

endoscopic balloon dilatation. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36:705-8.

#### CQ19 間質性肺炎が合併する場合の治療法は何か

推奨文：副腎皮質ステロイド大量療法（プレドニゾロン 1mg/体重 kg）を基本とし、CADM に伴う間質性肺炎（IP）のような難治性 IP ないし、それが予想される場合には、初期から免疫抑制薬を併用する。（推奨度 B）

解説：PM/DM の約半数に IP を合併する(1)。治療方針を決める際に筋炎自身の治療だけでなく IP の治療を考えなくてはならない場合も多く、いずれの病態の治療を優先するか、あるいは重点を置くべきかを検討する必要がある。通常は両者を同時に治療の対象とする場合が多い。しかし、IP の予後と治療反応性は筋炎の病型、画像所見（HRCT）、病理組織所見および自己抗体の種類によって異なるので、可能な限りこれらの情報を収集すべきである(1-6)（エビデンスレベル IV）（推奨度 B）。一般に DM に合併する IP は PM に合併する IP よりも予後が悪い(7-9)（エビデンスレベル IV）。

PM/DM に合併する IP にはステロイド大量療法（プレドニゾロン 1mg/体重 kg/day）が有効な場合が多く、まず PM/DM の治療と同様にステロイド単独療法の反応性を確認する(1)（エビデンスレベル IV-V）。しかし、難治性あるいは再燃を繰り返す IP も少なくないため、免疫抑制薬を併用すべき症例は多い。特に CADM に合併する急速進行性 IP は治療抵抗性で死亡率が高いため、当初からステロイド大量療法とともに強力な免疫抑制療法の導入が勧められる(1)

（エビデンスレベル IV-V）。経過や予後予測のマーカーとしては PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比や A-aD<sub>O2</sub> の値(5, 10, 11)、KL-6 や SP-D の推移(12)、抗 MDA5 抗体の存在やその抗体価の推移(11-15)、フェリチン値やその推移(11)などが有用である（エビデンスレベル IV-V）。

数週間から数か月以内での呼吸器症状や画像所見、上記に挙げた検査項目の増悪が認められた場合は、副腎皮質ステロイド大量療法（プレドニゾロン 1mg/体重 kg/day の内服、もしくはメチルプレドニゾロンパルス療法の後、プレドニゾロン 1mg/体重 kg/day の内服）を速やかに開始し、同時にカルシニューリン阻害薬の併用を行う(16-24)（エビデンスレベル III-V）。シクロスポリンの場合は血中トラフ値を 100-150 ng/ml 程度に(17, 21, 23)、タクロリムスの場合は 5-10ng/ml 程度に(19)保つようにし、腎機能障害に留意しながら使用する（エビデンスレベル III-V）。また、シクロホスファミドの間歇静注療法（エビデンスレベル III-V）(19, 21, 24, 25)や免疫グロブリンの大量静注療法の併用(22, 26)（エビデンスレベル V）も重篤例や難治例に試みられる。CADM に伴う急速進行性 IP には副腎皮質ステロイド大量療法とシクロホスファミド間歇静注療法およびシクロスポリンの併用が有効であったとする報告もある(23, 24)（エビデンスレベル IV-V）。なお、シクロスポリンや免疫グロブリン使用に対する保険適用はない。

#### 文献

1. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y: Interstitial lung disease in myositis: Clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:264-74.
2. Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology*. 2010;49:1354-60.

3. Kang EH, Lee EB, Shin KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology*. 2005;44:1282-6.
4. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology*. 2012;51:1278-84.
5. Shi JH, Xu WB, Liu HR, et al. Clinico-pathological manifestations in interstitial lung diseases associated with polymyositis-dermatomyositis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2008;31:250-4.
6. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir Med*. 2011;105:1380-7.
7. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol*. 2011;38:1636-43.
8. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2005;32:58-64.
9. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008;35:260-9.
10. Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest*. 2009;136:1341-7.
11. Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology*. 2012;51:1563-70.
12. Arai S, Kurasawa K, Maezawa R, et al. Marked increase in serum KL-6 and surfactant protein D levels during the first 4 weeks after treatment predicts poor prognosis in patients with active interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2013; 23:872-83.
13. Cao H, Pan M, Kang Y, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-MDA5 antibody. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1602-10.
14. Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2013;23:496-502.
15. Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, et al. Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. *Rheumatology*. 2012;51:800-4.
16. Horai Y, Isomoto E, Koga T, et al. Early diagnosis and treatment for remission

of clinically amyopathic dermatomyositis complicated by rapid progress interstitial lung disease: a report of two cases. *Mod Rheumatol.* 2013;23:190-4.

17. Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, et al. Coadministration of cyclosporin A with prednisolone in acute interstitial pneumonia complicating polymyositis/dermatomyositis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2012;5:43-52.

18. Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies. *Mod Rheumatol.* 2012;22:625-9.

19. Matsuki Y, Yamashita H, Takahashi Y, et al. Diffuse alveolar damage in patients with dermatomyositis: a six-case series. *Mod Rheumatol.* 2012;22:243-8.

20. Ando M, Miyazaki E, Yamasue M, et al. Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine. *Clin Rheumatol.* 2010;29:443-5.

21. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008;35:254-9.

22. Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:436-9.

23. 久野英樹, 佐野統. 筋所見に乏しい皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するカクテル療法の有効性について. *リウマチ科* 2007;37:124-8.

24. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005;32:1719-26.

25. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology.* 2007;46:124-30.

26. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung.* 2009;187:201-6.

CQ20 心筋障害が合併する場合の治療法は何か

推奨文：高用量やパルス療法を含む副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬を含む治療が行われる。  
(推奨度 C1)

解説：症候性の心筋障害合併は約 10-30%に認められ、その内訳として心不全、不整脈、心筋炎、冠動脈疾患が挙げられる(1, 2)。検査異常のみを呈する無症候性心筋障害例はより頻度が高い。症候性心筋障害合併例は非合併例と比較して生命予後が不良であるが(3)、治療法に関する十分なエビデンスはなく、筋炎重症例に準じ、以下の様な治療が行われている。

## ステロイドパルス療法

### 高用量副腎皮質ステロイド

推奨度：C1

心筋障害合併例での治療反応性が詳細に追跡可能であった症例は10例(4-9)であった。このうち、8例(5-9)では免疫抑制薬により心筋障害が改善したと評価された。2例(5)では、免疫抑制薬開始後の経過中に新たに症候性の心筋障害を呈し、ペースメーカー挿入などの処置を要した。

免疫抑制薬が奏功した8例のうち、治療開始時にステロイドパルス療法を施行したのは7例(4, 6-8)、高用量副腎皮質ステロイド(1 mg/体重 kg/day)を使用したのは1例(9)であった。病勢のコントロールが不良であった症例で致死的な心筋障害が顕在化した報告があることから、早期の疾患活動性沈静化が心筋障害に対しても有効であると推測される。このことから、心筋障害合併例については、ステロイドパルス療法、高用量副腎皮質ステロイドでの治療開始が考慮される(エビデンスレベルV)。ただし、重症の心不全がある場合には、鉍質コルチコイド作用により心不全が増悪する可能性があるため、投与量の設定に注意を払うとともに、投与速度を減じるなど慎重な対応が必要である。

### 免疫抑制薬併用

推奨度：C1

解説：上記10例の報告ではいずれも初期から治療経過を通して免疫抑制薬が併用されていたが(のべ数：IVCY 4例(4, 7)、MTX 5例(5, 6, 8, 9)、アザチオプリン 4例(4)、シクロスポリン 1例(7)、ヒドロキシクロロキン 1例(4)、リツキシマブ 1例(8))、このうち、4例(5, 7, 8)では初期からの免疫抑制薬併用にも関わらず治療抵抗性を示した。2例(7, 8)は薬剤の変更により治療が奏功した。心筋障害が副腎皮質ステロイド抵抗性であることを示した根拠はないものの、予後不良な臓器障害に対する初期からの免疫抑制薬の併用は考慮される(エビデンスレベルV)。なお、複数の免疫抑制薬について有効性を比較検討したエビデンスはないため、免疫抑制薬の選択については根拠のある推奨はない。

免疫グロブリン大量静注療法(6)、血漿交換療法(7)についてはともに1例ずつの使用例があるが、有効性を判断するには十分でない。

## 文献

1. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, et al. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2011;148:261-70.
2. Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, et al. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:906-11.
3. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine.* 2004;83:35-42.
4. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:249-52.

5. Senechal M, Crete M, Couture C, et al. Myocardial dysfunction in polymyositis. *Can J Cardiol.* 2006;22:869-71.
6. Karaca NE, Aksu G, Yeniay BS, et al. Juvenile dermatomyositis with a rare and remarkable complication: sinus bradycardia. *Rheumatol Int.* 2006;27:179-82.
7. Jankowska M, Butto B, Debska-Slizien A, et al. Beneficial effect of treatment with cyclosporin A in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27:775-80.
8. Touma Z, Arayssi T, Kibbi L, et al. Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine.* 2008;75:334-7.
9. Tahiri L, Guignard S, Pinto P, et al. Antisynthetases syndrome associated with right heart failure. *Joint Bone Spine.* 2009;76:715-7.

CQ21 皮膚症状のみのDM患者や皮膚症状のみが遷延したDM患者の治療法は何か

推奨文：皮膚症状のみに対しては、経過観察またはステロイド外用による局所治療を行ってもよい（推奨度C1）

解説：皮膚症状のみを呈するDM（無筋症性皮膚筋炎、ADM）において筋症状や間質性肺炎が続発することがあるが、その間隔は個々の症例ごとに様々であり、数ヶ月から数十年以上にまでわたる。したがって、皮膚症状のみのDMでも慎重に経過観察する必要がある。また、ADMにおける悪性腫瘍合併の頻度は、古典的なDMと比して同等であるという報告もあり（1, 2）（エビデンスレベルIVb）、悪性腫瘍の検索も怠ってはならない。しかしながら、ADMに対して積極的にステロイドや免疫抑制薬を全身投与することは海外でも推奨されておらず、経過観察あるいは局所療法が主体となる（3, 4）（エビデンスレベルVI）。局所療法の有用性に関するRCTは存在しない。

また、DM患者において、筋症状や全身的合併症が軽快したにもかかわらず皮膚症状のみが遷延することもしばしば経験される（5）（エビデンスレベルVI）。このような場合、残存する皮膚症状は、筋症状や全身的合併症の病勢が完全に抑制されていないということを意味するわけではない。したがって、ステロイドや免疫抑制薬の全身投与をさらに増量・追加することは一般には推奨されず、軽症の場合には経過観察するか、局所療法が治療手段の主体となる（6）（エビデンスレベルVI）。すなわち、ADMと同様の治療方針をとるべきである。

局所療法として最も一般的なのはステロイド外用薬である（6, 7）（エビデンスレベルVI）。顔面ではmildクラスを用い、体幹・四肢では通常very strongクラス以上が必要となるが、ステロイド外用で十分な効果を得ることは難しいことが多い。さらに、長期にわたる外用は皮膚萎縮や血管拡張などの副作用が生じる恐れがあるため、漫然と使用することは好ましくない。

DMの皮膚症状に対する局所療法としては、タクロリムス軟膏の有用性がオープン試験および症例報告により示されているが（8-10）（エビデンスレベルV）、無効であったとする報告もある（11）（エビデンスレベルV）。

DMではループスと同等の光線過敏症が報告されており（12）（エビデンスレベルIII）、顔面や前頸部などに日光裸露部紅斑を有する場合は、念のため日光暴露に注意してサンスクリーンの使用を促す。

搔痒に対しては抗ヒスタミン薬内服も行われる(6, 7)(エビデンスレベル VI)。

推奨文: 著しい皮膚症状が存在する場合には、ダプソン(C1)、ガンマグロブリン静注療法(C1)、メトトレキサート(C1)、ミコフェノレートモフェチル(C1)、シクロスポリンA(C1)、あるいはタクロリムス(C1)による全身的な治療を考慮してもよい

解説: 皮膚症状が広範囲に及び、患者のQOLを著しく障害する場合には、遷延した皮膚症状に対して全身的な治療を考慮してもよい(保険適用外)(6, 7)(エビデンスレベル VI)。全身療法に対するRCTで有用性が示されているものはない。

ダプソン(DDS)の内服が有用であったとする症例報告がある(13-15)(エビデンスレベル V)。また、海外ではヒドロキシクロロキンも使用されている(6)(エビデンスレベル VI)。

免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)の有用性は、クロスオーバー試験において示されている(16)(エビデンスレベル II)。この試験では、12例のDM患者のうち8例で皮膚症状の著明な改善が認められた。このほかに、IVIgの有用性を示す症例報告がある(17-19)(エビデンスレベル V)。

免疫抑制薬では、MTXの有用性は、症例集積研究により報告されている(20-22)(エビデンスレベル V)。また、ミコフェノレートモフェチルの有用性も、症例集積研究により報告されている(23, 24)(エビデンスレベル V)。シクロスポリンAおよびタクロリムスはDMの皮膚病変への有用性が症例報告により示されている(25-27)(エビデンスレベル V)。これらの薬剤の使用にあたっては、副作用の発現の可能性に十分注意する必要がある。

生物学的製剤では、リツキシマブのパイロット研究で皮膚症状に有用であったとする報告(28)(エビデンスレベル III)と限定的な効果しか認められなかったとする報告(29)(エビデンスレベル III)がある。TNF阻害薬では、エタネルセプトとプレドニゾン併用のランダム化比較試験で、皮膚病変の改善はみられたものの、有意差はなかった(30)(エビデンスレベル II)。これらの生物学的製剤は強力な免疫抑制作用があり、その適応は慎重に考慮する必要がある。なお、TNF阻害薬によりDMが誘発されたとする報告があることにも注意が必要である。

## 文献

1. el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:560-5.
2. Cao H, Parikh TN, Zheng J. Amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis-like skin disease: retrospective review of 16 cases with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:979-84.
3. Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R, et al. Dermatomyositis without muscle weakness. Long-term follow-up of 12 patients without systemic corticosteroids. *Arch Dermatol.* 1995;131:1381-5.
4. Jorizzo JL. Dermatomyositis: practical aspects. *Arch Dermatol.* 2002;138:114-6.
5. Callen JP. Cutaneous manifestations of dermatomyositis and their management. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:192-7.
6. Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:341-51.
7. Lam C, Vleugels RA. Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatol Ther.*

2012;25:112-34.

8. Lampropoulos CE, D' Cruz DP. Topical tacrolimus treatment in a patient with dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1376-7.
9. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, et al. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol.* 2002;12:50-2.
10. Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatol Treat.* 2004;15:35-9.
11. Garcia-Doval I, Cruces M. Topical tacrolimus in cutaneous lesions of dermatomyositis: lack of effect in side-by-side comparison in five patients. *Dermatology.* 2004;209:247-8.
12. Dourmishev L, Meffert H, Piazena H. Dermatomyositis: comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:230-4.
13. Konohana A, Kawashima J. Successful treatment of dermatomyositis with dapsone. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:367.
14. Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to Dapsone therapy. *Int J Dermatol.* 2002;41:182-4.
15. Kawachi Y, Fujisawa Y, Furuta J, et al. Pruritic poikilodermatous eruption associated with dermatomyositis: successful treatment with dapsone. *Eur J Dermatol.* 2012;22:289-90.
16. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329:1993-2000.
17. Sadayama T, Miyagawa S, Shirai T. Low-dose intravenous immunoglobulin therapy for intractable dermatomyositis skin lesions. *J Dermatol.* 1999;26:457-9.
18. Peake MF, Perkins P, Elston DM, et al. Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis.* 1998;62:89-93.
19. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Kartali N, et al. Successful treatment of refractory rash in paraneoplastic amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1198-200.
20. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:754-7.
21. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:67-71.
22. Hornung T, Ko A, Tuting T, Bieber T, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of dermatomyositis skin lesions. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:139-42.
23. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65-9.
24. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of

severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol.* 2000;27:1542-5.

25. Mehregan DR, Su WP. Cyclosporine treatment for dermatomyositis/polymyositis. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner.* 1993;51:59-61.

26. Grau JM, Herrero C, Casademont J, et al. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1994;21:381-2.

27. Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1469-71.

28. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601-7.

29. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007;143:763-7.

30. The Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol.* 2011;70:427-36.

CQ22 DM患者の石灰沈着に対する治療方法は何か

推奨文：標準的治療の後に残存する石灰沈着に対しては、低用量ワルファリン、塩酸ジルチアゼム、水酸化アルミニウム、ビスホスフォネート、プロベネシド、ガンマグロブリンの投与や外科的治療を考慮する（推奨度 C1）

解説：石灰沈着は、筋症状や全身症状の軽快後にも残存したり増悪したりすることのある皮膚症状である。小児DMで特に多い。石灰沈着の治療には、低用量ワルファリン(1, 2) (エビデンスレベル II)、塩酸ジルチアゼム(3-5) (エビデンスレベル V)、水酸化アルミニウム(6) (エビデンスレベル V)、ビスホスフォネート(7-9) (エビデンスレベル V)、プロベネシド(10, 11) (エビデンスレベル V)、ガンマグロブリン静注療法(12, 13) (エビデンスレベル V)の有効性が報告されているが、いずれも強い効果はない。外科的治療も考慮してよい(14) (エビデンスレベル V)。

文献

1. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med.* 1987;83:72-6.

2. Matsuoka Y, Miyajima S, Okada N. A case of calcinosis universalis successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol.* 1998;25:716-20.

3. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1996;23:2152-5.

4. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology.* 2000;39:333-4.

5. Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, et al. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol.* 2005;15:102-4.

6. Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy. *Arch Dermatol.* 1988;124:1721-2.



7. Slimani S, Abdessemed A, Haddouche A, et al. Complete resolution of universal calcinosis in a patient with juvenile dermatomyositis using pamidronate. *Joint Bone Spine*. 2010;77:70-2.
8. Marco Puche A, Calvo Penades I, Lopez Montesinos B. Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:135-40.
9. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, et al. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol*. 2005;32:1837-9.
10. Skuterud E, Sydnos OA, Haavik TK. Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol*. 1981;10:92-4.
11. Nakamura H, Kawakami A, Ida H, et al. Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1691-3.
12. Penate Y, Guillermo N, Melwani P, et al. Calcinosis cutis associated with amyopathic dermatomyositis: response to intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1076-7.
13. Touimy M, Janani S, Rachidi W, et al. Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: Improvement after intravenous immunoglobulin therapy. *Joint Bone Spine*. 2013;80:108-9.
14. Vitale A, Delia G, La Torre F, et al. Massive gluteal calcinosis in a 10-year-old girl with juvenile dermatomyositis: successful surgical management. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:456e-8e.

CQ23 悪性腫瘍合併筋炎では、悪性腫瘍の治療とともに筋炎に対する治療を行うべきか

推奨文：PM/DM の治療を待てる場合は、悪性腫瘍の治療をまず試みてよい。(推奨度 C1)

解説：悪性腫瘍合併筋炎では基本的に悪性腫瘍と筋炎の両者の治療が必要であるが、悪性腫瘍に対する外科手術・化学療法と平行しての筋炎に対する副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬の投与は創傷治癒の遅延や過度の免疫抑制を引き起こすという意見もあるため、どちらかの治療を優先したい場合も経験上多い。

悪性腫瘍合併筋炎についての症例報告は多数存在するものの、治療のプロトコールやタイミングについてのエビデンスの高い研究には乏しい。多数例の検討では45例中8例あるいは13例中8例と報告により差があるものの悪性腫瘍の進展と筋炎の病勢に相関がみられる症例は存在し(1, 2) (エビデンスレベル V)、腫瘍の治療後1ヶ月でCKやLDHが有意に改善したという調査があり(3) (エビデンスレベル V)、腫瘍の治療のみで副腎皮質ステロイドを使用せずに筋炎が寛解した例も存在する(4-7) (エビデンスレベル V)。一方で、悪性腫瘍が未治療のうちに筋炎の治療を開始した場合、筋炎の治療反応性が悪く腫瘍の治療により反応性が増したと考えられる症例が報告されていること(8, 9) (エビデンスレベル V)、後日手術・化学療法の際に副腎皮質ステロイドによる創傷治癒遅延・感染症の影響を検討する必要がでてくること、免疫抑制薬が悪性腫瘍の進展に影響を与える可能性などが考えられる。

以上を考え合わせると、PM/DM の治療を待てる場合はその前に悪性腫瘍の治療を検討すべき症例が多いと思われる。上述の検討のように、悪性腫瘍治療後も筋炎が軽快しない場合もしばし

ば経験されるが、その際は筋炎に対する治療を追加する。

一方、高度な筋炎・嚥下機能障害・呼吸筋障害あるいは間質性肺炎などが存在し経過観察が難しいと判断される場合は悪性腫瘍が未治療あるいは治療途中であっても、リスクについて検討した上でそれらの治療を開始する。

#### 文献

1. Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica*. 1990;180:212-6.
2. Mebazaa A, Boussen H, Nouira R, et al. Dermatomyositis and breast cancer: a multicenter Tunisian retrospective study of 13 cases. *Tunis Med*. 2011;89:18-22.
3. Andras C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;35:438- 44.
4. Hirai T, Tsujihata M, Ueda T, et al. A case of polymyositis associated with adrenal carcinoma. *Int J Urol*. 2007;14:952-3.
5. Takahashi F, Tsuta K, Nagaoka T, et al. Successful resection of dermatomyositis associated with thymic carcinoma: report of a case. *Surg Today*. 2008;38:245-8.
6. Masuda H, Urushibara M, Kihara K. Successful treatment of dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the prostate after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003;169:1084.
7. Yoshinaga A, Hayashi T, Ishii N, et al. Successful cure of dermatomyositis after treatment of nonseminomatous testicular cancer. *Int J Urol*. 2005;12:593- 5.
8. Yamashita K, Hosokawa M, Hirohashi S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in a patient with dermatomyositis. *Intern Med*. 2001;40:96-9.
9. Caratta PR, Mafort T, Pamplona M, et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronic prostate and tongue tumors: case report. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:394-6.

## 別添2 多発性筋炎・皮膚筋炎 改訂診断基準

### 1 診断基準項目

#### (1) 皮膚症状

(a) ヘリオトロープ疹:両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑 (b) ゴットロン丘疹:手指関節背面の丘疹

(c) ゴットロン徴候:手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

#### (2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

#### (3) 筋肉の自発痛又は把握痛

(4) 血清中筋原性酵素(クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ)の上昇

(5) 筋炎を示す筋電図変化(随意収縮時の低振幅電位、安静時自発電位など)

(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7) 全身性炎症所見(発熱, CRP 上昇, 又は赤沈亢進)

(8) 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体(抗 Jo-1 抗体を含む)陽性

(9) 筋生検で筋炎の病理所見:筋線維の変性及び細胞浸潤

### 2 診断基準

皮膚筋炎 : (1)の皮膚症状の(a)~(c)の 1 項目以上を満たし,かつ経過中に(2)~(9)の項目中 4 項目以上を満たすもの

なお、皮膚症状のみで皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するものは無筋症性皮膚筋炎とする

多発性筋炎 : (2)~(9)の項目中 4 項目以上を満たすもの

3 鑑別診断を要する疾患 感染による筋炎, 薬剤誘発性ミオパチー, 内分泌異常に基づくミオパチー, 筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

### 別添3 重症患者の定義

下記の何れかを満たすもの

- 1) 原疾患に由来する筋力低下がある
  - a) 体幹・四肢近位筋群(頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群)の徒手筋力テスト平均が 5 段階評価で 4+ (10 段階評価で 9) 以下もしくは、
  - b) 同筋群のいずれか一つ以上の MMT が 4(10 段階評価で 8)以下
- 2) 原疾患に由来する CK 値もしくはアルドラーゼ値上昇がある
- 3) 活動性の皮疹 (皮膚筋炎に特徴的な丘疹、浮腫性あるいは角化性の紅斑、脂肪織炎[新生または増大する石灰沈着を含む]) が複数部位に認められる
- 4) 活動性の間質性肺炎を合併している(その治療中を含む)

付表 1

基本情報		診断	発症と経過	既往疾患	検査所見	鑑別診断	治療その他	合併症
<p>種別 免疫分型 支那筋炎及び多発性筋炎 (新規) (案)</p>								
氏名	姓(漢字) _____ 名(漢字) _____ 姓(かな) _____ 名(かな) _____	住所	郵便番号 _____ 都道府県コード 北海道 ▼ 住所1 _____ 住所2 _____ 電話番号 _____	生年月日	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 性別 <input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女	発症時の状況	発症年月 西暦 _____ 年 _____ 月	
受診状況	<input type="radio"/> 入院 <input type="radio"/> 入院と通院併用 <input type="radio"/> 通院 <input type="radio"/> 通院あり <input type="radio"/> 入院あり <input type="radio"/> 通院あり <input type="radio"/> 入院あり <input type="radio"/> その他 通院回数 _____ 回/月 その他の内容 _____							
診断	<input type="radio"/> 免疫性筋炎 <input type="radio"/> 多発性筋炎 <input type="radio"/> 無筋症型皮膚筋炎							
家族歴	近親者の発症者の病名 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 発症者(母系) <input type="radio"/> 母 <input type="radio"/> 子 <input type="radio"/> 兄 <input type="radio"/> 姉 <input type="radio"/> 弟 <input type="radio"/> 妹 <input type="radio"/> 祖父(父方) <input type="radio"/> 祖母(父方) <input type="radio"/> 祖父(母方) <input type="radio"/> 祖母(母方) <input type="radio"/> いとこ <input type="radio"/> その他 発症者(その他) _____							
初診年月	診断時または発症年(西暦) _____ 年 _____ 月 _____ 日							
全身症状	<input type="radio"/> 発熱 38度以上の発熱が2週間以上持続 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明							
皮膚症状	(a) ヘルペトロープ疹: 両側又は片側の顔面部の赤紅色浮腫性紅斑 <input type="radio"/> あり/なし <input type="radio"/> あり/なし (b) コットロン圧瘡: 手指関節周囲の圧瘡 <input type="radio"/> あり/なし <input type="radio"/> あり/なし (c) コットロン徴候: 手指関節背側および指関節背側の紅斑 <input type="radio"/> あり/なし <input type="radio"/> あり/なし 活動性の皮膚病がある <input type="radio"/> あり/なし <input type="radio"/> あり/なし 皮膚筋炎に特徴的な丘疹 <input type="radio"/> あり/なし <input type="radio"/> あり/なし 浮腫性あるいは角化性の紅斑 <input type="radio"/> あり/なし <input type="radio"/> あり/なし 筋筋膜炎(新生または増大する石灰沈着を含む) <input type="radio"/> あり/なし <input type="radio"/> あり/なし							
筋骨格症状	骨硬症を伴わない関節炎または腱鞘炎 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 筋肉の血腫又は圧痛 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 上肢又は下肢近位部の筋力低下 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 体幹・四肢近位筋群にMMT4以下の筋がある <input type="radio"/> あり/なし □頸部屈筋 □三角筋 □上腕二頭筋 □上腕三頭筋 □胸筋 □大腕屈筋 □大腕伸筋群 体幹・四肢近位筋群の平均MMTが4以下である <input type="radio"/> あり/なし							
呼吸器症状	間質性肺炎 <input type="radio"/> あり/なし/不明 <input type="radio"/> 治療の必要性 <input type="radio"/> あり/なし							
血液検査	赤沈 _____ mm/hr CRP _____ mg/dl グレアチンチナーゼ _____ IU/l アルドラーゼ _____ IU/l 抗アミノアシル-tRNA合成酵素抗体(抗Jo-1抗体を含む)陽性 <input type="radio"/> あり/なし/不明							
心電図	筋炎を示す筋電図変化(随意収縮時の拡張期電位、安静時自発電位など) <input type="radio"/> あり/なし/不明							
抗体性	筋肉の免疫反応(組織学的に証明された) <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 未実施							
皮膚生検	皮膚生検の病理所見(皮膚筋炎に特徴的) <input type="radio"/> あり/なし/未実施 (無筋症型皮膚筋炎の場合には、皮膚病理所見を提出)							
鑑別診断	<input type="radio"/> 皮膚筋炎および多発性筋炎 <input type="radio"/> 悪性腫瘍による筋炎 <input type="radio"/> 薬剤誘発性ミオ/チー <input type="radio"/> 内分泌異常に伴うミオ/チー <input type="radio"/> ミトコンドリアーその他の先天性筋疾患 混在・皮膚筋炎を含むその他の皮膚疾患							
薬物療法	副腎皮質ステロイド <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 プレドニゾン換算最大量 _____ mg/日 免疫抑制剤 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 薬剤名(自由記載) _____ 最大投与量 _____ mg/日 免疫グロブリン大量療法 <input type="radio"/> あり/なし その他の薬剤 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 薬剤名 _____ 投与量 _____ mg/日							
合併症	悪性腫瘍 <input type="radio"/> あり/なし/不明 ありの場合 発症年 西暦 _____ 年 腫瘍名(自由記載) 「 _____ 」 心筋炎 <input type="radio"/> あり/なし/不明 血球貪食症候群 <input type="radio"/> あり/なし/不明							

付表 2

免疫分野 皮膚筋炎及び多発性筋炎（更新）（案）

基本情報	診断	発症所見	検査所見	治療その他	合併症
氏名	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)	
住所	郵便番号	都道府県コード	北海道	住所1	住所2
生年月日	生年月日	西暦	年	月	日
	性別	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女			
発病時の状況		発症年月	西暦	年	月

受診状況	<input type="radio"/> 入院 <input type="radio"/> 入院と通院併々 <input type="radio"/> 通院 <input type="radio"/> 住診あり <input type="radio"/> 入院歴なし <input type="radio"/> 施設入所 <input type="radio"/> その他			
	通院回数	回/月	その他の内容	

診断	<input type="radio"/> 皮膚筋炎 <input type="radio"/> 多発性筋炎 <input type="radio"/> 無筋症型皮膚筋炎			
診断年月	最近3年以内の状況	西暦	年	月

皮膚症状	活動性の皮疹がある 皮膚筋炎に特徴的な丘疹 浮腫性あるいは角化性の紅斑 脂肪線炎(新生または増大する石灰沈着を含む)	あり/なし あり/なし あり/なし あり/なし
筋骨格症状	体幹・四肢近位筋群にMMT4以下の筋がある 口咽部筋群 口三角筋口上腕二頭筋口上腕三頭筋口脛腹筋口大腿四頭筋口大腿屈筋群 体幹・四肢近位筋群の平均MMTが4+以下である	あり/なし あり/なし
呼吸器症状	間質性肺炎	あり/なし/不明 治療の必要性 あり/なし

血液検査	クレアチンキナーゼ高値 アルドラーゼ高値	あり/なし/不明 あり/なし/不明
------	-------------------------	----------------------

薬物療法	副腎皮質ステロイド	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	プレドニゾン換算最大量	mg/日
	免疫抑制剤	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	薬剤名(自由記載)	最大投与量
	免疫グロブリン大量療法	あり/なし		mg/日
	その他の薬剤	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	薬剤名	投与量

合併症	悪性腫瘍	あり/なし/不明	ありの場合 発症年 西暦	口年	腫瘍名(自由記載)	「	」
	心筋炎	あり/なし/不明					
	血球貪食症候群	あり/なし/不明					

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

シェーグレン症候群に関する調査研究

分担研究者：住田 孝之<sup>1</sup>、坪井 洋人<sup>1</sup>、川上 純<sup>2</sup>、佐野 統<sup>3</sup>、田中 真生<sup>4</sup>、竹内 勤<sup>5</sup>、  
田中 良哉<sup>6</sup>、三森 経世<sup>7</sup>、中村 誠司<sup>8</sup>、斎藤 一郎<sup>9</sup>、太田 晶子<sup>10</sup>、  
坪田 一男<sup>11</sup>、高村 悦子<sup>12</sup>  
研究協力者：浅島 弘充<sup>1</sup>、高橋 広行<sup>1</sup>、廣田 智哉<sup>1</sup>、近藤 裕也<sup>1</sup>、西山 進<sup>13</sup>、  
川野 充弘<sup>14</sup>、吉原 俊雄<sup>15</sup>、冨板 美奈子<sup>16</sup>

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）

<sup>2</sup>長崎大学医歯薬学総合研究科

<sup>3</sup>兵庫医科大学 内科学講座リウマチ・膠原病科

<sup>4</sup>金沢医科大学血液免疫内科学

<sup>5</sup>慶應義塾大学医学部リウマチ内科

<sup>6</sup>産業医科大学医学部第1内科学講座

<sup>7</sup>京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

<sup>8</sup>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

<sup>9</sup>鶴見大学歯学部病理学講座

<sup>10</sup>埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室

<sup>11</sup>慶應義塾大学医学部眼科

<sup>12</sup>東京女子医科大学 眼科

<sup>13</sup>倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター

<sup>14</sup>金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

<sup>15</sup>東京女子医科大学 耳鼻咽喉科

<sup>16</sup>千葉こども病院 アレルギー・膠原病科

研究要旨

本研究プロジェクトにおいては、自己免疫疾患であるシェーグレン症候群（SS）に焦点を当て、予防因子・予後予測因子の解析、診断基準作成・改訂、重症度分類の確立、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スタンダード医療が確立でき、普及することにより、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。

本疾患は、2015年1月から指定難病となったため、1)SSの認定のための診断基準の検証、2)重症度分類の提唱、3)臨床調査個人票（新規、更新）案の提唱、4)治療のスタンダードとなる診療ガイドラインの制定を目的とした。結果として、1)1999年の旧厚労省診断基準を感度、特異度が最も高い診断基準として認定した、2)EULARで提唱されたESSPRIを採用し5点以上を中症・重症と定義した、3)臨床調査個人票案（新規、更新）を提唱した、4)診療ガイドライン制定をめざして32のClinical question(CQ)を作成した。

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)疫学調査及び個人調査票に基づく統計学的病態解析による予防因子・予後予測因子の提唱、2)ゲノム解析による予防因子・予後予測因子の解明、3)実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、4)重症度分類の確立、5)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した。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。

本研究では、SS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。

過去の実績として、SSに関する一次、二次疫学調査を2010-2011年にすでに終了し、そのデータに基づく予防・予後予測因子の提唱が可能であった。また、旧厚労省改訂基準(1999年)、改訂アメリカ・ヨ

ヨーロッパ基準（2002年）、アメリカリウマチ基準（2012年）の日本における検証も進めてきた。

本年度は、2015年1月からSSが指定難病に指定されたため、1)診断基準の検証、2)重症度分類の提唱、3)臨床調査個人票（新規、更新）案の提唱、4)診療ガイドラインの作成、を進めた。

このように、本班の独創的な点は、サイエンスと臨床データに基づき、診療ガイドラインを作成し、SS医療の標準化を目指していることである。

## B. 研究方法

### 1) 診断基準の検証

本班に参加している10施設に通院中の日本人SS患者694症例を対象として、旧厚労省改訂基準(1999年)、改訂アメリカ・ヨーロッパ基準(2002年)、アメリカリウマチ学会基準(2012年)に関して、感度、特異度を検証した。

### 2) 重症度分類の提唱

EULARが2010年に提唱したESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index)が世界で唯一のSSの活動性評価指標であるため、日本においても採用を検討した。

### 3) 臨床調査個人票（新規、更新）案の提案

上記1)および2)の結果を踏まえて、臨床調査個人票（新規）および（更新）用の素案を作成した。

### 4) 診療ガイドラインの作成

専門医を選定によるMindsに添う診療ガイドラインの作成を試みた。スコープとして臨床課題 clinical question (CQ)の抽出、CQ作成担当者、systemic review (SR) 担当者を選定し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を進めた。

（倫理面への配慮）

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さんにインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解してもらい、本人の同意を得た上で研究を実行した。

## C. 研究結果

### 1) 診断基準の検証

旧厚労省改訂基準では、感度が86.7%、特異度が91.8%、改訂アメリカ・ヨーロッパ基準では、感度が86.7%、特異度が91.1%、アメリカリウマチ学会基準では、感度が84.4%、特異度が86.0%であった。その結果、日本人SS患者においては、旧厚労省改訂基準（表1）が感度、特異度が最も優れていることが判

明した。

### 2) 重症度分類の提唱

本班での検討の結果、ESSDAIを日本におけるSSの重症度分類として提唱した（表2）。ESSDAI<5点が軽症、5点以上が中症・重症であるという報告(Ann Rheum Dis 2014)から、ESSDAI 5点以上を中症・重症度の基準として採用した。

本班における検討では、中症・重症者の割合は、SS全体の約44%、一次性SSの約45%、二次性SSの約40%であった。

### 3) 臨床調査個人票（新規、更新）案の提唱

臨床調査個人票案（新規）（表3）、（更新）（表4）を作成し、提唱した。

### 4) 診療ガイドラインの作成

担当の専門家により38のCQを抽出した（表5）。次年度以降、SR担当者により、エビデンスレベル分類、推奨グレードを決定する。

## D. 結論、E. 考察

1) 診断基準の検証：旧厚労省改訂基準（1999年）が日本において最も優れた診断基準として認定された。

2) 重症度分類の提唱：ESSDAIを日本の重症度分類として提唱した。

3) 臨床調査個人票（新規・更新）案の提唱：上記1)+2)を基本項目とした臨床調査個人票案を提唱した。

4) 診療ガイドラインの作成：38のCQを抽出し、今後、systemic reviewによりエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Seror, R., Bootsma, H., Saraux, A., Bowman, S.J., Theander, E., Brun, J.G., Baron, G., Leguern, V., Devauchelle-Pensec, V., Ramos-Casals, M., Valim, V., Dörner, T., Tzioufas, A., Gottenberg, J-E, Laque, R.S., Mandl, T., Hachulla, E., Sivils, K.L., Ng, W-F, Fauchais, A-L, Bombardieri, S., Valesini, G., Bartoloni, E., Goeb, V., Praprotnik, S., Sumida, T., Nishiyama, S., Caporali, R., Kruize, A.A., Vollenveider, C., Ravaut, P., Meiners, P., Brito-Zeron, P., Vitali, C., Mariette, X. Defining disease activity sates and meaningful differences in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient reported



indexes (ESSPRI). *Ann. Rheum. Dis.* 2014 Dec 5. pii: [annrheumdis-2014-206008](#). doi: [10.1136/annrheumdis-2014-206008](#). [Epub ahead of print]

2. Tsuboi, H., Matsumoto, I., Hagiwara, S., Hirota, T., Takahashi, H., Ebe, H., Yokosawa, M., Hagiya, C., Asashima, H., Takai, C., Miki, H., Umeda, N., Kondo, Y., Ogishima, H., Suzuki, T., Hirata, S., Saito, K., Tanaka, Y., Horai, Y., Nakamura, H., Kawakami, A., and Sumida, T. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orenzia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy) trial. An open label, one-year, prospective study. Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Mod. Rheumatol. Sep 11:1-7,2014*. [Epub ahead of print]

3. Tsuboi, H., Asashima, H., Takai, C., Hagiwara, S., Hagiya, C., Yokosawa, M., Hirota, T., Umehara, H., Kawakami, A., Nakamura, H., Sano, H., Tsubota, K., Ogawa, Y., Takamura, E., Saito, I., Inoue, H., Nakamura, S., Moriyama, M., Takeuchi, T., Tanaka, Y., Hirata, S., Mimori, T., Matsumoto, I., and Sumida, T. Primary and secondary survey on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. *Mod. Rheumatol.* 24:464-470, 2014.

4. Azuma N, Katada Y, Kitano S, Sekiguchi M, Kitano M, Nishioka A, Hashimoto N, Matsui K, Iwasaki T, Sano H. Correlation between salivary epidermal growth factor levels and refractory intraoral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 24:626-632, 2014.

5. Imada, T., Nakamura, S., Kitamura, N., Shibuya, I., Tsubota, K. Oral administration of royal jelly restores tear secretion capacity in rat blink-suppressed dry eye model by modulating lacrimal gland function. *PLoS One* 9: e106338, 2014.

6. Inaba, T., Hisatsune, C., Sasaki, Y., Ogawa, Y., Ebisui, E., Ogawa, N., Matsui, M., Takeuchi, T., Mikoshiba, K., Tsubota, K. Mice lacking inositol 1,4,5-trisphosphate receptors exhibit dry eye. *PLoS One* 9:e99205, 2014.

7. Tatematsu, Y., Ogawa, Y., Abe, T., Kamoi, M., Uchino, M., Saijo-Ban, Y., Yaguchi, S., Mukai, S., Mori, T., Okamoto, S., Tsubota, K. Comparisons for grading chronic ocular graft-versus-host disease: NIH eye score, Japanese dry eye score, and DEWS 2007 score. *Sci Rep* 4:6680, 2014.

8. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. *J Autoimmun* 5:81-8, 2014.

9. Ohyama K, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, Furukawa S, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome. *Oral Dis* (in press).

10. Hayashida JN, Minami S, Moriyama M, Toyoshima T, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, Nakamura S. Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in the patients with dry mouth. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 27:96-101, 2015.

11. Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Jun 6. [Epub ahead of print]

12. Horai Y, Koga T, Fujikawa K, Takatani A, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Mukae H, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Kuwana M, Origuchi T, Kohno S, Kawakami A. Serum interferon- $\gamma$  is a useful biomarker in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2014 Apr 9. [Epub ahead of print]

13. Nakashima Y, Nakamura H, Horai Y, Hayashi T, Takagi Y, Nakamura T, Kawakami A. Comorbid case of IgG4-related disease and primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2014 Mar 4. [Epub ahead of print]

14. Takahashi A, Inoue H, Mishima K, Ide F, Nakayama R, Hasaka A, Ryo K, Ito Y, Sakurai T, Hasegawa Y, Saito I. Evaluation of the effects of quercetin on damaged salivary secretion. *PLoS One* 10(1):e0116008, 2015.

15. Ryo K, Takahashi A, Nimi A, Tamaki Y, Ohnishi-Kameyama M, Inoue H, Saito I. Therapeutic effects of isoflavones on impaired salivary secretion. *J Clin Biochem Nutr* 55: 168-173, 2014.

16. Niikura AJ, Yamachika S, Yamamoto K, Okamoto MR, Ikeda YF, Nakamura S, Oda E, Imamura TK, Saito I, Nakagawa Y. Efficient diagnosis of Sjögren's syndrome to reduce the burden on patients. *Mod Rheumatol* 12: 1-5, 2014.

17. Sugimoto N, Shido O, Matsuzaki K, Katakura M, Hitomi Y, Tanaka M, Sawaki T, Fujita Y, Kawanami T, Masaki Y, Okazaki T, Nakamura H, Koizumi S, Yachie A, Umehara H. Long-term heat exposure prevents hypoxia-induced apoptosis in mouse fibroblast cells. *Cell Biochem Biophys* 70(1):301-7, 2014.

18. Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease.: Comparison with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 66:2892-2899, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得  
申請準備中
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特記事項なし

## 付表 1 旧厚労省改訂診断基準

### シェーグレン症候群の改訂診断基準（1999年）

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

- A) 口唇腺組織で 4 mm<sup>2</sup>あたり 1focus（導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤）以上
- B) 涙腺組織で 4 mm<sup>2</sup>あたり 1focus（導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤）以上

2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

- A) 唾液腺造影で Stage I（直径 1 mm未満の小点状陰影）以上の異常所見
- B) 唾液分泌量低下（ガム試験にて 10 分間で 10 ml以下または Saxon テストにて 2 分間で 2g 以下）があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見

3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

- A) Schirmer 試験で 5 分間に 5 mm以下で、かつローズベンガル試験（van Bijsterveld スコア）で 3 以上
- B) Schirmer 試験で 5 分間に 5 mm以下で、かつ蛍光色素試験で陽性

4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

- A) 抗 Ro/SS-A 抗体陽性
- B) 抗 La/SS-B 抗体陽性

#### <診断基準>

上の 4 項目のうち、いずれか 2 項目以上を満たせばシェーグレン症候群と診断する。

付表2 重症度分類 (ESSDAI)

表 2-1 : ESSDAI による重症度分類

領域	重み (係数)	活動性	点数 (係数×活動性)
健康状態	3	無 0□ 低 1□ 中 2□	
リンパ節腫脹	4	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腺症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□	
関節症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
皮膚症状	3	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
肺病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腎病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
筋症状	6	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
末梢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
中枢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 高 3□	
血液障害	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
生物学的所見	1	無 0□ 低 1□ 中 2□	
ESSDAI (合計点数)		0点～123点 EULARの疾患活動性基準 中・高疾患活動性(5点≤) 低疾患活動性(<5点)	

一次性SS、二次性SSともにESSDAIにより軽症、重症に分類する

ESSDAI ≥ 14点 → 重症

14点 > ESSDAI ≥ 5点 → 中症

ESSDAI < 5点 → 軽症

表 2-2 ESSDAI における各領域の評価基準

領域	評価基準
健康状態	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 微熱、間欠熱(37.5~38.5°C)、盗汗、あるいは5~10%の体重減少</p> <p>2 高熱(&gt;38.5°C)、盗汗、あるいは&gt;10%の体重減少 (感染症由来の発熱や自発的な減量を除く)</p>
リンパ節腫脹	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 リンパ節腫脹: 領域不問<math>\geq</math>1cm または単径<math>\geq</math>2cm</p> <p>2 リンパ節腫脹: 領域不問<math>\geq</math>2cm または単径<math>\geq</math>3cm、あるいは脾腫(触診、画像のいずれか)</p> <p>3 現在の悪性 B 細胞増殖性疾患</p>
腺症状	<p>0 腺腫脹なし</p> <p>1 耳下腺腫脹(<math>\leq</math>3cm)、あるいは限局した顎下腺または涙腺の腫脹</p> <p>2 耳下腺腫脹(&gt;3cm)、あるいは目立った顎下腺または涙腺の腫脹 (結石、感染を除く)</p>
関節症状	<p>0 現在、活動性の関節症状なし</p> <p>1 朝のこわばり(&gt;30分)を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛</p> <p>2 28 関節のうち 1~5 個の関節滑膜炎</p> <p>3 28 関節のうち 6 個以上の関節滑膜炎 (変形性関節症を除く)</p>
皮膚症状	<p>0 現在、活動性の皮膚症状なし</p> <p>1 多型紅斑</p> <p>2 蕁麻疹様血管炎、足首以遠の紫斑、あるいは SCL E を含む限局した皮膚血管炎</p> <p>3 蕁麻疹様血管炎、広範囲の紫斑、あるいは血管炎関連潰瘍を含むびまん性皮膚血管炎 (不可逆的障害による安定した長期の症状は活動性なしとする)</p>
肺病変	<p>0 現在、活動性の肺病変なし</p> <p>1 以下の 2 項目のいずれかを満たす 持続する咳や気管支病変で、X 線で異常を認めない X 線あるいは HRCT で間質性肺病変を認め、息切れがなくて呼吸機能検査が正常</p> <p>2 中等度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、以下の 2 項目のいずれかを満たす 労作時息切れあり(NYHA II) 呼吸機能検査以上(70%&gt;DLCO<math>\geq</math>40%、あるいは 80%&gt;FVC<math>\geq</math>60%)</p> <p>3 高度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、<math>\geq</math>の 2 項目のい</p>