

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、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 >

顔面紅斑

円板状皮疹

光線過敏症

口腔内潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現）

関節炎（2関節以上で非破壊性）

漿膜炎（胸膜炎あるいは心膜炎）

腎病変（0.5g / 日以上持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現）

神経学的病変（痙攣発作あるいは精神障害）

血液学的異常（溶血性貧血又は4,000 / mm<sup>3</sup> 以下の白血球減少又は1,500 / mm<sup>3</sup> 以下のリンパ球減少又は 10 万 / mm<sup>3</sup> 以下の血小板減少）

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）

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 、感染性は除外
1	血小板減少	< 100,000 血小板/mm <sup>3</sup>
1	白血球減少	< 3,000 白血球/mm <sup>3</sup> 、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	
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 重症ループス頭痛	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 肺胞出血、血管炎		
52 間質性肺肺炎/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
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
83	尿中タンパククレアチニン比	mg/mmol
84	24 時間尿タンパク	g/日
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
86	血漿/血清クレアチニン	μ mol/l
87	GFR	MDRD 計算式 (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
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
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)



**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

臨床医の治療方針を基にしたスコアリング

カテゴリー	定義
A	下記の治療を要する重度な疾患活動性を有する状態： 1. 高用量糖質コルチコイドの経口投与（プレドニゾロン換算 > 20mg/日） 2. 経静脈的糖質コルチコイドパルス（メチルプレドニゾロン換算 500mg） 3. 免疫調節薬の投与（生物学的製剤、免疫グロブリン、血漿交換療法を含む） 4. 高用量ステロイドや免疫調節薬投与下での治療的な高用量抗凝固療法（例：INR3-4 を目標値としたワーファリン投与）
B	下記の治療を要する中等度の疾患活動性を有する状態： 1. 低用量糖質コルチコイドの経口投与（プレドニゾロン換算 20mg） 2. 筋肉内、関節内、軟部組織への糖質コルチコイド注射（メチルプレドニゾロン換算 < 500mg） 3. 糖質コルチコイドの局所療法 4. 免疫調節薬の局所療法 5. 抗マラリア薬、サリドマイド、プラスチック、アシトレチンによる治療 6. 対症療法（例：炎症性関節炎に対する NSAID s 投与）
C	軽度疾患活動性
D	非活動性だが、以前は対応を要した状態
E	過去に障害を受けたことが無い状態

一般的全身症状

カテゴリーA:

- 2(不変)、3(悪化)か4(新出)と記録された発熱 に加えて  
 2(不変)、3(悪化)か4(新出)と記録された下記の項目が2項目以上：  
 体重減少  
 リンパ節腫大/脾腫  
 食欲不振

カテゴリーB:

- 2(不変)、3(悪化)か4(新出)と記録された発熱 または  
 2(不変)、3(悪化)か4(新出)と記録された下記の項目が2項目以上：  
 体重減少  
 リンパ節腫大/脾腫  
 食欲不振

ただし カテゴリーA の基準は満たさないこと。

カテゴリーC:

- 1(改善)と記録された発熱 もしくは  
 1(改善)以上と記録された下記の項目が1項目以上：  
 体重減少  
 リンパ節腫大/脾腫  
 食欲不振

ただし カテゴリーA、B の基準は満たさないこと。

カテゴリーD:

上記の既往のみ

カテゴリーE:

上記の既往なし

粘膜皮膚症状

カテゴリーA:

- 2(不変)、3(悪化)か4(新出)と記録された下記の項目が1項目以上：  
 発疹 - 重症  
 血管浮腫 - 重症

粘膜潰瘍 - 重症  
脂肪織炎 / 水疱性ループス - 重症  
広範囲の皮膚血管炎 / 血栓症

カテゴリー-B:

カテゴリー-A の項目で 1(改善)と記録された項目が 1 項目以上 または  
2(不変)、3(悪化)か 4(新出)と記録された下記の項目が 1 項目以上:

発疹 - 軽症

脂肪織炎 / 水疱性ループス - 軽症  
指尖梗塞または結節性血管炎  
脱毛 - 重篤

カテゴリー-C:

カテゴリー-B の項目で 1(改善)と記録された項目が 1 項目以上 または  
1(改善)以上と記録された下記の項目が 1 項目以上:

血管浮腫 - 軽症  
粘膜潰瘍 - 軽症  
脱毛 - 軽症  
爪周囲紅斑 / 凍瘡  
爪下の線状出血

カテゴリー-D:

上記の既往のみ

カテゴリー-E:

上記の既往なし

## 神経系

カテゴリー-A:

2(不変)、3(悪化)か 4(新出)と記録された下記の項目が 1 項目以上:

無菌性髄膜炎  
脳血管炎  
脱髄性症候群  
脊髄症  
急性錯乱状態  
精神症状  
急性炎症性脱髄性多発神経根障害  
単神経炎(単発性 / 多発性)  
脳神経障害  
神経叢障害  
多発神経障害  
てんかん発作重積状態  
小脳失調

カテゴリー-B:

カテゴリー-A の項目で 1(改善)と記録された項目が 1 項目以上 または  
2(不変)、3(悪化)か 4(新出)と記録された下記の項目が 1 項目以上:

痙攣性疾患  
脳血管障害(血管炎によるものではない)  
認知障害  
運動障害  
自律神経障害  
ループス頭痛 - 重症  
頭蓋内圧亢進による頭痛

カテゴリー-C:

カテゴリー-B の項目で 1(改善)と記録された項目が 1 項目以上

カテゴリー-D:  
上記の既往のみ

カテゴリー-E  
上記の既往なし

#### 筋骨格系

カテゴリー-A:  
2(不変)、3(悪化)、4(新出)で記録された下記の項目が 1 項目以上:  
筋炎 - 重症  
関節炎 - 重症

カテゴリー-B:  
カテゴリー-A の項目で 1(改善)と記録された項目が 1 項目以上 または  
2(不変)、3(悪化)、4(新出)で記録された下記の項目が 1 項目以上:  
筋炎 - 軽症  
関節炎 / 腱炎 / 腱滑膜炎 - 中等症

カテゴリー-C:  
カテゴリー-B の項目で 1(改善)と記録された項目が 1 項目以上 または  
1(改善)以上と記録された下記の項目が 1 項目以上:  
関節炎 / 腱炎 / 腱滑膜炎 - 軽症

カテゴリー-D  
上記の既往のみ

カテゴリー-E  
上記の既往なし

#### 心血管系および呼吸器系

カテゴリー-A:  
2(不変)、3(悪化)、4(新出)で記録された下記の項目が 1 項目以上:  
心筋炎 / 心内膜炎 + 心不全  
不整脈  
弁膜症の新規発症  
心タンポナーデ

呼吸困難を伴う胸水  
肺泡出血 / 血管炎  
間質性肺炎 / 肺炎  
Shrinking lung syndrome  
大動脈炎  
冠動脈炎

カテゴリー-B:  
カテゴリー-A の項目で 1(改善)と記録された項目が 1 項目以上 または  
2(不変)、3(悪化)、4(新出)で記録された下記の項目が 1 項目以上:  
胸膜炎 / 心外膜炎  
心筋炎 - 軽症

カテゴリー-C:  
カテゴリー-B の項目で 1(改善)と記録された項目が 1 項目以上

カテゴリー-D:  
上記の既往のみ

カテゴリーE:  
上記の既往なし

#### 消化器系

カテゴリーA:  
2(不変)、3(悪化)、4(新出)で記録された下記の項目が1項目以上:  
腹膜炎  
ループス腸炎  
偽性腸閉塞  
急性ループス胆嚢炎  
急性ループス膵炎

カテゴリーB  
カテゴリーAの項目で1(改善)と記録された項目が1項目以上 または  
2(不変)、3(悪化)、4(新出)で記録された下記の項目が1項目以上:  
腹腔内漿膜炎かつ/または腹水  
吸収不良  
蛋白漏出性腸症  
ループス肝炎

カテゴリーC:  
カテゴリーBの項目で1(改善)と記録された項目が1項目以上:

カテゴリーD:  
上記の既往のみ

カテゴリーE:  
上記の既往なし

#### 眼症状

カテゴリーA:  
2(不変)、3(悪化)、4(新出)で記録された下記の項目が1項目以上:  
眼窩炎症/眼筋炎/眼球突出  
角膜炎 - 重症  
後部ぶどう膜炎/網膜血管炎 - 重症  
強膜炎 - 重症  
網膜/脈絡膜血管閉塞閉症  
視神経炎  
前部虚血性視神経症

カテゴリーB:  
カテゴリーAの項目で1(改善)と記録された項目が1項目以上 または  
2(不変)、3(悪化)、4(新出)で記録された下記の項目が1項目以上:  
角膜炎 - 軽症  
前部ぶどう膜炎  
後部ぶどう膜炎/網膜血管炎 - 軽症  
強膜炎 - 軽症

カテゴリーC:  
カテゴリーBの項目で1(改善)と記録された項目が1項目以上 または  
1(改善)以上と記録された下記の項目が1項目以上:  
上強膜炎  
孤立性綿花様白斑(細胞様小体)

カテゴリーD:

上記の既往のみ

カテゴリーE:

上記の既往なし

腎症

カテゴリーA:

1、4、5を含む下記の2項目以上:

1. 下記で定義される悪化傾向の蛋白尿 - 重症

(a) 尿蛋白定性 2+(他の尿蛋白測定法がない場合のみ使用する)

または

(b) 1g/24h以上の尿蛋白があり、25%以上の減少(改善)がない

または

(c) 尿蛋白 - クレアチニン比 > 100mg/mmolであり、25%以上の減少(改善)がない

または

(d) 尿中アルブミン - クレアチニン比 > 100mg/mmolであり、25%以上の減少(改善)がない

2. 血圧の上昇

3. 下記で定義される悪化傾向の腎機能 - 重症

(a) 血漿クレアチニン > 130 μmol/l かつ、前値の130%以上の上昇

または

(b) GFR < 80ml/min/1.73m<sup>2</sup> かつ、前値 < 67%の低下

または

(c) GFR < 50ml/min/1.73m<sup>2</sup> かつ、最終測定値が GFR > 50ml/min/1.73m<sup>2</sup> もしくは測定していない

4. 活動性の尿沈渣所見

5. 活動性腎炎の組織所見(過去3ヶ月以内に施行)

6. ネフローゼ症候群

カテゴリーB:

下記の1項目:

1. カテゴリーAの項目の1項目以上

2. 尿蛋白(カテゴリーAのクライテリアを満たさない)

(a) 尿蛋白定性 1+以上の増加があり、少なくとも2+(他の尿蛋白測定法がない場合のみ使用する)

または

(b) 0.5g/24h以上の尿蛋白があり、25%以上の減少(改善)がない

または

(c) 尿蛋白 - クレアチニン比 50mg/mmolであり、25%以上の減少(改善)がない

または

(d) 尿中アルブミン - クレアチニン比 50mg/mmolであり、25%以上の減少(改善)がない

3. 血漿クレアチニン > 130 μmol/l かつ、前値の115%以上130%以下の上昇

カテゴリーC:

下記の1項目:

1. 下記で定義される軽度/安定した尿蛋白

(a) 尿蛋白定性 1+以上であり、カテゴリーAとBのクライテリアを満たさない(他の尿蛋白測定法がない場合のみ使用する)

または

(b) 尿蛋白 > 0.25g/24hがあり、カテゴリーAとBのクライテリアを満たさない

または

(c) 尿蛋白 - クレアチニン比 25mg/mmolであり、カテゴリーAとBのクライテリアを満たさない

または

(d) 尿中アルブミン - クレアチニン比 25mg/mmolであり、カテゴリーAとBのクライテリアを満たさない

2. 血圧の上昇(>140/90mmHg)があり、カテゴリーAとBのクライテリアを満たさない以下の定義

(a) 収縮期血圧 30mmHgの上昇

かつ

(b) 拡張期血圧 15mmHgの上昇

カテゴリーD:  
上記の既往のみ

カテゴリーE:  
上記の既往なし

注釈: 尿蛋白-クレアチニン比と尿中アルブミン-クレアチニン比とは異なっているが、この指標には同じカットオフ値を用いる

#### 血液

カテゴリーA:  
2(不変)、3(悪化)、4(新出)で記録された TTP または  
下記の項目が 1 項目以上:  
溶血所見があり、かつヘモグロビン値 < 8g/dl  
血小板数 <  $25 \times 10^9/l$

カテゴリーB:  
1(改善)と記録された TTP または  
下記の項目が 1 項目以上:  
溶血所見があり、かつヘモグロビン値 8 ~ 9.9g/dl  
ヘモグロビン値 < 8g/dl(溶血なし)  
白血球数 <  $1.0 \times 10^9/l$   
好中球数 <  $0.5 \times 10^9/l$   
血小板数 25 ~  $49 \times 10^9/l$

カテゴリーC:  
下記の項目が 1 項目以上:  
溶血所見があり、かつヘモグロビン値 > 10g/dl  
ヘモグロビン値 8 ~ 10.9g/dl(溶血なし)  
白血球数  $1.0 \sim 3.9 \times 10^9/l$   
好中球数  $0.5 \sim 1.9 \times 10^9/l$   
リンパ球数 <  $1.0 \times 10^9/l$   
血小板数 50 ~  $149 \times 10^9/l$   
クームス試験陽性のみ

カテゴリーD:  
上記の既往のみ

付表 3

免疫分野 全身性エリテマトーデス（新規） 登録 クリア

- 基本情報 発症と経過 臨床所見 検査所見 鑑別診断 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 [ ] 電話番号 [ ]
生年月日等	生年月日	西暦 [ ]年 [ ]月 [ ]日	性別 <input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
	出生都道府県	[北海道]	
発病時の状況	発病時在住都道府県 [北海道]	発病年月	西暦 [ ]年 [ ]月
社会保障	身体障害者手帳	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし 障害者等級 [ ]	不明
	介護認定	<input type="radio"/> 要介護 <input type="radio"/> 要支援 <input type="radio"/> なし	要介護度 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 不明
生活状況	生活状況	<input type="radio"/> 就労 <input type="radio"/> 就学 <input type="radio"/> 家事労働 <input type="radio"/> 在宅療養 <input type="radio"/> 入院 <input type="radio"/> 入所 <input type="radio"/> その他	その他の内容 [ ] 不明
	日常生活	<input type="radio"/> 正常 <input type="radio"/> やや不自由であるが独力で可能 <input type="radio"/> 制限があり部分介助 <input type="radio"/> 全面介助	不明
受診状況	<input type="radio"/> 入院 <input type="radio"/> 入院と通院半々 <input type="radio"/> 通院 <input type="radio"/> 往診あり <input type="radio"/> 入院なし <input type="radio"/> 施設入所 <input type="radio"/> その他 不明		
初回認定年月	西暦 [ ]年 [ ]月		
連絡事項	[ ]		

家族歴	近親者の発症者の有無	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 発症者続柄 <input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 子 <input type="checkbox"/> 兄 <input type="checkbox"/> 姉 <input type="checkbox"/> 弟 <input type="checkbox"/> 妹 <input type="checkbox"/> 祖父(父方) <input type="checkbox"/> 祖母(父方) <input type="checkbox"/> 祖父(母方) <input type="checkbox"/> 祖母(母方) <input type="checkbox"/> いとこ <input type="checkbox"/> その他 発症者続柄(その他) [ ]
-----	------------	--

全身症状	発熱	38度以上の発熱が2週間以上継続 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
皮膚症状	顔面紅斑	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	円板状皮疹	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	光線過敏症	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	四肢の冷感、しびれ感、レイノー現象	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
脱毛	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	潰瘍	消化管潰瘍 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 口腔内潰瘍または鼻粘膜潰瘍 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
筋骨格症状	関節炎(非破壊性、2か所以上)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	筋肉痛(炎)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
心・循環器症状	筋力低下	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	心膜炎(心嚢炎)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
呼吸器症状	間質性肺炎	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	肺出血	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	肺梗塞	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	肺高血圧症	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
胸膜炎	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	腎・泌尿器症状	急速進行性糸球体腎炎 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
急性腎不全	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	ネフローゼ症候群 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	慢性腎不全	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
精神・神経症状	けいれん発作	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	精神症状	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	器質性脳症候群	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	脳神経症状	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	多発単神経炎	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	意識障害	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
脊髄障害	脳血管障害	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	無菌性髄膜炎	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
血液系症状	溶血性貧血	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
その他	その他 [ ]	



尿検査	定性：蛋白	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	1日蛋白量	<input type="text"/> g/day
	定性：潜血	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	沈渣：赤血球	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	沈渣：顆粒円柱	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
血液検査	WBC	<input type="text"/> /mm <sup>3</sup> 不明	Hb	<input type="text"/> g/dl 不明
	Plt	<input type="text"/> ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 不明	リンパ球数	<input type="text"/> /mm <sup>3</sup> 不明
	CRP	<input type="text"/> mg/dl 不明	クレアチニン	<input type="text"/> mg/dl 不明
	C3	<input type="text"/> mg/dl 正常値 <input type="text"/> mg/dl 不明		
	C4	<input type="text"/> mg/dl 正常値 <input type="text"/> mg/dl 不明		
	CH50	<input type="text"/> U/dl 正常値 <input type="text"/> U/dl 不明		
	抗核抗体	<input type="text"/> 倍 型 <input type="text"/>		不明
	抗二本鎖DNA抗体価	<input type="text"/> U/ml		不明
	抗U1-RNP抗体	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 不明	抗Sm抗体	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 不明
	抗SS-A抗体	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 不明	抗SS-B抗体	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 不明
	血清梅毒反応(生物学的偽陽性)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	抗カルジオリピン抗体	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 不明
	抗CLβ2GPI抗体	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 不明	ループスアンチコアグラント	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 不明
病理組織検査	実施有無 <input type="radio"/> 実施 <input type="radio"/> 未実施	腎生検所見 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 未実施	WHO分類 <input type="text"/> 型	

鑑別診断	<input type="checkbox"/> 全身性エリテマトーデス <input type="checkbox"/> 他の膠原病 <input type="checkbox"/> 薬剤性ループス <input type="checkbox"/> ウイルスを含む感染症 <input type="checkbox"/> 血液疾患 <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍
------	--

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 <input type="text"/> mg/日	治療効果 <input type="radio"/> 効果あり <input type="radio"/> 不変(効果なし) <input type="radio"/> 悪化
	ステロイドパルス療法	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		治療効果 <input type="radio"/> 効果あり <input type="radio"/> 不変(効果なし) <input type="radio"/> 悪化
	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) <input type="text"/>	最大投与量 <input type="text"/> mg/日 治療効果 <input type="radio"/> 効果あり <input type="radio"/> 不変(効果なし) <input type="radio"/> 悪化
	非ステロイド系抗炎症薬	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	薬剤名 <input type="text"/>	最大投与量 <input type="text"/> mg/日 治療効果 <input type="radio"/> 効果あり <input type="radio"/> 不変(効果なし) <input type="radio"/> 悪化
	その他の薬剤	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	薬剤名 <input type="text"/>	投与量 <input type="text"/> mg/日 治療効果 <input type="radio"/> 効果あり <input type="radio"/> 不変(効果なし) <input type="radio"/> 悪化
アフェレーシス	血漿交換療法	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		治療効果 <input type="radio"/> 効果あり <input type="radio"/> 不変(効果なし) <input type="radio"/> 悪化
	血液透析	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		治療効果 <input type="radio"/> 効果あり <input type="radio"/> 不変(効果なし) <input type="radio"/> 悪化

合併症	悪性腫瘍	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	感染症	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	診断名 <input type="text"/>
	糖尿病	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	高血圧	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	心筋梗塞	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	脳梗塞	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	消化管潰瘍	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	圧迫骨折	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	骨壊死	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	DIC	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	自由記載	<input type="text"/>			

SLEDAIスコア			年 月 日			合計スコア			点		
スコア	項目	有無	スコア	項目	有無	スコア	項目	有無			
8	痙攣	あり なし 不明	4	関節炎	あり なし 不明	2	粘膜潰瘍	あり なし 不明			
8	精神症状	あり なし 不明	4	筋炎	あり なし 不明	2	胸膜炎	あり なし 不明			
8	器質的脳障害	あり なし 不明	4	尿円柱	あり なし 不明	2	心膜炎	あり なし 不明			
8	視力障害	あり なし 不明	4	血尿	あり なし 不明	2	低補体血症	あり なし 不明			
8	脳神経障害	あり なし 不明	4	蛋白尿	あり なし 不明	2	抗DNA抗体上昇	あり なし 不明			
8	ループス頭痛	あり なし 不明	4	膿尿	あり なし 不明	1	発熱	あり なし 不明			
8	脳血管障害	あり なし 不明	2	新たな皮疹	あり なし 不明	1	血小板減少	あり なし 不明			
8	血管炎	あり なし 不明	2	脱毛	あり なし 不明	1	白血球減少	あり なし 不明			

BILAG2004インデックス (SLEDAIで評価できない臓器病変があった場合にはBILAGで評価する)	年 月 日 (カテゴリ-AまたはBに該当する症状・系がある場合に以下に記載)			
	症状・系	項目	カテゴリ	カテゴリの判断根拠・所見を具体的に記載
			A B	
			A B	
			A B	

付表 4

免疫分野 全身性エリテマトーデス (更新)		登録	クリア
基本情報	臨床所見	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 [ ] 電話番号 [ ]		
生年月日等	生年月日	西暦 [ ]年 [ ]月 [ ]日	性別 <input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
	出生都道府県	[北海道]	
発病時の状況	発病時在住都道府県 [北海道] 発病年月 西暦 [ ]年 [ ]月		
社会保障	身体障害者手帳	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし 障害者等級 [ ]	不明 [ ]
	介護認定	<input type="radio"/> 要介護 <input type="radio"/> 要支援 <input type="radio"/> なし 要介護度 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	不明
生活状況	生活状況	<input type="radio"/> 就労 <input type="radio"/> 就学 <input type="radio"/> 家事労働 <input type="radio"/> 在宅療養 <input type="radio"/> 入院 <input type="radio"/> 入所 <input type="radio"/> その他	その他の内容 [ ] 不明
	日常生活	<input type="radio"/> 正常 <input type="radio"/> やや不自由であるが独力で可能 <input type="radio"/> 制限があり部分介助 <input type="radio"/> 全面介助	不明
受診状況	<input type="radio"/> 入院 <input type="radio"/> 入院と通院半々 <input type="radio"/> 通院 <input type="radio"/> 往診あり <input type="radio"/> 入通院なし <input type="radio"/> 施設入所 <input type="radio"/> その他 不明 通院回数 [ ]回/月 その他の内容 [ ]		
初回認定年月	西暦 [ ]年 [ ]月 不明		
連絡事項	[ ]		
診断年月	最近1年以内の状況 [ ]年 [ ]月		
全身症状	発熱 38度以上の発熱が2週間以上継続 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
皮膚症状	顔面紅斑	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	円板状皮疹 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
	光線過敏症	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	潰瘍	口腔内潰瘍または鼻粘膜潰瘍 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
筋骨格症状	関節炎 (非破壊性、2か所以上) <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
心・循環器症状	心膜炎 (心嚢炎) <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
呼吸器症状	胸膜炎 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
精神・神経症状	けいれん発作 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
血液系症状	溶血性貧血 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
尿検査	持続性蛋白尿 (0.5g/日超) または円柱尿 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
血液検査	白血球減少症 (4,000/mm <sup>3</sup> 以下)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	血小板減少症 (10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以下)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	リンパ球減少 (1,500/mm <sup>3</sup> 以下)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	抗二本鎖DNA抗体	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	抗Sm抗体	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性	
	血清梅毒反応(生物学的偽陽性)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	
	抗カルジオリピン抗体	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性	
	ループスアンチコアグulant	<input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性	

薬物療法	副腎皮質ステロイド	○あり ○なし ○不明	プレドニゾン換算最大量	_____mg/日	治療効果○効果あり ○不変（効果なし） ○悪化
	ステロイドパルス療法	○あり ○なし ○不明	治療効果○効果あり ○不変（効果なし） ○悪化		
	免疫抑制剤	○あり ○なし ○不明	薬剤名（自由記載）	_____	最大投与量 _____mg/日 治療効果○効果あり ○不変（効果なし） ○悪化
	非ステロイド系抗炎症薬	○あり ○なし ○不明	薬剤名	_____	最大投与量 _____mg/日 治療効果○効果あり ○不変（効果なし） ○悪化
	その他の薬剤	○あり ○なし ○不明	薬剤名	_____	投与量 _____mg/日 治療効果○効果あり ○不変（効果なし） ○悪化
アフェレーシス	血漿交換療法	○あり ○なし ○不明	治療効果○効果あり ○不変（効果なし） ○悪化		
	血液透析	○あり ○なし ○不明	治療効果○効果あり ○不変（効果なし） ○悪化		

合併症	悪性腫瘍	○あり ○なし ○不明	感染症	○あり ○なし ○不明	診断名	_____
	糖尿病	○あり ○なし ○不明	高血圧	○あり ○なし ○不明		
	心筋梗塞	○あり ○なし ○不明	脳梗塞	○あり ○なし ○不明		
	消化管潰瘍	○あり ○なし ○不明	圧迫骨折	○あり ○なし ○不明		
	骨壊死	○あり ○なし ○不明	DIC	○あり ○なし ○不明		
	自由記載	_____				

SLEDAIスコア			年 月 日（最近6ヵ月以内の最重症時）			合計スコア 点		
スコア	項目	有無	スコア	項目	有無	スコア	項目	有無
8	痙攣	あり なし 不明	4	関節炎	あり なし 不明	2	粘膜潰瘍	あり なし 不明
8	精神症状	あり なし 不明	4	筋炎	あり なし 不明	2	胸膜炎	あり なし 不明
8	器質的脳障害	あり なし 不明	4	尿管柱	あり なし 不明	2	心膜炎	あり なし 不明
8	視力障害	あり なし 不明	4	血尿	あり なし 不明	2	低補体血症	あり なし 不明
8	脳神経障害	あり なし 不明	4	蛋白尿	あり なし 不明	2	抗DNA抗体上昇	あり なし 不明
8	ループス頭痛	あり なし 不明	4	膿尿	あり なし 不明	1	発熱	あり なし 不明
8	脳血管障害	あり なし 不明	2	新たな皮疹	あり なし 不明	1	血小板減少	あり なし 不明
8	血管炎	あり なし 不明	2	脱毛	あり なし 不明	1	白血球減少	あり なし 不明

BILAG2004インデックス (SLEDAIで評価できない臓器病変があった場合にはBILAGで評価する)	年 月 日（カテゴリーAまたはBに該当する症状・系がある場合に以下に記載、最近6ヵ月以内の最重症時）			
	症状・系	項目	カテゴリー	カテゴリーの判断根拠・所見を具体的に記載
			A B	
			A B	
			A B	

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

多発性筋炎/皮膚筋炎に関する研究

研究分担者：上阪 等 1、太田晶子 2、三森経世 3、川口鎮司 4、神田隆 5、  
藤本 学 6、室慶直 7、神人正寿 8、砂田芳秀 9

- 1 東京医科歯科大学大学院 膠原病・リウマチ内科 教授
- 2 埼玉医科大学 公衆衛生学 講師
- 3 京都大学大学院 内科学(臨床免疫学) 教授
- 4 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター 臨床教授
- 5 山口大学大学院 神経内科 教授
- 6 筑波大学大学院 皮膚科 教授
- 7 名古屋大学大学院 皮膚科 准教授
- 8 熊本大学大学院 皮膚科 准教授
- 9 川崎医科大学 神経内科

研究要旨

多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)は、膠原病内科、皮膚科、神経内科で診療される疾患であるが、我が国における治療方法が必ずしも一定しない。

この問題を解決するために、平成 23 年度研究班から、Minds2007 準拠で行われて来た治療ガイドライン策定をさらに進めて、最終案を策定した。現在、日本リウマチ学会の承認を得たところで、今後、日本皮膚科学会、日本神経学会との協議により 3 学会で承認されたガイドラインとすることを目指す。

また、現在の診断基準について改訂が喫緊の課題であるものに関しては改訂を提言し、あわせて重症と認定すべき日常生活に支障のある患者の条件を策定した。

A. 研究目的

多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)は、膠原病内科、皮膚科、神経内科で診療される疾患で、診断方法や治療方法が必ずしも一定しない。世界的なこの問題を解決するために、診断のためには我々も加わり国際的診断基準が策定されようとしている。一方、治療に関しては保険診療も問題から国際的ガイドラインではなく地域のガイドラインが対処すべき問題である。

そこで、本研究では、我が国における標準治療の指針とするために、治療ガイドライン策定を行う。さらに、現行の認定基準において改訂が喫緊の課題である事象を見出し、緊急の改訂を行う。

B. 研究方法

平成 23 年度の研究班 PM/DM 分科会メンバー上阪等(分科会長) 富満弘之(東京医科歯科大学) 太田晶子(埼玉医科大学) 三森経世(京都大学) 川口鎮司(東京女子医科大学) 神田隆(山口大学) 清水潤(東京大学) 藤本学(金沢大学) 室慶直(名古屋大学) 神人正寿(熊本大学)が Minds2007 準拠で治療ガイドライン作成を進めて来た。

これを平成 26 年度から分科会メンバーとなった上阪

等(分科会長) 砂田芳秀(川崎医科大学) 太田晶子(埼玉医科大学) 三森経世(京都大学) 川口鎮司(東京女子医科大学) 神田隆(山口大学) 藤本学(金沢大学) 室慶直(名古屋大学) 神人正寿(熊本大学)が引継ぎ、調査と会合を重ね、さらに自己免疫研究班全体での討議も行って、エビデンスに基づく治療ガイドライン策定を行った。

また、同じメンバーの討議により、認定基準の問題点を探索し、改訂を提言した。さらに、日常生活に支障をきたす重症患者群を同定する条件を検討した。

(倫理面への配慮)

症例登録はなく、倫理に配慮すべき研究ではない。

C. 研究結果

多発(性)筋炎および皮膚筋炎治療ガイドライン案として別添をまとめ、日本リウマチ学会の承認を得た(別添 1)。

認定基準に関しては、  
1, 皮疹の定義が古い

かつての Gottron 徴候は手指関節伸側の落屑を伴う紅斑を指したが、現在は関節伸側の落屑を伴う紅斑の全てを指し、手指関節伸側の隆起紅斑は特に Gottron 丘疹と呼ぶ。

2. 無筋症性皮膚筋炎が診断できない

急速進行性間質性肺炎を伴い易い最重症型の皮膚筋炎患者の認定が出来ない。

3. 血清学的診断法進歩から遅れている

筋炎特異的自己抗体として、抗 Jo-1 抗体以外にも抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体が保険適用になっている。

4. 針筋電図所見が必ずしも筋炎を示唆しない

PM/DM では、筋変性による筋原性変化よりも、筋炎による安静時自発電位が特徴的である。

以上を鑑み、別添 2 のような認定基準への改訂を提言した（別添 2）。

重症患者に関しては、筋力低下、皮疹、間質性肺炎による障害を考慮して、重症と判断すべき条件を決定した（別添 3）。

## D. 考察

本ガイドラインは学会で承認を受けたものとなった。

今後、日本皮膚科学会と日本神経学会との協議を行い、最終的なガイドラインとしたい。

## E. 結論

我が国発の PM/DM に関する治療ガイドライン案が策定された。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

### 4. 特許取得

なし

### 5. 実用新案登録

なし

### 6. その他

なし



## 別添 1 多発（性）筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン（日本リウマチ学会承認版）

### 緒言

多発（性）筋炎（PM）および皮膚筋炎（DM）における治療ガイドラインに関しては、確立したものはない。治療ガイドラインは、治療に関する多くの論文を解析して、各論文にエビデンスレベルを付与し、科学的根拠に基づき治療に対する推奨を行い、確立した治療法をめざすものである。その根拠となる論文のレベル分類を表 1 に示す。PM/DM の治療に関しては、いまだに、ランダム化比較研究(RCT)がほとんど行われていない。つまり、エビデンスレベルが II 以上の論文から、推奨されるべき治療方法を導きだすことは不可能である。一方、論文の科学的根拠から、種々の治療法の推奨グレードがある（表 2）。PM/DM の治療法の推奨は、参考となる論文のエビデンスレベルが低いことより、B あるいは C1 のグレードであり、治療法は多くの場合に治療医の専門分野、経験や知識に依存している。

そこで、本治療ガイドライン案では、神経内科、膠原病内科、皮膚科、各分野の専門家が共同で検討を重ね、広く受容される治療指針を作成することを目的とした。推奨する治療法は、日本の現状で行われていることを中心にしており、エビデンスレベルの低い治療方法も専門家の意見として取り入れた。この治療ガイドラインにより、どの分野においても共通の理解の上に治療が行われることが期待できる。

なお、本ガイドラインは、個々の診療を妨げるものではなく、また、医療訴訟における根拠となるものでもない。

表 1 エビデンスのレベル分類

I	システマティック・レビューあるいはランダム化比較研究のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）
IVb	分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
V	記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表 2 ガイドラインにおける推奨グレード

A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる
C1	科学的根拠がないが、行うよう勧められる
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

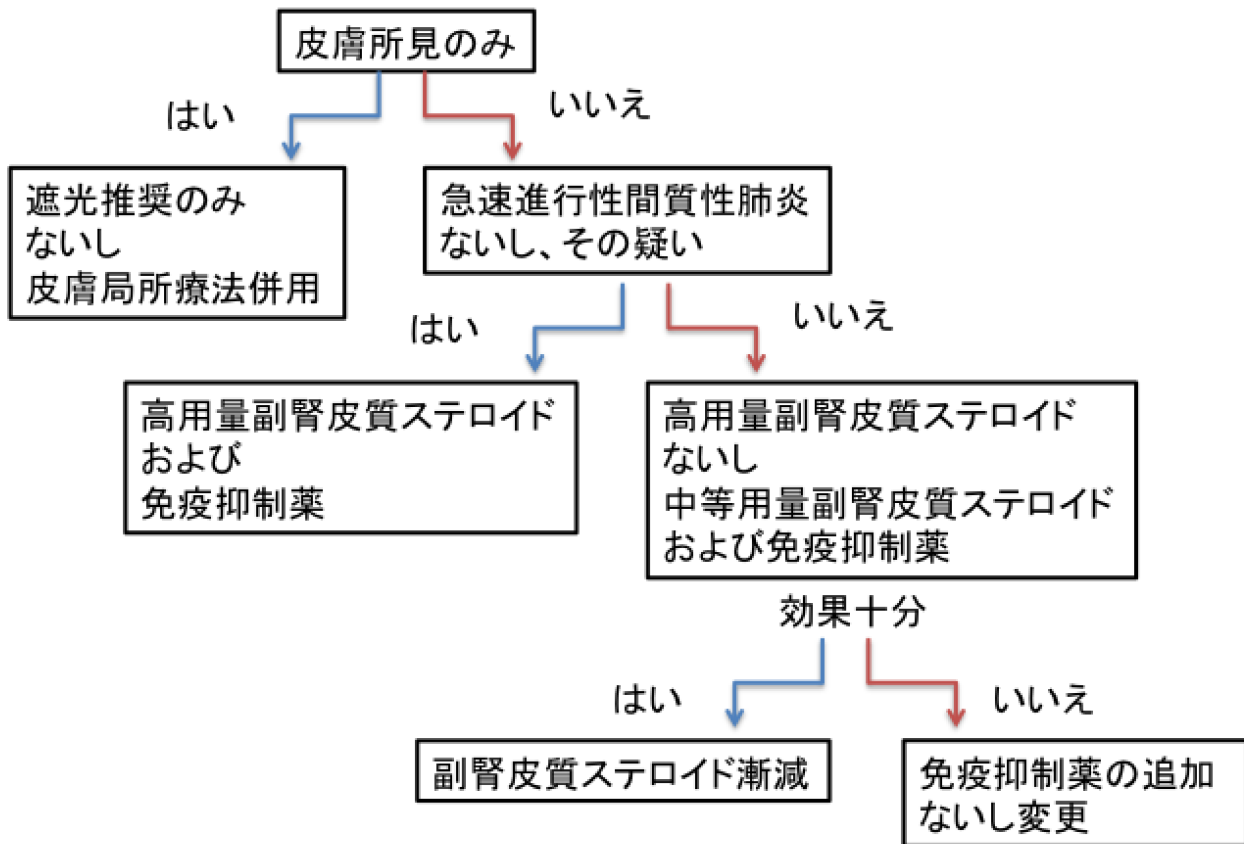


図 多発(性)筋炎・皮膚筋炎の初期治療

初期治療における原則的な治療方針の流れ図を示す。急速進行性間質性肺炎ないしその疑いのある場合には、高用量副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬を同時に開始する。それ以外では、高用量副腎皮質ステロイドないし中等用量副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用を基本とする。効果が現れれば、副腎皮質ステロイドは漸減し、効果不十分例や副腎皮質ステロイド減量で再燃する例では、免疫抑制薬の追加や変更を行う。なお、皮膚所見のみの症例でも皮膚症状が著しい場合には全身療法を行う場合がある（CQ21 参照）。

CQ1. 機能予後や治療反応性を予測できる臨床症状や検査は何か

推奨文：臨床症状、検査所見により生命予後や治療反応性はある程度、推定できる。（推奨度 C1）

解説：臨床症状や一般検査で筋炎の予後や治療反応性を正確に予測することは困難であるが、経験的に治療反応性を規定する要因が知られている。

生命予後不良に関連する臨床背景・症状として、高齢(1, 2)、男性(3)、人種(非白人)(3, 4)、症状発現から治療までの期間(5, 6)、筋炎病型（癌関連筋炎、臨床的無筋症性皮膚筋炎）(5, 7)、皮膚潰瘍(7)、嚥下障害(4, 8)、呼吸障害（呼吸筋力低下・間質性肺炎）(8-10)、心病変(8)があげられる(エビデンスレベル - )。

高度の筋力低下を呈する場合、嚥下障害を伴う場合は一般に治療反応性は悪く、特に嚥下障害は生命予後を規定する要因の一つである(4, 8)。また、悪性腫瘍合併筋炎では治療反応性は悪いことが多いとされている一方で、悪性腫瘍の摘出のみで筋炎が改善することも報告さ



れているが、必ずしも当てはまらない場合もある。

血清 CK 値と治療反応性の関連については一定の見解はない。ただし、CK 値が異常高値を示す場合には正常化までに長期を要するために、反応性不良とされる可能性はある。

筋生検で筋壊死が強く炎症細胞浸潤が乏しい場合には治療反応性が悪いとされているが、これは抗 SRP 抗体陽性例である可能性がある(11,12)。

## 文献

1. Koh ET, Seow A, Ong B, et al. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:857-61.
2. Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine.* 1999;78:139-47.
3. Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.
4. Medsger TA, Jr., Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis Rheum.* 1971;14:249-58.
5. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25:234-9.
6. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol.* 2001;28:2230-7.
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. 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.
9. Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3439-47.
10. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1595-601.
11. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1635-8.
12. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:420-8.

Q02. 自己抗体は有用な指標となるか

推奨文：筋炎特異（関連）自己抗体は筋炎の病型、病態、臨床経過、治療反応性と密接に関連しており、抗 Jo-1 抗体を含む抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体だけでなく、可能であれば種々の特異自己抗体の検索を行うべきである。（推奨度 A）

解説：筋炎に見出される筋炎特異抗体あるいは筋炎関連抗体の一部は筋炎および筋外合併症の治療反応性を予測できる可能性がある。

これらの自己抗体のうちで、抗 Mi-2 抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 Ku 抗体陽性の症例は、比較的、副腎皮質ステロイド反応性が良好で生命予後も良いことが報告されている。ただし、後 2 者は筋炎オーバーラップ症候群で認められる(1-7) (エビデンスレベル )。

抗 Jo-1 抗体およびその他の抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体 (抗 PL-7、PL-12、EJ、OJ、KS 抗体を含む) は筋炎とともに高頻度に関節性肺炎を合併する(抗 ARS 抗体症候群)。一般にこれらの抗 ARS 抗体陽性例の筋症状はステロイド抵抗性を示すことが報告されているが、一方で初期の治療には比較的良く反応するものの再燃率が高いとも報告されている。このことは関節性肺炎の治療反応性にも当てはまり、初期治療(副腎皮質ステロイド)反応性が期待できるが再燃率が高いため、呼吸機能の予後は必ずしも良好ではなく、再燃を防ぐために免疫抑制薬の併用が勧められる(8-10)(エビデンスレベル )。

抗 ARS 抗体の種類によっては臨床像・臨床経過・予後に若干の差違が報告されている。抗 Jo-1 抗体とその他の抗体で比較されることが多く、抗 Jo-1 抗体陽性例では筋症状の頻度が多いのに対し、抗 PL-7、PL-12、KS 抗体陽性例では筋症状が比較的少ない。また関節性肺炎の頻度も抗 PL-7、PL-12、KS、EJ 抗体陽性例では抗 Jo-1 抗体陽性例よりも多い。予後も抗 PL-7/PL-12 抗体陽性例の方が抗 Jo-1 抗体陽性例よりも悪いとする報告がある(8, 11)(エビデンスレベル )。

抗 SRP 抗体は重症あるいは治療抵抗性、再発性筋炎のマーカーとして報告されている。同抗体陽性例は筋生検像で筋線維の壊死再生像が著明だが炎症細胞浸潤に乏しい壊死性筋症を示すことが報告されている。抗 SRP 抗体陽性筋炎は副腎皮質ステロイドに抵抗を示すことがあり、早期からの免疫抑制薬や免疫グロブリン大量静注療法を必要とする場合が多い(12, 13)(エビデンスレベル )。近年抗 SPR 抗体陽性の治療抵抗性例に対してリツキシマブの有効性が報告されている(14)(エビデンスレベル )。

抗 TIF-1 / (p155/140) 抗体は DM 全般に検出されるが、悪性腫瘍合併例では同抗体陽性率が高いことが報告されている。したがって同抗体陽性例には悪性腫瘍の徹底した検索と、慎重な経過観察を行うべきである(7)(エビデンスレベル )。

抗 MDA5(CADM-140) 抗体は臨床的に筋症状がない皮膚筋炎(臨床的無筋症性皮膚筋炎、CADM) に特異的な自己抗体であり、高率に急速に進行して死に至る予後の悪い関節性肺炎を合併することが多い(15, 16) (エビデンスレベル )。同抗体陽性(あるいは陽性が疑われる)例では早期から高用量副腎皮質ステロイドとともに免疫抑制薬を同時に導入することが勧められる(17)(エビデンスレベル )。

## 文献

1. Cooley HM, Melny BJ, Gleeson R, et al. Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. J Rheumatol. 1999;26:563-7.
2. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al. [Myositis specific and myositis associated autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a serologic study of 46 patients]. Reumatismo. 2005;57:22-8.

3. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:242-5.
4. Komura K, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Prevalence and clinical characteristics of anti-Mi-2 antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Dermatol Sci.* 2005;40:215-7.
5. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine.* 2012;91:95-102.
6. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus.* 2012;21:1412-22.
7. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol.* 2011;147:391-8.
8. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol.* 2011;37:100-9.
9. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med.* 2010;49:361-9.
10. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2006;39:233-41.
11. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev.* 2012;12:210-7.
12. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1635-8.
13. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:420-8.
14. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1328-34.
15. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1571-6.
16. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology.* 2010;49:433-40.
17. 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.

### CQ3 血清 CK 値と筋力のどちらが筋炎の病勢を反映するか

推奨文：血清 creatine kinase (CK) 値と筋力はいずれも筋炎の病勢を評価する上で有用な指標である。(推奨度 B)

解説：Maillard ら(1)は活動期の小児皮膚筋炎 10 例と非活動期の 10 例について、大腿 MRI の T2 緩和時間のグレード、CMAS (childhood myositis assessment scale)、CHAQ (childhood health assessment questionnaire)、MMT、血清 CK 値、LDH 値を比較検討した。大腿 MRI の T2 緩和時間のグレードと MMT は相関するが、血清 CK 値、LDH 値は相関しないという結果が得られた(エビデンスレベル b)。19 例の小児皮膚筋炎症例の大腿 MRI 所見と下肢近位筋 MMT、血清筋酵素 (CK、AST、aldolase [ALD]) の関係を検討した Hernandez らのケースシリーズ(2)では、T2 高信号比は MMT、血清筋酵素ともに有意な相関があるが MMT の相関がより強いと報告されている(エビデンスレベル )。

成人 102 例、小児 102 例の PM/DM 文献例をもとに、29 人の専門家によって定義された成人・小児 PM/DM の改善の指標として physician's global activity、patient's/parent's global activity、筋力 (MMT で評価)、physical function、筋逸脱酵素 (CK、LDH、AST、ALT、アルドラーゼのうち最低 2 つ)、extramuscular activity assessment、の 6 項目が示されている(3)。このうち 3 項目に 20%以上の改善がみられ、かつ 25%以上悪化した項目が 2 つを越えない場合を PM/DM の改善と判断する、としているが、6 項目の中で最も重視されているのは筋力で、悪化項目に筋力が入った場合は改善とみなさない、と定義されている(エビデンスレベル )。筋炎の治療効果のモニター指標として MMT と CK の双方が重要である点に関しては専門家の意見はほぼ一致している。Engel and Hohlfeld(4)は、副腎皮質ステロイド薬治療に反応する場合は筋力より先に CK が低下し、悪化する場合は CK 上昇が筋力の増悪に先行すると記載し、CK 測定の有用性を述べている(エビデンスレベル )。一方、Dalakas(5)は炎症性筋疾患の治療のゴールは筋力と筋外症状 (嚥下障害、発熱、呼吸困難など) の改善であり、筋力改善があっても CK が相関しない場合、CK が低下しても筋力が改善しない場合があることを指摘している(エビデンスレベル )。PM/DM の免疫抑制療法・免疫調節療法に関する 2012 年のコクラン・レビュー(6)では、各治療法の有効性を評価する基準のうち primary outcome として採用されているのは 少なくとも 6 ヶ月後の機能または障害グレードの変化、6 ヶ月後の 15%以上の筋力の改善の 2 つである(エビデンスレベル )。

#### 文献

1. Maillard SM, Jones R, Owens C, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2004;43:603-8.
2. Hernandez RJ, Sullivan DB, Chenevert TL, et al. MR imaging in children with dermatomyositis: musculoskeletal findings and correlation with clinical and laboratory findings. *Am J Roentgenol*. 1993;161:359-66.
3. Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2281-90.
4. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology : basic and clinical*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004.
5. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*.

2003;362:971-82.

6. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD003643.

CQ4 PM/DM 治療の第一選択薬は何か

間質性肺炎を合併する場合 CQ19

悪性腫瘍を合併する場合 CQ25

推奨文：PM/DM 治療の第一選択薬は、副腎皮質ステロイドである。(推奨度 A)

解説：筋炎治療の第一選択薬としては、多くの専門家がプレドニゾロンを第一次治療薬として推奨しており、異論は少ない。臨床の場では、プレドニゾロンの使用が困難であるという状況を除いては、大部分の症例でプレドニゾロンが第一選択薬として用いられている。しかしながら、第一選択薬としてのプレドニゾロン使用は経験に基づくものであり、有効性を前方視的なランダム化比較試験で示した報告はない(1-4) (エビデンスレベルVI)。

なお、本邦では副腎皮質ステロイドとして複数の経口薬と静注薬が使用可能であるが、その有効性と副腎皮質ステロイドの種類により差があるとする研究はない。ステロイドパルス療法にはメチルプレドニゾロンが用いられる。

なお、小児 DM では、副腎皮質ステロイドとメトトレキサートを初期治療から併用することで、副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示されている(5) (6) (エビデンスレベルV)。

また、副腎皮質ステロイドにメチルプレドニゾロンパルス療法を併用した群で改善率が高く、CK の正常化までの期間が有意に短かったとする報告がある(7) (エビデンスレベルIII)。

PM/DM には病態機序の異なるさまざまなグループが存在すると考えられ、副腎皮質ステロイドの有効性が乏しい状態として、高齢者、筋以外の臓器障害例(間質性肺炎、悪性腫瘍合併例)(1-4) (エビデンスレベルVI) 抗 SRP 抗体陽性例などが知られている(8, 9) (エビデンスレベルV)。今後グループごと、患者ごとに第一選択薬を検討していく必要がある。

文献

1. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. Nat Rev Rheumatol. 2010;6:129-37.

2. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. Curr Treat Options Neurol. 2011;13:311-23.

3. Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory myopathies. Curr Treat Options Neurol. 2011;13:119-30.

4. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. Autoimmun Rev. 2011;11:6-13.

5. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23:665-78.

6. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, et al. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. Arthritis Rheum.

2009;60:1825-30.

7. Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, et al. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57:1008.

8. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. Ann Rheum Dis. 2006;65:1635-8.

9. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73:420-8.

CQ5 適切な副腎皮質ステロイドの初期投与量はいくらか

推奨文：PM/DM の治療では、慣習的に体重 1kg 当たりプレドニゾン換算 0.75～1mg で治療が始められている。(推奨度 C1)

解説：RCT は存在せず、専門家推奨に従って高用量副腎皮質ステロイドによる初期治療が行われるのが一般的である。しかし、免疫抑制薬の普及に伴い、より低用量での治療開始も選択肢となりつつある。実際に、プレドニゾン初期投与量が 0.5 mg/体重 kg より多い（大部分が 1 mg/体重 kg）高用量群 15 人と、0.5 mg/体重 kg 以下の低用量群 10 人（ほぼ全例で免疫抑制薬併用）の 2 群について CK や筋力などを比較した症例対照研究(1)がある。両群とも治療前の CK は同レベルであり、主治医判断で行った治療後の CK や筋力などの筋機能も両群に有意差を認めなかった。プレドニゾンによる副作用は、低用量群がより少ない傾向にあり、椎体圧迫骨折患者数で有意差が認められた。この研究では、両群の治療前の筋力低下の程度が不明で、ステロイド筋症の関与も不明である。しかし、少なくとも免疫抑制薬併用下では、プレドニゾン初期投与量が 0.5mg/体重 kg 以下でもよいことを示唆している。

副腎皮質ステロイド減量の時期に関する RCT は無いが、副腎皮質ステロイドにより筋症が生じる可能性があるため、2 週間から 4 週間の初期投与量での治療後は、筋炎に対する治療効果により、週に 5-10mg の減量を行っていく。なお、副腎皮質ホルモン単独療法よりも免疫抑制薬併用療法の方が、副腎皮質ステロイド減量が容易である場合が多い(2)。

投与方法は、1 日 3 分割の連日投与が一般的である。副腎抑制を懸念し、隔日投与もしくは朝 1 回の投与が行われることもある。しかし、このような投与方法でも中等量以上の副腎皮質ステロイドを使用すれば、副腎抑制を免れることは難しく、また 3 分割の連日投与に比べ治療効果が劣る。低用量まで減量した場合には、朝 1 回投与や隔日投与とすることを考慮する。

## 文献

1. Nzeusseu A, Brion F, Lefèbvre C, et al. Functional outcome of myositis patients: Can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? Clin Exp Rheumatol. 1999;17:441-6.

2. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. Mayo Clin Proc. 2013;88:83-105

CQ6 副腎皮質ステロイドによる治療によって、治療前に比べて、いったん萎縮した筋が回復

することはあるか

回答：いったん萎縮した筋量が回復することは期待できる。

解説：骨格筋量は骨格筋線維の蛋白質の合成（同化）プロセスと分解（異化）プロセスのバランスにより決定され、バランス調整には、ホルモン、栄養物質、サイトカイン、物理的張力などの様々なシグナルが関与する(1)（エビデンスレベル Ⅱ）。

副腎皮質ステロイド投与で筋炎の筋力が回復する機序としては、副腎皮質ステロイドにより炎症に伴う筋線維破壊が抑制され筋再生が優位になるためと考えられるが(2) (3)（エビデンスレベル Ⅱ）、一方で副腎皮質ステロイドでは骨格筋の異化が生じることが知られている(4)（エビデンスレベル Ⅱ）。過去に筋炎において副腎皮質ステロイド治療による筋量の変化を検討した報告はなく、いったん萎縮した筋量が回復することは期待されるがエビデンスレベルの高い報告は存在しない。

#### 文献

1. Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:225-9.
2. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology : basic and clinical*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004.
3. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis--treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand*. 1982;65:280-300.
4. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94:379-87.

CQ7. 寛解後に副腎皮質ステロイドを中止することが可能か

回答：副腎皮質ステロイド中止が維持療法持続に比べて再燃率が高いか否かを示すデータはないが、一部の症例では副腎皮質ステロイド中止が可能である。

解説：PM/DMにおいて薬剤を中止した完全寛解に至る率は、25%-87%と報告により様々である1, 2。これには病型や初期治療をはじめとする多様な因子が関係していると考えられるが、多くの研究において40-60%の寛解率が報告されていることは、症例によっては副腎皮質ステロイドの中止が可能であることを示す。

Phillipsらの報告（エビデンスレベルⅣb）では、DM23例、PM9例、オーバーラップ18例の経過についての後ろ向きの検討で、再燃はPM67%、DM65%、オーバーラップ50%にみられ、複数回の再燃はDM60%、オーバーラップ67%、PM33%であった3。各疾患群で再燃がもっとも多かったのは低用量の維持療法の時期であったが（PM46%、DM38%、オーバーラップ77%）、治療終了後に起きた例も多かった（PM23%、DM18%、オーバーラップ5%）。

Marieらは、77例のPM/DMの経過を18ヵ月以上（死亡例を除く）後ろ向きに検討し、40%が寛解に至ったと報告している。また、18%が一峰性の経過をとり、64%が慢性持続性の経過を示した。58%に再燃がみられ、高用量副腎皮質ステロイドの減量中または維持療法中が27%、低用量（20mg/日）の副腎皮質ステロイドの減量中が19%、治療終了後が12%であった（エビ

デンスレベル IVb)。

これらの報告から低用量が投与されていても再燃する症例が存在することは明らかであるが、PM/DMにおいて維持量の副腎皮質ステロイド内服継続した群と中止した群の再燃率を直接比較することは不可能である。

副腎皮質ステロイドの維持療法が必要となるような慢性の経過をとる群のリスク因子として、BronnerらによるPM/DMの長期予後調査では、110例において中央値5年の追跡を行い、41%が10mg/日以上 プレドニゾンまたは免疫抑制薬の治療中であり、抗Jo-1抗体陽性は治療継続のオッズ比が有意に高かったと報告している4(エビデンスレベルIVb)。したがって、抗Jo-1抗体を含む抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体症候群では、治療継続の必要性がある症例の比率が高い可能性がある。Marieらは、抗Jo-1抗体陽性群と抗PL-7/PL-12抗体陽性群とで比較を行い、筋炎の寛解率は抗Jo-1抗体陽性群で21.3%、抗PL-7/PL-12抗体陽性群で46.2%であったが、間質性肺病変の寛解率は抗Jo-1抗体陽性群で29.4%、抗PL-7/PL-12抗体陽性群で5.6%であったと報告している5(エビデンスレベルIVb)。したがって、自己抗体の違いによって、治療継続の対象となる病態が異なる可能性がある。

以上より、現時点では、どのような症例で副腎皮質ステロイド維持療法が必要か、あるいは副腎皮質ステロイドの中止が可能かを一般的に分類することは困難であり、治療継続の是非は個々の症例の経過をもとに判断すべきである。

## 文献

1. Iorizzo LJ, 3rd, Jorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review, J Am Acad Dermatol. 2008;59:99-112.
2. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis, Curr Rheumatol Rep. 2012;14:275-85.
3. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, et al. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis, Muscle Nerve. 1998;21:1668-72.
4. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis, Ann Rheum Dis. 2006;65:1456-61.
5. Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome, Autoimmun Rev. 2012;11:739-45

CQ8 PM/DMによる筋力低下とステロイド筋症による筋力低下はどのように鑑別するか

回答：PM/DMによる筋力低下とステロイド筋症による筋力低下を鑑別は、臨床像と検査所見を参考にして総合的に判断する。

解説：筋炎治療のために長期間の副腎皮質ステロイド投与中にCKが正常またはそれ迄と同じ程度の値をとりながら筋力低下が進行する場合にステロイド筋症を疑う(1, 2)(エビデンスレベルV)(エビデンスレベルVI)。しかしながら、ステロイド筋症はしばしば筋炎の再燃と共存し、廃用性筋萎縮、栄養状態悪化、感染などの全身状態悪化も加わると判断が難しくなる場合も多い。

ステロイド筋症を発症する副腎皮質ステロイド投与量や副腎皮質ステロイド投与から発症までの期間には個人差がある。一般にプレドニゾン相当で10mg/日の投与量で生じることは少



ないとされ、40～60mg/日の投与により2週間で生じ、1ヶ月の投与で一定の程度の筋力低下を認めるとの報告がある(3)(エビデンスレベルIII)。また、悪性腫瘍合併患者や高齢者にてリスクが高い(4)(エビデンスレベルVI)。患者は、しばしば、副腎皮質ステロイドによる他の副作用である満月様顔貌、糖尿病、中心性肥満、精神症状、皮膚変化、骨粗鬆症を伴うことが多い(3)(エビデンスレベルIII)。

筋力低下は、近位筋優位で遠位に生じることは稀で、上肢よりも腰帯筋にめだつ傾向がある(3, 5)(エビデンスレベルIII)(エビデンスレベルVI)。

針筋電図では筋原性変化を認め安静時放電は認めないため筋炎の再燃との鑑別に有用である(1, 4, 6)(エビデンスレベルV)(エビデンスレベルVI)(エビデンスレベルVI)。

ステロイド筋症では24時間尿中のcreatinine排泄が増加しており判断の上で参考になるという報告もあるが(1)(エビデンスレベルV)、必ずしも役立たないとの報告もある。(3)(エビデンスレベルIII)。

筋病理では選択的なType2線維の萎縮を認める(4, 7, 8)(エビデンスレベルVI)(エビデンスレベルIV)(エビデンスレベルIV)。骨格筋MRIの脂肪抑制T2強調画像で高信号への変化を認める場合には再燃を疑うが(9)(10)(エビデンスレベルVI)(エビデンスレベルVI)、過度の運動負荷が加わった筋でも同所見を認めることがあるため十分に安静にした上での評価が必要である。

ステロイド筋症の診断に際しては、先行する2ヶ月前までの、筋力の経過、CK値の変化、検査所見、治療内容を総合的に考え判断する必要がある(2)(エビデンスレベルVI)。副腎皮質ステロイドの投与量を減量して2～8週間、その後の筋力の経過を追うことにより判断することが必要になる場合もある(2)(エビデンスレベルVI)。ステロイド筋症は適切な量のステロイドの減量により3～4週後に改善する(3)(エビデンスレベルIII)。

## 文献

1. Askari A, Vignos PJ, Jr., Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med.* 1976;61:485-92.
2. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
3. Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76:234-42.
4. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J.* 1968;123:158-73.
5. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology : basic and clinical.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004.
6. Yates DA. Steroid myopathy. *Rheumatol Phys Med.* 1971;11:28-33.
7. Golding DN, Murray SM, Pearce GW, Thompson M. Corticosteroid myopathy. *Ann Phys Med.* 1961;6:171-7.
8. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983;18:155-66.
9. Kagen LJ. *The inflammatory myopathies.* Dordrecht ; New York: Humana Press, 2009.
10. Lovitt S, Moore SL, Marden FA. The use of MRI in the evaluation of myopathy. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:486-95.

## CQ9 免疫抑制薬の併用は、どのような症例で検討すべきか

推奨文：第一選択治療薬である副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の筋炎に対して免疫抑制薬を併用すべきである（推奨度 B）

PM/DM の治療には、副腎皮質ステロイド薬単独ではなく、早期からメトトレキサート、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン A のどれかの免疫抑制薬を併用して治療を考慮して良い（推奨度 C1）

解説：1950年代から筋炎の標準的な治療は、副腎皮質ステロイドの高用量投与である。副腎皮質ステロイドの単独での治療では、有効でない症例や有効性が認められた症例でも副腎皮質ステロイドの減量に伴い再燃が認められることがある。2010年の van de Vlekkert らの論文では、副腎皮質ステロイドの単独治療で、45%程度の症例で再発が認められた（エビデンスレベル II）。

初期治療としての高用量副腎皮質ステロイド投与には多くの症例が反応するが、その減量に伴い再燃が認められる症例が少なくない。これらの症例では、免疫抑制薬の併用が行われる。一方、副腎皮質ステロイドでの治療が長期におよぶとステロイド筋症を引き起こされ、筋力の回復が困難となる。そのため、大量の副腎皮質ステロイドの使用は、できるだけ短期にすることが必要である。再発例では、副腎皮質ステロイドの増量を考慮する必要が生じる。これらのことを考えると、副腎皮質ステロイドの初期投与量の時期から、有効性が認められているメトトレキサート（保険適応外）、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン A（保険適応外）のどれかの併用は、治療効果があり、さらに、副腎皮質ステロイドの減量に伴う再燃の率を低下させると考える（エビデンスレベル VI）。

### 文献

1. Walton J, Adams R. Polymyositis. Edinburgh: E & S Livingstone Ltd. 1958
2. Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomized clinical trial. *Neuromuscul Disord*. 2010;20:382-9.
3. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003643.
4. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet*. 1999;353:1762-3.
5. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol*. 2000;27:2855-9.

## CQ10 免疫抑制薬の併用は副腎皮質ステロイドの早期減量を可能にするか

回答：免疫抑制薬の併用は副腎皮質ステロイドの早期減量に有用である

解説：多施設 RCT など存在しないものの、副腎皮質ステロイドの使用量に言及している比較的高いエビデンスの研究として、Bunch らが筋症状に対してプレドニゾン投与中の PM16 症例に無作為にアザチオプリンを併用した結果、3年後に併用群でプレドニゾンの投与量が有意

に減少した(1.6 mg/day vs 8.7 mg/day)というものがある(1) (エビデンスレベルII)。その他、様々な症例報告が免疫抑制薬の併用による副腎皮質ステロイド早期減量効果を示唆しているが多数例の解析として、Qushmaqらが治療抵抗性の筋症状を有するPM/DM6例に対して平均3.5mg/体重kg/dayのシクロスポリンA(保険適応外)を平均6ヶ月間投与し、副腎皮質ステロイド量を75%程度減量している(2) (エビデンスレベルV)。加えて14例の治療抵抗性の小児DMの検討では平均3年のシクロスポリンA併用で筋症状などの改善とともに副腎皮質ステロイドの減量が可能になっている(3) (エビデンスレベルV)。

また、Wilkesらは13例の間質性肺炎を伴う抗ARS抗体症候群に対してタクロリムス(PM/DMに伴う間質性肺炎治療に保険適応)を約51ヶ月投与し、筋症状や肺症状の改善とともに平均67%の副腎皮質ステロイド減量を可能にしている(4) (エビデンスレベルV)。

ミコフェノール酸モフェチル(保険適応外)についても、50例の小児DMで筋症状や皮膚症状の改善とともに副腎皮質ステロイドの投与量を有意に減量させている(5) (エビデンスレベルV)。さらには12例のDMの皮膚症状に対する副腎皮質ステロイドの投与量を93%と大幅に減量したり(6) (エビデンスレベルV)、DM10例中6例で副腎皮質ステロイド減量効果を認めたと報告がある(7) (エビデンスレベルV)。

メトトレキサート(保険適応外)に関しては、31例の小児DMの筋症状に対して併用した場合に併用しなかった22例と比べて副腎皮質ステロイドの投与期間・量を有意に減少させている(8) (エビデンスレベルV)。あるいは13例のDMの皮膚症状に対しての副腎皮質ステロイドの量を減少させたことが報告されており(9) (エビデンスレベルV)、さらに無筋症性DM(ADM)においても2例でメトトレキサートの併用により平均13週後に副腎皮質ステロイド投与量が約半分になったという報告もある(10) (エビデンスレベルV)。

以上のように、各報告のエビデンスレベルは高くないものの、様々な免疫抑制薬がsteroid-sparing agentとして副腎皮質ステロイドの早期減量を可能にしていると考えられる。

## 文献

1. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum.* 1981;24:45-8.
2. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol.* 2000;27:2855-9.
3. Heckmatt J, Hasson N, Saunders C, et al. Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet.* 1989;1:1063-6.
4. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.
5. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446-51.
6. 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.
7. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245-7.
8. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating

juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. Arthritis Rheum. 2005;52:3570-8.

9. 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.

10. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. J Am Acad Dermatol. 1995;32:754-7.

#### CQ11 副腎皮質ステロイド以外に用いる免疫抑制薬は何か

推奨文：検討が行われている薬剤は、アザチオプリン、メトトレキサート、タクロリムス、シクロスポリンA、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドである。本邦で、良く使用されるのは、アザチオプリン、メトトレキサート（保険適応外）、タクロリムス、シクロスポリンA（保険適応外）である。（推奨度B）

解説：

アザチオプリン（AZA）

推奨度：B

解説：1980年ごろに、副腎皮質ステロイド薬との併用療法での有効性が報告された(1, 2)。小児皮膚筋炎に対して、MTXまたはAZAを初期治療として用いることで、生存率の改善がみられている。AZAは筋炎再燃時に選択される薬剤の1つと考えられる。（保険適用）

投与量 50-100mg/日 分1-2投与

メトトレキサート(MTX)

推奨度：B

解説：筋炎再燃に対してMTXの有用性が報告されている(3, 4)。小児皮膚筋炎では、1つのランダム化比較試験を含む臨床試験から、副腎皮質ステロイドとMTXを初期治療から使用することで、副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示された。MTXは筋炎再燃時に選択される薬剤の1つと考えられる。本邦では保険適応ではないが、MTXの有用性はよく経験されることである。

投与量 7.5-15 mg / 週に一日投与

タクロリムス(Tac)

推奨度：B

筋炎再燃に対するTacの有効性が報告されている(8-10)。副腎皮質ステロイドとTac併用群は副腎皮質ステロイド単独療法群に比べCK、ALDおよびMMTを有意に改善させ、Tacは筋炎再燃時に有効な薬剤と考えられる。なお、筋炎に合併した間質性肺炎についても有効性が報告されており、CsA無効例にもTacが有効であることが示されている。（PM/DMに伴う間質性肺炎治療に保険適用）

投与量 至適トラフ濃度 5-10 ng/ml に達するように分2投与

シクロスポリンA (CsA)

推奨度：B

1つのランダム化比較試験があり、CsAは副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示されており(5)、筋炎再燃時の治療の選択肢となりえる。なお、間質性肺炎合併例についても、CsAと副腎皮質ステロイドの併用は副腎皮質ステロイド単独治療に比べ、筋炎に合併した間質性肺炎の予後を改善させることが知られている(6, 7)。

投与量 至適トラフ濃度 100-150 ng/ml に達するように分2投与

(投与2時間値 1,000 ng/ml を目標として分1投与する方法も用いられる)

#### ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

推奨度：B

筋炎再燃に対するMMFの有効性が報告されている(11-13)。また小児皮膚筋炎50症例の検討では皮膚炎および筋炎の活動性指標、筋炎の活動性を有意に低下させた(13)。したがって、MMFは筋炎再燃時の有効な薬剤の1つと考えられる。本邦では保険適応ではないが、MTXの有効性はよく経験されることである。

投与量 1-3 g/日、分2投与

#### シクロホスファミド (CPA)

推奨度：C1

他の膠原病・リウマチ性疾患に比してCPAが使用されることは希である。しかし、再発性筋炎の治療にCsAの代用薬として有効と報告され、合併する間質性肺炎にも用いられる(14)。

従って、難治性筋炎や筋炎再燃の治療に使用できると考えられる。(保険適用)

投与量 50-100mg/日 分1-2投与

ないし 体表面積m<sup>2</sup>当たり500mg程度/回を4週毎に点滴静注

#### 文献

1. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;92:365-9.
2. Bunch TW. Prednisolone and azathioprine for polymyositis: long-term follow up. *Arthritis Rheum.* 1981;24:45-8.
3. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci.* 2002;199:S53.
4. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998;41:392-9.
5. Vencovsky J, Jarsova K, Machacek S, et al. Cyclosporin A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scan J Rheumatol.* 2000;29:95-102.
6. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2h postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008;35:254-9
7. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol.*

2011;30:1021-8.

8. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.
9. Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S, et al. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. *Acta Neurologica Belgica.* 2011;111:188-94.
10. 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.
11. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245- 7.
12. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2005;44:386- 9.
13. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446- 51.
14. Riley P, Maillard SM, Wdderburn LR, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology.* 2004;43:491-6.

#### CQ12 副腎皮質ステロイド抵抗例ではIVIgによる治療を考慮すべきか

推奨文：副腎皮質ステロイドが十分に奏効しないDM症例（グレードB）、PM症例（グレードC1）ではIVIgによる治療を考慮してよい。

解説：PM/DMを対象とした2つのRCTがある。Dalakasら(1)は筋生検で確定診断(2)したステロイド抵抗性のDM患者15例を、プレドニゾン+プラセボ群（7例）、プレドニゾン+IVIg群（8例、1g/kg/日2日間投与、月1回で3ヶ月間）の2群に無作為に割り付けた二重盲検比較試験を行い、一部の患者はクロスオーバー試験に移行した。プレドニゾン+IVIg群で投与3ヵ月後の筋力(MRCスコア)、皮疹、血清CK値、筋生検所見で有意な改善が得られた（エビデンスレベル c）。

Miyasakaら(3)はBohan and Peterの診断基準(4) (5)を満たすステロイド抵抗性PM/DM26例をIVIg群（12例、0.4g/kg/日5日間投与）とプラセボ群（14例）の2群に無作為に割り付けた二重盲検クロスオーバー試験を行った。IVIg群で徒手筋力テスト、血清CK値、日常生活スコアで有意な改善が得られたが、プラセボ群でも有意な改善があり、2群間の有意差は見いだせなかった（エビデンスレベル c）。

Danieliらによる症例対照研究では、プレドニゾンとシクロスポリンAで加療されているPM8例、DM12例を対象とし、併用治療無し7例、IVIg（1g/kg/日2日間投与、12ヵ月継続）併用（7例）、IVIg（1g/kg/日2日間投与、12ヵ月継続）プラス血漿交換療法を併用（6例）の3群に分けた比較検討が施行された。4年間の経過観察でIVIg併用群は非併用群と比較して高い寛解率が得られた。血漿交換療法の上乗せ効果はなかった（エビデンスレベル b）。

IVIg療法の効果を検討したケースシリーズ、1例報告は多数あり、多くの報告で筋力スコア、血清CK、ADLスコアの改善をみている。いくつかのケースシリーズは嚥下障害の改善に言及しており(6) (7)（エビデンスレベル c）IVIg療法が行われた患者の完全寛解率は34.3% (8)

(エビデンスレベル ) から 100%(ミコフェノール酸モフェチルを併用) (9) (エビデンスレベル ) である。

アメリカ神経学会が 2012 年に出版した神経筋疾患のIVIg 療法に関する治療ガイドライン (10) では、治療無反応性 DM はレベル C (IVIg 治療を考慮する可能性がある) PM はレベル U (エビデンスが不十分) と記載されている (エビデンスレベル )。

## 文献

1. 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.
2. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
3. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2012;22:382-93.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-7.
6. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748-55.
7. 広瀬憲志, 久保宣明, 野田利紀, ほか. 嚥下障害を伴った皮膚筋炎に対し免疫グロブリン大量療法 (IVIg) が奏効した 2 例. *西日本皮膚科.* 2010;72:344-8.
8. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467-74.
9. Danieli MG, Calabrini L, Calabrese V, et al. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun Rev.* 2009;9:124-7.
10. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;78:1009-15.

## CQ13 治療強化の検討を要する筋炎再燃の指標は何か

推奨文：筋原性酵素 CK, ALD の上昇、および筋力評価が一般的に用いられる。その他にも画像所見や Visual analog scale、針筋電図所見なども指標となる。しかし、様々な指標を総合的に考慮する必要があり、これらを総合した疾患活動性指標も提唱されている (推奨度 B)。

解説：

## 筋原性酵素

推奨度：B

解説：筋炎再燃の定義はなく明確なエビデンスはないもののCK、ALDが筋炎再燃の基準のひとつとして用いられている。多くの疫学研究ではCK、ALDを含め医師が総合的に筋炎再燃と診断した症例もしくは副腎皮質ステロイド薬に治療抵抗性の筋炎症例を対象に、免疫抑制薬などの効果をCK、ALDを用い疾患活動性を観察している。1993年から2012年までの間に主要な雑誌に26の疫学研究が掲載され、全研究でCK、ALDが用いられており(1-26)、CK、ALDは筋炎再燃時の指標と考えられる。

## Manual Muscle Testing (MMT)

推奨度：B

筋炎再燃の定義はなく明確なエビデンスはないもののMMTが筋炎再燃の基準のひとつとして用いられている。多くの疫学研究ではMMTを含め医師が総合的に筋炎再燃と診断した症例もしくは副腎皮質ステロイド薬に治療抵抗性の筋炎症例を対象に、免疫抑制薬などの効果についてMMTを用いた疾患活動性で観察している。1993年から2012年までの間に主要な雑誌に掲載された26の疫学研究のうち23でMMTが用いられている(4-7, 9-26)。MMTはCK、ALDに次いで筋炎再燃時の指標として使用されており、治療強化を要する際の指標の1つと考えられる。ただし、副腎皮質ステロイド薬投与下では、ステロイド筋症による筋力低下を考慮する必要がある。

## 核磁気共鳴画像 (MRI)

推奨度：C1

解説：1991年にSTIR画像が筋炎の活動性の指標になると報告され(27)、近年では筋炎再燃時の指標の1つとして使用されている(28)。T2強調脂肪抑制MRI画像も筋炎の活動性の指標になると報告がある(28)。

## Visual analog scale (VAS)

推奨度：C1

解説：近年では小児皮膚筋炎の皮膚病変と10 cm visual analog scale (VAS)が強く相関することが報告された(29, 30)。またVASは国際的な筋炎の臨床研究グループであるinternational myositis assessment & clinical studies group (IMACS)でも使用されている。

## 針筋電図

推奨度：C1

解説：針筋電図は筋炎の診断に有用な検査方法であるが(31)、筋炎再燃時の指標としても有用であると1つの症例報告で記載されている(32)。

## IMACS コアセット

推奨度：C1

解説：筋炎悪化の定義について、IMACSでは以下の6つの指標のうち3項目が30%以上低下した場合としている(33)。1. physician global disease activity, 2. parent/patient global disease activity, 3. manual muscle strength testing (MMT), 4. physical function, 5.



laboratory measurements and 6. extramuscular disease complications  
(<http://www.niehs.nih.gov/research/resources/collab/imacs/index.cfm>)

現在迄に本指標を用いた臨床研究は少ないが(34, 35)、総合指標として今後は普及する可能性がある。

#### Functional index

推奨度 : C1

解説 : Functional index (FI) は、指定された動作を一定の回数、一定の速さで反復することで筋の持久力を測定する検査方法であり 1996 年に Josefson ら(36)が炎症性筋疾患における筋力評価システムとして報告した。さらに今日では、簡略化した Functional index 2(FI-2) も用いられており、PM/DM 症例において身体機能の改善と相関することが示されている(37)。これを再燃の指標として用いた報告はないものの、既にいくつかの臨床研究において検査の一部が評価項目として用いられている。

#### 文献

1. Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.
2. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142- 52.
3. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48:712- 6.
4. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467- 74.
5. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:37- 41.
6. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroidrefractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748- 55.
7. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011;139:441-3.
8. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245- 7.
9. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2005;44:386- 9.
10. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446- 51.
11. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the

treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:1009- 16.

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

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

14. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3107- 11.

15. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol*. 2011;28:357-67.

16. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314-24.

17. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1233- 6.

18. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1670- 7.

19. Coyle K, Pokrovnicka A, French K. A randomized double blind placebo controlled trial of infliximab in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res*. 2008;58:S293.

20. Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, et al. Open-label trial of anti-TNFalpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol*. 2008;59:159- 63.

21. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology*. 2011;50:1344- 6.

22. Musuruana JL, Cayallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:431-2.

23. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr*. 2012;160:520-2.

24. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94:379- 87.

25. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:665- 78.

26. Nakamura H, Fujikawa K, Kawakami A, et al. Long-term efficacy of intravenously administered immunoglobulin in a case of polymyositis with limited application of steroid therapy. *Mod Rheumatol*. 2010;20:496- 9.

27. Fraser DD, Frank JA, Dalakas M, et al. Magnetic resonance imaging in the

idiopathic inflammatory myopathies. J Rheumatol. 1991;18:1693-700.

28. Yao L, Gai N. Fat-corrected T2 measurement as a marker of active muscle disease in inflammatory myopathy. Am J Roentgenol. 2012;198:W475-81.

29. Rider LG, Feldman BM, Perez MD, et al, in cooperation with the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. I. Physician, parent, and patient global assessments. Arthritis Rheum. 1997;40:1976- 83.

30. Feldman BM, Ayling-Campos A, Luy L, et al. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the Childhood Health Assessment Questionnaire. J Rheumatol. 1995;22:326- 31.

31. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 2003;362:971-82.

32. Bonin CC, da Silva BS, Mota LM, et al. Severe and refractory myositis in mixed connective tissue disease: a description of a rare case. Lupus. 2010;19:1659-61.

33. Isenberg DA, Allen E, Farewell V et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. Rheumatology. 2004;43:49-54.

34. Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up. Ann Rheum Dis. 2014;73:913-20.

35. Charles-Schoeman C, Amjadi SS, Paulus HE. International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Treatment of dyslipidemia in idiopathic inflammatory myositis: results of the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group survey. Clin Rheumatol. 2012;31:1163-8.

36. Josefson A, Romanus E, Carlsson J. A functional index in myositis. J Rheumatol. 1996;23:1380-4.

37. Alexanderson H, Reed AM, Ytterberg SR. The Myositis Activities Profile -- initial validation for assessment of polymyositis/dermatomyositis in the USA. J Rheumatol. 2012;39:2134-41.

#### CQ14 筋炎再燃の場合に選択される治療方法は何か

推奨文：筋炎再燃時には副腎皮質ステロイドを増量（0.5-1.0 mg/体重 kg）または、免疫抑制薬、大量免疫グロブリン静注療法、生物学的製剤（トシリズマブ、アバタセプト、リツキシマブ、TNF 阻害薬）血漿交換の追加または併用が行われている。

解説：

副腎皮質ステロイドの増量

推奨度：B

解説：筋炎再燃時には副腎皮質ステロイドの増量（0.5-1.0 mg/体重 kg）免疫抑制薬の追加しないし変更がなされる(1-3)。しかし、増量すべき副腎皮質ステロイドの量についてのエビデ

ンスはなく、副作用などで副腎皮質ステロイドの十分な増量が困難な場合は、積極的に免疫抑制薬を併用することが望ましい。

#### 免疫抑制薬

詳細は、CQ11 を参照

#### 大量免疫グロブリン静注療法 (IVIg)

推奨度：B

筋炎再燃もしくは重症筋炎に対して IVIg の有効性は多数報告されている(5-6)。筋炎再燃に対する IVIg 治療は再燃率を有意に低下させ、長期予後の改善に繋がることが示されている(4-6)。また間質性肺炎合併筋炎や嚥下障害を呈する筋炎についても、IVIg の有効性が報告されている(7, 8)。持続的効果を得るには反復投与が必要ながら、筋炎再燃時に選択する薬剤の1つと考えられる。(保険適用)

#### トシリズマブ

推奨度：C1

近年、2症例の多発性筋炎患者にトシリズマブが有効であったことが報告され、トシリズマブが筋炎再燃時の治療に有効であることが示唆された(15)。筋炎の病因における IL-6 の役割は明らかではないが、IL-6 は疾患活動性のマーカーとしても有効であることが報告されている(15)。

#### アバタセプト

推奨度：C1

筋炎再燃、難治例に対して2つの症例報告で有効性が報告されている(20, 21)。今後の症例の蓄積が必要である。

#### リツキシマブ

推奨度：グレードなし

いくつかの uncontrolled trial や記述研究で有効性が報告されている(9-13)。しかし、近年行われた200例のPM/DMを対象にリツキシマブの有効性を検討したランダム化比較試験(14)では投与群とプラセボ群の2群間に有意差が認められず、筋炎再燃に対する本薬の有効性が証明されなかった。

#### TNF 阻害薬

推奨度：C2

抗 TNF $\alpha$ 抗体を用いた uncontrolled trial では8例中6例の筋炎再燃に対して抗 TNF $\alpha$ 抗体治療の有効性が認められた(16)。しかし、その後のいくつかの臨床試験で筋炎再燃に対する抗 TNF $\alpha$ 抗体治療の有効性は否定され(17, 18)、さらに抗 TNF $\alpha$ 抗体治療後に筋炎が発症した症例も報告されており(19)、治療薬としての妥当性は未確定である。

#### 血漿交換

推奨度：C2

筋炎再燃に対して症例報告での有用性が報告されているが(22)、ランダム化試験の結果、筋

炎再燃に対して有効性は認められなかった(23)。

## 文献

1. Brandão M, Marinho A. Idiopathic inflammatory myopathies: definition and management of refractory diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10:720-4.
2. Schioppa E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.
3. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142- 52.
4. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48:712- 6.
5. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467- 74.
6. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:37- 41.
7. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroidrefractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748- 55.
8. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011;139:441-3.
9. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1009- 16.
10. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007; 143:763- 7.
11. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601- 7.
12. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3107- 11.
13. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol.* 2011;28:357-67.
14. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314-24.
15. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology.* 2011;50:1344- 6.

16. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233- 6.
17. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1670- 7.
18. Coyle K, Pokrovnichka A, French K. A randomized double blind placebo controlled trial of infliximab in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res.* 2008;58:S293.
19. Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, et al. Open-label trial of anti-TNFalpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol.* 2008;59:159- 63.
20. Musuruana JL, Cayallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:431-2.
21. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr.* 2012;160:520-2.
22. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992;326:1380- 4.
23. Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, et al. Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10:679- 84.

CQ15 間質性肺炎に副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬で治療する場合に日和見感染症対策は必要か

推奨文：間質性肺炎に副腎皮質ステロイド大量療法や免疫抑制薬を投与する際、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症への対策が必要である。（推奨度 A）

解説：フランスの PM/DM を対象とした 156 例、279 例において日和見感染症を発症した症例は、それぞれ 18 例(11.5%) (1)、33 例(11.8%) (2)であった（エビデンスレベル IV）。原因菌は真菌類が最多で、中でも *Candida albicans*、*Pneumocystis jiroveci* が多かった。前者の研究では日和見感染症発症者の末梢血リンパ球数、血清総タンパク濃度は非発症者に比べて有意に低かった。また、発症した 18 例中 2 例は副腎皮質ステロイドも免疫抑制剤も非使用例であったが、他は副腎皮質ステロイドが様々な用量で投与されており、7 例は免疫抑制剤が併用されていた。

プレドニゾロン 40mg/日以上投与された 75 例の SLE および PM/DM 患者を集計した成績では、7 例(9.3%)にニューモシスチス肺炎が併発し、全例が間質性肺炎の合併例であった(3)（エビデンスレベル IV）。ST 合剤の予防投与がなされていた症例では、ニューモシスチス肺炎の発症は無かった(4)（エビデンスレベル IV）。

2011 年の American Thoracic Society の勧告では、免疫抑制治療を行う患者において、プレドニゾロン 20mg/日を超える用量を一ヶ月以上使用する場合、特に免疫抑制剤を併用する場合は、ST 合剤の 1 日 1 錠連日ないし 2 錠を週 3 日投与することが推奨されており(5)、間質性肺

炎治療に際しては、ニューモシチス肺炎予防を目的として上記投与が推奨される（エビデンスレベルVI）。

肺結核の予防に関しては、HIV感染患者に準じた予防的措置を講じる。陳旧性肺結核病巣のある患者には、イソニアジドなどの予防投与を行う(6)（エビデンスレベルVI）。

## 文献

1. Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:155-65.
2. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:48-60.
3. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996;23:1186-8
4. Okada J, Kadoya A, Rana M, et al. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. *感染症学雑誌* 1999;73:1123-9.
5. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:96-128.
6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603-62.

## CQ16 治療早期からのリハビリテーションは有効か

推奨文：治療開始早期からのリハビリテーション開始は筋力回復に有効である報告があり、有害であるとする報告はないため施行しても良いが、最終的な機能予後の改善効果については明らかではない。また、リハビリテーションの際の最適な負荷の程度も明らかではない。（推奨度C1）

解説：PM/DMの治療開始早期にリハビリテーションを併用した際の効果や有害事象について検証したRCTや大規模な研究はなく、いくつかの小さなケースシリーズの報告がある程度である。Alexandersonら(1)は11例の発症後間もないPM/DM患者に対し12週間のresistive trainingを課したところ、CKの上昇などを伴わずADLや機能の回復が見られたと報告している（エビデンスレベルV）。

また、Escalanteら(2)は5例のPM/DM患者を対象として4例はresistive、nonresistiveの両エクササイズを、1例はresistiveのみのエクササイズを施行した。MMTやADLスコア、下肢のpeak isometric torqueなどを評価した結果によると、前者のうち3例が両エクササイズでの効果を認め、残り1例は無効であった。resistiveのみのエクササイズを行った1例も筋力の改善を認めた。また、これら何れのエクササイズの際にもCKの有意な上昇は認めなかった。（エビデンスレベルV）

以上のような結果はあるが、いずれの報告も対照群を置いた研究ではなく、リハビリテーション施行の有無による機能予後の変化については明らかではないが、リハビリテーションが有害であるとする研究結果はない。

また、負荷の程度により機能予後が変化するかどうかについても検討した研究はなく、適切な負荷の程度についても明らかではない。

#### 文献

1. Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, et al. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29:295- 301.
2. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1993;20:1340- 4.

#### CQ17 慢性期の筋炎患者の筋力低下はリハビリテーションで回復するか

推奨文：慢性期のリハビリテーションは炎症の悪化を伴わず筋力回復に有効である可能性があり、行うことが勧められる（推奨度 B）

解説：PM/DM の慢性期にリハビリテーションを行った際の効果、有害事象などについては小規模な RCT がいくつか行われている。Wiesinger ら(1)は 14 例の PM/DM 患者に対して自転車漕ぎや踏み台昇降の運動負荷を 6 週間にわたって施行し、運動負荷を施行しない対照群と比べて ADL スコアや下肢の筋力、筋のピーク酸素消費量が有意に増加することを示した。この際に CK の上昇や炎症の悪化は見られなかった。また、彼らは期間を 6 ヶ月間に延長した RCT(2)も実行しており、こちらでも有害事象を生じることなく筋力や ADL スコアの向上が示されている。

また、RCT ではないが Alexanderson ら(3, 4)は慢性期の PM/DM 患者群に対し運動負荷を施行し、筋力や ADL スコアの向上が見られた際に生検筋を用いて炎症所見の悪化が見られなかったことや筋 MRI 所見の悪化が見られなかったことを報告している。

#### 文献

1. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998;37:196- 200.
2. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M, et al. Benefit of 6-months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1338- 42.
3. Alexanderson H, Stenström CH, Lundberg IE. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology*. 1999;38:608- 11.
4. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:768- 77.

#### CQ18 嚥下障害を伴う場合の治療法は何か

推奨文：副腎皮質ステロイド薬抵抗性の嚥下障害に対しIVIg療法は試みられてよい治療法で



ある。(推奨度 C1)

解説：PM/DM の嚥下障害の治療に関する RCT や比較対照試験はなく、ケースシリーズないし症例報告での記載がほとんどである。比較的大規模な 2 つのケースシリーズが報告されている。Marie ら(1) (エビデンスレベル ) はステロイド抵抗性の嚥下障害をきたし、IVIg 治療がなされた PM/DM73 例 (PM39 例、DM34 例、Bohan and Peter 基準(2, 3)で診断) を後方視的に解析した。1g/kg/日×2 日間の IVIg を 1クールとして毎月施行 (平均治療期間は 7 ヶ月) 全例に嚥下リハビリテーションが併用された。27 例が 2クール終了後 5-15 日以内に、33 例が 5-15 日以内に経口摂取可能となった。4 例は治療に反応したが軽度の嚥下困難が間歇的に出現、1 例は輪状咽頭筋切断術を要した。8 例は IVIg に反応せず、誤嚥性肺炎 (6 例) と癌 (2 例) で死亡した。

Oh ら(4) (エビデンスレベル ) は嚥下障害をきたした Mayo Clinic の筋炎患者 62 人 (1997-2001 年、IBM26 例、DM18 例、PM9 例、overlap syndrome9 例、PM/DM は Dalakas 基準(5)で診断) を後方視的に解析した。IBM20 例、DM17 例、PM と overlap syndrome 全例でステロイド、アザチオプリン、メトトレキサートなどの免疫抑制療法が施行されており、IVIg は IBM1 例、DM4 例、PM2 例、overlap syndrome1 例に施行された。IBM では輪状咽頭筋切断術などの外科的治療介入が施行された例が多かったが嚥下障害が寛解した例はなく、DM6 例、PM1 例、overlap syndrome4 例で嚥下障害は寛解した。

Palace ら(6) は 3 年間にわたって嚥下困難のみが症状で、プレドニゾロン 40mg の内服が有効であった 69 歳 PM 女性例を報告している (エビデンスレベル )

小規模なケースシリーズ、症例報告レベルでは、IVIg (7-9) (エビデンスレベル ) シクロスポリン(10) (エビデンスレベル ) シクロホスファミド+メトトレキサート(11) (エビデンスレベル ) 輪状咽頭筋切断術(12, 13) (エビデンスレベル ) 内視鏡下バルーン拡張術(14) (エビデンスレベル ) などの有効性が報告されている。

## 文献

1. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748-55.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-7.
4. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:441-7.
5. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
6. Palace J, Losseff N, Clough C. Isolated dysphagia due to polymyositis. *Muscle Nerve.* 1993;16:680-1.
7. Marie I, Hachulla E, Levesque H, et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1999;26:2706-9.

8. 広瀬憲志, 久保宣明, 野田利紀, ほか. 嚥下障害を伴った皮膚筋炎に対し免疫グロブリン大量療法 (IVIG) が奏効した 2 例. 西日本皮膚科 2010;72:344-8.
9. Hafejee A, Coulson IH. Dysphagia in dermatomyositis secondary to bladder cancer: rapid response to combined immunoglobulin and methylprednisolone. Clin Exp Dermatol. 2005;30:93-4.
10. Mii S, Niiyama S, Kusunoki M, et al. Cyclosporine A as treatment of esophageal involvement in dermatomyositis. Rheumatol Int. 2006;27:183-5.
11. Hirano F, Tanaka H, Nomura Y, et al. Successful treatment of refractory polymyositis with pulse intravenous cyclophosphamide and low-dose weekly oral methotrexate therapy. Intern Med. 1993;32:749-52.
12. Kagen LJ, Hochman RB, Strong EW. Cricopharyngeal obstruction in inflammatory myopathy (polymyositis/dermatomyositis). Report of three cases and review of the literature. Arthritis Rheum. 1985;28:630-6.
13. Vencovsky J, Rehak F, Pafko P, et al. Acute cricopharyngeal obstruction in dermatomyositis. J Rheumatol. 1988;15:1016-8.
14. Nagano H, Yoshifuku K, Kurono Y. Polymyositis with dysphagia treated with 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 )。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 )。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の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。

掻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、ダブソン(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。

ダブソン(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)の有用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, Sydnes 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くはば経験されるが、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

稀少・難治性疾患登録データベース ▲ 患者名: 田中一郎様 ID: 01234567 文字サイズ ㊤ ㊦ ㊧

**免疫分野 皮膚筋炎及び多発性筋炎 (新規) (案)**

基本情報 診断 発症と経過 臨床所見 検査所見 鑑別診断 治療その他 合併症

氏名 姓(漢字) 名(漢字) 姓(かな) 名(かな)

生所 郵便番号 都道府県コード 北海道 住所1 住所2 電話番号

生年月日時 生年月日 西暦 年 月 日 性別 男 女

発症時の状況 発症年月 西暦 年 月

受診状況 入院 入院と通院併々 通院 往診あり 入院通院なし 施設入所 その他  
通院回数 回/月 その他の内容

診断 皮膚筋炎 多発性筋炎 無筋症型皮膚筋炎

家族歴 近親者の発症者の有無 あり なし 不明  
発症者続柄(父) 母 子 兄 弟 妹 祖父(父方) 祖母(父方) 祖父(母方) 祖母(母方) いとこ その他  
発症者続柄(その他)

診断年月 診断時または最悪発症 西暦 年 月 日

全身症状 発熱 38度以上の発熱が2週間以上継続 あり なし 不明

皮膚症状 (a) ヘルパトロープ疹: 両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑 ありなし  
(b) コットロン丘疹: 手指関節背面の丘疹 ありなし  
(c) コットロン徴候: 手指関節背面および四肢関節背面の紅斑 ありなし

活動性の皮膚疹がある ありなし  
皮膚筋炎に特徴的な丘疹 ありなし  
浮腫性あるいは角化性の紅斑 ありなし  
筋紡錘炎(新生または増大する石灰沈着を含む) ありなし

筋骨格症状 骨破壊を伴わない関節炎または関節痛 あり なし 不明  
筋肉の自発痛又は圧痛 あり なし 不明  
上肢又は下肢近位筋の筋力低下 あり なし 不明

体幹・四肢近位筋群にMMT4以下の筋がある ありなし  
口頸部屈筋 口三角筋口上腕二頭筋口上腕三頭筋口脛脛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

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 赤血球  mm/hr  
CRP  mg/dl  
クレアチニンキナーゼ  IU/l  
アルドラーゼ  IU/l  
抗アミノシルRNA合成酵素抗体(抗Jo-1抗体を含む)陽性 ありなし/不明

筋電図 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) ありなし/不明

筋生検 筋炎の病理所見(筋繊維の変性および細胞傷害) あり なし 未実施

皮膚生検 皮膚生検の病理所見(皮膚筋炎に特徴的) 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 皮膚筋炎および多発性筋炎 感染による筋炎 薬剤誘発性ミオ(チー) 内分泌異常に伴うミオ(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

薬物療法 副腎皮質ステロイド あり なし 不明 プレドニゾン換算最大量  mg/日  
免疫抑制剤 あり なし 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 ありなし  
その他の薬剤 あり なし 不明 薬剤名  投与量  mg/日

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

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 臨床所見 検査所見 治療その他 合併症

氏名	姓(漢字) <input type="text"/> 名(漢字) <input type="text"/> 姓(かな) <input type="text"/> 名(かな) <input type="text"/>
住所	郵便番号 <input type="text"/> 都道府県コード <b>北海道</b> ▼ 住所1 <input type="text"/> 住所2 <input type="text"/> 電話番号 <input type="text"/>
生年月日時	生年月日 西暦 <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日 性別 <input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
発病時の状況	発病年月 西暦 <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月
受診状況	<input type="radio"/> 入院 <input type="radio"/> 入院と通院併存 <input type="radio"/> 通院 <input type="radio"/> 往診あり <input type="radio"/> 入院通院なし <input type="radio"/> 施設入所 <input type="radio"/> その他 通院回数 <input type="text"/> 回/月 その他の内容 <input type="text"/>

診断  皮膚筋炎  多発性筋炎  無筋症型皮膚筋炎

診断年月 最近1年以内の状況 西暦  年  月

皮膚症状	活動性の皮疹がある <span style="float:right">あり/なし</span> 皮膚筋炎に特徴的な丘疹 <span style="float:right">あり/なし</span> 浮腫性あるいは角化性の紅斑 <span style="float:right">あり/なし</span> 脂肪織炎(新生または増大する石灰沈着を含む) <span style="float:right">あり/なし</span>
筋骨格症状	体幹・四肢近位筋群にMMT4以下の筋がある <span style="float:right">あり/なし</span> □頸部屈筋 □三角筋 □上腕二頭筋 □上腕三頭筋 □膈腰筋 □大腿四頭筋 □大腿屈筋群 <span style="float:right">あり/なし</span> 体幹・四肢近位筋群の平均MMTが4+以下である <span style="float:right">あり/なし</span>
呼吸器症状	間質性肺炎 <span style="float:right">あり/なし/不明</span> <span style="float:right">治療の必要性</span> <span style="float:right">あり/なし</span>

血液検査	クレアチンキナーゼ高値 <span style="float:right">あり/なし/不明</span> <input type="text"/> アルドラーゼ高値 <span style="float:right">あり/なし/不明</span> <input type="text"/>
------	---

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 プレドニソロン換算最大量 <input type="text"/> 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) <input type="text"/> 最大投与量 <input type="text"/> mg/日 免疫グロブリン大量療法 <span style="float:right">あり/なし</span> その他の薬剤 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 薬剤名 <input type="text"/> 投与量 <input type="text"/> mg/日
------	--

合併症	悪性腫瘍 <span style="float:right">あり/なし/不明</span> <span style="float:right">ありの場合 発症年 西暦□年 腫瘍名(自由記載)「<input type="text"/>」</span> 心筋炎 <span style="float:right">あり/なし/不明</span> 血球貪食症候群 <span style="float:right">あり/なし/不明</span>
-----	--

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>、富板 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



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., Ravaud, P., Meiners, P., Brito-Zeron, P., Vitali, C., Mariette, X. Defining disease

activity rates 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 Ocrelizumab 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., Saijyo-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- $\alpha$  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 旧厚生省改訂診断基準

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4mm<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4mm<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1mm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10ml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ー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5mm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5mm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	0 以下の症状がない 1 微熱、間欠熱(37.5~38.5)、盗汗、あるいは5~10%の体重減少 2 高熱(>38.5)、盗汗、あるいは>10%の体重減少 (感染症由来の発熱や自発的な減量を除く)
リンパ節腫脹	0 以下の症状がない 1 リンパ節腫脹:領域不問 1cm または単径 2cm 2 リンパ節腫脹:領域不問 2cm または単径 3cm、あるいは脾腫(触診、画像のいずれか) 3 現在の悪性 B 細胞増殖性疾患
腺症状	0 腺腫脹なし 1 耳下腺腫脹(<3cm)、あるいは限局した顎下腺または涙腺の腫脹 2 耳下腺腫脹(>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)
関節症状	0 現在、活動性の関節症状なし 1 朝のこわばり(>30分)を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛 2 28 関節のうち 1~5 個の関節滑膜炎 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)
皮膚症状	0 現在、活動性の皮膚症状なし 1 多型紅斑 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 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)
肺病変	0 現在、活動性の肺病変なし 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 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%>DLCO 40%、あるいは 80%>FVC 60%) 3 高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

	<p>れかを満たす            安静時息切れあり(NYHA III, IV)            呼吸機能検査以上(DLCO &lt; 40%、あるいは FVC &lt; 60%)</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状や疾患に無関係の呼吸器障害(喫煙など)は活動性なしとする)</p>
腎病変	<p>0 現在、活動性腎病変なし(蛋白尿 &lt; 0.5g/dL、血尿なし、膿尿なし、かつアシドーシスなし)あるいは不可逆的な障害による安定した持続性蛋白尿</p> <p>1 以下に示すような腎不全のない軽度の活動性腎病変(GFR 60mL/分)            尿細管アシドーシス            糸球体病変で蛋白尿(0.5~1g/日)を伴い、かつ血尿がない</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性腎病変            腎不全(GFR &lt; 60mL/分)を伴う尿細管性アシドーシス            糸球体病変で蛋白尿(1~1.5g/日)を伴い、かつ血尿や腎不全がない            組織学的に膜性腎症以外の糸球体腎炎、あるいは間質の目立ったリンパ球浸潤を認める</p> <p>3 以下に示すような高活動性腎病変            糸球体病変で蛋白尿(&gt; 1.5g/日)を伴う、あるいは血尿、あるいは腎不全を認める            組織学的に増殖性糸球体腎炎あるいは、クリオグロブリン関連腎病変を認める</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の腎病変は活動性なしとする、腎生検が施行済みなら、組織学的所見を優先した活動性評価をすること)</p>
筋症状	<p>0 現在、活動性の筋症状なし</p> <p>1 筋電図や筋生検で異常がある軽い筋炎で、以下の2項目の両方を満たす            脱力はない            CKは基準値(N)の2倍以下(<math>N &lt; CK \leq 2N</math>)</p> <p>2 筋電図や筋生検で異常がある中等度活動性筋炎で、以下の2項目をいずれかを満たす            脱力(MMT 4)            CK上昇を伴う(<math>2N &lt; CK \leq 4N</math>)</p> <p>3 筋電図や筋生検で異常を認める高度活動性筋炎で、以下の2項目のいずれかを満たす            脱力(MMT 3)            CK上昇を伴う(<math>CK &gt; 4N</math>)</p> <p>(ステロイドによる筋脱力を除く)</p>
末梢神経障害	<p>0 現在、活動性の末梢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害            神経伝導速度検査(NCS)で証明された純粋感覚性軸索多発ニューロパチー、三叉神経痛</p>

	<p>2 以下に示すような中等度活動性末梢神経障害 NCS で証明された運動障害を伴わない軸索性感覚運動ニューロパチー、 クリオグロブリン性血管炎を伴う純粋感覚ニューロパチー、 軽度か中等度の運動失調のみを伴う神経節炎、 軽度の機能障害(運動障害がないか軽度の運動失調がある)を伴った CIDP、末梢神経由来の脳神経障害(三叉神経痛を除く)</p> <p>3 以下に示すような高度活動性末梢神経障害 最大運動障害 3/5 を伴う軸索性感覚運動ニューロパチー、 血管炎による末梢神経障害(多発単神経炎など)、神経節炎による重度の 運動失調、重度の機能障害(最大運動障害 3/5、あるいは重度の運動 失調)を伴った CIDP (不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の末梢神経 障害は活動性なしとする)</p>
<p>中枢神経障害</p>	<p>0 現在、活動性の中枢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような中等度の活動性中枢神経障害 中枢由来の脳神経障害、視神経炎、純粋感覚障害か知的障害の証明に限 られた症状を伴う多発硬化症様症候群</p> <p>3 以下に示すような高度活動性中枢神経障害 脳血管障害を伴う脳血管炎または一過性脳虚血発作、けいれん、横断性脊 髄炎、リンパ球性髄膜炎、運動障害を伴う多発性硬化症様症候群</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の中枢神経 障害は活動性なしとする)</p>
<p>血液障害</p>	<p>0 自己免疫性血球減少なし</p> <p>1 自己免疫性血球減少で以下の 3 項目のいずれかを満たす 好中球減少(1000 &lt; 好中球 &lt; 1500/mm<sup>3</sup>)を伴う 貧血(10 &lt; Hb &lt; 12g/dL)を伴う 血小板減少(10 万 &lt; 血小板 &lt; 15 万)を伴う あるいはリンパ球減少(500 &lt; リンパ球 &lt; 1000/mm<sup>3</sup>)を認める</p> <p>2 自己免疫性血球減少で以下の 3 項目のいずれかを満たす 好中球減少(500 &lt; 好中球 &lt; 1000/mm<sup>3</sup>)を伴う 貧血(8 &lt; Hb &lt; 10g/dL)を伴う 血小板減少(5 万 &lt; 血小板 &lt; 10 万)を伴う あるいはリンパ球減少(リンパ球 &lt; 500/mm<sup>3</sup>)を認める</p> <p>3 自己免疫性血球減少で以下の 3 項目のいずれかを満たす 好中球減少(好中球 &lt; 500)を伴う 貧血(Hb &lt; 8g/dL)を伴う 血小板減少(血小板 &lt; 5 万)を伴う (貧血、好中球減少、血小板減少については自己免疫性血球減少のみ考慮 すること、ビタミン欠乏、鉄欠乏、薬剤誘発性血球減少を除く)</p>



生物学的所見	<p>0 下記の生物学的所見なし</p> <p>1 以下の3項目のいずれかを認める</p> <p>クローン成分</p> <p>低補体(低 C4 または低 C3 または低い CH50)</p> <p>高 グロブリン血症、高 IgG 血症(1600 IgG 2000mg/dl)</p> <p>2 以下の3項目のいずれかを認める</p> <p>クリオグロブリンの存在</p> <p>高 グロブリン血症、高 IgG 血症(IgG 2000mg/dl)</p> <p>最近出現した低 グロブリン血症、低 IgG 血症(IgG &lt; 500mg/dL)</p>
--------	---

**付表3 臨床調査個人票（新規）**

シェーグレン症候群 臨床調査個人票（新規）

氏名	性別	生年月日
住所	出生都道府県	発症時在住都道府県
発症年月	初診年月日	保険種別
身体障害者手帳	介護保険	
生活状況		
家族歴	受診状況	
発症と経過		
1 診断の状況（診断時）（ 年 月）		
①生検病理組織検査	<input type="checkbox"/> 口唇腺組織 4mm <sup>2</sup> 当たり 1focus（導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤）以上 <input type="checkbox"/> 涙腺組織 4mm <sup>2</sup> 当たり 1focus（導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤）以上	
②口腔検査	<input type="checkbox"/> 唾液腺造影で Stage1（直径 1mm 未満の小点状陰影）以上の異常所見 <input type="checkbox"/> 唾液分泌量低下（ガム試験にて 10 分間で 10ml 以下またはサクソテストにて 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	<input type="checkbox"/> シルマー試験で 5 分間に 5mm 以下で、かつローズベンガル試験でスコア 3 以上 <input type="checkbox"/> シルマー試験で 5 分間に 5mm 以下で、かつ蛍光色素（フルオレセイン）試験で陽性	
④血清検査	<input type="checkbox"/> 抗 SS-A 抗体陽性 <input type="checkbox"/> 抗 SS-B 抗体陽性 <input type="checkbox"/> リウマトイド因子陽性かつ抗核抗体 320 倍以上	
2 病型	<input type="checkbox"/> 一次性（他の膠原病合併なし） <input type="checkbox"/> 二次性 （合併する膠原病： <input type="checkbox"/> 関節リウマチ、 <input type="checkbox"/> 全身性エリテマトーデス、 <input type="checkbox"/> 多発性筋炎、 <input type="checkbox"/> 皮膚筋炎、 <input type="checkbox"/> 混合性結合組織病、 <input type="checkbox"/> 強皮症、 <input type="checkbox"/> 血管炎、 <input type="checkbox"/> その他         ）	
3 合併症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり （ <input type="checkbox"/> 橋本病、 <input type="checkbox"/> 原発性胆汁性肝硬変、 <input type="checkbox"/> 悪性リンパ腫、 <input type="checkbox"/> その他         ）	

4 ESSDAI による疾患活動性評価（最近 6 ヶ月以内の状況）（ 年 月）			
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)	
医療上の問題点			
医療機関名			
医療機関所在地			
担当医師 氏名			
印			

<認定基準>

以下の 2 項目を満たすもの

- 1 シェーグレン症候群の診断基準(厚生省 1999 年)を満たす
- 2 ESSDAI で 5 点以上の疾患活動性を有する

**付表4 臨床調査個人票（更新）**

シェーグレン症候群 臨床調査個人票（更新）

氏名		性別	生年月日
住所		出生都道府県	発症時在住都道府県
発症年月		初診年月日	保険種別
身体障害者手帳		介護保険	
生活状況			
家族歴	受診状況		
治療と経過	最近1年の経過(□軽快、□不変、□徐々に悪化、□急速に悪化、□その他 )		
1 診断の状況（診断時）( 年 月)			
①生検病理組織検査	<input type="checkbox"/> 口唇腺組織 4mm <sup>2</sup> 当たり 1focus(導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤)以上 <input type="checkbox"/> 涙腺組織 4mm <sup>2</sup> 当たり 1focus(導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤)以上		
②口腔検査	<input type="checkbox"/> 唾液腺造影で Stage1(直径 1mm 未満の小点状陰影)以上の異常所見 <input type="checkbox"/> 唾液分泌量低下(ガム試験にて 10 分間で 10ml 以下またはサクソテストにて 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	<input type="checkbox"/> シルマー試験で 5 分間に 5mm 以下で、かつローズベンガル試験でスコア 3 以上 <input type="checkbox"/> シルマー試験で 5 分間に 5mm 以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性		
④血清検査	<input type="checkbox"/> 抗 SS-A 抗体陽性 <input type="checkbox"/> 抗 SS-B 抗体陽性 <input type="checkbox"/> リウマトイド因子陽性かつ抗核抗体 320 倍以上		
2 病型	<input type="checkbox"/> 一次性(他の膠原病合併なし) <input type="checkbox"/> 二次性 (合併する膠原病: □関節リウマチ、□全身性エリテマトーデス、□多発性筋炎、□皮膚筋炎、□混合性結合組織病、□強皮症、□血管炎、□その他 )		
3 合併症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (□橋本病、□原発性胆汁性肝硬変、□悪性リンパ腫、□その他 )		

4 ESSDAIによる疾患活動性評価

領域	重み (係数)	最近6ヵ月以内の状況 (年 月)		最重症時の状況 (年 月)	
		活動性	点数 (係数×活動性)	活動性 (係数×活動性)	点数 (係数×活動性)
健康状態	3	無 0□ 低 1□ 中 2□		無 0□ 低 1□ 中 2□	
リンパ節腫脹	4	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□		無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腺症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□		無 0□ 低 1□ 中 2□	
関節症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□		無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
皮膚症状	3	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□		無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
肺病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□		無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腎病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□		無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
筋症状	6	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□		無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
末梢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□		無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
中枢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 高 3□		無 0□ 低 1□ 高 3□	
血液障害	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□		無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
生物学的所見	1	無 0□ 低 1□ 中 2□		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)		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)	

医療上の問題点

医療機関名

医療機関所在地

担当医師 氏名

印

<認定基準>

以下の2項目を満たすもの

1 シェーグレン症候群の診断基準(厚生省1999年)を満たす(診断時に満たしていればよい)

2 ESSDAIで5点以上の疾患活動性を有する(最重症時に満たしていればよい)

付表5 38のCQ課題

項目別 番号	臨床課題	CQ 番号	作成した CQ
1-1-1	唾液腺病変と口腔乾燥	CQ1	診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
1-2-1	涙腺病変と眼乾燥	CQ2	診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か
1-3-1	腺外病変	CQ3	予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか
1-3-2	腺外病変	CQ4	特徴的な皮膚病変は何か
1-3-3	腺外病変	CQ5	特徴的な腎病変は何か
1-3-4	腺外病変	CQ6	特徴的な末梢神経障害は何か
1-3-5	腺外病変	CQ7	特徴的な中枢神経障害は何か
1-3-6	腺外病変	CQ8	特徴的な肺病変は何か
1-3-7	腺外病変	CQ9	特徴的な関節病変は何か
2-1-1	血液検査(自己抗体含む)	CQ10	診断に有用な自己抗体は何か
2-1-2	血液検査(自己抗体含む)	CQ11	診断に有用な血液検査所見は何か
2-2-1	画像検査 (唾液腺 US、MRI 含む)	CQ12	腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか
2-2-2	画像検査 (唾液腺 US、MRI 含む)	CQ13	唾液腺エコーは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか
2-2-3	画像検査 (唾液腺 US、MRI 含む)	CQ14	唾液腺 MRI は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか
2-2-4	画像検査 (唾液腺 US、MRI 含む)	CQ15	唾液腺シンチグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか
2-2-5	画像検査 (唾液腺 US、MRI 含む)	CQ16	唾液腺造影は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか
3-1	合併症 (悪性リンパ腫、他の膠原病)	CQ17	予後に影響する合併症は何か
3-2	合併症 (悪性リンパ腫、他の膠原病)	CQ18	合併する悪性リンパ腫の特徴は何か
3-3	合併症 (悪性リンパ腫、他の膠原病)	CQ19	悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か
4-1	小児の SS	CQ20	小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か
4-2	小児の SS	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
4-3	小児の SS	CQ22	小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か
4-4	小児の SS	CQ23	小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か
5-1-1	口腔感染症の治療	CQ24	口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
5-1-2	口腔乾燥症の治療	CQ25	再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か?
5-2-1	眼乾燥症の治療	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
5-2-2	眼乾燥症の治療	CQ27	涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か
5-3-1	全身治療 (ステロイド、免疫抑制薬)	CQ28	ステロイドは腺病変の改善に有用か
5-3-2	全身治療 (ステロイド、免疫抑制薬)	CQ29	ステロイドは腺外病変の改善に有用か
5-3-3	全身治療 (ステロイド、免疫抑制薬)	CQ30	免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か
5-3-4	全身治療 (ステロイド、免疫抑制薬)	CQ31	免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か

5-4-1	生物学的製剤	CQ32	生物学的製剤は腺病変の改善に有用か
5-4-2	生物学的製剤	CQ33	生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か
5-5-1	小児の治療	CQ34	ステロイドの全身投与は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か
5-5-2	小児の治療	CQ35	免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か
5-5-3	小児の治療	CQ36	生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か
5-5-4	小児の治療	CQ37	漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か
6-1	妊娠出産管理	CQ38	女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か

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

成人スティル病ガイドライン作成に関する研究

研究分担者	三村俊英 三森明夫 川口鎮司 藤本 学	埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 教授 国立国際医療研究センター膠原病科 診療科長 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 筑波大学医学医療系皮膚科学 教授
研究協力者	岩本雅弘 武井修治 大田明英 河野 肇 高崎芳成 西本憲弘 舟久保ゆう 近藤裕也	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 鹿児島大学医学部保健学科 教授 佐賀大学医学部成人・老年看護学講座 教授 帝京大学医学部内科学講座 准教授 順天堂大学膠原病内科 教授 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 丸の内病院膠原病内科 科長 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

研究要旨

成人スティル病は、稀少難病で診断法や治療法が確立してないだけでなく、患者及び家族への情報提供、医療スタッフ間での情報共有等がなされていない。昨今の医療事情を考慮すると、確立したガイドラインの作成がぜひとも必要である。当研究事業において、Mindsの手法に準じて成人スティル病診療ガイドラインの作成をおこなうこととした。成人領域リウマチ専門医、小児科領域リウマチ専門医、皮膚科専門医の中からこの疾患に造詣の深い医師に加えて、日本リウマチ学会代表および統計専門家からなる、「成人スティル病診療ガイドライン作成委員会」を招集し、診療ガイドライン作成を行っている。

A. 研究目的

成人スティル病は、稀少難病で診断法や治療法が確立してないだけでなく、患者及び家族への情報提供、医療スタッフ間での情報共有等がなされていない。昨今の医療事情を考慮すると、確立したガイドラインの作成がぜひとも必要である。本分担研究では、成人スティル病診療ガイドライン作成を行うことを目的とする。

B. 研究方法

2011年成人スティル病全国疫学調査によって疫学的な情報を得た。診療ガイドライン作成のために、成人領域リウマチ専門医、小児科領域リウマチ専門医、皮膚科専門医の中からこの疾患に造詣の深い医師に加えて、日本リウマチ学会代表および統計専門家からなる、「成人スティル病診療ガイドライン作成委員会」を招集し、Mindsによる診療ガイドライン作成に準じて、成人スティル病診療ガイドラインの作成を行う。実際には、クリニカルクエッション(CQ)を作成し、それに対応するエビデンスを収集

し、システマティックレビュー(SR)担当者はSRを作成する。それを、委員全員で評価討議し、最終的なSRにまとめる。それを基に推奨を作成、編集して、日本リウマチ学会での確認後に最終的な診療ガイドラインとする。

(倫理面への配慮)  
個人情報扱わない。ガイドライン上患者及びその家族等の心情に配慮する。

C. 研究結果

現在診療ガイドラインを作成中で、CQ作成が終了し、SR作成中である。具体的には、173項目の質問を64項目のCQにまとめた。担当者が、現在このCQに対するエビデンスを収集している。

D. 考察

多くの稀少疾患に共通することであるが、エビデンスレベルの高い良質な論文が存在せず、また企業主導の臨床試験も行われていないことが改めて明らか



になった。数多くの CQ に答える臨床上価値のある、成人スティル病診療ガイドライン作成は容易ではないと想像される。引き続き、診療ガイドライン作成に向けて、全委員一丸となり尽力して行く。

## **E. 結論**

Minds の診療ガイドライン作成法に準じて、成人発症スティル病診療ガイドライン作成を行っている。

## **F. 健康危険情報**

該当せず

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

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. [Epub ahead of print].

### **2. 学会発表**

舟久保ゆう，三由文彦，坪井洋人，山本一彦，住田孝之，三村俊英：成人スティル病の全国疫学調査．第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会．Mod Rheumatol. 2014, vol24

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

**(予定を含む)**

### **7. 特許取得**

なし

### **8. 実用新案登録**

なし

### **9. その他**

なし

付表 1

< 診断基準 >

Yamaguchi らの分類基準 (1992 年)

大項目

- 1) 39 以上の発熱が 1 週間以上続く
- 2) 関節症状が 2 週間以上続く
- 3) 定型的な皮膚発疹
- 4) 80%以上の好中球増加を伴う白血球増多 (10000/mm<sup>3</sup> 以上)

小項目

- 1) 咽頭痛
- 2) リンパ節腫脹あるいは脾腫
- 3) 肝機能障害
- 4) ウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性

除外項目

- . 感染症 (特に敗血症、伝染性単核球症)
- . 悪性腫瘍 (特に悪性リンパ腫)
- . 膠原病 (特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ)

2 項目以上の大項目を含む総項目数 5 項目以上で成人スティル病と分類される。  
ただし、除外項目は除く。

付表 2 AOSD 重症度 (案)

**AOSD 重症度スコア**

漿膜炎	無 0	有 1
播種性血管内凝固 DIC	無 0	有 2
血球貪食症候群	無 0	有 2
好中球比率増加 (85%以上)	無 0	有 1
フェリチン高値 (3,000 ng/ml 以上)	無 0	有 1
リンパ節腫脹	無 0	有 1
ステロイド治療抵抗性 (プレドニゾン換算で 0.4mg/kg 以上のステロイドに治療抵抗性)	無 0	有 1
スコア合計点	0~9 点 AOSD 重症度基準 重症： 3 点以上 中等症： 2 点以上 軽症： 1 点以下	

付表3

成人ステイル病 臨床調査個人票（案） （1.新規）

ふりがな				性別	1.男 2.女	生 年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日生 (満 歳)
氏 名								
住 所	郵便番号 電話 ( )			出 生 都道府県		発病時在住 都 道 府 県		
発病年月	1.昭和 2.平成	年 月 (満 歳)		初診年月日	1.昭和 2.平成	年 月 日	保険種別	1.協 2.組 3.船 4.共 5.国 6.後
家 族 歴	1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合 (続柄 )			受 診 状 況 (最近6か月)	1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院 ( /月 ) 4.住診 5.入通院なし 6.その他 ( )			
発症と経過 (具体的に記述)								
	所 見			最近6か月以内の状況 平成 年 月 日			診断時または最重症時 平成 年 月 日	
大	発熱の持続 (39 以上かつ1週間以上)			1.ある 2.ない			1.ある 2.ない	
	関節痛の持続 (2週間以上)			1.ある 2.ない			1.ある 2.ない	
基	定型的皮疹			1.ある 2.ない			1.ある 2.ない	
	白血球増多 (10,000/μl 以上かつ好中球 80%以上)			1.ある 2.ない			1.ある 2.ない	
小	咽頭痛			1.ある 2.ない			1.ある 2.ない	
	リンパ節腫脹 または 脾腫			1.ある 2.ない			1.ある 2.ない	
基	肝機能障害			1.ある 2.ない			1.ある 2.ない	
	リウマトイド因子			1.陽性 2.陰性 データ (基準値 )			1.陽性 2.陰性 データ (基準値 )	
準	抗核抗体			1.陽性 2.陰性 データ (基準値 )			1.陽性 2.陰性 データ (基準値 )	
	血清フェリチン高値			1.ある 2.ない データ (基準値 )			1.ある 2.ない データ (基準値 )	
参	炎症反応			1.ある 2.ない			1.ある 2.ない	
				赤沈値 ( /h) 血清 CRP ( mg/dl )			赤沈値 ( /h) 血清 CRP ( mg/dl )	

鑑別診断	感染症	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
	悪性腫瘍	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
	リウマチ性疾患	1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
重症度	臨床所見 漿膜炎 リンパ節腫脹 播種性血管内凝固 (DIC) 血球貪食症候群 ステロイド治療抵抗性 (プレドニン換算で 0.4mg/kg 以上のステロイドに治療抵抗性の場合)	あり (1点) あり (1点) あり (2点) あり (2点) あり (1点)	なし (0点) なし (0点) なし (0点) なし (0点) なし (0点)
	検査所見 好中球比率増加 (85 %以上) フェリチン高値 (3000 ng/ml 以上)	あり (      % )(1点) あり (      ng/ml )(1点)	なし (0点) なし (0点)
	合計点数 (0~9点) 3点以上 重症 2点 中等症 1点以下 軽症	点	
医療上の問題点			
医療機関名			
医療機関所在地			
担当医師 氏名		Ⓜ	記載年月日：平成      年      月      日

付表 4

**成人ステイル病 臨床調査個人票（案） （2.更新）**

ふりがな						性別	1.男 2.女	生 年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日生 (満 歳)		
氏 名						性別	1.男 2.女	生 年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日生 (満 歳)		
住 所	郵便番号 電話 ( )					出 生 都道府県		発病時在住 都 道 府 県				
発病年月	1.昭和 2.平成	年 月 (満 歳)		初診年月日	1.昭和 2.平成	年 月 日		保険種別	1.協 2.組 3.船 4.共 5.国 6.後			
受 診 状 況 (最近1年)	1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院( /月)4.往診 5.入院なし 6.その他( )											
疾患分類	単周期全身型			多周期全身型			単周期全身型 + 慢性関節炎			多周期全身型 + 慢性関節炎		
発症と経過 (具体的に記述)												
重 症 度	臨床所見		最近1年以内の状況				診断時または最重症時					
			平成 年 月 日				平成 年 月 日					
	漿膜炎		あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)		
	リンパ節腫脹		あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)		
	播種性血管内凝固(DIC)		あり(2点)	なし(0点)	あり(2点)	なし(0点)	あり(2点)	なし(0点)	あり(2点)	なし(0点)		
	血球貪食症候群		あり(2点)	なし(0点)	あり(2点)	なし(0点)	あり(2点)	なし(0点)	あり(2点)	なし(0点)		
	ステロイド治療抵抗性 (プレドニン換算で 0.4mg/kg 以上のステロイド に治療抵抗性の場合)		あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)		
	検査所見		-----				-----					
	好中球比率増加 (85%以上)		あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)		
	フェリチン高値 (3000 ng/ml 以上)		あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)	あり(1点)	なし(0点)		
	合計点数(9点満点)		点				点					
	3点以上	重症										
	2点	中等症										
	1点以下	軽症										
医療上の問題点												
医療機関名												
医療機関所在地												
担当医師 氏名												
記載年月日：平成 年 月 日												

## 付表 5

### ASD ガイドライン CQ(案)

#### 1-(1) 臨床症状

CQ1: ASD に特徴的な熱型はあるか

CQ2: ASD に特徴的な皮膚所見はあるか

CQ3: ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか

CQ4: 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

#### 1-(2) 検査所見

CQ5: ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか

CQ6: ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか

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

CQ8: 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

#### 1-(3) 合併症

CQ9: ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか

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

CQ11: ASD に合併する薬剤アレルギーの臨床的特徴はなにか

CQ12: 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な合併症はあるか

#### 2-(1) 治療(非生物学的製剤)

CQ13: 非ステロイド性抗炎症薬は ASD に対して有用か

CQ14: ステロイド全身投与は ASD に対して有用か

CQ15: ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か

CQ16: メトトレキサートは ASD に対して有用か

CQ17: シクロスポリンは ASD に対して有用か

CQ18: 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

#### 2-(2) 治療(生物学的製剤)

CQ19: TNF 阻害薬は ASD に対して有用か

CQ20: IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か

CQ21: IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か

CQ22: 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

#### 2-(3) 小児例(全身性若年性特発性関節炎)の治療

CQ23: ステロイドは小児全身型若年性特発性関節炎に対して有用か

CQ24: 小児全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか

CQ25: 小児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