

平成 28 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)
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
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 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

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 の作成及びそれに基づいた推奨文を一部作成終了し、システマティックレビューを開始した。

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、新規治療薬の開発や健康保険認可がなされた。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) の設定を行ない、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決定した。平成 28 年度には、CQ のうちいくつかについては推奨文の作成を終えた。また、CQ のうち SR が必要なものについては、CQ 作成班と別に設定された実行班によって SR を開始し、既に論文のスクリーニングを終え、年度末に推奨文を作成し、平成 29 年度前半にガイドラインの草稿を整えて、同年度内の発行を準備している。

C. 研究結果

平成 27 年度には SLICC 分類基準と ACR 分類基準の本邦の実症例による検証を行い、SLICC 分類が高感度で同程度の特異度を有するとのデータを得て、論文作成し現在投稿中である。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、CQ は全て提出されガイドライン作成委員会で認証された。それに基づき、すでに一部の CQ については推奨文が作成され、今後それらを推敲し作成委員会全体での承認をえる。また、一部の CQ については SR を行っており、今後メタアナリシスを行なってデータを得て、それを元に推奨文を作成する。これらは平成 28 年度前期までにされる予定で成果を論文として発表する。

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作成し、現在投稿中である。

ガイドラインは、国際的に発表することを目的とし、現在 SR を進めている。

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 SR の結果を見て推奨文を作成していく。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, Oku K, Favas C, Delgado Alves J, Žigon P, Ambrožič A, Tomšič M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Irastorza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, Murashima A, Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodriguez-Pintó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, Atsumi T. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus*.2017;26;266-276.

Shimizu Y, Yasuda S, Kako Y, Nakagawa S, Kanda M, Hisada R, Ohmura K, Shimamura S, Shida H, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Kusumi I, Atsumi T. Post-steroid neuropsychiatric manifestations are

significantly more frequent in SLE compared with other systemic autoimmune diseases and predict better prognosis compared with de novo neuropsychiatric SLE. *Autoimmun Rev*.15.786-794.2016.

Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*.15.1001-1004.2016

Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Autoantibodies against a component of complement one contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*.55.1403-1411.2016.

Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis*.75.75-83.2016.

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)*. 2016 ;55:186-9.

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; 48: 323–330.

Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*.2016;26;80-86.

Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*.2016;75;323-331.

Zhao J, Kubo S, Nakayamada S, Shimajiri S, Zhang X,

Yamaoka K, Tanaka Y. Association of plasmacytoid dendritic cells with B cell infiltration in minor salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. Mod Rheumatol.2016;26;716-724.

Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi T, Ebe H, Yokosawa M, Yagishita M, Takahashi H, Kurata I, Ohyama A, Honda F, Asashima H, Miki H, Umeda N, Kondo Y, Hirata S, Saito K, Tanaka Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A, Sumida T. Effectiveness of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. An open label, multicenter, one-year, prospective study: ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orenzia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy) trial. Mod Rheumatol.2016;26;891-899.

Terada A, Yamada R, Tsuda K, Sese J. LAMPLINK: detection of statistically significant SNP combinations from GWAS data. Bioinformatics.2016;32;3513-3515.

Morimoto C, Manabe S, Kawaguchi T, Kawai C, Fujimoto S, Hamano Y, Yamada R, Matsuda F, Tamaki K. Pairwise Kinship Analysis by the Index of Chromosome Sharing Using High-Density Single Nucleotide Polymorphisms. PLoS One.2016;11; e0160287.

Hachiya Y, Kawasaki A, Oka S, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Kono H, Hirohata S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Nagaoka S, Tohma S, Furukawa H, Tsuchiya N. Association of HLA-G 3' Untranslated Region Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population: A Case-Control Association Study. PLoS One.2016;11; 6e0158065.

Minowa K, Amano H, Ando S, Watanabe T, Ogasawara M, Kawano S, Kaneko T, Morimoto S, Yamaji K, Tamura N, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study. Mod Rheumatol.2017;27;72-76.

2.学会発表

Oku K, Amengual O, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Morishita E, Ieko M, Atsumi T. Practical application of antiphospholipid antibodies profiles in the diagnosis and managements of antiphospholipid syndrome: The modified antiphospholipid score. The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, 13-16 Nov. 2016, Washington, DC, USA

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

実用新案登録

その他

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陽性、抗カルジオリピン抗体(IgA, IgG or IgM)、抗β ₂ GPI抗体(IgA, IgG or IgM)
6 漿膜炎	
7 腎障害	
8 神経障害	
9 溶血性貧血	5 低補体血症(C3, C4 or CH 50)
10 白血球減少症/リンパ球減少症	6 直接クームステスト陽性(溶血性貧血なし)
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

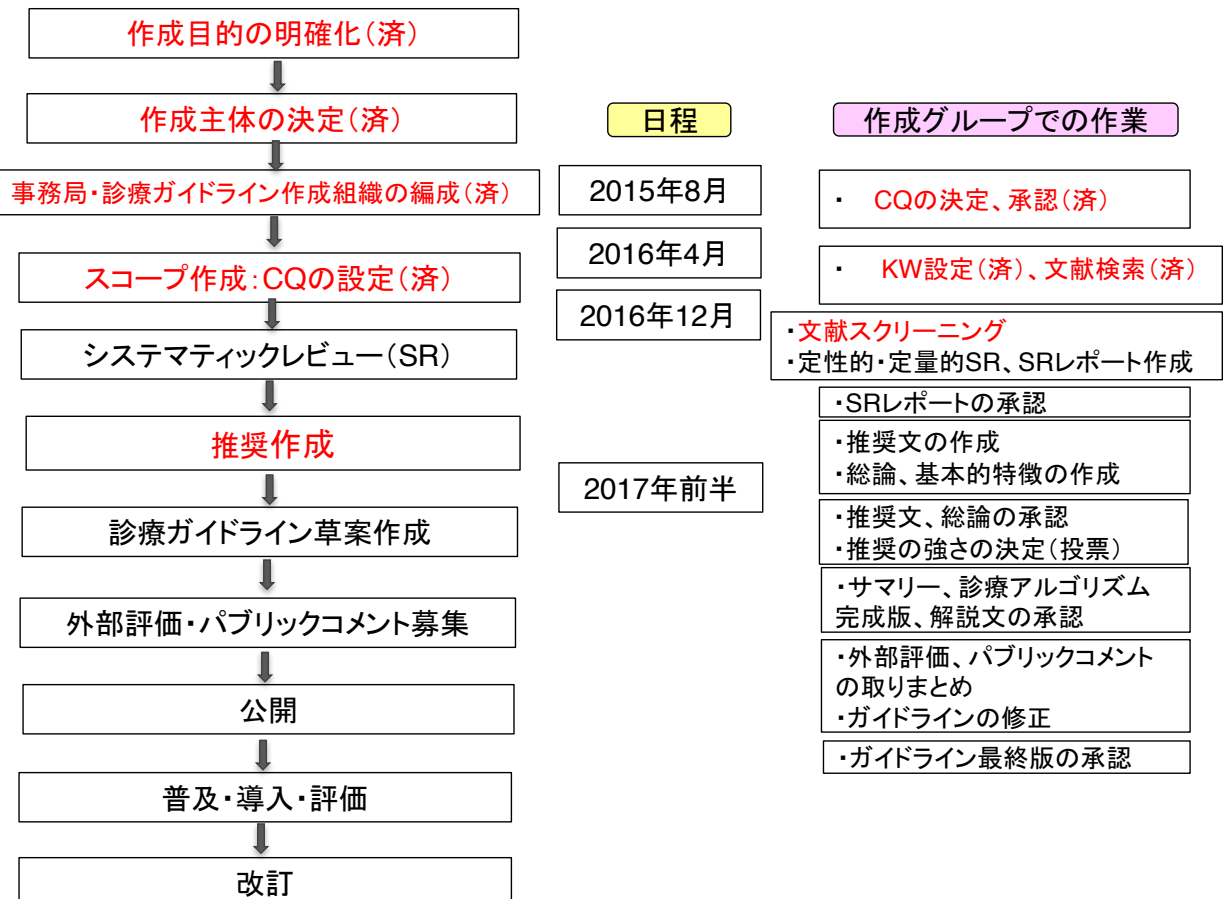
図1 SLE 分類基準検証試験で用いた患者票

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℃。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 -, CL82GP1 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

GRADE法によるSLEガイドライン作成

作成手順

ガイドライン作成手順とタイムスケジュール



CQ (SRを行うもの)

チャプター	CQ	
腎臓	5	cyclophosphamide間欠静注の治療成績
	6	mycophenolate mofetilの治療成績
	7	calcineurin間欠静注の治療成績
	8	multi-target療法の治療成績
	9	rituximabの治療成績
神経	11	NPSLE患者に対しIVCYとmPSL pulseのどちらが有効か、安全か
	12	NPSLE患者に対しRituximabは既存治療と比べ有効か、安全か
	13	NPSLE患者に対し治療を行う際に、Hydroxychloroquine併用は治療成績を改善するか
	15	NPSLEの寛解導入後の維持療法として適切な免疫抑制薬は何か
皮膚病編	18	SLEに伴う皮疹の治療に、ステロイド外用薬は有用か？
	19	SLEに伴う皮疹の治療に、タクロリムス外用薬は有用か？
	20	SLEに伴う皮疹の治療に、ステロイド内服は有用か？
	21	SLEに伴う皮疹の治療に、ハイドロキシクロロキン内服は有用か？
血液病変	24	血液病変(溶血性貧血、白血球減少、血小板減少(ITP, TTP)、抗リン脂質抗体症候群、血球貪食症候群、凝固異常)に対する治療はどのように行うか
妊娠	30	妊娠計画時、妊娠中、出産後・授乳中のSLE治療薬の選択はどのようにするか
治療薬	36	ヒドロキシクロロキンの治療成績
	37	cyclophosphamide間欠静注の治療成績
	38	mycophenolate mofetilの治療成績
	39	calcineurin間欠静注の治療成績
	40	multi-target療法の治療成績
	41	rituximabの治療成績
小児	*	小児SLE病変の治療はどのように行うか？

論文集

Record #1 of 7
 ID: CN-00013192
 AU: Hahn BH
 AU: Kantor OS
 AU: Osterland CK
 TI: Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus. Report of a prospective controlled trial in 24 patients.
 SO: Annals of internal medicine
 YR: 1975
 VL: 83
 NO: 5
 PG: 597-605
 PM: PUBMED 1106277
 PT: Clinical Trial; Comparative Study; Journal Article; Randomized Controlled Trial; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
 KY: Adolescent;Antibodies, Antinuclear [analysis];Azathioprine [administration & dosage] [adverse effects] [therapeutic use];Clinical Trials as Topic;Drug Therapy, Combination;Jaundice [chemically induced];Kidney [pathology];Leukopenia [chemically induced];Lupus Erythematosus, Systemic [drug therapy] [immunology] [pathology];Prednisone [administration & dosage] [adverse effects] [therapeutic use];Adult[checkword];Female[checkword];Humans[checkword];Male[checkword];Middle Aged[checkword]
 CC: SR-RENAL
 US:
<http://onlinelibrary.wiley.com/onlinecentral/articles/192/CN-00013192/frame.html>

EndNoteでの読み込み法

- 1) 新規ファイル作成 File→New
- 2) 各ドキュメントをファイルにimport
 - A) File→Import B) options→設定を決め。EMBASE, MEDLINEはReference Manager(RIS), CENTRALはCochran Library(Wiley)選択
- 3) Import→全ドキュメントがファイル内

* EMBASEドキュメント(検索結果)はファイル末尾が「.ris」。その為、読み込めない場合はファイル末尾を「.ris」→「.txt」へと書き換える

論文数

	I/C	EMBASE	MedLine	CENTRAL	total
LN inducti	IVCY vs steroid	39	88	30	157
	MMF vs IVCY	46	80	34	160
	MMF vs steroid	167	143	25	335
	MZB vs IVCY	1	4	1	6
	MZB vs steroid	7	14	1	22
	RTX vs IVCY	11	16	3	30
	RTX vs steroid	64	49	3	116
	Bel vs AZT	17	7	0	24
	Bel vs IVCY	3	1	0	4
	Bel vs steroid	16	5	0	21
	Cal vs IVCY	14	20	12	46
	Cal vs steroid	82	62	11	155
	comb vs IVCY	4	6	19	29
	comb vs steroid	17	19	23	59
	HCQ	40	17	0	57

LN maint	AZT vs steroid	232	79	16	327
	Bel vs AZT	43	6	0	49
	Cal vs AZT	97	34	8	139
	comb vs AZT	5	3	9	17
	HCQ	114	11	2	127
	MZB vs AZT	4	4	0	8
RTX vs AZT	89	25	2	116	

	I/C	EMBASE	MedLine	CENTRAL	total
eruption	po vs topic steroid	52	39	1	92
	poCal vs topic steroid	125	67	3	195
	HCQ	193	106	1	300

cytopenia	AZT vs steroid	473	125	7	605
	Cal vs steroid	319	94	1	414
	danazol vs steroid	38	26	0	64
	HCQ	457	83	1	541
	HCQ vs steroid	393	47	0	440
	IVCY vs steroid	84	94	6	184
	IVIg vs steroid	197	122	1	320
	MMF vs steroid	345	43	7	395
	combination	59	29	4	92
	MZB vs steroid	13	7	1	21
	RTX vs steroid	452	78	2	532
	splenect vs steroid	128	111	1	240
	THPO vs steroid	24	9	0	33

NPSLE	IVCY vs steroid	44	66	5	115
	MZB vs steroid	0	1	0	1
	MMF vs steroid	96	28	0	124
	comb vs steroid	5	6	1	12
	RTX vs steroid	106	24	1	131
	cal vs steroid	61	18	0	79
	HCQ	105	45	0	150

データベースからの検索 PubMed Cochrane EMBASE (n=)

重複を除外(n=)

文献検索で見つからなかったが有用な論文やデータの追加

1次スクリーニング
タイトル,abstractから明らかにCQにそぐわないものを除外
(abstractから判断できないものは残す) (n=)

除外文献 (n=)

2次スクリーニング
フルテキストを読み、CQに合致するものを選択 (n=)

除外文献 (n=)

アナリシス それぞれのCQ outcomeに対して行う
Meta-analysis (n=)

アウトカム的重要度の設定

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)

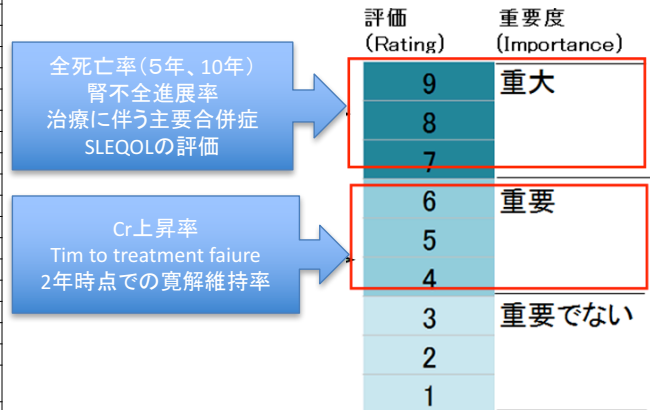
性別	指定なし
年齢	指定なし
サブポピュレーション	小児及び妊産婦
疾患・病態	ループス腎炎III, IVと診断され寛解導入された患者
地理的要因	
その他	

I(interventions)/C(comparisons, controls, comparisons)のリスト

- ①ステロイド単独療法
- ②MMF治療
- ③rituximab
- ④calcineurin阻害剤
- ⑤AZT
- ⑥ミゾリドン
- ⑦HCQ(主治療に対する追加療法として)
- ⑧combination therapy

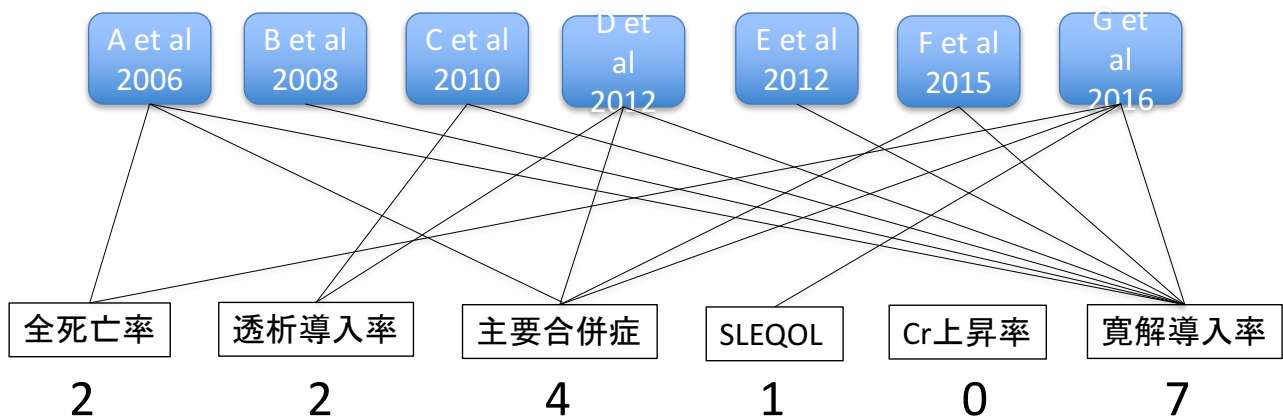
O(outcome)のリスト

outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1 2年時点での寛解維持率(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		
O6 time to treatment failure	害		
O7 SLEQOLの評価(SLEQOLL-QOL, EQ-5D, SF-36)	益		
O8			
O9			
O10			



各Outcomeに対するreview結果

それぞれのI/Cについて



バイアス評価・推奨

割付の順序 (random sequence generation)
割付の隠蔽 (allocation concealment)
参加者と研究者の盲検化 (blinding of participants and personnel)
アウトカム評価者の盲検化 (blinding of data analyst)
不完全なアウトカム (incomplete outcome data)
選択的な報告 (selective reporting)
その他のバイアス(stopped early for benefit, etc)

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding of patients?	Blinding of providers?	Blinding of data collectors?	Blinding of outcome adjudicators?	Blinding of data analysts?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?	Intention to treat analysis?
Agnelli 2009	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Allinbas 2004	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kakkur 2004	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Klerk 2005	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lebeau 1994	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Peizer 2009	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Perry 2010	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Sideras 2006	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Weber 2008	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

エビデンスの質 (Quality of evidence)	研究デザイン (Study design)	グレードを下げる (*) (Lower if)	グレードを上げる (*) (Higher if)
高 high	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 研究の限界 (limitations) <ul style="list-style-type: none"> -1 深刻 (serious) -2 非常に深刻 (very serious) 	<ul style="list-style-type: none"> 効果の程度が大きい (large magnitude of effect) <ul style="list-style-type: none"> +1 大きな効果 RR > 2 あるいは < 0.5 +2 極めて大きい効果 RR > 5 あるいは < 0.2
中 moderate			
低 low	観察研究	<ul style="list-style-type: none"> 結果の非一貫性 (inconsistency) <ul style="list-style-type: none"> -1 深刻 -2 非常に深刻 エビデンスの非直接性 (indirectness) <ul style="list-style-type: none"> -1 深刻 -2 非常に深刻 データの不精確さ (Imprecision) <ul style="list-style-type: none"> -1 深刻 -2 非常に深刻 出版バイアス (publication bias) <ul style="list-style-type: none"> -1 ありそう (likely) -2 非常にありそう (very likely) 	<ul style="list-style-type: none"> 用量-反応勾配 (dose-dependent gradient) <ul style="list-style-type: none"> +1 あり すべての交絡因子 (plausible confounder) <ul style="list-style-type: none"> +1 提示された効果を減弱させている
非常に低 very low			

* 1 = 1 段階グレードを下げる、あるいは上げる (たとえば、「高」から「中」へ)
 2 = 2 段階グレードを下げる、あるいは上げる (たとえば、「高」から「低」へ)

アウトカムについての研究全般に関するエビデンスの質の定義
 (Definition: Quality of evidence across studies for the outcome)

- 「高」 = 今後の研究によって効果推定値に対する確信性が変わる可能性は低い (very unlikely)。
- 「中」 = 今後の研究によって効果推定値に対する確信性に重要な影響がおよぶ可能性が高く (likely)、推定値が変わる可能性がある (may)。
- 「低」 = 今後の研究によって効果推定値に対する確信性に重要な影響がおよぶ可能性が非常に高く (very likely)、推定値が変わる可能性が高い (likely)。
- 「非常に低」 = あらゆる効果推定値が不確実である (very uncertain)。

CQ (narrative comments)

- 診断(1) SLEと診断するにはどのクライテリアが有用か (SLICCかACRか)
- 腎臓(2) ISN/RPS分類に基づく腎予後エビデンスについて
- 腎臓(3) 各試験併用ステロイド用量・用法の年代別変遷について
- 腎臓(4) 各試験併用ステロイド用量・用法と再燃率との関係
- 腎臓(10) ループス腎炎における腎保護的治療 (ACEi, ARB, 抗凝固薬治療) について
- 神経(14) NPSLEの診断・治療効果判断において画像検査・臨床検査をどう用いるか
- 皮膚(16) SLEの皮疹の活動性評価にCLASIは有用か?
- 皮膚(18) SLEの皮疹の診断にループスバンドテストは有用か?
- 各種(22) 関節炎のコントロールはどのように行うか?
- 各種(23) 漿膜炎に対する治療はどのように行うか?
- 各種(25) 心血管病変 (心筋炎、心内膜炎、間質性肺炎、肺泡出血 etc) に対する治療はどのようにするか?
- 各種(26) その他の臓器病変 (腸管、肝臓、膀胱) に対する治療はどのように行うか?
- 妊娠(27) 妊娠に関するカウンセリング及び妊娠前管理について
- 妊娠(28) SLE患者の妊娠管理はどのようにするか (産科とSLE診療科との連携の方法を含めて)
- 妊娠(29) PreeclampsiaとSLE増悪の診断と管理はどのようにするか
- モニター(31) SLE疾患活動性評価における適切な評価項目、評価間隔は?
- モニター(32) 無症状の臓器障害スクリーニング・モニタリングはすべきか? (腎、神経、眼、心肺病変・肺高血圧)
- モニター(33) SLEにおける臨床的寛解とその適切な評価項目は?
- モニター(34) 合併症評価における適切な評価項目、評価間隔は? (動脈硬化、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、悪性腫瘍 etc)
- モニター(35) SLE患者の妊娠出産における評価項目・評価感覚は?
- 小児(42) 小児期発症SLEの臨床的特徴にはどのようなものがあるか
- 小児(43) 小児期発症SLEの血液検査所見で、特徴的なものはなにか
- 小児(44) 小児期発症SLEの診断方法にはどのようなものがあるか
- 小児(45) 小児期発症SLEの活動性評価はどのようにおこなうか
- 小児(46) 小児期発症SLEに合併する臓器障害・病態・薬物の副作用にはどのようなものがあるか

CQ narrative comments

CQ1: SLEの診断にはどの分類基準が参考になるか?

【推奨文】

SLEの診断は、アメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology:ACR)分類基準もしくはSystemic Lupus International Collaborating Clinics(SLICC)分類基準を参考に、臨床症状と検査所見から総合的に行うことを推奨する

推奨度

根拠の強さ

背景

全身性エリマトーグス(SLE)の臨床スペクトラムは多岐にわたるため、経験ある専門医の間でも診断に対する考え方がしばしば異なる。一方、近年、分子生物学的加算を背景に病態理解を促進し研究が進んでおり、介入研究のためにも適切なSLEの定義が必要である。

SLEでは臨床研究やバイアスを行うために分類基準が用いられる。一般的に、分類基準は臨床研究等に適切な疾患群を抽出するのが目的で、高い特異度、低い偽陽性が求められる。一方、日常診療や医療行政(難病認定など)に必要なのは「診断のための基準」である。SLEの診断基準は種々の症例をSLEと診断して標準的な治療をおこなうことがその目的であり、つまり理想的には感度・特異度共に100%となるような基準である。そのため、症状や検査所見、病態所見、分子生物学的所見などに特異的なゴールドスタンダードのないSLEで診断基準を作成しコンセンサスを得る事は難しい。

SLEの分類基準で広く用いられてきたのはアメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology:ACR)により1982年に作成、1997年に改訂された基準である(ACR分類基準-表1A)¹⁾。このACR分類基準を改良し改善しようとする最初の試みは、1980年代に主にベイズ主義の立場から検討された。ベイズ主義の立場とは観測事象から原因事象(推定する事象)を確率的に推論するということで、その試みとは具体的にはACR分類基準の各項目のSLEにおける発現を推定し重み付けしたものであった。Cleveland Clinic criteria²⁾やそれを改良したBoston weighted criteria³⁾などがこれにあたるがいずれも普及せず、ベイズ分類はACR分類基準の感度は上昇させるものの特異度を下げると評価された⁴⁾。一方、Edworthyらは1980年代半ば以降に採用されるようになったCART(Classification and Regression Trees, 分類と回帰木)を用いてACR分類基準を検証し、1982年の基準に低補体血症などいくつかの項目を追加を提唱した⁵⁾。CART

とは複合的なデータから原因を分析するデータマイニングの代表的な手法で、樹木状の回帰木と呼ばれるクラス分類を繰り返すことでデータの整理を行う。

これらを通まえ、SLEの臨床研究を行う任意的な専門家集団であるSystemic Lupus International Collaborating Clinics(SLICC)が2012年に新たな分類基準を提唱した(SLICC分類基準-表1B-1C)。SLICCはACR分類基準の信頼点を整理し⁶⁾、その上で、702例の症例シナリオを参加施設から募集し、32名のエキスパートによってそれらシナリオをSLE、非SLEと分類した上でCARTの手法を用いて17の分類基準項目を作成して①4項目以上陽性かつ検査・臨床分野で各1項目以上陽性、または②4項目以上陽性かつ抗体検査もしくは抗ds-DNA抗体陽性、の組合せSLEと分類するとした⁷⁾。本基準では、脳神経症と光線過敏症があわせて急性皮膚ループスとして定義され、円板状ループスは他の皮膚ループスとあわせて慢性皮膚ループスとして定義されており、それぞれ1項目に設定された。神経病変はACR基準に比べ広義に定義され、血球減少症は各血球が、免疫学的項目では各種抗体陽性率が各々1項目となった。また、低補体血症が分類基準に追加された。

SLICC分類基準の提唱に伴い、ACR分類基準とのSLE分類における感度・特異度の違いについて検討したいくつかの報告がある。SLEにおいては、分類基準が診療に於ける診断に活用されることがしばしばあるので、今回のCQ1に対するAnswerはそれら文献をまとめ紹介し、回答する。

解説

ACR分類基準とSLICC分類基準のSLE分類間の比較検証は、最初にSLICCによって行われた。症例シナリオに対するエキスパートの診断を基準として感度・特異度を検出したところ、SLICC分類基準作成の高くなったシナリオ集を用いるとSLICC基準は誤分類が少なく(SLICC分類基準 VS. ACR分類基準: 1.08 vs. 10%)、p<0.0001)、高感度(94% vs. 86%)、p<0.0001)、同特異度だった(92% vs. 93%)が、新たに集積した検出症のシナリオ集では、誤分類は同等(9.0% vs. 11%, NS)で高感度(97% vs. 83%, p<0.0001)だった。最終感度(84% vs. 98%, p<0.0001)だった⁸⁾。

SLICC以外の集団・施設による本基準の検証はこれまでいくつか報告があるが⁹⁻¹¹⁾、いずれも単施設、評価者が単一もしくは少数、対照疾患コホートが存在しないなどの制限点が多くその解釈は注意が必要である。表2にその結果を示す。

一方、本件でも、厚生労働省科学研究費補助金難病性疾患等政策研究事業(難病性疾患政策研究事業)において多施設共同研究としてSLICC・ACR両分類基準の検証を行った¹²⁾。全国12の施設から436例の症例シナリオとして集積され、27名のエキスパー

ト専門医がSLE/非SLEに診断し、診断結果が最終的に80%以上合致した487例が用いられた。これら症例シナリオについてSLICC、ACRの両分類基準のSLE診断に対する感度・特異度を検証したところ、SLICC基準は高い感度を有していた(SLICC分類基準 VS. ACR分類基準: 99% vs. 88%, p<0.01)。一方、特異度(80% vs. 85%)や、誤分類率(0.11 vs. 0.14)の違いは統計学的有意差を認めなかった(表3)。本邦の症例シナリオにSLICC基準に新たに盛り込まれた皮膚ループス(光線過敏症、環状紅斑やSLE以外)やIgA抗リン脂質抗体が殆ど含まれていなかったため、同様の手法を用いたにもかかわらずSLICC自身の評価と特異度が逆がみられたと考えられる。

科学的根拠のまとめ

SLICC分類基準はACR分類基準に比べて高感度であり、偽陽性例を少なくすると考えられる。一方、特異度は同程度もしくは低く、臨床研究においてより均質な集団を特異的に抽出するという分類基準の機能を考えるとACR基準より劣るかもしれない。また、臨床研究データの比較分析には同一の分類基準を用いるべきなのは言うまでもなく、本邦においてもこれまで通り、SLEの臨床研究のための分類にはACR分類基準を用いることが適宜と考えられる。

診断の際に分類基準を参考にするのは本来の目的と異なる。分類基準を参考にすることは、感度・特異度が高い診断目的には十分に達していないということを確認する必要がある。しかし従来から用いられているACR分類基準は、診断基準として代用しても感度・特異度のバランスがとれていることが昨今の研究であらためて認識された。本邦の難病医療政策形成においても、長年ACR分類基準が認定基準として用いられてきた。今回の集計及び、本研究の検討結果から、SLE認定の際の参考にこれまでも用いられてきたACR分類基準の方が利用しやすい。

一方、ACR分類基準でSLEに分類されないが、専門医がSLEと診断する症例が存在する。SLICC分類基準はこのような症例の多くをSLEとして分類し、誤分類が少ない傾向があった。SLICC分類基準には脳神経症、円板状皮膚、光線過敏症以外の皮膚ループスやIgA抗リン脂質抗体などの項目が新たに追加され、ACR分類基準とは異なる「診断能」を有する可能性があるが、その点について本邦では十分な検討が行われていない。SLICC分類基準は従来のACR分類基準に比べてより広い概念でSLEを捉えており、専門医がSLEの診断時に参考にすることで「第2の基準 Alternative Criteria」として役立つ可能性がある。

(奥 健志)

CQ (narrative comments)

CQ1 SLEと診断するにはどのクライテリアが有用か(SLICCかACRか)

【推奨文】

SLEは、アメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology:ACR)分類基準もしくはSystemic Lupus International Collaborating Clinics(SLICC)分類基準を参考に、臨床症状と検査所見から総合的に診断されるべきである

CQ27 妊娠に関するカウンセリング及び妊娠前管理について

【推奨文】

挙児希望のあるSLE患者には、適切な妊娠前スクリーニングを行い、スクリーニング結果に基づくカウンセリング・情報提供を行うことを推奨する。

リスク評価において特に留意すべき事項は、妊娠前数か月間のSLE活動性・コントロール不良、腎症・高血圧症の存在、抗リン脂質抗体症候群の合併、並びにループスアンチコアグラント陽性である。危険因子が存在する場合、死亡・不可逆的臓器障害を含む母体リスク、流産を含む胎児リスクが上昇するため、患者の状態に即した詳しい情報を提供することが望まれる。抗リン脂質抗体症候群に対しては妊娠初期からの抗凝固療法が有用である。

妊娠中に継続可能な治療法にて原病が安定的に6か月程度コントロールされており、腎症・高血圧、抗リン脂質抗体症候群を合併せず、ループスアンチコアグラント陰性である場合には、母体リスク(原病増悪、妊娠合併症など)・胎児リスク(流産早産、低体重など)が、正常妊娠に比べれば、ともに高いが、そのことを理解した上での計画妊娠は現実的であると考えられる。

また妊孕性保存を考慮した治療法選択も必要となる。患者状態の評価方法とリスク因子の程度については、解説を参照のこと。

CQ28 妊娠に関するカウンセリング及び妊娠前管理について

[推奨文]

SLE患者が妊娠していることが判明したときには、速やかに産科受診させ、産科と内科が連携して産科・内科的評価を行う。妊娠中は腎機能評価、血小板、補体C3, C4、dsDNA抗体を測定して妊娠帰結とSLE増悪を管理する。

ハイドロキシクロロキンは妊娠前から妊娠中を通じて投与が推奨される。その他、グルココルチコイド、アザチオプリン、サイクロスポリン、タクロリムスはSLE増悪予防のために使用できる。マイコフェノール酸、サイクロフォスマイド、メソトレキセートは使用しない。

以下の点に留意して通常よりも慎重な頻回の妊婦健診と超音波検査を行う。

特に抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome; APS)では、流産、血小板減少、子宮内胎児発育遅延 (fetal growth retardation; FGR)、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群(pregnancy induced hypertension; PIH)、HELLP症候群に留意する。

これらの産科合併症を回避するために、妊娠前からの低用量アスピリンと妊娠初期からの未分画ヘパリンを推奨する。分娩後は血栓症予防のための低分子量ヘパリンを投与する。

ループスアンチコアグラント(Lupus anticoagulant; LA)はリン脂質中和法と希釈ラッセル蛇毒法など2種類以上測定する。

妊娠20週以降は超音波ドップラー検査を併用した胎児胎盤機能の評価(胎児発育、臍帯血流、羊水量)を行い、慎重な胎児well-beingの評価を行う。状況により管理入院も考慮する。

抗Ro/SSA抗体、抗La/SSB抗体陽性例では妊娠18週頃から超音波検査により胎児不整脈の管理を行い、新生児ループスの発症にも留意する。

既往妊娠で胎児発育遅延や妊娠高血圧症候群がある場合は妊娠初期からの低用量アスピリンがリスクを低下させる。

CQ29 妊娠高血圧腎症とSLE増悪の診断と管理はどのようにするか？

[推奨文]

1. 「妊娠高血圧腎症」は「妊娠高血圧症候群」の一病型であり、妊娠20週以降に高血圧(>140/90mmHg)を発症し、かつ蛋白尿(尿蛋白>300mg/日)を伴う状態と定義される。診断はこの定義に従って行われる。ループス腎炎再燃との鑑別がしばしば問題となるが、血圧上昇の時期や経過、身体所見、血液・尿検査所見を参考に総合的に判断する。

2. SLEの再燃が疑われる場合、妊娠中であっても原則として非妊娠時と同様の治療を行う。妊娠の中断により原疾患の改善を期待できる状況でない限り安易な人工妊娠中絶は行うべきではない。産科と連携しながら“妊娠の継続”と“SLEに対する治療”の両立を図る(妊娠中の薬物療法の注意点についてはCQ30を参照)。

3. 妊娠高血圧腎症が疑われる場合は、産科と綿密な連携を図りつつ入院で母体と胎児の状態に関する慎重なモニタリングを行う。重篤な産科合併症の兆候が見られた場合は、適切な時期での分娩を考慮する。

CQ42 小児期発症SLEの臨床的特徴にはどのようなものがあるか

[推奨文]

小児期発症SLEは、成人SLEと比べてその病態は一般により急性で重篤である¹⁻⁵⁾。

たとえば小児のループス腎炎は過半数で初発時から3年の経過で出現し、ISN/RPS2003分類のClass III/Class IVを示す例は小児では40%を超えるなど、難治例が多い。

また、小児SLEの男女比は1:5.5であり、成人の1:10~12と比べて相対的に男児の比率が高い¹⁾。

治療では、副腎皮質ステロイドが成長期・思春期にわたって投与されるため、成長障害や容貌の変容などの副作用が大きな問題となることも小児SLEの特徴である。

CQ43小児期発症SLEの血液検査所見で、特徴的なものはなにか

[推奨文]

小児SLEに特徴的な検査所見はなく、血液検査所見に成人例との違いはない。小児SLEの診断時に頻度が高い検査項目は、抗核抗体(96%)、免疫異常(95%)、低補体血症(77%)、血液異常(69%)であり、低補体血症は小児例ではより早期に出現する傾向がある。小児では抗核抗体80倍程度の力価を示す健康小児が20%近く存在する¹⁾。従って、抗核抗体は少なくとも160倍以上を陽性とすることが望ましく、低力価の場合の判断は慎重に行う²⁾

CQ44小児期発症SLEの診断方法にはどのようなものがあるか

[推奨文]

成人領域で用いられているACR(American College of Rheumatology)分類基準(1997)¹⁾と、ACR分類基準に低補体血症を加えた12項目からなる小児SLE診断の手引き(厚生省1986)²⁾がある。小児SLE診断の手引き(1986)は、ACR分類基準と比べて早期の診断感度に優れ(初診時77% vs. 69%)、診断特異度は同等(98% vs. 98%)である³⁾。また、ACR分類基準の診断感度は成人SLEにおいては96%と高いが、円板状紅斑や光線過敏症、関節炎、漿膜炎の頻度が低い小児SLEではその感度は65%と低い¹⁾。また、2012年にSLICC(Systemic Lupus International Collaborating Clinics)の分類基準が発表されたが⁴⁾、臨床項目の皮膚ループスの判断が一般医には難しい。また、ACR基準と比べて感度に優れるものの(ACR vs SLICC:83% vs 97%)、特異度で劣ること(同96% vs 84%)が指摘されており、多数例の小児SLEで検討したものはない

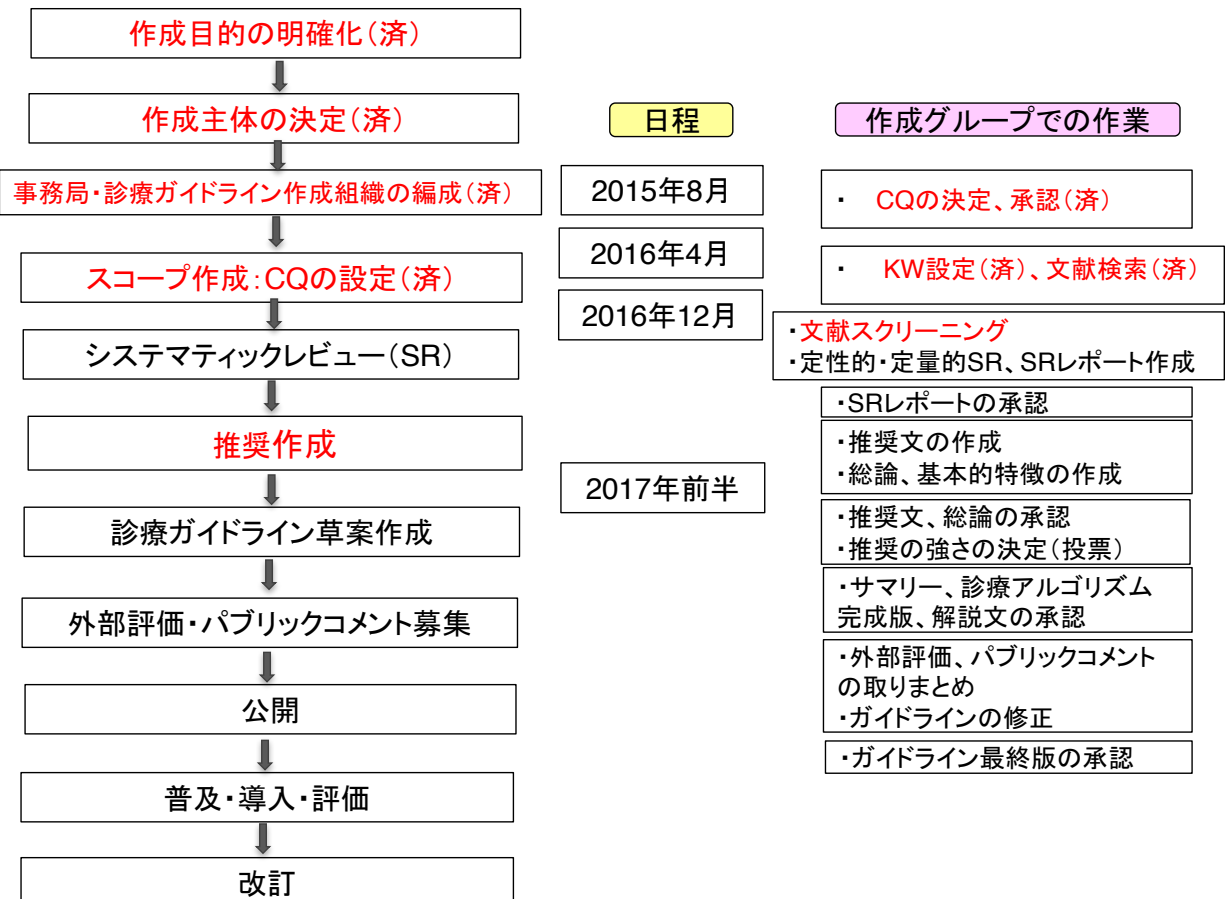
CQ45小児期発症SLEの活動性評価はどのようにおこなうか

[推奨文]

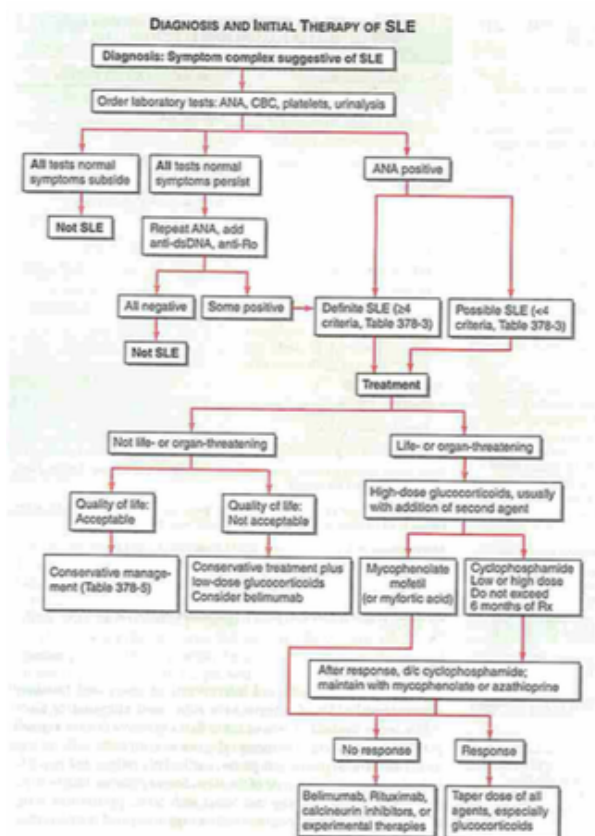
小児期発症SLEの疾患活動性評価は、重要臓器の不可逆的な障害の有無で判断する。血清補体値(特にC3やCH50値)、抗dsDNA抗体価、尿蛋白の有無や程度、ESR値などの動きが参考になる¹⁾。全般的な疾患活動性や重症度を客観的に評価するツールとして、成人ではSLE disease activity index (SLEDAI)²⁾やBritish Isles Lupus Assessment Group (BILAG) disease activity index³⁾があるが、これらの指標の有用性は小児SLEでは十分に検討されていない。成人例ではSLEDAIでは10点以上であれば重症、20点以上であれば生命予後不良とされている⁴⁾ことから、小児においても通常同様な評価を行っている。

作成手順

ガイドライン作成手順とタイムスケジュール



診療アルゴリズムの作成



Harrison 20th ed.

講習会・資料その他

GRADEのワークショップ (<http://ebm.umin.ne.jp/schedule.html>)

主宰: EBM-Tokyo

場所: 東京医科歯科大学

期日: 第25回 RCTの批判的吟味・利用法、2月5日(日)

第26回 SRの批判的吟味・利用法、7月23日(日)

第27回 診療ガイドラインについて、10月15日(日)

M-indsのワークショップ (<http://minds4.jcqh.or.jp/resource/event.html>)

主宰: M-indsガイドラインセンター

場所: 公益財団法人日本医療機能評価機構 9階ホール

期日: 第14回 診療ガイドライン作成ワークショップ、2月18日(日)

GRADE法のWebinar

McMaster大学 <https://cebgrade.mcmaster.ca/>

Cochraneのトレーニングサイト <http://training.cochrane.org/resource/GRADE-CLL>

GRADE法の書籍

診療ガイドラインのためのGRADEシステム 第3版 相原守夫 凸版メディア株式会社

メタアナリシスの実際についてのe-learning

臨床研究に携わる人のeラーニングサイト ICR臨床研究入門

<https://www.icrweb.jp/course/list.php>

(臨床研究の基礎から実際について大量のeラーニングあり。今回使えるのはメタアナリシスの部分)

メタアナリシスのソフト

Review Manager(RevMan)(現バージョンは5.2.9) <http://tech.cochrane.org/revman/download>

Metafor(Rをプラットフォームとする) <http://www.rproject.org/>