

EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease

Bruno Fautrel ,^{1,2,3} Stéphane Mitrovic ,¹ Arianna De Matteis ,⁴
 Sara Bindoli ,⁵ Jordi Antón ,^{6,7} Alexandre Belot ,^{8,9,10} Claudia Bracaglia ,⁴
 Tamàs Constantin ,¹¹ Lorenzo Dagna ,¹² Alessandro Di Bartolo,¹³
 Eugen Feist ,¹⁴ Dirk Foell ,¹⁵ Marco Gattorno ,¹⁶
 Sophie Georgin-Lavialle ,¹⁷ Roberto Giacomelli ,¹⁸ Alexei A Grom ,¹⁹
 Yvan Jamilloux ,²⁰ Katerina Laskari ,²¹ Calin Lazar ,²² Francesca Minoia ,²³
 Peter A Nigrovic ,^{24,25} Filipa Oliveira Ramos ,²⁶ Seza Ozen ,²⁷
 Pierre Quartier ,^{28,29} Piero Ruscitti ,³⁰ Erdal Sag ,³¹ Sinisa Savic ,^{32,33}
 Marie-Elise Truchetet ,^{34,35,36} Sebastiaan J Vastert ,³⁷
 Tanita-Christina Wilhelmer,^{38,39} Carine Wouters ,^{40,41} Loreto Carmona ,⁴²
 Fabrizio De Benedetti ,⁴

Ann Rheum Dis ahead of print.

PMID: 39317417

膠原病・リウマチ内科
竹内 遼

Reprinted from:
The Journal of Rheumatology 1992;19:424-30



Preliminary Criteria for Classification of Adult Still's Disease

MASAYA YAMAGUCHI, AKIHIDE OHTA, TOKUGORO TSUNEMATSU, REIJI KASUKAWA, YUTAKA MIZUSHIMA, HEIHACHIRO KASHIWAGI, SADA O KASHIWAZAKI, KIYOAKI TANIMOTO, YOSHIFUJI MATSUMOTO, TOSHIYUKI OTA, and MASASHI AKIZUKI

山口の分類基準

大項目

- ・39°C以上の発熱が1週間以上持続
- ・関節痛が2週間以上持続
- ・典型的な皮疹
- ・80%以上の好中球増加を伴う白血球増加(10,000/ μ L以上)

小項目

- ・咽頭痛
- ・リンパ節腫脹または脾腫
- ・肝酵素上昇
- ・抗核抗体陰性およびリウマトイド因子陰性

除外項目

- ・感染症
- ・悪性腫瘍
- ・膠原病

大項目から2項目以上
合計 5項目以上

特異度 92.1%、感度 96.2%

Proposal for a New Set of Classification Criteria for Adult-Onset Still Disease

BRUNO FAUTREL, M.D., EMMANUEL ZING, M.D., JEAN-LOUIS GOLMARD, M.D., Ph.D.,
GISELE LE MOEL, PHARM.D., Ph.D., ANNE BISSERY, M.D., CHRISTOPHE RIOUX, M.D.,
SYLVIE ROZENBERG, M.D., JEAN-CHARLES PIETTE, M.D., AND PIERRE BOURGEOIS, M.D.

Fautrelの分類基準 大項目

- ・39°C以上の発熱
- ・関節痛が2週間以上持続
- ・一過性の紅斑
- ・咽頭炎
- ・80%以上の好中球増加
- ・糖化フェリチンが20%以下

小項目

- ・斑状の皮疹
- ・10,000/ μ L以上の白血球増加

大項目から4項目以上
あるいは
大項目から3項目以上かつ
小項目2項目

特異度 98.5%、感度 80.6%

Medicine(Baltimore) 2002; 81: 194-200.

Overarching principles (包括原則)

		LoE	Strength	Agreement	LoA
A.	sJIA(全身型JIA)とAOSD(成人Still病)は同じ疾患で、Still病という同一の名前(以前はsJIA/AOSD)と呼ぶべき	2a	B	100%	9.7
B.	治療ターゲットと治療戦略は、患者とその両親および医療チームの共有意思決定に基づくべき	2b	C	100%	9.9
C.	疾患活動性を定期的に評価する T2T(Treatment-to-target)およびT2Tに一致した治療が重要	5	D	100%	9.7
D.	MAS(マクロファージ活性化症候群)は迅速に察知し、直ちに治療すべき	2b	D	100%	10

LoE: level of evidence, LoA: level of agreement

Recommendations

	Diagnosis	LoE	Strength	Agreement	LoA
1.	<p>迅速な診断を容易にし、早期の治療を開始するために、診断に以下の項目を使うべき</p> <ul style="list-style-type: none">・39°C以上、7日間以上のspike fever・皮疹は一時的で、spike feverに一致して主に体幹に出現することが多い、紅斑(サーモンピンク疹)が典型的だが、蕁麻疹などの他の皮疹でもよい・関節痛や筋肉痛が一般的、明らかな関節炎はStill病を支持するが、必ずしも必要ではなく後から出現する可能性もある・好中球増加、CRP増加、フェリチン増加	2a	B	94%	9.6
2.	<p>血清 IL-18、S-100蛋白(カルプロテクチンなど)は診断を強く支持し、検査できるのであれば測定すべき</p>	4	C	90%	8.9
3.	<p>悪性腫瘍、感染症、その他の自己炎症性疾患、単一遺伝子変異の自己炎症性疾患の注意深い除外が必要</p>	5	D	83%	9.8

- ・関節炎は発症から1か月程度遅れて出現
- ・血清IL-18、S-100蛋白は感度、特異度は不明

Recommendations

	Targets and timing	LoE	Strength	Agreement	LoA
4.	臨床的に活動性がない状態(CID)とは、Still病に関連する症状がなく、CRPや赤沈が正常であることと定義。CIDが6か月以上持続すれば、寛解と定義。	5	D	85%	9.4
5.	Drug-free寛解を達成するために、途中の目標を設定 ・7日目: 解熱、CRPが50%以上低下 ・4週目: 発熱なし、活動性のある関節が50%以上減少 CRP正常、医師による全般評価(VAS 0~100mm) 患者による全般評価(VAS 0~100mm)が20未満 ・3か月: PSL換算 0.1-0.2mg/kgのGC量でCID ・6か月: GC-freeでCID	5	D	86%	9.0

- ・Task forceメンバーの中には医師による全般評価(VAS 0~100mm)が10未満をCIDの定義に提案した人もいる
- ・CRPはIL-6阻害薬を使用している可能性があることを考慮する必要がある

Recommendations

	Treatments	LoE	Strength	Agreement	LoA
6.	GCの全身投与の延長をさけるために、 抗IL-1阻害薬 や 抗IL-6阻害薬 の使用を優先すべき	1b	A	100%	9.8
7.	抗IL-1阻害薬、抗IL-6阻害薬は 診断がつき次第 、開始すべき	2b	B	96%	9.4
8.	CIDをGCなしで3~6か月維持してから 、bDMARDsの漸減を開始すべき	5	D	96%	9.2

- ・**重篤な有害事象は抗IL-6阻害薬の方が抗IL-1阻害薬よりも多い**
- ・**感染症は重症度関わらず、抗IL-6阻害薬の方が抗IL-1阻害薬よりも多い**
- ・Still病のcsDMARDsのエビデンスは乏しい
- ・MTXはRCTで有意性なし
- ・NSAIDsはRCTなし
- ・発熱や関節痛の軽減にNSAIDsを使用してもよい

Recommendations

	Complications	LoE	Strength	Agreement	LoA
9.	MASや肺病変などの重篤な/生命を脅かす合併症は治療のどの時点でも起こりうるので、積極的にスクリーニングすべきだ	2a	B	100%	9.9
10.	発熱の持続、脾腫、フェリチンの上昇、高度な血球減少、肝障害、DIC、TGの上昇がある場合に、MASを考慮すべき	2a	B	100%	9.9
11.	MASの治療は高用量のGCに加えて、アナキンラ、シクロスポリン、抗IFN- γ 阻害薬のいずれかで開始すべき	2b	B	100%	9.8

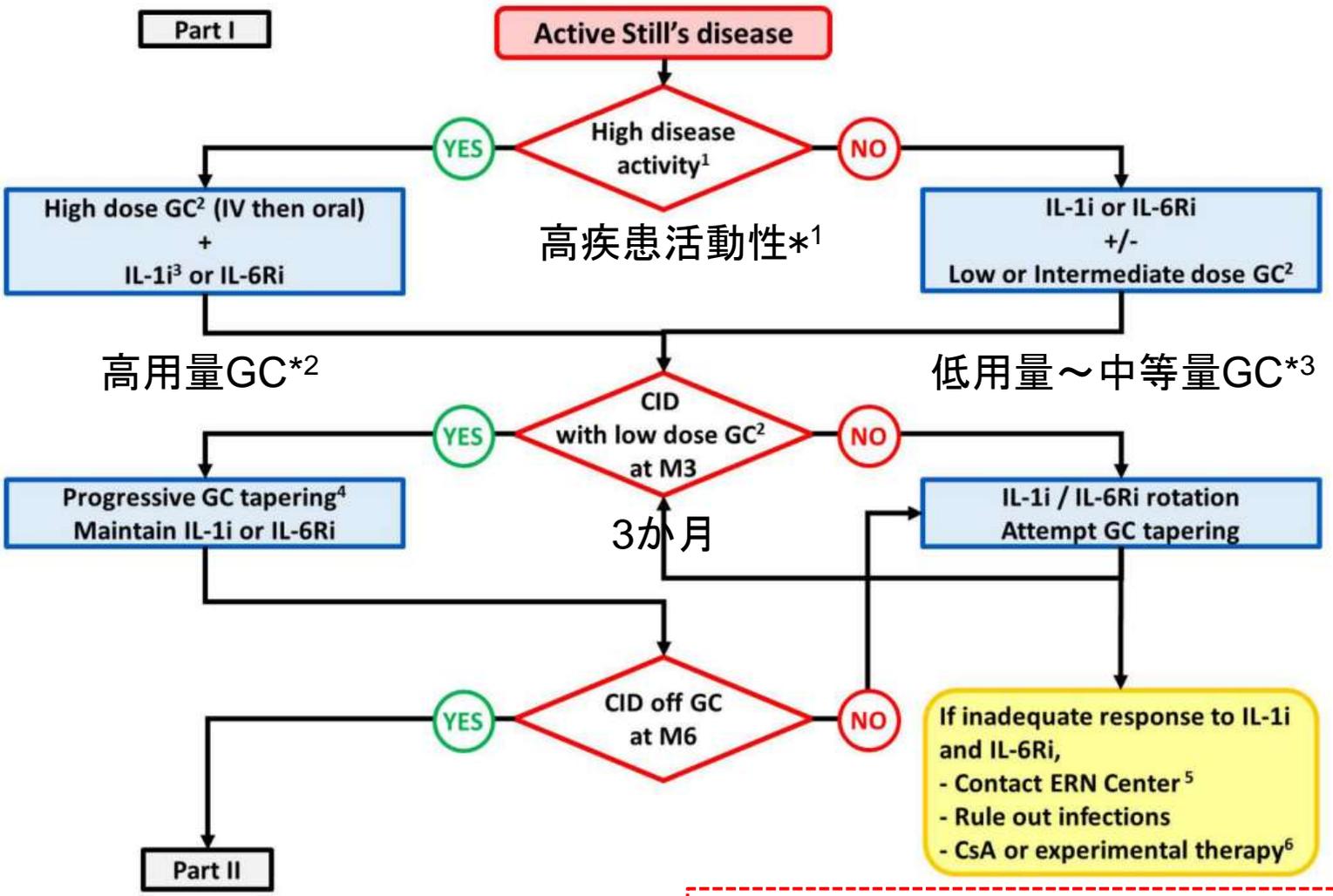
- ・MASはStill病の15%-20%に起こる
- ・稀な合併症として、心病変(心タンポナーゼ、心筋炎)、肺病変、肺高血圧症、ARDS、劇症肝炎、DIC、TMAがある
- ・MASの早期診断に、2016年 EULAR/ACR/PReSの分類基準、H-score、M-scoreが利用できる
- ・MASが疑われる場合はフェリチンを毎日あるいは2日に1回測定すべき
- ・MASのその他のbiomarkerとして、sIL-2R、CXCL-9、IL-18、活性化したCD8陽性T細胞の割合、活性化したCD4陽性T細胞あるいは単球の割合
- ・シクロスポリンはClinical trialはないが、GCの反応が不十分な場合に考慮すべき
- ・アナキンラもClinical trialはないが、標準量である1~2mg/kg以上の量で何度も静注することで、重症の患者で良い結果をもたらしたという報告がある
- ・エマパルマブ(抗IFN- γ 抗体)がopen-labelの単施設の研究ではあるが、Still病に関連するMASで唯一clinical trialがある
- ・JAK1/2阻害薬であるルキソルチニブ、バリシチニブも言及
- ・最終的に難治性の場合は低用量エトポシドも考慮

Recommendations

	Complications	LoE	Strength	Agreement	LoA
12.	肺病変は、臨床症状(ばち指、咳の持続、息切れなど)と肺機能検査(パルスオキシメトリー、DLCO測定)で積極的にスクリーニングし、臨床症状のある患者にはHRCTによって調べるべき	2b	B	98%	9.7
13.	肺病変の危険因子が存在または肺病変が発症した場合も、抗IL-1阻害薬または抗IL-6阻害薬を禁忌とすべきではなく継続すべき	2b	B	100%	9.4
14.	治療困難な患者、重症のMAS患者、肺病変のある患者は、Still病専門センターと協同して管理すべき	5	D	96%	9.9

- ・肺病変のリスク因子は**若年発症**、**Down症候群**、**MAS(特に頻回のMAS)**、**血清IL-18高値**、**HLA-DRB1*1501**
- ・Still病の肺病変は抗IL-1阻害薬、抗IL-6阻害薬のDRESSのような反応という仮説がある
- ・しかしながら、抗IL-1阻害薬、抗IL-6阻害薬を中断しても多くの症例で肺病変は劇的に改善しなかった
- ・したがって、肺病変がある場合も抗IL-1阻害薬、抗IL-6阻害薬を継続すべき
- ・肺病変に対して、**JAK阻害薬**の有効性を示した症例報告もある

治療algorithm



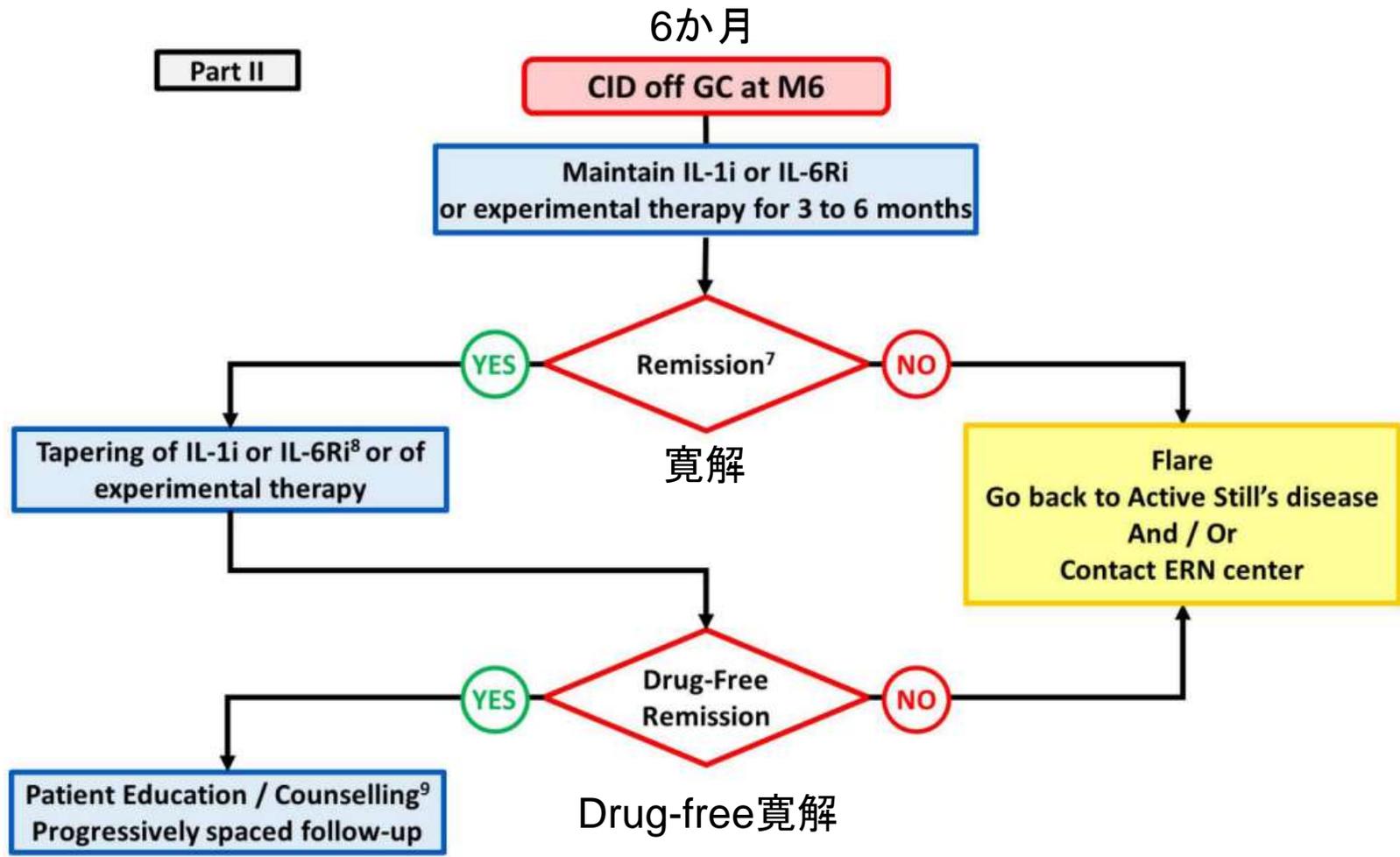
*1
高疾患活動性
Spiking fever、広範囲の多関節炎
VAS>6-7/10、心膜炎、重症MAS

*2
高用量GC
成人 PSL換算1mg/kg以上
小児 PSL換算2mg/kg以上

*3
低用量GC
成人 PSL換算0.1mg/kg未満
小児 PSL換算0.2mg/kg未満

抗IL-1阻害薬、抗IL-6阻害薬で不十分な場合
シクロスポリン、JAK阻害薬、エマパルマブ
IL-1/IL-18の二重特異性抗体、造血幹細胞移植

治療algorithm



CIDをGCなしで3~6か月維持してから、bDMARDsの漸減を開始すべき

治療algorithm

抗IL-1阻害薬、抗IL-6阻害薬の減量方法

	Full dosing	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5	Step 5	Step 6
Anakinra (schedule 1)	SC daily	SC every 2 days for 3 months	SC every 3 days for 3 months	withdrawal				
Anakinra (schedule 2)	SC daily	SC 6 days/week for 1 month	SC 5 days/week for 1 month	SC 4 days/week for 1 month	SC 3 days/week for 1 month	SC 2 days/week for 1 month	SC 1 day/week for 1 month	withdrawal
Canakinumab (schedule 1)	4 mg/Kg SC every 4 weeks	2 mg/Kg SC every 4 weeks for 6 months	1 mg/Kg SC every 4 weeks for 6 months	withdrawal				
Canakinumab (schedule 2)	4 mg/Kg SC every 4 weeks	4 mg/Kg SC every 8 weeks for 6 months	4 mg/Kg SC every 12cweeks for 6 months	withdrawal				
Tocilizumab	IV every 2 weeks	IV every 3 weeks for 3 months	IV every 4 weeks for 3 months	withdrawal				

トシリズマブは2週間間隔から開始し、4週間まで間隔をあけて
3か月間CIDの状態であれば中止