	Kato T. Mod Rheumatol 19:675-680, 2009	A case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type mimicking typical manifestations of adult-onset Still's disease (AOSD) with hemophagocytic syndrome: diagnostic consideration between malignant lymphoma without lymphadenopathy and AOSD.
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ7 ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か
対象	ASD
介入	リンパ節生検 病理組織所見
対照	なし

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

カムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ASDの診断																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケ ア の 差	不 適 切 な ア ウ ト カ ム 測 定	不 完 全 な フ ォ ロ ー ア ッ プ	十 分 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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間	
Kim HA, 2015	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				8	8	100	NA	NA	NA
De Clerck KF, 2008	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0	NA	NA	NA	NA
Lee SW, 2007	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				1	1	NA	NA	NA	NA
Ambrocio DU, 2006	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				1	1	NA	NA	NA	NA
Jeon YK, 2004	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				12	12	NA	NA	NA	NA
Soy M, 2004	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0	NA	NA	NA	NA
Kojima M, 2002	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ7 ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か
対象	ASD
介入	リンパ節生検 病理組織所見
対照	なし

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

**** 上昇要因**

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

カムごとに別紙にまとめる

アウトカム		他疾患の除外																									
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 分 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 子	(%)	介 入 群 分 母	介 入 群 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間	
Kim HA, 2015	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				8	8	100	NA	NA	NA
De Clerck KE, 2008	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				1	1	NA	NA	NA	NA
Lee SW, 2007	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				1	1	NA	NA	NA	NA
Ambrocio DU, 2006	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				1	1	NA	NA	NA	NA
Jeon YK, 2004	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				12	12	NA	NA	NA	NA
Soy M, 2004	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				1	1	NA	NA	NA	NA
Kojima M, 2002	その他	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				3	3	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ7 ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か
対象	ASD
介入	リンパ節生検
対照	なし

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “とても弱い(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)*	対照母	対照分子	(%)	介入母	介入分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント	
ASDの診断	症例集積2/例報告2	-2	-2	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	22	100	NA	NA	NA	とても弱い(D)	5	ASDのリンパ節病理所見は一般的には種々の程度の反応性リンパ節炎であり、特異性は乏しい	
他疾患の除外	症例集積3/例報告4	-2	-2	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	27	100	NA	NA	NA	とても弱い(D)	8	悪性リンパ腫の除外のためには、リンパ節生検が必要な場合がある	

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

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

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

【4-4 引用文献リスト】

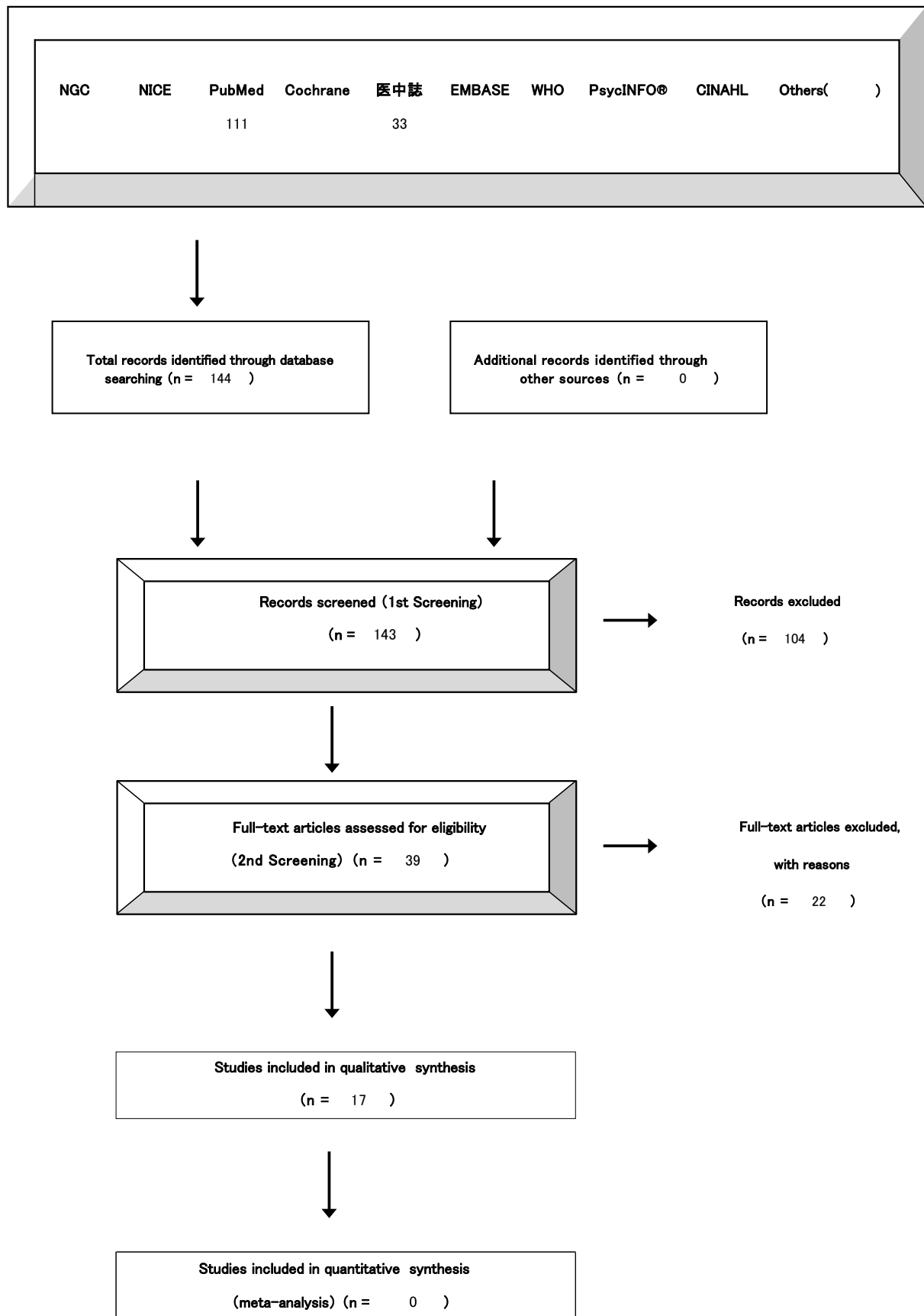
採用論文	Kim HA. Medicine (Baltimore) 94:e787, 2015 [1]	The pathologic findings of skin, lymph node, liver, and bone marrow in patients with adult-onset still disease: a comprehensive analysis of 40 cases.
	Jeon YK. J Clin Pathol 57:1052-1056, 2004 [2]	Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy.
	Kojima M. Int J Surg Pathol 10:197-202, 2002 [3]	Lymph node lesion in adult-onset Still's disease resembling peripheral T-cell lymphoma: a report of three cases.
	De Clerck KF. Acta Clin Belg 63: 190-192, 2008 [4]	Bartonella endocarditis mimicking adult Still's disease.
	Lee SW. Clin Exp Rheumatol 25:312-314, 2007 [5]	Dermatopathic lymphadenopathy in a patient with adult onset Still's disease.
	Ambrocio DU. Hawaii Med J 65:315-317, 2006 [6]	57-year-old Asian-American man with Kikuchi's disease
	Soy M. Clin Rheumatol 23:81-82, 2004 [7]	Lymphadenopathy in adult-onset Still's disease mimicking peripheral T-cell lymphoma.

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか	
CQ	8	
データベース	PubMed	
日付	2015/08/17	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	"Arthritis, Juvenile"[MH]	
#2	hematologic tests[mh]	
#3	Japanese[LA] OR English[la]	
#4	2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT]	
#5	#1AND #2 AND #3 AND #4	111

タイトル	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか	
CQ	8	
データベース	医中誌	
日付	2015/08/17	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	[関節炎-若年性]/TH	
#2	[血液学的検査]/TH	
#3	DT=2000:2015 and PT=会議録除く	
#4	#1 AND #2 AND #3	33

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Bobek D. Pediatr Rheumatol Online J, 2104	retrospective	27sJIA		28healthy control, 19SLE, 35pJAI, 34oligoJIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		ESR, CRP, Plt, RBC, WBC, g globulin, a2-globulin, HMGB1 いずれも nonspecific であるが, sJIA においては HC と比べ異常値となる。平均値以外のデータは示されておらず感度特異度の計算は不可能。 pJIA, oligoJIA, SLE でも異常値となる。HMGB1 上昇は肝脾腫の検出において CRP より ROC カーブにおいて優れる。
Vastert S.J. Net Rev Rheumatol, 2014	review				ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇	✓	news and views であり, sJIA および MAS のマーカーとして sCD25, sCD163, FSTL-1, S1008A 等に言及。ここから文献を引くか
Davi S. Arthritis Rheum, 2014, A and R, 25044674	retrospective	362sJIAwith MAS, 404 sJIA w/o MAS		345systemic infection	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		sJIA with MAS では白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, ヘモグロビン減少, TG 高値, fibrinogen 低値, フェリチン高値, AST 高値ALT 高値, LDH 高値, 低アルブミン, 低ナトリウムあり。sJIA 群(MAS 有無双方合算)においては systemicinfection と比較して, フェリチン 500ng/mL 以上での感度 (413/578=71.5%), 特異度 (202/209=96.7%)。sJIA 群(MAS 有無双方合算)においては systemic infection と比較して, AST 59U/mL 以上での感度 (273/694=39.3%), 特異度 (275/324=84.9%)。
Gorelik M. J Rheumatol, 2013	retrospective	28sJIA		30 healthy control	ASD 診断感度上昇, ASD 診断特異度上昇		FSTL-1 は sJIA で上昇し, 疾患活動性と関連した。フェリチン, sCD25a も同様。フェリチン/ESR は MAS 発症に特異的。scatter plot からの推測では, 未治療 sJIA では正常コントロールと比較して, FSTL-1 220ng/mL 以上での診断感度は6/14=43%, 特異度は 30/30=100%。
Moncrieffe H. Rheumatology(Oxford), 2013	retrospective					✓	sJIA ではなく, articular JIA が対象
Ling XB. BMC Med, 2012	retrospective					✓	遺伝子発現が対象であるが, 遺伝子クラスターの記述が中心であり, 感度特異度上昇と関連する項目の特定はできていない
Omoyinmi E. Rheumatology (Oxford), 2012	retrospective	19sJIA(10 inflame, 9 in quiescent)	flowcyto metry of paripheral blood	10 age matched healthy control	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇	✓	Increased frequency of circulating IL-17-producing CD4+ and CD3+CD4-Tcells in sJIA いずれも診断には使えないか, ただし疾患活動性と相関
Viswanath V. J Rheumatol, 2011	retrospective					✓	enthesitis-related arthritis category of JIA のみで sJIA ではない

Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect, 2010	retrospective	16sJIA		none	ASD 診断感度上昇		WBC 増多, 血小板増多, 血沈亢進, CRP 高値, AST/ALT 高値, フェリチン高値, RF 陰性が記載されている. コントロールがないため感度のみとなるが, sJIA において WBC>10000 は 11/16=69%, CRP>1mg/dL は 14/15=93%, ESR>20mm/h は 14/15=93%, フェリチン>2000ng/mL は 4/7=57%, RF 陰性は 15/16=94%, C3>100mg/dL は 11/12=92%.
Adib N. Rheumatology (Oxford), 2008	prospective cohort	27sJIA		関節炎コホート total 362 (oligoarthritides 233, polyarthritis Rfneg 68, polyarthritis RF pos 12, enthesitis 32, PsA35, undifferentiated 20)	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		ESR と CRP は sJIA で他より高い. 感度特異度を求めるために用いられるデータがあるのは血沈だけである. ESR>10mm の sJIA における感度は 27/27=100%. 特異度は他疾患を総合して 137/362=37.8%.
Jelusić M. Clin Rheumatol, 2007	retrospective	17sJIA		31oligoarticular JIA, 33polyarticular JIA, 18 healthy control	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		本文中には書かれていないが, IL-18>=1600ng/mL における感度は 17/17=100%. 特異度は健常コントロールにおいて 18/18=100%. なおかつ活動性マーカーとなる
Peake NJ. Rheumatology (Oxford), 2005	retrospective	8sJIA		74articular, psoriasis or enthesitis related JIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		not MMP-1 but TIMP1 and MMP3 が sJIA で他より高い. ただし, 感度特異度上昇を計算できる表や記述, グラフなし
Kutulculer N. Clin Lab Sci, 2011	retrospective					✓	JIA 全体の検討であり, sJIA が区別されていない
Peake NJ. Ann Rheumatol, 2006	retrospective					✓	articular JIA のみ
Liang TC. Clin Rheumatol, 2005	retrospective	19sJIA		44ReA, 40pauciarticular JRA, 21 polyarticular JRA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		sJIA では他に比べて様々なマーカーが高い印象があったが, いずれも特異度は高くない. 白血球増多, n/i 比増加, ヘモグロビン低値, 血小板増多, CRP 増加, 血沈増加など. ただし, 感度特異度上昇を計算できる表や記述, グラフなし
Reddy VV. Int J Rheum, 2014	retrospective	33sJIA		11polyarticular JIA, 2MAS	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		活動性 sJIA における sCD25 は上昇が認められるが, その平均に polyarticular JIA と比較して大きな差異はない. ただし polyarticular JIA で 7500ng/mL 以上は認められず, このカットオフ以上では sJIA か MAS であった. 感度 8/33=24%, 特異度 11/11 (poly JIA)=100%. 特異度上昇に寄与する可能性あり. sCD163 も sCD25 と同様の結果であり, 1800ng/mL 以上では sJIA か MAS であった. 感度 4/33=12%, 特異度 11/11 (poly JIA)=100%. 特異度上昇に寄与する可能性あり. この解析においても, フェリチンは活動性 sJIA で pJIA に比べて 1343 vs 82mg/L と高く, 特異度向上にはフェリチンが有用であることが示唆されているが, 感度特異度計算できる表や記述, グラフはなし.

Zhou J. Pediatr Allergy Immunol, 2013	retrospective	84 sJIA		150 healthy control, 72 polyarticular ar JIA, 64 pauciarticular JIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇	✓	sJIA においては、NK 細胞数、NK 細胞活性、サイトカイン分泌パターンが健常者、polyarticular JIA、pauciarticular JIA と異なることが示されたが、平均値 +SD のみ示されていることから特異度感度を判断するのは難しい。
Cantarini L. Clin Exp Rheumatol, 2011	retrospective					✓	articular JIA のみ
Gilliam BE. Clin Exp Rheumatol, 2008	retrospective					✓	関節変化に注目しており、診断に関与する因子に関する検討なし
Wu JF. Clin Exp Rheumatol, 2007	retrospective	18 sJIA		41 oligoarticular JIA, 48 polyarticular ar JIA		✓	診断時の平均白血球数、CRP、C3 は polyarticular JIA、oligoarticular JIA に比べて有意差を持って高く、ヘモグロビンは低いが、特異度を推定するデータには乏しい
Magni-Manzoni S. Clin Exp Rheumatol, 2005	retrospective					✓	sJIA と他の JIA が一緒に論じられている
Kounami S. Acta Haematol 2005	retrospective					✓	sJIA の MAS について論じられているが、sJIA そのものの診断には触れられておらず
Ortiz-Alvarez O. J Rheumatol, 2004	retrospective					✓	MTX 副作用モニタリングのためのガイドラインであり、診断とは関連なし
el-Gamal YM. Pediatr Allergy Immunol, 2004	retrospective					✓	sJIA なし
Beri A. Rheumatol Int, 2004	retrospective					✓	sJIA は他の病型と一緒に論じられている
Smolewska E. Ann Rheum Dis, 2003	retrospective	10 sJIA		30 healthy control, 10 oligoarthritis JIA, 24 polyarthritis JIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		sJIA では TUNEL 陽性細胞リンパ球割合および血清 IL15 が control に比べ増加していた。しかし情報がないため感度特異度の計算は不能。
Wulffraat NM. Ann Rheum Dis, 2003	retrospective	34 sJIA		30 healthy control, 15 polyarthriti s JIA	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		MRP8/MRP14 濃度は活動性 sJIA において、healthy control に比べて高値を示した。活動性 polyarthritis JIA においても、healthy control に比べて高値を示した。感度特異度計算できる表や記述、グラフはなし。
Ou LS. Clin Rheumatol, 2002	retrospective					✓	sJIA は他の病型と一緒に論じられている
Kimura Y. J Rheumatol, 2000	retrospective	20 sJIA			ASD 診断感度上昇		WBC 増加、血小板増加、ESR 増加、ヘモグロビン低下があり、ステロイドによる疾患活動性低下とともに改善。ただし平均値が示されているものの感度特異度を計算できる記述や表やグラフなどなし。

Woo P. Arthritis Rheum, 2000	retrospective	45sJIA		43extended oligoarticular arthritis	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		WBC 増加, 血小板増加, ESR 増加, ヘモグロビン低下があり, MTX による疾患活動性低下とともに改善. ただし平均値が示されているものの感度特異度を計算できる記述や表やグラフなどなし.
Kivivuori SM. Rheumatology(Oxford), 2000	retrospective					✓	sJIA は他の病型と一緒に論じられている
Aggarwal A. Rheumatology(Oxford), 2000	retrospective	21sJIA		18 healthy control, 13 pauciarticular JIA, 22 polyarticular JIA			sJIA では C3, C4, C4d, Factor Bb, sC5-9 いずれも healthy control に比べて高値である. ただし平均値が示されているものの感度特異度を計算できる記述や表やグラフなどなし.
Lin SJ. Clin Rheumatology, 2000	retrospective	24 sJIA		(21 adult onset Still's disease コントロールとしては適切ではない)	ASD 診断感度上昇		貧血, 好中球増多, IgG 増加, 肝酵素増加, CRP 増加, フェリチン増加あり, フェリチン増加は AOSD の方が著明. 感度は Hb<10g/dL において 18/24=75%, 好中球数>15000/uL において 9/12=75%, IgG 増多(数値不明)において 9/12=75%, 肝酵素上昇において 14/24=58%, CRP 増加において 19/20=95%, 血清フェリチン増多(数値不明)において 17/18=94%.
Schmeling H. Ann Rheum Dis, 2001	retrospective					✓	sJIA 例の記述乏しい
和田靖之. 小児科診療, 2015	retrospective					✓	グラフはあるが, 値の記述がなく, 原著論文の体をなしていない
Nakamura H. Ther Apher Dial, 2009	retrospective					✓	HPS 発症例
和田友香. 小児臨, 2004	retrospective	5sJIA		9polyarticular JIA, 8 healthy control	ASD 診断特異度上昇		MMP-3 濃度は poly JIA において, sJIA に比べて著明に上昇している. sJIA では健康コントロールとほぼ同じであり, MMP-3 上昇によりsJIA を除外できる可能性がある. sJIA ではただしグラフに scatter plot があるだけで実際の数字は示されていない.
河合利尚. 埼玉医会誌, 2004	retrospective	6sJIA		19 細菌感染, 24 ウイルス感染, 50 川崎病, 13 正常対照	ASD 診断感度上昇 ASD 診断特異度上昇		sJIA においては, 血清 IL1b の上昇が他の各群に対して特徴的であったが, scatterplot では overlap している部分も多い. 感度特異度を計算できる記述や表などなし.
Ronchezel MV. J Invest Allergol Clin Immunol, 2003	retrospective	19sJIA				✓	詳細な評価なし

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bobek D. Pediatr Rheumatol Online J 12:50, 2014	The presence of high mobility group box-1 and soluble receptor for advanced glycation end-products in juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus.
	Davi S. Arthritis Rheum 66:2871-2880, 2014	Performance of Current Guidelines for Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
	Gorelik M. J Rheumatol 40:1191-1199, 2013	Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.

	Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect 43:169–174,2010	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Adib N. Rheumatology (Oxford) 47:991–995, 2008	Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study.
	Jelusić M. Clin Rheumatol 26:1332–1334, 2007	Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Peake NJ. Rheumatology (Oxford) 45:1485–1489, 2006	Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor.
	Liang TC. Clin Rheumatol 24:338–393, 2005	Analysis of childhood reactive arthritis and comparison with juvenile idiopathic arthritis.
	Reddy VV. Int J Rheum Dis 17:261–267, 2014	Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis.
	Smolewska E. Ann Rheum Dis 62:761–763, 2003	Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with juvenile idiopathic arthritis.
	Wulffraat NM. Ann Rheum Dis 62:236–241, 2003	Myeloid related protein 8 and 14 secretion reflects phagocyte activation and correlates with disease activity in juvenile idiopathic arthritis treated with autologous stem cell transplantation.
	Kimura Y. J Rheumatol 27:2018–2024, 2000	High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
	Woo P. Arthritis Rheum 43:1849–1857, 2000	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.
	Aggarwal A. Rheumatology (Oxford) 39:189–192, 2000	Evidence for activation of the alternate complement pathway in patients with juvenile rheumatoid arthritis.
	Lin SJ. Clin Rheumatol 19:127–130, 2000	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults
	和田友香. 小児臨 57:1091–1096, 2004	【膠原病・アレルギー疾患】多関節型若年性関節リウマチにおける血清中 MMP-3 の変動について
	河合利尚. 埼玉医会誌 38:532–537, 2004	サイトカインからみた炎症性疾患の検討
不採用論文	Vastert SJ. Nat Rev Rheumatol 10:640–642, 2014	Paediatric rheumatic disease: Diagnosing macrophage activation syndrome in systemic JIA.
	Moncrieffe H. Rheumatology (Oxford) 52:1467–1476, 2013	A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein.
	Ling XB. BMC Med 10:125, 2012	Correlation analyses of clinical and molecular findings identify candidate biological pathways in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Omoyinmi E. Rheumatology (Oxford) 51:1081–1086, 2012	Th1 and Th17 cell subpopulations are enriched in the peripheral blood of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Viswanath V. J Rheumatol 38:2482–2487, 2011	Levels of serum matrix metalloproteinase-3 correlate with disease activity in the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis.
	Kutulculer N. Clin Lab Sci 24:93–98, 2011	Immunoglobulin light chain levels can be used to determine disease stage in children with juvenile idiopathic arthritis.
	Peake NJ. Ann Rheum Dis 65:501–507, 2006	Assessment of the clinical significance of gelatinase activity in patients with juvenile idiopathic arthritis using quantitative protein substrate zymography.
	Zhou J. Pediatr Allergy Immunol 24:691–696, 2013	Natural killer cell activity and frequency of killer cell immunoglobulin-like receptors in children with different forms of juvenile idiopathic arthritis.

	Cantarini L. Clin Exp Rheumatol 29:1044-1048, 2011	Circulating levels of the adipokines vaspin and omentin in patients with juvenile idiopathic arthritis, and relation to disease activity.
	Gilliam BE. Clin Exp Rheumatol 26:492-497, 2008	Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study.
	Wu JF. Clin Exp Rheumatol 25:782-785, 2007	Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in juvenile rheumatoid arthritis.
	Magni-Manzoni S. Clin Exp Rheumatol 23:421-425, 2005	Responsiveness of clinical measures to flare of disease activity in juvenile idiopathic arthritis.
	Kounami S. Acta Haematol 113:124-129, 2005	Macrophage activation syndrome in children with systemic-onset juvenile chronic arthritis.
	Ortiz-Alvarez O. J Rheumatol 31:2501-2506, 2004	Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis.
	el-Gamal YM. Pediatr Allergy Immunol 15:270-277, 2004	Serum thrombomodulin in systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis.
	Beri A. Rheumatol Int 24:264-266, 2004	Comparison of serum nitric oxide levels in active juvenile rheumatoid arthritis with those of patients in remission.
	Ou LS. Clin Rheumatol 21:52-56, 2002	Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis.
	Kivivuori SM. Rheumatology (Oxford) 39:193-197, 2000	Elevated serum transferrin receptor concentration in children with juvenile chronic arthritis as evidence of iron deficiency.
	Schmeling H. Ann Rheum Dis 60:410-412, 2001	A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study.
	和田 靖之. 小児科診療78:835-839, 2015	若年性特発性関節炎における赤血球動態の検討
	Nakakura H. Ther Apher Dial 13:71-76, 2009	A Case Report of Successful Treatment With Plasma Exchange for Hemophagocytic Syndrome Associated With Severe Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in an Infant Girl(女児の重症全身型若年性特発性関節炎に伴った血球貪食症候群に対する血漿交換療法の1 成功例)
	Ronchezel MV. J Investig Allergol Clin Immunol 13:103-107, 2003	Low density neutrophils in patients with juvenile idiopathic arthritis.
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ8 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか
対象	ASD
介入	なし
対照	健常例, 関節炎型JIA

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

アウトカム		ASD診断感度上昇																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケ ア の 差	不 適 切 なア ウトカ ム測 定	不 完 全 なフ ォロ ーアッ プ	十 分 な 交 絡 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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間	
Bobek D, 2104	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	116			27	27	100	NA	NA	NA
Davi S, 2014, A and R	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	345			766	766	100	NA	NA	NA
Gorelik M, 2013	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			28	28	100	NA	NA	NA
Yeh TL, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				16	16	100	NA	NA	NA
Adib N, 2008	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	362			27	27	100	NA	NA	NA
Jelusić M, 2007	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82			17	17	100	NA	NA	NA
Peake NJ, 2005	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	74			8	8	100	NA	NA	NA
Liang TC, 2005	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	105			19	19	100	NA	NA	NA
Reddy VV, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13			33	33	100	NA	NA	NA
Smolewska E, 2003	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			10	10	100	NA	NA	NA
Wulfraat NM, 2003	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			34	34	100	NA	NA	NA
Kimura Y, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				20	20	100	NA	NA	NA
Woo P, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				45	45	100	NA	NA	NA
Aggarwal A, 2000	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18			21	21	100	NA	NA	NA

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

コメント(該当するセルに記入)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[illegible]

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

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[illegible]

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ8 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか
対象	ASD
介入	なし
対照	健常例, 関節炎型JIA

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

**** 上昇要因**

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

カムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ASD診断特異度上昇																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他																					
									上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケ ア の 差	不 適 切 な ア ウ ト カ ム 測 定	不 完 全 な フ ォ ロ ー ア ッ プ	十 分 交 渉 の 整	そ の 他 の バ イ ア ス	ま と め	量 反 応 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 群 母	照 分	対 群 子	(%)	介 入 分 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間
Bobek D, 2104	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	116				27	27	100	NA	NA	NA
Davi, 2014, A and R	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	345				766	766	100	NA	NA	NA
Gorelik M, 2013	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30				28	28	100	NA	NA	NA
Adib N, 2008	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	362				27	27	100	NA	NA	NA
Jelusić M, 2007	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82				17	17	100	NA	NA	NA
Peake NJ, 2005	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	74				8	8	100	NA	NA	NA
Liang TC, 2005	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	105				19	19	100	NA	NA	NA
Reddy, 2014	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13				33	33	100	NA	NA	NA
Smolewska E, 2003	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30				10	10	100	NA	NA	NA
Wulffraat NM, 2003	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30				34	34	100	NA	NA	NA
Woo P, 2000	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	43				45	45	100	NA	NA	NA
Aggarwal A, 2000	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18				21	21	100	NA	NA	NA
Lin SJ, 2000	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21				24	24	100	NA	NA	NA
和田友香, 2004	症例対照研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17				5	5	100	NA	NA	NA

河合利尚, 2004	症例対照研 究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	96			6	6	100	NA	NA	NA
---------------	------------	----	----	---	---	---	---	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--	--	---	---	-----	----	----	----

コメント(該当するセルに記入)

																28hea lthy contr ol, 19SL E, 35pJ AI, 34olig oJIA			27sJI A						ESR, CRP, Plt, RBC, WBC, g globulin, a2- globulin, HMGB1い ずれもnon specificであるが, sJIAにおいては HCと比べ異常値 となる。平均値以 外のデータは示さ れておらず感度特 異度の計算は不 可能。 pJIA,oligoJIA, SLE でも異常値とな る。HMGB1上昇は 肝脾腫の検出に おいてCRPより ROCカーブにおい て優れる。
																345 syste mic infect ion			362sJ IA with MAS, 404 sJIA w/o MAS						sJIA with MASで は白血球減少, 好 中球減少, 血小板 減少, ヘモグロビ ン減少, TG高値, fibrinogen低値, フェリチン高値, AST高値ALT高 値, LDH高値, 低 アルブミン, 低ナト リウムあり, sJIA 群(MAS有無双方 合算)においては systemic infection と比較して, フェリ チン500ng/mL以 上での感度 (413/578=71.5%) , 特異度 (202/209=96.7%). sJIA群(MAS有無 双方合算)におい てはsystemic infectionと比較し て, AST 59U/mL 以上での感度 (273/694=39.3%) , 特異度 (275/324=84.9%).

																30 health y control			28sJIA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------	--	--	--------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

																	18	health y contr ol										かつ活動性マーカーとなる
																		74	articu lar, psoria sis or enthe sis re late d JIA			8sJIA						not MMP-1 but TIMP1 and MMP3がsJIAで他より高いただし、感度特異度上昇を計算できる表や記述、グラフなし
																		44ReA, 40pauciarticular JRA, 21polyarthritic JRA				19sJIA						sJIAでは他に比べて様々なマーカーが高い印象があったが、いずれも特異度は高くない。白血球増多, n/L比増加, ヘモグロビン低値, 血小板増多, CRP増加, 血沈増加など。ただし、感度特異度上昇を計算できる表や記述、グラフなし
																		11polyarthritic JIA, 2MAS				33sJIA						活動性sJIAにおけるsCD25は上昇が認められるが、その平均にpolyarthritic JIAと比較して大きな差異はない。ただし polyarthritic JIAで 7500ng/mL以上は認められず、このカットオフ以上ではsJIAか MASであった。感度 8/33=24%, 特異度 11/11(polyarthritic JIA)=100%。特異度上昇に寄与する可能性あり。 sCD163も sCD25と同様の結果であり、1800ng/mL以上ではsJIAか MASであった。感度 4/33=12%, 特異度 11/11(polyarthritic JIA)=100%。特異度上昇に寄与する可能性あり、この解析においても、フェリチンは活動性sJIAでpJIAよりも有意に高く、かつ活動性マーカーとなる。

[illegible]

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

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ8 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか
対象	ASD
介入	血液検査
対照	articular JIA, 健常者

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “とても弱い(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)										信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群母	対照群分	(%)	介入群母	介入群分	(%)	効果指標(種類)	効果指標値					
sJIAの診断感度上昇	16	-2	-2	0	0	-2	0	1322	1322	NA	1104	1104	100	NA	NA	NA		とても弱い(D)	8	多くの研究において、白血球数、好中球数、血小板数、CRP、血沈、フェリチンなどの高値が記録されており、感度上昇に寄与すると考えられる。ただしカットオフ値が異なるため集積しての感度計算は不可能。他にはHMGB1, IL18, IL15, sCD25, cCD163, 補体, IL1bなどの上昇が報告されている。
sJIAの診断特異度上昇	15	-2	-2	0	0	-2	0	1382	1382	NA	1070	1070	100	NA	NA	NA		とても弱い(D)	8	対照群が正常や疾患コントロールがarticular JIAや感染症例など均一ではないが、血清フェリチン500ng/mL以上, sCD25 7500ng/mL以上, IL-18 1600ng/mL以上においては高い特異度が報告されている。

【4-8 定性的システマティックレビュー】

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

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bobek D. Pediatr Rheumatol Online J 12:50, 2014 [1]	The presence of high mobility group box-1 and soluble receptor for advanced glycation end-products in juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus.
	Davi S. Arthritis Rheum 66:2871-2880, 2014 [2]	Performance of Current Guidelines for Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
	Gorelik M. J Rheumatol 40:1191-1199, 2013 [3]	Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect 43:169-174, 2010 [4]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Adib N. Rheumatology (Oxford) 47:991-995, 2008 [5]	Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study.
	Jelusić M. Clin Rheumatol 26:1332-1334, 2007 [6]	Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Peake NJ. Rheumatology (Oxford) 45:1485-1489, 2006 [7]	Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor.
	Liang TC. Clin Rheumatol 24:338-393, 2005 [8]	Analysis of childhood reactive arthritis and comparison with juvenile idiopathic arthritis.

	Reddy VV. Int J Rheum Dis 17:261–267, 2014 [9]	Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis.
	Smolewska E. Ann Rheum Dis 62:761–763, 2003 [10]	Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with juvenile idiopathic arthritis.
	Wulffraat NM. Ann Rheum Dis 62:236–241, 2003 [11]	Myeloid related protein 8 and 14 secretion reflects phagocyte activation and correlates with disease activity in juvenile idiopathic arthritis treated with autologous stem cell transplantation.
	Kimura Y. J Rheumatol 27:2018–2024, 2000 [12]	High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
	Woo P. Arthritis Rheum 43:1849–1857, 2000 [13]	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.
	Aggarwal A. Rheumatology (Oxford) 39:189–192, 2000 [14]	Evidence for activation of the alternate complement pathway in patients with juvenile rheumatoid arthritis.
	Lin SJ. Clin Rheumatol 19:127–130, 2000 [15]	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults
	和田友香. 小児臨 57:1091–1096, 2004 [16]	【膠原病・アレルギー疾患】多関節型若年性関節リウマチにおける血清中 MMP-3 の変動について
	河合利尚. 埼玉医会誌 38:532–537, 2004 [17]	サイトカインからみた炎症性疾患の検討

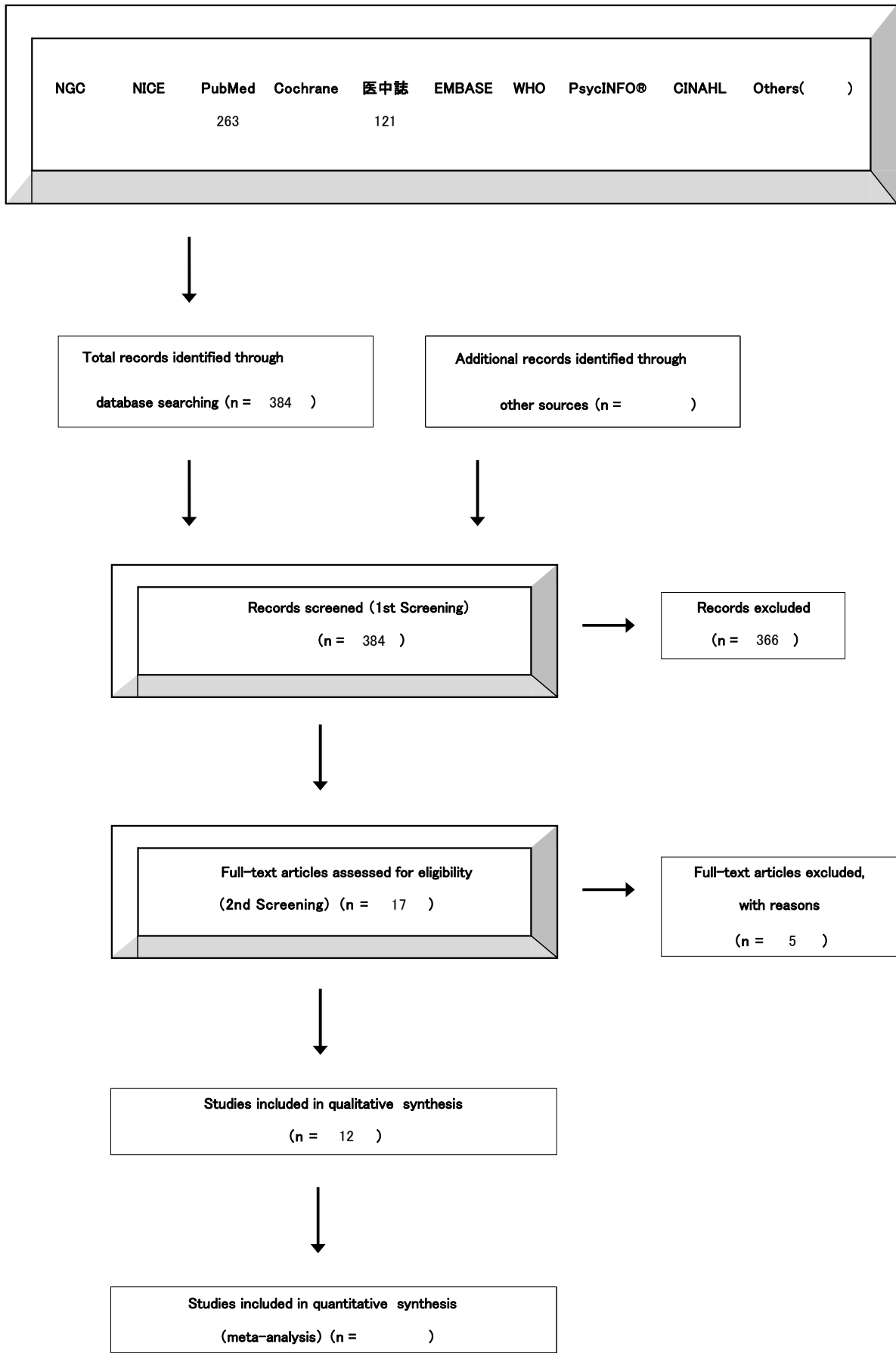
ASD CQ9

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか	
CQ	9	
データベース	PubMed	
日付	2015/08/03	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	"still's disease, adult-onset/complications"[MH] AND (Japanese[LA] OR English[la]) AND (2000/01/01[PDAT] : 2015/05/31[PDAT])	263

タイトル	ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか	
CQ	9	
データベース	医中誌	
日付	2015/08/17	
検索者	中島健雄	
#	検索式	文献数
#1	(Still 病-成人/MTH) and (DT=2000:2015 and PT=会議録除く) and(心/AL or (肺/TH or 肺/AL) or (漿膜炎/TH or 漿膜炎/AL) or (消化管/TH or 消化管/AL) or (肝臓/TH or 肝/AL) or 播種状血管内凝固症候群/AL)	121

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Bae CB. Medicine (Baltimore), 2015	retrospective	109 AOSD cases		none	pneumonitis: 4/88 vs 0/21, hepatomegaly: 11/88 vs 7/21: >40 AST: 57/88 vs 18/21, >41 ALT: 52/88 vs 11/21, >1.2 bilirubin: 5/88 vs 3/21, death 3/88 vs 2/21		Korea 109 cases, reactive hemophagocytic syndrome (RHS) の有無で分類 88 without RHS vs 21 with RHS 消化管と心臓に関する記載 なし・HPS 非合併例で ICU adm5.7%, relaps 18.2%, death 3.4% vs HPS 合併例で ICU adm 19%, relapse 61.9%, death9.5%, 有意差があるのは relapse のみ. HPS の有無にか かわらず Steroid 投与は 95.2- 95.5%, azathioprine は非合併 10.2% vs 合併 28.6%, methotrexisate 非合併47.7% vs 合併 42.9%, IVIG 非合併 20.5% vs 合併 38.1%, aTNF 合 併8.0% vs 非合併 4.8%有意差 のあるのは aza で0.039 のみ
Iliou C. Clin Exp Rheumatol, 2013	retrospective	44 AOSD cases		none	elevated liver enzymes: 50%, hepatosplenome galy: 20.5%, pericarditis in 15.9%, pleural effusion in 9%, vomiting/diarrh ea/abdomina pain : 1pt	✓	Yamaguchi's criteria 以外の criteria を満たす症例を混じて おり除外
Priori R. Rheumatology (Oxford), 2011	retrospective	41 AOSD cases		none	increased AST in 32% and increased ALT in 39%. Hepatosplenomegaly in 41%.		Italy 41 cases 肝機能に着目
Hot A. Medicine (Baltimore), 2010	retrospective			none		✓	Hemophagocytic syndrome の みの記載に留まり除外
Zhu G. Clin Rheumatol, 2009	retrospective	77 AOSD cases		none	hepatomegaly in 11.7%, pleuritis in 11.7%, pericarditis in 2.6%, abdominal pain in 20.8%, abnormal transaminase in 62.3%, jaundice in 6.5%, >28 of total bilirubinemia in 7.8%, elevated gGT in 48.1%, elevated ALP in 32.9%		China 77 cases, death 1 例あ り, 肝機能障害. Favorable outcome 45 vs unfavorable outcome 16: polycyclic, chronic, death(6 cases: 4 with pneumonia and respiratory failure, 1 liver failure, 1 hemophagocytic syndrome), 1例を覗いて NSAIDS 無効で ステロイド, 肝機能障害の基準 が書いてないため数値が低い 理由は threshold の問題かも しれない.
Zeng T. J Rheumatol, 2009	retrospective	61 AOSD cases		none	hepatomegaly in 13.1%, liver dysfunction in 23%, pericarditis in 24.6%, pleuritis in 18%,		China 61 cases
Mehrpour G. Mod Rheumatol, 2008	retrospective	28 AOSD cases		none	abnormal AST/ALT in 89%, splenomegaly in 32%, pericarditis in 21%		Iran 28 cases 合併症に関する 記載が詳しくない

Appenzeller S. J Clin Rheumatol, 2005	retrospective	16 AOSD cases		none	Liver involvement was observed in all cases, with hepatomegaly in 81.3%, increased liver enzymes in 50.0%, and hypergammaglobulinemia in 68.8%. Cardiac involvement was observed in 12.6%, pleuritis in 6.3%, and renal involvement in 25.0%.		Brazil 16 cases
Chen DY. Arthritis Rheum, 2005	retrospective			none		✓	China 50 cases 合併症の記載が詳細でなく除外
Andr�s E. Hepatogastroenterology, 2003	retrospective	17 ASD cases		none	moderate (2N-5N)transaminases in 65% and severe >5N transaminases in 12%, elevated gGT and or PAL in 65%		肝臓のみ 17 cases
Ichida H. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014	retrospective	71 AOSD cases		none	Liver dysfunction: 34/55 vs 7/16, hepatomegaly: 18/55 vs 5/16, pericarditis: 3/55 vs 0/16, pleuritis: 6/55 vs 0/16, interstitial lung disease: 4/55 vs 1/16, ARDS: 2/55 vs 0/16		Japan 71 cases, 55 non- RA type vs 16 RA type
Kasama T. Clin Rheumatol, 2012	retrospective	19 AOSD cases		none	Liver dysfunction: 4/4 with HPS vs 3/15 without HPS, hepatosplenomegaly: 1/4 with HPS vs 4/15 without HPS.		Japan 19 cases, HPS に注目
Kim HA. Rheumatol Int, 2012	retrospective	54 AOSD cases		none	hepatomegaly in 22.2%, >1.2 total bilirubin in 7.4%, >40 AST or >41 ALT in 81.5%pericarditis in 20.4%, pleuritis in 20.4%, proteinuria in 9.3%, pneumonitis in 9.3%,		Korea 54 cases, good prognosis と poor prognosis に分けてあるgood: monocyclic, poor: polycyclic, chronic or mortality
Franchini S. Clin Exp Rheumatol, 2010	retrospective	66 AOSD cases		none	hepatomegaly in 41%, abdominal pain in 24%, pleuritis in 18%, pericarditis in 14%, pneumonitis in 5%		Italy 66 cases
Uppal SS. Clin Rheumatol, 2007	retrospective	28 AOSD cases		none	splenomegaly in 57%, hepatomegaly in 35%, pleural effusion in 17.9%, pericardial effusion in 3.6%		Kuwait 28 cases
Kadar J. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004	retrospective	18 AOSD cases		none	hepatomegaly in 55%, abdominal pain in 32%, elevated ALT/ADT in 4/18, proteinuria in 3/18, high ALP in 9/18	✓	診断基準に関する記載なく除外

Mert A. Clin Rheumatol, 2003	retrospective	20 AOSD cases		none	hepatomegaly in 25%, elevated transaminase in 65%, pleuritis in 5%, pericarditis in 10%, abdominal pain in 20%, pneumonia in 0%	✓	Yamaguchi's criteria を用い ておらず除外
------------------------------	---------------	---------------------	--	------	---	---	------------------------------------

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bae CB. Medicine (Baltimore), 94:e451, 2015	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Ichida H. Arthritis Care Res (Hoboken) 66:642-646, 2014	Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-860, 2012	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Priori R. Rheumatology (Oxford) 50:776-780, 2011	Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis.
	Zhu G. J Clin Rheumatol. 15:284-288, 2009	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Zeng T. J Rheumatol, 36:1026- 1031, 2009	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
	Mehrpoor G. Mod Rheumatol 18:480-485, 2008	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature.
	Appenzeller S. J Clin Rheumatol 11:76-80, 2005	Adult-onset Still disease in southeast Brazil.
	Andr�s E. Hepatogastroenterology 50:192-195, 2003	Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities.
	Kim HA. Rheumatol Int 32:1291-1298, 2012	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
	Franchini S. Clin Exp Rheumatol 28:41-48, 2010	Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
	Uppal SS. Clin Rheumatol 26:1055-1060, 2007	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving?
不採用論文	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Hot A. Medicine (Baltimore) 89:37-46, 2010	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case- control study of 8 patients.
	Chen DY. Arthritis Rheum 53:320-327, 2005	Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease.
	Kakar S. Arch Pathol Lab Med 128:901-904, 2004	Sinusoidal dilatation and congestion in liver biopsy: is it always due to venous outflow impairment?

	Mert A. Clin Rheumatol 22:89– 93, 2003	Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult– onset Still's disease
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ9 ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
対象	ASD
介入	心病変, 肺病変, 消化管障害, 肝障害
対照	なし

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

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

アウトカム		ASDの合併症の診断																											
個別研究		バイアスリスク*																											
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他			上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケアの 差	不適 切 な ア ウ ト カ ム 測 定	不完 全 な フ ォ 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 分 母	対 照 分 子	(%)	介 入 群 分 母	介 入 群 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信頼区間			
Bae CB, 2015	症例対照研究	0	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Priori R, 2011	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Zhu G, 2009	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Zeng T, 2009	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Mehrpoor G, 2008	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Appenzeller S, 2005	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Andrès E, 2003	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Ichida H, 2014	症例対照研究	0	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Kasama T, 2012	症例対照研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Kim HA, 2012	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Franchini S, 2010	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Uppal SS, 2007	症例集積	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ9 ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
対象	ASD
介入	心病変, 肺病変, 消化管障害, 肝障害
対照	なし

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

カムごとに別紙にまとめる

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ9 ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
対象	ASD
介入	心病変, 肺病変, 消化管障害, 肝障害
対照	なし

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

アウトカム		合併による予後の悪化																														
個別研究		バイアスリスク*																														
		選 択 バ イ ア ス	実 行 バ イ ア ス	検 出 バ イ ア ス	症 例 現 象 バ イ ア ス	その他			上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)															
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケ ア の 差	不 適 切 な ア ウ ト カ ム 測 定	不 完 全 な フ ォ ロ ー ア ッ プ	十 分 な 交 絡 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 母	対 照 分 子	(%)	介 入 母	介 入 分 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間						
Bae CB, 2015	症例集積	-2	-2	-2	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA						
Zhu G, 2009	症例集積	-2	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA						
Zeng T, 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA						
Kim HA,2012	症例集積	-2	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA						
Uppal SS, 2007	症例集積	-2	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA						

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ9 ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
対象	ASD
介入	心病変, 肺病変, 消化管障害, 肝障害
対照	なし

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “とても弱い(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

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 子	(%)	介 入 群 母	介 入 群 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 統 値	信頼区間	エビデ ンスの強さ **	重要性 ***	コメント
O1 ASDの合併症の診断	症 例 対 研 3/ 例 集 積9	-1	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に 弱(D)	7	報告により合併頻度に 大きな隔たりがある
O2 治療方針の決定	症例 対 照 研 究 2/ 症 例 集	-2	-2	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に 弱(D)	6	対象となる研究なし
O3 合併による予後の悪化	症例集 積5	-2	-2	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に 弱(D)	5	対象となる研究なし

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	9	ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
P	ASD の臓器障害	
I	心臓病変, 肺病変, 消化管障害, 肝障害	
C	なし	
臨床的文脈		ASD の合併症
O1		ASD の合併症の診断
非直接性のまとめ		3 つの症例対照研究, 9 つの症例集積研究で中等度であった
バイアスリスクのまとめ		2 つの症例対照研究で高度, 1 つの症例対照研究と 5 つの症例集積研究で中等度, 4 つの症例集積研究で低度であった
非一貫性その他のまとめ		3 つの症例対照研究と 9 つの症例集積研究で非一貫性は低かった
コメント		<p>12 の後ろ向き研究で ASD に合併する臓器障害が検討されていた。肝腫大, AST/ALT 上昇, ALP 上昇, 心膜炎, 胸膜炎, 肺炎(非細菌性肺炎), 下痢・嘔吐・腹痛, 腎障害が挙げられた。肝腫大は 11 研究で言及され, 11.7%から 81.3%の合併率とされた。測定条件の相違は検出できなかったが, 81.3%, 62.3%という高値の報告を除くと, 10%台～30% 台に他の報告が集まっており, おおよそこの値を合併率と考えることが出来るだろう。</p> <p>AST/ALT 上昇では AST>40, ALT>41 が最も頻繁に使用された指標であり, 23%～89%と大きな隔たりが見られた。発症から測定までの時期には大きな相違がなく, 合併率50%以上とする報告が 11 研究中 8 研究であり, 50～80%台の合併率と考えられる。ALPに関しては2研究で言及され, 65%, 48.1%であった。心膜炎は 9 研究で検討され, 2.6%から 24.6%と隔たりが大きい。5%未満の 3 報告を除くと 10%から 20%前半であり, おおよそ 10～20%とみなすことが出来る。胸膜炎は 6 研究で検討されており, 6.3%～18%と報告されている。また, 非細菌性肺炎は 5 研究からの報告では 0%～9.3%であった。心膜炎・胸膜炎・非細菌性肺炎はいずれも診断方法が明記されていない。下痢・嘔吐は 1 研究で2.3%との報告があるのみであった。また消化器障害を示唆する所見として腹痛が最も頻度高く検討されており, 5 研究より 2.3%から 24%と報告されているが, 2.3%の 1 研究を除いた 4 例では 20%台の報告となっており, 約 20%の合併率と考えるのが妥当と思われる。腎障害は蛋白尿・血清クレアチニン値から検討され, 2 研究で 9.3%, 25%であった。以上のように隔たりの多い報告であり, また症例対照研究あるいは症例集積研究であるためエビデンスは非常に弱い(D)。</p>
O2		治療方針の決定
非直接性のまとめ		1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究で高度, 1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究で中等度であった
バイアスリスクのまとめ		1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究で高度, 1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究で中等度であった
非一貫性その他のまとめ		2 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究で高度であった
コメント		<p>対象とされた臓器障害の有無による治療方針に関して検討した報告はなかった。ASD の 80%以上で NSAIDs 投与, 90%以上で副腎皮質ホルモン投与がなされたとする報告が大半だが, 投与の有無, 投与量と臓器障害の関連は認められない。</p> <p>Hemophagocytic syndrom 合併例で肝障害が認められる傾向があり, hemophagocytic syndrome ではAzathioprine, IVIG の使用頻度が高い傾向があると報告が 1 例あった。同じくhemophagocytic syndrome の有無で比較した研究では, hemophagocytic syndrome 合併例で肝障害が有意に高率に起こり, 副腎皮質ホルモンパルス療法, IVIG 治療の頻度が高い傾向にあった。また, ASD を RA 型と non-RA 型で区別した報告では, non-RA 型では胸膜炎の合併率が高い傾向にあり, non-RA 型では MTX, SSZ といった DMARDs や生物学的製剤の使用頻度が有意に低く cyclophosphamide パルス療法の頻度が高い傾向にあった。これらの結果からは, 極めて間接的ではあるが, 肝障害を伴う症例でより強力な治療を選択する傾向が示唆された。一方で, 副腎皮質ホルモン投与反応症例と不応症例に区別して臓器障害を比較検討した報告 1 例では, 肝障害, 心膜炎, 胸膜炎の合併の有無は副腎皮質ホルモンへの反応とは相関しないと結論付けられている。以上より, 肝障害を合併する症例でより強力な治療が追加される傾向が示唆されるものの, 副腎皮質ホルモンへの反応性は臓器障害の合併と関係ないと考えられる。</p>
O3		合併による予後の悪化
非直接性のまとめ		3 つの症例集積研究で高度, 2 つの症例集積研究で中等度であった
バイアスリスクのまとめ		3 つの症例集積研究で高度, 2 つの症例集積研究で中等度であった
非一貫性その他のまとめ		5 つの症例集積研究で高度であった
コメント		<p>1 研究において, 臓器合併症と予後(polycyclic, chronic な病勢を有した症例, 死亡例を予後不良とみなしている)との相関がないと報告されている。一方で, chronic な病勢を示した症例, 死亡例のみを予後不良とみなした場合の臓器合併症と予後の検討(予後良好 45 例・予後不良 16 例)では, 胸膜炎, 非細菌性肺炎, ステロイドパルス不応が有意に予後不良と相関すると報告されていた。また hemophagocytic syndrome 合併例で肝障害合併が多い傾向があり, 再発率や死亡率が高い傾向にあるとする報告が 1 例あった。他の症例集積研究では, 死亡例の死因を説明するに留まり, 感染症を除いて全例で高度肝障害, DIC を死因としていた。しかし, 肝障害が ASD によるものか薬剤性や感染などの原因によるものかの検討がなされていない。以上から, エビデンスは非常に弱いが胸膜炎, 間質性肺炎の合併が予後不良(chronic な病勢, 死亡)と相関すると考えられる。</p>

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

ASDに合併する臓器障害に関しては、肝腫大、AST/ALT 上昇、ALP 上昇、心膜炎、胸膜炎、肺炎(非細菌性肺炎)、下痢・嘔吐・腹痛、腎障害が挙げられたが、報告により合併率に大きな隔たりがあった。最も頻度が高いのは肝障害であり[採用論文 2-12]、肝腫大が 10%台～30%台、AST/ALT 上昇が 50～80%台の合併率と考えられた。

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

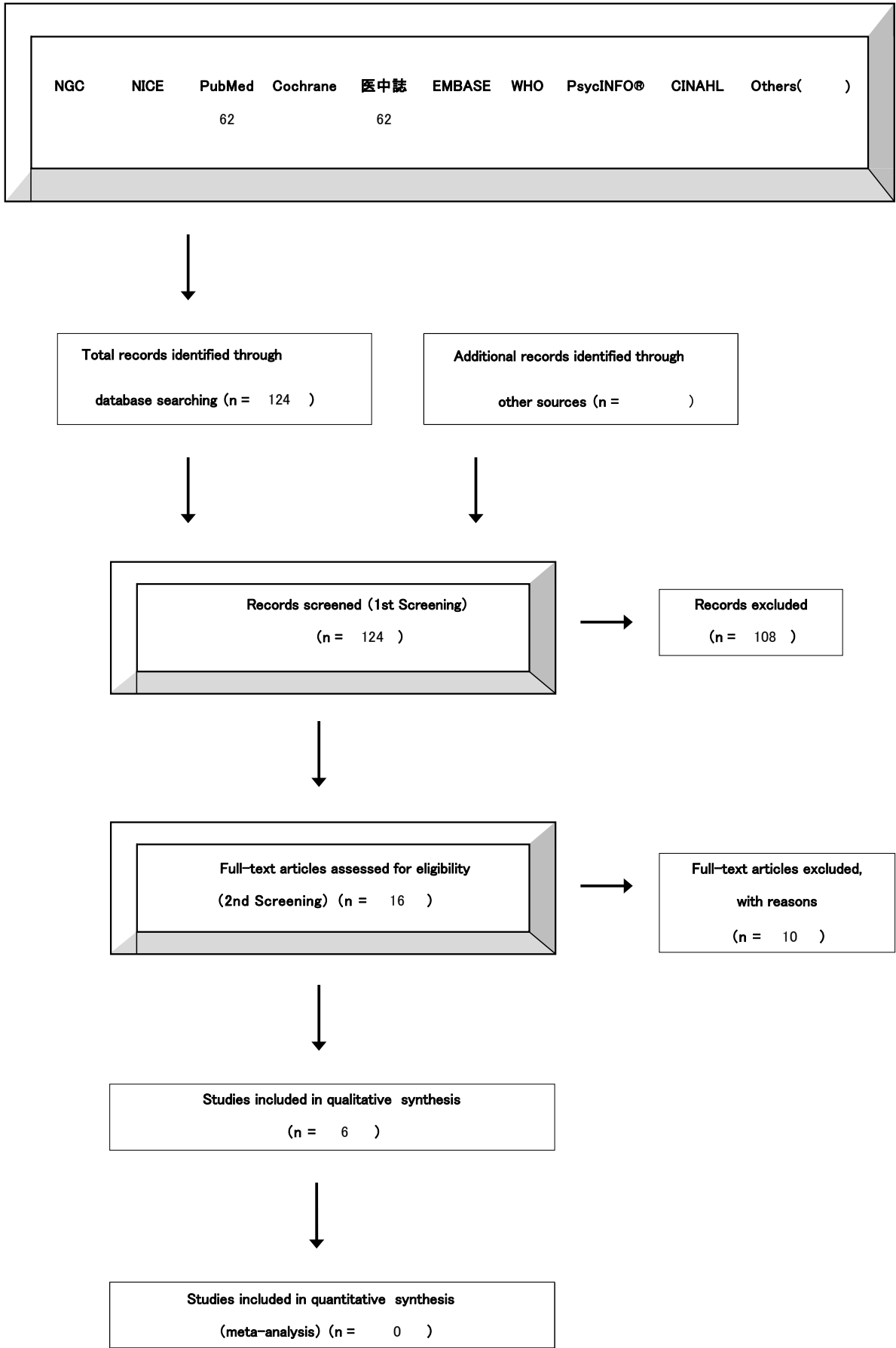
採用論文	Bae CB. Medicine (Baltimore), 94:e451, 2015 [1]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Ichida H. Arthritis Care Res (Hoboken) 66:642-646, 2014 [2]	Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-860, 2012 [3]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Priori R. Rheumatology (Oxford) 50:776-780, 2011 [4]	Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis.
	Zhu G. J Clin Rheumatol. 15:284-288, 2009 [5]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Zeng T. J Rheumatol, 36:1026-1031, 2009 [6]	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
	Mehrpoor G. Mod Rheumatol 18:480-485, 2008 [7]	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature.
	Appenzeller S. J Clin Rheumatol 11:76-80, 2005 [8]	Adult-onset Still disease in southeast Brazil.
	Andr��s E. Hepatogastroenterology 50:192-195, 2003 [9]	Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities.
	Kim HA. Rheumatol Int 32:1291-1298, 2012[10]	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
	Franchini S. Clin Exp Rheumatol 28:41-48, 2010 [11]	Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
	Uppal SS. Clin Rheumatol 26:1055-1060, 2007 [12]	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving?

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか	
CQ	10	
データベース	PubMed	
日付	2015/07/29	
検索者	天井	
#	検索式	文献数
#1	Search Still's Disease, Adult-Onset[MH]	997
#2	Search Macrophage Activation Syndrome[MH] OR "macrophage activation syndrome"[TIAB] OR Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic[MH] OR "hemophagocytic syndrome"[TIAB]	2,911
#3	Search "2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]	6,378,525
#4	Search #1 AND #2 AND #3	62

タイトル	ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか	
CQ	10	
データベース	医中誌	
日付		
検索者		
#	検索式	文献数
#1	(Still 病-成人/TH or 成人スチル病/AL)	1,704
#2	(マクロファージ活性化症候群/TH or マクロファージ活性化症候群/AL)	281
#3	(血球貪食性リンパ組織球症/TH or 血球貪食症候群/AL)	4,110
#4	#2 or #3	4,351
#5	#1 and #4	155
#6	(#5) and (PT=会議録除く CK=ヒト)	67
#7	(#6) and (DT=2000/01/01:2015/05/31)	62

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Bae CB. Medicine (Baltimore), 2015	retrospective	21 cases with HPS, 88 cases without HPS and 17 cases with HLH	clinical and laboratory data	none	Possible triggering factors, splenomegaly, hepatomegaly, and lymphadenopat hy, relapse rates, leukopenia, anemia, thrombocyte poenia, hypoalbuminemi a, hypofibrinogene mia, hypertriglycerid emia, hyperferritinemi a, and elevated lactate dehydrogenase levels, long- term prognosis		Diagnostic confirmation by biopsy may not be essential if typical clinical findings of RHS are present.
Ruscitti P. Autoimmun Rev, 2015	retrospective	21 cases with HPS	liver and BM biopsies, clinical and laboratory data	none	H-ferritin, L- ferritin and CD68 expression in BM and liver by IHC, the severity of clinical picture, the mortality rate		increased number of CD68/H- ferritin positive cells significantly correlated with the severity of clinical picture and this specific BM infiltrate correlated with the mortality rate
Kasama T. Clin Rheumatol, 2012	retrospective	5 cases with HPS, and 14 cases without HPS	clinical and laboratory data	none	serum levels of IL-18, sIL-2R, CX3CL1, CXCL8, CXCL10, CCL2, CCL3 and ferritin		high serum CX3CL1 and ferritin in patients with AOSD reflected the presence of HPS.
Kalyoncu U. Joint Bone Spine, 2010	retrospective	7 cases with HPS, and ?? cases without HPS	clinical and laboratory data	none	complete blood count, serum levels of ferritin, transaminases, triglyceride and vitamin B(12)		Vitamin B(12) levels were significantly higher in the pts with MAS than without rMAS. The specificity (75%) was 75% and sensitivity was 100%.
Hot A. Medicine (Baltimore) ,2010	retrospective	8 cases with HPS, and 44 cases without HPS	clinical and laboratory data including treatments	none	Admission to the intensive care unit, fever, salmon rash, arthralgia, lymphadenopat hy, and shock, Serum ferritin and glycosylated ferritin, coagulopathy; hypertriglycerid emia		Low haptoglobin levels, very high ferritin levels (>10,000 microg/L), and a normal or low neutrophil count seem to be predictive factors of the occurrence of RHS in AOSD.
Arlet JB. Ann Rheum Dis, 2006	retrospective	6 cases with HPS, and 44 cases without HPS	clinical and laboratory data including treatments	none	fever, polyarthralgias or myalgias, lymphadenopat hy or splenomegaly, pharyngitis, rash, pleuritis, hepatomegaly, leucocyte count, anaemia, lymphocytopeni a, thrombocyte poenia, hyperbasophilic lymphocytes, abnormal liver function tests, triglyceride, ferritin		RHS should be evoked in a patient with AOSD in the absence of hyperleucocytosis ,thrombocytopenia, lymphopenia and coagulopathy, or in the presence of high serum ferritin and triglyceride levels.
Maria AT. Autoimmun Rev, 2014						✓	MRS ありなしで分けてない

Gerfaud-Valentin M. Autoimmun Rev, 2014						✓	Review
Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore), 2014						✓	マクロファージ活性化症候群なし
Ichida H. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014						✓	RA との関係
Moore C. J Clin Rheumatol, 2013						✓	フェリチン高い人の総ざらい
Reddy Munagala VV. Int J Rheum Dis, 2012						✓	ASD 全体
Wang A. Int J Hematol, 2009						✓	HLH の論文
Singh S. Clin Rheumatol, 2008						✓	2 例含まれるのみ
Kirino Y. Arthritis Res Ther, 2005						✓	HLH と ASD 分けている
Aeberli D. Swiss Med Wkly, 2002						✓	HSP に特化してない

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bae CB. Medicine (Baltimore), 94:e451, 2015	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-860, 2012	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Kalyoncu U. Joint Bone Spine 77:131-134, 2010	Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome.
	Hot A. Medicine (Baltimore) 89:37-46, 2010	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients.
	Arlet JB. Ann Rheum Dis 65:1596-1601, 2006	Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature.
	Ruscitti P. Autoimmun Rev 14:429-437, 2015	Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease.
不採用論文	Maria AT. Autoimmun Rev 13:1149-1159, 2014	Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions.
	Gerfaud-Valentin M. Autoimmun Rev 13:708-722, 2014	Adult-onset Still's disease.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91-99, 2014	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
	Ichida H. Arthritis Care Res (Hoboken) 66:642-646, 2014	Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18.
	Moore C. J Clin Rheumatol 29:324-328, 2013	Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center.

	Reddy Munagala VV. Int J Rheum Dis 15:e136-141, 2012	Adult onset Still's disease: experience from a tertiary care rheumatology unit.
	Wang A. Int J Hematol 90:501- 505, 2009	Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.
	Singh S. Clin Rheumatol 27:35- 39, 2008	Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.
	Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616-624, 2005	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult- onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
	Aeberli D. Swiss Med Wkly 132:414-422, 2002	Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders.
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

**** 上昇要因**

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

アウトカム		マクロファージ活性化症候群の診断																											
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**						非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他																							
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	十 分 交 絡 調 査	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			
Bae CB, 2015	症例対照研究	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Ruscitti P, 2015	症例集積	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Kasama T, 2012	症例対照研究	-1	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Kalyoncu U, 2010	症例対照研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Hot A, 2010	症例対照研究	-2	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Arlet JB, 2006	症例対照研究	0	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

**** 上昇要因**

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク, 非直接性

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

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

**** 上昇要因**

各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階

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

アウトカム		合併による予後の悪化																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選 択 バイ アス	実 行 バイ アス	検 出 バイ アス	症 例 現 象 バイ アス	その他		上昇要因**				非直接性*			リスク人数(アウトカム率)												
研究コード	研究デザイン	背 景 因 子 の 差	ケ ア の 差	不 適 切 な ア ウ ト カ ム 測 定	不 完 全 な フ ォ ロ ー ア ッ プ	不 十 分 な 交 絡 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 子	(%)	介 入 群 母	介 入 群 子	(%)	効 果 指 標 (種 類)	効 果 指 標 (値)	信 頼 区 間	
Bae CB, 2015	症例対照研究	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Hot A, 2010	症例対照研究	-2	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Arlet JB, 2006	症例対照研究	0	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-7 評価シート エビデンス総体】

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

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

* 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “とても弱い(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

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	10	ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
P	マクロファージ活性化症候群	
I	頻度, 臨床像, 検査異常(血球数, フェリチン, TG), 骨髄所見(血球貪食像)	
C	なし	
臨床的文脈		ASD の合併症
O1	マクロファージ活性化症候群の診断	
非直接性のまとめ	1 つの症例対照研究では非直接性は低く, 3 つの症例対照研究では中程度, 1 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究では高かった。	
バイアスリスクのまとめ	1 つの症例集積研究ではバイアスリスクは低く, 2 つの症例対照研究では中程度, 3 つの症例対照研究では高かった。	
非一貫性その他のまとめ	1 つの症例集積研究と 1 つの症例対照研究では中～高度, 4 つの症例対照研究では低度であった。	
コメント	<p>5 つの後ろ向き研究で, ASD 患者中でマクロファージ活性化症候群合併頻度は, 12, 15.3, 19.3, 21, 41.2 %と違いがあるが, 41.2%と頻度であった研究は, 骨髄生検を行った症例に限った解析を行っており, バイアスリスクが高く除外出来る。そのため, およそ 10～20%の範囲であると考えられる。臨床像では, 2 つの研究で非合併群より有意に多かった症状として, 脾腫, リンパ節腫大があり, 他の一つの研究でも脾腫は多い傾向にあったが, 2 つの研究では有意差はなかった。2 つの研究では, 3 系統で血球減少(白血球数 $<3400/\text{mm}^3$, ヘモグロビン $<10.0\text{g/dL}$, 血小板数 $<10 \text{ 万}/\text{mm}^3$)を呈する例は有意に多く, 一つの研究でも貧血例・白血球数正常～低下例が有意に多く, 一つの研究では白血球は有意に低下していなかった。</p> <p>フェリチンは, 3 つの研究でマクロファージ活性化症候群非合併例より有意に高く, 一つの研究では特に, 5000 ng/mL 以上の高値を呈する頻度に有意差があった。TG は, 2 つの研究で有意に高くなっていた。</p> <p>その他, 一つの研究では, マクロファージ活性化症候群合併例では血清ビタミン B12 が有意に高いとしており, また別の一つの研究では, 血清中 CX3CL1 が有意に高いとしている。</p> <p>骨髄所見では, 一つの研究で, マクロファージ活性化症候群合併例中 38.9%で血球貪食像が見られ, 非合併例では 0 例であった。一つの研究は, マクロファージ活性化症候群の診断を骨髄生検での血球貪食像の有無によって規定していた。一つの症例蓄積では, 対照が健康人であるものの, 骨髄・肝において, CD68 陽性細胞が L-フェリチンよりも H-フェリチンを産生していることが, 病勢と関連していると指摘している。</p>	
O2	治療方針の決定	
非直接性のまとめ	一つの症例対照研究では非直接性は中程度で, 3 つの症例対照研究では高度であった。	
バイアスリスクのまとめ	2 つの症例対照研究ではバイアスリスクは中程度で, 2 つの症例対照研究では高度であった。	
非一貫性その他のまとめ	4 つの症例対照研究で非一貫性は高度であった。	
コメント	<p>1 つの症例対照研究では, マクロファージ活性化症候群合併例では, 非合併例と比較し, ステロイドパルス療法が 100%と 40%, IVIG が 50%と 6.7%と, それぞれ多く使われている傾向にあったが, 有意差はなく, 予後については記載がなかった。一つの症例対照研究では, ステロイドや IVIG, MTX, 抗 TNF 抗体の使用頻度に差はなく, アザチオプリンと NSAIDs, 抗生剤の使用頻度は有意に高く, 合併例の方が再発率が 61.9% と, 非合併例での 18.2%よりも有意に高かったが, 死亡率は 9.5%と 3.4%で有意差はなかった。1 つの症例対照研究で, 4 例が MTX, 2 例が高用量ステロイド, 2 例が抗 TNF 抗体で治療されており, すべて寛解となっていた。一つの症例対照研究では, 1 例がステロイド, 1 例が高用量ステロイド, 1 例が高用量ステロイドと IVIG, 1 例が高用量ステロイド, MTX, IVIG, 1 例が金製剤で治療されており, 高用量ステロイドと IVIG 治療例のみ死亡していた。</p> <p>現在までのところ, 合併例における標準化した治療はなく, 通常の ASD の治療が行われていると考えられる。</p>	
O3	検査に伴う苦痛	
非直接性のまとめ	一つの症例対照研究で非直接性は低かった。	
バイアスリスクのまとめ	一つの症例対照研究でバイアスリスクは中程度であった。	
非一貫性その他のまとめ	一つの症例対照研究で非一貫性は低かった。	
コメント	<p>侵襲を伴う検査は骨髄生検であるが, 一つの症例対照研究で, マクロファージ活性化症候群合併例での骨髄生検における血球貪食像陽性頻度は 38.9%であり, 臨床像よりマクロファージ活性化症候群が確定的例でのみ陽性となり(100%), 「可能性が高い」とした例では陽性に出ない(0)ということが示された。よって, 骨髄生検は, 疑い例の確定診断に有用ではないと考えられた。</p>	
O4	合併による予後の悪化	
非直接性のまとめ	2 つの症例対照研究では非直接性は低く, 1 つの症例対照研究では中程度であった。	
バイアスリスクのまとめ	2 つの症例対照研究ではバイアスリスクは中程度で, 1 つの症例対照研究では高度であった。	

非一貫性その他のまとめ	3つの症例対照研究で、非一貫性は高度であった。
コメント	一つの症例対照研究では、合併例の方が再発率が21例中13例(61.9%)と、非合併例での88例中16例(18.2%)よりも有意に高かったが、死亡は21例中2例(9.5%)と88例中3例(3.4%)で、高い傾向はあるものの、有意差はなかった。一つの症例対照研究では、死亡率は6例中1例(16.7%)と659例中19例(2.9%)で死亡率が高いことが示唆されたが、症例数が少ないため、確定的ではない。1つの症例対照研究で、合併例8例が、治療にかかわらず、すべて寛解となっていた。

【4-10 SRレポートのまとめ】

6本の観察研究(5本の後ろ向き症例対照研究[採用論文1-5], 1本の症例集積研究[採用論文6])を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。マクロファージ活性化症候群の診断について、5つの後ろ向き研究で、それぞれ基準は違うものの、2007年Henterらが提示した先天性血球貪食症性リンパ組織球増多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH)を対象とした診断基準であるHLH-2004が参考にされ、下記の徴候8つのうち、活動期ASDで(5)に該当してかつ、(2)(4)のどちらかを満たすものとした研究が4つ[採用論文1, 2, 3, 4]、(4)を満たすもののみとした研究が1つ[採用論文5]であった。

HLH-2004 より

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

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

Proposed HLH diagnostic criteria, 2009 より

下記の4つのうち3つを満たす

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

かつ、下記の4つのうち1つを満たす

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

そのほか、診断補助的項目

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

上記の基準にて、ASD 症例中でのマクロファージ活性化症候群合併頻度は、12[採用論文 5]、15.3[採用論文 4]、19.3[採用論文 1]、21[採用論文 2]、41.2 % [採用論文 3]と違いがあった。41.2%と頻度であった研究は、対照群も骨髄生検を行った症例に限った解析を行っており、バイアスリスクが高く、除外出来る。そのため、およそ 10～20%の範囲であると考えられる(D)。臨床像では、2 つの症例対照研究で、非合併群より有意に多かった症状として、脾腫、リンパ節腫大があり[採用論文 4]、他の研究では有意差はなかった。診断参考項目とはなるが、特異性は低いものと考えられる(D)。2 つの症例対照研究では、3 系統で血球減少(白血球数 <3,400/ L、ヘモグロビン <10.0 g/dL、血小板数 <10 万/ L)を呈する例は有意に多く[採用論文 1, 4]、一つの症例対照研究でも貧血例・白血球数正常～低下例が有意に多かった[採用論文 5]。ただし、一つの研究では白血球は有意に低下しておらず、他の血球系については記載がなかった[採用論文 2]。血球減少は診断に有用な所見と考えられる(D)。フェリチンは、3 つの症例対照研究でマクロファージ活性化症候群非合併例群より合併例群で有意に高く[採用論文 1, 2, 4]、一つの研究では特に、5,000 ng/mL 以上の高値を呈する頻度に有意差があった[採用論文 1]。著明な高フェリチン血症は診断に有用なマーカーと考えられる(D)。TG は、2 つの研究で有意に高くなっており、診断に有用なマーカーと考えられる(D)。その他、一つの研究では、マクロファージ活性化症候群合併例では血清ビタミン B12 が有意に高いとしており[採用論文 3] (D)、また別の一つの研究では、血清中 CX3CL1 が有意に高いとしている[採用論文 2] (D)。骨髄所見では、一つの研究で、マクロファージ活性化症候群合併例中 38.9%で血球貪食像が見られ、非合併例では 0 例であった[採用論文 1]。一つの研究は、マクロファージ活性化症候群の診断を骨髄生検での血球貪食像の有無によって規定していた[採用論文 5]。骨髄での血球貪食像が認められた場合には確定診断となるが、認められなかった場合にも否定はできないと考えられる(D)。また、一つの症例蓄積研究では、対照が健康人であるものの、骨髄・肝において、CD68 陽性細胞が L-フェリチンよりも H-フェリチンを産生していることが、病勢と関連していると指摘している[採用論文 6]。治療に関しては、1 つの症例対照研究では、マクロファージ活性化症候群合併例では、非合併例と比較し、ステロイドパルス療法が 100%と 40%、大量ガンマグロブリン療法が 50%と 6.7%と、それぞれ多く使われている傾向にあったが、有意差はなく、予後については記載がなかった[採用論文 2]。一つの症例対照研究では、ステロイドや大量ガンマグロブリン、MTX、抗 TNF 抗体の使用頻度に差はなく、アザチオプリンと NSAIDs、抗生剤の使用頻度は有意に高く、合併例の方が再発率が 61.9%と、非合併例での 18.2%よりも有意に高かったが、死亡率は 9.5%と 3.4%で有意差はなかった[採用論文 1]。1 つの症例対照研究で、4 例が MTX、2 例が高用量ステロイド、2 例が抗 TNF 抗体で治療されており、すべて寛解となっていた[採用論文 4]。一つの症例対照研究では、1 例がステロイド、1 例が高用量ステロイド、1 例が高用量ステロイドと大量ガンマグロブリン療法、1 例が高用量ステロイド、MTX、大量ガンマグロブリン療法、1 例が金製剤で治療されており、高用量ステロイドと大量ガンマグロブリン療法の 1 例のみ死亡していた[採用論文 5]。現在までのところ、合併例における標準化した治療はなく、通常の ASD の治療が行われている(D)。検査に伴う苦痛としては、マクロファージ活性化症候群において侵襲を伴う検査は骨髄生検であるが、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、正常像が 16.7%、反応性変化が 44.4%である一方、臨床像からマクロファージ活性化症候群が否定的な例では陽性に出ない(0%)ということが示された[採用論文 1]。以上より、骨髄生検は、診断精度は低く、まず臨床像や侵襲を伴わない血液検査で総合的に診断するべきと考えられた(D)。マクロファージ活性化症候群合併による予後の悪化については、一つの症例対照研究では、合併例の方が再発率が 21 例中 13 例(61.9%)と、非合併例での 88 例中 16 例(18.2%)よりも有意に高かったが、死亡は 21 例中 2 例(9.5%)と 88 例中 3 例(3.4%)で、高い傾向はあるものの、有意差はなかった[採用論文 1]。一つの症例対照研究では、死亡率は 6 例中 1 例(16.7%)と 659 例中 19 例(2.9%)で死亡率が高いことが示唆されたが、症例数が少ないため、確定的ではない[採用論文 5]。1 つの症例対照研究で、合併例 8 例が、治療にかかわらず、すべて寛解となっていた[採用論文 4]。以上より、マクロファージ活性化症候群合併では、再発の可能性が高いが、長期的観察における死亡率には大きな影響はないと考えられた(D)。

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

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bae CB. Medicine (Baltimore). 94:e451, 2015 [1]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-860, 2012 [2]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Kalyoncu U. Joint Bone Spine 77:131-134, 2010 [3]	Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome.
	Hot A. Medicine (Baltimore) 89:37-46, 2010 [4]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients.
	Arlet JB. Ann Rheum Dis 65:1596-1601, 2006 [5]	Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature.
	Ruscitti P. Autoimmun Rev 14:429-437, 2015 [6]	Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease.