

平成 28 年度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

成人発症スティル病の重症度分類の確立と検証に関する研究

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

成人発症スティル病（AOSD）の重症度分類は世界的にみても存在しない。本研究においては AOSD の新規重症度分類を作成しその検証を行うことを目的とした。重症度分類の作成に関しては、2011 年全国疫学調査における 2 次調査症例データを基に、高度医療必要度の多い病態と関連するような項目を中心にリストアップし重み付けにより重症度分類を行った。その検証には埼玉医科大学病院 AOSD 患者データを用いた。

A. 研究目的

成人発症スティル病（AOSD）は、難病法の成立に伴い指定難病に指定された。指定難病と認定されるためには、診断基準を満たすことと重症度分類において重症度が高いことを証明して申請しなければならない。しかし、AOSD の重症度分類は我が国はもとより世界的にみても存在しない。重篤な合併症としては、播種性血管内凝固（DIC）やマクロファージ活性化症候群（MAS）/ 反応性血球貪食症候群（RHS）が知られている。ASD における MAS の頻度は、12-14%との報告があり、通常の膠原病関連疾患におけるものに比して多い。臓器障害としては、肺障害（急性肺障害、間質性肺炎）、漿膜炎（胸膜炎、心膜炎）、心筋炎など重篤なものが報告されている。そこで本研究においては、1) AOSD の新規重症度分類を作成しその検証を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 重症度分類作成のための基礎データは、2011 年の厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業の自己免疫疾患に関する調査研究（研究代表者 住田孝之 筑波大学教授）による全国疫学調査結果であり罹病者は推定 4760 人、人口 10 万人あたり 3.9 人である（Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, Sumida T. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. Mod Rheumatol. 2014 Nov 10:1-8）。この疫学調査の 2 次調査症例 166 例のデータを基に、医療の投入が高度な患者が重症度が高いと想定して、重症病態として、漿膜炎、マクロファージ活性化症候群（MAS）/ 血球貪食症候群（HPS）、播種性血管内凝固（DIC）を念頭に置き、上記疫学調査のデータを用いて関連する項目を挙げた。

2) 重症度スコアの検証には、2005 年 1 月から 2015 年 10 月に当埼玉医科大学病院において AOSD と診断

され、治療を行った 38 例を対象に、重症度スコアを用いて患者の重症度を分類し、臨床経過を後方視的に解析することで重症度スコアと予後予測との相関を解析した。

(倫理面への配慮)

患者個人情報を使用していない。データはすべて匿名化されている。

## C. 研究結果

1) 重症度分類作成；第 1 案として、心膜炎、胸膜炎、HPS の存在、血清フェリチン高値 (6655 ng/ml 以上)、好中球比率上昇 (85%以上)、血清総蛋白減少 (6.1 g./dl 以下)、AST 上昇 (54 U/ml 以上) を選択して作成した。指定難病認定更新時に寛解であっても副腎皮質ステロイド以外の薬剤を必要とする患者の重症度が低下してしまわないように、重症度分類としてはやや異質な「副腎皮質ステロイド抵抗性」を加え、さらに DIC と全国疫学調査の単変量解析において再燃のリスクに MAS とともに挙げたリンパ節腫脹も加え、血清蛋白減少と AST 高値を省き、項目の重みづけと数値の調整を行い、最終的な重症度分類スコアを完成させた (表)。指定難病として認定される基準は、2 点 (中等症) 以上とした。このスコアを用いると全国疫学調査の 2 次調査症例においては 68% の ASD 患者が 2 点以上に該当していた。

2) 重症度分類検証；患者背景は男性 16 例、女性 22 例の計 38 例、平均年齢は 46.2±19.6 歳。観察期間中の再燃例は 16 例、死亡例は 3 例。重症度の分類においては、初発時の治療前はステロイド抵抗性の判別は困難な上その後の治療法の影響を受けることから、ステロイド抵抗性の項目を除外しスコア化した。重症度は 0 点;5 例、1 点;7 例、2 点;20 例、3 点;4 例、4 点;1 例、5 点;1 例。ステロイド単独で治療した症例をステロイド抵抗性なし群、免疫抑制薬やステロイドパルスを用いた症例をステロイド抵抗性あり群とし、それぞれ初発時の重症度スコアを比較したが有意差は認めなかった。一方、再燃例においては初発時の重症度スコアと再燃時の重症度スコアは正の相関を示した (P=0.033)。

## D. 考察

AOSD 患者の重症度分類は、ASD の指定難病への指定と共に開始された。今後この制度の中で適切かどうか検証されるべきである。今回の検証によれば、再燃時に指定難病承認要件のみならず、医学的にも価値の高いものであることが明らかになれば、国際的にも周知されるべきと考える。

## E. 結論

AOSD 初発時の重症度スコアは、再燃時の重症度スコアと関連があった。初発時重症度スコアが高い AOSD 患者は再燃時の重症化を予測し得る可能性が高いと考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Araki Y, Tsuzuki Wada T, Aizaki Y, Sato K, Yokota K, Fujimoto K, Kim YT, Oda H, Kurokawa R, Mimura T. Histone Methylation and STAT-3 Differentially Regulate Interleukin-6-Induced Matrix Metalloproteinase Gene Activation in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May;68(5):1111-23. doi: 10.1002/art.39563.
- 1) Miyoshi F, Honne K, Minota S, Okada M, Ogawa N, Mimura T. A novel method predicting clinical response using only background clinical data in RA patients before treatment with infliximab. *Mod Rheumatol.* 2016 May 5:1-4. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

- 2) Yasuto Araki, Takuma Tsuzuki Wada, Yoshimi Aizaki, Kazuhiro Yokota, Hiroshi Kajiyama, Yu Funakubo Asanuma, Kojiro Sato, Hiromi Oda and Toshihide Mimura, "Histone Lysine Methylation and STAT3 Differentially Regulate Constitutive and IL-6-Induced MMPs Gene Activation in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts" 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, November 14, 2016, A & R
- 3) Yoshimi Aizaki, Yasuto Araki, Kojiro Sato, Kazuhiro Yokota and Toshihide Mimura, "Histone Methylation in  $\gamma\delta$  T Cells As a Biomarker of Bechet's Disease Activity" 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, November 13, 2016, A & R

## 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

該当せず

### 3. その他

なし

表；成人スティル病重症度分類

漿膜炎	無 0□ 有 1□
DIC	無 0□ 有 2□
血球貪食症候群	無 0□ 有 2□
好中球比率造花 (85%以上)	無 0□ 有 1□
フェリチン高値 (3,000 ng/ml 以上)	無 0□ 有 1□
著明なリンパ節腫脹	無 0□ 有 1□
ステロイド治療抵抗性 (プレドニン換算で 0.4mg/kg 以上で治療抵抗性の場合)	無 0□ 有 1□
スコア合計点	0点～9点 成人スティル病重症度基準 重症：3点以上 中等症：2点以上 軽症：1点以下

**成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版**

**厚生労働科学研究費補助金**

**難治性疾患等政策研究事業**

**自己免疫疾患に関する調査研究班**

## 目次

### 前付

ガイドラインサマリー	5
診療アルゴリズム	9
用語・略語一覧	10

### 第1章 作成組織・作成経過

#### 1 ガイドライン作成組織

1-1 作成組織	12
1-2 作成主体	12
1-3 ガイドライン統括委員会	12
1-4 ガイドライン作成事務局	12
1-5 ガイドライン作成グループ	13
1-6 システマティックレビューチーム	13
1-7 外部評価委員会	14

#### 2 作成経過

2-1 作成方針	15
2-2 使用上の注意	15
2-3 利益相反	15
2-4 作成資金	16
2-5 組織編成	16
2-6 作成工程	16

### 第2章 スコープ

#### 1 疾患トピックの基本的特徴

1-1 臨床的特徴	19
1-2 疫学的特徴	27
1-3 疾患トピックの診療の全体的な流れ	28

#### 2 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

#### 3 システマティックレビューに関する事項

#### 4 推奨決定から最終化、導入方針まで

### 第3章 推奨

Clinical question (CQ) (各 CQ、CQ1～CQ27)

CQ 本文・推奨本文・推奨の強さ、解説、SR レポートのまとめ、引用文献

1	CQ1	33
2	CQ2	35
3	CQ3	37
4	CQ4	40
5	CQ5	42
6	CQ6	45
7	CQ7	49
8	CQ8	51
9	CQ9	54
10	CQ10	57
11	CQ11	62
12	CQ12	64
13	CQ13	66
14	CQ14	69
15	CQ15	71
16	CQ16	73
17	CQ17	75
18	CQ18	77
19	CQ19	79
20	CQ20	81
21	CQ21	84
22	CQ22	87
23	CQ23	90
24	CQ24	92
25	CQ25	93
26	CQ26	96
27	CQ27	99

#### 第4章 公開後の取り組み

1	公開後の組織体制	107
2	導入	107
3	有効性評価	107
4	改訂	107

#### 第5章 付録（別添）

1	クリニカルクエスチョン設定表	2
---	----------------	---

2	エビデンスの収集と選定（各 CQ、CQ1～CQ27）	12
	テンプレート	
	4-1 データベース検索結果	
	4-2 文献検索フローチャート	
	4-3 二次スクリーニング後の一覧表	
	4-4 引用文献リスト	
	4-5 評価シート（介入研究）	
	4-6 評価シート（観察研究）	
	4-7 評価シート（エビデンス総体）	
	4-8 定性的システマティックレビュー	
	4-9 メタアナリシス（行った場合のみ）	
	4-10 SR レポートのまとめ	
	4-4 引用文献リスト（採用論文のみ再掲）	
3	外部評価のまとめ	737

# 前付



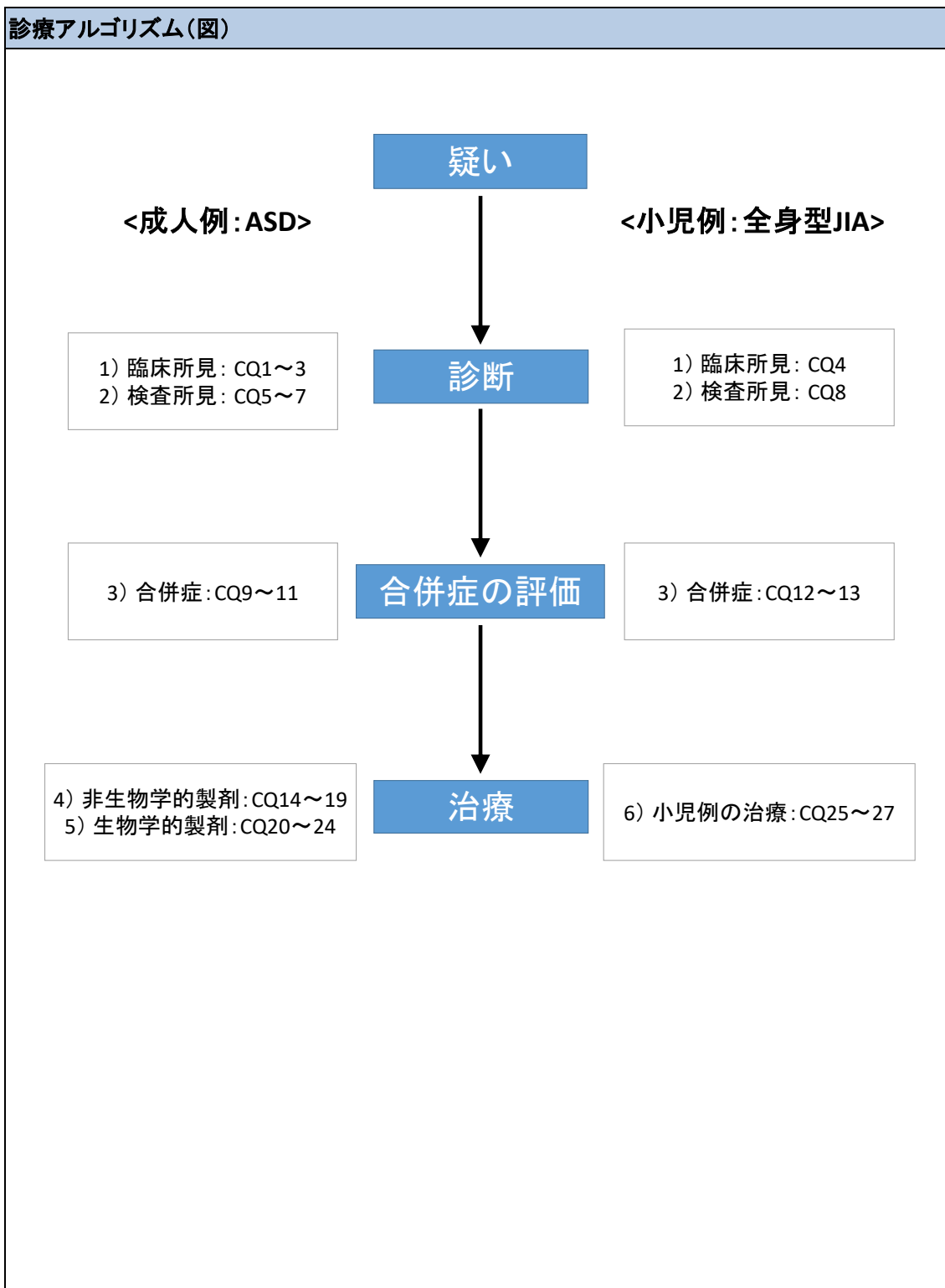
## ガイドラインサマリー

ガイドラインサマリー			
CQ 番号	CQ	推奨	推奨の 強さ
1	ASD に特徴的な熱型はあるか	一日 1~2 回の 39°C 以上のスパイク状の発熱が特徴であると提案する。	弱い
2	ASD に特徴的な皮膚所見はあるか	ASD では、発熱と一致して出現する、サーモンピンク色で平坦な即時消退紅斑性皮疹と、出現消退をしない持続性の紅斑が特徴的な皮疹であり、皮疹の有無が診断感度を上昇させると提案する。	弱い
		持続性の紅斑は、病理学的に表皮角化細胞壊死の特徴的な所見があるため、皮膚生検を行うことを提案する。	弱い
3	ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか	多関節炎をきたし、膝、手、足関節に好発し、手根関節や手関節に骨びらんや骨融合、骨性強直をきたすことが多いことを提案する。	弱い
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	診断時に重要な臨床症状は、発熱(98-100%)、皮疹(67.9-100%)、関節炎(88-100%)であり、関節炎は、膝関節、足関節に多い傾向があり、一部の症例ではマクロファージ活性化症候群を合併する特徴を有すると提案する。	弱い
5	ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか	血清 CRP 上昇、赤血球沈降速度促進、白血球数(10,000/ $\mu$ L 以上)、好中球数(80%以上)、血清フェリチン(基準値上限の 5 倍以上)、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇を特徴的検査所見として提案する。	弱い
6	ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか	ASD の活動性評価には、CRP、赤血球沈降速度、フェリチン、白血球数、好中球数、トランスアミナーゼが有用で、これらを用いて総合的に評価し、血清 IL-18 を活動性、重症度推定の参考とすることを提案する。	弱い
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	リンパ節生検は悪性リンパ腫や感染性リンパ節炎の除外診断に意義があると提案する。	弱い
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	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)においては、血清フェリチン、可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)、IL-18 の上昇を特徴的検査所見と	弱い

		して提案する。	
9	ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか	ASD に合併する臓器障害として、肝障害、心膜炎、胸膜炎、間質性肺炎、消化器障害、腎障害を考慮することを推奨する。	強い
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	マクロファージ活性化症候群の臨床的特徴として、汎血球減少、脾腫、フェリチン高値、中性脂肪高値を推奨する。	強い
11	ASD に合併する薬剤アレルギーの臨床的特徴はなにか	ASD においては、RA と比較して薬剤副作用が多い可能性があるが、薬剤アレルギーとしての臨床的特徴はないとすることを提案する。	弱い
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	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)の臓器障害としては、肝障害、漿膜炎がしばしばみられ、重篤になり得る合併症としてマクロファージ活性化症候群に伴う臓器障害を考慮することを推奨する。	強い
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	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)に合併するマクロファージ活性化症候群では、早期より高熱、肝障害、血球減少、フェリチン高値、IL-18 高値や可溶性 CD25 (可溶性 IL-2 レセプター)・CD163 高値がみられ、これらを含めた診断基準があることを提案する。	弱い
14	非ステロイド性抗炎症薬は ASD に対して有用か	軽症の ASD 患者で臨床症状緩和を目的とした非ステロイド性抗炎症薬投与を提案する。	弱い
15	副腎皮質ステロイド全身投与は ASD に対して有用か	ASD の臨床症状および病態の改善を目的とした副腎皮質ステロイド全身投与を推奨する。	強い
16	ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か	重篤な臓器病変を有する ASD の臨床症状および病態の改善を目的としたステロイドパルス療法を推奨する。	強い
17	メトトレキサートは ASD に対して有用か	ステロイド抵抗性の難治性 ASD において臨床症状と病態の改善およびステロイド減量効果を目的としたメトトレキサート併用投与を推奨する。	強い
18	シクロスポリンは ASD に対して有用か	メトトレキサートが禁忌であるか、ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD において臨床症状の改善を目的とした治療選択肢のひとつとして、シクロスポリン併用投与を提案する。	弱い

19	疾患修飾性抗リウマチ薬は、ASD の関節炎に対して有用か	メトトレキサートが禁忌であるか、ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD 患者の関節炎に対して、個々の患者のリスクとベネフィットを考慮した疾患修飾性抗リウマチ薬の追加併用を提案する。	弱い
20	TNF 阻害薬は ASD に対して有用か	TNF 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢の一つとして提案する。	弱い
21	IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か	IL-6 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として提案する。	弱い
22	IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か	IL-1 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として提案する。	弱い
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	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として、アバタセプトおよびリツキシマブを提案する。	弱い
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	ステロイドパルス療法は、特に従来治療に抵抗性を示す例や病態の早期抑制に有用であることを提案する。	弱い
26	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制薬はあるか	従来治療抵抗性を示す全身型若年性特発性関節炎において、シクロスポリンの併用は関節症状、発熱、炎症病態特にマクロファージ活性化の病態抑制、ステロイド減量において、有用であることを提案する。	弱い
		従来治療抵抗性を示す全身型若年性特発性関節炎において、メトトレキサートの併用は、関節病態、全身病態、副腎皮質ステロイド減量において、有用性に乏しいことを提案する。	弱い
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	従来治療抵抗性を示す全身型若年性特発性関節炎において、トシリズマブとカナキヌマブは、症状・病態について有用で、副腎皮質ステロイド減量効果・成長改善効果があると推奨する。	強い
		従来治療抵抗性を示す全身型若年性特発性関節炎において、エタネルセプトとアバタセプトは、全身症状を伴わず関節炎が主体の病態の治療選択肢の一つとして提案する。	弱い

## 診療アルゴリズム



## 重要用語の定義

用語名	解説
マクロファージ活性化症候群	マクロファージの異常活性化によって、骨髄などの網内系組織において異常に増殖した組織球により自己の血球を貪食している像が組織学的に認められる病態(血球貪食症候群)と同様の状態と考えられるが、組織学的な所見には因らない。全身型若年性特発性関節炎などの膠原病および類縁疾患に合併する。
疾患修飾性抗リウマチ薬	関節リウマチの背景に存在する免疫異常を改善しうる関節リウマチ治療薬の総称であり、複数の薬剤を含む。狭義には従来の合成抗リウマチ薬を表す。
生物学的製剤	様々な生体物質などを選択的に標的とする抗体、受容体を含む生体由来の物質を人工的に合成して作成された薬剤。

## 略語一覧

略語名	正式名称
ASD	Adult Still's disease
JIA	Juvenile Idiopathic Arthritis
NSAIDs	Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs
MTX	Methotrexate
DMARDs	Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs
IL	Interleukin
TNF	Tumor Necrosis Factor
Minds	Medical Information Network Distribution Service
CQ	Clinical question
SR	Systematic review
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism

# 第 1 章

## 作成組織

■

## 作成經過

## 1 ガイドライン作成組織

(1) 診療ガイドライン 作成主体	学会・研究会名		厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策 研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班		
	関連・協力学会名		日本リウマチ学会		
	関連・協力学会名		日本小児リウマチ学会		
	関連・協力学会名				
(2) 診療ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本リウマチ学 会	研究代表者
	○	三村 俊英	埼玉医大/内科	日本リウマチ学 会	研究班員
		川口 鎮司	東京女子医大/ 内科	日本リウマチ学 会	研究班員
		藤本 学	筑波大/皮膚科	日本リウマチ学 会	研究班員
		太田 晶子	埼玉医大/公衆 衛生	日本リウマチ学 会	研究班員
		岩本 雅弘	自治医大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		武井 修治	鹿児島大/小児 科	日本小児リウマ チ学会	協力員
		大田 明英	佐賀大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		河野 肇	帝京大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		高崎 芳成	順天堂大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		西本 憲弘	東京医大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		舟久保 ゆ う	埼玉医大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		岡本 奈美	大阪医科大/小 児科	日本小児リウマ チ学会	協力員
		近藤 裕也	筑波大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
(3) 診療ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役割
		近藤 裕也	筑波大/内科	日本リウマチ学 会	事務作業の 取りまとめ

		飯田 美智子	筑波大/内科	秘書	事務局
		堀川 真紀	筑波大/内科	秘書	事務局
<b>(4)診療ガイドライン作成グループ</b>	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本リウマチ学会	研究代表者
	○	三村 俊英	埼玉医大/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		川口 鎮司	東京女子医大/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		藤本 学	筑波大/皮膚科	日本リウマチ学会	研究班員
		三森 明夫	国立国際医療センター/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		太田 晶子	埼玉医大/公衆衛生	日本リウマチ学会	研究班員
		岩本 雅弘	自治医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		武井 修治	鹿児島大/小児科	日本小児リウマチ学会	協力員
		大田 明英	佐賀大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		河野 肇	帝京大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		高崎 芳成	順天堂大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		西本 憲弘	東京医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		舟久保 ゆう	埼玉医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		岡本 奈美	大阪医科大/小児科	日本小児リウマチ学会	協力員
	近藤 裕也	筑波大/内科	日本リウマチ学会	協力員	
<b>(6)システマティックレビューチーム</b>	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本リウマチ学会	総括
		三村 俊英	埼玉医大/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		川口 鎮司	東京女子医大/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		藤本 学	筑波大/皮膚科	日本リウマチ学会	研究班員
		沖山 奈緒子	筑波大/皮膚科	日本リウマチ学会	



		三森 明夫	国立国際医療センター/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		太田 晶子	埼玉医大/公衆衛生	日本リウマチ学会	研究班員
		岩本 雅弘	自治医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		武井 修治	鹿児島大/小児科	日本小児リウマチ学会	協力員
		大田 明英	佐賀大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		河野 肇	帝京大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		高崎 芳成	順天堂大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		西本 憲弘	東京医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		舟久保 ゆう	埼玉医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		岡本 奈美	大阪医科大/小児科	日本小児リウマチ学会	協力員
		近藤 裕也	筑波大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		横澤 将宏	筑波大/内科	日本リウマチ学会	
		金子 駿太	筑波大/内科	日本リウマチ学会	
		高橋 広行	筑波大/内科	日本リウマチ学会	
(7)外部評価委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	

## 2 作成経過

項目	本文
作成方針	<p>成人ステル病 (ASD) には、成人発症ステル病と全身型若年性特発性関節炎 (全身型 JIA) の成人移行例が含まれる。本ガイドラインは、ASD を対象とするため、成人発症ステル病に加えて全身型 JIA の成人例の理解を進める意味で全身型 JIA もカバーし、それらの診療にかかわるすべての医療従事者 (かかりつけ医、一般内科医、膠原病内科医、小児科医、コメディカル等) に対して、ASD および全身型 JIA の臨床症状、治療法、およびそれらに関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。</p>
使用上の注意	<p>Medical Information Network Distribution Service (Minds) 診療ガイドラインの定義は「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書。」とされている。</p> <p>本診療ガイドラインの適用に関しては、実際の診療にあたる医療従事者の判断によるものであり、医療現場の裁量を制限するような強制力を持つものではない。つまり臨床現場における最終的な判断は、主治医が患者と協働して行わなければならない。1) 医療現場の実情 (人的・物的環境、実臨床の状況等)、2) ガイドラインをそのまま適用するのは当該患者の症状にそぐわないこと (具体的な症状・所見)、3) 当該医師の特性、4) 当該施設の特性、5) 保険制度の制約、等が実際の診療における判断の際に考慮される。本診療ガイドラインの治療に関する推奨では、世界的なエビデンスに従って作成しているため本邦で保険適応外の治療法に関しても扱っている。実際の施行に当たっては、保険適応外の診療に関してはその点を熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントに加えて、当該施設の状況により倫理委員会の承認も含めた現場での慎重な判断が必要である。</p> <p>また、ASD の診療に関しては、稀少疾患であるため医学的な知見が確立していない分野も多く、流動的ではあるが、可能な限り現時点でのエビデンスの評価に基づき、診療の参考とするために、本ガイドラインを作成した。したがって、本ガイドラインの内容に関しては、今後更なる検証が必要であり、現時点のものは規則ではない。</p>
利益相反	<p>ガイドライン作成委員会委員の事前申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。2014 年 4 月 1 日より 2016 年 12 月 31 日まで、申告対象は次の通りである</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 委員および委員の配偶者、維新党内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態</li> <li>・ 役員・顧問職 (年間 100 万円以上)、株 (年間の利益が 100 万円以上)、特許使用料 (年間 100 万円以上)、講演料等 (年間 50 万円以上)、研究費等 (1 つの医学研究に対して年間 200 万円以上、奨学寄附金は 1 つの企業等から年間 200 万円以上)、その他の報酬 (年間 5 万円以上)</li> </ul>

	<p>確認した結果、申告された企業は次のとおりである</p> <p>企業名(50音順): アステラス製薬株式会社、あゆみ製薬株式会社、エーザイ株式会社、MSD 株式会社、小野薬品工業株式会社、第一三共株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、 Bristol-Myers Squibb 株式会社、UCB ジャパン株式会社</p>
作成資金	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究
組織編成	<p>ガイドライン統括委員会</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班の班員 6 名に協力員 8 名を加えた 14 名(内科医 12 名、小児科医 1 名、公衆衛生学者 1 名)で編成し、2014 年 10 月 10 日に東京で第 1 回の ASD 診療ガイドライン統括委員会が開催された。</p>
	<p>ガイドライン作成グループ</p> <p>上述のガイドライン統括委員会 14 名に、さらに協力員 1 名を加えた 15 名(内科医 12 名、小児科医 2 名、公衆衛生学者 1 名)で編成された。</p>
	<p>システマティックレビューチーム</p> <p>上述のガイドライン作成グループ 15 名に、グループメンバーの各所属施設からの協力者 4 名を加えた 19 名で編成された。ガイドライン作成グループのメンバーが分担で担当したクリニカルクエスション(CQ; clinical question)とは、異なる CQ のシステマティックレビュー(SR; systematic review)を担当することにより、SR チームの独立性を担保した。</p>
作成工程	<p>準備</p> <p>2014 年 10 月 10 日 第 1 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループの編成と発足</li> <li>・ スコープの重要臨床課題の決定</li> <li>・ 重要臨床課題毎の CQ 作成の分担決定</li> </ul>
	<p>スコープ</p> <p>2014 年 12 月 4 日 第 2 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ スコープの CQ 案の提示と討議→ 事後のメール会議を経て 27 個の CQ 決定</li> <li>・ SR チームの編成</li> </ul>
	<p>システマティックレビュー</p> <p>2015 年 8 月 28 日 第 3 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 事前のメール会議で文献検索の方法、検索キーワードの決定、日本医学図書館協会への文献検索の依頼</li> <li>・ SR 方法の決定(Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 および Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver2.0 による)</li> </ul>
	<p>2015 年 12 月 4 日 第 4 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SR の進捗状況の確認、完了した SR レポートの承認</li> <li>・ SR 実施における問題点に関する討議(additional report の扱い、検索された論文数が少ない場合、観察研究のみの場合の SR 方法)</li> </ul>
	<p>2016 年 6 月 24 日 第 5 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な文献が収集できなかった CQ に対する文献収集期間延長、追加 SR の方針を確認(1980 年以降を検索)</li> <li>事後のメール会議を経て、27 個の CQ に関する SR を完了(2016 年 12 月)</li> </ul>
	<b>推奨作成</b>
	<p>2016 年 6 月 24 日 第 5 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)  2016 年 12 月 9 日 第 6 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>事前のメール会議で、SR チームにより作成された SR レポートをガイドライン作成グループの CQ 担当者に提供</li> <li>CQ 担当者が SR レポートをもとに、CQ に対する推奨文草案を作成</li> <li>委員会時、およびメール会議で推奨度の投票(修正デルファイ法、ガイドライン作成グループの 70%以上(10/14 名以上)の一致で推奨の強さを決定)</li> <li>メール会議を含めて推奨度の投票および修正案の提示を繰り返し(最大 4 回まで)、27 個の CQ に関する推奨文、推奨の強さを決定した</li> <li>事後のメール会議で推奨作成の経過(解説文)を CQ 担当者が作成</li> </ul>
	<b>最終化</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>メール会議で作成したガイドライン草案の内容確認</li> <li>ガイドライン草案に関して、関連学会(日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会)でのパブリックコメントの募集</li> <li>関連学会のパブリックコメントの集約とガイドライン草案の修正案作成</li> <li>メール会議においてガイドライン最終案の承認</li> </ul>
	<b>公開</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドライン最終案の公開</li> </ul>

# 第2章

## スコープ

## 1 疾患トピックの基本的特徴

### 臨床的特徴

#### 1. 病因・病態生理

##### 【病因】

成人スチル病 (ASD) の病因は不明である。

##### 【病態生理】

#### 1. 感染因子

ウイルス感染や細菌感染と ASD との関連が報告されている。報告があるウイルス感染は echovirus 7<sup>1)</sup>、rubella<sup>1,2)</sup>、mumps<sup>3)</sup>、Epstein-Barr virus<sup>4)</sup>、parvovirus B19<sup>5)</sup>、hepatitis C virus<sup>6)</sup> であり、細菌感染は *Mycoplasma pneumoniae*<sup>7)</sup>、*Yersinia enterocolitica*<sup>8)</sup> である。これらの感染因子が ASD 発症のトリガーとなっている可能性がある。

#### 2. 遺伝背景

##### 1) 主要組織適合抗原

本邦から *DQB1\*0602* (DQ1) が ASD に多く、慢性関節炎型では *DRB1\*1501* (DR2)、*DRB1\*1201* (DR5) が多いと報告された<sup>9)</sup>。オランダからの報告では DR4 が多く<sup>10)</sup>、韓国からの報告では *DRB1\*12*、*DRB1\*15* が多く、*DRB1\*14* は単周期全身型に多い<sup>11)</sup>。

##### 2) その他の遺伝子

本邦から *MEFV* exon 10 の M694I と G632S 変異は ASD (計 6.1%) でコントロール (0%) よりも頻度が高かったと報告された<sup>12)</sup>。中国からマクロファージ遊走阻止因子 (MIF) プロモーター領域の CATT リピート -794 (rs5844572) で CATT<sub>5</sub> は ASD でコントロールより高頻度であったと報告された<sup>13)</sup>。ヒト *IL-18* 遺伝子 exon 2 の上流 6.7 kb 領域 (プロモーター活性をもつ) には 10 個の一塩基多型 (SNP) と 9 bp の挿入 (-6311 と -6310 の間) がある。本邦から SNP1,2,4,5,6,9,10 がそれぞれ T,G,C,G,C,T,A であり、9 bp の挿入があるハプロタイプ S01 に関して、S01/S01 は ASD で健常者よりも頻度が高いと報告された<sup>14)</sup>。

このような遺伝背景が ASD 発症機構に関与している可能性がある。

#### 3. サイトカイン、ケモカイン

血清サイトカインの増加と抗サイトカイン療法の有効性から種々のサイトカインの異常産生がこの疾患の炎症病態に関与していると考えられる。

血清では IL-4<sup>9,15)</sup>、IL-6<sup>15-19)</sup>、IL-8 (CXCL8)<sup>9,18,20,21)</sup>、IL-13<sup>15)</sup>、IL-17<sup>19)</sup>、IL-18<sup>9,15,18,19,21-23)</sup>、IL-21<sup>19)</sup>、IL-23<sup>19)</sup>、M-CSF<sup>24)</sup>、CCL2 (MCP-1)<sup>20)</sup>、CCL3 (MIP-1a)<sup>20)</sup>、CXCL10 (IP-10)<sup>20,25)</sup>、CXCL13<sup>25)</sup>、CX3CL1 (fractalkine)<sup>20)</sup>、MIF<sup>26,27)</sup>が増加する。IL-1β<sup>15,19)</sup>、TNFα<sup>9,15,17,18)</sup>、IFNγ<sup>9,17,21)</sup>は増加するという報告と増加しないという報告がある。

IL-1 阻害薬、IL-6 阻害薬、TNF 阻害薬はいずれも ASD に有効である。

末梢血、皮膚、滑膜の T 細胞は Th1 優位である<sup>28)</sup>。病的組織における mRNA の発現は定型的皮疹では IL-6、IL-8、IL-18 が増加し、関節滑膜では IL-8、IL-18、TNFαが増加していた

18)。

このように種々の炎症性サイトカイン、ケモカインが ASD の病態形成に関与している。

#### 4. 免疫細胞

ASD では末梢血 TCR $\gamma\delta$ + T 細胞は増加している<sup>29)</sup>。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T 細胞は減少している<sup>30)</sup>。末梢血 Th17 細胞は増加している<sup>19)</sup>。末梢血 NKT 細胞は減少し、 $\alpha$ GalCer に対する増殖応答と細胞障害活性は低下している<sup>31)</sup>。GLK (Germinal center kinase-like kinase)発現 T 細胞の頻度が上昇している<sup>32)</sup>と報告されている。ASD では種々の免疫細胞が病態形成に関与している。

(岩本雅弘)

#### <参考文献>

- 1) Wouters JMGW, et al. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 47: 764-7, 1988.
- 2) Escudero FJ, et al. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 59: 493, 2000.
- 3) Gordon SC, et al. Mumps arthritis: unusual presentation as adult Still's disease. *Ann Intern Med* 97:45-7, 1982.
- 4) Schifter T, et al. Adult onset Still's disease associated with Epstein-Barr virus infection in a 66-year-old woman. *Scand J Rheumatol* 27:458-460, 1998.
- 5) Pouchot J, et al. Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet* 341:1280-1, 1993.
- 6) Castanet J, et al. Adult Still's disease associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 31:807-8, 1994.
- 7) Perez C, et al. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 32:e105-6, 2001.
- 8) Colebunders R, et al. Adult Still's disease caused by *Yersinia enterocolitica* infection. *Arch Intern Med* 144:1880-2, 1984.
- 9) Fujii T, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 40:1398-1404, 2001.
- 10) Wouters JMGW, et al. Adult-onset Still's disease: disease course and HLA association. *Arthritis Rheum* 29:415-8, 1986.
- 11) Joung CI, et al. Association between HLA-DR B1 and clinical features of adult onset Still's disease in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 21:489-92, 2003.
- 12) Nonaka F, et al. Increased prevalence of MEFV exon 10 variants in Japanese patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Immunol* 179:392-7, 2014.
- 13) Wang F-F, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-

- onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 15:R65, 2013.
- 14) Sugiura T, et al. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes Immun* 3:394-9, 2002.
  - 15) Saiki O, et al. Adult Still's disease reflects a Th2 rather than a Th1 cytokine profile. *Clin Immunol* 112:120-5, 2004.
  - 16) Scheinberg MA, et al. Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 14:653-5, 1996.
  - 17) Hoshino T, et al. Elevated serum interleukin 6, Interferon- $\gamma$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 25:396-8, 1998.
  - 18) Chen DY, et al. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissue of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 31: 2189-98, 2004.
  - 19) Chen DY, et al. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 49:2305-12, 2010.
  - 20) Kasama T, et al. Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome. *Clin Rheumatol* 31:853-60, 2012.
  - 21) Choi JH, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 30:2422-7, 2003.
  - 22) Kawashima M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 44:550-60, 2001.
  - 23) Kawaguchi Y, et al. Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 44:1716-8, 2001.
  - 24) Matsui K, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 38:477-8, 1999.
  - 25) Han JH, et al. Association of CXCL10 and CXCL13 levels with disease activity and cutaneous manifestation in active adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 17:260, 2015.
  - 26) Zou YQ, et al. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clin Biochem* 41: 519-24, 2008.
  - 27) Wang FF, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 15:R65, 2013.
  - 28) Chen DY, et al. Predominant of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 63:1300-6, 2004.
  - 29) Hoshino T, et al. TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> T cells in peripheral blood of patients with adult Still's disease.



J Rheumatol 23:124-9, 1996.

- 30) Chen DY et al. The association of circulating CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells and TGF- $\beta$  with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease. *Connect Tissue Res* 51:370-7, 2010.
- 31) Lee SJ, et al. Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 64:2868-77, 2012.
- 32) Chen D-Y, et al. Germinal center kinase-like kinase (GLK/MAP4K3) expression is increased in adult-onset Still's disease and may act as an activity marker. *BMC Med* 10: 84, 2012.

## 2. 臨床分類

スチル病とは、英国の小児科医 George Frederic Still が、関節炎に発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの全身症状を伴う小児例を 1897 年に報告したことに始まる。一方 Bywaters らは同様な病態の成人 14 例を 1971 年に報告し<sup>1)</sup>、以降は成人スチル病 Adult Still's disease (ASD) の名称が定着した。現在、16 歳未満の小児に発症した原因不明の慢性関節炎は若年性特発性関節炎 juvenile idiopathic arthritis (JIA) と総称され、このなかに Still が報告した全身症状を伴うタイプは、全身型 JIA として分類されている<sup>2)</sup>。したがって、ASD には、全身型 JIA を成人期に再発あるいは carry over したものと、成人期に初めて発症したもの (Adult onset Still's disease: AOSD) とが含まれる。

主症状は発熱、関節症状、皮疹である。発熱はほぼ必発であり、殆どの例で関節症状と特徴的な皮疹を伴う(表 1)<sup>3)</sup>。熱型は間欠熱で、39°C 以上に達する高熱が咽頭痛を伴って急激に出現し、短時間で解熱する (spiking fever)。発熱時には特徴的なサーモンピンク疹(図 1)が出現し、解熱時には褪色する。関節症状は全身の関節に非対称性に出現し、手や膝などの大関節を中心に指趾などの小関節にもみられる。血液検査では、炎症を反映して赤沈亢進、CRP 高値、好中球優位の白血球増多がみられ、しばしばヘプシジンを介した炎症性貧血や肝機能障害を伴う。また疾患活動性を反映して血清フェリチン値や血清 IL-18 値が増加し、異常高値例ではマクロファージ活性化症候群へ移行することがある。リウマトイド因子や抗核抗体などの自己抗体は陰性であるが、しばしば薬剤アレルギーを起こす例がみられる。

急性期以降の臨床経過は、1) エピソードが 1 回のみの単周期性全身型 (30-40%)、2) 全身症状の再発を繰り返す多周期性全身型 (30-40%)、3) 関節炎が持続、進行する慢性関節炎型 (20-30%) の 3 病型に分類され、慢性関節炎型では関節障害が問題となる。死亡例もみられ、主な死因はマクロファージ活性化症候群、播種性血管内凝固、薬剤アレルギー、肝不全である。

表1: 成人Still病の臨床像(2014年全国調査) <sup>3)</sup>		
臨床症状	(n)	(%)
発熱( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 、 $\geq 1\text{w}$ )	166	91.6
関節痛	166	83.1
関節炎	152	50.7
定型的皮疹	164	62.2
咽頭痛	162	59.3
リンパ節腫脹	161	44.7
脾腫	161	32.3
筋肉痛	162	25.9
薬剤アレルギー	165	17.6
胸膜炎	161	3.7
心膜炎	161	3.1
間質性肺炎	161	2.5
検査所見	(n)	(%)
赤沈亢進 $\geq 40\text{mm/h}$	164	68.9
白血球増加 $\geq 10,000/\text{mm}^3$	165	79.4
好中球増加 $\geq 80\%$	165	71.5
肝機能異常	165	73.9
血清フェリチン増加	165	88.5
貧血(Hgb $<10\text{g/dl}$ )	169	40.2
抗核抗体陽性	163	25.8
リウマトイド因子陽性	164	20.1



図1: ASD にみられる皮疹

急性期に出現し、発熱時にサーモンピンクに潮紅する。周囲の健常皮膚を擦過すると、同じ皮疹が擦過部位に出現する(ケブネル現象)。

#### <参考文献>

- 1) Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 30:121-33, 1971.
- 2) Petty RE, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 31: 390-392, 2004
- 3) Asanuma FY, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol* 25:393-400, 2015.

### 3. 診断・分類基準

ASD の臨床像には非特異的なものが多く、特に所見がそろっていないような発症早期には診断が困難なことが多い。発熱(1日1回夜間あるいは2回のピークを持つ間歇熱)、関節症状、皮疹(典型的には発熱に一致して出現・消褪する紅斑)、咽頭痛、リンパ節腫脹、肝脾腫、高度の炎症所見(白血球とくに好中球増加、赤沈亢進、CRP 高値)、肝機能障害、高フェリチン血症などが主要臨床像であり<sup>1,2)</sup>、これらの組み合わせにより診断がなされるが、ASD が比較的先立点であることから、実際には感染症などの除外診断を行うことが大切とされてきた。血清フェリチン値に関しては、報告により対照疾患が異なって正確な比較は難しいが、cut-off 値として正常上限の5倍以上(感度 39~82%、特異度 73~82%)を推奨する報告が比較的多い<sup>3, 4, 5)</sup>。また、ASD で増加するフェリチンは通常のフェリチンと異なり、非糖化型が増えるとされる(ASD では糖化フェリチンの割合が 20%以下となる<sup>3, 4)</sup>)。

ASD の分類基準については、確実例および対照例の統計的解析から得られたものとして、Yamaguchi の分類基準(1992 年)<sup>6)</sup>と Fautrel の分類基準(2002 年)<sup>3)</sup>がある(表 2)。Yamaguchi の基準は感度 96.2%・特異度 92.1%ともに高く、海外での6つの分類基準比較において最も高い感度(93.5%)を示した<sup>7)</sup>ことから、現在でも分類基準として最も使われている。ただ、Yamaguchi の基準には高フェリチン血症の項目が含まれておらず、また実際の診断に適用する際には感染症などの除外診断を行う必要がある。Fautrel の基準<sup>3)</sup>には除外診断の項目はなく、感度 80.6%・特異度 98.5%ともに高いが、糖化フェリチン 20%以下の項目が含まれており、一般臨床には使いにくい。血清フェリチン値と Yamaguchi の基準を組み合わせた報告は少ないが、フェリチン値を組み入れても感度・特異度への寄与率は大きくなかったとの報告がある<sup>8)</sup>。そのほか、ASD では血清 IL-18・可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)・calprotectin・hemoxygenase-1 上昇等が診断上有用であるとの報告が複数みられるが、これらの所見が実際に分類基準と組み合わせるとどれほど有用であるかの評価はまだなされていない。

上記の結果より、Yamaguchi の分類基準を本邦の ASD 診断に用いることは妥当であり、また血清フェリチン上昇(正常上限の 5 倍以上)は診断の参考となる。

(大田明英)

表 2: ASD 分類基準

	Yamaguchi らの基準(1992) <sup>6)</sup>	Fautrel らの基準(2002) <sup>3)</sup>
大項目	1. 発熱(≥39°C、≥1 週間) 2. 関節痛(≥2 週間) 3. 定型的皮疹 4. 白血球増加(≥10,000/mm <sup>3</sup> ) および好中球増加(≥80%)	1. スパイク状の発熱(≥39°C) 2. 関節痛 3. 一過性紅斑 4. 咽頭炎 5. 好中球増加(≥80%) 6. 糖化フェリチン低下(≤20%)
小項目	1. 咽頭痛 2. リンパ節腫脹あるいは脾腫 3. 肝機能異常 4. リウマトイド因子陰性 および抗核抗体陰性	1. 斑状丘疹状皮疹 2. 白血球増加(≥10,000/mm <sup>3</sup> )
判定	合計 5 項目以上(大項目 2 項目以上 を含む) ただし、除外項目は除く	大項目4項目以上、あるいは 大項目3項目+小項目2項目
除外項目	I 感染症 II 悪性腫瘍 III 膠原病	なし

<参考文献>

- 1) Ohta A, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. J Rheumatol 17:1058-1063, 1990.
- 2) Asanuma YF, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. Mod Rheumatol 25:393-400, 2015.
- 3) Fautrel B, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. Medicine 81:194-200, 2002.
- 4) Fautrel B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. J Rheumatol 28:322-9, 2001.
- 5) Jiang L, et al. Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population. J Rheumatol 38:741-6, 2011.
- 6) Yamaguchi M, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 19:424-430, 1992.
- 7) Masson C, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. J Rheumatol 23:495-7, 1996.
- 8) Lian F, et al. Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience. Rheumatol Int 32: 189-92, 2012.

#### 4. 重症度分類

成人スチル病(ASD)の活動性指標としては、実臨床では発熱、皮疹などの臨床症状と白血球数、炎症所見(CRP、赤血球沈降速度)、フェリチンといった検査所見を参考として総合的に判断している場合が多い。発熱、皮疹、胸膜炎、肺炎、心膜炎、肝腫大もしくは肝機能検査値異常、脾腫、リンパ節腫大、白血球 15,000 / $\mu$ L 以上、咽頭痛、筋痛、腹痛の有無から 0-12 点で評価する Pouchot スコア<sup>1)</sup>や、このスコアから脾腫、腹痛を除き関節炎と血清フェリチン 3,000  $\mu$ g/L 以上を加えた Rau スコア<sup>2)</sup>があり、いずれもエビデンスには乏しく、臨床研究においては活動性評価に用いられてきたが、実臨床で汎用されるには至っていない。

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対する生物学的製剤の臨床試験時には、米国リウマチ学会(ACR)の JIA コアセットの 6 項目(①医師による疾患活動性の総合評価、②家族または被験者による全身状態総合評価、③活動性関節炎、④可動域制限、⑤小児の健康評価に関する質問票、⑥CRP)中 3 項目で 30%以上の改善が認められ、かつ 30%以上の悪化が 1 項目以内で定義された ACR pedi 30<sup>3)</sup>や、これに発熱を加えた基準を用いて臨床的検討が実施されているが、関節症状の寄与度が大きく、成人において ACR コアセットを用いるのが妥当かについては十分な検討はなされていない。

以上を踏まえ、厚生労働省科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業の「自己免疫疾患に関する調査研究」(研究代表者:住田孝之)において、2010 年に ASD の全国疫学調査が実施された際の二次調査の対象であった ASD169 症例のうち寛解導入療法の詳細が判明している 162 例を対象として、ステロイドパルス療法の有無により患者を 2 群に分けて、治療開始前の臨床所見、検査所見について比較検討した。結果として、ステロイドパルス施行群において心膜炎、胸膜炎、血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome:HPS)の有意に高頻度で認め、好中球比率、肝酵素、フェリチンは有意に高値を示した。以上の結果および一般的に予後不良と考えられる患者背景を考慮して、漿膜炎、HPS、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation:DIC)、著明なリンパ節腫脹、好中球比率増加(85%以上)、フェリチン高値(3,000 ng/ml 以上)、ステロイド治療抵抗性(プレドニゾン換算 0.4 mg/kg 以上で治療抵抗性)の 7 項目を選定し、重症と考えられる HPS、DIC に 2 点の重みづけを行い、0~9 点の重症度スコアを作成した(表 3)。1 点以下を軽症、2 点を中等症、3 点以上を重症とした場合に、全国疫学調査で検討された 162 例中ステロイドパルス療法が実施された症例の 76%が 3 点以上(重症)、20%が 2 点(中等症)に該当しており、プレドニゾン換算 20mg 以下で寛解導入が可能であった臨床的に軽症と考えられる症例においては 95%が 1 点以下(軽症)に該当するなどスコアリングは妥当と考えられた。

今回作成したスコアについては、ASD においてエビデンスに基づく重症度スコアが存在しない点、および本スコアが日本人の実臨床をもとに作成された点などから、ASD の活動性・重症度を評価する上で最も有用な指標になると考えられるが、本来であれば別コホートをを用いた検証が実施されるべきであり、検証が不十分であるといえる。現在、本スコアは ASD の難病指定

に用いられており、臨床調査個人票をもとにした本スコアの臨床的妥当性の評価、海外への紹介による学問的妥当性の評価を行っていくことが課題である。

(近藤裕也)

(表 3)

ASD 重症度スコア	
漿膜炎	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
DIC	無 0 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/>
血球貪食症候群	無 0 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/>
好中球比率増加(85%以上)	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
フェリチン高値(3,000 ng/ml 以上)	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
著明なリンパ節腫長	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
副腎皮質ホルモン不応性	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
スコア合計点	0～9 点 ASD 重症度基準 重症: 3 点以上 中等症: 2 点以上 軽症: 1 点以下

<参考文献>

- 1) Pouchot J, et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 70:118-36, 1991.
- 2) Rau M, et al. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 37:2369-77, 2010.
- 3) Giannini EH, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 40:1202-9, 1997.

#### 疫学的特徴

厚生労働省科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業の「自己免疫疾患に関する調査研究」(研究代表者:住田孝之)において、2010年にASDの全国疫学調査が実施された。一次調査の結果、2010年の1年間に全国の医療機関を受診したASD患者数は4,760人と算出され、推定有病率は人口10万人あたり3.7人であった<sup>1)</sup>。二次調査結果から解析されたASD169例

の平均発症年齢は 46±19 歳 (中央値 46 歳)だった。ASD は 16~30 歳の若年発症が多いとされていたが、近年は高齢発症患者が増加傾向を示しており、今回の調査結果でも 65 歳以上の高齢発症が 22%存在した<sup>1)2)</sup>。男女比は、1:2.6 でやや女性に多く、ASD の家族歴がある患者はいなかった。1994 年に実施された本邦の疫学調査によると ASD の全国患者総数は 1,100 人で、男性の推定有病率が 10 万人あたり 0.73、女性が 1.47、男女比は 1:2 だった<sup>3)</sup>。1994 年~2010 年の約 15 年間における患者数増加は診断技術の向上によると考えられるが、女性の発症が多いことには変わりはない。臨床像では過去の調査報告と同様に発熱、関節症状、定型的皮疹が 3 大主症状であり、検査所見は 80~90%の ASD 患者で好中球優位の白血球増多、炎症所見 (CRP 増加、赤血球沈降速度亢進)、肝機能障害、高フェリチン血症を認めた。臨床経過は単周期型 (monocyclic または self-limited pattern)、多周期全身型 (polycyclic systemic または intermittent pattern)、慢性関節炎型 (chronic articular pattern)に分かれており、それぞれ 40%、34%、26%だった。合併症はマクロファージ活性化症候群(16%)が多く、次いで播種性血管内凝固症候群 (6%)だった。ASD の生命予後は良好で死亡例は稀だが、マクロファージ活性化症候群や播種性血管内凝固症候群、間質性肺炎を合併すると予後不良である。

(舟久保ゆう)

#### <参考文献>

- 1) Asanuma YF, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. Mod Rheumatol 25:393-400, 2015.
- 2) Sakata N, et al. Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database. Rheumatol Int 36:1399-405, 2016
- 3) Wakai K, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. J Epidemiol 7:221-5, 1997

#### 診療の全体的な流れ

ASD を疑う臨床症状 (発熱、皮疹、関節炎)、検査異常 (炎症所見の上昇等)が診断の契機となる。ASD を疑った際には、主として Yamaguchi らの基準に従って評価を行うが、特にその診断においては、感染症、悪性腫瘍、膠原病の除外が重要である。続いて重症度に影響する合併症について必要な検査を行い、十分に評価する。診断、合併症の評価に基づいて、治療方針を決定する。治療薬の選択に関しては、稀少疾患であるため初期治療としての薬剤間の比較検討したエビデンスは存在しないが、経験的には副腎皮質ステロイド (ステロイド) が第一選択薬として用いられる。疾患活動性や合併症の有無、再燃の有無などによって、ステロイドの投与量、およびステロイドパルス療法、免疫抑制薬や疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の併用の必要性を検討する。また、近年ではステロイド治療抵抗例に対する生物学的製剤の有効性が報告され、臨床応用されることがある。ただし免疫抑制薬、DMARDs、生物学的製剤はいずれも ASD への使用は保険適応外であることを念頭に、使用の是非については経済的観点も含めて慎重に検討する必要がある。

(近藤裕也)

2 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

3 システマティックレビューに関する事項

4 推奨決定から最終化、導入方針まで

2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1)タイトル	成人ステル病診療ガイドライン	
(2)目的	成人ステル病(ASD)の診断、疾患活動性評価、治療の向上を目的とする。なお、ASDには全身型若年性特発性関節炎(全身型JIA)が成人に達した患者も含まれることから、その成人例を理解するために全身型JIAもカバーしている。	
(3)トピック	成人ステル病	
(4)想定される利用者、利用施設	ASDの診療にかかわるすべての医療従事者(かかりつけ医、膠原病内科医、小児科医、その他の関連診療科医、メディカルスタッフ、その他の職種)、リウマチ・膠原病の専門医だけではなく、一般臨床医も対象とする。さらに、ASDに関する医療情報が必要な一般人も対象と考える。	
(5)既存ガイドラインとの関係	既存のガイドラインは存在しない	
(6)重要臨床課題	重要臨床課題1	臨床症状:成人発症ステル病の臨床所見(発熱、皮疹、関節炎)、検査所見、合併症(臓器障害、マクロファージ活性化症候群、薬剤アレルギー)の特徴を明らかにする。
	重要臨床課題2	治療法:成人発症ステル病に対する非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤の有効性と安全性を明らかにする。
	重要臨床課題3	全身型JIAの臨床症状、検査所見、臓器障害の特徴と治療の有効性と安全性を明らかにする。
(7)ガイドラインがカバーする範囲	成人ステル病を有する患者	
(8)クリニカルクエスション(CQ)リスト	CQ1~CQ27	別記
3. システマティックレビューに関する事項		
(1)実施スケジュール	文献検索:3ヵ月 文献スクリーニング:3ヵ月 エビデンス総体の評価と統合:9ヵ月 (CQ毎に並行して行い、全体として15ヵ月、2015年6月~2016年9月)	
(2)エビデンスの検索	1) エビデンスタイプ:既存のガイドライン、システマティックレビュー論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。個別研究論文としては、RCT、非ランダム化比較試験、観察研究、症例報告を検索の対象とする。 2) データベース:既存のガイドラインについては、National Guideline Clearinghouse (NCG)、NICE Evidence Search、Minds ガイドラインセンターを検索。システマティックレビュー論文については、Cochrane Database of Systematic Reviewsを検索。個	



	<p>別研究論文については、PubMed、医中誌、The Cochrane Library を検索。</p> <p>3) 検索の基本方針: 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。</p> <p>4) 検索対象期間: すべてのデータベースについて、2000 年～2015 年 5 月。検索結果によって、一部の CQ では検索期間を 1980 年～に延長。</p> <p>* 文献検索は日本医学図書館協会に依頼。</p>
<p>(3) 文献の選択基準、除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採用条件を満たす既存のガイドライン、システマティックレビュー論文が存在する場合には、それを第 1 優先とする。</li> <li>・ 採用条件を満たす既存のガイドライン、システマティックレビュー論文がない場合には、個別研究論文を対象として、de novo で SR を実施する。</li> <li>・ De novo の SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。</li> <li>・ 採用条件を満たす RCT がいない場合には、観察研究を対象とする。</li> <li>・ CQ によっては、症例集積研究、症例報告も対象とする。</li> </ul>
<p>(4) エビデンスの評価と統合の方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」および「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver2.0」の方法に基づく。</li> <li>・ エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul> <p>エビデンス総体のエビデンスの強さ</p> <p>A(強): 効果の推定値に強く確信がある</p> <p>B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある</p> <p>C(弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である</p> <p>D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* RCT のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「A」、観察研究(コホート研究、ケースコントロール研究)のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「C」、症例報告・症例集積研究のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「D」とする。</li> <li>* エビデンスの強さの評価を下げる 5 項目(バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアス)、上げる 3 項目(介入による大きな効果、用量-反応勾配、可能性のある交絡因子による効果の減弱)の検討を行い、エビデンスの強さを分類する。</li> </ul>
<p><b>4. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項</b></p>	
<p>(1) 推奨作成の基本方針</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SR チームが作成したエビデンス総体の作業シートを用い、アウトカム毎に評価されたエビデンスの強さ(エビデンス総体)を統合して、CQ に対するエビデンス総体の総括を提示する。</li> </ul> <p>推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ</p> <p>A(強): 効果の推定値に強く確信がある</p> <p>B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある</p> <p>C(弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である</p> <p>D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨の強さの決定は、ガイドライン作成グループの投票（修正デルファイ法）による。ガイドライン作成グループの 70%以上（10/14 名以上）の一致で推奨の強さを決定する。70%以上の一致が得られるまで、推奨案の修正・投票を繰り返し、推奨文・推奨度を決定する。</li> <li>・ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者価値観の多様性」、「経済的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>
(2)最終化	<p>関連学会（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会）からのパブリックコメントを募集して、結果を最終版に反映させる。</p>
(3)外部評価の具体的方法	<p>関連学会からのパブリックコメントに対して、ガイドライン作成グループは診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</p>
(4)公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン総括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>・ 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン総括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>

# 第 3 章

## 推獎

**【5-3 推奨提示】**

CQ	CQ1: ASD に特徴的な熱型はあるか	
推奨	一日 1~2 回の 39℃以上のスパイク状の発熱が特徴であると提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

**【5-4 推奨作成の経過】**

熱型に関しては、症例集積の報告しかなく、他の発熱性疾患などの対照群と比較した研究は存在しない。エビデンスレベルは低いですが、エキスパートの意見として提案した。

**【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】**

<b>採用論文</b>	Larson EB. <i>Medicine</i> (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. <i>Semin Arthritis Rheum</i> 17:39-57, 1987 [2]	Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure
	Cush JJ <i>Arthritis Rheum</i> 30:186-94, 1987 [3]	Adult-onset Still's disease: Clinical course and outcome

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ2: ASD に特徴的な皮膚所見はあるか	
推奨	<p>(1) ASD では、発熱と一致して出現する、サーモンピンク色で平坦な即時消退紅斑性皮疹と、出現消退をしない持続性の紅斑が特徴的な皮疹であり、皮疹の有無が診断感度を上昇させると提案する。</p> <p>(2) 持続性の紅斑は、病理学的に表皮角化細胞壊死の特徴的な所見があるため、皮膚生検を行うことを提案する。</p>	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

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。

また、2本の症例集積研究の結果から、ASD の経過中に顔面、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、持続性紅斑は角化細胞壊死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、即時消退紅斑性皮疹の有無や持続性の紅斑の皮膚生検は ASD の診断感度、特異度を上昇させる可能性がある。

### 【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[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。

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)。

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)。

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]。

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。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Lee JY. Arthritis Rheum 42: 317-26, 2012 [1]	Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients.
	Lee JY. J Am Acad Der 52:1003-8, 2005 [2]	Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease.
	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30:514-9, 2012 [3]	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 38:741-6, 2011 [4]	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Crispin JC, Medicine (Baltimore) 84:31-7, 2005 [5]	Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ3: ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか	
推奨	多関節炎をきたし、膝、手、足関節に好発し、手根関節や手関節に骨びらんや骨融合・骨性強直をきたすことが多いことを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

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 件を対象に SR を実施した。いずれも観察研究の報告である。これらの観察研究において、関節痛や関節炎は高頻度に認められることが記載されている。関節症状の特徴は、多関節炎をきたす例が多く、膝、手、足関節に好発する。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。

観察研究からの臨床症状の集積であり、関節症状の臨床的特徴は、弱く提案する。

### 【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、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	Pouchot J. <i>Medicine</i> (Baltimore) 70: 118-36, 1991 [1]	Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients.
	Colina M. <i>Semin Arthritis Rheum</i> 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. <i>Medicine</i> (Baltimore) 93: 91-9, 2014 [3]	Adult-onset Still's 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: 748-57, 758-65, 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: 1058-63, 1991 [6]	Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients.
Cush JJ. Arthritis Rheum. 30: 186-94, 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 presentaion in a large cohort of Italian patients.
Cagatay Y. Int J Clin Pract 63: 1050-55, 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: 511-18, 1991 [14]	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 S-J. 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: 514-19, 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: 424-30, 1992 [17]	Preliminary criteria for classification of adult Still's disease.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ4: 小児期発症例(全身型 JIA)における臨床的特徴はあるか	
推奨	診断時に重要な臨床症状は、発熱(98-100%)、皮疹(67.9-100%)、関節炎(88-100%)であり、関節炎は、膝関節、足関節に多い傾向があり、一部の症例ではマクロファージ活性化症候群を合併する特徴を有すると提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

臨床症状に関してのエビデンスレベルの高い論文はない。4本の症例集積研究、1本のコホート研究があった。それらの研究において、共通した臨床症状を推奨文として提示した。

臨床的特徴としての、発熱、皮疹、関節炎は、他の疾患においても主要症状となることがあり、全身型 JIA に特異的な症状ではない。そのため、推奨は弱いと考える。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】

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。

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。

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。

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。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Huang H. Clin Rheumatol 32:1021-7, 2013 [1]	Clinical analysis in 202 children with juvenile idiopathic arthritis.
	Tsai HY. J Formos Med Assoc 111:542-9, 2012 [2]	Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study.
	Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect 43:169-74, 2010 [3]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Behrens EM. J Rheumatol 35:343-8, 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 46:288-94, 2013 [5]	Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ5: ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか	
推奨	血清 CRP 上昇、赤血球沈降速度促進、白血球数 (10,000 / $\mu$ l 以上)、好中球数 (80%以上)、血清フェリチン(基準値上限の 5 倍以上)、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇を特徴的検査所見として提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして診断感度および特異度の上昇が挙げられており、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、感度上昇に寄与しうる血液検査所見として、血清 CRP 上昇、赤血球沈降速度促進、白血球数 10,000 / $\mu$ l 以上、好中球数 80%以上、血清フェリチン基準値上限の 5 倍以上、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇が挙げられ、特異度上昇に寄与しうる血液検査所見として好中球数 80%以上、血清フェリチン基準値上限の 5 倍以上、糖化フェリチン 20%以下、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇が挙げられた。報告により対照疾患が異なり、また cut-off 値も異なって、その結果、特異度が異なっていた。SR の対象とされた文献は、いずれも比較的少数例の症例対照研究や症例集積研究であり、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

比較的高い感度・特異度を示した血液検査項目から診断、鑑別に有用な血液検査所見を血清 CRP 上昇、赤血球沈降速度促進、白血球数 10,000 / $\mu$ l 以上、好中球数 80%以上、血清フェリチン基準値上限の 5 倍以上、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇とした。

血清 IL-18 については、ASD における診断的価値が高いことが指摘されている。一方で測定について保険適応がなく、一般臨床医が利用するには限界がある点が、本推奨における課題である。

### 【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/ $\mu$ l 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 16:662-3, 2014 [1]	The hyperferritinemic syndromes and CD163: a marker of macrophage activation.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118-23, 2014 [2]	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis
	Park HJ. Yonsei Med J 55:753-9, 2014 [3]	Delta neutrophil index as an early marker for differential diagnosis of adult-onset Still's disease and sepsis.
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-406, 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 41:279-85, 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 38:741-6, 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 37:2369-76, 2010 [7]	Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis.
	Lian F. Rheumatol Int 32: 189-92, 2012 [8]	Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience.

Zhu G. J Clin Rheumatol 15:284–8, 2009 [9]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
Chen DY. Ann Rheum Dis 68:1074–5, 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.
Scire CA. Clin Exp Rheumatol 24:123–8, 2006 [11]	Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases.
Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616–24, 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 Rhumatol 28:2213–5, 2001 [14]	Iron saturation of serum ferritin in patients with adult onset Still's disease.
Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716–7, 2001 [15]	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550–60, 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 28:322–9, 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) 93:91–9, 2014 [19]	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ6: ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか	
推奨	ASD の活動性評価には、CRP、赤血球沈降速度、フェリチン、白血球数、好中球数、トランスアミナーゼが有用で、これらを用いて総合的に評価し、血清 IL-18 を活動性、重症度推定の参考とすることを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとしては、ASD の診断が挙げられており、これに関して SR が実施された。

SR の結果、臨床症状の改善とともに CRP、赤血球沈降速度、フェリチン、白血球数、好中球数、肝機能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、IL-1β、IL-6、可溶性 IL-2 レセプター、可溶性 ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)、hemoxygenase-1、calprotectin と疾患活動性との関連が明らかにされ、特に 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。ただし確立した ASD の活動性指標が現状でまだなく、文献によって活動性指標が異なっていることからメタアナリシスが困難であった。SR の対象とされた文献は、いずれも症例集積研究であり、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

IL-18 を含むサイトカインや炎症関連マーカーは活動性評価において有用である可能性が指摘されているが、一方で測定について保険適応の点で制限されており、一般臨床家が利用するには限界があると考えられる点が、本推奨における課題である。したがって、推奨文内では特に有用性が指摘されている IL-18 について活動性、重症度推定の参考所見とする旨を記載した。



#### 【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 $\beta$  [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 60:177-83, 2014 [1]	sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118-23, 2014 [2]	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-406, 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 31:853-60, 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 41:279-85, 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) 49:2369-76, 2010 [6]	Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease.
	Jung SY. J Rheumatol 37:1029-34, 2010 [7]	Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
	Zou YQ. Clin Biochem 41:519-24, 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 53:320-7, 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:R616-24, 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 31:2189-98, 2004 [12]	Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease.
Choi JH. J Rheumatol 30:2422-7, 2003 [13]	Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease.
Fujii T. Rheumatology (Oxford) 40:1398-404, 2001 [14]	Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease.
Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716-7, 2001 [15]	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550-60, 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 17:258-60, 1998 [17]	Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins.
Hoshino T. J Rheumatol 25:396-8, 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 56:144-8, 1997 [19]	Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease—retrospective study of 13 Japanese cases.
Hoshino T. J Rheumatol 23:124-9, 1996 [20]	TCR gamma delta + T cells in peripheral blood of patients with adult Still's disease.

Van Reeth C. J Rheumatol 21:890-5, 1994 [21]	Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease.
Koga T. Intern Med 31:1356-8, 1992 [22]	A 72-year-old female with adult Still's disease.
Coffernils M. J Rheumatol 19:1425-7, 1992 [23]	Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome.
Schwarz-Eywill M. Ann Rheum Dis 51:683-5, 1992 [24]	Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity.
Aydintug AO. J Rheumatol 19:431-5, 1992 [25]	Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
厚川 和裕. 日本内科学会雑誌 83:2151-53, 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. Japanese Journal of Rheumatology 2:119-25, 1990 [27]	成人 Still 病の診断に有用と考えられた血清 Ferritin 測定

### 【5-3 推奨提示】

CQ	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？	
推奨	リンパ節生検は悪性リンパ腫や感染性リンパ節炎の除外診断に意義があると提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして診断および他疾患の除外が挙げられており、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、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った。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た。ただし、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た。

SR の対象とされた文献は、いずれも比較的少数例の症例集積研究と症例報告であり、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

### 【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. <i>Medicine (Baltimore)</i> 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. <i>J Clin Pathol</i> 57:1052-6, 2004 [2]	Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy.
	Kojima M. <i>Int J Surg Pathol</i> 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. <i>Acta Clin Belg</i> 19:675-80, 2008 [4]	Bartonella endocarditis mimicking adult Still's disease.
	Lee SW. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 25:312-4, 2007 [5]	Dermatopathic lymphadenopathy in a patient with adult onset Still's disease.
	Ambrocio DU. <i>Hawaii Med J</i> 65:315-7, 2006 [6]	57-year-old Asian-American man with Kikuchi's disease
	Soy M. <i>Clin Rheumatol</i> 23:81-2, 2004 [7]	Lymphadenopathy in adult-onset Still's disease mimicking peripheral T-cell lymphoma.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ8: 小児期発症例(全身型 JIA)において特徴的な血液検査所見はあるか	
推奨	小児期発症例(全身型 JIA)においては、血清フェリチン、可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)、IL-18 の上昇を特徴的検査所見として提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして小児発症例(全身型 JIA)の診断感度および特異度の上昇が挙げられており、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、感度上昇に寄与しうる検査所見として、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、フェリチン増加が挙げられ、特異度上昇に寄与しうる検査所見として血清フェリチン、可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)、IL-18 が挙げられた。それぞれの cut off 値については、対照群が健常者、関節炎型 JIA、他の発熱性疾患など一貫しておらずメタアナリシスは困難である点や、小児の正常値が年齢によって異なる点などから、設定が困難であった。SR の対象とされた文献は、いずれも比較的小数例の症例集積研究であり、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

上記の所見のうち、感度の上昇に寄与する所見はいずれも炎症性疾患において非特異的な所見であり、小児発症例(全身型 JIA)の特徴的な所見としては特異度をより重視して、血清フェリチン、可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)、IL-18 の上昇とした。

IL-18 については、全身型 JIA における診断的価値が高いことが指摘されているが、一方で測定について保険適応の点で制限されており、一般臨床家が利用するには限界があると考えられる点が、本推奨における課題である。

#### 【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しう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しう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. <i>Pediatr Rheumatol Online J</i> 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. <i>Arthritis Rheum</i> 66:2871-2870, 2014 [2]	Performance of Current Guidelines for Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
	Gorelik M. <i>J Rheumatol</i> 40:1191-9, 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. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> 43:169-74, 2010 [4]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Adib N. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 47:991-5, 2008 [5]	Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study.
	Jelusic M. <i>Clin Rheumatol</i> 26:1332-4, 2007 [6]	Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Peake NJ. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 45:1485-9, 2006 [7]	Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor.

Liang TC. Clin Rheumatol 24:38-93, 2005 [8]	Analysis of childhood reactive arthritis and comparison with juvenile idiopathic arthritis.
Reddy VV. Int J Rheum Dis 17:261-7, 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 62:761-3, 2003 [10]	Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with juvenile idiopathic arthritis.
Wulffraat NM. Ann Rheum Dis 62:236-41, 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 27:2018-24, 2000 [12]	High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
Woo P. Arthritis Rheum 43:1849-57, 2000 [13]	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.
Aggarwal A. Rheumatology (Oxford) 39:189-92, 2000 [14]	Evidence for activation of the alternate complement pathway in patients with juvenile rheumatoid arthritis.
Lin SJ. Clin Rheumatol 19:127-30, 2000 [15]	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults
和田 友香. 小児科臨床 57:1091-96, 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. 埼玉県医学会雑誌 38:532-7, 2004 [17]	サイトカインからみた炎症性疾患の検討



### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ9: ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか	
推奨	ASD に合併する臓器障害として、肝障害、心膜炎、胸膜炎、間質性肺炎、消化器障害、腎障害を考慮することを推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、ASD の合併症の診断、治療方針の決定、合併による予後の悪化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、ASD に合併するおもな臓器障害としては、肝機能障害[AST/ALT 上昇(50～80%)、ALP 上昇(50～65%)]、肝腫大(～30%)、心膜炎(10～20%)、胸膜炎(6～18%)、間質性肺炎(0～9%)、消化管障害[下痢・嘔吐・腹痛(～20%)]、腎障害[蛋白尿・血清クレアチニン高値(～25%)]が挙げられたが、臓器障害の診断方法は報告により違いがあつてその頻度にはかなりの隔たりがあること、いずれも比較的少数例の症例集積研究であることから、エビデンスとしては非常に弱い(D)。また、臓器障害の有無と治療方針に関して直接検討した報告はないが、マクロファージ活性化症候群を合併している場合には肝障害がより高率に起こり強力な治療を必要とする頻度は高い傾向にあるものの、報告例数は少なく、エビデンスレベルは非常に弱い(D)。臓器合併症と予後との関連については、関連がないとする報告のほか、慢性経過例や死亡例を予後不良とした場合に胸膜炎、間質性肺炎が有意に予後不良と相関するとの報告や肝障害が予後不良に関連するとの報告があり、一定していない。エビデンスレベルは非常に弱い(D)が、胸膜炎や間質性肺炎の合併・マクロファージ活性化症候群合併に伴う肝障害は予後不良因子となる可能性がある。

以上の所見より、ASD に合併する臓器障害として、肝障害、心膜炎、胸膜炎、間質性肺炎、消化器障害、腎障害を考慮するとしたが、治療方針や予後への影響については、マクロファージ

ジ活性化症候群を合併している場合と合併していない場合では大きく異なることが予想され、マクロファージ活性化症候群合併例では重篤な臓器障害や予後悪化に至る可能性があり、より強力な治療を必要とすることが多い。

#### 【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よそ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研究を除いておおよそ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. <i>Medicine (Baltimore)</i> , 94:e451, 2015 [1]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Ichida H. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 66:642-6, 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. <i>Clin Rheumatol</i> 31:853-60, 2012 [3]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Priori R. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 50:776-80, 2011 [4]	Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis.
	Zhu G. <i>J Clin Rheumatol.</i> 15:284-8, 2009 [5]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Zeng T. <i>J Rheumatol</i> , 36:1036-31, 2009 [6]	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
	Mehrpour G. <i>Mod Rheumatol</i> 18:480-5, 2008 [7]	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review
	Appenzeller S. <i>J Clin Rheumatol</i> 11:76-80, 2005 [8]	Adult-onset Still disease in southeast Brazil.
	Andres E. <i>Hepatogastroenterology</i> 50:192-5, 2003 [9]	Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities.
	Kim HA, Sung JM, Suh, <i>Rheumatol Int</i> 32:1291-8, 2012 [10]	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
	Franchini S. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 28:41-8, 2010 [11]	Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
	Uppal SS. <i>Clin Rheumatol</i> 26:1055-60, 2007 [12]	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving?

### 【5-3 推奨提示】

CQ	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	
推奨	マクロファージ活性化症候群の臨床的特徴として、汎血球減少、脾腫、フェリチン高値、中性脂肪高値を推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、マクロファージ活性化症候群の診断、治療方針の決定、検査に伴う苦痛、合併による予後の悪化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の頻度については報告が少なく、またマクロファージ活性化症候群の診断基準も報告により異なって統一されていないが、その合併頻度はほぼ 10~20%と推定された(D)。マクロファージ活性化症候群非合併例との対照研究より、マクロファージ活性化症候群合併例には脾腫、3 系統の血球減少、フェリチンの異常高値(5,000 ng/ml 以上)、高中性脂肪血症がほぼ共通してみられ、マクロファージ活性化症候群合併の特徴的な臨床像として挙げられた(C)。マクロファージ活性化症候群合併時の治療に関する対照研究は非常に少なく、現時点での標準化された治療はないが、経験的にステロイドパルス療法、免疫抑制薬、大量ガンマグロブリン療法、血漿交換等が使用されている。今のところ、生物製剤のマクロファージ活性化症候群への有用性については意見が分かれるところであり、とくに抗 IL-6 製剤はマクロファージ活性化症候群の活動期には投与すべきでないとの意見があり、抗 TNF 製剤も逆にマクロファージ活性化症候群誘発の可能性が報告されているがエビデンスとしては低い(D)。今後、マクロファージ活性化症候群合併を含めた ASD の治療に関して前向き研究が必要である。検査に伴う苦痛としては、マクロファージ活性化症候群では侵襲を伴う検査として骨髄生検があり、マクロファージ活性化症候群の確定診断のために行われることが多いが、上記の臨床像からマクロファージ活性化症候群合併が確実と考えられ

る場合には、侵襲性や診断への寄与を考慮すると骨髄生検の有用性は高くないとの報告がある(D)。また、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、合併例は非合併例より再発率が有意に高く(62% vs 18%)、全体の死亡率も有意ではないが高い傾向にあるとされる(9.5% vs 3.4%)(D)。

上記の所見より、マクロファージ活性化症候群は ASD の重篤な合併症であり、その臨床的特徴として汎血球減少、脾腫、フェリチン高値、中性脂肪高値があるとした。

#### 【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 <sup>9</sup> /L, 好中球数 < 1.0 × 10 <sup>9</sup> /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) 骨髄、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 μg/L
(8) 可溶性 IL-2 受容体 ≥ 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/ $\mu$ L, ヘモグロビン <10.0 g/dL, 血小板数 <10 万/ $\mu$ 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、対照が健常人であるものの、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 $\alpha$ 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]。一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 $\alpha$ 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と考えられる(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髓生検であるが、一つの症例対照研究で、合併例での骨髓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、骨髓生検は、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]。一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. <i>Medicine</i> (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 31:853-60, 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 77:131-4, 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 65:1596-601, 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 14:429-37, 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.



### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ11: ASD に合併する薬剤アレルギーの臨床的特徴はなにか	
推奨	ASD においては、関節リウマチと比較して薬剤副作用が多い可能性があるが、薬剤アレルギーとしての臨床的特徴はないとすることを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、薬剤アレルギーの診断、ASD 治療の変更・中止、ASD 予後の悪化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

ASD に合併する薬剤アレルギーをまとめた報告は極めて少なく、その中で、スルファサラジンの副作用をみた唯一の症例対照研究では、関節リウマチと比較して ASD では高頻度に副作用が出現していた(60% vs 15%)。ASD では薬剤に対する副作用が起こりやすい可能性があり、薬剤投与時に予想と異なる臨床像の変化が見られた時には、薬剤アレルギー・副作用の可能性を考慮する必要があると思われた。ASD における薬剤アレルギーの頻度については、我が国における 1988 年の多施設調査では 53.7%、2010~11 年の全国調査時には 17.6%と報告されており、この差異は薬剤アレルギーの定義・診断が明確でないことによると思われる。特に最近の症例集積研究において、薬剤アレルギーに関する報告は極めて少ないが、1988 年の多施設調査では、ASD の薬剤アレルギー/副作用を惹起する薬剤は多岐にわたり、その臨床像も多彩で(発疹、肝障害、発熱、血球減少等)ASD 増悪との鑑別が必要になることも多いとされた。狭義の薬剤アレルギーと捉えるのか、drug allergy/toxicity として広義の薬剤副作用として捉えるべきなのか、本態や機序が不明のまま、判断のためのエビデンスも現時点では乏しい。今後、ASD に合併する薬剤アレルギーとして、薬剤の直接的な副作用を区別する方向での前向きな症例集積研究が必要である。

また、すべての薬剤アレルギーの症例報告では原因と考えられる薬剤は中止されており、それ

に関連した予後への影響についても報告はなく、薬剤アレルギーに伴う ASD 治療の変更・中止および予後の悪化については不明である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

1本の観察研究(症例対照研究)[採用論文 1]を対象に SR を実施した。  
ASD において、関節リウマチと比較してスルファサラジンに対する薬剤アレルギーの発生頻度が高い可能性が示唆された(エビデンスの強さ:D)。  
ASD の治療の変更・中止、ASD 予後の悪化に関しては明示されている研究がない。  
以上の結果、エビデンスは弱いだが、ASD においては薬剤アレルギーの発生頻度が高い可能性がある。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Jung JH. Clin Exp Rheum 18:245-8, 2000. [1]	High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease.
------	---	--

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ12: 小児期発症例(全身型 JIA)に合併する臓器障害・病態にはどのようなものがあるか	
推奨	小児期発症例(全身型 JIA)の臓器障害としては、肝障害、漿膜炎がしばしばみられ、重篤になり得る合併症としてマクロファージ活性化症候群に伴う臓器障害を考慮することを推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、合併症の診断、治療方針の決定、検査に伴う苦痛、治療の変更・中止、合併による予後の悪化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、全身型 JIA の臨床像としては、リウマトイド疹、弛張熱(間歇熱)、リンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎が主症状であり、重要な合併症としてマクロファージ活性化症候群とアミロイドーシスが挙げられた(C)。治療方針に関しては、対照研究はなく症例集積研究のみであるが、おもな治療はステロイドと消炎鎮痛薬であり、反応に乏しい例には生物製剤(抗 IL-6 薬)の投与が有効であるとの報告が多い(C)。検査に伴う苦痛および治療の変更・中止に関しては参考となる研究はほとんどなく、エビデンスは乏しい(D)。また、合併による予後の悪化については、重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群が全身型 JIA の予後にかかわる可能性があるとしてされた(C)。

上記の所見より、小児期発症例(全身型 JIA)の臓器障害としては、肝障害、漿膜炎がしばしばみられ、重篤になり得る合併症としてマクロファージ活性化症候群に伴う臓器障害を考慮すべきであるとした。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】

全身型 JIA の臨床症状をまとめた文献として 4 編の総説論文をあげた[採用論文 1-4]。全身型 JIA の臨床像としては、リウマトイド疹、弛張熱(間歇熱)、リンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎

が主症状であり、生命予後にかかわる重要な合併症としてマクロファージ活性化症候群とアミロイドーシスが挙げられた[採用論文 1-4]。最近の論文では、重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群が重要であるとする記載が多かった[採用論文 3]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Tsai HY. J Formos Med Assoc 111:542-9, 2012 [1]	Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study.
	Mellins ED. Nat Rev Rheumatol 7:416-26, 2011 [2]	Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions.
	横田 俊平. 炎症と免疫 22:100-4, 2014 [3]	【小児リウマチ性疾患-病態解明と治療の新展開-】 若年性特発性関節炎の病態と治療
	西本 憲弘. 日本内科学会雑誌 99:2453-59, 2010 [4]	【関節炎の鑑別:診断と治療の進歩】若年性特発性 関節炎

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ13: 小児期発症例(全身型 JIA)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	
推奨	小児期発症例(全身型 JIA)に合併するマクロファージ活性化症候群では、早期より高熱、肝障害、血球減少、フェリチン高値、IL-18 高値や可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)・CD163 高値がみられ、これらを含めた診断基準があることを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、小児期発症例(全身型 JIA)におけるマクロファージ活性化症候群の診断、治療方針の決定、検査に伴う苦痛、合併症による予後の変化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

報告によりマクロファージ活性化症候群の診断基準が異なっており、いずれのアウトカムにおいてもメタアナリシスは困難であるが、全身型 JIA に合併するマクロファージ活性化症候群の頻度については 10%前後とされ、subclinical なものも含めると全身型 JIA の 30~40%にみられるとの報告がある。レビューがなされた論文の中で、最近の国際的多施設調査によると、全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群のトリガーとしては疾患活動性(52%)、感染(34%)、薬物(4%)が挙げられ、22%は全身型 JIA の発症時にマクロファージ活性化症候群を伴っていた。システマティックレビューの結果、マクロファージ活性化症候群合併時の臨床像として発熱、肝腫大、脾腫、リンパ節腫脹、関節炎、中枢神経症状が挙げられ、検査所見としては血小板減少、肝酵素上昇、フェリチン高値、中性脂肪上昇、D-dimer 高値がマクロファージ活性化症候群合併時に顕著であった。この国際的多施設調査の結果をもとに、2016 年に EULAR/ACR による分類基準が発表された(発熱する全身型 JIA 患者にフェリチン > 684 ng/ml があり、さらに血小板数 <  $181 \times 10^9 /L$ 、AST > 48 u/l、中性脂肪 > 156 mg/dl、フィブリノゲン < 360 mg/dl の 2 項目以上あればマクロファージ活性化症候群合併と分類できる: 感度 0.73, 特異度 0.99)。そのほか、保険適応はないが IL-18・可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)・CD163 高

値もマクロファージ活性化症候群合併時には特徴的とされる。これらの所見から、全身型 JIA に合併するマクロファージ活性化症候群では、早期より高熱、肝障害、血球減少、フェリチン高値、IL-18 高値や可溶性 CD25(可溶性 IL-2 受容体)・CD163 高値がみられるとし、国際的多施設調査に基づく分類基準は 2016 年に発表されたばかりであるが今後頻用されると思われ、その記述を推奨文に加えた。この多施設調査には本邦例も含まれており、エビデンスレベルは比較的高いと思われた(B)。

治療方針に関しては、対照研究はほとんどなく、現時点での標準化された治療法はないが、ステロイド(特にパルス療法)、シクロスポリン、大量ガンマグロブリン療法が比較的良好に使われ、そのほか頻度は低いが生物学的製剤やエトポシド等が投与されている。治療の標準化のためには、今後、マクロファージ活性化症候群合併全身型 JIA の治療に関して前向き研究が必要である。検査に伴う苦痛としては、マクロファージ活性化症候群では侵襲を伴う検査として骨髓検査があり、マクロファージ活性化症候群の確定診断のために行われることが多いが、骨髓で貪食像が認められるのは 6 割程度であり、しかも貪食像の有無と臨床像には関連が乏しいとの報告があることから、侵襲性や診断への寄与を考慮すると骨髓検査の有用性は高くないとされる(D)。また、マクロファージ活性化症候群合併による予後の変化については、前述の国際的多施設調査によると合併例の 1/3 は ICU 搬送を必要とし、死亡率は 8%であったことから、マクロファージ活性化症候群合併は予後を悪化させる可能性がある(C)。

今回の SR では対象となった論文が少なく、上記の国際的多施設調査でも症例数は 362 例と比較的多いものの、対照例がマクロファージ活性化症候群非合併の全身型 JIA および全身感染症の患者に限定されていることから、エビデンスの総括は C(弱)とした。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群の合併頻度は 10%前後とされ、subclinical なものも含めると 30~40%にみられるとの報告がある[採用論文 2, 4]。SR を実施した論文の中で、最近の国際的多施設調査によると、全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群のトリガーとしては疾患活動性(52%)、感染(34%)、薬物(4%)が挙げられ、22%は全身型 JIA の発症時にマクロファージ活性化症候群を伴っていた[採用論文 1, 3]。SR の結果、マクロファージ活性化症候群合併時の臨床像として発熱、肝腫大、脾腫、リンパ節腫脹、関節炎、中枢神経症状が挙げられ、検査所見としては血小板減少、肝酵素上昇、フェリチン高値、中性脂肪上昇、D-dimer 高値がマクロファージ活性化症候群合併時に顕著であった[採用論文 1-6]。保険適応はないが IL-18・可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)・CD163 高値もマクロファージ活性化症候群合併時には特徴的とされる[採用論文 2,4,5]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

<b>採用論文</b>	Davi S. Arthritis Rheumatol 66:2871-80, 2014 [1]	Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Vastert SJ. Nat Rev Rheumatol 10:640-2-26, 2014 [2]	Paediatric rheumatic disease: Diagnosing macrophage activation syndrome in systemic JIA.
	Minoia F. Arthritis Rheumatol 66:3160-9, 2014 [3]	Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients.
	Ravelli A. Genes Immun 13:289-98, 2012 [4]	Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment.
	Davi S. J Rheumatol 38:764-8, 2011 [5]	An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Hay AD. Pediatr Ann 41:e232-7, 2012 [6]	Systemic juvenile idiopathic arthritis: a review.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ14: 非ステロイド性抗炎症薬は ASD に対して有用か	
推奨	軽症の ASD 患者で臨床症状緩和を目的とした NSAIDs 投与を提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、薬剤による消化管障害、薬剤による腎障害、薬剤アレルギーとして、無治療群と比較した NSAIDs の有効性と安全性を検討するため、7 本の症例集積研究、2 本の症例報告を対象に SR が実施された。

7 本の症例集積研究はいずれも観察研究で、無治療群と比較した研究結果はないが、NSAIDs 投与による ASD の病態改善効果は 0～13.6%と、有効性は低いことが示唆された。ただし、確定診断前の ASD および、ASD における軽症の発熱や関節痛、関節炎の対症療法として NSAIDs は有効なことが報告されている。再発抑制効果は明らかではなかった。NSAIDs の有害事象として消化管障害と薬剤アレルギーが報告されているが、無治療群と比較検討した研究結果はない。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、軽症の ASD 患者で臨床症状緩和を目的とした NSAIDs 投与は有用な可能性がある。

### 【4-10 SR レポートのまとめ】



7本の症例集積研究[採用論文 1-7]、2本の症例報告[採用論文 8-9]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)[採用論文 1-7]。

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[採用論文 8]、薬剤アレルギー[採用論文 9]に関する症例報告が認められた。

以上の結果、エビデンスは弱いですが、NSAIDsはASDの症状、病態の改善効果は低いことが示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Reddy Munagala VV. Int J Rheum Dis 15:e136-41, 2012 [1]	Adult onset Still's disease: experience from a tertiary care rheumatology unit.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013 [2]	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Kim HA. Rheumatol Int 32:1291-8, 2012 [3]	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
	Franchini S. Arthritis Rheum 62:2530-5, 2010 [4]	Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease.
	Singh S. Clin Rheumatol 27:35-9, 2008 [5]	Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.
	Pay S. Clin Rheumatol 25:639-44, 2006 [6]	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Masson C. Rev Rheum Engl Ed 62:748-57, 1995 [7]	Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors.
	Zhang XH. Int J Clin Exp Pthol 5:377-81, 2012 [8]	Hemophagocytic syndrome secondary to adult-onset Still's disease but very similar to lymphoma.
	Aarntzen EH. Ann Rheum Dis 64:1523-4, 2005 [9]	Refractory adult onset Still's disease and hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors: are biological agents the solution?

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ15: 副腎皮質ステロイド全身投与は ASD に対して有用か	
推奨	ASD の臨床症状および病態の改善を目的とした副腎皮質ステロイド全身投与を推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、高血圧、耐糖能異常、脂質異常、大腿骨頭壊死として、無治療/NSAIDs 投与群と比較した副腎皮質ステロイド全身投与の有効性と安全性を検討するため、10 本の症例集積研究を対象に SR が実施された。

ASD に対する副腎皮質ステロイドの全身投与は無治療/NSAIDs 投与群と比較して、臨床症状と病態の改善効果が示された(エビデンスレベル:弱)。再発抑制については効果がある傾向にあったが(エビデンス:非常に弱)、DMARDs や生物学的製剤などを併用されている症例が多く、併用薬剤の影響について考慮されていなかった。また、慢性関節炎型の ASD では、副腎皮質ステロイド全身投与で全身症状や関節炎が改善しても、画像的関節破壊を抑制できないことがある。

感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、大腿骨頭壊死などステロイドの副作用についてはわずかに増える傾向がみられたが、多くの研究ではアウトカムとしての記載がないため全体としての把握は困難であった(エビデンスレベル:非常に弱)。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、副腎皮質ステロイドの全身投与は無治療/NSAIDs 投与群と比較して ASD の臨床症状と病態を改善する効果が高いと考えられた。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

10本の症例集積研究を対象にSRを実施した[採用論文 1-10]。ASDに対する副腎皮質ステロイドの全身投与は無治療/NSAIDs群に比し、症状・病態の改善効果が示唆された(エビデンスの強さ:弱)[採用論文 1-10]。1本の症例集積研究では、病態の改善について、無治療/NSAIDs群に比しOR0.32(信頼区間 0.113-0.923)で有効性が見られた[採用論文 1]。

再発抑制については効果がある傾向にあったが(エビデンス:非常に弱)、DMARDsや生物学的製剤が併用されている症例が多く影響については考慮されていなかった。

感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、大腿骨頭壊死などステロイドの副作用についてはわずかに増える傾向がみられたが(エビデンス:非常に弱)、多くの研究ではアウトカムとしての記載がないため全体としての把握は困難であった。

以上の結果、エビデンスは弱いですが、副腎皮質ステロイドの全身投与は無治療/NSAIDs群に比しASDの症状・病態を改善する効果が高いことが示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Kim YJ. Clin Exp Rheumatol 32:28-33, 2014 [1]	Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013 [2]	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Kim HA. Rheumatol Int 32:1291-8, 2012 [3]	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
	Riera E. Clin Exp Rheumatol 29:331-6, 2011 [4]	Adult onset Still's disease: review of 41 cases
	Franchini S. Arthritis Rheum 62:2530-5, 2010 [5]	Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease.
	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-9, 2010 [6]	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases.
	Zeng T. J Rheumatol 36:1026-31, 2009 [7]	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
	Zhu G.J Clin Rheumatol 36:1026-31, 2009 [8]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Masson C. Rev Rheum Engl Ed 62:748-57, 1995 [9]	Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors.
	Ohta A. J Rheumatol 14:1139-46, 1987 [10]	Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ16: ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か	
推奨	重篤な臓器病変を有する ASD に対して、臨床症状および病態の改善を目的としたステロイドパルス療法を推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、高血圧、耐糖能異常、脂質異常、大腿骨頭壊死として、副腎皮質ステロイドの全身投与と比較したステロイドパルス療法の有効性と安全性を検討するため、3 本の症例集積研究を対象に SR が実施された。

ステロイドパルス療法によって ASD の臨床症状および病態の改善効果が示されたが、副腎皮質ステロイドの全身投与群と直接比較された研究はなかった(エビデンスの強さ:非常に弱)。また、ランダム化比較試験は行われていないが、症例集積研究や症例報告から、重篤な臓器病変を有する ASD でステロイドパルス療法による臨床症状と病態の改善効果が得られている。再発抑制については効果がある傾向はみられたが(エビデンス:非常に弱)、DMARDs や生物学的製剤を併用されている症例が多く、その影響について考慮されていなかった。ステロイドパルス療法の副作用として 1 本の症例集積研究で耐糖能異常について調査されていたが、副腎皮質ステロイドの全身投与群と比較して明らかな有意差は認めなかった(エビデンス:非常に弱)。

感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、高血圧、大腿骨頭壊死などその他のステロイドの副作用については、アウトカムとしての記載がないためリスクは不明だが、ASD 以外のリウマチ性疾患における安全性報告から、副腎皮質ステロイド全身投与と同様にステロイドパルス療法で

も副作用に留意する必要がある。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、リスクとベネフィットを考慮した上で、ステロイドパルス療法は重篤な臓器病変を有する難治性 ASD の臨床症状と病態の改善に有用と考えられる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

3本の症例集積研究を対象にSRを実施した[採用論文 1-3]。ASDに対するステロイドパルス療法は症状・病態の改善効果が示唆された(エビデンスの強さ:非常に弱)が、副腎皮質ステロイドの連日全身投与群との直接比較された研究結果はなかった。また、研究によりメチルプレドニンの量が「700 mg/kg」「2-3 mg/kg」「記載なし」とばらつきがみられた。

再発抑制については効果がある傾向にあったが(エビデンス:非常に弱)、DMARDs や生物学的製剤が併用されている症例が多く、その影響について考慮されていなかった。

ステロイドの副作用として1本の症例集積研究で耐糖能異常について調査されていたが、副腎皮質ステロイドの連日全身投与群に比し明らかな有意差は認めなかった(33.3% vs 42.9%、エビデンス:非常に弱)[採用論文 1]。

感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、高血圧、大腿骨頭壊死などその他のステロイドの副作用については、アウトカムとしての記載がないためリスクは不明であった。

以上の結果、エビデンスは弱いですが、ステロイドパルス療法は ASD の症状・病態を改善する効果が高いことが示唆されたが、副腎皮質ステロイドの連日全身投与群と比較した研究はなかった。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	今村秀基. 臨床と研究 90:1550-2, 2013 [1]	成人発症 Still 病における糖尿病発症についての検討 3 施設共同研究
	Hot A. Medicine (Baltimore). 89:37-46, 2010 [2]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients.
	Bisagni-Faure A. J Rheumatol. 19:1487-8, 1992 [3]	Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Still's disease.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ17: メトトレキサートは ASD に対して有用か	
推奨	ステロイド抵抗性の難治性 ASD において臨床症状と病態の改善およびステロイド減量効果を目的としたメトトレキサート併用投与を推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、副腎皮質ステロイドの減量、感染症の増加、血球減少、肝障害の悪化、消化管障害、薬剤性間質性肺炎、薬剤の継続的服用（継続率）として、副腎皮質ステロイドの単独投与と比較した MTX 併用の有効性と安全性を検討するため、3 本の症例集積研究を対象に SR が実施された。

いずれの研究でも、ステロイド抵抗性で疾患活動性がある ASD 症例が対象であり、MTX 併用により臨床症状と病態は 50～70%で改善していた。また、いずれの報告でもステロイド減量効果があると報告されていたが、ASD の再発抑制効果については不明であった。安全性については、消化管障害、肝障害が一定の比率で、また薬剤性間質性肺炎が 1 例で報告され、関節リウマチと同様に副作用に対する注意が喚起されていた。感染症の増加、肝障害の悪化については評価不能であった。いずれの研究も観察研究で対照群が設定されておらず、エビデンスレベルは低かった（D:非常に弱い）

以上の結果から、十分なエビデンスはないものの、ステロイド抵抗性の難治性 ASD に対して臨床症状と病態の改善およびステロイド減量効果を目的とした MTX 併用投与は有用と考えられる。一方、MTX の安全性については関節リウマチでの使用と同様に、副作用に注意が必要である。MTX は ASD に対して保険未収載であることから、使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【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]を対象に、MTX 併用がステロイド単独投与より有用かについて、SRを実施した。

いずれの研究も、ステロイドに不応で活動性のある症例が対象であり、MTX 併用によりその症状・病態は50～70%で寛解していた。また、いずれの報告でもステロイド減量効果が報告されたが、再発抑制については不明であった。安全性については、消化器症状、肝障害が一定の比率で、また薬剤性間質性肺炎が1例で報告され、関節リウマチRAと同様な注意が喚起されていた[採用論文 2]。感染症の増加、肝障害の悪化については評価不能であった。いずれも対照群が設定されておらず、エビデンスレベルは低かった(D)

以上の結果から、十分なエビデンスはないものの、MTX 併用は難治性 ASD の病態・症状改善やステロイド減量を目的に試みても良いことが示唆された。一方、その安全性についてはRA同様の注意が必要であることが示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Fautrel B. J Rheumatol 26:373-8, 1999 [1]	Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
	Fujii T. Ann Rheum Dis 56:144-8, 1997 [2]	Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases.
	Aydintug AO. J Rheumatol. 19:431-5, 1992 [3]	Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease



### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ18: シクロスポリンは ASD に対して有用か	
推奨	メトトレキサートが禁忌であるか、副腎皮質ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD に対して、臨床症状の改善を目的とした治療選択肢のひとつとして、シクロスポリン併用投与を提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、副腎皮質ステロイドの減量、感染症の増加、腎障害の悪化、消化管障害、薬剤アレルギー、薬剤の継続的服用(継続率)として、副腎皮質ステロイドの単独投与と比較したシクロスポリン併用の有効性と安全性を検討するため、3本の症例集積研究を対象に SR が実施された。

いずれの研究でも、高用量の副腎皮質ステロイドに抵抗性の ASD で、シクロスポリン併用により 81~89%の患者で臨床症状の改善が認められた。しかしこれを裏付けるような病態の改善、再発抑制効果、ステロイド減量効果については評価されていなかった。ASD 患者におけるシクロスポリン併用の安全性について評価した研究はなく、シクロスポリンの継続率についても検討されていなかった。また、いずれの研究もステロイド単独投与群と比較しておらず、エビデンスレベルは低かった(D:非常に低い)。

以上から、メトトレキサートが禁忌で使用できないか、副腎皮質ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD 患者で、臨床症状の改善を目的とした治療選択肢のひとつとしてシクロスポリン併用は有用な可能性がある。ただし、シクロスポリンの安全性については他のリウマチ性疾患での使用と同様に、副作用に注意が必要である。シクロスポリンは ASD に対して保険未収載であることから、使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。



#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

症例集積研究3本[採用論文 1-3]を対象に、SRを行った。

いずれの研究でも、高用量ステロイドに不応な ASD 症例の 81~89%に症状の改善が認められた[採用論文 1-3]。しかしこれを裏付ける病態や、関連する再発抑止やステロイド減量に対する評価はなされていなかった。安全性については、腎障害、消化管障害の記載はなく、その継続率についての検討はなかった。また、いずれもステロイド単独群と比較しておらず、エビデンスレベルは低かった(D)。

以上から、エビデンスは低いものの、シクロスポリンの併用は、治療抵抗性 ASD の症状改善を改善させる可能性があるが、その安全性に関しては不明である。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Franchini S. Arthritis Rheum 62:2530-5, 2010 [1]	Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease.
	Mitamura M. Mod Rheumatol 19:57-63, 1997 [2]	Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease.
	Tada Y Am J Med Sci 336:77-80, 1992 [3]	Nocardiosis in adult-onset Still's disease and vasculitis syndrome.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ19: 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	
推奨	メトトレキサートが禁忌であるか、副腎皮質ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD 患者の関節炎に対して、個々の患者のリスクとベネフィットを考慮した DMARDs の追加併用と提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD における関節炎の改善、再発抑制、副腎皮質ステロイドの減量、薬剤アレルギー、薬剤の継続的服用(継続率)として、副腎皮質ステロイドの単独投与と比較した DMARDs 併用の有効性と安全性を検討するため、8 本の症例集積研究を対象に、SR が実施された。

3 つの症例集積研究において DMARD 併用(MTX を除く)は、ASD における関節炎の改善において副腎皮質ステロイド単独投与と同等あるいはそれ以上の効果があると示唆されたが、副腎皮質ステロイド単独投与群との直接比較ではなかった(エビデンスの強さ C)。ASD の再発抑制効果、副腎ステロイドの減量効果、薬剤の継続率については検討されていない。

以上から、DMARD の併用は ASD の関節炎に有用な可能性があると考えられる。ただし、エビデンスは非常に低く、保険未収載であることから、MTX が禁忌であるか、副腎皮質ステロイドおよび MTX で十分な治療効果が得られない ASD 患者において、個々の患者のリスクとベネフィットを考慮した上での DMARDs 追加併用を考慮することとし、その適用にあたっては患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

### 【4-10 SR レポートのまとめ】

8本の症例集積研究[採用論文1-8]を対象にSRを行ったが、対照群を設定して直接検討したものはなかった。

3つの症例集積研究では、DMARD併用は、関節炎の改善においてステロイド単独群と同等あるいはそれ以上に有用であったが、直接的な比較ではなかった(エビデンスの強さC)[採用論文3・4・6]。再発の抑制、ステロイドの減量、薬剤の継続性については検討されておらず、DMARDsの有用性は不明であった(D)。

以上から、エビデンスは低いものの、DMARDの併用はASDの関節炎に有用である可能性が示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Riera E. Clin Exp Rheumatol 29:331-6, 2011 [1]	Adult onset Still's disease: review of 41 cases.
	Yeh HM. Formos Med Assoc 109:85-8, 2010 [2]	Adult-onset Still's disease complicated with hemophagocytic syndrome.
	Mitamura M. Mod Rheumatol 19:57-63, 2009 [3]	Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease.
	Singh S. Clin Rheumatol. 27:35-9, 2008 [4]	Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.
	Murakami K. Mod Rheumatol 17:167-70, 2007 [5]	Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus.
	Pay S. Clin Rheumatol 25:639-44, 2006 [6]	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Jung JH. Clin Exp Rheumatol 18:245-8, 2000 [7]	High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease.
	Wouters JM. Q J med 61:1055-65, 1986 [8]	Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ20: TNF 阻害薬は ASD に対して有用か	
推奨	TNF 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢の一つとして提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

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

ASD に対して TNF 阻害薬は保険未収載であり、他の標準的薬剤との比較は無いために、「TNF 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢の一つとして提案する。」と弱い推奨にすることでガイドライン作成委員の賛同が得られた。またその使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

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

#### 【4-4 引用文献リスト】

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

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

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ21: IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か	
推奨	IL-6 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

CQ に対して 7 本の症例集積研究を対象に SR を実施した。プラセボと比較した研究結果はないが、IL-6 阻害薬による ASD の症状、病態の改善および副腎皮質ステロイドの減量に有効であることが示唆された (エビデンスレベルの強さ: C)。1 本の症例集積研究で IL-6 阻害薬治療開始前と比較して、治療後に再発率が低下しており、再発抑制効果が認められた。

IL-6 阻害薬による感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギーについてプラセボと比較した研究結果はないが、因果関係を示した報告はなかった。

1 つの症例集積研究で継続率について検討されていた。トシリズマブ投与群(90.9%)はエタネルセプト投与群 (25%)およびインフリキシマブ投与群(11.1%)と比べて最終受診時の継続率が高かった (follow-up 期間:0.2-15.4 年)。医療費負担増加について検討した報告はなかった。以上より、現時点では保険適応は認められずエビデンスレベルは高くはないものの、IL-6 阻害薬は ASD の症状、病態の改善効果、副腎皮質ステロイド減量効果、ASD の再発抑制効果があることが示唆された。ここで問題になったのは、IL-6 阻害薬の成人発症スチル病に対する治療推奨レベルの設定であった。上記したように他の生物学的製剤に比して IL-6 阻害薬は有効であること、成人発症スチル病は全身型 JIA と同様の病態と推定され、その保険適応薬である IL-6 阻害薬があることから、推奨レベルは「強く推奨する」とする意見があった。一方、標準的治療薬である副腎皮質ステロイドや副腎皮質ステロイドに併用する場合のある免疫抑制薬と IL-6 阻害薬を比較した質の高いエビデンスは認めず、現時点では「弱く推奨する」とする意見もあり、

当初合意が得られなかった。最終的には、エビデンスレベルなどを考慮して「弱く推奨する」で一致した。ただし、今後 IL-6 阻害薬の有効性を示すエビデンスが集積する可能性は高く、それにより推奨度が高まる可能性がある。ASD 治療における IL-6 阻害薬の位置づけとしては、副腎皮質ステロイド不応性または依存性の病態に対して選択する薬剤の一つと考えられる。最後に、現時点では我が国で使用可能な IL-6 阻害薬であるトシリズマブに関しては ASD に対して保険未収載であり、その使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要であることを強調しておく。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

7本の症例集積研究[採用論文 1-7]を対象にSRを実施した。プラセボと比較した研究結果はないが、IL-6 阻害薬による ASD の症状、病態の改善および副腎皮質ステロイドの減量に有効であることが示唆された（エビデンスレベルの強さ: C）[採用論文 1-7]。1本の症例集積研究で IL-6 阻害薬治療開始前と比較して、治療後に再発率が低下しており、再発抑制効果が認められた[採用論文 1]。

IL-6 阻害薬による感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギーについてプラセボと比較して研究結果はないが、因果関係を示した報告はなかった。

1つの症例集積研究で継続率について検討されていた。トシリズマブ投与群(90.9%)はエタネルセプト投与群 (25%)およびインフリキシマブ投与群(11.1%)と比べて最終受診時の継続率が高かった (follow-up 期間:0.2-15.4 年) [採用論文 6]。医療費負担増加について検討した報告はなかった。

以上より、IL-6 阻害薬は ASD の症状、病態の改善効果、副腎皮質ステロイド減量効果、ASD の再発抑制効果があることが示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Nishina N. Mod Rheumatol, 25:401-4, 2015 [1]	The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study.
	Ortiz-Sanjuán F. Arthritis Rheumatol 66:1659-65, 2014 [2]	Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients.
	Bannai E. Mod Rheumatol 26:297-301, 2016 [3]	Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease.
	Cipriani P. Clin Rheumatol 33:49-55, 2014 [4]	Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series.



	de Boysson H. Clin Rheumatol 32:141-7, 2013 [5]	Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence.
	Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-9, 2012 [6]	Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan.
	Puéchal X. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:155-9, 2011 [7]	Tocilizumab in refractory adult Still's disease

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ22: IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か	
推奨	IL-1 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

1 本の准 RCT、7 本の症例集積研究、6 本の症例報告を対象に SR を実施した。

Non bio DMARDs 投与群と比較した准 RCT 研究および症例集積研究において、IL-1 阻害薬投与群は症状および病態の改善、副腎皮質ステロイドの減量に有効である可能性が高い (エビデンスレベル C)。

IL-1 阻害薬治療中あるいは、ASD の寛解達成・維持により投与を中止または減量すると ASD が再発した症例が少数報告されているものの、ほとんどの症例で約 1 年間の有効性と治療継続性 (最大 4 年間) が確認されており再発抑制効果もある可能性が示唆された (エビデンスレベル D)。

有害事象報告は注射部位反応および皮疹が多かったが、感染症およびマクロファージ活性化症候群は散見されるのみで IL-1 阻害薬投与により増加する可能性は低いと考えられた (エビデンスレベル D)。薬剤アレルギーについての報告はなく、IL-1 阻害薬投与による薬剤アレルギーは少ない可能性が示唆された (エビデンスレベル D)。

IL-1 阻害薬は現在我が国では ASD には保険適応がなく、関節リウマチなど成人疾患に対しても保険適応がない。さらに日本人 ASD 患者を対象とした IL-1 阻害薬に関するエビデンスもない。

以上のことから、「IL-1 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として弱く推奨する (提案する)」とすることでガイドライン作成委員の賛同が得られた。ただし、いずれ

の IL-1 阻害薬も ASD に対して保険未収載であることから、使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

1本の准 RCT[採用論文 1]、7本の症例集積研究[採用論文 2-7]、7本[採用論文 8-14]の症例報告を対象に SR を実施した。

Non bio DMARDs 投与群と比較した准 RCT 研究および症例集積研究において、IL-1 阻害薬投与群は症状および病態の改善[採用論文 1-7]、副腎皮質ステロイドの減量[採用論文 1・2・4-7]に有効である可能性が高い（エビデンスレベル C）。

IL-1 阻害薬治療中あるいは、ASD の寛解達成・維持により投与を中止または減量すると ASD が再発した症例が少数報告されているものの、ほとんどの症例で約 1 年間の有効性と治療継続性（最大 4 年間）が確認されており再発抑制効果もある可能性が示唆された[採用論文 1-14]（エビデンスレベル D）。

有害事象報告は注射部位反応および皮疹が多かったが[採用論文 2・4]、感染症およびマクロファージ活性化症候群は散見されるのみで IL-1 阻害薬投与により増加する可能性は低いと考えられた（エビデンスレベル D）。薬剤アレルギーについての報告はなく、IL-1 阻害薬投与による薬剤アレルギーは少ない可能性が示唆された（エビデンスレベル D）。

#### 【4-4 引用文献リスト】

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

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

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ23: TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外に ASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか	
推奨	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として、アバタセプトおよびリツキシマブを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

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

両薬剤による再発抑制効果は不明。感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギー、薬剤の継続率については報告されていない。以上よりエビデンスレベルは非常に弱い。アバタセプト及びリツキシマブはASDの症状、病態を改善し、ステロイド減量効果がある可能性が示唆された。これら2剤はASDに対して保険適応は無い。

以上のことから、「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として、アバタセプトおよびリツキシマブを提案する。」と弱い推奨を行うことで、ガイドライン作成委員の賛同が得られた。なお、アバタセプト、リツキシマブとも ASD に対して保険未収載であることから、使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

#### 【4-4 引用文献リスト】

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

**【5-3 推奨提示】**

CQ	CQ24: ASD の第一選択薬は何か	
推奨	(十分なエビデンスが得られなかったため、推奨文なし)	
<b>推奨の強さ</b> (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

**【4-11 Future Research Question】**

ASD 治療の第一選択薬についてステロイドと他の薬剤の有効性と安全性をランダム化比較試験で前向きに検討した研究は実施されていない。観察試験の結果および経験的に成人 Still 病治療の第一選択薬として軽症なら NSAIDs が有効な例もあるが、全身症状の強いほとんどの症例では副腎ステロイドが使用されている。適切な治療法の検討や、高用量の副腎皮質ステロイド長期使用による副作用を減らすためにも、初期治療に第一選択薬として使用されている副腎皮質ステロイドと、生物学的製剤など新規治療薬とのランダム化比較試験が必要と考える。

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ25: ステロイドパルス療法は全身型 JIA に対して有用か	
推奨	ステロイドパルス療法は、特に従来治療に抵抗性を示す例や病態の早期抑制に有用であることを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

ステロイドパルス療法の有用性をステロイド内服と比較した論文が収集・スクリーニングされ、最終的に1本の症例集積研究と1本の前向き症例対照研究に対して、SRが行われた。有効性については、いずれの研究でも症状や病態の改善に有効であることが示されたが、症例対照研究において、ステロイドパルス療法特に従来治療抵抗例や重症例の症状や病態の改善に有効で、経口連日内服群と比べて早期にCRP低下がみられることが示された。

安全性については、症例集積研究で一時的に高血圧症を増加させる可能性が指摘されたが、経口連日内服群と比較した対照症例研究においては、中長期的には高血圧や耐糖能異常を悪化させる可能性は低く、BMI(Body Mass Index)にも差がないことが示された。また感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症や脂質異常、入院期間の短縮に関するエビデンスは得られなかった。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】



文献検索から得られた文献に加えて、2011年に発表された米国リウマチ学会(ACR)のJIAに関する recommendation[採用論文 1]およびその 2013 年の改訂[採用論文 2]においてステロイドの項で参照されていた 2 本の論文についてスクリーニングを行い、最終的に 1 本のステロイドパルス療法の症例集積研究[採用論文 3]、および 1 本の治療開始時のステロイドパルス療法の有無を前向きに比較した症例対照研究[採用論文 4]について SR を実施した。

症例集積研究において従来治療抵抗群に対するステロイドパルス療法は症状、病態の改善に有効であり、また症例対照研究ではステロイドパルス療法による治療開始群は副腎皮質ステロイド経口連日内服群と比較して早期に CRP が低下しており病態改善に有効である可能性が示唆された[採用論文 3]。

また症例集積研究ではステロイドパルス療法により経過中に 13.3%に高血圧症を認めたが、症例対照研究においては治療開始 6 か月・12 か月といった中・長期的には高血圧症、耐糖能異常を呈する症例は確認されなかった。またステロイドパルス療法治療開始群は、経口連日内服群と比較して治療開始 6 か月時点での BMI に差は無く、肥満を含めた cushing 病様症候は少ない可能性が示唆され、この点についてはステロイドパルス群において治療開始 6 か月時点でのステロイドの累積投与量が有意に少なかったことが影響した可能性が考えられる[採用論文 4]。

一方で再発抑制、感染症、脂質異常、入院期間に関する明確なエビデンスは得られなかった。

以上の結果、エビデンスは弱いがステロイドパルス療法は全身型 JIA の改善に有用であり、特に従来治療抵抗性を示す場合や早期の病態抑制に効果がある可能性があり、また明確な副作用の増加も認められない可能性が高い。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Beukelman T. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:465-82, 2011 [1]	2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features
	Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499-512, 2013 [2]	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications

	Aghighi Y. Clin Rheumatol 27:1371-5, 2008 [3]	Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis.
	Picco P. Scad J Rheumatol 25:24-7, 1996 [4]	6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ26: 全身型 JIA において有用な免疫抑制薬はあるか	
推奨	従来治療抵抗性を示す全身型 JIA において、 ① シクロスポリンの併用は関節症状、発熱、炎症病態特にマクロファージ活性化の病態抑制、ステロイド減量において、有用であることを提案する。 ② MTX の併用は、関節病態、全身病態、副腎皮質ステロイド減量において、有用性に乏しいことを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

従来治療抵抗性全身性 JIA においては、ステロイド薬に免疫抑制薬が追加併用されるが、その有用性について、MTX およびカルシニューリン阻害薬の文献 16 本が収集され、スクリーニングが行われた。その結果、MTX に関する 2 本 RCT 研究と、シクロスポリンに関する 5 本の症例集積研究で SR が行われた。尚、タクロリムスについてはエビデンスを備えた文献は確認されなかった。

MTX については、プラセボ群と比較して全身症状、CRP、赤血球沈降速度の改善が認められず、また再発抑制、マクロファージ活性化症候群の減少、関節障害の抑止に対するエビデンスはなかった。

以上から、全身型 JIA における MTX の有用性は確認できなかった。

シクロスポリンについては、対照群との比較がないものの、関節症状、発熱、特にマクロファージ活性化症候群に有効である可能性が示された。また、シクロスポリン開始前後の経過から、ステロイド減量効果を有する可能性が指摘された。一方、再発抑制、感染症、マクロファージ活性化症候群の減少、関節障害の抑止に関しては明確なエビデンスは認めなかった。

以上から、シクロスポリンは全身型 JIA に有用で、特にマクロファージ活性化症候群やステロイド減量が困難な従来治療抵抗例に有用である可能性が示された。

なお MTX については関節症状を伴う JIA に対して保険適応を有するのに対して、シクロスポリンは保険未収載である。したがってシクロスポリンの使用にあたってはリスクとベネフィット

を熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

文献検索から得られた文献に加えて、2011年に発表された米国リウマチ学会のJIAに関するrecommendation[採用論文1]およびその2013年の改訂[採用論文2]においてMTXおよびカルシニューリン阻害薬の項で参照されていた16本の論文についてスクリーニングを行い、最終的にMTXに関する2本のRCT[採用論文3・4]、およびシクロスポリンに関する5本の症例集積研究[採用論文5-9]についてSRを実施した。なおタクロリムスに関するエビデンスとなるような、文献は確認されなかった。

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

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

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

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Beukelman T. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:465-82, 2011 [1]	2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features
------	---	---

<p>Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499–512, 2013 [2]</p>	<p>2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications</p>
<p>Woo P. Arthritis Rheum 43:1849–57, 2000 [3]</p>	<p>Randomized, placebo–controlled, crossover trial of low–dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.</p>
<p>Giannini EH, et al. N Engl J Med 326:1043–9, 1992 [4]</p>	<p>Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.–U.S.S.R. double–blind, placebo–controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children’s Study Group.</p>
<p>Ruperto N. Clin Exp Rheumatol 24:599–605, 2006 [5]</p>	<p>Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study</p>
<p>Gerloni V. Rheumaology (oxford) 40:907–13, 2001 [6]</p>	<p>Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10–year prospective study.</p>
<p>Reiff A. J Rheumatol 24:2436–43, 1997 [7]</p>	<p>Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis.</p>
<p>Mouy R. J pediatr 129:750–4, 1996 [8]</p>	<p>Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases.</p>
<p>Pistoia V. Clin Exp Rheumatol 11:341–4, 1993 [9]</p>	<p>Cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic arthritis and childhood polymyositis–dermatomyositis. Results of a preliminary study.</p>

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ27: 全身型 JIA において有用な生物学的製剤はあるか	
推奨	① 従来治療抵抗性を示す全身型 JIA において、トシリズマブとカナキヌマブは、症状・病態について有用で、副腎皮質ステロイド減量効果・成長改善効果があると推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する
推奨	② 従来治療抵抗性を示す全身型 JIA において、エタネルセプトとアバタセプトは、全身症状を伴わず関節炎が主体の病態の治療選択肢の一つとして提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ に対してトシリズマブに関する 7 本 (RCT 3 本、準 RCT 1 本、コホート研究 3 本)、アナキヌラに関する 7 本 (RCT 1 本、症例集積研究 6 本)、カナキヌマブに関する 2 本 (RCT 1 本、症例集積研究 1 本)、リロナセプトに対する 1 本 (準 RCT 1 本)、TNF 阻害薬に関する 2 本 (症例集積研

究 2 本)、アバタセプトに関する 2 本(RCT 1 本、症例集積研究 1 本)の論文について薬剤ごとに SR を実施した。これらの論文は、従来治療に抵抗性の全身型 JIA を対象としていた。

プラセボ群と比較して、トシリズマブ、アナキンラ、カナキマブ、リロナセプトは症状・病態について有意な改善効果が見られた。トシリズマブではメタアナリシスにおいても  $p < 0.00001$ 、RR3.93 (95% CI: 2.42-6.40) と有意な改善効果が確認された。またトシリズマブにおいてステロイド減量効果・成長改善効果・関節機能障害改善効果が、カナキマブにおいて副腎皮質ステロイド減量効果が確認された。再発抑制・マクロファージ活性化症候群・薬剤フリー寛解・医療費・併用する免疫抑制剤の減量については確認されていない。TNF 阻害薬は発熱などの全身症状に対し効果が乏しく、アバタセプトでは全身症状に対し投与された報告がなかった。一方トシリズマブのメタアナリシスにおいて  $p = 0.0001$ 、RR2.25 (95% CI: 1.48-3.41) と、プラセボ群と比較して有意な感染症増加が認められた。ただし他の薬剤では同様のメタアナリシスはなされておらず、併用薬の影響も検討されていないため、トシリズマブのみが有意に感染症リスク上昇因子とは結論できない。副腎皮質ステロイドによる成長障害が大きな問題である小児期では、副腎皮質ステロイド減量効果は症状・病態改善効果と同等の重要性をもつ。以上より、従来治療に反応が乏しい全身型 JIA の治療において、トシリズマブおよびカナキマブは症状・病態の改善とステロイド減量効果・成長改善効果に有用と考える。ただし感染症の発生には注意を要する。

全身型 JIA では、全身症状が落ち着いた後に関節炎のみが遷延する病態がある。エタネルセプトで治療を開始し、無効例ではインフリキシマブまたはアダリムマブにスイッチした症例集積研究では TNF 阻害薬の投与は症状・病態の改善に効果があり、特に全身症状を伴わない症例で改善効果が高かった。別のエタネルセプトを投与された症例集積研究では副腎皮質ステロイドの減量効果が見られた。再発抑制・マクロファージ活性化症候群・薬剤フリー寛解・医療費・併用する免疫抑制剤の減量・関節機能障害については確認されていない。インフリキシマブおよびアダリムマブをエタネルセプトと同じ条件で比較した文献はなく、前 2 者の有効性に関する評価は限定的と考える。全身症状を伴わず関節炎が主体の症例に対しアバタセプトを投与した研究では、プラセボ群との比較はないものの、症状・病態の改善に効果が見られた。再発の有無をみた研究では、プラセボ群と比較してアバタセプト群で有意に再発率が低かった。マクロファージ活性化症候群・薬剤フリー寛解・医療費・併用する免疫抑制剤の減量・関節機能障害については確認されていない。以上を纏めると、従来治療に反応が乏しい全身型の治療において、全身症状が落ち着いた後に関節炎が遷延する場合、エタネルセプトおよびアバタセプトは治療の選択肢の一つになりうると考える。

なお全身型 JIA の全身症状と関節炎の両方に保険適応を有するのはトシリズマブ(点滴)のみである。多関節に活動性を有する JIA に対して保険収載されているエタネルセプトとアダリムマブは、全身型 JIA では全身症状が安定し多関節炎が主症状の場合に限り投与が認められているが、全身症状に対しては保険未収載である。またこれら以外の生物学的製剤については、全身型 JIA に対しては保険未収載であるため、その使用にあたっては、リスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

文献検索から得られた文献に加えて、2013年に発表された米国ウマチ学会(ACR)のJIAに関する改訂 recommendation[採用論文 1]において全身症状と認める全身型JIAに対する生物学的製剤の検討に使用された27本の論文についてスクリーニングを行い、最終的にIL-6阻害薬としてトシリズマブに関する7本の論文[採用論文 2-8]、IL-1阻害薬としてアナキンラに関する7本の論文[採用論文 9-15]、カナキヌマブに関する2本の論文[採用論文 16-17]、リロナセプトに対する1本の論文[採用論文 18]、TNF阻害薬に関する2本の論文[採用論文 19-20]、T細胞標的製剤としてアバタセプトに関する2本の論文[採用論文 21-22]について薬剤ごとにSRを実施した。

抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブについては、3本のRCT[採用論文 2-4]、1本の準RCT[採用論文 5]、3本のコホート研究[採用論文 6-8]について検討した。ACR pediatrics 30改善率を指標とした症状、病態の改善効果については、特にRCTにおいてプラセボ群に対してトシリズマブ投与による有意な改善を認めており、2本のRCTを用いた12週時点でのACR pediatrics 30改善率に関するメタアナリシスにおいても $p < 0.00001$ 、RR3.93(95% CI: 2.42-6.40)で有意な改善効果が確認された[採用論文 2-3]。1本のRCTでは、トシリズマブによるステロイドの減量効果が検討されており、有意な減量効果が確認された[採用論文 4]。1本のRCTでは、トシリズマブが成長に与える影響が評価されており、全身型JIAの症例ではbaselineにおいて平均-2.2SDの成長遅延を認めていたが、トシリズマブ投与によって健常児平均の身長増加に比して有意な身長増加が確認された[採用論文 4]。2つの観察研究では、トシリズマブによる関節機能障害の改善も確認されている[採用論文 7-8]。一方で、感染症については2つのRCTにおいてトシリズマブ投与による有意な感染症の増加が確認され、メタアナリシスにおいて $p = 0.0001$ 、RR2.25(95% CI: 1.48-3.41)と有意なリスク増加が認められた[採用論文 2-3]。今回評価対象とした論文において再発抑制、薬剤フリー寛解、マクロファージ活性化症候群、医療費、併用する免疫抑制剤の中止に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、トシリズマブは全身型JIAの症状、病態改善に有効であり、ステロイドの減量効果、成長遅延からの改善効果、関節機能障害の改善効果などを有していると考えられるが、一方で感染症を増加させることが示唆された。

IL-1阻害薬としては、アナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプトについて検討した。IL-1受容体アンタゴニストであるアナキンラについては1本のRCT[採用論文 9]、6本の症例集積研究[採用論文 10-15]について検討した。1本のRCTでは、ACR pediatrics 30改善に体温 $38^{\circ}\text{C}$ 未満1週間以上を加えたmodified ACR pedi 30改善率を指標とした症状、病態の完全効果については、プラセボ群と比較して有意な改善を認めた[採用論文 9]。2本の症例集積研究では、対照群は設定されていないが、全身型JIAに合併したマクロファージ活性化症候群に対してアナキンラが奏功しており、有効性が示唆された[採用論文 14-15]。またRCTでは、プラセボとの間で感染症の発症に関して有意な増加は認められなかった[採用論文 9]。アナキンラに



において再発抑制、ステロイド減量、薬剤フリー寛解、成長、医療費、免疫抑制剤中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。抗 IL-1  $\beta$  抗体であるカナキマブについては、1 本の RCT [採用論文 16]、1 本の症例集積研究 [採用論文 17] について検討した。1 本の RCT では、上記の modified ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の完全効果については、プラセボに対して有意な改善を認め、プラセボとの比較は無いが CRP、フェリチンなどの血液検査所見の改善も認めた [採用論文 16]。1 本の RCT では、ACR30 改善達成後にカナキマブ継続群とプラセボ群を比較しており、カナキマブ群での有意な再発の減少を認めた [採用論文 16]。1 本の RCT および 1 本の症例集積研究において、プラセボとの比較は無いが、カナキマブ開始後のステロイドの減量が確認された [採用論文 16・17]。一方、1 本の RCT では感染症についてはカナキマブ群で感染症合併が高頻度であったが、統計学的な有意差は認めなかった [採用論文 16]。カナキマブにおいて薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、医療費、免疫抑制剤の中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。IL-1 受容体-Fc 融合蛋白であるリロナセプトについては、1 本の準 RCT [採用論文 18] について検討した。ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の改善効果については、プラセボと比較して有意な改善を認め、ACR30 改善に解熱、ステロイドの減量を加えた治療反応性の評価はプラセボ群と比較して有意に早期に達成され、また統計学的な検討は実施されていないが、CRP、フェリチンなどの低下が確認された [採用論文 18]。一方、感染症についてはプラセボとの間に有意な差は認められなかった [採用論文 18]。リロナセプトにおいて再発抑制、薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、医療費、免疫抑制剤の中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、IL-1 阻害薬は全身型 JIA の症状、病態改善に有効であり、再発抑制効果、ステロイドの減量効果、マクロファージ活性化症候群に対する有効性を有している可能性が考えられ、感染症の有意な増加も認められなかった。

TNF 阻害薬については、エタネルセプトで治療を開始して無効例についてはインフリキシマブもしくはアダリムマブへの変更した症例を含めて解析した 1 本の症例集積研究 [採用論文 19] と、エタネルセプトについて解析した 1 本の症例集積研究 [採用論文 20] について検討した。1 本の症例集積研究では、TNF 阻害薬投与により ACR pedi 30 達成率が 78%、臨床的寛解達成症例が 24% であったが、開始前に全身症状を伴う症例では有意に寛解達成率が低かった [採用論文 19]。また 1 本の症例集積研究ではエタネルセプト開始前と投与後最終観察時との間で全身症状、関節痛について統計学的に有意な改善が確認されなかった [採用論文 20]。1 本の研究では、ステロイド投与量の有意な減量が確認された [採用論文 20]。TNF 阻害薬において再発、薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、感染症、医療費、免疫抑制剤の中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、TNF 阻害薬は全身型 JIA の症状、病態を改善させる可能性はあるが、特に全身症状を伴う場合には有効性が限定的である可能性が示唆された。

T 細胞標的製剤としては、CTLA4-Fc 融合蛋白であるアバタセプトに関する 1 本の RCT [採用論文 21] および 1 本の症例集積研究 [採用論文 22] をもとに検討したが、両研究とも全身型

JIA 症例は全体の約 20%であり、さらに RCT では全身症状を有していないことが組み入れ条件となっているため、全身型 JIA の評価としては非直接性が高度の研究である。RCT、症例集積研究では、ともにプラセボとの比較は無いが、ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の改善効果が確認され、RCT では治療前との比較で有意な CRP の減少が確認された[採用論文 21・22]。RCT では、アバタセプトで改善が見られた症例について、アバタセプト継続群とプラセボ群で再発の有無を検討し、アバタセプト群で有意な再発抑制効果が確認された[採用論文 21]。また感染症の発症については、プラセボ群との間で有意な差は認められなかった[採用論文 21]。アバタセプトにおいて、ステロイド減量、薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、医療費、免疫抑制剤中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、アバタセプトは関節症状を主体とする全身型 JIA において症状、病態の改善、および再発抑制の効果を有している可能性が示唆されたが、全身症状を有する場合のエビデンスは評価できなかった。

【4-4 引用文献リスト】		
採用論文	Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499-512, 2013 [1]	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications
	Yokota S. Lancet 371:998-1006, 2008 [2]	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial
	De Benedetti F. N Engl J Med 367:2385-95, 2012 [3]	Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	De Benedetti F. Arthritis Rheumatol 67:840-8, 2015 [4]	Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial.

Woo P. Arthritis Res Ther 7:R1281-8, 2005 [5]	Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement.
Yokota S. Arthritis Rheum 52:818-25, 2005 [6]	Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis
Inaba Y. Ann Rheum Dis 70:1693-5, 2011 [7]	Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment.
Inaba Y. Mod Rheumatol 23:667-73, 2013 [8]	Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis.
Quartier P. Ann Rheum Dis 70:747-54, 2011 [9]	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial).
Pascual V. J Exp Med 201:1479-86, 2005 [10]	Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade.
Lequerre T. Ann Rheum Dis 67:302-8, 2008 [11]	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.
Zeft A. J Clin Rheumatol 15:161-4, 2009 [12]	Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience.
Nigrovic PA. Arthritis Rheum 63:545-55, 2011 [13]	Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series.

Mietteunen PM. Rheumatology (Oxford) 50:417–9, 2011 [14]	Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients.
Bruck N. J Clin Rheumatol 17:23–7, 2011 [15]	Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids
Ruperto N. N Engl J Med 367:2396–406, 2012 [16]	Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
Ruperto N. Arthritis Rheum 64:557–67, 2012 [17]	A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features.
Ilowite NT. Arthritis Rheumatol 66:2570–9, 2014 [18]	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.
Russo RA. J Rheumtol 3:1078–82, 2009 [19]	Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents.
Kimura Y. J Rheumatol 32:935–42, 2005 [20]	Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
Ruperto N. Lancet 372:383–91, 2008 [21]	Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial
Ruperto N. Arthritis Rheum 62:1792–802, 2010 [22]	Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.

# 第4章

## 公開後の取り組み

## 1 公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	未定
ガイドライン作成グループ	未定
SR チーム	未定

## 2 導入

要約版の作成	要約版の作成は未定
多様な情報媒体の活用	印刷版として発行する
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	関連学会(日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会)を通じて、日常診療への導入と活用促進を図る

## 3 有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会(日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会)での使用状況の調査	アンケート調査等

## 4 改訂

項目	方針
実施時期	未定
実施方法	未定
実施体制	未定