

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、システマ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ス(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か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
5 関節炎	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)
6 漿膜炎	
7 腎障害	5 低補体血症(C3, C4 or CH 50)
8 神経障害	6 直接クームテスト陽性(溶血性貧血なし)
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	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 。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 -, CL 2GP1 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	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
	P2 LN Vと診断された患者			
2	P1 LN III or/and IV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
	P2 LN Vと診断された患者			
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				
MMF/従来治療 (IVCY+ステロイド)				
rituximab/従来治療				
calcineurin阻害剤/従来治療				
combination 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(検索を広くするため)

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				
MMf/ 従来治療				
rituximab/従来治療				
calcineurin阻害剤/従来治療				
combination 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		
O5	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				
MMF/従来治療				
rituximab/従来治療				
calcineurin阻害剤/従来治療				
combination 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				
MMf/従来治療(PSL+AZT)				
rituximab/従来治療				
calcineurin阻害剤/従来治療				
combination 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		
Q5	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				
MMf/従来治療(ステロイド大量)				
rituximab/従来治療				
IVCY/従来治療				
HCQ(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		

CQ4

スコープでとりあげた重要臨床課題				
ループス皮疹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	ループス皮疹と診断された患者			
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				
HCQ内服/従来治療(ステロイド外用?)				
FK506外用/従来治療				
ステロイド内服/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	寛解率の改善(完全寛解、部分寛解)	益		
O2	治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全)	害		

CQ5(案)

スコープでとりあげた重要臨床課題				
血球減少症と診断された患者の適切な治療はなにか				
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	血球減少症が診断されたSLE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				
カルシニューリン阻害剤/従来治療(ステロイド?)				
MMF/従来治療				
ステロイドパルス治療/従来治療				
摘脾治療/従来治療				
リツキシマブ/従来治療				
トロンボポエチン受容体作動薬/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	寛解率の改善(完全寛解、部分寛解)	益		
O2	治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全)	害		
Q3	死亡率(5年、10年)	害		

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/皮膚筋炎の国際分類基準の妥当性に関する疫学調査

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 准教授
- ³ 京都大学大学院 内科学(臨床免疫学)教授
- ⁴ 東京女子医科大学附属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

国際筋炎分類基準プロジェクト(IMCCP)が提案した分類基準に基づき、我々が収集した多発(性)筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)群410例、Comparator群412例の診断を行い、IMCCP分類基準の外的妥当性を検討した。その結果、筋生検なし、ありの症例それぞれで感度88.1%、90.4%、特異度95.1%、56.9%であり、IMCCPが示した彼らの筋生検なし、ありの症例それぞれ感度87%、93%、特異度82%、88%と比べて、筋生検ありの特異度が低く、その他は概ね同等であった。これまで利用されてきた、厚生省診断基準の感度71.0%、特異度87.1%、古典的国際基準であるBohan and Peter基準の感度76.8%、特異度87.6%と比べれば良好である。従って、一定の注意の下、IMCCP分類基準を採用、利用することが妥当であると考えた。今後日本の症例に適した基準があり得るかを検討することも有用と考えられる。

A. 研究目的

多発性筋炎/皮膚筋炎(以下、PM/DM: Polymyositis/Dermatomyositis)は、筋力低下や皮疹などを主症状とする炎症性筋疾患である。現在、PM/DMの診断基準は国際的には1975年に発表されたBohan and Peterの診断基準¹⁾が、また国内では1992年に厚生省自己免疫疾患調査研究班が発表した診断基準²⁾が用いられている。いずれも20年以上前に作成されたものであり、診断・検査法の進歩に十分対応していないと考えられる。2005年に国際筋炎分類基準プロジェクト(International Myositis Classification Criteria Project: IMCCP)として作業部会が結成され、国際診断基準策定が開始され、大規模な症例集積が始まり、解析が進められている。2012年7月にIMCCPから封入体筋炎を含む特発性炎症性筋疾患(Idiopathic inflammatory myopathy: IIM)の国際分類基準案(IMCCP基準案)の初案³⁾が公表され、その後修正検討が進められ⁴⁾、2015年5月に分類基準案が確定・提案されている⁵⁾。なお、IIMには無筋炎型皮膚筋炎(ADM: Amyopathic DM)を含むDMも含まれる。

本調査では、わが国のPM/DM患者の情報を収集し、これを対象として、IMCCPによって示された国際分類基準案(IMCCP基準案)の妥当性を検討するとともに、IMCCP案をどのように改善すべきかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 調査対象

対象は、2007年1月1日から2012年12月31日に厚生労働省「自己免疫疾患に関する調査研究班」の研究分担者の施設で確定診断されたPM/DM患者とPM/DMとの鑑別を要する非PM/DM患者(Comparators)すべてである。ただし、参加各施設の症例数が、PM/DM患者、非PM/DM患者(Comparators)、それぞれ20症例を超える場合、確定診断日が新しい患者からもれなくそれぞれ20症例を対象とした。また、非PM/DM患者(Comparators)については、後述のとおり、一部の疾患に収集症例数の上限を定めた。

患者の選択方法は次のとおりである。

- ・PM/DM患者の選定: 専門医がPM/DMと確定診断した

者 (表 1)。

・非 PM/DM 患者 (Comparators) の選定: 専門医が非 PM/DM と確定診断した者。非 PM/DM には次の疾患を含む (表 1)。疾患名の右に数値を示した疾患については、各施設その数を越えないものとし、診断日が最新の者から選択する。

2. 調査方法

対象患者について、既存の臨床データ (診療録) から、臨床情報を収集した。これらは、診断・経過に関する既存の臨床データであり、新たな検体収集や測定は行っていない。

2013 年 9 月、調査対象施設に対し調査票を送付し調査を行った。対象となる患者について、別記調査票 (表 2) に基づき、生年月、患者背景、診断年月、診断名、診断に関する所見等の詳細情報を調査した。

提出された症例すべてについて膠原病内科医、神経内科医、皮膚科医の 3 人より構成されるエキスパートグループによって診断を検証した。

収集したデータを用いて、国際分類基準案 (IMCCP 基準案)³⁾⁻⁵⁾ の他、1992 年厚生省自己免疫疾患調査研究班の診断基準²⁾、Bohan and Peter の分類基準¹⁾ の感度と特異度を算出した。IMCCP 基準案による判定の際、利用する変数の所見が不明、欠損値の場合これを陰性として解析した。また発病年齢が不明の 7 症例については発病年齢が 18 歳未満と同じ扱い (スコア 0 点) として解析した。

3. IMCCP 分類基準案の概要

最近 2015 年 5 月、IMCCP が提案した分類基準は次のとおりである⁵⁾。診断に使用する検査等の項目それぞれに与えられたスコア (表 3) に基づいて患者それぞれのスコアの合計値 (Total score) を求め、スコアの合計値から、その患者が PM/DM である確率 probability(p) を算出する。なお、Skin rash のない患者には筋生検を行うことを必須と提案している。

スコアの合計値 (Total score) から probability(p) を求める方法は以下のとおりである。

1) Without Muscle biopsy

$\text{Logit}(p) = \ln(p/(1-p)) = -5.33 + \text{Total score}$
 $p = \exp(-5.33 + \text{Total score}) / (1 + \exp(-5.33 + \text{Total score})) = 1 / (1 + \exp(5.33 - \text{score}))$

2) With Muscle biopsy:

$\text{Logit}(p) = \ln(p/(1-p)) = -6.49 + \text{Total score}$
 $p = \exp(-6.49 + \text{Total score}) / (1 + \exp(-6.49 + \text{Total score})) = 1 / (1 + \exp(6.49 - \text{score}))$

Probability にカットポイントを設定し、その値を越えた患者を PM/DM と判定する。提案ではカットポイントとして 55% を使った例を示しているが、利用者がカットポイントを適当に決めるので良いとしている。

Total score と Probability の関係は表 4 に示したとおりである。

さらに PM/DM と判定された患者を Subgroup に分ける方法を表 5 のように提案している。Subgroup は PM、IBM、ADM、DM、Juvenile myositis、JDM の 6 つである。

(倫理面への配慮)

東京医科歯科大学で多施設共同研究として倫理審査を受けるとともに、各参加施設で倫理審査を受け、承認された。

C. 研究結果

19 施設から患者情報が収集された。収集されたデータは、PM/DM 群 410 例、Comparators 群 412 例、計 822 例であった (表 6)。822 例のうち、膠原病内科の症例が 530 例 (64.5%)、神経内科が 129 例 (15.7%)、皮膚科が 163 例 (19.8%) を占めていた (表 7)。確定診断年は 2007 年以降 2012 年までの症例が 784 例で、2013 年の症例が 38 件あった。当初研究計画では 2012 年までの症例としたが、これも例外として対象に含めた (表 8)。

収集された症例について診断の検証を行った結果、3 例の診断名の変更があった。ADM から HDM への診断名変更が 2 例、DM から ADM への変更が 1 例であった。PM/DM 群は、PM134 例、DM188 例、ADM64 例、Hypomyopathic DM18 例、Juvenile DM6 例であった。Comparators 群では SLE88 例、Systemic vasculitis63 例、Systemic sclerosis 60 例、Mixed connective tissue disease49 例などが多くを占めていた (表 1)。

PM/DM 群では男 118 例、女 292 例、性比 (女/男) 2.47 であり、Comparators 群では男 115 例、女 297 例、性比 (女/男) 2.58 であった (表 9)。確定診断年齢平均値は、PM/DM 群 55.0 歳、Comparators 群 49.1 歳であった (表 10-1)。18 歳未満の症例は、PM/DM 群、Comparators 群それぞれ、5 例 (1.2%)、12 例 (2.9%) と少なかった。40 歳以上は、それぞれ 337 例 (82.2%)、269 例 (65.3%) であった (表 10-2、図 1)。

発病年齢平均値は、PM/DM 群 53.8 歳、Comparators 群 46.7 歳であった (表 11-1)。発病年齢が 40 歳以上の症例は、PM/DM 群、Comparators 群それぞれ 332 例 (81%)、245 例 (59.5%) であった (表 11-2、図 2)。

検査結果などの所見のうち、筋所見は 85% 以上の症例で、皮膚所見は 90% 以上の症例で記載されていた。その他の臨床所見の多くは 90% 以上の症例で記載されていたが、赤沈は約 75%、血清アルドラーゼ値は Comparators 群では 34.0% のみの記載であった。自己抗体検査所見は、PM/DM 群では抗核抗体、抗 Jo-1 抗体は 95% 以上が記載されていたが、その他の 7 つの自己抗体は 50~85% 程度であり、Comparators 群の 9 つの自己抗体は 40~86% で記載されていた。筋生検を行った症例は、PM/DM 群の 50.7%、Comparators 群の 15.8%

であった。筋電図検査を行った症例は、PM/DM 群の 67.3%、Comparators 群の 17.0% であり、MRI を行った症例は、PM/DM 群の 70.5%、Comparators 群の 15.3% であり、皮膚生検を行った症例は、PM/DM 群の 42.4%、Comparators 群の 21.1% であった (表 12)。

感度 (PM/DM 群の中の陽性者の割合) が 50% 以上と高いのは、表 12 のうちの筋所見の 1M、8M、17M、18M、皮膚所見の 3S、他の臨床所見 90、臨床検査の 1L~7L、自己抗体検査の 9L-1、筋生検所見 1B、3B、5B、12B、筋電図所見 EMG1、EMG2、MRI 所見の MRI1、皮膚生検所見の 13L であった。12B、2L、3L、5L、6L、13L では特に 80% を越えていた。一方、特異度 (Comparators 群の中の陰性者の割合) は筋所見、皮膚所見など多くの所見で 90% を越えており、筋所見の 5M、皮膚所見の 1S~3S、5S、7S、10S、自己抗体検査の 9L-2、筋生検所見 6B では特に 95% を越えていた。しかし、臨床検査 2L、6L、7L、自己抗体 9L-1 は、40% 以下と比較的低かった。Odds ratio (オッズ比、PM/DM の陽性オッズ (陽性者数 / 陰性者数) と Comparators の陽性オッズ (陽性者数 / 陰性者数) の比) は、筋所見 1M、5M、8M、16M~18M、21M、皮膚所見 1S~3S、5S、7S、9S、10S、臨床所見の 90、100、臨床検査の 1L~5L、自己抗体検査 9L-2、筋生検所見の 3B、6B、12B、筋電図検査 EMG2、MRI 検査の MRI1、皮膚生検所見 13L で、2 以上と高かった。17M、18M、1S~3S、10S、6B、9L-2、13L は、Odds ratio 10 以上と特に高かった (表 13)。

IMCCP 分類基準案での、合計スコア (Total score) から得られる logit(p) の分布は PM/DM 群と Comparators 群とで大きく異なり、PM/DM 群は高く、Comparators 群は低かった (図 3)。ROC 曲線によって両者が有効に区別できることが示される (図 4、図 5、表 14)。合計スコア 5.53 (Without muscle biopsy data) 6.69 (With muscle biopsy data) で probability 55% であるが、55% を cut off probability とすると感度、特異度はそれぞれ、89.3% (366/410)、89.1% (367/412) であった。感度、特異度を筋生検の有無別にみると、Biopsy なしの症例の感度、特異度はそれぞれ 88.1% (178/202)、95.1% (330/347) であり、筋生検ありの症例ではそれぞれ、90.4% (188/208)、56.9% (37/65) であった (表 15)。

感度、特異度を 1992 年厚生省自己免疫疾患調査研究班の診断基準 (厚生省基準)²⁾、Bohan and Peter の診断基準¹⁾ のそれと比較すると、感度は、厚生省基準 (71.0% (解析対象から ADM を除くと 80.6%))、Bohan and Peter の基準 (76.8%) よりも、IMCCP 分類基準案 (89.3%) が比較的高く、特異度は、厚生省基準 (87.1%)、Bohan and Peter の基準 (87.6%) とほぼ同程度であった (表 15)。

IMCCP 基準案に基づくサブグループ分類と真の診断との診断一致の程度を見ると、PM、DM、ADM、JDM、IBM が正しくサブグループ診断された者の割合はそれぞれ

70.9%、72.9%、79.7%、100%、71.4% であり、概ね適当であった (表 16)。

IMCCP の報告では、彼らの感度、特異度は、筋生検なしの症例でそれぞれ 87%、82%、筋生検ありの症例でそれぞれ 93%、88% となっている⁵⁾。これと比較して、日本のデータは、筋生検なしの症例では、感度 88.1%、特異度 95.1% といずれも高く、筋生検ありの症例では感度 90.4%、特異度 56.9% で、感度が高くないにも関わらず、特異度が著しく低い (表 17)。

日本のデータで、筋生検ありの症例 (comparator65 例) で、特異度が低い疾患は、Inclusion body myositis (IBM): 14.2% (1/7)、Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM): 0% (0/3)、Other dystrophy: 60% (6/10)、Mixed connective tissue disease (MCTD): 25% (2/8)、Systemic sclerosis: 33.3% (1/3)、Rimmed vascular distal myopathy (RVDM): 0% (0/3)、Sarcoidosis: 33.3% (1/3) である。

D. 考察

IMCCP の症例と日本の厚生省研究班の症例の感度、特異度の違い (日本の症例で筋生検ありの症例で特異度が低いこと) は、IMCCP の症例と日本の症例の違いでどこまで説明できるのかを考察する。IMCCP の症例と日本の症例の違いは次のとおりである。そもそもの症例収集方法の違いとして、

日本のデータでは、Comparator 群に Inclusion body myositis (IBM)、Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) を入れているが、IMCCP では、IBM と IMNM は PM/DM 群としている。

IMCCP では、皮疹のない患者には筋生検を行うことを必須としているが、日本の (ここで対象とした) 患者では、皮疹がない患者で、必ずしも筋生検を実施していない患者を対象に入れている (IMCCP の症例は我々と比べて筋生検の施行率が高いだろう) があげられる。

この他、結果として違っていた (結果として集まった患者が違っていた) という点では、

comparator の疾患の構成割合が次のように違う。日本の症例には小児がほとんどいない。日本の comparator は、(IMCCP の成人 comparator 507 人と比べて) SLE、Systemic vasculitis、MCTD などの全身性炎症性疾患の構成割合が多い (日本 71% vs IMCCP 35%)、Dystrophy、myopathy、神経筋疾患等神経内科系疾患の占める割合が少ない (日本 10% vs IMCCP 48%)、皮膚科系の疾患の占める割合はやや多い (日本 10% vs IMCCP 5%)、という違いがある。

の事実、日本のデータでは、Comparator 群に IBM、IMNM を入れていることにより、特異度はその分下がって当然である。日本の Comparator 群の IBM は 7 例、IMNM は 3 例であり、これら全ての症例で筋生検が施行されている。Cut off probability を 55% とした場合の陽性

割合は、IBM85.7%(6/7)、IMNM100%(3/3)であった。Comparator群からIBM、IMNMの10症例を除いて、筋生検ありの症例の特異度を求めると、特異度は65.5%(36/55)と上昇する。

の事実が与える影響については次のように考えられる。日本の症例で筋生検をしていない症例は、筋生検なしでも診断できる者であり、日本の筋生検ありの症例はIMCCPのそれよりも、より紛らわしい症例であると考えられる。そのため、筋生検ありの症例に限ってみれば、感度、特異度ともに低くなると考えられる。結果的に感度はあまり変わらず、特異度が低くなっているが、Comparator群では特に筋生検が必要な患者は診断が難しい症例が多いことの反映と考えられる。

また、comparator群で筋生検ありの症例についてみると、Mixed connective tissue disease(MCTD)やsystemic sclerosisの筋炎が含まれている可能性が否定できない。MCTDやsystemic sclerosisでも稀に筋症状がでてくるが、この筋症状はこれらの疾患固有の筋症状なのか、PM/DMの合併によるPM/DMの筋症状なのか、分かっておらず、診断が専門医によっても意見が分かれる。筋生検ありの症例(comparator65例)で、これら2疾患の特異度は、MCTD:25%(2/8)、Systemic sclerosis:33.3%(1/3)である。BiopsyありのMCTD8例とSystemic sclerosis3例はみな、何らかの筋症状所見あるいは筋原性酵素上昇所見を有する症例である。IMCCPの基準では、PM/DMの合併が疑わしい筋症状のあるMCTD、systemic sclerosisは偽陽性になりやすいといえる。これが、日本の(筋生検あり)の特異度を低くしている1つの理由である。

日本の症例で筋生検ありの症例で特異度が低いことの理由として、1.日本のデータでは、Comparator群にInclusion body myositis(IBM)、Immune-mediated necrotizing myopathy(IMNM)が含まれていること、2.日本でbiopsyありの症例はIMCCPの症例と比べてより紛らわしい症例が多いと考えられること、3.日本のcomparatorには、定義上PM/DMとの区別があいまいなMixed connective tissue disease(MCTD)やsystemic sclerosisの筋炎が含まれている可能性があること、があげられる。

このような違い(IMCCPが分類基準を作った症例特性との違い)を承知した上で、IMCCPの提案する分類基準を利用することを提案することを検討している。

E. 結論

IMCCPの提案した分類基準に基づき、我々が収集した症例PM/DM群410例、Comparator群412例の診断を行い、彼らの分類基準の外的妥当性を検討した。

筋生検なし、ありの症例それぞれ、

感度 88.1%、90.4%

特異度 95.1%、56.9% であり、

IMCCPが示した彼らの筋生検なし、ありの症例それ

ぞれ

感度 87%、93%

特異度 82%、88%

と比べて、筋生検ありの特異度が低く、その他は大概同等であった。

これまで利用されてきた、厚生省診断基準²⁾の感度71.0%、特異度87.1%、Bohan and Peterの診断基準¹⁾の感度76.8%、特異度87.6%と比べれば高い。よって、考察で述べたような違いを承知した上で、当面彼らの基準を採用、利用することが妥当であると考えた。

今後日本の症例に適した基準があり得るのかどうかを含めた検討を加えることが有用ではないかも考えられる。

1)Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis: parts 1 and 2. N Engl J Med 1975, 292:344-347, 403-407.

2)Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, Sato T, Kiuchi T, Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 1995, 22:668-674.

3) Tjälrlund A, et al: Progress Report on Development of Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies .

4) Lundberg I, et al: ACR/EULAR Classification Criteria for Idiopathic Inflammatory Myopathies.2014.

5) Lundberg I, et al: EULAR/ACR Classification Criteria for Idiopathic Inflammatory Myopathies (投稿中)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

表 1 疾患別患者数

疾患別患者数 PMDM

疾患名	総数		sex				kamei					
			男		女		1膠原病内科		2神経内科		3皮膚科	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	410	100	118	100	292	100	283	100	57	100	90	100
1 Polymyositis(PM)	134	32.7	39	33.1	95	32.5	101	38.4	25	43.9	8	8.9
2 Dermatomyositis(DM)	188	45.9	61	51.7	127	43.5	108	41.1	26	45.6	54	60
3 Amyopathic dermatomyositis(ADM)	64	15.6	13	11	51	17.5	41	15.6	5	8.8	18	20
4 Hypomyopathic dermatomyositis	18	4.4	2	1.7	16	5.5	9	3.4	1	1.8	8	8.9
5 Juvenile dermatomyositis	6	1.5	3	2.5	3	1	4	1.5	.	0	2	2.2

疾患別患者数 Comparators

疾患名	総数		sex				kamei					
			男		女		1膠原病内科		2神経内科		3皮膚科	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	412	100	115	100	297	100	267	100	72	100	73	100
9 Fascioscapulohumeral dystrophy	2	0.5	1	0.9	1	0.3	.	0	2	2.8	.	0
10 Limb-girdle dystrophy	5	1.2	2	1.7	3	1	.	0	5	6.9	.	0
11 Myotonic dystrophy	3	0.7	2	1.7	1	0.3	.	0	3	4.2	.	0
12 Other dystrophy	12	2.9	6	5.2	6	2	.	0	12	16.7	.	0
13 Dysferlinopathy	1	0.2	1	0.9	.	0	.	0	1	1.4	.	0
14 Bacterial myopathy	1	0.2	1	0.9	.	0	1	0.4	.	0	.	0
18 Drug or toxin associated myopathy	1	0.2	1	0.9	.	0	.	0	1	1.4	.	0
19 Hyperosinophilic syndrome	5	1.2	2	1.7	3	1	4	1.5	.	0	1	1.4
21 Hypokalemia	2	0.5	2	1.7	.	0	.	0	2	2.8	.	0
22 Immune-mediated necrotizing	3	0.7	3	2.6	.	0	.	0	3	4.2	.	0
23 Inclusion body myositis	7	1.7	6	5.2	1	0.3	1	0.4	6	8.3	.	0
24 Rimmed vacuolar distal	4	1	3	2.6	1	0.3	1	0.4	3	4.2	.	0
25 Juvenile idiopathic arthritis	1	0.2	.	0	1	0.3	1	0.4	.	0	.	0
27 Mitochondrial myopathy	8	1.9	5	4.3	3	1	.	0	8	11.1	.	0
28 Mixed connective tissue disease	49	11.9	4	3.5	45	15.2	43	16.1	4	5.6	2	2.7
29 Systemic lupus	88	21.4	11	9.6	77	25.9	79	29.6	2	2.8	7	9.6
30 Systemic sclerosis	60	14.6	10	8.7	50	16.8	45	18.9	2	2.8	13	17.8
31 Systemic vasculitis	63	15.3	25	21.7	38	12.8	50	18.7	12	16.7	1	1.4
32 Viral myopathy	1	0.2	1	0.9	.	0	.	0	1	1.4	.	0
33 Seborrheic dermatitis	4	1	1	0.9	3	1	.	0	.	0	4	5.5
34 Contact dermatitis	9	2.2	2	1.7	7	2.4	1	0.4	.	0	8	11
35 Hand eczema	7	1.7	2	1.7	5	1.7	.	0	.	0	7	9.6
36 Sweet's disease	2	0.5	1	0.9	1	0.3	1	0.4	.	0	1	1.4
37 Thyroid dysfunction	3	0.7	2	1.7	1	0.3	2	0.7	1	1.4	.	0
38 Photosensitive dermatitis	6	1.5	3	2.6	3	1	.	0	.	0	6	8.2
39 Erysipelas	4	1	2	1.7	2	0.7	.	0	.	0	4	5.5
40 Drug eruption	4	1	1	0.9	3	1	.	0	.	0	4	5.5
41 Erythematous other than SLE	2	0.5	1	0.9	1	0.3	.	0	.	0	2	2.7
42 Angioedema	2	0.5	.	0	2	0.7	.	0	.	0	2	2.7
43 Adult Still's disease	32	7.8	7	6.1	25	8.4	32	12	.	0	.	0
44 Sarcoidosis	14	3.4	4	3.5	10	3.4	4	1.5	4	5.6	6	8.2
45 Yersinia vulgaris	2	0.5	.	0	2	0.7	.	0	.	0	2	2.7
47 Lymphoma	5	1.2	3	2.6	2	0.7	2	0.7	.	0	3	4.1

0B. 筋生検施行	1.あり	2.なし	
(筋生検施行ありの場合以下1B~12Bを記載)			
1B. タイプI、II線維の壊死、貪食、筋線維の変性	1.あり	2.なし	3.不明
3B. 筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない)	1.あり	2.なし	3.不明
4B. 単核球浸潤が見られる非壊死線維	1.あり	2.なし	3.不明
5B. 筋線維束周囲と/または血管周囲への単核球浸潤	1.あり	2.なし	3.不明
6B. Perifascicular atrophy	1.あり	2.なし	3.不明
8B. Rimmed vacuoles	1.あり	2.なし	3.不明
11B. 免疫組織化学の利用	1.あり	2.なし	
(免疫組織化学の利用ありの場合以下12Bを記載)			
12B. MHC class I発現の亢進した線維	1.あり	2.なし	3.不明

臨床検査所見(経過中最も著明な異常値)	検査値	単位	正常上限度
1L. 血清CK値			
2L. 血清LDH値			
3L. 血清AST(ASAT/SGOT)値			
4L. 血清ALT(ALAT/SGPT)値			
5L. 血清アルドラーゼ値			
6L. 赤沈(1時間値)			
7L. CRP値			
8L. 自己抗体検査	1.あり	2.なし	
(自己抗体検査ありの場合以下9L-1~9L-25を記載)			
9L-1. 抗核抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-2. 抗Jo-1抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-9. 抗SSA/Ro抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-12. 抗SSB/La抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-13. 抗RNP(U1RNP)抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-16. 抗Centromere B抗体(ACA)	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-17. 抗Topoisomerase-1/Sci70抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-19. 抗Sm抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-24. 抗CCP抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-25. 他の自己抗体()	1.陽性	2.陰性	3.未検
筋電図所見			
筋電図施行	1.あり	2.なし	
(筋電図施行ありの場合以下1、2を記載)			
1. 線維自発電位、陽性鋭波、complex repetitive dischargeなどの所見	1.あり	2.なし	3.不明
2. 短持続・低電位な多相性運動単位活動電位(MUAPs)	1.あり	2.なし	3.不明
MRI所見			
MRI施行	1.あり	2.なし	
(MRI施行ありの場合以下1、2を記載)			
1. STIRまたはT2WIでの筋浮腫	1.あり	2.なし	3.不明
2. T1WIでの筋萎縮、筋の脂肪化など	1.あり	2.なし	3.不明
皮膚生検			
皮膚生検施行	1.あり	2.なし	
(皮膚生検施行ありの場合以下13Lを記載)			
13L. 皮膚筋炎に合致する所見	1.あり	2.なし	3.不明

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班

0B. 筋生検施行	1.あり	2.なし	
(筋生検施行ありの場合以下1B~12Bを記載)			
1B. タイプI、II線維の壊死、貪食、筋線維の変性	1.あり	2.なし	3.不明
3B. 筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない)	1.あり	2.なし	3.不明
4B. 単核球浸潤が見られる非壊死線維	1.あり	2.なし	3.不明
5B. 筋線維束周囲と/または血管周囲への単核球浸潤	1.あり	2.なし	3.不明
6B. Perifascicular atrophy	1.あり	2.なし	3.不明
8B. Rimmed vacuoles	1.あり	2.なし	3.不明
11B. 免疫組織化学の利用	1.あり	2.なし	
(免疫組織化学の利用ありの場合以下12Bを記載)			
12B. MHC class I 発現の亢進した線維	1.あり	2.なし	3.不明

臨床検査所見(経過中最も著明な異常値)	検査値	単位	正常上限値
1L. 血清CK値			
2L. 血清LDH値			
3L. 血清AST(ASAT/SGOT)値			
4L. 血清ALT(ALAT/SGPT)値			
5L. 血清アルドラーゼ値			
6L. 赤沈(1時間値)			
7L. CRP値			
8L. 自己抗体検査	1.あり	2.なし	
(自己抗体検査ありの場合以下9L-1~9L-25を記載)			
9L-1. 抗核抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-2. 抗Jo-1抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-9. 抗SSA/Ro抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-12. 抗SSB/La抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-13. 抗RNP(U1RNP)抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-16. 抗Centromere B抗体(ACA)	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-17. 抗Topoisomerase-1/Scl7(抗体)	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-19. 抗Sm抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-24. 抗CCP抗体	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-25. 他の自己抗体()	1.陽性	2.陰性	3.未検
筋電図所見			
筋電図施行	1.あり	2.なし	
(筋電図施行ありの場合以下1、2を記載)			
1. 線維自発電位、陽性鋭波、complex repetitive dischargeなどの所見	1.あり	2.なし	3.不明
2. 短持続・低電位な多相性運動単位活動電位(MUAPs)	1.あり	2.なし	3.不明
MRI所見			
MRI施行	1.あり	2.なし	
(MRI施行ありの場合以下1、2を記載)			
1. STIRまたはT2WIでの筋浮腫	1.あり	2.なし	3.不明
2. T1WIでの筋萎縮、筋の脂肪化など	1.あり	2.なし	3.不明
皮膚生検			
皮膚生検施行	1.あり	2.なし	
(皮膚生検施行ありの場合以下13Lを記載)			
13L. 皮膚筋炎に合致する所見	1.あり	2.なし	3.不明

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班

表3

The EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies

Variable	Score	
	Without muscle biopsy data	With muscle biopsy data
18 ≤ Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease < 40	1.3	1.5
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥ 40	2.1	2.2
Muscle weakness		
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities	0.7	0.7
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities	0.8	0.5
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	1.9	1.6
In the legs proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	0.9	1.2
Skin manifestations		
Heliotrope rash	3.1	3.2
Gottron's papules	2.1	2.7
Gottron's sign	3.3	3.7
Other clinical manifestations		
Dysphagia or esophageal dysmotility	0.7	0.6
Laboratory measurements		
Anti-Jo-1 (anti-Histidyl-tRNA synthetase) autoantibody positivity	3.9	3.8
Serum creatine kinase activity (CK) activity <i>or</i> Serum lactate dehydrogenase (LDH) activity <i>or</i> Serum aspartate aminotransferase (ASAT/AST/SGOT) activity <i>or</i> Serum alanine aminotransferase (ALAT/ALT/SGPT) activity	1.3	1.4
Muscle biopsy features		
Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibers		1.7
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells		1.2
Perifascicular atrophy		1.9
Rimmed vacuoles		3.1

表4 Total score とprobabilityの関係

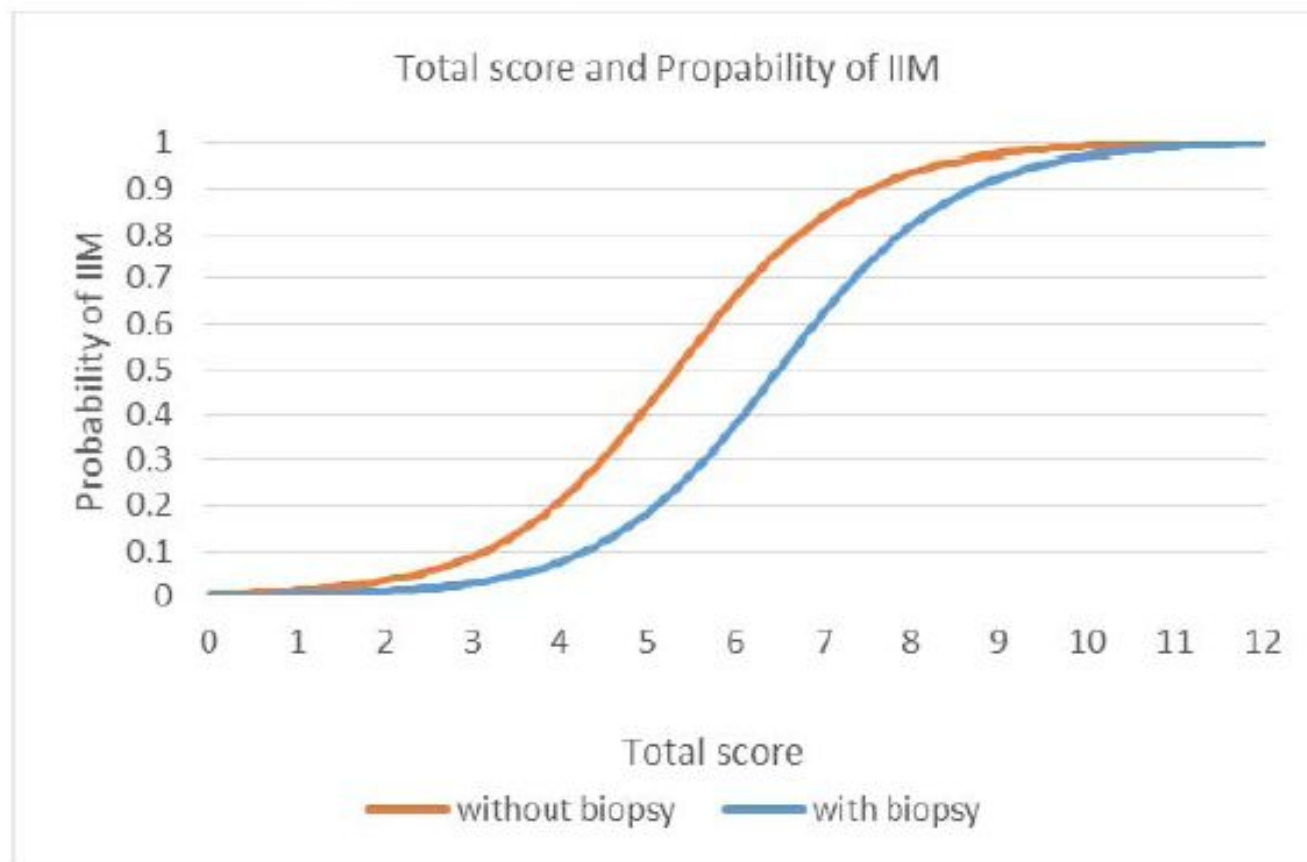


表5

Subgroup classification criteria

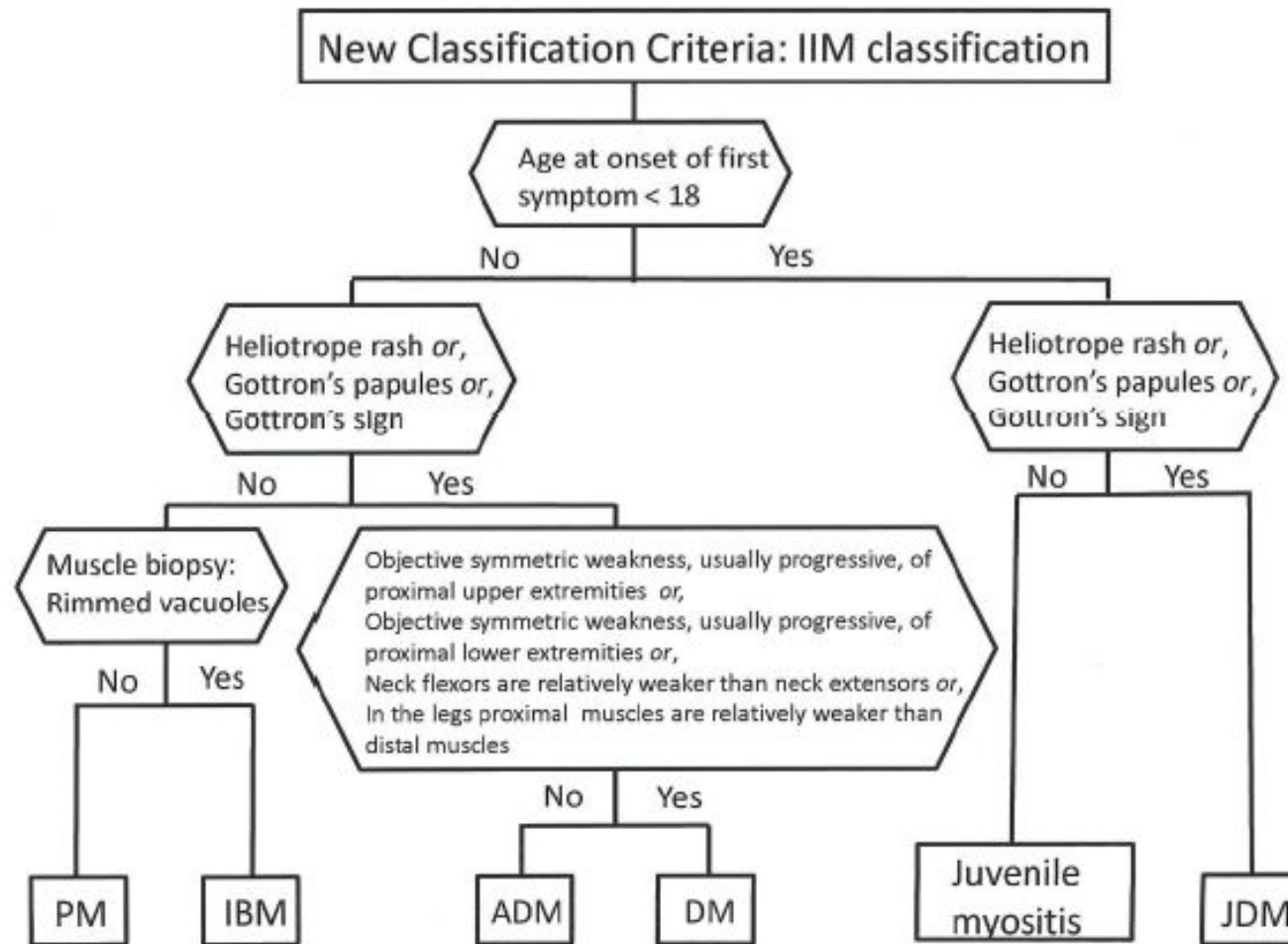


表 6 収集患者数

	総数		pdm1			
			1.PM/DM		2.Comparators	
	n	%	n	%	n	%
総数	822	100	410	100	412	100
hosp						
1 北海道大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
2 筑波大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
3 埼玉医科大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
4 東京医科歯科大学 膠原病内科	45	5.5	22	5.4	23	5.6
5 東京医科歯科大学 神経内科	51	6.2	19	4.6	32	7.8
6 東京大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
7 東京大学 神経内科	38	4.6	18	4.4	20	4.9
8 東京女子医科大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
9 慶應義塾大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
10 順天堂大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
11 国立国際医療研究センター 膠原病内科	42	5.1	19	4.6	23	5.6
12 金沢大学 皮膚科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
13 名古屋大学 皮膚科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
14 京都大学 膠原病内科	43	5.2	22	5.4	21	5.1
15 兵庫医科大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
16 山口大学 神経内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
17 産業医科大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
18 長崎大学 膠原病内科	40	4.9	20	4.9	20	4.9
19 熊本大学 皮膚科	83	10.1	50	12.2	33	8

表 7 診療科別患者数

	総数						pdm1															
	総数		SEX				総数		1.PM/DM						総数		2.Comparators					
			男		女				男		SEX		女				男		SEX		女	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	822	100	233	100	589	100	410	100	118	100	292	100	412	100	115	100	297	100				
kamei																						
1 膠原病内科	530	64.5	133	57.1	397	67.4	283	64.1	76	64.4	187	64	267	64.8	57	49.6	210	70.7				
2 神経内科	129	15.7	58	24.9	71	12.1	57	13.9	19	16.1	38	13	72	17.5	39	33.9	33	11.1				
3 皮膚科	163	19.8	42	18	121	20.5	90	22	23	19.5	67	22.9	73	17.7	19	16.5	54	18.2				

表 8 確定診断年別患者数

	総数						pdm1															
	総数		SEX				総数		1.PM/DM						総数		2.Comparators					
			男		女				男		SEX		女				男		SEX		女	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	822	100	233	100	589	100	410	100	118	100	292	100	412	100	115	100	297	100				
d.y																						
2007	20	2.4	7	3	13	2.2	8	2	3	2.5	5	1.7	12	2.9	4	3.5	8	2.7				
2008	45	5.5	15	6.4	30	5.1	17	4.1	6	5.1	11	3.8	28	6.8	9	7.8	19	6.4				
2009	84	10.5	20	8.6	66	11.2	45	11	10	8.5	35	12	41	10	10	8.7	31	10.4				
2010	132	16.1	32	13.7	100	17	7.7	18.8	18	15.3	59	20.2	55	13.3	14	12.2	41	13.8				
2011	202	24.6	63	27	139	23.6	109	26.6	35	29.7	74	25.3	93	22.6	28	24.3	65	21.9				
2012	299	36.4	88	37.8	211	35.8	137	33.4	43	36.4	94	32.2	162	39.3	45	39.1	117	39.4				
2013	38	4.6	8	3.4	30	5.1	17	4.1	3	2.5	14	4.8	21	5.1	5	4.3	16	5.4				

表 9 男女別患者数

	Total	1.PM/DM	2. Comparators
総数	822	410	412
男	233	118	115
女	589	292	297
性比(女/男)	2.53	2.47	2.58

表 10-1 確定診断年齢平均値

pmdm1	N	平均	標準偏差	中央値	最大値	最小値	25パーセント点	50パーセント点	75パーセント点
1.PM/DM	410	55.0	15.4	58	88	8	44	58	66
2.Comparators	412	49.1	18.9	50.5	88	2	33	50.5	64

表 10-2 確定診断年齢別患者数

	総数						pmdm1													
	総数						1.PM/DM						2.Comparators							
	sex						sex						sex							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	822	100	233	100	589	100	410	100	118	100	292	100	412	100	115	100	297	100		
age																				
<18	17	2.1	5	2.1	12	2	5	1.2	2	1.7	3	1	12	2.9	3	2.6	9	3		
18-40	199	24.2	39	16.7	160	27.2	68	16.6	13	11	55	18.8	131	31.8	25	22.6	105	35.4		
40<=	606	73.7	189	81.1	417	70.8	337	82.2	103	87.3	234	80.1	269	65.3	86	74.8	183	61.6		

表 11-1 発病時年齢平均値

pmdm1	オプザベーション	N	欠損値の数	平均	標準偏差	中央値	最大値	最小値	25パーセント点	50パーセント点	75パーセント点
1.PM/DM	410	408	2	53.8	15.4	57	87	6	43	57	65
2.Comparators	412	407	5	46.7	19.1	46	89	0	30	46	63

表 11-2 発病時年齢別患者数

	総数						pmdm1													
	総数						1.PM/DM						2.Comparators							
	sex						sex						sex							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	822	100	233	100	589	100	410	100	118	100	292	100	412	100	115	100	297	100		
o.Age																				
<18	23	2.8	8	3.4	15	2.5	6	1.5	3	2.5	3	1	17	4.1	5	4.3	12	4		
18-40	215	26.2	43	18.5	172	29.2	70	17.1	13	11	57	19.5	145	35.2	30	26.1	115	38.7		
40<=	577	70.2	181	77.7	396	67.2	332	81	102	86.4	230	78.8	245	59.5	79	68.7	168	55.9		

表12

有効データ数:「あり」あるいは「なし」の数(不明、欠損を除いた数)。ただし、0B,8LEMG,MRLL13ynについては「あり」の数

	診断基準*	所見	総数						1.PM/DM				2.Comparators									
			総数		男		女		男		女		男		女							
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%						
	MOOP 漢名表 Dahan 基準表 Yoneda & Peter		822		233		589		410		118		292		412		115		297			
筋所見	M1	○ ○ ○	1M. 進行性の上肢近位筋力低下(対称性)	798	97.1	222	95.3	576	97.8	396	96.6	113	95.8	283	96.9	402	97.6	109	94.8	293	98.7	
	M5		5M. 手関節・手指関節の筋力低下が両側肩関節外転筋より	744	90.5	209	89.7	535	90.8	346	84.4	101	85.6	245	83.9	398	96.6	108	93.9	290	97.6	
	M8	○ ○ ○	8M. 進行性の下肢近位筋力低下(対称性)	800	97.3	222	95.3	578	98.1	397	96.8	113	95.8	284	97.3	403	97.8	109	94.8	294	99.0	
	M16	○ ○ ○	16M. 腕部の関節伸展位の筋力低下	761	92.6	214	91.8	547	92.9	361	88.0	107	90.7	254	87.0	400	97.1	107	93.0	293	98.7	
	M17	○ ○ ○	17M. 近位部位の下肢筋力低下	804	97.8	225	96.6	579	98.3	401	97.8	116	98.3	285	97.6	403	97.8	109	94.8	294	99.0	
	M18	○ ○ ○	18M. 近位部位の上肢筋力低下	804	97.8	224	96.1	580	98.5	401	97.8	115	97.5	286	97.9	403	97.8	109	94.8	294	99.0	
	M21	○ ○ ○	21M. 筋の弛緩痛	778	94.6	216	92.7	562	95.4	377	92.0	107	90.7	270	92.5	401	97.3	109	94.8	292	98.3	
	皮膚所見	S1	○ ○ ○1a ○	1S. ヘルペトローブ疹	813	98.9	232	99.6	581	98.6	401	97.8	117	99.2	284	97.3	412	100.0	115	100.0	297	100.0
S2		○ ○ ○1b ○	2S. ゴットロン疹	812	98.8	231	99.1	581	98.6	400	97.6	116	98.3	284	97.3	412	100.0	115	100.0	297	100.0	
S3		○ ○ ○1b1c ○	3S. ゴットロン疹様	819	99.6	233	100.0	586	99.5	407	99.3	118	100.0	289	99.0	412	100.0	115	100.0	297	100.0	
S5		○ ○ ○	5S. V-neck 疹様	807	98.2	231	99.1	576	97.8	395	96.3	116	98.3	279	95.5	412	100.0	115	100.0	297	100.0	
S7		○ ○ ○	7S. Linear extensor erythema	792	96.4	222	95.3	570	96.8	380	92.7	107	90.7	273	93.5	412	100.0	115	100.0	297	100.0	
S9		○ ○ ○	9S. 爪周紅斑あるいは爪剥離毛細血管異常	778	94.6	224	96.1	554	94.1	375	91.5	109	92.4	266	91.1	403	97.8	115	100.0	288	97.0	
S10		○ ○ ○	10S. Meckel's hands	789	96.0	224	96.1	565	95.9	379	92.4	109	92.4	270	92.5	410	99.5	115	100.0	295	99.3	
他の臨床所見		O1	○ ○ ○	1O. 自己免疫性疾患の家族歴(記載受領の表2参照)	776	94.4	220	94.4	556	94.4	383	93.4	110	93.2	273	93.5	393	95.4	110	95.7	283	95.3
		O2	○ ○ ○	2O. 新疾患の家族歴(記載受領の表2参照)	769	93.6	220	94.4	549	93.2	378	92.2	110	93.2	268	91.8	391	94.9	110	95.7	281	94.6
		O5a	○ ○ ○	5Oa. 発症形式が急性(2週間以内)	798	97.1	229	98.3	569	96.6	394	96.1	115	97.5	279	95.5	404	98.1	114	99.1	290	97.6
	O5b	○ ○ ○	5O. 関節炎	798	97.1	223	95.7	575	97.6	391	95.4	110	93.2	281	96.2	407	98.8	113	98.3	294	99.0	
	O5	○ ○ ○	→関節炎ありの場合の骨破壊	201	24.5	38	16.3	163	27.7	99	24.1	25	21.2	74	25.3	102	24.8	13	11.3	89	30.0	
	O6	○ ○ ○	6O. 多関節痛	807	98.2	225	96.6	582	98.8	398	97.1	112	94.9	286	97.9	409	99.3	113	98.3	296	99.7	
	O6	○ ○ ○	→多関節炎ありの場合の骨破壊	275	33.5	59	25.3	216	36.7	131	32.0	37	31.4	94	32.2	144	35.0	22	19.1	122	41.1	
	O8	○ ○ ○	8O. 原因不明の発熱	801	97.4	230	98.7	571	96.9	390	95.1	115	97.5	275	94.2	411	99.8	115	100.0	296	99.7	
	O9	○ ○ ○	9O. 関節性肺炎	811	98.7	228	97.9	583	99.0	407	99.3	117	99.2	290	99.3	404	98.1	111	96.5	293	98.7	
	O10	○ ○ ○	10O. 嚥下障害、食道運動障害	790	96.1	224	96.1	566	96.1	395	96.3	114	96.6	281	96.2	395	95.9	110	95.7	285	96.0	
	O13	○ ○ ○	13O. ステロイド・免疫抑制剤投与による症状の改善	731	88.9	196	84.1	535	90.8	395	96.3	113	95.8	282	96.6	336	81.6	83	72.2	253	85.2	
	筋生検所見	R0	○ ○ ○	0R. 筋生検陰性	273	33.2	102	43.8	171	29.0	208	50.7	74	62.7	134	45.9	65	15.8	28	24.3	37	12.5
		R1	○ ○ ○	1R. タイプI, II線維の壊死, 食食, 筋線維の急性	261	31.8	98	42.1	163	27.7	197	48.0	71	60.2	126	43.2	64	15.5	27	23.5	37	12.5
R3		○ ○ ○	3R. 筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない)	256	31.1	96	41.2	160	27.2	192	46.8	69	58.5	123	42.1	64	15.5	27	23.5	37	12.5	
R4		○ ○ ○	4R. 単核球浸潤が見られる多核巨細胞	237	28.8	88	37.8	149	25.3	173	42.2	61	51.7	112	38.4	64	15.5	27	23.5	37	12.5	
R5		○ ○ ○	5R. 筋線維束周囲または血管周囲への単核球浸潤	251	30.5	93	39.9	158	26.8	187	45.6	66	55.9	121	41.4	64	15.5	27	23.5	37	12.5	
R6		○ ○ ○	6R. Perifascicular atrophy	240	29.2	91	39.1	149	25.3	177	43.2	64	54.2	113	38.7	63	15.3	27	23.5	36	12.1	
R8		○ ○ ○	8R. Rimmed vacuoles	232	28.2	85	36.5	147	25.0	169	41.2	58	49.2	111	38.0	63	15.3	27	23.5	36	12.1	
R11		○ ○ ○	11R. 免疫組織化学の利用	131	15.9	51	21.9	80	13.6	92	22.4	32	27.1	60	20.5	39	9.5	19	16.5	20	6.7	
R12		○ ○ ○	12R. MHC class I 発現の亢進した線維	106	12.9	42	18.0	64	10.9	69	16.8	24	20.3	45	15.4	37	9.0	18	15.7	19	6.4	
臨床検査所見		L1	○ ○ ○	1L. 血清CK値(U/L)	795	96.7	227	97.4	568	96.4	410	100.0	118	100.0	292	100.0	385	93.4	109	94.8	276	92.9
		L2	○ ○ ○	2L. 血清LDH値(U/L)	801	97.4	228	97.9	573	97.3	409	99.8	118	100.0	291	99.7	392	95.1	110	95.7	282	94.9
		L3	○ ○ ○	3L. 血清AST(ASAT/SGOT)値(U/L)	800	97.3	227	97.4	573	97.3	408	99.5	117	99.2	291	99.7	392	95.1	110	95.7	282	94.9
	L4	○ ○ ○	4L. 血清ALT(ALAT/SGPT)値(U/L)	800	97.3	227	97.4	573	97.3	408	99.5	117	99.2	291	99.7	392	95.1	110	95.7	282	94.9	

表12

有効データ数:「あり」あるいは「なし」の数(不明、欠損を除いた数)。ただし、0B,8LEMG,MRLL13ynについては「あり」の数

診断基準*	IMCOP 基準書 基準書 Testcode & Pictor	所見	総数						1.PM/DM				2.Cmparators							
			総数		男		女		総数		男		女		総数		男		女	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
			822		233		589		410		118		292		412		115		297	
L5	○ ○	SL 血清アルドラーゼ値 (UL)	511	62.2	137	58.8	374	63.5	371	90.5	105	89.0	266	91.1	140	34.0	32	27.8	108	36.4
L6	○	SL 歩速 (1時間値) (mm/hr)	615	74.8	180	77.3	435	73.9	313	76.3	93	78.8	220	75.3	302	73.3	87	75.7	215	72.4
L7	○	TL CRP値 (mg/dl)	799	97.2	227	97.4	572	97.1	408	99.5	118	100.0	290	99.3	391	94.9	109	94.8	282	94.9
L8		SL 赤血球検査	774	94.2	208	89.3	566	96.1	407	99.3	115	97.5	292	100.0	367	89.1	93	80.9	274	92.3
Lk,1		SL-1 抗核抗体	745	90.6	198	85.0	547	92.9	390	95.1	109	92.4	281	96.2	355	86.2	89	77.4	266	89.6
Lk,2	○ ○	SL-2 抗Jo-1 抗体	573	69.7	153	65.7	420	71.3	394	96.1	111	94.1	283	96.9	179	43.4	42	36.5	137	46.1
Lk,3		SL-9 抗SSA/Ro抗体	659	80.2	161	69.1	498	84.6	359	87.6	96	81.4	263	90.1	300	72.8	65	56.5	235	79.1
Lk,12		SL-12 抗SSB/La抗体	568	69.1	142	60.9	426	72.3	305	74.4	84	71.2	221	75.7	263	63.8	58	50.4	205	69.0
Lk,13		SL-13 抗RNP(U1RNP)抗体	602	73.2	144	61.8	458	77.8	352	85.9	95	80.5	257	88.0	250	60.7	49	42.6	201	67.7
Lk,16		SL-16 抗Centromere B抗体(ACA)	383	46.6	87	37.3	296	50.3	221	53.9	60	50.8	161	55.1	162	39.3	27	23.5	135	45.5
Lk,17		SL-17 抗Topoisomerase-1/Sc170抗体	434	52.8	100	42.9	334	56.7	256	62.4	68	57.6	188	64.4	178	43.2	32	27.8	146	49.2
Lk,18		SL-18 抗Scl抗体	501	60.9	117	50.2	384	65.2	268	65.4	70	59.3	198	67.8	233	56.6	47	40.9	186	62.6
Lk,24		SL-24 抗CCP抗体	365	44.4	84	36.1	281	47.7	204	49.8	53	44.9	151	51.7	161	39.1	31	27.0	130	43.8
筋電図所見	EMG	EMG 筋電図検査	346	42.1	118	50.6	228	38.7	276	67.3	87	73.7	189	64.7	70	17.0	31	27.0	39	13.1
	EMG1	○ ○ EMG1. 連続自発電位、痙攣筋束、complex repetitive disch	296	36.0	104	44.6	192	32.6	229	55.9	74	62.7	155	53.1	67	16.3	30	26.1	37	12.5
	EMG2	○ ○ EMG2. 短持続・低電位な多発性運動単位活動電位(MUA)	322	39.2	109	46.8	213	36.2	253	61.7	79	66.9	174	59.6	69	16.7	30	26.1	39	13.1
MRI所見	MR1	MR1 MRI検査	352	42.8	112	48.1	240	40.7	289	70.5	86	72.9	203	69.5	63	15.3	26	22.6	37	12.5
	MR1	MR1. STIRまたはT2WIでの脂肪腫	351	42.7	112	48.1	239	40.6	288	70.2	86	72.9	202	69.2	63	15.3	26	22.6	37	12.5
	MR2	MR2. T1WIでの脂肪腫、筋の脂肪化など	326	39.7	103	44.2	223	37.9	263	64.1	77	65.3	186	63.7	63	15.3	26	22.6	37	12.5
皮膚生検所見(Li)yn	L13yn	L13yn 皮膚生検検査	261	31.8	76	32.6	185	31.4	174	42.4	51	43.2	123	42.1	87	21.1	25	21.7	62	20.9
	L13	L13. 皮膚病変に由来する所見	256	31.1	76	32.6	180	30.6	169	41.2	51	43.2	118	40.4	87	21.1	25	21.7	62	20.9

*: ○はそれぞれの基準で利用している所見

表13

各所見のSensitivity、Specificity、Odds ratio(OR: オッズ比)

	診断基準*			所見	陽性数				Sensitivity	Specificity	Odds ratio	95%CI		データ欠損者数	解析対象数		
	IMCCP基準	厚生省基準	Bohan & Peter		PM/DM		Comparators					%				下限	上限
					n	%	n	%				%	%				
筋所見																	
M1	○	○	○	1M. 進行性の上肢近位筋力低下(対称性)	207	52.3	44	10.9	52.3	89.1	8.91	6.16	12.90	24	798	396	402
M5				5M. 手関節・手指関節の筋力低下が腕肘関節外転より強	38	11.0	19	4.8	11.0	95.2	2.46	1.39	4.36	78	744	346	398
M8	○	○	○	8M. 進行性の下肢近位筋力低下(対称性)	215	54.2	48	11.9	54.2	88.1	8.74	6.09	12.53	22	800	397	403
M16	○		○	16M. 頸部の屈筋群優位の筋力低下	117	32.4	30	7.5	32.4	92.5	5.91	3.84	9.11	61	761	361	400
M17	○		○	17M. 近位優位の下肢筋力低下	257	64.1	52	12.9	64.1	87.1	12.05	8.44	17.19	18	804	401	403
M18		○		18M. 近位優位の四肢筋力低下	243	60.6	42	10.4	60.6	89.6	13.22	9.07	19.27	18	804	401	403
M21		○		21M. 筋の硬直感	170	45.1	51	12.7	45.1	87.3	5.64	3.94	8.05	44	778	377	401
皮膚所見																	
S1	○	○1a	○	1S. ヘリオトロープ疹	122	30.4	15	3.6	30.4	96.4	11.57	6.63	20.21	9	813	401	412
S2	○	○1b	○	2S. ゴットロン丘疹	177	44.3	13	3.2	44.3	96.8	24.36	13.55	43.80	10	812	400	412
S3	○	○1b1c	○	3S. ゴットロン徴候	225	55.3	11	2.7	55.3	97.3	45.07	24.00	84.62	3	819	407	412
S5		○		5S. V-neck徴候	99	25.1	18	4.4	25.1	95.6	7.32	4.33	12.37	15	807	395	412
S7				7S. Linear extensor erythema	76	20.0	18	4.4	20.0	95.6	5.47	3.20	9.34	30	792	380	412
S9				9S. 爪週紅斑あるいは爪根部毛細血管異常	169	45.1	51	12.7	45.1	87.3	5.66	3.96	8.09	44	778	375	403
S10				10S. Mechanic's hands	100	26.4	9	2.2	26.4	97.8	15.97	7.94	32.13	33	789	379	410
他の臨床所見																	
O1				1O. 自己免疫性疾患の家族歴(記載要領の表3参照)	39	10.2	35	8.9	10.2	91.1	1.16	0.72	1.87	46	776	383	393
O2				2O. 糖尿病の家族歴(記載要領の表3参照)	3	0.8	18	4.6	0.8	95.4	0.17	0.05	0.57	53	769	378	391
O3a				3Oa. 発症形式が急性(2週間以内)	50	12.7	56	13.9	12.7	86.1	0.90	0.60	1.36	24	798	394	404
O5				5O. 関節炎	108	27.6	107	26.3	27.6	73.7	1.07	0.78	1.46	24	798	391	407
O5				一関節炎ありの場合の骨破壊	9	9.1	9	8.8	9.1	91.2	1.03	0.39	2.72	621	201	99	102
O5				骨破壊を伴わない関節炎	90	23.6	93	23.1	23.6	76.9	1.02	0.74	1.43	38	784	382	402
O6				6O. 多関節痛	146	36.7	152	37.2	36.7	62.8	0.98	0.74	1.30	15	807	398	409
O6				一多関節炎ありの場合の骨破壊	8	6.1	10	6.9	6.1	93.1	0.87	0.33	2.28	547	275	131	144
O6				骨破壊を伴わない関節痛	123	32.1	134	33.4	32.1	66.6	0.94	0.70	1.27	38	784	383	401
O6				骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛	125	32.8	138	34.4	32.8	65.6	0.93	0.69	1.25	40	782	381	401
O8		○		8O. 原因不明の発熱	111	28.5	173	42.1	28.5	57.9	0.55	0.41	0.73	21	801	390	411
O9				9O. 間質性肺炎	235	57.7	81	20.0	57.7	80.0	5.45	3.98	7.45	11	811	407	404
O10	○			10O. 嚥下障害、食道蠕動障害	76	19.2	42	10.6	19.2	89.4	2.00	1.33	3.01	32	790	395	395
O13				13O. ステロイド・免疫抑制剤投与による症状の改善	362	91.6	267	79.5	91.6	20.5	2.83	1.82	4.42	91	731	395	336
筋生検所見																	
B0				0B. 筋生検施行	208	50.7	65	15.8						0	822	410	412
B1		○	○	1B. タイプI, II線維の壊死、再生、筋線維の寛性	133	67.5	35	54.7	67.5	45.3	1.72	0.97	3.06	561	261	197	64
B3	○	○	○	3B. 筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない)	129	67.2	27	42.2	67.2	57.8	2.81	1.57	5.01	566	256	192	64
B4				4B. 単核球浸潤が見られる非壊死線維	27	15.6	7	10.9	15.6	89.1	1.51	0.62	3.65	585	237	173	64
B5	○	○	○	5B. 筋線維束周囲と/または血管周囲への単核球浸潤	117	62.6	31	48.4	62.6	51.6	1.78	1.00	3.15	571	251	187	64
B6	○		○	6B. Perifascicular atrophy	47	26.6	1	1.6	26.6	98.4	22.42	3.02	166.24	582	240	177	63
B8	○			8B. Rimmed vacuoles	9	5.3	11	17.5	5.3	82.5	0.27	0.10	0.68	590	232	169	63
B11				11B. 免疫組織化学の利用	92	22.4	39	9.5						0	822	410	412
B12				12B. MHC class I発現の亢進した線維	63	91.3	19	51.4	91.3	48.6	9.95	3.46	28.62	716	106	69	37
臨床検査所見																	
L1	○	○	○	1L. 血清CK値 (U/L)	325	79.3	124	32.2	79.3	67.8	8.05	5.84	11.09	27	795	410	385
L2	○	○	○	2L. 血清LDH値 (U/L)	384	93.9	255	65.1	93.9	34.9	8.25	5.24	13.00	21	801	409	392
L3	○	○	○	3L. 血清AST(ASAT/SGOT)値 (U/L)	328	80.4	184	46.9	80.4	53.1	4.63	3.38	6.35	22	800	408	392

表13

各所見のSensitivity、Specificity、Odds ratio(OR: オッズ比)

診断基準*			所見	陽性数						95%CI			データ欠損者数			
BMCCP 基準書	運命書	Bohan & Peter		PM/DM	Comparators		Sensitivity	Specificity	Odds ratio	下限	上限	全体	PM/DM	Comparators		
					n	%									n	%
L4	○	○	4L 血清ALT(ALAT/SGPT)値 (U/L)	280	68.6	162	41.3	68.6	58.7	3.11	2.32	4.15	22	800	408	392
L5	○	○	5L 血清アルドラーゼ値 (U/L)	317	85.4	84	60.0	85.4	40.0	3.91	2.51	6.10	311	511	371	140
L6	○	○	6L 赤血(1時間値)(mm/hr)	253	80.8	248	82.1	80.8	17.9	0.92	0.61	1.38	207	615	313	302
L7	○	○	7L CRP値 (mg/dl)	252	61.8	242	61.9	61.8	38.1	0.99	0.75	1.32	23	799	408	391
L8			8L 自己抗体検査	407	99.3	367	89.1						0	822	410	412
L8_1			9L-1 抗核抗体	222	56.9	232	65.4	56.9	34.6	0.70	0.52	0.94	77	745	390	355
L8_2	○	○	9L-2 抗Jo-1 抗体	48	12.2	1	0.6	12.2	99.4	24.69	3.38	100.38	249	573	394	179
L8_9			9L-9 抗SSA/Ro-抗体	77	21.4	96	32.0	21.4	68.0	0.58	0.41	0.82	163	659	359	300
L8_12			9L-12 抗SSB/La-抗体	12	3.9	14	5.3	3.9	94.7	0.73	0.33	1.60	254	568	305	263
L8_13			9L-13 抗RNP(UiRNP)抗体	23	6.5	89	35.6	6.5	64.4	0.13	0.08	0.21	220	602	352	250
L8_16			9L-16 抗Centromere B抗体(ACA)	9	4.1	17	10.5	4.1	89.5	0.36	0.16	0.83	439	383	221	162
L8_17			9L-17 抗Topoisomerase-1/Scl70抗体	9	3.5	24	13.5	3.5	86.5	0.23	0.11	0.52	388	434	256	178
L8_19			9L-19 抗Sm抗体	6	2.2	40	17.2	2.2	82.8	0.11	0.05	0.27	321	501	268	233
L8_24			9L-24 抗CCP抗体	18	8.8	13	8.1	8.8	91.9	1.10	0.52	2.32	457	365	204	161
筋電図所見			EMG 筋電図施行	276	67.3	70	17.0						476	346	276	70
EMG1	○	○	EMG1 線維自発電位、慢性筋炎、complex repetitive discharg	134	58.5	29	43.3	58.5	56.7	1.85	1.07	3.20	526	296	229	67
EMG2	○	○	EMG2 短持続・低電位な多相性運動単位活動電位(MUAPs)	168	66.4	34	49.3	66.4	50.7	2.03	1.19	3.49	500	322	253	69
MRI所見			MRI MRI施行	289	70.5	63	15.3						470	352	289	63
MR11			MR11 STIRまたはT2WIでの筋浮腫	230	79.9	32	50.8	79.9	49.2	3.84	2.17	6.80	471	351	288	63
MR12			MR12 T1WIでの筋萎縮、筋の脂肪化など	65	24.7	20	31.7	24.7	68.3	0.71	0.39	1.29	496	326	263	63
皮膚生検所見			L13yn 皮膚生検施行	174	42.4	87	21.1						0	822	410	412
L13			L13L 皮膚筋炎に合致する所見	144	85.2	9	10.3	85.2	89.7	49.92	22.20	112.24	566	256	169	87

*: ○はそれぞれの基準で利用している所見

表14 Sensitivity and Specificity by cut off probability

Cut off probability	No. of Positive cases		Sensitivity	Specificity
	PM/DM	Comparators		
0	410	412	100.0%	0.0%
0.1	406	226	99.0%	45.1%
0.2	396	103	96.6%	75.0%
0.3	382	70	93.2%	83.0%
0.4	377	60	92.0%	85.4%
0.5	373	50	91.0%	87.9%
0.6	365	44	89.0%	89.3%
0.7	341	37	83.2%	91.0%
0.8	316	26	77.1%	93.7%
0.9	291	24	71.0%	94.2%

表15 3つの診断基準の Sensitivity、Specificity、Odds ratio(OR:オッズ比)

	陽性数						OR	ORの95%CI		解析対象数		
	PM/DM		Comparators		Sensitivity	Specificity		下層	上層	全体	PM/DM	Comparators
	n	%	n	%	%	%						
IMCCP基準系a)												
Total	366	89.3	45	10.9	89.3	89.1	67.8	43.7	105.3	822	410	412
					(86.3-92.3)	(86.1-92.1)						
Without biopsy	178	88.1	17	4.9	88.1	95.1	144.0	75.3	275.1	549	202	347
					(83.7-92.6)	(92.8-97.4)						
With biopsy	188	90.4	28	43.08	90.4	56.9	12.4	6.3	24.4	273	208	65
					(86.4-94.4)	(44.9-69.0)						
厚生省基準	291	71.0	53	12.9	71.0	87.1	16.6	11.6	23.7	822	410	412
厚生省基準b)	279	80.6	53	12.9	80.6	87.1	28.2	19.0	41.8	758	346	412
厚生省基準c)	271	82.6	53	12.9	82.6	87.1	32.2	21.5	48.3	740	328	412
Boha&Peter基準d)	315	76.8	51	12.4	76.8	87.6	23.5	16.2	34.1	822	410	412

a) cut off probability=55%, ()内の値は95%CI

a)各変数の不明、欠損値を陽性とした解析。発病年齢が不明の7例については発病年齢が18歳未満と同じ値(スコア0点)とした。

b)PM/DM群からADMを除いた解析

c)PM/DM群からADM・HDMを除いた解析

d)definite and probable

表16 Subgroups of PM/DM using the Subgroup classification criteria

Diagnosed subgroup*	True subgroup in PM/DM					Total	True subgroup in comparators
	1.PM	2.DM	3.ADM	4. Hypomyopathic DM	5.JDM		
.	29	9	6	0	0	44	1
PM	95	14	0	0	0	109	1
DM	3	137	6	5	0	151	0
ADM	1	28	51	12	0	92	0
JDM	0	0	0	0	6	6	0
IBM	6	0	0	0	0	6	5
Unknown subgroup	0	0	1	1	0	2	0
Total	134	188	64	18	6	410	7
Correctly classified	70.9%	72.9%	79.7%	94.4%	100.0%		71.4%

*Diagnosed subgroup by IMC/CP subgroup classification criteria, cut off probability=55%

1. Polymyositis(PM)
2. Dermatomyositis(DM)
3. Amyopathic dermatomyositis(ADM)
4. Hypomyopathic dermatomyositis(Hypomyopathic DM)
5. Juvenile dermatomyositis(JDM)
23. Inclusion body myositis(IBM)

表17 IMCCP報告⁵⁾によるsensitivity、Specificity

参照⁵⁾: Table 4. Performance of the EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies and existing classification and diagnostic criteria

PERFORMANCE (%)	The EULAR/ ACR classification criteria for IIM ^a		Bohan and Peter ^b (8,9)	Tanimoto et al. (11)	Targoff et al. ^b (12)	Dalakas and Hohlfeld ^b (15)	Hoogendijk et al. ^b (16)
	Without muscle biopsy data	With muscle biopsy data					
Sensitivity	87 88	93 90	98 77	96 71	93	6	52
Specificity	82 95	88 57	55 88	31 87	89	99	97
Correctly classified	86	91	86	79	91	45	70

(赤字は日本のsensitivity、specificity)

図1 確定診断年齢分布

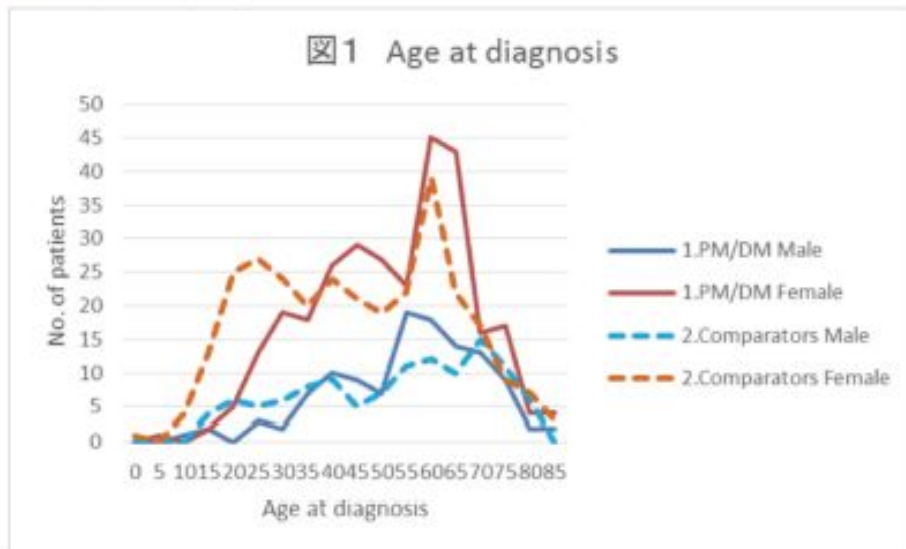


図2 発病年齢分布

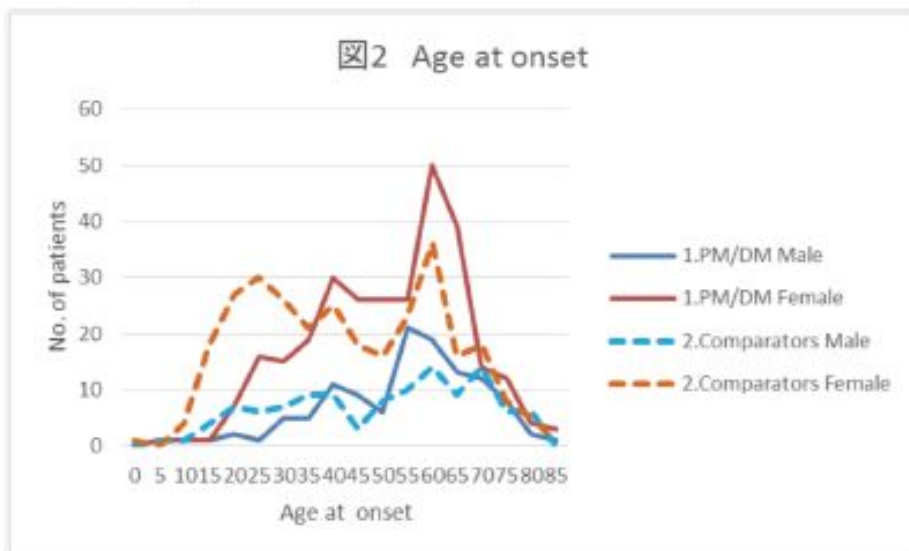
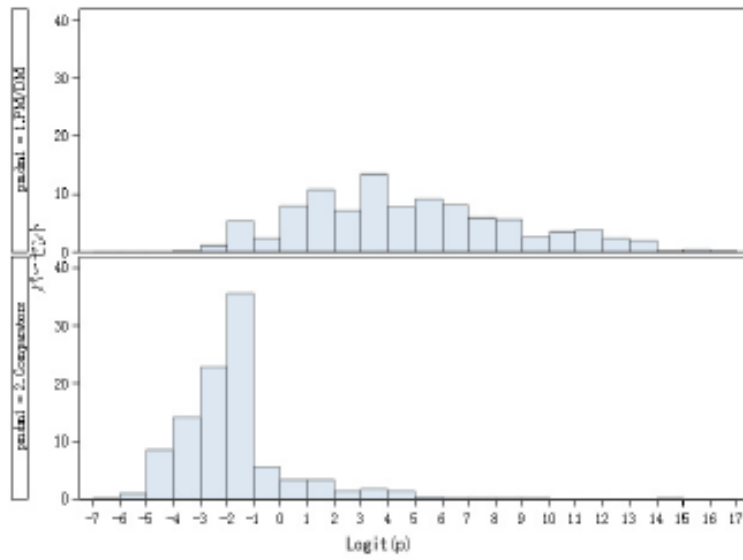


図3 Logit(p)の分布：PM/DM群、Comparators群



参考図 Logit(p)とProbabilityの関係

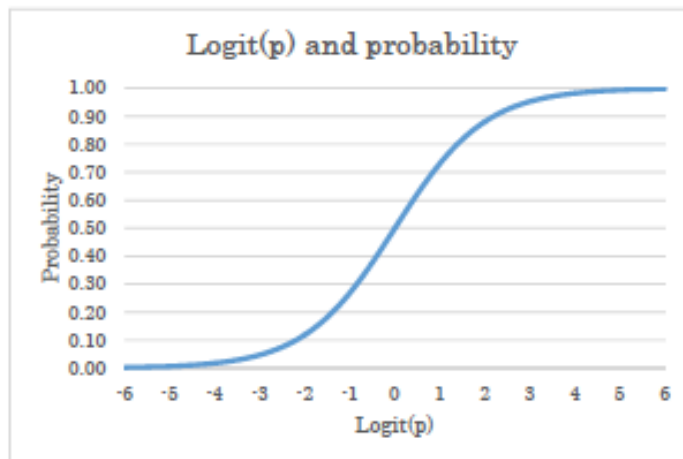
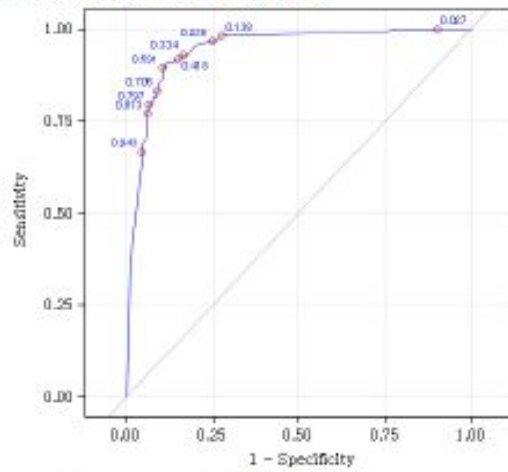
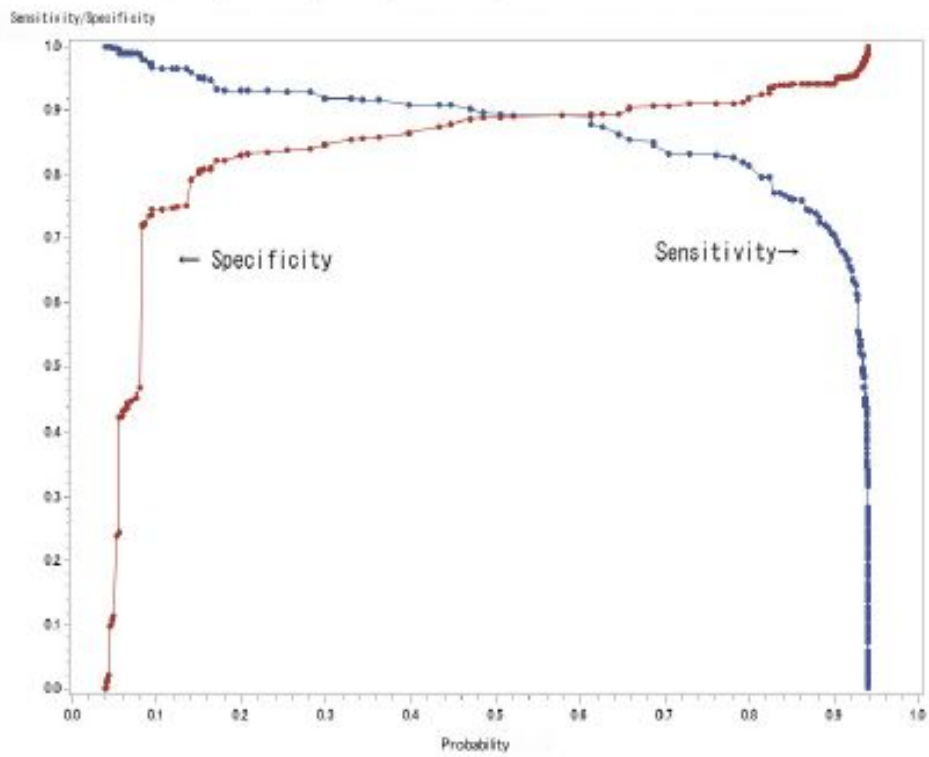


図4 ROC曲線：IMCCP診断基準案



図中の数値は cut off probability である。

図5 Sensitivity, specificity and probability of disease



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

シェーグレン症候群に関する調査研究

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

¹筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）

²長崎大学医歯薬学総合研究科

³兵庫医科大学 内科学講座リウマチ・膠原病科

⁴京都大学医学部附属病院リウマチセンター

⁵慶應義塾大学医学部リウマチ内科

⁶産業医科大学医学部第1内科学講座

⁷京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

⁸九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

⁹鶴見大学歯学部病理学講座

¹⁰埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室

¹¹慶應義塾大学医学部眼科

¹²東京女子医科大学 眼科

¹³倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター

¹⁴金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

¹⁵東京女子医科大学 耳鼻咽喉科

¹⁶千葉こども病院 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、systemic reviewを遂行中である。

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・予後予測因子を提唱してきた。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、日本においては、旧厚労省改定基準が感度、特異度ともに最も優れていると結論付けた。

さらに、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)重症度分類の提唱を行い、それらに基づいた臨床調査個人票(新規、更新)案を提唱し、厚労省の指定難病の評価基準として活用されている。

本年度は、Mindsに基づく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)診療ガイドラインの作成

専門医による診療ガイドライン作成チームを組織し、Mindsに添う診療ガイドラインの作成を進めている。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を作成中である。

(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(別表)。SR担当者により、エビデンスレベル分類、推奨グレードを作成中である(別表)。

D. 結論、E. 考察

1)診療ガイドラインの作成:38のCQを抽出し、現在、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している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Celi Sun C, Molineros J, Looger L, Kim K, Zhou XJ, Kim-Howard X, Motghore P, Bhattarai K, Adler A, So-Young Bang SY, Lee HS, Kim TH, Kang YM, Suh CH, Chung WT, Park YB, Choe JY, Shim SC, Lee SS, Han BG, Dozmorov M, Wren J, Harley J, Chua KH, Zhang H, Bae SC, Jin Kim YJ, Okada Y, Kochi Y, Suzuki A, Kubo M, Sumida T, Yamamoto K, Shen N, Ma J, Qi YY, Kaufman K.:□High-density genotyping of immune-related loci identifies new SLE risk variants in individuals with Asian ancestry.□Nat Genet(in press)□

2. Asashima H, Tsuboi H, Iizuka M, Hirota T, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T.:□The Energy Induction of M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor-Reactive CD4+ T Cells Suppresses Experimental Sialadenitis-like Sjoren's Syndrome.□Arthritis Rheum 67(8):2213-25,2015

3. Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Iwakura Y, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T.:□A crucial role of RORγt in the development of spontaneous sialadenitis-like Sjögren's syndrome.□J Immunol 194(1):56-67,2015

4. 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, Dorner 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 AA, Vollenveider C, Ravaud P, Meiners P, Brito-Zeron P, Vitali C, Mariette X.:□Defining disease activity sates and meaningful differences in primary Sjögren's Syndrome with EULAR primary Sjögren's Syndrome disease activity(ESSDAI) and patient reported indexes(ESSPRI).□Ann Rheum Dis 75(2):382-389,2016

5. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dorner T, Bootsma H, Tzioufas A, Solans-Laquerre R, Mandl T, Gottenberg JE, Hachulla E, Sivils KL, Ng WF, Fauchais AL, Bombardieri S, Valesini G, Bartoloni E, Saraux A, Tomsic M, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize AA, Vollenweider C, Ravaud P, Vitali C, Mariette X, Bowman SJ; EULAR Sjoren's Task Force.:□Validation of EULAR primary Sjögren's Syndrome disease activity and patient indexes.□Ann Rheum Dis 74(5):859-66,2015□

6. 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, Sumida T.:□Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy) trial. An open

label, one-year, prospective study. Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. Mod Rheumatol 25(2):187-93,2015

7. Yokosawa M, Tsuboi H, Nasu K, Hagiya C, Hagiwara S, Hirota T, Ebe H, Takahashi H, Asashima H, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Minami M, Bukawa H, Matsumoto I, Sumida T.:□Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis.□Mod Rheumatol 25(3):415-20,2015□

8. Iizuka M, Tsuboi H, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsui M, Matsumoto I, Sumida T.:□M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive IL-17- producing T cells promotes development of Sjögren's syndrome like sialadenitis.□Mod Rheumatol 25(1):158-60, 2015

9. Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Sato S, Kawakami A, Nakamura T. :Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 55(2):237-45, 2015

10. Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A.: Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. BMC Musculoskelet Disord 16:335,2015

11. Yoshimura S, Nakamura H, Horai Y, Nakajima H, Shiraishi H, Hayashi T, Takahashi T, Kawakami A. :Abnormal distribution of AQP5 in labial salivary glands is associated with poor saliva secretion in patients with Sjögren's syndrome including neuromyelitis optica complicated patients. Mod Rheumatol 16:1-21,2015

12. Azuma N, Katada Y, Kitano S, Sekiguchi M, Kitano M, Nishioka A, Hashimoto N, Matsui K, Iwasaki T, Sano H. :Rapid decrease in salivary epidermal growth factor levels in patients with Sjögren's syndrome: A 3-year follow-up study. Mod Rheumatol 25(6): 876-882, 2015

13. 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

14. 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 21: 224–231, 2015

15. Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohyama Y, Furukawa S, Nakamura S, Yoshiura K. :Effectiveness of imaging

modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. Arthritis Res Ther 17:223, 2015

16. 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(1):96-101, 2015

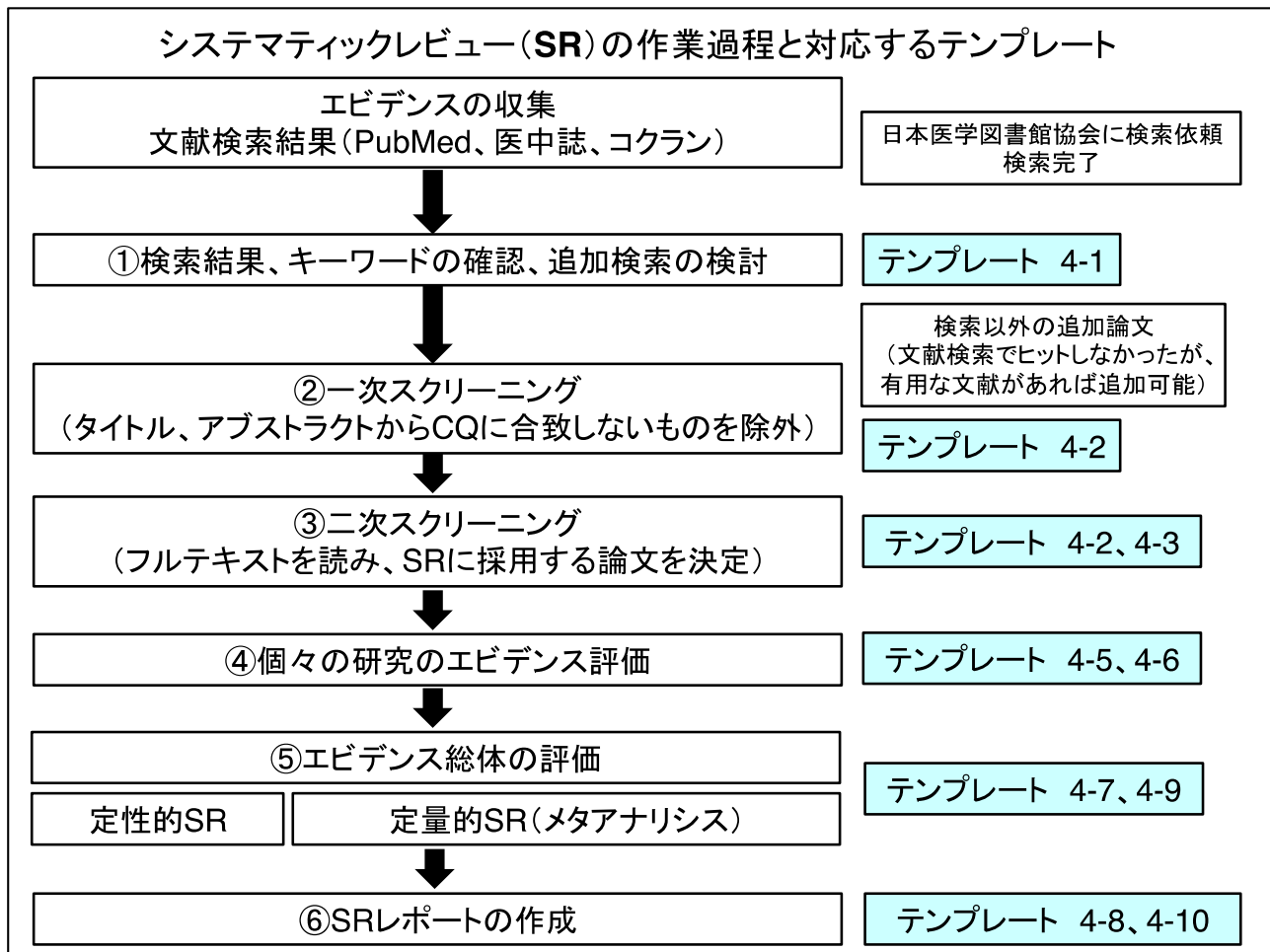
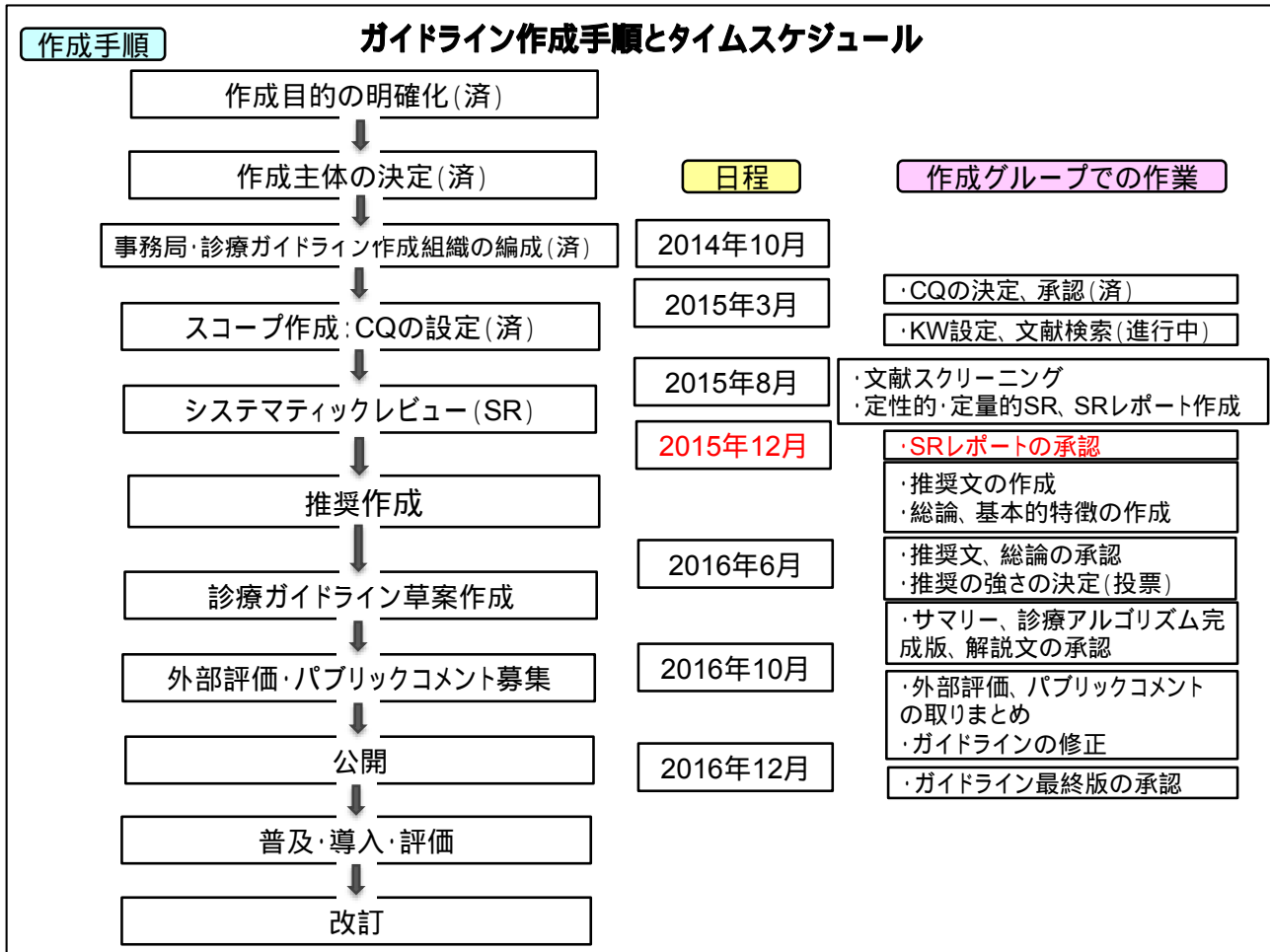
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

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



CQ番号	作成したCQ	SR担当者	SR進捗状況						
			一次スクリーニング	二次スクリーニング	個々の研究のエビデンス評価	エビデンス総体の評価		SRレポート	
						定性的SR	定量的SR		
テンプレート4-1、4-2	4-2、4-3	4-5、4-6	4-7	4-9	4-8、4-10				
CQ1	診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か	坪井(筑波大)	○	○	○	○	○	○	
CQ2	診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か	吉原(女子医大)	○	○					
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	田中(産業医大)、竹内(慶応大)	○						
CQ4	特徴的な皮膚病変は何か		○						
CQ5	特徴的な腎病変は何か		○						
CQ6	特徴的な末梢神経障害は何か		○						
CQ7	特徴的な中枢神経障害は何か		○						
CQ8	特徴的な肺病変は何か		○						
CQ9	特徴的な関節病変は何か		○						
CQ10	診断に有用な自己抗体は何か		高村(女子医大)	○	○				
CQ11	診断に有用な血液検査所見は何か			○	○				
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	富板(千葉こども)、中村(九大)	○	○					
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		○	○	○	○			
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		○	○	○	○			
CQ15	唾液腺シンテグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか		○	○					
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		○	○					
CQ17	予後に影響する合併症は何か	三森(京都大)							
CQ18	合併する悪性リンパ腫の特徴は何か								
CQ19	悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か								

CQ番号	作成したCQ	SR担当者	SR進捗状況					
			一次スクリーニング	二次スクリーニング	個々の研究のエビデンス評価	エビデンス総体の評価		SRレポート
						定性的SR	定量的SR	
テンプレート4-1、4-2	4-2、4-3	4-5、4-6	4-7	4-9	4-8、4-10			
CQ20	小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か	田中(金沢医大)、川野(金沢大)	○	○	○	○	○	○
CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か		○	○	○	○	○	○
CQ22	小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か		○	○	○	○	○	○
CQ23	小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か		○	○	○	○	○	○
CQ24	口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か	佐野(兵庫医大)	○	○	○			
CQ25	再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か?		○	○	○			
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	斎藤(鶴見大)	○					
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							
CQ28	ステロイドは腺病変の改善に有用か	坪田(慶応大)、坪井(筑波大)	○	○	○	○	○	○
CQ29	ステロイドは腺外病変の改善に有用か		○	○	○	○	○	○
CQ30	免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か		○	○	○			
CQ31	免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か		○	○	○	○	○	○
CQ32	生物学的製剤は腺病変の改善に有用か	川上(長崎大)	○	○	○			
CQ33	生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か		○	○	○			
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	西山(倉敷)、吉原(女子医大)	○	○	○	○	○	○
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		○	○	○	○	○	○
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		○	○	○	○	○	○
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		○	○	○	○	○	○
CQ38	女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か	川野(金沢大)	○	○	○	○	○	○

CQ01のPICOと検索キーワード

CQ01	P				I/C		O					作成者
	性別	年齢	疾患	病態	I	C	リスト	内容	益/害	重要度	採択可否	
診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？	指定なし	指定なし	SS	腺病変	吐唾法 サクソテスト ガムテスト 口唇腺生検 耳下腺部分生検		O1 O2 O3 O4 O5	診断率の向上 治療方針の決定 病態の把握 有害事象 口腔乾燥症状との相関	益 益 益 害 益	8 8 8 8 8	○ ○ ○ ○ ○	吉原、中村、斎藤

疾患:SS

SR担当者:坪井洋人

CQ番号 01 作成したCQ 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？

キーワード	日本語	英語
1	シェーグレン症候群	Sjögren's syndrome
2	腺病変、唾液腺炎	glandular manifestation, sialadenitis
3	診断、治療方針の決定、病態、口腔乾燥症状	diagnosis, decision of treatment, pathogenesis, dry mouth
4	吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検	unstimulated whole salivary flow, Saxon's test, Gum test, labial salivary gland biopsy, parotid gland biopsy
5	有害事象	adverse event

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS
CQ	CQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
データベース	PubMed
日付	2015/7/6
検索者	諏訪部/坪井

#	検索式	文献数
#1	Search sjogren's syndrome/diagnosis[MH]	4262
#2	Search (((("diagnosis"[SH] OR "diagnosis"[ALL] OR "diagnosis"[MH]) AND ("Salivary Gland Diseases"[MH] OR "Oral Manifestations"[MH] OR "oral medicine"[MH])) OR "diagnosis, oral"[MH])	48271
#3	Search (sensitivity and specificity[MH])	437419
#4	Search (("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH])	6341545
#5	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)	168

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS
CQ	CQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
データベース	医中誌
日付	2015/7/8
検索者	諏訪部/坪井

#	検索式	文献数
#1	(Sjogren症候群/TH or シェーグレン症候群/AL) and (SH=診断的利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断)	1958
#2	口腔医学/TH or 口腔症状/TH or 唾液腺疾患/TH	32993
#3	#1 and #2	1958
#4	(#3) and (PT=原著論文)	455
#5	(#4) and (PT=会議録除く)	455
#6	感度と特異度/TH	35634
#7	#5 and #6	15
#8	(#7) and (DT=2000:2015)	15

【4-1 データベース検索結果】

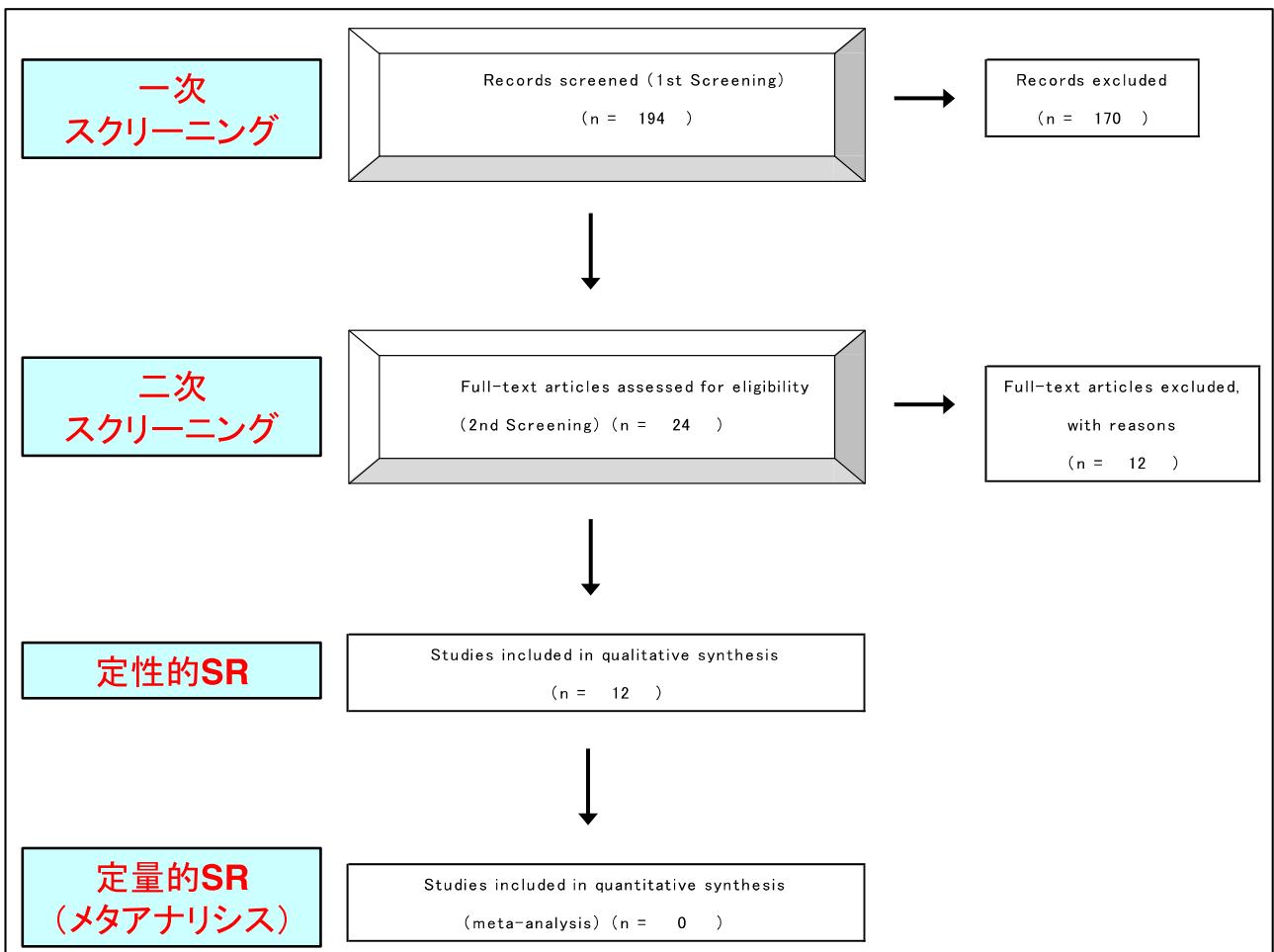
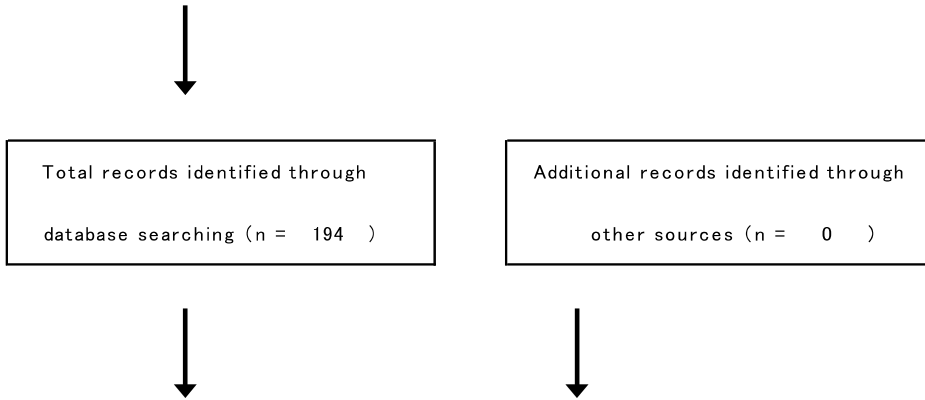
タイトル	SS
CQ	CQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
データベース	Cochrane
日付	2015/7/7
検索者	諏訪部/坪井

#	検索式	文献数
#1	sjogren's and (syndrome or disease*)	341
#2	diagnosis	78973
#3	#1 and #2	66
#4	mouth or oral or manifestation* or sialadenitis or (salivary gland diseases)	122737
#5	#3 and #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	15

文献検索フローチャート(データベース+追加論文)

表-2 文献検索フローチャート] PRISMA声明を改変 SSCQ01

NGC	NICE	PubMed	Cochrane	医中誌	EMBASE	WHO	PsycINFO®	CINAHL	Others()
NA	NA	168	15	15	NA	NA	NA	NA	NA



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ01 採用論文のみ(12本、すべて観察研究、横断5本、コホート6本、症例集積1本)

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
後藤 聡. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2002	観察研究	SS 36, 非SS 38	ガムテスト, サクソンテスト	なし	感度、特異度、正確度、ガムテストとサクソンテストの相関		
後藤 聡. 医薬ジャーナル, 2003	観察研究	SS 30, HC 34	ガムテスト, 安静時唾液	なし	ガムテストと安静時唾液の相関、SS診断に対する感度、特異度		
Risselada AP, Ann Rheum Dis, 2014	観察研究	pSS 174	minor salivary gland histology	なし	LSG生検の所見とNHLの発症、ESSDAI、extraglandular manifestations (EGM) との関連		
Lida Santiago M, Rheumatol Clin, 2012	観察研究	SS susp 186	minor salivary gland biopsy	なし	LSG生検の合併症、唾液腺の採取率(有効性)の前向き観察研究		
Shiboski SC, Arthritis Care Res (Hoboken), 2012	観察研究	SS susp 1618	FLS, UWS, ドライマウス、OSS, TBUT、シルマー、ドライアイ、SS-A/B、RF、ANA	なし	LCAモデルでの感度、特異度を比較		SICCAIによるACR criteriaの論文
Nakamura H, Rheumatology (Oxford), 2010	観察研究	112例(LSG生検施行、AECG基準の6項目を実施)(pSS 63、non SS 49)	Age、Sex、ドライアイ、ドライマウス、サクソン、シルマー、SS-A、SS-B、LSG生検、シアログラフィー	なし	AECG基準によるpSSの診断に対するcontributionを解析		
Yazisiz V, Rheumatol Int, 2009	観察研究	170例(AECG基準によるpSS 99、sSS 17、non SS 54)	LSG生検、臨床所見、血清学的所見	なし	AECG基準によるpSSの診断に対する感度、特異度、PPV		

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ01 採用論文のみ(12本、すべて観察研究、横断5本、コホート6本、症例集積1本)

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Teppo H, Clin Rheumatol, 2007	観察研究	SS susp 191	LSG生検	なし	LSG生検での唾液腺採取率、合併症、SS診断への寄与、平均13.6年後のfollow upでのSSの診断、生存期間		
Pijpe J, Rheumatology (Oxford), 2007	観察研究	1st analysis: 15 pSS and 20 controls, 2nd analysis: 35 pSS susp	LSG生検、耳下腺生検	なし	1st analysis: 耳下腺生検の判定基準の決定、2nd analysis: pSSの診断に対するLSG生検と耳下腺生検の比較、LSG生検と耳下腺生検の所見、合併症の比較		
Gotoh S, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005	観察研究	Study1: 61 HC, Study 2: 28 SS, 34 control	ガムテスト、無刺激唾液分泌量	なし	Study 1: 2つのテストの学習効果を検討、Study 2: 2つのテストのSS診断に対する感度・特異度・正確度を解析		
McGuirt WF Jr, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002	観察研究	小児SS6例	LSG生検、耳下腺生検	なし	LSG生検は2/6例で陽性、LSG生検陰性の4例では耳下腺生検が行われ、4/4例で陽性、生検に伴う合併症なし		
Rosas J, Rheumatology (Oxford), 2002	観察研究	60 pSS	無刺激唾液量、ピロカルピン・ANTT刺激後唾液量	なし	無刺激唾液量と臨床・検査所見との関連、ピロカルピン刺激後の唾液量の反応と臨床・検査所見との関連		

CQ01	P				I/C		O				作成者	
	性別	年齢	疾患	病態	I	C	リスト	内容	益/害	重要度		採択可否
診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？	指定なし	指定なし	SS	腺病変	吐唾法 サクソンテスト ガムテスト 口唇腺生検 耳下腺部分生検		O1 O2 O3 O4 O5	診断率の向上 治療方針の決定 病態の把握 有害事象 口腔乾燥症状との相関	益 益 益 害 益	8 8 8 8 8	○ ○ ○ ○ ○	吉原、中村、斎藤

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
対象	SSの腺病変
介入	吐唾法、サクソンテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中(疑い(-1))"、"低(0)"の3段階
まともは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まともは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		病態の把握																効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間						
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間						
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例バイアス	その他	まとも	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群母	対照群分子	介入群母				介入群分子	対照群母 (%)	対照群分子 (%)	介入群母 (%)	介入群分子 (%)	
McGuirt WF Jr. 2002	症例集積	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	LSG生検は2/6例で陽性、LSG生検陰性の4例では耳下腺生検が行われ、4/4例で陽性
Rosas J. 2002	コホート研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	無刺激唾液 ≤1.5ml/15min と >1.5ml/15min の間で、臨床、免疫学的所見に差なし、無刺激唾液 ≤1.5ml/15min の群では、シンテでの機能障害が有意に多い	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
対象	SSの腺病変
介入	吐唾法、サクソンテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中(疑い(-1))"、"低(0)"の3段階
まともは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まともは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		有害事象																効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間					
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間					
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例バイアス	その他	まとも	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群母	対照群分子	介入群母				介入群分子	対照群母 (%)	対照群分子 (%)	介入群母 (%)	介入群分子 (%)
後藤 聡. 2002	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ガムテストの学習効果が報告
後藤 聡. 2003	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ガムテストの学習効果が報告
Risselada AP. 2014	コホート研究	-1	-2	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lida Santiago M. 2012	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	術後早期合併症 8.1% (15/186例)、術後中期合併症 9.75% (16/164例)
Shiboski SC. 2012	コホート研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nakamura H. 2010	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Yazisiz V. 2009	横断研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Teppo H. 2007	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.5% (1/191例)で術後合併症(化膿性肉芽腫)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
対象	SSの腺病変
介入	吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まともは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

**上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まともは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		口腔乾燥症状との相関										リスク人数(アウトカム率)										効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
個別研究		バイアスリスク*										上昇要因**					非直接性*									
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	検出バイアス	症例現象バイアス	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとも	量反関係	効果の大きさ	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Teppo H. 2007	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Piipe J. 2007	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gotoh S. 2005	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
McGuirt WF Jr. 2002	症例集積	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rosas J. 2002	コホート研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	無刺激唾液 ≤1.5ml/15min と >1.5ml/15min の間で、臨床所見に差なし

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

診療ガイドライン	SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
対象	SSの腺病変
介入	吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)										効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント			
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)									
診断率の向上	横断5/コホート6/症例集積1	-1	0	-1	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ガムテスト(感度83.3~86.7%、特異度79.4~86.8%、3つの研究)、安静時唾液分泌量(感度64.6~78.6%、特異度49.7~79.4%、3つの研究)、LSG生検(感度78~83.5%、特異度82.3~100%、3つの研究)、耳下腺生検(感度78%、特異度86%、1つの研究)	非常に弱(D)	8	ガムテスト、LSG生検の感度、特異度は3つの研究でほぼ同等。安静時唾液分泌量の感度、特異度はやや低値。耳下腺生検は1つの研究でLSG生検と同等の感度、特異度。サクソテストの感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究でガムテストとサクソテストは有意に相関した。

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

診療ガイドライン	SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
対象	SSの腺病変
介入	吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
								対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
治療方針の決定	横断5/コホート6/症例集積1	-1	0	-1	-1	-1		ONA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1つの後ろ向きコホート研究で、LSG生検におけるFS≥3はNHL発症の独立した予測因子、FS≥3ではESSDAI、EGM scoreは有意に高値。2つのコホート研究でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9~98.4%。	非常に弱(D)		LSG生検での唾液腺採取率は高く、LSG生検におけるFS≥3はNHLの発症、腺外病変の予測因子になりえる

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

診療ガイドライン	SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
対象	SSの腺病変
介入	吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
								対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
病態の把握	横断5/コホート6/症例集積1	-1	-1	-1	-1	-1		ONA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1つの後ろ向きコホート研究で、LSG所見陽性/陰性の中で、生存期間に有意差なし。1つの前向きコホート研究で、Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等だが、耳下腺生検は悪性リンパ腫を検出できる可能性。1つの症例集積研究で、LSG生検陰性例では、耳下腺生検が有用である可能性。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連なし。	非常に弱(D)		LSG所見と生存期間には関連なし。耳下腺とLSGの組織所見は同等だが、耳下腺では悪性リンパ腫を検出できる可能性あり。LSG陰性例では耳下腺生検が有用である可能性。無刺激唾液分泌量と臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連なし。	

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

診療ガイドライン	SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
対象SSの腺病変	
介入	吐唾法、サクソントテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
								対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	介入群分子 (%)						
有害事象	横断5/コホート6/症例集積1	-1	0	-1	-1	-1		ONA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3つの横断研究でガムテストの学習効果が報告。4つの研究で、LSG生検の合併症は0%~9.75%と報告。1つの症例集積研究で耳下腺生検の合併症は0%、1つの前向きコホート研究で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告。	非常に弱(D)	8	ガムテストでは学習効果が報告。LSG生検の合併症は0%~9.75%、耳下腺生検では一過性の感覚低下が26%で報告。LSG生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆される。

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

診療ガイドライン	SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？
対象SSの腺病変	
介入	吐唾法、サクソントテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
								対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	介入群分子 (%)						
口腔乾燥症状との相関	横断5/コホート6/症例集積1	-1	-1	-1	-1	-1		ONA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2つの研究でドライマウスの感度77~87%、特異度6.6~14%。1つの横断研究で、LSG生検のgradeはシアログラフィと有意に関連。LSG生検のgradeとドライマウス・サクソンは有意な関連なし。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見に関連なし。	非常に弱(D)	8	ドライマウスの感度77~87%、特異度6.6~14%であり、SSの診断における特異度は低い。LSG生検のgradeとドライマウス・サクソンは有意な関連なし。無刺激唾液分泌量と臨床所見に関連なし。