

平成26年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
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 膠原病科科長	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)診断基準の検証：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)AOSSD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)診断基準の検証：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。結論ができるまでは、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