

201510064A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

自己免疫疾患に関する調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

自己免疫疾患に関する調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成 28 (2016) 年 3 月

目次

I	構成員名簿	1
II	平成 27 年度総括研究報告	3
	自己免疫疾患に関する調査研究	
	研究代表者 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 住田 孝之	
III	分担研究報告	7
	1. 全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン作成に関する研究	7
	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギー・リウマチ学 山本 一彦	
	2. 多発性筋炎/皮膚筋炎の国際分類基準の妥当性に関する疫学調査	18
	東京医科歯科大学大学院 膠原病・リウマチ内科 上阪 等	
	3. シェーグレン症候群に関する調査研究	40
	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 住田 孝之	
	4. 成人スチル病ガイドライン作成に関する研究	72
	埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 三村 俊英	
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	87
V	研究成果刊行物・別刷	91

I 平成 27 年度構成員名簿

自己免疫疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教授
研究分担者	山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学	教授
	上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学	准教授
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座	教授
	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野	教授
	三森 明夫	国立国際医療研究センター膠原病科	科長
	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター統計遺伝学分野	教授
	天野 浩文	順天堂大学膠原病・リウマチ内科	准教授
	石井 智徳	東北大学大学院医学系研究科血液免疫学分野	准教授
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	教授
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学教室	准教授
	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科	教授
	砂田 芳秀	川崎医科大学医学部神経内科	教授
	川口 鎮司	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	臨床教授
	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学分野	准教授
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室	准教授
	神人 正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野	准教授
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座	教授
	佐野 統	兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科	主任教授
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授
斎藤 一郎	鶴見大学歯学部口腔病理学講座	教授	
中村 誠司	九州大学大学院歯学研究科口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野	教授	
高村 悦子	東京女子医科大学眼科	臨床教授	
田中 真生	京都大学医学部附属病院リウマチセンター	特定准教授	
坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師	
三村 俊英	埼玉医科大学リウマチ膠原病科	教授	
研究協力者	高崎 芳成	順天堂大学膠原病・リウマチ内科	教授
	奥 健志	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野	助教
	近藤 裕也	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
	湯澤 由紀夫	藤田保健衛生大学医学部腎内科学	教授
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科	教授
	川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学	病院教授
	桑名 正隆	日本医科大学アレルギー膠原病内科	教授
	田村 直人	順天堂大学膠原病・リウマチ内科	先任准教授
	新納 宏昭	九州大学病院臨床教育研修センター	准教授
	村島 温子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター	主任副センター長
	森 雅亮	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	寄附講座教授
	保田 晋助	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野	講師
	横川 直人	東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科	医長
	和田 隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学	教授
	佐藤 伸一	東京大学医学部皮膚科学教室	教授
	長谷川 稔	福井大学医学部皮膚科学	教授
	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科	教授
	森 臨太郎	国立成育医療研究センター政策科学研究部	部長
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部長
	吉原 俊雄	東京女子医科大学耳鼻咽喉科	教授
川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	講師	
富板 美奈子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科	部長	
岩本 雅弘	自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門学	教授	
大田 明英	佐賀大学医学部成人・老年看護学講座	教授	
河野 肇	帝京大学医学部内科学講座	准教授	
西本 憲弘	東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門	兼任教授	
舟久保 ゆう	埼玉医科大学リウマチ膠原病科	准教授	
岡本 奈美	大阪医科大学小児科	助教	
事務局	飯田 美智子	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-7388 FAX 029-853-7388 e-mail riumachi@md.tsukuba.ac.jp	
		〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-3017 FAX 029-853-6309 e-mail asano.sanae.fu@un.tsukuba.ac.jp	
経理事務担当者	浅野 早苗	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-3017 FAX 029-853-6309 e-mail asano.sanae.fu@un.tsukuba.ac.jp	

II 総括研究報告

平成27年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

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

研究要旨

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

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

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

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

研究分担者

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

神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部 准教授	佐藤伸一	東京大学医学部皮膚科学教室 教授
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授	長谷川稔	福井大学医学部皮膚科学 教授
佐野 統	兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科 主任教授	杉浦真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室 教授	森臨太郎	国立成育医療研究センター 政策科学研究部 部長
斎藤一郎	鶴見大学歯学部口腔病理学講座 教授	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科 部長
中村誠司	九州大学大学院歯学研究院 教授	吉原俊雄	東京女子医科大学耳鼻咽喉科 教授
高村悦子	東京女子医科大学 眼科 臨床教授	川野充弘	金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師
田中真生	京都大学医学部附属病院リウマチセンター 特定准教授	富板美奈子	千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科 部長
坪井洋人	筑波大学医学医療系 講師	岩本雅弘	自治医科大学内科学講座 アレルギー膠原病学部門学 教授
三村俊英	埼玉医科大学リウマチ膠原病科 教授	大田明英	佐賀大学医学部成人・老年看護学講座 教授
研究協力者		河野 肇	帝京大学医学部内科学講座 准教授
高崎芳成	順天堂大学膠原病内科 教授	西本憲弘	東京医科大学医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授
奥 健志	北海道大学大学院医学研究科 助教	舟久保ゆう	埼玉医科大学リウマチ膠原病科 准教授
近藤裕也	筑波大学医学医療系内科 講師	岡本奈美	大阪医科大学小児科 助教
湯澤由紀夫	藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授	A. 研究目的	
武井修治	鹿児島大学医学部保健学科 教授		自己免疫疾患診療の標準化、医療の質の向上・患者のQOLの改善を目指すために、1)実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、2)重症度分類の確立、3)臨床調査個人票案の提唱、4)臨床現場で活用できる診療ガイドラインの作成を目的とする。自己免疫疾患の医療の向上、患者のQOLの改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。
川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学 病院教授		本研究の特色は、発症機序、臨床病態の異なる4つの自己免疫疾患を対象としているため、それぞれの分科会から構成されている点である。1)SLE、2)PM/DM、3)SS、4)AOSDを対象疾患とし、各分野の専門家から研究体制を構築し、効率のよい建設的な研究班を組織、運営した。
桑名正隆	日本医科大学アレルギー膠原病内科 教授		具体的には、(1)SLE分科会は山本研究分担者をリーダーとして日本リウマチ学会専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～4)などを施行する。(2)PM/DM分科会では上阪研究分担者を軸に日本リウマチ学会専門医、神経内科や皮膚科の専
田村直人	順天堂大学膠原病・リウマチ内科 前任准教授		
新納宏昭	九州大学病院臨床教育研修センター 准教授		
村島温子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 主任副センター長		
森 雅亮	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 寄附講座教授		
保田晋助	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 講師		
横川直人	東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長		
和田隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 血液情報統御学 教授		

門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～4)などを目指す。(3)SS分科会では住田が中心に日本リウマチ学会専門医、眼科医や歯科口腔外科専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～4)などを推進する。(4)AOSD分科会においては、住田、三村研究分担者が中心となり本班の日本リウマチ学会専門医が参加した。

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

B. 研究方法

1)SLE分科会：山本チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1)国際診断基準の検定：SLEに関するACR基準およびNIH基準に関して検定した(渥美、全員)。SLEに関するACR基準を満たすSLE症例300例以上と非SLE症例300例以上に関して、28名の膠原病専門医により検定した。

(2)重症度分類の作成：H27年度にSLEDAIスコアを対象として作成した本症の重症度分類を検証した。

(3)臨床調査個人票の作成：H27年度に作成した新しい臨床調査個人票案(新規)および(更新)を検証した。

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

2)PM/DM分科会：上阪チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1)国際分類基準の検定：新しい診断基準の提唱をするために、PM/DM群410例、comparator群412例の診断を行い、IMACS分類基準の外的妥当性を検討した。(太田、全員)

(2)重症度分類の提唱：H27年度に作成した新規に重症度分類を検証した。

(3)臨床調査個人票の提唱：H27年度に作成した改訂臨床調査個人票を検証した。

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

3)SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

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

(2)重症度分類の提唱：H27年度に作成したEULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI)を基本とした重症度分類を検証した。

(3)臨床調査個人票の提唱：H27年度に作成した臨床調査個人票案(新規)および(更新)を検証した。

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

4)AOSD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

(1)診断基準の検定：国際診断基準と日本の基準を検定した。(三村、全員)

(2)重症度分類の提唱：H27年度に作成した重症度分類を検証した。

(3)臨床調査個人票の提唱：H27年度に作成した臨床調査個人票案(新規)および(更新)を検証した。

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

C. 研究結果

1)SLE分科会：山本チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1)国際診断基準の検定：結果の統計解析では、SLICC分類基準はACR分類基準に比べて、特異度は同等であったが、感度が有意に高かった。症例シ

ナリオを用い専門医が診断した検討結果でも、SLICC分類基準がACR分類基準よりわずかに感度が高いという結果となった。現在、論文作成中である。（渥美、全員）

(2)重症度分類の作成：日本における重症度分類を作成し、検証中。

(3)臨床調査個人票の作成：新しい臨床調査個人票案（新規）および（更新）を作成し、検証中。

(4)診療ガイドライン作成：5個のCQを抽出し、SRを進めている。

2)PM/DM分科会：上阪チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1)国際分類基準の検定：筋生検なし症例では、感度88.1%、特異度95.1%、筋生検あり症例では、感度90.4%、特異度56.9%であった。IMCCPが示したデータでは、筋生検なし症例では、感度87%、特異度82%、筋生検あり症例では、感度93%、特異度88%であり、これらと比較して、筋生検あり症例の特異度が低く、その他はほぼ同等であった。これまでの厚生省診断基準の感度72.0%、特異度87.1%やBohan and Peter基準の感度76.8%、特異度87.6%と比べて、筋生検ありの特異度を除けば良好であった。（太田、全員）

(2)重症度分類の作成：新規に作成した重症度分類を検証中。

(3)臨床調査個人票の作成：amyopathic DM (ADM)の診断を可能とした改訂臨床調査個人票に関して検証中。

(4)診療ガイドラインの作成：治療ガイドラインを作成し、公表、出版した。（全員）

3)SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

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

(2)重症度分類の作成：ESSDAIを重症度分類として作成し、検証中。

(3)臨床調査個人票の提唱：臨床調査個人票案（新規）および（更新）を作成し、検証中。

(4)診療ガイドラインの作成：38個のCQを抽出し、SRを進めている。（住田、坪井、全員）

4)AOSD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

(1)診断基準の検定：国際診断基準と日本の基準

を検定し、改訂の必要性を議論した。（三村、全員）

(2)重症度分類の作成：新しく作成した重症度分類を検証中。

(3)臨床調査個人票の提唱：作成した臨床調査個人票案（新規）および（更新）に関して検証中。

(4)診療ガイドラインの作成：25個のCQを抽出し、SRを進めている。（全員）

D. 考察 E. 結論

1)SLE分科会：ACR基準とNIH基準に関して、日本人SLE患者を対象として解析し、公表準備中。重症度分類、臨床調査個人票に関しては検証中。H28年度をゴールとして診療ガイドラインの作成をスタートした。

2)PM/DM分科会：IMCCPの国際分類基準の検定結果に基づき、日本での採用に関してさらに検討する。ADMの診断が可能な診断基準に改訂した。重症度分類、臨床調査個人票に関しては検証中。Mindsに沿った治療ガイドラインを作成し公表、出版した。

3)SS分科会：旧厚労省改訂基準を日本の診断基準とした。重症度分類および臨床調査個人票に関して検証中。H28年度をゴールとして診療ガイドラインを作成中。

4)AOSD分科会：診断基準の改訂に関する議論を進めた。作成した重症度分類および臨床調査個人票を検証中。H28年度をゴールとして診療ガイドラインを作成中。

F. 健康危険情報
特記すべき事項なし

G. 研究発表
分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
分担研究報告書参照

III 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン作成に関する研究

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

研究協力者 高崎 芳成 順天堂大学膠原病内科 教授
奥 健志 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 助教
近藤 裕也 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
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授
武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授
川人 豊 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 病院教授
桑名 正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科 教授
田村 直人 順天堂大学膠原病・リウマチ内科 前任准教授
新納 宏昭 九州大学病院臨床教育研修センター 准教授
村島 温子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 主任副センター長
森 雅亮 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 寄付講座 教授
保田 晋助 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 講師
横川 直人 東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科 医長
和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 教授
佐藤 伸一 東京大学医学部皮膚科学教室 教授
長谷川 稔 福井大学医学部皮膚科学 教授
杉浦 真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
森 臨太郎 国立成育医療研究センター政策科学研究部 部長

研究要旨

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の総合的な診療ガイドラインを作成することを目的とする。本年度は、我が国の適切なSLEの診断基準(認定基準)を確立するため、症例シナリオを用いてふたつの国際的なSLE分類基準を比較した。その結果、現在用いているSLEの診断基準(ACR分類基準)に比べて、SLICC分類基準を本邦診断基準として導入した場合、特異度は同等(SLICC分類基準 vs ACR分類基準 0.80 vs 0.85)なのに対して、感度は優れていた(同 0.99 vs 0.88, $p < 0.01$)。正分類率は同等だった(0.89 vs 0.86)。したがって、現在用いているACR分類基準でなく、SLICC分類基準を本邦診断基準として導入した場合、より偽陰性が少なくなり、スクリーニングに適する可能性がある。

また、診療ガイドライン作成の手順として、ガイドライン骨子に関して、日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会、日本腎臓学会と共同で作業チームを構成して十分な議論をおこなった。ガイドライン各チャプターの作成グループの編成、Clinical Questionの作成、システムティックレビューの準備を行った。

A. 研究目的

本研究は全身性エリテマトーデ. (SLE)の本邦における初めての診療ガイドラインを作成することを目的とする。SLEは代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様性に富む。その為、専門家の間でも治療方針の決定に難渋することが多い。更に近年、新たな治療薬が開発されたり、本邦における健康保健下での使用が可能になった。これらが為に希少性疾患であるが、本疾患の診療を整理し、専門医を対象とした指針を出す事は非常に重要である。また、最近10年近くは、欧米他諸外国からも包括的診療ガイドライン作成されておらず、現時点で本邦より作成、発表することはインパクトが高いと考えられる。

B. 研究方法

本事業班参加各施設を中心に、診療ガイドライン作成グループを作成し、診療ガイドライン作成の標準的手法となっている Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムを用いてシステマティックレビュー (SR) に基づいたガイドラインを作成する。

平成27年度はガイドライン作成の前提として、SLEの診断基準の検証を行った。現在診断に流用されているアメリカリウマチ学会 (ACR) 分類基準 (表1) と2012年にSLE臨床研究専門家集団 (SLICC) が提出した新分類基準 (表2) を本邦の症例シナリオ495例を用いて27名のエキスパートの診断を基準に感度、特異度を検討した。即ち、それぞれの施設を実際に受診した患者 (SLE及び非SLE膠原病患者) の病歴、検査結果、身体所見を同一のフォーマットにまとめ、それらを事務局に集積して、全495例のシナリオ集を各施設に分配した。シナリオの例を図1に示す。ガイドライン作成の具体的方法としては、作成グループの編成と Clinical Questions (CQ) の設定を行う。ガイドライン作成グループでは膠原病専門医及び一般内科を含む他科医師、患者、看護師などの医師以外の医療関係者、医療統計学専門家、医療経済学専門家の参加を予定している。平成28年度には、CQ作成班と別に設定された実行班によってSRを行い、デルファイ法などのグループプロセスを経てレビューを作成する。

C. 研究結果

SLICC分類基準はACR分類基準に比べて特異度は同等 (SLICC基準 vs ACR基準 0.80[95%信頼区間 0.75-0.85] vs 0.85[0.80-0.89]) だったが、感度が有意に高かった (0.99[0.96-1.00] vs 0.88[0.83-0.92], $p < 0.001$)。

症例シナリオを用い、専門医診断とACR/SLICC各基準の分類能を検討した結果、SLICC分類基準はわずかにACR分類基準より分類能は同等で、感度は高かった。この結果については他国・地域における検証結果をまとめて論文報告する。現在論文作成中である。

ガイドライン作成委員会は既に、各科専門医及び医療統計専門家を加えて編成しており、更に患者、医師以外の医療関係者などを加えてガイドライン作成グループを編成する。また、CQについては既に各CQ作成グループから提出いただき、現在修正中である。

D. 考察

SLICC基準の検証については報告によってその評価が異なり、それらを解析する。また、症例シナリオの専門医の診断において診断が分かれる病態像がいくつあることが判明しそれらを解析し、今後のSLE分類・診断基準の改訂・作成に提言する形で論文報告する。

ガイドラインは、国際的にも発表することを目的とし、広報の方法 (例えばCochrane Reviewの改訂を請け負うなど) についても検討していく。

E. 結論

本邦での検証ではSLEの診断 (分類) においてSLICC新分類基準は旧来のACR分類基準に並ぶ診断 (分類) 能を認めた。本邦ではじめて作成する包括的なSLE診療ガイドラインは、今後CQを決定しSRを進めていく。

F. 健康危険情報 特記事項なし

表1 ACR 分類基準(1997年改訂)

臨床項目	免疫異常
1 頬部紅斑	a) 抗DNA抗体 or
2 円板状皮疹	b) 抗Sm抗体 or
3 光線過敏症	c) 抗リン脂質抗体陽性
4 口腔内潰瘍	1. IgG/IgM 抗カルジオリピン抗体
5 関節炎	2. ループスアンチコアグラント陽性
6 漿膜炎	3. 生物学的偽陽性が6ヶ月以上持続
7 腎障害	
8 神経障害	
9 血算異常	
10 免疫異常(右参照)	
11 抗核抗体	4項目以上陽性でSLEと分類する(出現時期は一致しなくてよい)

表2 SLICC 分類基準(2012)

臨床項目	免疫項目
1 急性皮膚ループス	1 抗核抗体陽性
2 慢性皮膚ループス	2 抗ds-DNA抗体
3 口腔もしくは鼻腔内潰瘍	3 抗Sm抗体
4 脱毛	4 抗リン脂質抗体 ループスアンチコアグラント、 血漿リアギン迅速テスト偽陽性、 抗カルジオリピン抗体(IgA, IgG or IgM)、抗b ₂ GPI抗体(IgA, IgG or IgM)
5 関節炎	5 低補体血症(C3, C4 or CH 50)
6 漿膜炎	6 直接クームステスト陽性 (溶血性貧血なし)
7 腎障害	
8 神経障害	
9 溶血性貧血	
10 白血球減少症/リンパ球減少症	
11 血小板減少症	

臨床・免疫項目それぞれから1項目以上、合計4項目陽性でSLEと分類する(出現時期は一致しなくてよい)
 腎生検でSLEに合致した腎症があり、抗核抗体か抗ds-DNA抗体陽性の場合はSLEと分類する

図1 SLE 分類基準検証試験で用いた患者票

患者	〇〇歳 女性
病歴	発熱、顔面腫脹紅斑、発熱、口腔潰瘍、関節痛、リンパ節腫大、レイノーあり、精査目的に紹介受診。
身体所見	38°C。頸部リンパ節腫大、口腔潰瘍、左膝関節炎、レイノーあり。胸部聴診異常なし、筋痛・筋力低下なし、皮膚硬化なし、皮疹なし。
検査所見	白血球数 3200(リンパ球 1100)、Hb 8.5、Plt 39.1、CRP 0.0、TP 8.9、Alb 4.3、TB 0.37、AST 23、ALT12、LDH 205、BUN 7、Cr 0.52、ANA 320X(S)、DNA(RIA) 1.8、aSm -, aRNP 32、aSSA -, aSSB -, CLβ 2GPI 1.3、C3 89、C4 28、CH50 53.3、尿所見異常なし、胸部 CT/Spiro で異常なし、MDLで食道蠕動低下・拡張なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A and Kochi Y. Genetics of rheumatoid arthritis in Asia—present and future. Nat. Rev. Rheumatol. 2015 Jun. Rheumatol. 2015;11:375-379

Okamura T, Sumitomo S, Morita K, Iwasaki Y, Inoue M, Nakachi S, Komai T, Shoda H, Miyazaki J, Fujio K, Yamamoto K. TGF-β3-expressing D4+CD25-LAG3+ regulatory T cells control humoral immune responses. Nat Commun. 2015;6:6329.

Okada Y, Towfique Raj, and Yamamoto K. Ethnically shared and heterogeneous impacts of molecular pathways suggested by the genome-wide meta-analysis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2015 Aug 28. pii: kev314. [Epub ahead of print]

Sun C, Molineros JE, Looger LL, Zhou XJ, Kim K, Okada Y, Ma J, Qi YY, Kim-Howard X, Motghare P, Bhattarai K, Adler A, Bang SY, Lee HS, Kim TH, Kang YM, Suh CH, Chung WT, Park YB, Choe JY, Shim SC, Kochi Y, Suzuki A, Kubo M, Sumida T, Yamamoto K, Lee SS, Kim YJ, Han BG, Dozmorov M, Kaufman KM, Wren JD, Harley JB, Shen N, Chua KH, Zhang H, Bae SC, Nath SK. High-density genotyping of immune-related loci and follow-up genetic association identify ten novel SLE susceptibility genes in individuals with Asian ancestry. Nat Genet. 2016 Jan 25. [Epub ahead of print]

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 無
2. 実用新案登録 無
3. その他

SLEガイドライン主要clinical question(CQ)

CQ	※Population	Intervention	Comparator	Outcome
1	P1 LN III or/and IVと診断された患者 P2 LN Vと診断された患者	各種治療(MMF, rituximab, combination, calcineurin i他)を用いると	従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か	1次アウトカム 腎不全進展率(①' 透析導入率) 2次アウトカム ①効果(完全寛解、部分寛解)②感染症合併率④不妊症合併率
2	P1 LN III or/and IVと診断された患者 P2 LN Vと診断された患者	各種治療(MMF, rituximab, combination, calcineurin i)を用いると	従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か	1次アウトカム 全死亡率 2次アウトカム ①年再燃率②腎不全進展率③感染症合併率④不妊症合併率
3	NPSLE患者と診断された患者	各種治療(rituximab, IVCY, HCQ(併用療法として))を用いると	従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か	1次アウトカム 全死亡率 2次アウトカム ①高次脳機能の改善(回復)②効果(完全寛解、部分寛解)③感染症合併率④不妊症合併率⑤寛解維持率
4	ループス皮疹と診断された患者	各種治療を用いると(HCQ内服、FK506外用、ステロイド内服、ステロイド外用)	従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か	1次アウトカム 効果(完全寛解、部分寛解) 2次アウトカム ①感染症合併率 ②不妊症合併率
5	SLEの血液・血管病変を診断された患者	各種治療(ステロイド高量, IVCY, MMF, rituximab)を用いると	従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か	1次アウトカム 全死亡率 2次アウトカム ①効果(完全寛解、部分寛解) ②感染症合併率 ③不妊症合併率

※ subpopulation として全てのCQに小児・妊産婦例を設定する

CQ1-1

スコープでとりあげた重要臨床課題				
ループス腎炎III or/and IVと診断された患者への適切な寛解導入療法は何か				
CQの構成要素				
P(patients, problem, population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	ループス腎炎III, IVと診断された患者			
地理的要因	医療体制の確立した地域			
その他				
I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト				
①MMF/従来治療※(IVCY+ステロイド)				
②rituximab/従来治療				
③calcineurin阻害剤/従来治療				
④combination therapy/従来治療				
O(outcome)のリスト				
	outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	6ヶ月以内の寛解導入	益		
O2	治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全)	害		
O3	腎不全進展率(ESRD: 含 透析導入率)	害		
O4	Cr上昇率(doubling)	害		
O5	死亡率(5年、10年)	害		

注 ※IVCYのレジメン(NIH, EUROなど)、ステロイド投与量などは規定しない(検索を広くとるため)

注 induction therapyの奏功をいつの時点で判定? 3ヶ月?6ヶ月?

CQ1-2

スコープでとりあげた重要臨床課題				
ループス腎炎Vと診断された患者の適切な寛解導入療法は何か				
CQの構成要素				
P(patients, problem, population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	ループス腎炎Vと診断された患者			
地理的要因	医療体制の確立した地域			
その他				
I(interventions)/C(comparisons, controls, comparisons)のリスト				
①MMf/※従来治療				
②rituximab/従来治療				
③calcineurin阻害剤/従来治療				
④combination therapy/従来治療				
O(outcome)のリスト				
	outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	寛解維持率(or 再燃率)	益		
O2	治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全)	害		
O3	腎不全進展率(ESRD:含 透析導入率)	害		
O4	Cr上昇率(doubling)	害		
Q5	死亡率(5年、10年)	害		

P(対象)をどう設定するか? クラスV全体として? VのネフローゼはII、IVと同じとしてVのネフローゼあるなしで分ける?

CQ2-1

スコープでとりあげた重要臨床課題				
ループス腎炎Ⅲ or/and Ⅳと診断された患者への適切な寛解維持療法は何か				
CQの構成要素				
P(patients, problem, population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	ループス腎炎Ⅲ, Ⅳと診断され寛解導入された患者			
地理的要因	医療体制の確立した地域			
その他				
I(interventions)/C(comparisons, controls, comparisons)のリスト				
①MMF/従来治療				
②rituximab/従来治療				
③calcineurin阻害剤/従来治療				
④combination therapy/従来治療				
O(outcome)のリスト				
	outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	寛解維持率(or 再発率)	益		
O2	治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全)	害		
O3	腎不全進展率(ESRD: 含 透析導入率)	害		
O4	Cr上昇率(doubling)	害		
O5	死亡率(5年、10年)	害		

CQ2-2

スコープでとりあげた重要臨床課題				
ループス腎炎Vと診断された患者の適切な寛解維持療法は何か				
CQの構成要素				
P(patients, problem, population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	ループス腎炎Vと診断され寛解導入された患者			
地理的要因	医療体制の確立した地域			
その他				
I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト				
①MMf/従来治療(PSL+AZT)				
②rituximab/従来治療				
③calcineurin阻害剤/従来治療				
④combination therapy/従来治療				
O(outcome)のリスト				
	outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	寛解維持率(or 再発率)	益		
O2	治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全)	害		
O3	腎不全進展率(ESRD: 含 透析導入率)	害		
O4	Cr上昇率(doubling)	害		
O5	死亡率(5年、10年)	害		

CQ3

スコープでとりあげた重要臨床課題				
NPSLEと診断された患者の適切な治療は何か				
CQの構成要素				
P(patients, problem, population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	NPSLEと診断された患者			
地理的要因	医療体制の確立した地域			
その他				
I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト				
①MMf/従来治療(ステロイド大量)				
②rituximab/従来治療				
③IVCY/従来治療				
④HCQ(併用療法として)/従来治療				
O(outcome)のリスト				
	outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	全死亡率の改善効果	益		
O2	高次機能の改善(回復)	益		
O3	治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全)	害		
Q4	死亡率(5年、10年)	害		
Q5	寛解導入	益		