

201415118A

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)

自己免疫疾患に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成 27 (2015) 年 3 月

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)

自己免疫疾患に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I	構成員名簿	1
II	平成 26 年度総括研究報告	3
	自己免疫疾患に関する調査研究	
	研究代表者 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 住田 孝之	
III	分担研究報告	7
	1. 全身性エリテマトーデスの新分類基準の検証に関する研究	7
	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギー・リウマチ学 山本 一彦	
	2. 多発性筋炎/皮膚筋炎に関する研究	26
	東京医科歯科大学大学院 膠原病・リウマチ内科 上阪 等	
	3. シェーグレン症候群に関する調査研究	70
	筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 住田 孝之	
	4. 成人スティル病ガイドライン作成に関する研究	86
	埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 三村 俊英	
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	95
V	研究成果刊行物・別刷	99

I 平成 26 年度構成員名簿

自己免疫疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教授
研 究 分 担 者	山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学	教授
	上阪 等	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学	准教授
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座	教授
	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野	教授
	三森 明夫	国立国際医療研究センター膠原病科	膠原病科科長
	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター統計遺伝学分野	教授
	天野 浩文	順天堂大学膠原病・リウマチ内科	准教授
	石井 智徳	東北大学大学院医学系研究科血液免疫学分野	准教授
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	教授
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学教室	准教授
	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科	教授
	砂田 芳秀	川崎医科大学医学部神経内科	教授
	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
	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学分野	准教授
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室	准教授
	神人 正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野	講師
	川上 純	長崎大学大学院歯学総合研究科展開医療科学講座	教授
	佐野 統	兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科	主任教授
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授
	斎藤 一郎	鶴見大学歯学部口腔病理学講座	教授
	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野	教授
	高村 悦子	東京女子医科大学眼科	臨床教授
	田中 真生	金沢医科大学血液免疫内科学	臨床准教授
	坪井 洋人	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
	三村 俊英	埼玉医科大学リウマチ膠原病科	教授
事 務 局	飯田 美智子	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-7388 FAX 029-853-7388 e-mail riumachi@md.tsukuba.ac.jp	
経理事務担当者	浅野 早苗	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-3017 FAX 029-853-6309 e-mail asano.sanae.fu@un.tsukuba.ac.jp	

II 総括研究報告

平成26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）
総括研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

研究代表者 住田孝之
筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 教授

研究要旨

自己免疫疾患の発症機序はいまだに明らかにされていないために、副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬による治療が中心である。その結果、感染症、腫瘍などの副作用により、患者の生命予後やQOLの低下、医療費の高騰化が社会問題となっている。

本研究プロジェクトにおいては、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚筋炎・多発性筋炎(PM/DM)、シェーグレン症候群(SS)、成人ステイル病(AOSD)の4疾患に焦点を当て、それぞれの疾患に関して、1)診断基準作成・改訂、2)重症度分類の提唱、3)臨床調査個人票案の提唱、4)診療ガイドライン作成、を目的とした。本研究成果により、効率的で安全性の高い医療が普及することとなり、患者の予後、QOLの改善、医療費の節約化につながると期待される。

具体的には、疾患ごとに四つ分科会にわけて研究を進め、以下の研究成果を得た。(1)SLE分科会(山本リーダー)：1)アメリカリウマチ学会基準とNIH基準を検定した、2)重症度分類としてSLEDAIを提唱した、3)改訂臨床調査個人票案(新規)(更新)を提唱した、4)診療ガイドライン作成に向けてCQを抽出中。(2)PM/DM分科会(上阪リーダー)：1)国際診断基準のを検定した、2)重症度分類を新しく提唱した、3)改訂臨床調査個人票案(新規)(更新)を提唱した、4)治療ガイドラインを作成した。(3)SS分科会(住田リーダー)：1)旧厚生省改訂基準が最も優れていることを検証した、2)重症度分類としてESSDAIを提唱した、3)新たに臨床調査個人票案(新規)(更新)を提唱した、4)32個のCQを抽出し診療ガイドライン作成を進めた。(4)AOSD分科会(三村リーダー)：1)診断基準の検証を進めた、2)新たに重症度分類を提唱した、3)臨床調査個人票案(新規)(更新)を新たに提唱した、4)25個のCQを抽出し診療ガイドライン作成を進めた。

本研究の特色は、自己免疫疾患を疾患別に四つの研究ユニットに分けて、それぞれの専門家による体制を構築し、有効で建設的な組織構成を目指した点である。さらに、それぞれの研究成果は疾患特異的なスタンダード医療を推進するために必須の内容となっている。

研究分担者

山本一彦	東京大学大学院医学系研究科 教授	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属 ゲノム医学センター 教授
上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授	三森経世	京都大学大学院医学研究科 教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科 教授
田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
渥美達也	北海道大学大学院医学研究科 教授	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 准教授
天野浩文	順天堂大学膠原病・リウマチ内科 准教授	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科 准教授
三森明夫	国立国際医療研究センター膠原病科 膠原病科科长	砂田 芳秀	川崎医科大学医学部神経内科 教授
三村俊英	埼玉医科大学リウマチ膠原病科 教授	石井 智徳	東北大学病院臨床研究推進センター 特任教授

太田晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室 講師
神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部 講師
田中真生	金沢医科大学血液免疫内科学 臨床准教授
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
佐野 統	兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科 主任教授
坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室 教授
斎藤一郎	鶴見大学歯学部口腔病理学講座 教授
中村誠司	九州大学大学院歯学研究院 教授
高村悦子	東京女子医科大学 眼科 臨床教授
坪井洋人	筑波大学医学医療系 講師
研究協力者	
高崎芳成	順天堂大学膠原病内科 教授
奥 健志	北海道大学大学院医学研究科 助教
西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科 部長
吉原俊雄	東京女子医科大学耳鼻咽喉科 主任教授
富板美奈子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 部長
川野充弘	金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師
岩本雅弘	自治医科大学内科学講座 アレルギー膠原病学部門学 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
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	丸の内病院 膠原病内科 科長
近藤裕也	筑波大学医学医療系 講師

A. 研究目的

自己免疫疾患診療の標準化、医療の質の向上・患者のQOLの改善を目指すために、1) 実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、2) 重症度分類の確立、3) 臨床調査個人票案の提唱、4) 臨床現場で活用できる診療ガイドラインの作成を目的とする。自己免疫疾患の医療の向上、患者のQOLの改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。

本研究の特色は、発症機序、臨床病態の異なる4つの自己免疫疾患を対象としているため、それぞれの分科会から構成されている点である。1) SLE、2) PM/DM、3) SS、4) AOSDを対象疾患とし、各分野の専門家から研究体制を構築し、効率のよい建設的な研究班を組織、運営した。

具体的には、(1) SLE分科会は山本研究分担者をリーダーとして日本リウマチ学会専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～4)などを施行する。(2) PM/DM分科会では上阪研究分担者を軸に日本リウマチ学会専門医、神経内科や皮膚科の専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～4)などを目指す。(3) SS分科会では住田が中心に日本リウマチ学会専門医、眼科医や歯科口腔外科専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～4)などを推進する。(4) AOSD分科会においては、住田、三村研究分担者が中心となり本班の日本リウマチ学会専門医が参加した。

山本らは数年前より国際診断基準および重症度分類の検定を進め、ベストの診断基準や重症度分類を提唱するメンバーである。上阪らは国際診断基準策定(IMACS)の構成委員の一人でありグローバルな診断基準制定に適任である。住田らは、SSに関する一次、二次疫学調査をすでに終了し報告している。また、国際共同研究としてグローバルな診断基準の検定してきた。三村らは、AOSDに関する一次、二次疫学調査をすでに終了し報告してきた。本班の独創的な点は、エビデンスに基づく診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成し、自己免疫疾患医療の標準化を目指していることである。

B. 研究方法

1) SLE分科会：山本チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1) 国際診断基準の検定：SLEに関するACR基準およびNIH基準に関して検定した（渥美、全員）。具体的には、1997年改訂ACR分類基準によりSLEと分類された症例、非SLE膠原病患者を集積した。

そして、これらの情報を各参加施設より選定されたエキスパート膠原病医に診断を依頼した。

(2) 重症度分類の提唱：SLEDAIスコア、BILAGスコアなどを対象として、本症の重症度分類を検証した。

(3) 臨床調査個人票の提唱：新しい臨床調査個人票案（新規）および（更新）の作成を試みた。

(4) 診療ガイドライン作成：専門家で組織を構成し、Mindsの基づくClinical Question(CQ)の抽出し、systemic review(SR)を行うことにより、エビデンスに基づく診療ガイドライン作成を試みた。

2) PM/DM分科会：上阪チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1) 国際診断基準の検定：新しい診断基準の提唱をするために、IMACS診断基準案を検討した。（太田、全員）。

(2) 重症度分類の提唱：新規に重症度分類を検証した。

(3) 臨床調査個人票の提唱：amyopathic DM (ADM)の診断を可能とする改訂臨床調査個人票を検証した。

(4) 診療ガイドラインの作成：専門家からなる組織を構成し、Mindsに基づきCQを抽出し、SRによるエビデンスを検証することにより、治療ガイドライン作成を試みた（全員）。

3) SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

(1) 診断基準の検定：日本人SS患者を対象として、旧厚労省改訂基準（1999年）、アメリカ・ヨーロッパ改訂基準（2002年）、アメリカリウマチ学会基準（2012年）の検証をした。

(2) 重症度分類の提唱：EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI)を基本として重症度分類の提唱を試みた。

(3) 臨床調査個人票の提唱：上記(2)および(3)の結果に基づき、臨床調査個人票案（新規）および（更新）の提唱を試みた。

(4) 診療ガイドラインの作成：専門家による組織を構成し、Mindsに基づきCQを抽出し、SRによるエビデンスを検証した。（住田、坪井、全員）

4) AOSD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

(1) 診断基準の検定：国際診断基準と日本の基準

を検定した。（三村、全員）。

(2) 重症度分類の提唱：新しく重症度分類を提唱し検証した。

(3) 臨床調査個人票の提唱：上記(1)および(2)に基づき臨床調査個人票案（新規）および（更新）を作成した。

(4) 診療ガイドラインの作成：専門家による組織を構成し、Mindsに基づきCQを抽出し、SRによるエビデンスを検証した（全員）。

C. 研究結果

1) SLE分科会：

(1) 国際診断基準の検定：SLEに関するACR基準を満たすSLE症例300例以上と非SLE症例300例以上に関して、28名の膠原病専門医により検定した。結果は現在、統計解析中である。（渥美、全員）。

(2) 重症度分類の提唱：SLEDAIスコアを日本における重症度分類として提唱した。

(3) 臨床調査個人票の提唱：新しい臨床調査個人票案（新規）および（更新）を作成し、提唱した。

(4) 診療ガイドライン作成：何個のCQを抽出し、systemic review(SR)によるエビデンス検証を始めた。

2) PM/DM分科会：上阪チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1) 国際診断基準の検定：新しい診断基準の提唱をするために、IMACS診断基準案を検討し、改訂診断基準の素案作成に取り組んだ。（太田、全員）。

(2) 重症度分類の提唱：新規に重症度分類を作成、提唱した。

(3) 臨床調査個人票の提唱：amyopathic DM (ADM)の診断を可能とする改訂臨床調査個人票を作成し、提唱した。

(4) 診療ガイドラインの作成：CQ案を作成中である。今後、SRにより検証し、治療ガイドライン作成した（全員）。

3) SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

(1) 診断基準の検定：旧厚労省改訂基準（1999年）が感度、特異度において最も優れている診断基準であることを明らかにした。

(2) 重症度分類の提唱：ESSDAIを重症度分類として提唱した。

(3) 臨床調査個人票の提唱：上記(2)および(3)の

結果に基づき、臨床調査個人票案（新規）および（更新）の提唱した。

(4) 診療ガイドラインの作成：38個の CQを抽出し、SRによるエビデンスの検証をスタートした。（住田、坪井、全員）

4) AOSD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

(1) 診断基準の検定：国際診断基準と日本の基準を検定し、改訂の必要性を議論した。（三村、全員）。

(2) 重症度分類の提唱：新しく重症度分類を提唱した。

(3) 臨床調査個人票の提唱：上記(1)および(2)に基づき臨床調査個人票案（新規）および（更新）を作成し、提唱した。

(4) 診療ガイドラインの作成：25個のCQを抽出し、SRによるエビデンスの検証を始めた（全員）。

D. 考察 E. 結論

1) SLE分科会：ACR基準とNIH基準に関して、日本人SLE患者を対象として解析中である。結論がでるまでは、現行のACR基準を日本における診断基準として採用することとした。重症度分類はSLED AIを用いて評価することとし、それに基づいた臨床調査個人票を作成した。H28年度をゴールとして診療ガイドラインの作成をスタートした。

2) PM/DM分科会：ADMの診断が可能な診断基準に改訂した。重症度は新規に作成し、それらに基づき臨床調査個人票を作成した。Mindsに沿った治療ガイドラインを作成し公表した。

3) SS分科会：旧厚労省改訂基準を日本の診断基準とし重症度はESSDAIを提案した。それに基づく臨床調査個人票を提唱した。診療ガイドライン作成をスタートした。

4) AOSD分科会：診断基準の改訂に関する議論を進めた。重症度分類は新規に提案し、それらに基づく臨床調査個人票を提唱した。診療ガイドライン作成に着手した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

分担研究報告書参照

III 分担研究報告

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

全身性エリテマトーデスの新分類基準の検証に関する研究

研究分担者 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギー・リウマチ学 山本 一彦 教授
北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 渥美 達也 教授
東北大学大学院医学系研究科 血液免疫学分野 石井 智徳 准教授
慶應義塾大学医学部 リウマチ内科学 竹内 勤 教授
国立国際医療研究センター 膠原病科 三森 明夫 膠原病科科长
順天堂大学医学部 膠原病リウマチ内科 天野 浩文 准教授
京都大学大学院医学研究科 統計遺伝学 山田 亮 教授
産業医科大学医学部 第1内科学講座 内科学・膠原病・臨床免疫学 田中 良哉 教授

研究協力者 順天堂大学膠原病内科 高崎芳成 教授
北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 奥 健志 助教
筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 近藤 裕也 講師

研究要旨

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)の診断については、アメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology; ACR)の1982年の分類基準と1997年の改訂分類基準が用いられてきたが、この妥当性はまだ十分に検証されていない。2012年にSystemic Lupus International Collaborating Clinics(SLICC)が新SLE分類基準を策定した。しかし、これに使われた患者データはほとんど欧米の施設から提出されたものであった。そこで、この新しい分類基準が、本邦において診断、認定基準に使用できるかを、日本人の膠原病患者のデータを用いて検証する作業を開始した。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)の診断については、アメリカリウマチ学会(ACR)の1982年の分類基準と1997年の改訂分類基準が用いられてきたが、この妥当性はまだ十分に検証されていない。2012年にSystemic Lupus International Collaborating Clinics(SLICC)が新SLE分類基準を策定したが、これに使われた患者データはほとんどが欧米の施設から提出されたものであった。そこで、この新しい分類基準が、本邦において診断、認定基準に使用できるかを検証することを目的として本研究を開始した。

具体的には、班員の属する12施設から、通院中のSLE患者(対象群)とSLE以外の自己免疫疾患患者(コントロール群)を選定し、これらのデータを集積した後、20名以上の膠原病医がこれを診断し、それらを集計、解析する方法を用いた。

B. 研究方法

SLEの新分類基準(SLICC分類基準)を日本人膠原病患者データを用いて検証するため、分担研究者の所属する15施設において、通院中のSLE患者を対象群とし、SLE以外の自己免疫疾患患者をコントロール群とした。性別を問わず、年齢20歳以上で参加施設の膠原病専門外来を受診した10-15名を選定した。本研究では、既に取得している被験者の過去の臨床情報のみを用いるため、患者個別には同意は取得せず、情報公開文章による研究の一般公開をおこなった。また、被験者から本研究への参加を拒否された場合や研究責任者が不適当と判断した場合には、対象から除外することとした。

これらにより1997年改訂ACR分類基準によりSLEと分類された症例300例以上、非SLE膠原病患者300例以上を集積した。そして、これらの情報を各参加施設より選定されたエキスパート膠原

病医 28 名に診断を依頼した。

これらのすべての患者情報および各エキスパートによる診断結果は、北海道大学に保管、管理された。

統計解析は、 κ 統計量を用い、エキスパートによる診断と SLICC 分類基準、ACR 分類基準の一致率を検定し、McNemar 試験を用いて、SLICC、ACR 両分類基準における正確性を検定した。

(倫理面への配慮)

利用する情報からは、患者を特定できる個人情報 は削除し、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の規定を遵守した。

C. 研究結果

現在、結果を解析中である。

D. 考察

現在用いられている ACR 分類基準は、バランスのとれた感度・特異度をもつため、臨床研究のためには優れた分類基準とされている。一方、米国や欧州において、これを診断基準に代用した場合、この基準を満たさないため適切な医療費償還がおこなわれないなどの不都合が多く報告された。そこで、より高い感度を擁する診断基準を作成するため、NIH のサポートによって SLICC の新分類基準作成が提唱された。SLICC は SLE の臨床研究に従事する国際グループであり、これまでも SLICC/ACR damage index などの SLE の臨床・研究に重要なデータの発表・提言を行ってきた。2012 年、SLICC は 700 名ほどの患者データを米国およびヨーロッパを中心に代表的な診療施設 40 か所から集積し、32 名のエキスパート医師がこれを評価し、それを基に Classification and regression tree 法を用い新 SLE 分類基準を提案した。この基準は現行の ACR 改訂分類基準に比べて、特異度が劣るものの、感度が改善したと報告された。

この策定のもとになった患者データはほとんど欧米の施設から提供されたもので、日本人患者のデータは含まれていない。従って、本研究により本邦における新 SLICC 分類について検討することは、今後の SLE の診断や認定の基準に関して有用な情報を与えるものと考えられる。

E. 結論

SLICC による SLE の新しい分類基準について、

日本人の臨床データを用いた検証が進行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada Y, et al(+94 人), Yamamoto K and Plenge RM.

Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature. 2014;506:376-381

2. Terao C, Yamada R, Mimori T, Yamamoto K, Sumida T.

A nationwide study of SLE in Japanese identified subgroups of patients with clear signs patterns and associations between signs and age or sex. Lupus. 2014 ;23:1435-42

3. Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K. Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review. Biochem Biophys Res Commun. 2014 ;452:254-62

4. Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A and Kochi Y.

Genetics of rheumatoid arthritis in Asia—present and future. Nat.Rev.Rheumatol.in press 2015

5. Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T and Yamamoto K.

Interleukin-27 in T Cell Immunity. Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 2851-2863.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

付表 1

＜診断基準＞

- ① 顔面紅斑
- ② 円板状皮疹
- ③ 光線過敏症
- ④ 口腔内潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現）
- ⑤ 関節炎（2関節以上で非破壊性）
- ⑥ 漿膜炎（胸膜炎あるいは心膜炎）
- ⑦ 腎病変（0.5g／日以上持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現）
- ⑧ 神経学的病変（痙攣発作あるいは精神障害）
- ⑨ 血液学的異常（溶血性貧血又は4,000／mm³以下の白血球減少又は1,500／mm³以下のリンパ球減少又は10万／mm³以下の血小板減少）
- ⑩ 免疫学的異常（抗2本鎖DNA抗体陽性、抗Sm抗体陽性又は抗リン脂質抗体陽性（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性）
- ⑪ 抗核抗体陽性

[診断の決定]

上記項目のうち4項目以上を満たす場合、全身性エリテマトーデスと診断する。

付表 2

重症度分類案

以下のいずれかに該当する症例を中・重症とする。

- 1) SLEDAIスコアが4点以上
- 2) BILAG-2004インデックスでカテゴリーBが1つ以上
- 3) 本症による病態あるいは合併症による入院

付記

1) SLEDAIスコア

重みづけ	項目	定義
8	痙攣	最近発症。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	精神症状	現実認識の重度の障害による正常な機能の変化。幻覚、思考散乱、連合弛緩、貧困な思想内容、著明な非論理的思考、奇異な、混乱した、緊張病性の行動を含む。尿毒症、薬剤性は除外。
8	器質的脳障害	見当識、記憶、その他の知能機能障害による認知機能の変化、変動する急性発症の臨床所見を伴う。注意力の低下を伴う意識混濁、周囲の環境に対する継続した注意の欠如を含み、かつ以下のうち少なくとも2つを認める：知覚障害、支離滅裂な発言、不眠症あるいは日中の眠気、精神運動興奮。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	視力障害	SLEによる網膜の変化。細胞様小体、網膜出血、脈絡膜における漿液性の浸出あるいは出血、視神経炎を含む。高血圧性、感染性、薬剤性は除外。
8	脳神経障害	脳神経領域における感覚あるいは運動神経障害の新出。
8	ループス頭痛	高度の持続性頭痛：片頭痛様だが、麻薬性鎮痛薬に反応しない
8	脳血管障害	脳血管障害の新出。動脈硬化性は除外。
8	血管炎	潰瘍、壊疽、手指の圧痛を伴う結節、爪周囲の梗塞、線状出血、生検もしくは血管造影による血管炎の証明
4	関節炎	2関節以上の関節痛あるいは炎症所見（例：圧痛、腫脹、関節液貯留）
4	筋炎	CK・アルドラーゼの上昇を伴う近位筋の疼痛/筋力低下、あるいは筋電図変化、筋生検における筋炎所見
4	尿円柱	顆粒円柱あるいは赤血球円柱
4	血尿	>5 赤血球/HPF。結石、感染性、その他の原因は除外。
4	蛋白尿	>0.5g/24時間。新規発症あるいは最近の0.5g/24時間以上の増加。
4	膿尿	>5 白血球/HPF。感染性は除外。
2	新たな皮疹	炎症性皮疹の新規発症あるいは再発
2	脱毛	限局性あるいはびまん性の異常な脱毛の新規発症あるいは再発
2	粘膜潰瘍	口腔あるいは鼻腔潰瘍の新規発症あるいは再発
2	胸膜炎	胸膜摩擦あるいは胸水、胸膜肥厚による胸部痛
2	心膜炎	少なくとも以下の1つ以上を伴う心膜の疼痛：心膜摩擦、心嚢水、あるいは心電図・心エコーでの証明
2	低補体血症	CH50、C3、C4の正常下限以下の低下
2	抗DNA抗体上昇	Farr assayで>25%の結合、あるいは正常上限以上
1	発熱	>38°C、感染性は除外
1	血小板減少	<100,000 血小板/mm ³
1	白血球減少	<3,000 白血球/mm ³ 、薬剤性は除外
	合計	総 SLEDAI スコア

2) BILAG-2004 インデックス

注釈

- * SLE の疾患活動性による障害、項目のみ記録する
- * 過去の 4 週間と比較して最近の 4 週間で発症した障害を評価する
- * 各領域は、BILAG-2004 INDEX スコアリングを参照し(別記)、カテゴリーA(重症)、B(中等症)、C(軽症)、D(非活動性)、E(既往なし)に分類する

各項目の評価基準

- 4:新規発症
- 3:悪化
- 2:同等
- 1:改善
- 0:なし

ND: Not Done (評価未実施)

Yes/No あるいは値(指示のある項目)

一般的全身症状

項目	定義	評価
1 発熱	体温 > 37.5°C	
2 体重減少	1ヶ月で > 5% の体重減少。意図的なものでない。	
3 リンパ節腫脹	リンパ節腫脹: 直径 > 1cm のリンパ節を触知、感染性は除外	
4 食欲低下		

粘膜皮膚症状

項目	定義	評価
5 重症皮疹	体表面積の > 18%	
6 軽症皮疹	体表面積の ≤ 18%	
7 重症血管浮腫	致命的になりうるもの	
8 軽症血管浮腫	致命的でないもの	
9 重症粘膜潰瘍	経口摂取困難となる、広範囲、深掘れ潰瘍	
10 軽症粘膜潰瘍	限局性、経口摂取は問題なし	
11 重症脂肪織炎、水疱性ループス	体表面積の > 9%	
12 軽症脂肪織炎、水疱性ループス	体表面積の ≤ 9%	
13 広範な皮膚血管炎/血栓症	広範な壊疽、潰瘍、皮膚梗塞をきたす	
14 手指梗塞あるいは結節性血管炎	手指の限局性の単発あるいは多発梗塞、あるいは圧痛を伴う結節性紅斑	
15 重症脱毛	頭皮の炎症を伴う臨床的に検出可能な(びまん性あるいは限局性)脱毛	
16 軽症脱毛	頭皮の炎症を伴わないびまん性あるいは限局性脱毛(臨床的に検出可能あるいは既往あり)	
17 爪周囲紅斑あるいは凍瘡	凍瘡は炎症部位に限局	
18 爪下の線状出血		

神経系

項目	定義	評価
19 無菌性髄膜炎	感染性、頭蓋内出血は除外	
20 脳血管炎	他の臓器の血管炎を伴う、画像や生検で支持される	
21 脱髄性症候群	多発性硬化症は除外	
22 脊髄症	髄膜内、髄膜外の占拠性病変は除外	

項目	定義	評価
23	急性錯乱状態	
24	精神症状	妄想あるいは幻覚、薬剤性、薬物依存、原発性の精神疾患は除外
25	急性炎症性脱髄性多発神経根障害	
26	単神経障害(単発性/多発性)	
27	脳神経障害	視神経障害は除く(視神経障害は眼症状に分類)
28	神経叢障害	
29	多発神経障害	
30	痙攣性疾患	
31	てんかん発作重積状態	30分以上持続
32	脳血管疾患(血管炎に起因しない)	低血糖、脳静脈洞血栓症、脳血管奇形、腫瘍、膿瘍は除外
33	認知障害	認知機能の重大な障害、薬物依存は除外
34	運動障害	薬剤性は除外
35	自律神経障害	薬剤性、糖尿病は除外
36	小脳失調	
37	重症ルーブス頭痛	麻薬性鎮痛薬に反応しない頭痛、3日以上持続
38	頭蓋内圧上昇による頭痛	脳静脈洞血栓症は除外

筋骨格系

項目	定義	評価
39	重症筋炎	重症の筋原性酵素上昇、筋力低下、内分泌性、薬剤性は除外
40	軽症筋炎	筋痛を伴う筋原性酵素の上昇を認めるが筋力低下は明らかでない、内分泌性、薬剤性は除外
41	重症関節炎	2カ所以上の活動性滑膜炎
42	中等度関節炎あるいは腱炎あるいは腱滑膜炎	1カ所以上の関節
43	軽症関節炎あるいは関節痛あるいは筋痛	41、42を満たさない炎症性疼痛

心血管系および呼吸器系

項目	定義	評価
44	軽症心筋炎	心不全、不整脈、弁障害をきたさない心筋の炎症、心筋逸脱酵素の上昇、心電図変化を伴う
45	心不全	
46	不整脈	
47	弁膜症の新規発症	
48	胸膜炎/心外膜炎	
49	心タンポナーデ	
50	呼吸困難を伴う胸水貯留	
51	肺泡出血、血管炎	
52	間質性肺胞炎/肺炎	
53	Shrinking lung syndrome	
54	大動脈炎	
55	冠動脈血管炎	

消化器系

項目	定義	評価
56 ループス腹膜炎		
57 腹腔内漿膜炎/腹水		
58 ループス腸炎		
59 吸収不良		
60 タンパク漏出性胃腸症		
61 偽性腸閉塞		
62 ループス肝炎		
63 急性ループス胆嚢炎		
64 急性ループス膵炎		

眼症状

項目	定義	評価
65 眼窩炎症	眼筋炎、外眼筋腫大、眼球突出	
66 重症角膜炎	失明の危険がある	
67 軽症角膜炎	失明の危険がない	
68 前部ぶどう膜炎		
69 重症後部ぶどう膜炎/網膜血管炎	失明の危険がある	
70 軽症後部ぶどう膜炎/網膜血管炎	失明の危険がない	
71 上強膜炎		
72 重症強膜炎		
73 軽症強膜炎		
74 網膜/脈絡膜の血管閉塞性疾患		
75 孤立性綿花様白斑	細胞様小体	
76 視神経炎	前部虚血性視神経症は除外	
77 前部虚血性視神経症		

腎症

項目	定義	評価
78 収縮期血圧		値
79 拡張期血圧		値
80 悪性高血圧	1 ヶ月以内に血圧 > 170/110mmHg、Keith-Wagener-Barker 網膜変化 Grade3 あるいは 4 を伴う	Yes/No
81 尿蛋白定性	+ = 1、++ = 2、+++ = 3	
82 尿中アルブミンクレアチニン比	mg/mmol	値
83 尿中タンパククレアチニン比	mg/mmol	値
84 24 時間尿タンパク	g/日	値
85 ネフローゼ症候群	重症タンパク尿 ≥ 3.5g/日、低アルブミン血症、浮腫	Yes/No
86 血漿/血清クレアチニン	μ mol/l	値
87 GFR	MDRD 計算式 (ml/min/1.73m ²)	値
88 活動性尿沈渣	膿尿 (>5WBC/HPF)、血尿 (>5RBC/HPF)、赤血球円柱、白血球円柱	Yes/No

項目	定義	評価
89	活動性腎炎の病理所見 WHO 分類(1995 年)あるいは ISN/RPS 分類(2003 年)	Yes/No

血液

項目	定義	評価
90	ヘモグロビン 鉄欠乏、消化管出血は除外	値
91	白血球数 薬剤性は除外	値
92	好中球数 薬剤性は除外	値
93	リンパ球数	値
94	血小板数 薬剤性は除外	値
95	TTP 他の原因は除外	
96	活動性溶血の所見 クームス試験陽性かつ溶血所見あり	Yes/No
97	クームス試験陽性のみ	Yes/No