

平成26-28年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

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

研究要旨

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

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

具体的には、疾患ごとに四つの分科会にわけて研究を進め、以下の研究成果を得た。(1)SLE分科会(山本リーダー):1)アメリカリウマチ学会基準とNIH基準を検定した、2)重症度分類としてSLEDAIを作成した、3)改訂臨床調査個人票案(新規)(更新)を作成した、4)診療ガイドライン作成に向けてCQを抽出してSRを進めている。(2)PM/DM分科会(上阪リーダー):1)国際分類基準の妥当性を検定した、2)重症度分類を新しく作成した、3)改訂臨床調査個人票案(新規)(更新)を作成した、4)治療ガイドラインを作成し、出版した。5)治療ガイドラインの英語版を作成し、学会誌上での発表を準備している。(3)SS分科会(住田リーダー):1)旧厚生省改訂基準が最も優れていることを検証した、2)重症度分類としてESSDAIを基に作成した、3)新たに臨床調査個人票案(新規)(更新)を作成した、4)32個のCQを抽出しSRを進め診療ガイドラインを作成中した。本診療ガイドラインは、日本リウマチ学会と日本シェーグレン症候群学会の承認を得た。5)ACR-EULAR基準(2016年)を検証した。(4)ASD分科会(三村リーダー):1)診断基準の検証を進めた、2)新たに重症度分類を作成した、3)臨床調査個人票案(新規)(更新)を新たに作成した、4)25個のCQを抽出しSRを進め診療ガイドラインを作成した。本診療ガイドラインは、日本リウマチ学会と日本小児リウマチ学会の承認を得た。

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

研究分担者

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

室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科 准教授	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
太田晶子	埼玉医科大学医学部社会医学 准教授	和田隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授
神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部 講師	佐藤伸一	東京大学医学部皮膚科学教室 教授
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授	長谷川稔	福井大学医学部皮膚科学 教授
佐野 統	兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科 主任教授	杉浦真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室 教授	森臨太郎	国立成育医療研究センター 政策科学研究部 部長
斎藤一郎	鶴見大学歯学部病理学講座 教授	西山 進	倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター 部長
中村誠司	九州大学大学院歯学研究院 教授	吉原俊雄	東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 客員教授
高村悦子	東京女子医科大学眼科 臨床教授	川野充弘	金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師
田中真生	京都大学医学部附属病院リウマチセンター 特定准教授	富板美奈子	千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科 部長
坪井洋人	筑波大学医学医療系 講師	岩本雅弘	自治医科大学内科学講座 アレルギー膠原病学部門学 教授
三村俊英	埼玉医科大学リウマチ膠原病科 教授	大田明英	佐賀大学医学部成人・老年看護学講座 教授
研究協力者		河野 肇	帝京大学医学部内科学講座 准教授
高崎芳成	順天堂大学膠原病・リウマチ内科 特定教授	西本憲弘	東京医科大学医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授
奥 健志	北海道大学大学院医学研究科 助教	舟久保ゆう	埼玉医科大学リウマチ膠原病科 准教授
近藤裕也	筑波大学医学医療系内科 講師	岡本奈美	大阪医科大学小児科 助教
湯澤由紀夫	藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授		
武井修治	鹿児島大学医学部保健学科 教授	A. 研究目的	
川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科 病院教授		自己免疫疾患診療の標準化、医療の質の向上・患者のQOLの改善を目指すために、1)実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、2)重症度分類の確立、3)臨床調査個人票案の提唱、4)臨床現場で活用できる診療ガイドラインの作成を目的とする。自己免疫疾患の医療の向上、患者のQOLの改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。
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 教授		
新納宏昭	九州大学大学院医学研究院 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 教授		本研究の特色は、発症機序、臨床病態の異なる4つの自己免疫疾患を対象としているため、それぞれの分科会から構成されている点である。1)SLE、2)PM/DM、3)SS、4)ASD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。
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		

具体的には、(1)SLE分科会は山本研究分担者をリーダーとして日本リウマチ学会専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～4)などを施行する。(2)PM/DM分科会では上阪研究分担者を軸に日本リウマチ学会専門医、神経内科や皮膚科の専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～4)などを旨とする。(3)SS分科会では住田が中心に日本リウマチ学会専門医、眼科医や歯科口腔外科専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～4)などを推進する。(4)ASD分科会においては、住田、三村研究分担者が中心となり本班の日本リウマチ学会専門医が参加した。

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

## B. 研究方法

1)SLE分科会：山本チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

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

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

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

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

2)PM/DM分科会：上阪チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1)診断基準：ADMが診断されないという問題を解

決するために、診断基準の改訂を試みた。

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

(3)重症度分類の提唱：H27年度に作成した新規に重症度分類を検証した。

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

(5)診療ガイドラインの作成：専門家からなる組織を構成し、Mindsに基づきCQを抽出し、SRによるエビデンスを検証することにより、診療ガイドラインを作成した。本年度は、その英語版の作成を試みた。

3)SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

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

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

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

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

(5)ACR-EULAR基準の検定：2016年に発表されたACR-EULAR基準に関して、日本人SS患者を対象として、感度、特異度に関して検証した。(住田、坪井、全員)

4)ASD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

(1)診断基準の検定：国際診断基準と日本の基準を検定した。(三村、全員)

(2)重症度分類の提唱：H27年度に作成した重症度分類を検証した。

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

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

### C. 研究結果

1) SLE分科会：山本チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1) 国際診断基準の検定：結果の統計解析では、SLICC分類基準はACR分類基準に比べて、特異度は同等であったが、感度が有意に高かった。症例シナリオを用い専門医が診断した検討結果でも、SLICC分類基準がACR分類基準よりわずかに感度が高いという結果となった。現在、論文作成中である。(渥美、全員)

(2) 重症度分類の作成：日本における重症度分類を作成し、検証中。

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

(4) 診療ガイドライン作成：5個のCQを抽出し、SRを進め、診療ガイドライン作成を進めている。

2) PM/DM分科会：上阪チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1) 診断基準：現在の診断基準について改訂が喫緊の課題であるものに関しては改訂を提言した。

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

(3) 重症度分類の作成：新規に作成した重症度分類を検証中。

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

(5) 診療ガイドラインの作成：治療ガイドラインを作成し、公表、出版した。英語版も作成し、日本リウマチ学会、日本皮膚科学会、日本神経学会の

国際誌上で発表する準備を進めている。(全員)

3) SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

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

(2) 重症度分類の作成：ESSDAIを重症度分類として作成し、検証中。

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

(4) 診療ガイドラインの作成：38個のCQを抽出し、SRを進め、診療ガイドラインを作成した。本ガイドラインは、日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会から承認が得られた。(住田、坪井、全員)

(5) ACR-EULAR基準(2016年)の検証：日本人シェーグレン症候群患者を対象とした解析結果、ACR-EULAR基準の感度、特異度はそれぞれ95.4%、72.1%であり、旧厚労省改訂基準は、82.1%、90.9%であった。AECG基準とACR基準の感度、特異度は上記2つの基準の間であった。このことから、ACR-EULAR基準は感度が最も高く、旧厚労省改訂基準は特異度が最も高いことが判明した。

4) ASD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

(1) 診断基準の検定：国際診断基準と日本の基準を検定し、改訂の必要性を議論した。(三村、全員)

(2) 重症度分類の作成：新しく作成した重症度分類を検証中。

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

(4) 診療ガイドラインの作成：25個のCQを抽出し、SRを進め、診療ガイドラインを作成した。本街度ラインは、日本リウマチ学会及び日本小児リウマチ学会から承認された。(全員)

### D. 考察 E. 結論

1) SLE分科会：ACR基準とNIH基準に関して、日本人SLE患者を対象として解析し、公表準備中。重症度分類、臨床調査個人票に関しては検証中。H28年度をゴールとして診療ガイドラインの作成をスタートしたが、完成はH29年度となる予想である。

2) PM/DM分科会：IMCCPの国際分類基準の検定結果

に基づき、日本での採用に関してさらに検討する。ADMの診断が可能な診断基準に改訂した。重症度分類、臨床調査個人票に関しては検証中。Mindsに沿った治療ガイドラインを作成し公表、出版した。英語版に関しては、H29年度に承認した3学会の国際誌に同時掲載する予定である。

3)SS分科会：旧厚労省改訂基準を日本の診断基準とした。重症度分類および臨床調査個人票に関して検証中である。診療ガイドラインを作成し、2学会の承認を得た。ACR-EUALR(2016年)基準の検定も終了した。

4)ASD分科会：診断基準の改訂に関する議論を進めた。作成した重症度分類および臨床調査個人票を検証中である。診療ガイドラインを作成し、2学会の承認を得た。

F. 健康危険情報  
特記すべき事項なし

G. 研究発表  
分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
分担研究報告書参照