

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	SSCQ01	診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
P	SSの腺病変、年齢・性別は指定なし	
I	吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検	
C	なし	
臨床的文脈		唾液腺病変と口腔乾燥

O1	診断率の向上
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低リスクであった。
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低～中リスクであった。
コメント	ガムテスト(SS診断の感度83.3～86.7%、特異度79.4～86.8%、3つの研究)、安静時唾液分泌量(感度64.6～78.6%、特異度49.7～79.4%、3つの研究)、LSG生検(感度78～83.5%、特異度82.3～100%、3つの研究)、耳下腺生検(感度78%、特異度86%、1つの研究)。サクソテストの感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究でガムテストとサクソテストは有意に関連した。

O2	治療方針の決定
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低～中リスクであった。
コメント	1つの後ろ向きコホート研究で、LSG生検におけるFS \geq 3はNHL発症の独立した予測因子、FS \geq 3では、ESSDAI、EGM scoreは有意に高値。2つのコホート研究でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9～98.4%。

O3	病態の把握
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
コメント	1つの後ろ向きコホート研究で、LSG所見陽性/陰性の間で、生存期間に有意差なし。1つの前向きコホート研究で、Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等だが、耳下腺生検は悪性リンパ腫の検出に有用である可能性。1つの症例集積研究で、LSG生検陰性例では、耳下腺生検が有用である可能性。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連なし。

O4	有害事象
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低～中リスクであった。
コメント	3つの横断研究でガムテストの学習効果が報告。4つの研究で、LSG生検の合併症は0%～9.7%と報告。1つの症例集積研究で耳下腺生検の合併症は0%、1つの前向きコホート研究で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告。LSG生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆される。

O5	口腔乾燥症状との相関
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。
コメント	2つの研究でドライマウスの感度77～87%、特異度6.6～14%であり、SSの診断における特異度は低い。1つの横断研究で、LSG生検のgradeはシアログラフィと有意に関連、LSG生検のgradeとドライマウス・サクソテストは有意な関連なし。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見に関連なし。

【4-10 SRレポートのまとめ】CQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？

12本の観察研究(5本の横断研究、6本のコホート研究、1本の症例集積研究)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。

ガムテストに関して、3つの研究で、SS診断の感度83.3%~86.7%、特異度79.4%~86.8%、安静時唾液分泌量に関して、3つの研究で、感度64.6%~78.6%、特異度49.7%~79.4%、LSG生検に関して、3つの研究で、感度78%~83.5%、特異度82.3%~100%、耳下腺生検に関して、1つの研究で、感度78%、特異度86%であった。サクソテストの感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究でガムテストとサクソテストは有意に相関した(D)。

1つの後ろ向きコホート研究で、pSSではLSG生検におけるFS \geq 3はNHL発症の独立した予測因子であり、FS \geq 3では、ESSDAI、EGM(extraglandular manifestations) scoreは有意に高値であった。2つのコホート研究でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9~98.4%と良好であった(D)。

1つの後ろ向きコホート研究で、LSG所見陽性/陰性の中で、生存期間に有意差はなかった。1つの前向きコホート研究で、Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等だったが、耳下腺生検は悪性リンパ腫の検出に有用である可能性が示された。1つの症例集積研究で、LSG生検陰性例では、SSの診断に耳下腺生検が有用である可能性が示された。1つの前向きコホート研究で、安静時唾液分泌量とpSSの臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連は認めなかった(D)。

3つの横断研究でガムテストの学習効果が報告された。4つの研究で、LSG生検の合併症は0%~9.75%と報告され、1つの症例集積研究で耳下腺生検の合併症は0%、1つの前向きコホート研究で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告された。LSG生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆された(D)。

2つの研究で、SSの診断に対するドライマウスの感度77~87%、特異度6.6~14%であり、SSの診断における特異度は低かった。1つの横断研究で、pSSではLSG生検のgradeはシアログラフィと有意に関連したが、LSG生検のgradeとドライマウス・サクソテストは有意な関連はなかった。1つの前向きコホート研究で、安静時唾液分泌量とpSSの臨床所見に関連はなかった(D)。

以上より、ガムテスト、安静時唾液分泌量、サクソテスト、LSG生検、耳下腺生検はいずれもSSの診断率の向上に寄与すると考えられる。LSG生検陰性例では、SSの診断に耳下腺生検が有用である可能性が示されている。治療方針の決定において、LSG生検は唾液腺組織の採取率が良好であり、SSの腺外病変、NHL発症の予測因子にもなりえるため、有用と考えられる。SSの病態把握において、耳下腺生検とLSG生検は同等の所見が得られるが、悪性リンパ腫の検出には耳下腺生検が有用と考えられる。検査に伴う有害事象は、LSG生検と耳下腺生検で同等であり、比較的安全と考えられる。ガムテストに関しては、実施時に学習効果を考慮する必要がある。口腔乾燥症状は、SSの診断における特異度は低く、唾液分泌量やLSG生検との相関も明らかではない。

【4-11 Future Research Question】

CQ28のPICOと検索キーワード

CQ28	P				I/C		O					作成者
	性別	年齢	疾患	病態	I	C	リスト	内容	益/害	重要度	採択可否	
ステロイドは腺病変の改善に有用か？	指定なし	指定なし	SS	腺病変	ステロイド全身投与	プラセボ	O1 O2 O3 O4	唾液分泌量の改善 涙液分泌量の改善 乾燥自覚症状の改善 感染症の増加	益 益 益 害	8 8 8 7	○ ○ ○ ○	田中(良)、竹内、坪井

疾患:SS

SR担当者:坪井洋人、坪田一男

CQ番号 28 作成したCQ ステロイドは腺病変の改善に有用か

キーワード	日本語	英語
1	シェーグレン症候群	Sjögren's syndrome
2	腺病変、唾液腺炎、涙腺炎	glandular manifestation, sialadenitis, dacryoadenitis
3	副腎皮質ステロイド、プレドニゾロン	corticosteroid, prednisolone
4	全身投与、内服、点滴静注	systemic administration, per oral, intravenous drip
5	プラセボ、無作為化比較対照試験	placebo, randomized controlled trial (RCT)
6	唾液分泌量、涙液分泌量、乾燥自覚症状、感染症	salivary secretion, lacrimation, sicca symptom, infection

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS
CQ	CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か
データベース	PubMed
日付	2015/7/7
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)

#	検索式	文献数
#1	Search Sjogren's Syndrome/therapy[MH]	1544
#2	Search (("Adrenal Cortex Hormones"[PA] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH]))	343471
#3	Search ((Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH]))	44653
#4	Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH])	6344142
#5	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)	11

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS
CQ	CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か
データベース	医中誌
日付	2015/7/9
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)

#	検索式	文献数
#1	(Sjogren症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10447
#2	(副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL) or (Prednisolone/TH or プレドニゾロン/AL)	162819
#3	(唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH	11896
#4	#1 and #2 and #3	40
#5	(#4) and (PT=原著論文) 19	19
#6	(#5) and (DT=2000:2015)	15

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS
CQ	CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か
データベース	Cochrane
日付	2015/7/7
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)

#	検索式	文献数
#1	sjogren's and (syndrome or disease*)	341
#2	MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees	11520
#3	corticosteroid* or prednisolone	15599
#4	saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca	8628
#5	#1 and (#2 or #3) and #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	11

文献検索フローチャート(データベース+追加論文)

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変 SSCQ28

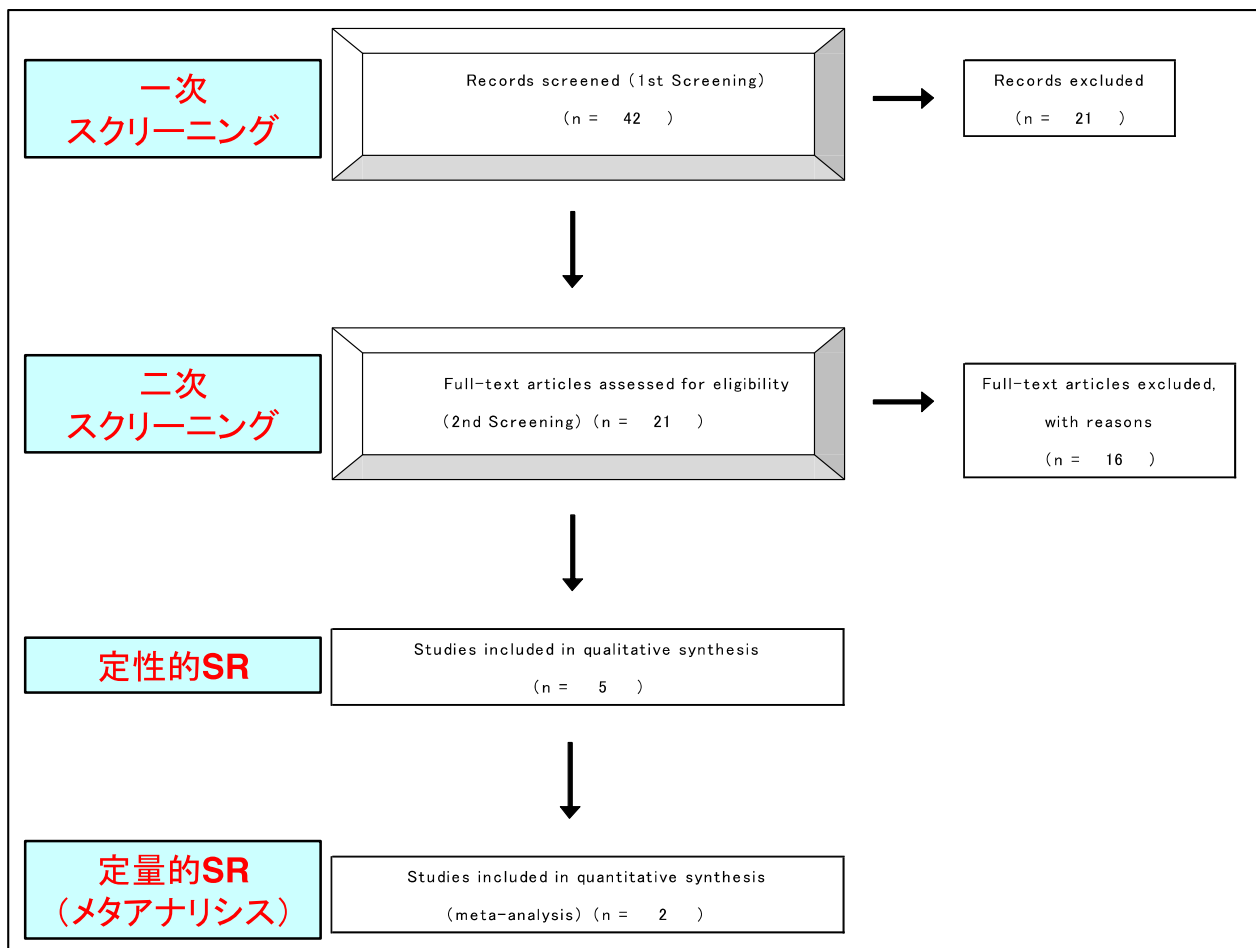
NGC	NICE	PubMed	Cochrane	医中誌	EMBASE	WHO	PsycINFO®	CINAHL	Others()
NA	NA	11	11	15	NA	NA	NA	NA	NA



Total records identified through
database searching (n = 33)

Additional records identified through
other sources (n = 9)





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ28

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Lee HK. Ophthalmology, 2006	RCT	41 KCS patients + 23 HS	Topical 0.1% PSL drop	0.1% hyaluronic acid drop	NGF, impression cytology, symptom, BUT, Schirmer	✓	ステロイド点眼のRCTのため除外
Porpla P. Scand J Rheumatol, 2011	Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design	12 pSS women with a low serum DHEA-S	DHEA 50mg	Placebo	Serum and salivary androgen, salivary flow	✓	DHEA投与の研究のため除外
Hartkamp A. ARD, 2008	RCT	60 female patients with pSS	200mg oral DHEA	Placebo	Fatigue, depressive mood, mental well being, physical function, pain, sicca complain, Schirmer	✓	DHEA投与の研究のため除外
Bostrom EA. JR, 2008	Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design	37 pSS + 32 HC	DHEA 50mg	Placebo	Resistin in blood or saliva, saliva volume	✓	DHEA投与の研究のため除外
Forsblad-d'Elia H. J Clin Endocrinol Metab, 2009	Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design	23 pSS women	oral DHEA 50mg	Placebo	Sex steroid level, dry mouth, dry eye	✓	DHEA投与の研究のため除外
Pillemer SR. Arthritis Cre Res, 2004	RCT	28 SS female	oral DHEA 200mg	Placebo	Dry mouth, dry eye, Schirmer, Ocular stain, salivary flow	✓	DHEA投与の研究のため除外
Aragona P. Eur J Ophthalmol, 2013	RCT	40 SS	0.1% clobetasone butyrate eyedrop	Placebo	symptom VAS, TBUT, Ocular stain, IOP	✓	ステロイド点眼のRCTのため除外
Asashima H. IJRD, 2012	Letter, Case report	a SS woman	PSL 32mg	None	Dry eye, dry mouth, salivary flow, salivary Na and B2MG	✓	腺病変に対するPSLの有効性を示したCase reportのため除外
Hong S. J of Ocul Pharmacol Ther, 2007	Prospective, Open label, one arm	106 eyes of 53 SS	topical nonpreserved 1% mPSL solution	None	BUT, Schirmer, Ocular stain, symptom	✓	ステロイド点眼のopen label, one arm studyのため除外

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ28

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Izumi M. ARD, 1991	Prospective, Open label, one arm	31 SS (24 pSS, 7 sSS)	PSL irrigation of parotid gland	Saline solution irrigation	salivary flow	✓	ステロイド耳下腺局所注入のため除外
Miyawaki S. Intern Med, 1999	Prospective, Open label, one arm	20 pSS female	Initial PSL10-30mg, Maintenance PSL5-7.5mg	None	Saxson, Ig, SS-A/B, RF, subjective oral symptom, side effect		
Fox PC. Clin Exp Rheumatol, 1993	RCT	24 pSS	PSL30mg every other day	Piroxicam or placebo	ANA, RF, SS-A/B, salivary focus score, ocular stain, salivary flow, Schirmer, symptom		
Pijpe J. ARD, 2007	Prospective, Open label	60 SS	PSL5-7.5mg and/or DMARD, HCQ	Not receive PSL and DMARD	salivary flow, sialochemical analysis, laboratory values, dry mouth VAS		
Romos-Casals M. JR, 2007	Prospective	254 pSS + 254 control group	corticosteroid	antiinflammatory agent, antimalarial agent, immunosuppressive agent	serum metabolic alteration	✓	代謝への影響をみた前向き研究のため除外
Reksten TR. Int Immunopharmacol, 2011	Retrospective	141 pSS + 99 HC	PSL5mg (range 2-50mg)	Without PSL	Cytokine, autoantibody, salivary flow, extraglandular manifestation		
Cordero-Coma M. Ocul Immunol Inflamm, 2007	Retrospective, Case series	N=4 (2 SLE +SS, 1 pSS, 1 RA +psoriasis)	PSL + (MTX, CsA, IFX)	None	symptom of KCS, Schirmer	✓	PetrospectiveなCase seriesのため除外

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ28

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Zandbelt MM. ARD, 2001	Case report	SS with neurovasculitis	PSL60mg	None	Schirmer, BUT, Ocular stain, LSG histology	✓	Case reportのため除外
Ichikawa Y. Ryumachi, 1979 [Japanese]	Retrospective	34 SS	Initial PSL 5-60mg (12±12mg), maintenance PSL 2.5-20mg (7.0±5.1mg)	Without PSL	salivary flow, tear volume, symptom, ESR, SE		
Yasuda S. MR, 2004	Case report	abacterial prostatitis and PBC with SS	PSL 40mg	None	swelling of lacrimal gland and salivary gland, dysuria	✓	Case reportのため除外
岩尾篤. 小児科診療, 2004	症例報告	反復性耳下腺炎を主訴とするSSの11歳女兒	PSL 20mg	None	耳下腺腫脹、IgG	✓	小児のCase reportのため除外
宮崎菜穂. 小児科臨床	症例報告	反復性耳下腺炎を契機にSSと診断された11歳女兒	PSL 30mg	None	耳下腺炎	✓	小児のCase reportのため除外

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？
対象	SSの腺病変
介入	ステロイド全身投与
対照	プラセボ

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

アウトカム 涙液分泌量の改善

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*										非直接性*		リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間					
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母				対照群分子	介入群分母	介入群分子		
Fox PC. 1993	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	8	2.7	mm	8	1.6	mm	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

RCTだが症例数が少ない	ランダム化の方法不明確	NIH内で割り付け			Piroxicam群で脱落例を除外して解析	Piroxicam群で脱落例を除外して解析													シルマーの変化(0→6M)	シルマーの変化(0→6M)				SD不明のため評価不能
--------------	-------------	-----------	--	--	-----------------------	-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	---------------	--	--	--	-------------

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？
対象	SSの腺病変
介入	ステロイド全身投与
対照	プラセボ

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

アウトカム 乾燥自覚症状の改善

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*										非直接性*		リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間				
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母				対照群分子	介入群分母	介入群分子	
Fox PC. 1993	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	184	16	8.7	203	90	44.3	RR	5.13.11-8.35

コメント(該当するセルに記入)

RCTだが症例数が少ない	ランダム化の方法不明確	NIH内で割り付け			Piroxicam群で脱落例を除外して解析	Piroxicam群で脱落例を除外して解析													ドライマウスの集積レポート数	改善の報告数	ドライマウスの集積レポート数	改善の報告数		
--------------	-------------	-----------	--	--	-----------------------	-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------------	--------	----------------	--------	--	--

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	28	ステロイドは腺病変の改善に有用か？
P	SSの腺病変(唾液腺炎・涙腺炎)、年齢・性別は指定なし	
I	ステロイド全身投与(性ステロイドは除く)	
C	プラセボ	
	臨床的文脈	腺病変の治療

O1	唾液分泌量の改善	
非直接性のまとめ	1つのRCTでは非直接性は低く、4つのコホート研究では中程度であった。	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。	
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では中～高度であった。	
コメント	1つのRCTで、ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善なし。2つの後ろ向きコホート研究のメタアナリシスでは、ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があるが、有意水準には達しない。	

O2	涙液分泌量の改善	
非直接性のまとめ	1つのRCTでは非直接性は低く、4つのコホート研究では高度であった。	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。	
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では低～高度であった。	
コメント	1つのRCTで、ステロイドによる明らかな涙液分泌量の改善なし。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性があるが、有意水準には達しない。	

O3	乾燥自覚症状の改善	
非直接性のまとめ	1つのRCTでは非直接性は低く、4つのコホート研究では高度であった。	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。	
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では低～高度であった。	
コメント	1つのRCTで、ステロイドによる口腔乾燥症状の改善あり。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる可能性があるが、有意水準には達しない。	

O4	感染症の増加	
非直接性のまとめ	1つのRCTでは非直接性は高度、4つのコホート研究では高度であった。	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。	
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では低～高度であった。	
コメント	1つのRCTで、感染症の記載なし。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性あり。	

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？

1本のRCT、4本の観察研究(2本の前向きコホート、2本の後ろ向きコホート研究)を対象にSRを行った。1つのRCTで、プラセボと比較して、ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善はなかった(エビデンスの強さ:C)。2つの後ろ向きコホート研究のメタアナリシスでは、ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があるが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCTで、ステロイドによる明らかな涙液分泌量の改善はなかった(C)。1つの後ろ向きコホート研究では、ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCTで、ステロイドによる口腔乾燥症状の改善が認められた(C)。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCTで、感染症の記載はなかった(D)。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性が示された(D)。

以上結果から、エビデンスは弱いですが、ステロイドの全身投与は、口腔乾燥症状を改善させる可能性があるものの、明らかな唾液分泌量・涙液分泌量の改善効果は認められない。一方で、エビデンスは弱いですが、感染症を増加される可能性はある。

【4-11 Future Research Question】

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

成人スチル病ガイドライン作成に関する研究

研究分担者	三村俊英	埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 教授
	三森明夫	国立国際医療研究センター膠原病科 診療科長
	川口鎮司	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 臨床教授
	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科学 教授
	太田 晶子	埼玉医科大学 公衆衛生学 准教授
研究協力者	岩本雅弘	自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病内科部門学 教授
	武井修治	鹿児島大学医学部保健学科 教授
	大田明英	佐賀大学医学部成人・老年看護学講座 教授
	河野 肇	帝京大学医学部内科学講座 准教授
	高崎芳成	順天堂大学膠原病・リウマチ内科 教授
	西本憲弘	東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門 兼任教授
	舟久保ゆう	埼玉医科大学リウマチ膠原病科 准教授
	近藤裕也	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師
	岡本奈美	大阪医科大学小児科 助教

研究要旨

希少難病である ASD における診療レベルの向上および標準化を目的として、診療ガイドライン作成を行っている。全国から ASD 専門化である 13 名の診療ガイドライン作成委員を招集し、ASD の診療ガイドラインは世界的にも類を見ないものであり、希少疾患故に検索し得る論文においてはエビデンスレベルが高いとは言えず、作成に困難を伴っている。現在、systematic review から clinical question に対する推奨文を作成中で、今後スピードアップを図り早期に草案の作成を図り、パブリックコメントから最終版完成と公開を目指す

A. 研究目的

希少難病である成人スチル病 (ASD) は日常生活や生命予後にも影響する慢性炎症性疾患で、治療法が確立していない。世界的にも診療ガイドラインが存在しないことから、ASD における適切な標準的治療が我が国において行われることを目的として、Minds の手法に則り ASD 診療ガイドライン作成を進める。

B. 研究方法

ASD 診療に経験の深く、論文報告を有する研究者を広く日本全国からガイドライン作成委員を選抜し、Minds の手法に則り ASD 診療ガイドライン作成を行う。具体的には、ガイドラインのスコップとそれを基にした clinical question (CQ) を作成し、それ全国の大学を中心に ASD 専門化 13 名を ASD 診療ガイドラインとして招集した。スコップを基に当初 50 項目におよぶ CQ を作成したが、その後ディスカッションを積み重ねた結果 CQ は 27 項目に選定した。

に対する担当者によって論文のスクリーニングを行い、エビデンスに基づき systematic review (SR) を行い、CQ に対する推奨を作成する。作成された全推奨文はガイドライン草案として作成委員全員によってチェックされ修正後に、関係する日本リウマチ学会および患者グループパブリックコメントなどによる外部評価を行い、最終的に ASD 診療ガイドラインとして公開する。

(倫理面への配慮)

上記したように、関連学会、患者への配慮を行う。パブリックコメントを求める。

C. 研究結果

それぞれに検索キーワードを決定し、過去のデータベースを 1 次スクリーニングすることで論文を絞り、さらに 2 次スクリーニングによってエビデンスとして認められる論文に絞り込んだ。その後、定性

的および定量的な SR を行った。現在、各担当者による SR から推奨文作成の段階に入っている。

D. 考察

世界的にも希少疾患で、ガイドラインも策定されていないことから、エビデンスレベルの高い論文が少なく、SR 作成において難渋しているのが現状である。その結果、推奨文作成においてレベルの高いものが作成されるかどうか多少気になるところであるが、作成委員全員が尽力しており意義のある診療ガイドラインが作成されると期待される。

E. 結論

希少難病である、ASD における診療ガイドライン作成を行っている。世界的にも類を見ないもので検索し得る論文においてはエビデンスレベルが高いとは言えず作成に困難をともない現在は作成途中である。今後スピードアップを図り早期に草案の作成を図りたい。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

該当せず

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

なし

3. その他

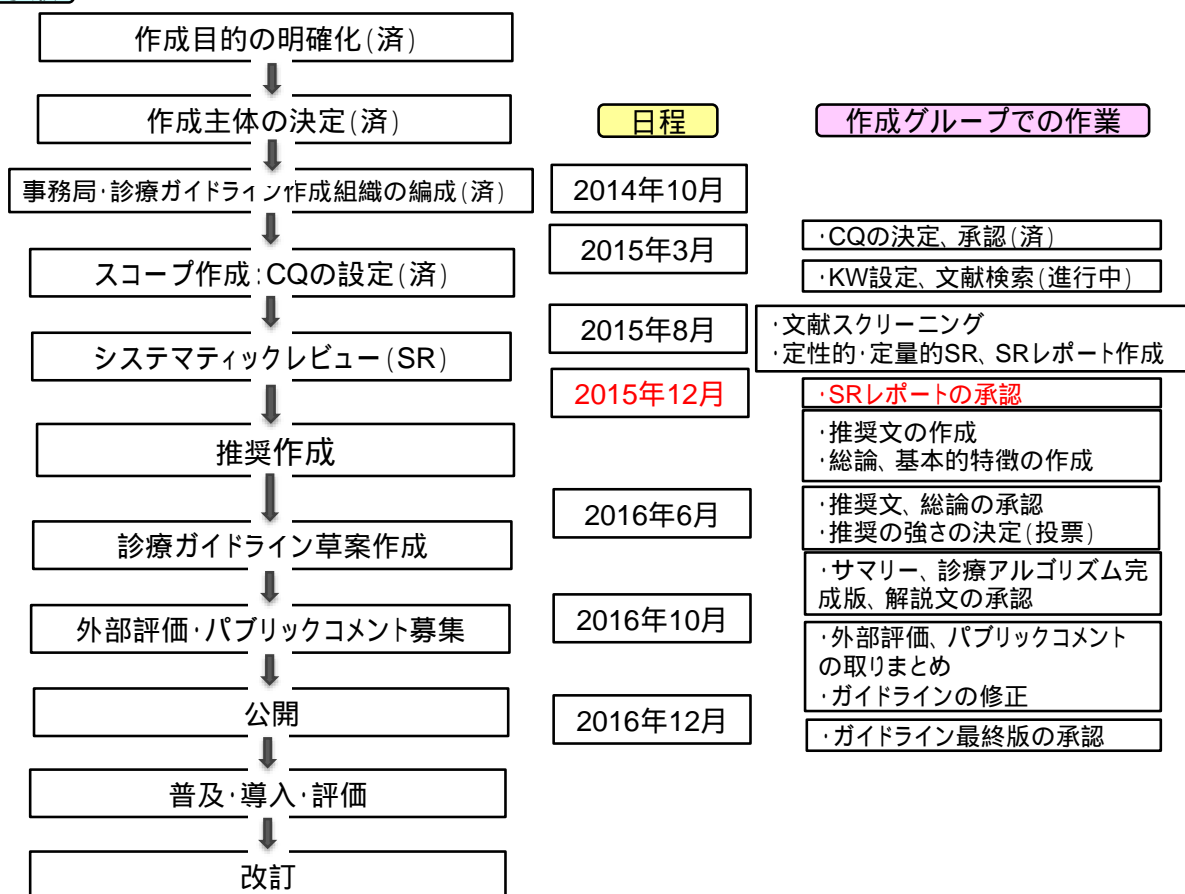
なし

Minds診療ガイドライン作成マニュアル によるシステマティックレビュー(SR)

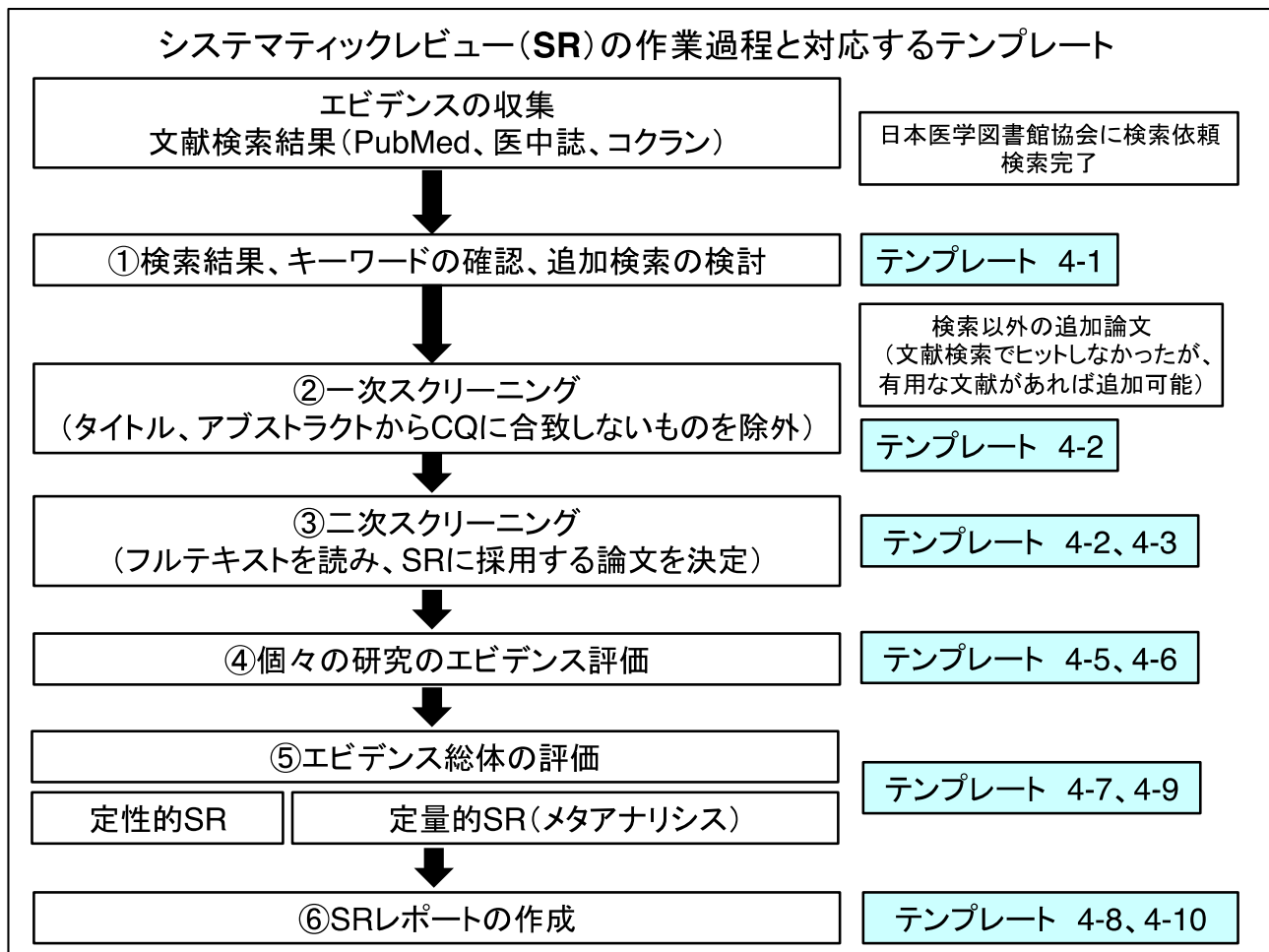
成人スティル病

作成手順

ガイドライン作成手順とタイムスケジュール



システマティックレビュー(SR)の作業過程と対応するテンプレート



システマティックレビュー(SR)の進捗状況-1 (12月2日現在)

CQ 番号	作成したCQ	SR担当者	SR進捗状況					SRレポート
			一次 スクリーニング	二次 スクリーニング	個々の研究 エビデンスの評価	エビデンス総体の評価		
			4-1, 4-2	4-2, 4-3	4-5, 4-6	定性的SR	定量的SR	
1	ASDに特徴的な熱型はあるか	岩本雅弘 (自治医大)	○	○	○	○		○
2	ASDに特徴的な皮膚所見はあるか		○	○	○	○		○
3	ASDの関節症状の臨床的特徴はあるか	近藤裕也 (筑波大学膠原病内科)	○	○	○	○		○
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		(文献再検索中)	(文献再検索中)				
5	ASDの診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか	河野 肇 (帝京大学)	○	○				
6	ASDの活動性評価に有用な血液検査所見はあるか		○	○				
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	大田明英 (佐賀大学)	○	○				
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		○	○				
9	ASDに合併する臓器障害にはどのようなものがあるか	藤本 学 (筑波大学皮膚科)	○	○				
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		○	○				
11	ASDに合併する薬剤アレルギーの臨床的特徴はなにか	川口鎮司 (東京女子医大)	○	○				
12	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)に合併する臓器障害・病態にはどのようなものがあるか		○	○				
13	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)のマクロファージ活性化症候群において早期診断に有用な所見はあるか		○	○				

システマティックレビュー(SR)の進捗状況-2 (12月2日現在)

CQ 番号	作成したCQ	SR担当者	SR進捗状況					SRレポート
			一次 スクリーニング	二次 スクリーニング	個々の研究 エビデンスの評価	エビデンス総体の評価		
			テンプレート		4-5、4-6	4-7	4-9	
14	非ステロイド性抗炎症薬は ASDに 対して有用か	近藤裕也 (筑波大学膠原病内科)	○	○	○	○	○	○
15	副腎皮質ステロイド全身投与は ASDに対して有用か	武井修治(鹿児島大学)	○	○				
16	ステロイドパルス療法は ASDに 対して有用か		○	○				
17	メトトレキサートは ASDに 対して有用か	岡本奈美 (大阪医科大学)	○	○				
18	シクロスポリンは ASDに 対して有用か		○	○				
19	疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs)は ASDの関節炎に対して有用か	高崎芳成 (順天堂大学)	○	○				
20	TNF阻害薬は ASDに 対して有用か		○	○				
21	IL-6阻害薬は ASDに 対して有用か	舟久保ゆう (埼玉医科大学)	○					
22	IL-1阻害薬は ASDに 対して有用か		○					
23	TNF阻害薬、IL-6阻害薬、IL-1阻 害薬以外にASDに対して有用な生物 学的製剤は存在するか	西本憲弘 (東京医科大学)	○					
24	ASDの第一選択薬は何か		○					
25	ステロイドパルス療法は全身型 若年性特発性関節炎に 対して有用か	三森明夫 (国立国際医療センター)						
26	全身型若年性特発性関節炎に おいて有用な免疫抑制剤は あるか							
27	全身型若年性特発性関節炎に おいて有用な生物学的製剤は あるか							

ASD CQ2のPICOと検索キーワード

CQ14	P				I/C		O					作成者
	性別	年齢	疾患	病態	I	C	リスト	内容	益/ 害	重要 度	採択 可否	
ASDに特徴 的な皮膚所 見はあるか	指定 なし	指定 なし	ASD	皮疹	性状 出現部位 出現時期 自覚症状	プラセボ	O1	ASD診断感度上昇	益	7	○	川口 藤本
							O2	ASD診断特異度上昇	益	7	○	
							O3	症状による苦痛	害	3	×	

疾患: ASD

SR担当者: 近藤裕也 岩本雅弘

CQ番号 2 ASDに特徴的な皮膚所見はあるか

キーワード

日本語

英語

1 成人スティル病

Adult Still's disease

2 皮疹

rash, eruption

3 性状

property, condition, state

4 持続期間

duration

5 出現部位

site, face, body, extremity, thigh, arm

6 出現時期

time

7 感度、特異度

sensitivity, specificity

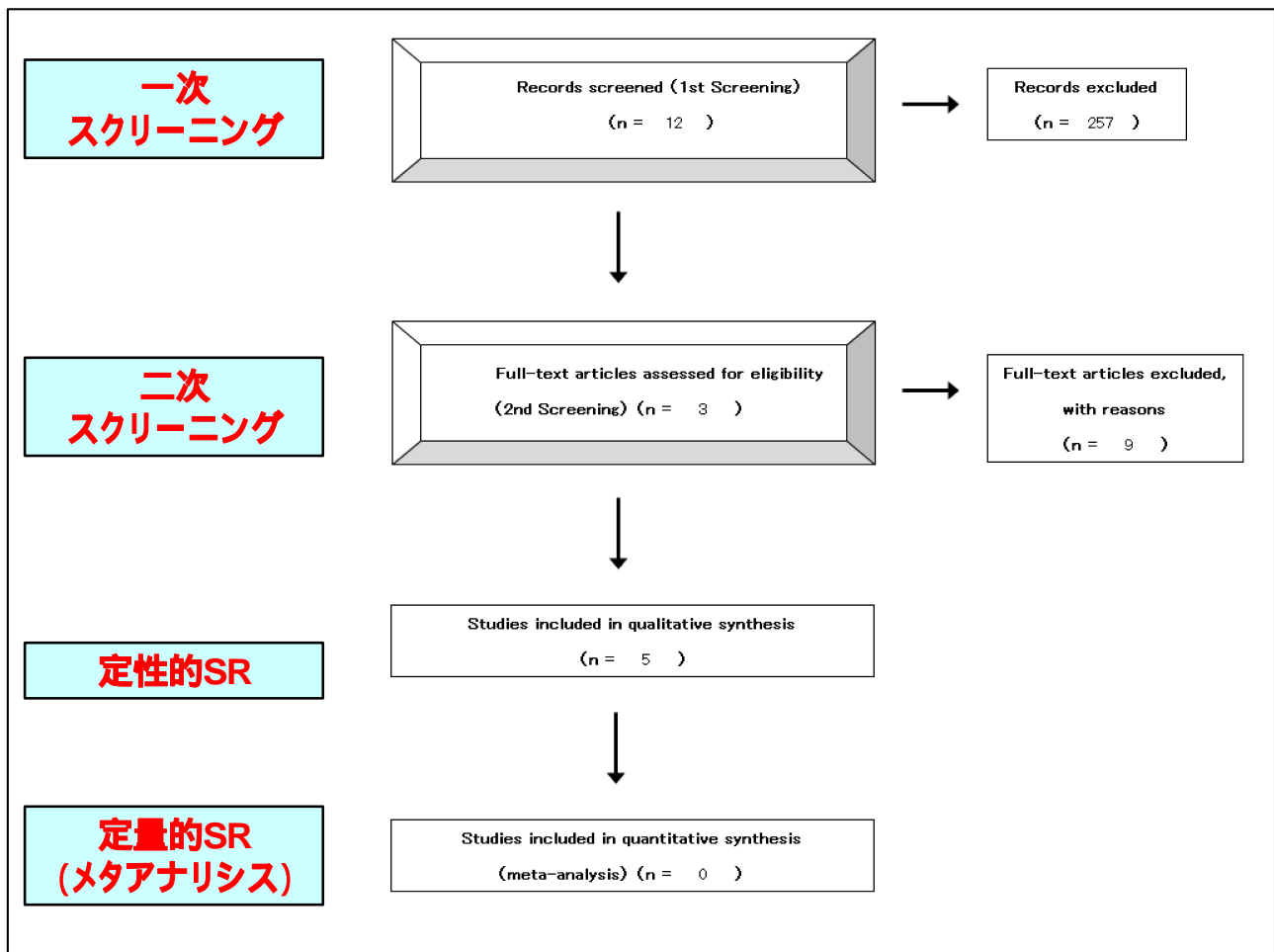
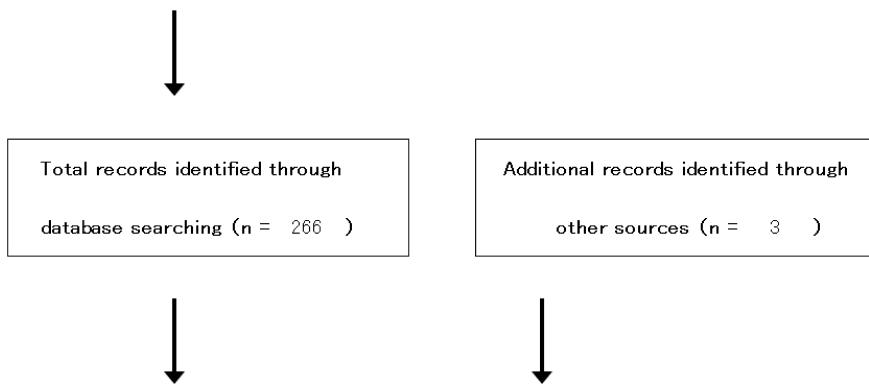
8 自覚症状

complaint

文献検索フローチャート(データベース+追加論文) ASD CQ2

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変

NGC	NICE	PubMed	Cochrane	医中誌	EMBASE	WHO	PsycINFO®	CINAHL	Others()
NA	NA	87	0	179	NA	NA	NA	NA	NA



【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】

5本の観察研究(3本の症例対照研究、2本の症例集積研究)を対象にSRを実施した。
 3本の症例対照研究において、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)。
 3本の症例対照研究において、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)。
 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。
 以上の結果、エビデンスは弱いですが、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。

ASD CQ14のPICOと検索キーワード

CQ14	P				I/C		O				作成者	
	性別	年齢	疾患	病態	I	C	リスト	内容	益/害	重要度		採択可否
非ステロイド性抗炎症薬はASDに対して有用か	指定なし	指定なし	ASD	発熱 関節症状 全身炎症 臓器障害	非ステロイド性抗炎症薬	プラセボ	O1	症状の改善	益	5	○	高崎 舟久保
							O2	病態の改善	益	4	○	
							O3	再発抑制	益	4	○	
							O4	薬剤による消化管障害	害	4	○	
							O5	薬剤による腎障害	害	4	○	
							O6	薬剤アレルギー	害	6	○	

疾患: ASD

SR担当者: 近藤裕也

CQ番号 14 非ステロイド性抗炎症薬は ASDに対して有用か

キーワード	日本語	英語
1	成人スティル病	adult Still's disease
2	発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害	fever, joint symptom, arthritis, arthropathy, systemic inflammation, organ dysfunction
3	非ステロイド性抗炎症薬	non steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs
4	症状、病態、再発抑制、消化管障害、腎障害、薬剤アレルギー	symptom, pathology, inhibition of relapse, gastrointestinal toxicity, renal toxicity, drug allergy
5	プラセボ、無作為化比較対照試験	placebo, randomized controlled trial (RCT)

文献検索フローチャート(データベース + 追加論文) ASD CQ14

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA 声明を改変 ASD CQ14

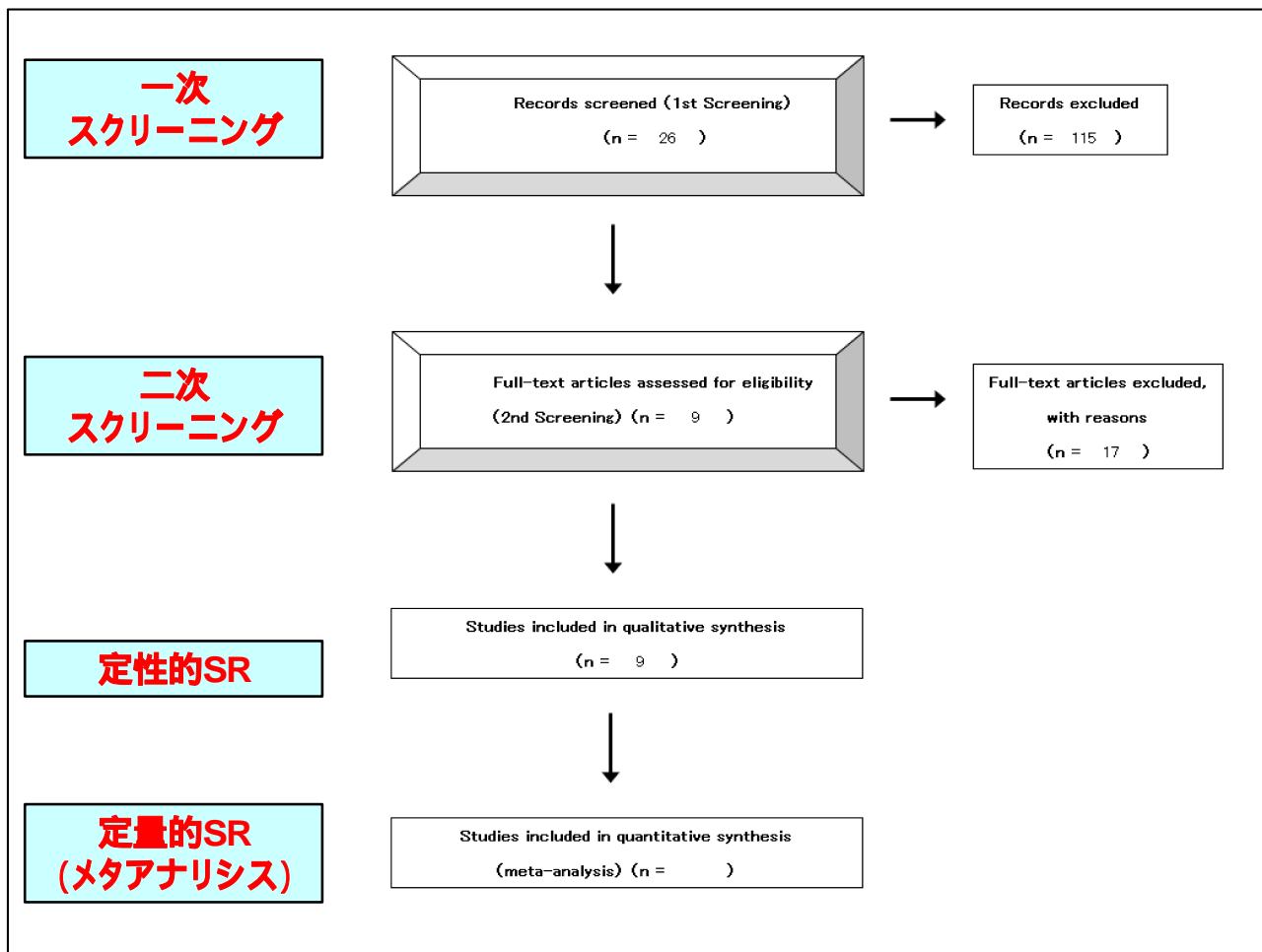
NGC	NICE	PubMed	Cochrane	医中誌	EMBASE	WHO	PsycINFO®	CINAHL	Others()
NA	NA	73	0	64	NA	NA	NA	NA	NA



Total records identified through
database searching (n = 137)

Additional records identified through
other sources (n = 4)





【4-3: ASD CQ14 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
Reddy Munagala VV. Int J Rheum Dis 2012	retrospective, case series	25 patients with AOSD	medicines used for the treatment	none	disease course, and outcome		
Iliou C. Clin Exp Rheumatol 2013	retrospective, case series	44 patients with AOSD	medications used response to treatment	none	treatment modalities applied and outcome		
Zhang XH. Int J Clin Exp Pthol 2012	case report	23-year-old woman with AOSD	methylprednisolone and loxoprofen sodium	none	HPS secondary to AOSD		
Fukuda R. Tokai J Exp Clin Med 2010	case report	61-year-old man with AOSD	loxoprofen sodium and prednisolone	none	AOSD complicated with SIADH	✓	case reportのため除外
Kim HA. Rheumatol Int 2012	retrospective, case series	54 patients with AOSD	treatment	none	therapeutic response and prognostic factor		
Rajabally MN. J Crohns Colitis 2010	case report	30-year-old woman with AOSD complicated with crohn's colitis	NSAID and prednisolone	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
Lahiri M. Int J Rheum Dis 2010	case report	40-year-old woman with AOSD	NSAIDs and other therapies	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
Franchini S. Arthritis Rheum 2010	retrospective, case series	45 cases with AOSD	drugs used for the treatment	none	outcome of therapy		
Gianella S. Am J Hematol 2008	case report	20-year old patient with AOSD	ibuprofen and other therapies	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
Singh S. Clin Rheumatol 2008	retrospective, case series	14 patients with AOSD	treatment	none	disease course and outcome		
Efthimiou P. Semin Arthritis Rheum 2006	review	AOSD	treatment	none	disease outcome	✓	systematic reviewではないため除外
Aarntzen EH. AnnRheum Dis 2005	case report	22-year-old patients with AOSD	NSAIDs	none	hypersensitivity		

【4-3:ASD CQ14 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
常松 令. 臨床消化器内科 2012	case report	30代男性 AOSD	NSAID and steroid	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
Sari Aysegul. Mod Rheumatol 2010	case report	44-year-old woman with AOSD	NSAIDs and methylprednisolone	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
根本 育恵. 臨床皮膚科 2006	case report	22歳女性 AOSD	NSAIDs屯用など	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
松清 大. 日本臨床外科学会誌 2004	case report	28歳女性 AOSD	NSAIDs	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
新井 幸宏. 臨床血液 2004	case report	17歳女性 AOSD	NSAIDsなど	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
Hagiyama H. Mod Rheumatol 2003	case report	24-year-old woman and 20-year-old man with AOSD	NSAIDsなど	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
藤永 洋. 中部リウマチ 2001	case report	46歳女性 AOSD	NSAIDsなど	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
竹内 俊彦 八千代病院紀要 2000	case report	64歳女性 AOSD	NSAIDsなど	none	disease course of AOSD	✓	case reportのため除外
Pay S. Clin Rheumatol 2006	retrospective, case series	95 patients with AOSD	treatment	none	disease course and outcome		
Masson C. Rev Rheum Engl Ed 1995	prospective	65 patients with AOSD	treatment	none	disease course and outcome		
Pouchot J. Medicine (Baltimore) 1991	retrospective, case series	62+C23 patients with AOSD	treatment	none	disease course and outcome	✓	AOSDの診断が Yamaguchi's criteria ではないため (Medsgger and Christy criteria)、除外
Wouters JM. Q J Med 1986	retrospective, case series	45 patients with AOSD	treatment	none	disease course and outcome	✓	AOSDの診断が Yamaguchi's criteria ではないため (ARA criteria for sJIA)、除外

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	ASD CQ14 非ステロイド性抗炎症薬は ASD に対して有用か
対象	ASDの症状、病態
介入	非ステロイド性抗炎症薬
対照	無治療

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

アウトカム **O1:症状の改善**

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*						上昇要因**	非直接性*			リスク人数(アウトカム率)				効果指標(信頼区間)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとめ		対象	介入	対照	対照群分母	対照群分母 (%)	介入群分母	介入群分母 (%)		効果指標(信頼区間)								
Reddy Munagala VV. 2012	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	25	0	0	NA	NA	NA
Iliou C. 2013	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	13.6	NA	NA	NA
Zhang XH. 2012	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kim HA. 2012	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	42	0	0	NA	NA	NA
Franchini S. 2010	症例集積	-1	-2	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	25	4	16	NA	NA	NA
Singh S. 2008	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	14	0	0	NA	NA	NA
Aarntzen EH. 2005	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Pay S. 2006	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Masson C. 1995	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	65	8	12	NA	NA	NA

[4-6 評価シート 観察研究]

診療ガイドライン	ASD CQ14 非ステロイド性抗炎症薬は ASDに対して有用か
対象	ASDの症状、病態
介入	非ステロイド性抗炎症薬
対照	無治療

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

アウトカム	O4:薬剤による消化管障害
個別研究	バイアスリスク*

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	上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)												
									量反	効果	効果	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照	対照	介入	介入	効果	効果	信頼			
									量反	効果	効果	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照	対照	介入	介入	効果	効果	信頼	エビデンス	重要性	コメント
Reddy Munagala VV. 2012	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Iliou C. 2013	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zhang XH. 2012	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	-1	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA	NA
Kim HA. 2012	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	42	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Franchini S. 2010	症例集積	-1	-2	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Singh S. 2008	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Aarntzen EH. 2005	その他	-2	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pay S. 2006	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Masson C. 1995	症例集積	-1	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	65	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[4-7 評価シート エビデンス総体]

診療ガイドライン	ASD CQ14 非ステロイド性抗炎症薬は ASDIC に対して有用か
対象	ASDの症状、病態
介入	非ステロイド性抗炎症薬
対照	無治療

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

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(総合値)	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
								対照群母	対照群子	(%)	介入群母	介入群子	(%)						
症状の改善	症例集積7/ 症例報告2	-2	-1	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	5	NSAIDsによる症状改善効果をプラセボと比較した研究結果は無いが、無効である可能性が高い
病態の改善	症例集積7/ 症例報告2	-2	-1	-2	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	4	NSAIDsによる病態改善効果をプラセボと比較した研究結果は無いが、無効である可能性が高い
再発抑制	症例集積7/ 症例報告2	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	4	NSAIDsによる再発抑制効果は不明
薬剤による消化管障害	症例集積7/ 症例報告2	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	4	1つの症例報告でNSAIDs治療後に胃潰瘍を合併したとの報告があるのみ
薬剤による腎障害	症例集積7/ 症例報告2	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	4	NSAIDsもよる腎障害は不明
薬剤アレルギー	症例集積7/ 症例報告2	-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	1つの症例報告でNSAIDs治療後に薬剤過敏による兼官性浮腫を合併したとの報告があるのみ

[4-8 定性的システマティックレビュー]

CQ	14
P	ASDの発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害
I	非ステロイド性抗炎症薬
C	無治療
臨床的文脈	ASDの治療

O1	症状の改善
非直接性のまとめ	1つの症例集積研究では非直接性は中等度であり、その他の研究では高度であった。
バイアスリスクのまとめ	1つの症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であり、その他の研究では高度であった。
非一貫性その他のまとめ	7つの症例集積研で非一貫性は中等度であった。
コメント	NSAIDsによる症状改善効果をプラセボと比較した研究結果は無いが、症例集積研究の結果からは無効である可能性が高い

O2	病態の改善
非直接性のまとめ	1つの症例集積研究では非直接性は中等度であり、その他の研究では高度であった。
バイアスリスクのまとめ	1つの症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であり、その他の研究では高度であった。
非一貫性その他のまとめ	7つの症例集積研で非一貫性は中等度であった。
コメント	NSAIDsによる病態改善効果をプラセボと比較した研究結果は無いが、症例集積研究の結果からは無効である可能性が高い

O3	再発抑制
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度であった。
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度であった。
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度であった。
コメント	NSAIDsによる再発抑制効果は不明である

[4-8 定性的システマティックレビュー]

CQ	14
P	ASDの発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害
I	非ステロイド性抗炎症薬
C	無治療
臨床的文脈	ASDの治療

O4	薬剤による消化管障害
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度であった。
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度であった。
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度であった。
コメント	1つの症例報告でNSAIDs治療後に胃潰瘍を合併したとの報告があるのみであり、因果関係は不明である

O5	薬剤による腎障害
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度であった。
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度であった。
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度であった。
コメント	NSAIDsによる腎障害に関しては不明である

O6	薬剤アレルギー
非直接性のまとめ	全ての研究で非直接性は高度であった。
バイアスリスクのまとめ	全ての研究でバイアスリスクは高度であった。
非一貫性その他のまとめ	全ての研究で非一貫性は高度であった。
コメント	1つの症例報告でNSAIDs治療後に薬剤アレルギーによる血管性浮腫を合併したとの報告があるのみであり、因果関係は不明である

【4-10 SRレポートのまとめ】

7本の症例集積研究、2本の症例報告を対象にSRを実施した。
7本の症例集積研究において、ASDに対するNSAIDsの有効性は0-13.6%と報告されており、無治療群と比較した研究結果は無いが、ASDの症状、病態に対してNSAIDsの有効性は低いことが示唆された(エビデンスの強さ:D)。
本SRにおいては、NSAIDsによるASDの再発抑制効果は明らかにならなかった。
NSAIDsによる消化管障害、腎障害、薬剤アレルギーについて、無治療と比較した研究結果はないが、消化管障害、薬剤アレルギーに関する症例報告が認められた。
以上の結果、エビデンスは弱い¹⁾が、NSAIDsはASDの症状、病態の改善効果は低いことが示唆された。