

Ⅲ. 分担研究報告

平成 30 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

多発性筋炎・皮膚筋炎に関する調査研究

研究分担者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授
	川口 鎮司	東京女子医科大学膠原病・リウマチ痛風センター 臨床教授
	神人 正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
	中嶋 蘭	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教
	小林 一郎	北海道大学大学院医学研究院小児科学分野 客員教授
	木村 直樹	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 助教
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部社会医学 准教授
	室 慶直	名古屋大学大学院医学部皮膚科 准教授
研究協力者	砂田 芳秀	川崎医科大学神経内科学教室 教授
	清水 潤	東京大学医学部神経内科学 准教授
	富満 弘之	JA とりで総合医療センター神経内科 副院長/部長
	本田 真也	山口大学大学院医学系研究科神経内科学 大学院生
	逸見 祥司	川崎医科大学神経内科学教室 講師
	川澄日出長	東京都立大塚病院リウマチ膠原病科 医員
	秋岡 親司	京都府立医科大学小児科学教室 講師
	植木 将弘	室蘭日鋼記念病院小児科 科長
	大内 一孝	綾部市立病院小児科 部長
	沖山奈緒子	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
	池田 高治	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師
	桃原真理子	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学 大学院生

研究要旨

本研究プロジェクトにおいては、指定難病の一つである多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）に関して、我が国の既存の治療ガイドラインの国際化と診療ガイドラインへの拡充、また小児と成人のガイドラインの統合を目指した改訂を行うことを目的とした。

改訂に向けた作業では、治療に関して設定した、GRADE 法に準拠した Clinical Questions（小児例対象を含む）に対し、P（Patients, Problem, Population）、I（Interventions）、C（Comparisons, Controls）、O（Outcomes）を設定した。これに基づいた文献検索の上、システムティックレビューを行い、エビデンス評価の上、レポートを作成、レポートを基に推奨文草案作成までを終了した。

希少疾患であり、古典的薬剤による経験的治療が確立していてコントロールスタディの計画が倫理的に許可されにくいPM/DMにおいては、なかんづく小児例では、コントロールスタディの報告に乏しく、GRADE法に準拠したシステムティックレビューのみで診療ガイドラインを構成することは困難であることから、既存のガイドラインを基盤とした、専門家の意見を統合した記述的な項目で、補完する必要があるものと考えられた。

A. 研究目的

指定難病の一つである、自己免疫疾患の多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）に関して、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、我が国の既存の治療ガイドラインの改訂を行うことを目的とする。

改訂にあたっては、下記の点を重点的項目に挙げた。

1. GRADE 法に準拠したPM/DMガイドライン改訂：膠原病・リウマチ内科医、神経内科医、皮膚科医が学会レベルで合意した、我が国の既存のPM/DM 治療ガイドラインは、世界に類を見ない内容ではあるが、GRADE 法に準拠していないため、準拠した改訂を行い、国際的に通用する診療ガイドラインへの改定を目指した作業を行う。

2. 小児PM/DMガイドラインと成人例に対するPM/DMガイドラインの統合：既存のガイドラインは、日本小児科学会発行のものと、上述の日本リウマチ学会、日本神経内科学会、日本皮膚科学会承認の成人用PM/DM 治療ガイドラインがある。本分科会では、小児PM/DMに関するガイドラインを含めた既存のガイドライン改訂を行う。

B. 研究方法

1. GRADE 法に準拠したPM/DMガイドライン改訂
2017年度より本作業に着手しており、GRADE法に準拠して、治療に関して、Clinical Question (CQ) が設定済である。それぞれのCQに対し、P(Patients, Problem, Population)、O(Outcomes)とその重要度、I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト化を行う。そののちに、日本医学図書館協会の協力を得て、PubMed, Cochrane Library、医中誌Webをデータベースとした1990～2017年までの文献検索を行ったうえで、システマティックレビューを施行する。システマティックレビューを基に、それぞれのCQに対する推奨文草案を作成する。この作業のため、研究協力員を増員する。
2. 小児PM/DMガイドラインと成人例に対するPM/DMガイドラインの統合
本分科会には小児科医の参加も得ており、ガイドライン改訂のために、2017年度に設定したCQには、小児PM/DMを対象としたものも、成人PM/DMと同様に含めた。1. のGRADE法に準拠したPICO設定、文献検索、システマティックレビューと推奨文草案作成も、同様に行う。

(倫理面への配慮)
特記すべきことなし。

C. 研究結果

1. GRADE 法に準拠したPM/DMガイドライン改訂
CQに対するPは、性別の指定なく、18歳以上で、疾患・病態はPM/DM、地理的要件には医療体制の確立した地域を挙げた。
Iは、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、メトトレキサート、タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、トファチニブ、生物学的製剤、大量ガンマグロブリン療法を挙げた。Cはプラセボとした。
Oは、益となるものとして、筋力回復、筋原性酵素正常化、QOL改善、筋電図の改善、ステロイド減量効果、MRIの改善、筋生検の改善を挙げ、それぞれの重要度は9, 9, 9, 7, 7, 7, 7点とした。害となるものとしては、副作用発現と重症合併症発現を挙げ、それぞれの重要度は8, 8点としている。

日本医学図書館協会の協力を得て、PubMed, Cochrane Library、医中誌Webをデータベースとした1990～2017年までの文献検索を行ったうえで、システマティックレビューを開始したところ、多くのIに対して、コントロールスタディは一つずつしか見出されなかった。絞り込まれた文献に対して、GRADE法に準拠したシステマティックレビューを行い、エビデンスを評価の上、レポートをまとめた。

レポートを基に、システマティックレビュー担当者と別の担当者が推奨文草案を作成した。

2. 小児PM/DMガイドラインと成人例に対するPM/DMガイドラインの統合
 1. と同様にPICOを設定したが、Pの条件として18歳未満とした。
GRADE法に準拠したシステマティックレビューを開始したところ、設定したCQ3つのうち2つでコントロールスタディが一つも見出されず、推奨文草案はCQ一つに対してのみ作成した。

D. 考察

国際的なガイドライン作成法であるGRADE法に準拠したガイドライン改訂に対する作業が進行した。2019年度には、推奨文承認や公開による意見募集などを行う予定である。

ただし、希少疾患であり、古典的薬剤による経験的治療がすでに確立していてコントロールスタディの計画が倫理的に許可されにくいPM/DMにおいては、なかんづく小児例では、コントロールスタディの報告に乏しく、GRADE法に準拠したシステマティックレビューのみで診療ガイドラインを構成することは困難である。既存のガイドラインを基盤とし、専門家の意見を統合した記述的な項目で補完する必要があるものと考えられる。

E. 結論

GRADE法に準拠したガイドライン改訂作業を完成させると共に、専門家の意見統合による記述的ガイドライン作成の作業を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T.
Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among

- rheumatologists, neurologists and dermatologists. *Mod Rheumatol.* 29(1):1-19, 2019
- Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol.* 46(1):e1-e18, 2019
- Concha JSS, Patsatsi A, Marshak-Rothstein A, Liu ML, Sinha AA, Lee LA, Merola JF, Jabbari A, Gudjonsson JE, Chasset F, Jarrett P, Chong B, Arkin L, Fernandez AP, Caproni M, Greenberg SA, Kim HJ, Pearson DR, Femia A, Vleugels RA, Fiorentino D, Fujimoto M, Wenzel J, Werth VP. Advances in Cutaneous Lupus Erythematosus and Dermatomyositis: A Report from the 4th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus-An Ongoing Need for International Consensus and Collaborations. *J Invest Dermatol.* 139(2):270-276, 2019
- Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *Mod Rheumatol.* 29(1):1-9, 2019
- Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol.* 46(1):e1-e18, 2019
- Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, et.al. Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Mod Rheumatol* 29: 351-356, 2019
- Ogawa-Momohara M, Muro Y, Kono M, Akiyama M. Prognosis of dysphagia in dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 37(1):165, 2019
- Nakatsuka Y, Handa T, Nakashima R, Tanizawa K, Kubo T, Murase Y, Sokai A, Ikezoe K, Hosono Y, Watanabe K, Tokuda S, Uno K, Yoshizawa A, Tsuruyama T, Uozumi R, Nagai S, Hatta K, Taguchi Y, Mishima M, Chin K, Mimori T, Hirai T. Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* online, 2019
- Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T. Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-positive Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-matched Analysis. online, 2019
- Nakamura N, Izumi R, Hoshi Y, Takai Y, Ono R, Suzuki N, Nagai T, Ishii Y, Ishii T, Harigae H, Okada S, Aiba S, Okiyama N, Fujimoto M, Kuroda H, Tateyama M, Aoki M. FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* online, 2019
- Okiyama N, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Fujimoto M. Antihelix/helix violaceous macules in Japanese patients with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) antibody-associated dermatomyositis. *Br J Dermatol.* online, 2018
- Ueda-Hayakawa I, Hamaguchi Y, Okiyama N, Motegi S, Yamaoka T, Miyake S, Higashi A, Okamoto H, Takehara K, Fujimoto M. Autoantibody to transcriptional intermediary factor-18 as a myositis-specific antibody: clinical correlation with clinically amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis with mild myopathy. *Br J Dermatol.* online, 2018
- Inoue S, Okiyama N, Shobo M, Motegi S, Hirano H, Nakagawa Y, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Fujimoto M. Diffuse erythema with 'angel wings' sign in Japanese patients with anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-associated dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 179(6):1414-1415., 2018
- Ogawa-Momohara M, Muro Y, Mitsuma T, Katayama M, Yanaba K, Nara M, Kakeda M, Kono M, Akiyama M. Strong correlation between cancer progression and anti-transcription intermediary factor 1 γ antibodies in dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 36(6):990-995, 2018

Yamaguchi K, Yamaguchi A, Kashiwagi C, Sawada Y, Taguchi K, Umetsu K, Oshima K, Uchida M, Suzuki M, Kono S, Takemura M, Masubuchi H, Kitahara S, Hara K, Maeno T, Motegi SI, Muro Y, Sakairi T, Hisada T, Kurabayashi M. Differential clinical features of patients with clinically amyopathic dermatomyositis who have circulating anti-MDA5 autoantibodies with or without myositis-associated autoantibodies. *Respir Med.* 140:1-5, 2018

Kochi Y, Kamatani Y, Kondo Y, Suzuki A, Kawakami E, Hiwa R, Momozawa Y, Fujimoto M, Jinnin M, Tanaka Y, Kanda T, Cooper RG, Chinoy H, Rothwell S, Lamb JA, Vencovský J, Mann H, Ohmura K, Myouzen K, Ishigaki K, Nakashima R, Hosono Y, Tsuboi H, Kawasumi H, Iwasaki Y, Kajiyama H, Horita T, Ogawa-Momohara M, Takamura A, Tsunoda S, Shimizu J, Fujio K, Amano H, Mimori A, Kawakami A, Umehara H, Takeuchi T, Sano H, Muro Y, Atsumi T, Mimura T, Kawaguchi Y, Mimori T, Takahashi A, Kubo M, Kohsaka H, Sumida T, Yamamoto K. Splicing variant of WDFY4 augments MDA5 signalling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 77(4):602-611, 2018

Teraishi M, Nakajima K, Ishimoto T, Yamamoto M, Maeda N, Muro Y, Sano S. Anti-transcription intermediary factor 1γ antibody titer correlates with clinical symptoms in a patient with recurrent dermatomyositis associated with ovarian cancer. *Int J Rheum Dis.* 21(4):900-902, 2018

Nishioka A, Tsunoda S, Abe T, Yoshikawa T, Takata M, Kitano M, Matsui K, Nakashima R, Hosono Y, Ohmura K, Mimori T, Sano H. Serum neopterin as well as ferritin, soluble interleukin-2 receptor, KL-6 and anti-MDA5 antibody titer provide markers of the response to therapy in patients with interstitial lung disease complicating anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 19:1-7, 2018

小林一郎, Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE)による若年性皮膚筋炎における推奨, *リウマチ科* 59: 381, 2018

2. 学会発表

特記すべきものなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

平成 30 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

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、川上 純²、正木 康史³、中村 誠司⁴、坪田 一男⁵、
高村 悦子⁶、富板 美奈子⁷、竹内 勤⁸、田中 良哉⁹、太田 晶子¹⁰

研究協力者：三森 経世¹¹、佐野 統¹²、西山 進¹³、川野 充弘¹⁴、坪井 洋人¹、
斎藤 一郎¹⁵、

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 教授

³金沢医科大学血液・リウマチ膠原病科 教授

⁴九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 教授

⁵慶應義塾大学医学部眼科 教授

⁶東京女子医科大学眼科 教授

⁷下志津病院小児科 医長

⁸慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 教授

⁹産業医科大学医学部第 1 内科学講座 教授

¹⁰埼玉医科大学医学部社会医学 准教授

¹¹京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授

¹²京都岡本記念病院 院長・理事

¹³倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター 部長

¹⁴金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

¹⁵鶴見大学歯学部病理学講座 教授

研究要旨

本研究プロジェクトにおいては、指定難病の一つであるシェーグレン症候群（SS）に焦点を当て、疫学調査、予防因子・予後予測因子の解析、診断基準の検証・改訂、重症度分類の検証・改訂、診療ガイドライン 2017 年版の検証などを目的とした。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。

本年度の研究課題として具体的には以下の項目を進めた。1) 国際診断（分類）基準の検定、2) 1) の結果に基づいた診断基準の検証。現行の厚労省基準が一次性および二次性 SS の診断基準として最適であることが判明した。3) 重症度分類の検証・改訂案の検討、4) 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂の準備および英語版の発刊、5) 臨床調査個人票の誤記の指摘、6) 疫学調査と臨床調査個人票との比較、7) 公開講座の企画、8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS との transition に関する検討の準備、9) 難病プラットフォーム作成の準備、などを行った。

A. 研究目的

自己免疫疾患診療の標準化、医療の質の向上・患者の QOL の改善を目指すために、1) 疫学調査及び個人調査票に基づく統計学的病態解析による予防因子・予後予測因子の提唱、2) 実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、3) 重症度分類の確立、4) 臨床現場で活用できる診療ガイドラインの作成、5) 臨床調査個人票の検証、6) 疫学調査結果と本指定難病制度による認定患者数の比較検証、7) 本疾患の啓発のために公開講座を企画、8) 小児慢性特定

疾患としての小児 SS と成人 SS との transition の問題を解決する、9) 難病プラットフォーム作成に向けた議論、などを目的とした。

本研究は、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。

2015年1月からSSが指定難病に指定された時点では、1)感度及び特異度が最も優れていた旧厚生省診断基準(現厚労省基準、1999年)を公式の基準と制定し、2)重症度分類としてESSDAIを提唱した。この診断基準と重症度分類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。

診断基準に関しては、厚労省基準(1999年)に加えて、世界的には改訂アメリカ・ヨーロッパ基準(2002年)、アメリカリウマチ基準(2012年)、ACR-EULAR基準(2016年)が使用されている。本研究班において、4つの基準に関して、日本のSS患者を用いた検証をした結果、日本のSS患者においては、特異度は厚労省基準において最も高く(90.9%)、感度はACR-EULAR基準が最も優れていること(95.4%)を明らかにしてきた。しかしながら、口腔検査および眼科検査において上記2つの基準には異なる点が存在しているため、同一検査結果での比較検討が課題として残っている。

また、2014~2017年にかけて、Minds2014に準拠した診療ガイドライン2017年版を作成し厚労省HPで公表している。英語論文として発表することにより、日本のエビデンスを世界に発することが可能となる。

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)国際診断(分類)基準の検定:

ACR-EULAR基準(2016年)と厚労省基準(1999年)を日本人SS患者を対象として比較検討した結果、前者において感度が最も高く、後者において特異度が最も高い事を明らかにしてきた(添付表1~3)¹⁾。しかし、二つの基準において、細かな判定基準が異なる点が問題であり、本班において、前向き研究による検証を行うこととした。

対象者は、SS分科会の構成メンバーが所属する13施設から抽出した、一次性SS患者376名、非SS患者211名を、二次性SS患者190名、非SS患者33名を対象とした。

ACR-EULAR基準と厚労省基準における検査の相違点は、2点である(添付表4)。

一点目は、唾液分泌量がACR-EULAR基準では無刺激唾液量(0.1ml/分以下)を使用しているのに対して、厚労省基準ではガムテスト(10ml/10分以下)あるいはサクソテスト(2g/2分以下)と刺激唾液量を測定している点である。そこで、前向き研究で

は、無刺激唾液量と刺激唾液量の両者を測定することとした。

二点目の違いは、角結膜の傷を数値化したvan Bijsterveld scoreの陽性とする基準点数である。ACR-EULAR基準では、4点以上を陽性しているが、厚労省基準では3点以上を陽性としてやや甘い基準となっている。そこで、前向き研究では陽性陰性の判定記載だけではなく、実際の点数を記載することにより比較検討することとした。

2)1)の結果に基づく国内診断基準の改訂準備:

1)の結果に基づき国内の診断基準の改訂も視野に入れる。

3)重症度分類の検証・改訂の準備:

現在の重症度分類は、ESSDAIを応用している。ESSDAIは一次性SSを対象とした活動性評価指標であるため、二次性SSを対象とした重症度分類の必要性を検討する。また、乾燥症状や乾燥所見がESSDAI項目に含まれていないため、乾燥症状および所見の強い患者が重症と評価されない可能性もあり、より幅の広い重症度分類の提案を試みた。具体的には、一次性SS87名、二次性SS32名を対象として、(1)ESSDAが5点以上、(2)ESSPRIが5点以上、(3)ESSPRIの乾燥症状が5点以上、をそれぞれ重症度と定義した際の重症者の割合を検討した。

4)診療ガイドライン2017年版の検証・改訂の準備:

2017年度版²⁾を作成したばかりなので、今後のエビデンス(RCTやメタアナライシスなど)を踏まえて検討する。また、世界に発信するために英語論文として発表する。

5)臨床調査個人票の誤記の指摘:

2017年に臨床個人票はフォーマットが統一され改訂されたが、その際に誤記が多く認められた。改訂版を作成し本班のH29年度報告書で報告済みであるが、まだHP上で改訂されていないため、継続して改訂依頼に努める。

6)疫学調査と臨床調査個人票との比較:

本研究班で2011年に施行した「2010年のシェーグレン症候群患者の全国疫学一次調査、二次調査」の結果と、指定難病認定後の重症シェーグレン症候群患者数を比較検討する。

7)公開講座の準備:

本症の理解と指定難病認定に関して、市民講座を

開催して患者、医師、コメディカルなどに啓発、周知する。

8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS との transition に関する検討の準備 :

小児慢性特定疾患の小児 SS の人数の把握、診断基準、重症度分類などを成人 SS と比較検討し、transition に向けて現実的な対策を提案する。

9) 難病プラットフォーム作成の準備 :

SS 患者のデータベース作成を目的とするが、全難病における基本的戦略の作成を待つて進めることとする。

C. 研究結果

1) 国際診断 (分類) 基準の検定 :

(1) 一次性 SS : 厚労省基準においては、感度、特異度がそれぞれ 87.0%および 88.6%であり、ACR-EULAR 基準では、それぞれ 92.0%および 74.9%であった (図 5)。一次性 SS 患者を対象とした場合、特異度は厚労省基準が最も高く、感度は ACR-EULAR 基準が最も優れていた。

(2) 二次性 SS : 厚労省基準においては、感度、特異度がそれぞれ 75.8%および 84.8%であり、ACR-EULAR 基準では、それぞれ 90.5%および 45.5%であった (図 6)。二次性 SS 患者を対象とした場合においても、特異度は厚労省基準が最も高く、感度は ACR-EULAR 基準が最も優れていた。

2) 1) の結果に基づく国内診断基準の改訂の検定 :

分類基準としては、特異度が高い基準が求められている。一方、診断基準としては、感度と特異度の両方が高いものが望ましいとされている。その観点から、1) の結果に基づくと、一次性 SS および二次性 SS の診断基準としては、現行の厚労省基準が最も適切であることが判明した。

3) 重症度分類の検証・改訂の準備 :

(1) ESSDA が 5 点以上 : 一次性 SS では 24.1%が重症、二次性 SS では 40.6%が重症、全体では 28.6%が重症となった (図 7)。

(2) ESSDAI and/or ESSPRI が 5 点以上 : 一次性 SS では 51.7%が重症、二次性 SS では 84.4%が重症、全体では 57.1%が重症となった (図 8)。

(3) ESSDAI and/or ESSPRI の乾燥症状が 5 点以上 : 一次性 SS では 74.7%が重症、二次性 SS では 71.9%が重症、全体では 77.3%が重症となった (図 9)。

以上の結果から、ESSDAI に ESSPRI あるいは乾燥症状を加えた場合、重症者の頻度が上昇することが

判明した。今後、口腔乾燥検査所見、眼科乾燥検査所見を加味した検討を進め、より実臨床に近い有益な重症度分類案を提唱したい。

4) 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂の準備 :

診療ガイドライン 2017 年版の英語版を作成し、日本リウマチ学会誌 Modern Rheumatology に掲載した (図 10)³⁾。また、ヨーロッパで作成中の SS に関する recommendation が発表された際には、本診療ガイドラインとの比較検討を予定するである。

5) 臨床調査個人票の誤記の指摘 :

すでに本班の H29 年度報告書により厚労省へ報告済みであるが、HP 上はまだ改訂はされていない。

6) 疫学調査と臨床調査個人票との比較 :

2010 年の全国一次疫学調査では、66,317 人であった。一方、重症 SS 患者数は 2016 年度末時点で 11,201 人である。両者のギャップの原因は、幾つか考えられる。1) SS 患者のうち重症患者 (ESSDAI 5 点以上) の割合が約 30%と推定されること、2) 診断には侵襲性のある検査や他科での検査が必要なため確定診断に至っていないこと、3) SS が周知されていないこと、などであろう。

7) 公開講座の準備 :

市民公開講座は、本班主催で 2019 年 6 月 9 日に東京で開催されることとなった。その際に、SS 分科会としても SS 患者を対象とした公開講座を企画開催することとした。

8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS との transition に関する検討の準備 :

小児 SS の実態把握と共に、すでに厚労省や日本小児リウマチ学会で承認されている小児 SS の診断基準、重症度分類と成人 SS との比較検討をスタートし、対策を検討していきたい。

9) 難病プラットフォーム作成の準備 :

難病全体の方向性および具体的な戦略を待つこととした。

D. 結論、E. 考察

1) 厚労省基準と ACR-EULAR 分類基準の比較検証 :

特異度は厚労省基準 (1999 年) が最も高く、感度は ACR-EULAR 基準 (2016 年) が最も高い事を明らかにした。本研究成果は Ann Rheum Dis 誌上 (2017) で発表し、世界で高く評価されている。

今年度は、同一検査基準で評価した SS 症例を追

加して検証した結果、同様の結果であった。診断基準としては、一次性 SS では感度、特異度ともに 87% 以上、二次性 SS では共に 75%以上の現行の厚労省基準が最適であることが判明した。

2) 診療ガイドライン 2017 年版の英語論文作成：

エビデンスに基づく診療ガイドライン 2017 年版の英語版を *Modren Rheumatology* 誌上で発表し、世界に発信した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tsuboi, H., Hagiwara, S., Asashima, H., Takahashi, H., Hirota, T., Umihara, H., Kawakami, A., Nakamura, H., Sano, H., Tsubota, K., Ogawa, Y., Takamura, E., Saito, I., Inoue, H., Nakamura, S., Moriyama, M., Takeuchi, T., Tanaka, Y., Hirata, S., Mimori, T., Matsumoto, I., and Sumida, T. Comparison of the performance of new ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with former sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis.* **76:1980-1985, 2017.**

2. シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版、住田孝之編集、診断と治療社、2017 年

3. Sumida, T., Azuma, N., Moriyama, M., Takahashi, H., Asashima, H., Honda, F., Abe, S., Ono, Y., Hirota, T., Hirata, S., Tanaka, Y., Shimizu, T., Nakamura, H., Kawakami, A., Sano, H., Ogawa, Y., Tsubota, K., Koufuchi, R., Saito, I., Tanaka, A., Nakamura, S., Takamura, E., Tanaka, M., Suzuki, K., Takeuchi, T., Yamakawa, N., Mimori, T., Ohta, A., Nishiyama, S., Yoshihara, T., Suzuki, Y., Kawano, M., Tomiita, M., and Sumida, T. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod. Rheumatol.* **28:383-408, 2018.**

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特記事項なし

表 1

シェーグレン症候群の改訂診断基準

(厚生省1999)

- 1 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A 口唇腺組織4mm²当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
 - B 涙腺組織4mm²当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
- 2 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A 唾液腺造影でStage1(直径1mm未満の小点状陰影)以上の異常所見
 - B 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10ml以下またはサクソンテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
- 3 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつローズベンガル試験でvan Bijsterveld score3以上
 - B シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性
- 4 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A 抗SS-A抗体陽性 B 抗SS-B抗体陽性

診断基準:上記4項目のうち、いずれか2項目以上を満たす

(藤林幸司ほか:厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成10年度研究報告, 1999より引用)
(Fujibayashi T, et al. Mod Rheumatol 14:425-434, 2004)

表 2

ACR/EULAR基準(2016) for primary SS

項目	Weight/Score
口唇唾液腺の巣状リンパ性唾液腺炎でフォーカスコア ≥ 1	3
抗SS-A (Ro) 抗体陽性	3
少なくとも一方の目でOSS ≥ 5 (あるいはvan Bijsterveld ≥ 4)	1
少なくとも一方の目でシルマー試験 ≤ 5 mm/5分	1
無刺激唾液分泌量 ≤ 0.1 ml/分	1
合計4点以上でSSと分類	

適応基準:眼あるいは口腔乾燥症状のある患者、あるいはESSDAI questionnaireでSS疑いの患者(少なくとも1つのドメインが陽性)

除外基準:頭頸部の放射線療法の既往、活動性HCV感染(PCR陽性)、AIDS、サルコイドーシス、アミロイドーシス、GVHD、IgG4関連疾患

OSS(Ocular staining score):角膜は蛍光色素染色、結膜はリサミングリーン染色、0~12点/片眼のスコアリング(Am J Ophthalmol 149:405-415, 2010)

(Ann Rheum Dis 76:9-16, 2017) [Arthritis Rheumatol 69:35-45, 2016]

表 3

厚生省基準の4項目+無刺激唾液実施したSS患者(383名)

基準	感度(%) (95%CI)	特異度(%) (95%CI)
厚生省基準 (Shirmer試験+Rose-bengal試験vBS ≥ 3 and/or 蛍光色素陽性)	74.9	90.6
ACR-EULAR基準 (vBS ≥ 4)	94.1	76.7

Tsuboi H, et al. Ann Rheu Dis 2018

表 4

厚生省基準とACR/EULAR基準の方法の違い

- 主治医による臨床診断をゴールドスタンダード
- 調査票を用いて、ACR-EULAR新基準(2016年)、厚生省基準(1999年)、AECG基準(2002年)、ACR基準(2012年)の満足度に関して後ろ向きに解析

基準	評価方法	
	唾液分泌量	眼染色
厚生省基準	ガム ≤ 10 ml/10分 or サクソン ≤ 2 g/2分 (基準通り)	vBS ≥ 3 (ローズ or リサミン or 蛍光色素) and/or 蛍光色素陽性 (基準通り)
AECG基準	無刺激唾液 ≤ 0.1 ml/分 (基準通り)	vBS ≥ 4 (ローズ or リサミン or 蛍光色素) (基準通り)
ACR基準	採用なし	vBS ≥ 3 (ローズ or リサミン or 蛍光色素) and/or 蛍光色素陽性
ACR-EULAR新基準	無刺激唾液 ≤ 0.1 ml/分 (基準通り)	vBS ≥ 4 (ローズ or リサミン or 蛍光色素)

表 5

一次性SS患者の感度、特異度(合計587例)

(主治医診断:一次性SS376例/非SS211例)

基準	唾液量・眼科評価方法	感度(%) (95%CI)	特異度(%) (95%CI)
厚生省	サクソン陽性 and/or ガム陽性 vBS ≥ 3 and/or 蛍光色素陽性	87.0	88.6
ACR-EULAR 4点以上	無刺激唾液陽性 vBS ≥ 4	92.0	74.9

表 6

二次性SSにおける感度、特異度(合計223症例)

(主治医判断:二次性SS190例/非SS33例)

基準	唾液量・眼科評価方法	感度(%) (95%CI)	特異度(%) (95%CI)
厚生省	サクソン陽性 and/or ガム陽性 vBS ≥ 3 and/or 蛍光色素陽性	75.8	84.8
ACR-EULAR 4点以上	無刺激唾液陽性 vBS ≥ 4	90.5	45.5
ACR-EULAR 5点以上		75.3	69.7
ACR-EULAR 6点以上		61.6	97.0

表 7

ESSDAIを重症度基準とした場合

厚労省基準を満たしたSSのうち、ESSDAI、ESSPRIの両方のデータが揃った症例119例（一次性SS87例、二次性SS32例）

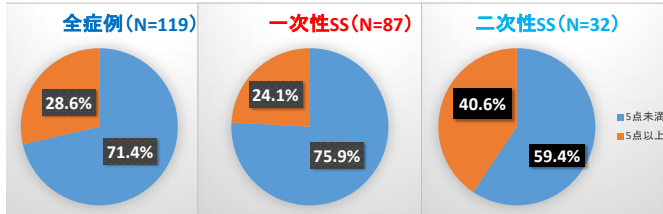


表 10

MODERN RHEUMATOLOGY, 2018
 https://doi.org/10.1007/s10067-018-14380-9

MODERN RHEUMATOLOGY Taylor & Francis
 OPEN ACCESS Check for updates

REVIEW ARTICLE

Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017

Takayuki Sumida^{a,b}, Naoto Azuma^{b,c}, Masafumi Moriyama^{b,d}, Hiroyuki Takahashi^{b,e}, Hiromitsu Asashima^{b,f},
 Fumika Honda^g, Saori Abe^h, Yuko Ono^{i,j}, Tomoya Hirota^{k,l}, Shintaro Hirota^{m,n}, Yoshiya Tanaka^o,
 Toshimasa Shimizu^p, Hitoshi Nakamura^q, Atsushi Kawakami^r, Hajime Sano^s, Yuko Ogawa^t,
 Kazuo Tsubota^u, Koufuchi Ryo^v, Ichiro Saito^w, Akihiko Tanaka^x, Seiji Nakamura^y, Etsuko Takamura^z,
 Masao Tanaka^{aa}, Katsuya Suzuki^{ab}, Tsutomu Takeuchi^{ac}, Noriyuki Yamakawa^{ad}, Tsuneyo Mimori^{ae},
 Akiko Ohta^{af}, Susumu Nishiyama^{ag}, Toshiro Yoshihara^{ah}, Yasunori Suzuki^{ai}, Mitsuhiro Kawano^{aj},
 Minako Tomita^{ak} and Hiroto Tsuboi^{al}

^aDepartment of Internal Medicine, University of Tsukuba, Baraki, Japan; ^bClinical Practice Guideline Committee for Sjögren's Syndrome, The Research Team for Autoimmune Diseases, The Research Program for Intractable Disease of the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Tokyo, Japan; ^cDivision of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; ^dSection of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ^eSection of Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka, Japan; ^fDepartment of Clinical Immunology and Rheumatology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; ^gUnit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; ^hDepartment of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; ⁱDepartment of Pathology, Tsunami University School of Dental Medicine, Kanagawa, Japan; ^jDepartment of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ^kDepartment of Advanced Medicine for Rheumatic Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ^lDivision of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; ^mDepartment of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ⁿDepartment of Rheumatology, Kyoto-Katsura Hospital, Kyoto, Japan; ^oDivision of Public Health, Department of Social Medicine, Satama Medical University, Satama, Japan; ^pKurashiki Medical Center, Okayama, Japan; ^qDepartment of Otorhinolaryngology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ^rDivision of Rheumatology, Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Ishikawa, Japan; ^sDepartment of Allergy and Rheumatology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan

ABSTRACT
Objectives: The objective of this study is to develop clinical practice guideline (CPG) for Sjögren's syndrome (SS) based on recently available clinical and therapeutic evidences.
Methods: The CPG committee for SS was organized by the Research Team for Autoimmune Diseases, Research Program for Intractable Disease of the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan. The committee completed a systematic review of evidences for several clinical questions and developed CPG for SS 2017 according to the procedure proposed by the Medical Information Network Distribution Service (MINDS). The recommendations and their strength were checked by the modified Delphi method. The CPG for SS 2017 has been officially approved by both Japan College of Rheumatology and the Japanese Society for SS.
Results: The CPG committee set 38 clinical questions for clinical symptoms, signs, treatment and management of SS in pediatric, adult and pregnant patients, using the PICCO (P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, or outcomes) format. A summary of evidence, development of recommendation, recommendation, and strength for these 38 clinical questions are presented in the CPG.
Conclusions: The CPG for SS 2017 should contribute to improvement and standardization of diagnosis and treatment of SS.

ARTICLE HISTORY
 Received 31 January 2018
 Accepted 3 February 2018

KEYWORDS
 Sjögren's syndrome; clinical practice guideline; clinical questions; systematic review; Medical Information Network Distribution Service (MINDS)

表 8

ESSDAI and/or ESSPRIを重症度基準とした場合

厚労省基準を満たしたSSのうち、ESSDAI、ESSPRIの両方のデータが揃った症例119例（一次性SS87例、二次性SS32例）

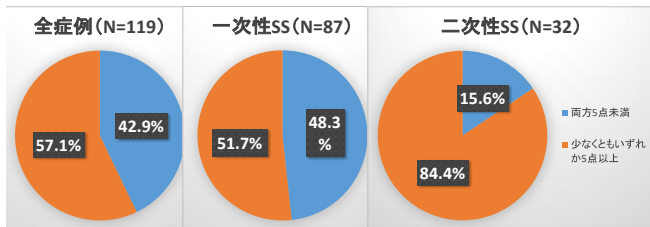
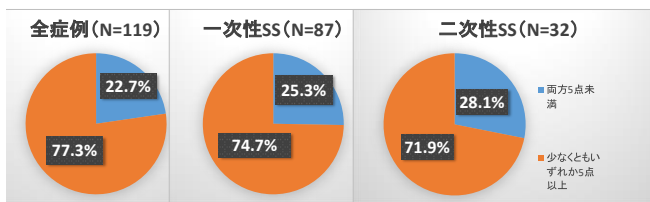


表 9

ESSDAI and/or 乾燥を重症度基準とした場合

厚労省基準を満たしたSSのうち、ESSDAI、ESSPRIの両方のデータが揃った症例119例（一次性SS87例、二次性SS32例）



平成 30 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 渥美 達也 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学教室 教授
竹内 勤 慶應義塾大学 医学部リウマチ内科学分野 教授
天野 浩文 順天堂大学 大学院医学研究科膠原病・リウマチ内科学 准教授
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門 特任教授
廣畑 俊成 北里大学 医学部 膠原病・感染内科学 客員教授
湯澤由紀夫 藤田医科大学 医学部 腎内科学 教授
武井 修治 鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 小児科学教室 客員研究員
山田 亮 京都大学 大学院医学研究科統計遺伝学 教授
桑名 正隆 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野 教授
溝口 史高 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科学分野 助教

研究協力者 有沼 良幸 北里大学医学部膠原病・感染内科学 診療講師
奥 健志 北海道大学 大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室 講師
川人 豊 京都府立医科大学 免疫内科学 病院教授
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
佐藤 伸一 東京大学 医学部 皮膚科学教室 教授
新納 宏昭 九州大学医学部第一内科 教授
杉浦 真弓 名古屋市立大学 大学院医学研究科 産科婦人科 教授
鈴木 勝也 慶應義塾大学 医学部 リウマチ内科学分野 講師
長谷川 稔 福井大学 医学系部門医学領域 皮膚科学 教授
林 宏樹 藤田医科大学 医学部 腎臓内科学 講師
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 臨太郎 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 教授
矢嶋 宣幸 昭和大学リウマチ膠原病内科 講師
保田 晋助 北海道大学 大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室 准教授
横川 直人 東京都立多摩総合医療センター 医長
和田 隆志 金沢大学大学病院 腎内科学 教授

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中心とした活動を行ってきた。本年度は、診療ガイドラインの推奨文・解説文を執筆し、パブリックコメントや M-minds による AGREEII を用いた評価をしていただき、出版社での校正後に公開予定である。

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。

本邦においてこれは最初の SLE のガイドラインである。一方、海外においては、世界の二大会であるアメリカリウマチ学会、ヨーロッパリウマチ学会では 10 年以上ガイドラインが作成されていない。2018年1月に英国リウマチ学会から成人 SLE の疾患管理(management)に関するガイドラインの論文が掲載されたが、現在我々が作成している小児・成人・産褥婦における診断・評価・治療に指標を示す包括的なガイドラインはこれまで他国にもない。

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した。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推奨文作成を開始した。平成 29 年度は、すべての治療関連 CQ に関してシステマティックレビューを行い、推奨文を作成した。平成 30 年度はパネル会議を行い、推奨文を決定し、外部評価・パブリックコメント募集・Minds (公益法人財団日本医療機能評価機構) での評価を経てガイドラインが完成した。平成 31 年 3 月現在、出版社にて校正作業が行われており、平成 31 年度内に書籍で公開予定である。

B. 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、論文発表した。ガイドライン作成委員会は、各科専門医及び医療統計専門家を加えて編成し、CQ はガイドライン作成委員会で認証された。それに基づき、すべての CQ に推奨文が作成された。平成 30 年度はパネル会議でこれらの最終的な承認をえて平成 31 年度に公表する。一部の CQ については並行して論文化を進めており平成 31 年度中に投稿する。

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、それらを解析した。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、発表し

た。なお、新たなアメリカリウマチ学会・ヨーロッパリウマチ学会共同の分類基準の提案が平成 29 年 11 月のアメリカリウマチ学会年次集会であり、正式な分類基準の改定となった時点で本研究班での評価を予定する。ガイドラインは、国際的に発表することを目的とし、現在公表に向けた最終的な調整を行なっている。

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、来年度早期の公表の予定で最終的な調整を行なっている。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hisada R, Kato M, Sugawara E, Kanda M, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T Yasuda S, Atsumi T. Circulation plasmablasts contribute to antiphospholipid antibody production, associated with Type I Interferon upregulation. *Throm Haemost, Epub ahead*
2. Oku K, Atsumi T. Rheumatology practice in Japan: Challenge and Opportunities. *Rheumatology International, Epub ahead*
3. Abe N, Oku K, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Mori R, Morishita E, Suzuki-Inoue K, Atsumi T. Potential therapeutics for antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis, *ModRheumatol. 17:1-21, 2018*
4. Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford) Epub ahead*
5. Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. Efficacy of dual anti

platelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome.
Rheumatology(Oxford) Epub ahead

6. Fujieda Y, Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y, Shimizu Y, Kato M, Oku K, Minami A, Shimizu C, Yasuda S, Atsumi T. Clinical significance of anti-DNA/N-methyl-D-aspartate receptor 2 antibodies in de novo and post-steroid cases with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Int J Rheum Dis Epub ahead.
7. Oku K, Atsumi T. Systemic lupus erythematosus; nothing stale her infinite variety. Mod Rheumatol.28(5):758-765, 2018

2.学会発表

該当なし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
- 実用新案登録
その他

平成 30 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

混合性結合組織病(MCTD)の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインに関する研究

研究分担者	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学 教授(分科会長)
研究分担者	伊藤 保彦	日本医科大学大学院小児科学 教授
研究分担者	亀田 秀人	東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 教授
研究分担者	桑名 正隆	日本医科大学大学院リウマチ膠原病内科 教授
研究分担者	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学 教授
研究分担者	藤尾 圭志	東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 教授
研究分担者	室 慶直	名古屋大学医学部皮膚科学 准教授
研究協力者	井上 嘉乃	産業医科大学医学部第1内科学 医師
研究協力者	大村 浩一郎	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 准教授
研究協力者	久保 智史	産業医科大学医学部第1内科学 助教
研究協力者	小倉 剛久	東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 助教
研究協力者	白井 悠一郎	日本医科大学付属病院リウマチ膠原病内科 助教
研究協力者	田淵 裕也	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
研究協力者	中野 和久	産業医科大学医学部第1内科学 講師
研究協力者	長谷川 久紀	東京医科歯科大学リウマチ内科 助教
研究協力者	平野 史生	東京医科歯科大学生涯免疫難病学 助教
研究協力者	平田 信太郎	広島大学病院リウマチ・膠原病科 講師
研究協力者	深谷 修作	藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 准教授
研究協力者	松宮 遼	和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学 助教
研究協力者	安岡 秀剛	藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 教授

研究要旨

厚生労働省の研究班で作成した1996年、2004年のMCTD診断の手引きを検証し、MCTDの定義を再考した。その結果を基に、MCTDの診断基準の改訂を行い、重症度分類(2011)の妥当性の検証、治療ガイドライン(診断+治療)の策定作業に着手した。診断基準に関しては、MCTDの概念、共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器障害を冒頭に記載することにより、本疾患の全体像を捕らえやすくした。特徴的な臓器所見としては肺動脈性高血圧症に加え、無菌性髄膜炎、三叉神経障害などもあげられ、混合所見を満たさなかった場合も、特徴的臓器病変があれば、診断可能とした。さらに、実際の症例を用いて診断基準の検証を行い、日本リウマチ学会などの関連学会から意見を求め、論文のpeer reviewを経て最終的に改定診断基準とする。

A.研究目的

混合性結合組織病(MCTD; 指定難病 52)は11000人の患者が登録される代表的な全身性自己免疫疾患の一つである。本分科会においてはMCTDに関して、1)診断基準や重症度分類の検証と改訂、2)診療ガイドラインの策定と改訂、3)臨床個人調査票の解析や検証を通じた指定難病データベース構築、4)患者への臨床情報の還元などを目的とする。

欧米にはMCTDという疾患概念が十分に認知されて

いるとは言い難く、日本でも共通認識に欠け、経過中に病態が変遷する症例ではどこまでをMCTDとして捉えるか、SLEとMCTDのオーバーラップなども認めるかなどについてはコンセンサスが得られていない。そこで、平成29年度には日本のエキスパートの考え方を把握し、分科会として本疾患に対する共通認識を作るために、典型的なMCTD症例と境界領域の症例を各施設から提出して、症例を検討、議論して、MCTDの定義を再考した。その結果をもとに、平成30年度には厚生労働省の研究班で作成した1996年、2004年のMCTD診

断の手引きの改訂作業を行なった。また、重症度分類についても見直し、修正作業を行なった。

B. 研究方法

MCTD の定義を再考を目的として、分科会として本疾患に対する共通認識を作るために典型的な MCTD 症例と境界領域の症例を研究分担者、協力者の全 11 施設から提出して、症例検討を介して MCTD の定義を再考し、1996 年、2004 年の MCTD 診断の手引きの改訂作業を行なった。さらに、日本リウマチ学会などの関連学会において、改定診断基準案に対するパブリックコメントを求めた。その結果も踏まえて、MCTD の 2018 改訂診断基準案を策定した。また、重症度分類についても修正を行い、診療ガイドラインの作成に着手した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

1) 診断基準の改定について

平成 29 年度に実施した症例を用いた定義の再考作業の結果に基づいて MCTD の診断基準の改定について議論した。その結果、疾患の基本的概念は堅持しつつ、特徴的な共通所見や臓器障害、重症度や治療方針を意識しながら診断を行う必要性を確認した(別添参照)。MCTD 改訂診断基準案に対して、日本リウマチ学会などで実施したパブリックコメントでも概ね高い評価が得られた。

共通所見は MCTD で 9 割認められる所見を集めたものであり、MCTD に特徴的な障害である肺高血圧症は共通所見とされていたが、診断の感度・特異度には殆ど影響しないとのことで削除されることになった。一方、MCTD に特徴的な臓器所見としては肺動脈性高血圧症に加え、無菌性髄膜炎、三叉神経障害などもあげ、

混合所見を満たさなかった場合も、これらの特徴的な臓器病変があれば、MCTD と診断可能とした。概念、共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器障害を冒頭に記載することにより、本疾患の全体像を捕らえやすくした。

混合所見についても一部を見直した。強皮症所見における肺線維症は間質性肺疾患と表記を変更し、CT でも検出できるため呼吸機能検査の項目は削除した。指尖部潰瘍やネイルフォールドキャピラロスコピーについても言及されたが、MCTD の診断基準としての意味づけを考慮して含有しなかった。筋炎所見について、ゴットロン、ヘリオトロープなどの皮膚所見も含めるべきかについては、予後や治療反応性を考慮した場合、MCTD の診断基準としては該当しないとされた。また筋原性酵素に「CK 等」と表記されているが、ミオグロビン、アルドラーゼのみも上昇症例もあることからこの文言は除いた。筋力低下が明確でない症例も多く、筋電図に加え、MRI などの高感度画像検査について診断基準への追加が望ましいが、国際的には経済的な問題から撮影は難しく、撮影方法、条件などの統一も必要であり、MRI は必須項目とはしないことにした。

以上の議論を踏まえ、全身性エリテマトーデスや強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎などと診断された症例においては、MCTD の診断は慎重に行うとの従来の方針で同意を得た。現在の保険診療の範囲内で測定可能で、かつ、予後および臓器障害に関与すると考えられる全身性エリテマトーデスや強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎のそれぞれに特徴的な疾患標識抗体として、①抗二本鎖 DNA 抗体、抗 Sm 抗体、②抗トポイソメラーゼ I 抗体(抗 Scl-70 抗体)、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、③抗 ARS 抗体、抗 MDA-5 抗体を付記した。また、従来診断基準の付記において示されていた肺高血圧症を伴う抗 U1-RNP 抗体陽性例は MCTD に分類される可能性が高いという表記については、新診断基準において特徴的な臓器所見に肺高血圧症を加えたことにより、削除する方針となった。

一方、小児領域における従来 MCTD の診断基準に対してのオンラインアンケート結果が示された。多くの小児科医が抗 U1-RNP 抗体陽性、レイノー現象を重視している一方で、混合所見については小児領域では半数の医師が同意していないことがわかった。アンケート結果は全体的に、共通所見が小児でも重視されるレイノー現象と手指の腫脹に絞られた今回の改

定診断基準案に合致するとのコメントがあった。よって、『混合性』という概念は維持するも、小児領域においては必ずしも混合所見が揃わないことがあり、小児においては混合所見の1項目で1所見以上満たせば診断可能とする旨を付記することとした。なお、小児発症、成人移行症例については、改定規準の妥当性に関して疫学調査が必要との発言があった。以上から、小児の扱いについては、付記に「小児の場合はIVのA、B、C項のうち、1項目以上につき、それぞれ1所見以上が陽性およびI + IIを満たす場合を混合性結合組織病と診断する」と明記する方針となった。

2) 重症度分類の改訂について

重症度分類については他の自己免疫疾患との共通化は困難であり、現行の重症度分類を今後も継続して使用する方針とした。一方、新診断基準において変更した表記もあり(間質性肺炎、肺線維症など)、それらは新診断基準の表記に合わせ文言を修正する。また誤記が複数見つかри、これは修正を急ぐこととした(別添参照)。

3) MCTD 診療ガイドラインについて

GRADE システムを用いて診療ガイドライン作成を進めることが報告された。MINDs2017 に準拠してしっかりやったほうが良いが、文献検索は必ずしも外部に依頼しなくても良い等の発言を踏まえ、CQ に関しては三森班(2008年)のものを新たな文献も踏まえ見直し、適宜 CQ を削除、追加する方針とし、SLR については、2019年6月を目標に各施設で二次スクリーニングと並行して推奨文を作成する予定とした。2019年8-9月に分科会を再度行い、検討する方針とした。

D. 考察

MCTD の診断基準の改定について議論し、疾患の基本的概念は堅持しつつ、特徴的な共通所見や臓器障害、重症度や治療方針を意識しながら診断を行う必要性を確認した。多数症例を用いた検証で、診断基準の正当性が実証され、日本リウマチ学会などの関連学会からパブリッシュコメントでも概ね高い評価を得た。今後は、Modern Rheumatology に投稿し、論文の peer review を経て最終的に改定診断基準とし、疫学調査を行う予定とした。米国/欧州リウマチ学会への抄録提出

は疫学調査を行って理論武装をしてからが望ましいとの発言があり、疫学調査方法については、自己免疫班の他の疫学調査を参考にしておくこととした。

2011年に発刊された「混合性結合組織病の診療ガイドライン(改訂第3版)」に記載された重症度分類では、重症、中等症、軽症に分類され、この分類が指定難病の申請および更新時に使用されている。しかし、これらはいくまで専門医の意見に基づいた分類で、患者予後の研究などは行われていない。また全身性エリテマトーデスの SLEDAI などで計算されるように、複数の臨床症状があったときに、それらを総合して点数化することも考慮されていないことから、再度その項目の妥当性と生命予後・後遺障害との関連を検討すべきと考えた。

ガイドライン策定については、本邦における MCTD の診療ガイドラインは、1987年に厚生省特定疾患 混合性結合組織病研究班(粕川 禮司 班長)より「混合性結合組織病診断の手引きと治療指針」として初めて公表され、2005年、2011年には「混合性結合組織病の診療ガイドライン」改訂第2版、第3版が出版された。第3版ではエビデンスレベルと推奨度が表示されているが、その作成は GRADE 法に基づいてはいない。MCTD は、その治療が SLE や強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎の治療と共通している部分が多く、MCTD に特異的な治療内容はきわめて限られる。これは海外において、MCTD という疾患概念を認めていない学者が存在し論文数が少ないことにも起因する。したがって MCTD のガイドラインでは、他の膠原病のエビデンスを参考に行っている場合が多い。今後ガイドラインを改定する場合には、MCTD として記載されたものと他の膠原病のエビデンスを MCTD に流用したものの区別を明確として作成すべきである。したがって、まずは MINDS 等を用いて GRADE システムを使った診療ガイドライン(診断と治療)の作成を目指す。いずれにしてもきっちりとしたガイドラインを作成すれば、世界に先駆けて MCTD の疾患概念を確立し、普及させることも可能となる。

患者対応としては、難病情報センターのホームページでは混合性結合組織病の項目があり、一般利用者向けとして「病気の解説」が行われている。ホームページの作成、質問に対する回答、膠原病友の会への対応は、本分科会にてどこまで対応するかは、今後の議論を要する。また、臨床個人調査票による疫学調査を体系的に実施し、論文として纏め、ホームページなどを通じて患

者に臨床情報を還元する必要がある。現状の患者調査票について議論し、現状では大きな修正は不要であった。難病情報センターのHPの診断基準は2004年作成版なので2011年版へ変更を依頼する。患者対応については、平成30年6月に東京医科歯科大学において市民公開講座を開催した。

E. 結論

分科会としてMCTDに対する共通認識を作るために、多数症例からMCTDとしての診断の妥当性を議論し、MCTDの定義を再考した。また、厚労省MCTD診断基準、Alarcon-Segovia基準、Sharp基準などとの合致点を比較検討した。これらの議論を通してMCTDの基本的概念を固め、今後の活動である診断の手引きの妥当性の検証、診断基準の改訂、付記事項の追記、重症度分類の改訂を行なった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circ J*. 2018 Jan 25;82(2):546-554
2. Sato S, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Tamura M, Ikeda K, Nunokawa T, Tanino Y, Asakawa K, Kaneko Y, Gono T, Ukichi T, Kaieda S, Naniwa T, Kuwana M; JAMI investigators. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatology (Oxford)* (in press)
3. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauchi-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and

Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS2017/JPCPHS 2017). *Circ J* (in press)

2. 学会発表

1. 田中良哉. 膠原病に伴う肺高血圧症 学んで治そう! 胸の高血圧「肺高血圧症」市民公開講座. 平成30年6月(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

MCTD の 2018 改訂診断基準(案)

I 共通所見

1. Raynaud 現象
2. 指ないし手背の腫脹

II 免疫学的所見

抗 U1-RNP 抗体陽性

III 特徴的な臓器所見

1. 肺動脈性肺高血圧症
2. 無菌性髄膜炎, 三叉神経障害

IV 混合所見

A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発関節炎
2. リンパ節腫脹
3. 顔面紅斑
4. 心膜炎または胸膜炎
5. 白血球減少($4,000/\mu\text{l}$ 以下)または血小板減少($100,000/\mu\text{l}$ 以下)

B. 強皮症様所見

1. 手指に局限した皮膚硬化
2. 間質性肺疾患
3. 食道蠕動低下または拡張

C. 多発性筋炎様所見

1. 筋力低下
2. 筋原性酵素上昇
3. 筋電図における筋原性異常所見

診断:

1. I の 1 所見以上が陽性
2. II の所見が陽性
3. I + II + III の 1 項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する
4. IV の A、B、C 項のうち、2 項目以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性および I + II を満たす場合を混合性結合組織病と診断する

付記

1. 抗 U1-RNP 抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法(ELISA)のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性で ELISA の結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。
2. 以下の予後および臓器障害と関与する疾患標識抗体が陽性の場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う。
 - ① 抗二本鎖 DNA 抗体、抗 Sm 抗体
 - ② 抗トポイソメラーゼ I 抗体 (抗 Scl-70 抗体)、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体
 - ③ 抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体
3. 小児の場合は IV の A、B、C 項のうち、1 項目以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性および I + II を満たす場合を混合性結合組織病と診断する

<重症度分類>2018 年度改定

MCTD の臓器障害別の重症度分類

中等度以上を対象とする。

重症度	臓器障害	臨床所見
重症:	中枢神経症状 無菌性髄膜炎 肺動脈性肺高血圧症(最も重要な予後規定因子) 急速進行性間質性肺疾患 進行した間質性肺疾患 血小板減少 溶血性貧血 下部消化管機能不全	痙攣、器質性脳障害、精神病、脳血管障害(頻度はまれ) 頭痛、嘔気、嘔吐(NSAID 誘発性に注意) 息切れ、動悸、胸骨後部痛 急速に進行する呼吸困難、咳嗽 動悸、息切れ、咳嗽 出血傾向、紫斑 高度の貧血 吸収不良症候群、偽性腸閉塞
中等症:	発熱 リンパ節腫脹 筋炎 食道運動機能不全 漿膜炎 腎障害 皮膚血管炎 皮膚潰瘍、壊死 間質性肺疾患 末梢神経障害 骨破壊性関節炎	疾患活動性の高い時に見られる 疾患活動性の高い時に見られる 筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇。時に重症例あり 逆流性食道炎、胸やけ、心窩部痛 胸水、心嚢液貯留 蛋白尿(ネフローゼ症候群、腎不全もまれではあるがみられる) 紫斑、爪床出血、皮膚梗塞 重度の末梢循環障害による 進行は緩徐であるが、比較的早く進行する例もある 三叉神経障害が多い 関節リウマチ様の関節破壊が時に見られる
軽症:	レイノー現象 手指ないし手背の腫脹 紅斑 手指に局限する皮膚硬化 非破壊性関節炎	寒冷刺激による血管攣縮により手指の色調変化。時に難治性 MCTD の診断上重要だが臨床的に問題となることはない 顔面、手掌などに多い 軽度にとどまるが、手指の屈曲拘縮を来たしうる 関節破壊は通常ないが時に見られる

平成 30 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

JIA/AOSD分科会「若年性特発性関節炎/成人発症スチル病に関する調査研究」

研究分担者	森 雅亮	東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座(寄附講座教授)
研究分担者	岡本 奈美	大阪医科大学 小児科 (助教)
研究分担者	三村 俊英	埼玉医科大学 リウマチ膠原病科 (教授)
研究分担者	川畑 仁人	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 (教授)
研究分担者	清水 正樹	金沢大学 小児科 (講師)
研究協力者	舟久保ゆう	埼玉医科大学 リウマチ膠原病科 准教授 (准教授)
研究協力者	水田 麻雄	金沢大学 小児科 (診療医師)
研究協力者	井上なつみ	金沢大学 小児科 (特任助教)
研究協力者	杉田 侑子	大阪医科大学 小児科 (非常勤医師)
研究協力者	平野 史生	東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 (助教)
研究協力者	松本 拓美	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 (大学院生)

研究要旨

本研究 2 年目となった 2018 年度は、本分科会として下記の 5 項目について検討を行い、それぞれ成果を得た。

- 1) 成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版の見直しと今後の改訂ポイントの抽出、
- 2) AOSD 呼称変更(資料収集と日本リウマチ学会の承認取得から、指定難病名の改称を目指す)、
- 3) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録とその後の対応、
- 4) 抗 IL-6 抗体投与下のマクロファージ活性化症候群(MAS)の検討、
- 5) 本年度内に患者向けの公開講座の研究分担者地域での開催(金沢市)

A. 研究目的

本研究では、本年度、1) 成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版の見直しと今後の改訂ポイントの抽出、2) AOSD 呼称変更（資料収集と日本リウマチ学会の承認取得から、指定難病名の改称を目指す）、3) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録とその後の対応、4) 抗 IL-6 抗体投与下のマクロファージ活性化症候群(MAS)の検討、5) 本年度内に患者向けの公開講座の研究分担者地域での開催(金沢市)、の 5 項目の実現を活動目的とした。

B. 研究方法

1) 「成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版」の見直しと今後の改訂ポイントの抽出

・分科会内で、ガイドライン公表後に指摘いただいた点を中心に、全体の見直しと今後の改訂ポイントを抽出する。

2) AOSD 呼称変更

<背景と呼称変更の必要性>

・「成人スチル病」は、「成人発症スチル病」と「スチル病小児が成人した症例」の両者を含むとこれまで認識されてきた。しかし、現在、小児科では「スチル病」という診断名は殆ど使われることはなく、全身型 JIA が用いられている。

・「スチル病小児が成人した症例」は、全身型 JIA の成人移行に相当し、既存の指定難病「全身型 JIA」で認定されることが可能である。

・現在同じ病態が 2 つの異なった指定難病名で認定されうる状態であり、患者や医療関係者に不必要な誤解や混乱を与えている虞がある。

・国際的にも、ICD-10 version (2016 年版) では、M06.01 「Adult-onset Still disease」と記載され、「Adult Still's disease」名の表示は存在しない。

・2012 年に住田班で施行した全国調査の二次調査において、本症 169 名の返答のうち 8 名が小児発症例であり (4.7%)、これら小児症例が「全身型 JIA」で指定替えされても、修正による影響は少ない。

・以上の現状を踏まえて、今後の正確な調査研究を担保するためにも、「成人スチル病」は「成人発症スチル病」と成人スチル病のみに限る名称に変更すべきと考え、厚生労働省難病対策課と検討していくことを今後の見直し課題とした。

3) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録とその後の対応

<背景>

・2015 年 1 月に、全身型 JIA が指定難病に認定。(若年性) 乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎 (若年性脊椎関節炎) と関連する疾患を扱う難病研究班との連携を開始し、その検討を行う体制を構築した結果、

2018 年 4 月から関節型 JIA も認定基準を満たすと判断され、全身型と統合され「若年性特発性関節炎 (JIA) (指定難病 107)」として指定難病に認定となった。

4) 抗 IL-6 抗体投与下のマクロファージ活性化症候群(MAS)の検討:

<対象と方法>

・国内の小児リウマチ専門施設において、抗 IL-6 抗体投与下のマクロファージ活性化症候群(MAS)の検討を行う。これまで、抗 IL-6 抗体投与下では MAS の典型的な症状や検査所見が見いだせない状況が認識されており、治療のタイミング・使用薬に苦慮する場面が臨床の場で問題になっていた。

5) 本年度内に患者向けの公開講座の研究分担者地域での開催 (金沢)

<背景と目的>

・難治性疾患政策研究事業において患者への啓蒙活動は必須課題であり、とくに JIA では移行期医療も含めた啓蒙が重要と考えられる。このような活動を進めることは臨床個人調査票からの疫学調査や指定難病データベースの構築の基盤にも繋がることから、研究分担者地域での開催 (金沢市) を検討した。

C. 研究結果

1) 「成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版」の見直しと今後の改訂ポイントの抽出

・ガイドライン公表後に指摘いただいた点を中心に、全体の見直しと今後の改訂ポイントを抽出し、今後の改訂作業を分科会で進めていくことになった。

2) AOSD 呼称変更

・日本リウマチ学会理事会で上記要望が承認され、学会の総意として変更が受け入れられた。同用語委員会でも、正式に「成人スチル」→「成人発症スチル病」の用語変更となった。しかし、まだ社会への周知度が低いため、厚生労働省難病対策課と協議の上社会的事情も鑑みて AOSD 呼称変更を引き続き検討していくこととなった。

3) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録とその後の対応

・2018 年 1 月に関節型 JIA が承認され、全身型 JIA と疾患名が統合となり、2018 年 4 月「JIA」として本疾患の個票や概要が公表された。その後の対応を分科会として随時行い、質問にも回答し周知を図ることに成功した。

4) 抗 IL-6 抗体投与下のマクロファージ活性化症候群(MAS)の検討

・明日 12 月 8 日、国内の小児リウマチ専門施設において報告された抗 IL-6 抗体投与下のマクロファ

ージ活性化症候群(MAS)症例を持ち合い、臨界点の検出や治療のタイミング・使用薬についての議論がなされることになった。成人例との相違点についても議論する予定。

5) 第2回 JIA/AOSD 医療講演会の開催
・2018年11月18日、「JIA/AOSD」をテーマとした患者向け医療講演会を金沢大学にて開催した。以下、行われた講演会の概要を資料1に記す。

D. 考察

本研究2年目となった2018年度の本分科会の成果として、上述した5項目が挙げられる。いずれも、本研究班全体の目標・方向性に即した活動結果を示すこととなり、順調に研究が進んでいると考えている。

E. 結論

2018年度の本分科会の成果として、1) 成人スチル病診療ガイドライン2017年度版の見直しと今後の改訂ポイントの抽出、2) AOSD呼称変更(資料収集と日本リウマチ学会の承認取得から、指定難病名の改称を目指す)、3) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録とその後の対応、4) 抗IL-6抗体投与下のマクロファージ活性化症候群(MAS)の検討、5) 本年度内に患者向けの公開講座の研究分担者地域での開催(金沢市)、が得られた。当初の予定の通り、順調に研究は進んでいる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori M, Nakagawa M, Tsuchida N, Kawada K, Sato J, Sakiyama M, Hirano S, Sato K, Nakamura H. Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology field. *Pediatr Int* 60: 108-14, 2018.
- 2) Mori M, Sugiyama N, Morishima Y, Sugiyama N, Kokubo T, Takei S, Yokota S. Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance. *Mod Rheumatol* 28: 101-7, 2018.
- 3) 森 雅亮. 全身型若年性特発性関節炎のデータベースによる解析. *リウマチ科* 59:83-6, 2018.
- 4) 森 雅亮. 特集 私の処方. 若年性特発性関節炎.

小児科臨床 17:985-92, 2018

- 5) 森 雅亮. 特集 <Clinical Science>リウマチ・膠原病の診療において注意すべき難治性疾患. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群. 炎症と免疫 26:31-5, 2018.
- 6) 森 雅亮. 特集 リウマチ・膠原病の診療において注意すべき難治性疾患. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群. 炎症と免疫 26:31-5, 2018.
- 7) 森 雅亮. 特集 日常診療にひそむ小児リウマチ性疾患. 不明熱の鑑別診断に有用な検査. 画像検査. 小児科診療 81:757-61. 2018
- 8) 森 雅亮. これ一冊! こども皮膚病 - 診断と治療 -. 小児の膠原病. *Monthly Book Derma*. 271:55-63, 2018.
- 9) 森 雅亮. 特集:私の処方2018. 若年性特発性関節炎. *小児科臨床* 71:985-92, 2018.
- 10) 森 雅亮. IL-6阻害療法の基礎と臨床. 全身型特発性関節炎(JIA)におけるトシリズマブの使い方と注意点. *リウマチ科* 60:133-8, 2018.
- 11) 森 雅亮. 特集 自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見-. III. 広義の自己炎症性疾患. 1. 全身型若年性特発性関節炎,成人発症スチル病. *日本臨床* 76: 1861-7, 2018.
- 12) 森 雅亮. 小児から成人までのシームレスなリウマチ・膠原病診療をめざして. *臨床リウマチ* 30:65-7, 2018.
- 13) 森 雅亮. 移行期患者におけるリウマチ診療の展望と問題点. *リウマチ科* 61:99-104, 2019.
- 14) 森 雅亮. 特集 膠原病診療 update -診断・治療の最新知見-. 小児の膠原病. *日本臨床* 77:408-413, 2019.

2. 学会発表

- 1) 森 雅亮. 炎症性疾患に対する生物学的製剤の応用性. <教育講演>. 第121回日本小児科学会学術集会. 2018.4. 福岡
- 2) 森 雅亮. 市民公開講座 リウマチ性疾患に打ち勝つ! ~ここまで進んだ最新治療~. 子どもの全身型若年性特発性関節炎,大人の成人発症スチル病一病名は違うけど、似ている疾患?? 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018.4. 東京.
- 3) 松井利浩, 森 雅亮. 成人科医師への小児リウマ

小児性疾患成人移行診療における問題点についてのアンケート調査. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018. 4. 東京.

- 4) 森 雅亮. マクロファージ活性化症候群に対する救急的対応. <教育講演>. 第32回日本小児救急医学会. 2018. 6. つくば.
- 5) Mori M. Proposal for the development of biologics in a pediatric rheumatology field in Japan. 25th European Paediatric Rheumatology Congress. Lisbon, Portugal. 2019. 9. 東京
- 6) 森 雅亮. 会頭講演 小児リウマチにおけるエビデンスと移行期医療の構築を目指して. 第 28 回日本小児リウマチ学会・学術集会. 2018. 10
- 7) 森 雅亮. JA 研修会 エタネルセプト. 第 28 回日本小児リウマチ学会・学術集会. 2018. 10. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし

若年性特発性関節炎・成人スチル病 医療講演会

1. 背景と目的

難治性疾患政策研究事業において患者への啓蒙活動は必須課題であり、疾病そのものだけでなく、診療の手引き・ガイドラインの策定といった近年の活動について周知することは重要と考えられます。また、若年性特発性関節炎では移行期医療に関する啓蒙も重要と考えられます。このような活動を進めることは臨床個人調査票からの疫学調査や指定難病データベースの構築にも繋がると考えられます。今回我々は、若年性特発性関節炎・成人スチル病をテーマとした患者向け医療講演会を開催致しましたので、ご報告致します。

2. 開催概要

日時：平成 30 年 11 月 18 日（日）10:00～12:30

場所：金沢大学附属病院 CPD センター

参加費：無料、事前申し込み無し

参加者数：53 名

講演内容

第一部：医療講演

座長：東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授 森雅亮

1) 講演 1 「若年性特発性関節炎の手引きの概要」

演者：大阪医科大学小児科 助教 岡本奈美

2) 講演 2 「成人スチル病手引きの概要」

演者：埼玉医科大学病院 リウマチ膠原病科 教授 三村俊英

3) 講演 3 「リウマチ性疾患の移行期医療の展望」

演者：聖マリアンナ医科大学病院 リウマチ・膠原病・アレルギー内科
教授 川畑仁人

第二部：医療相談会

参加者のうち、希望の方を対象に個別に相談に応じた。

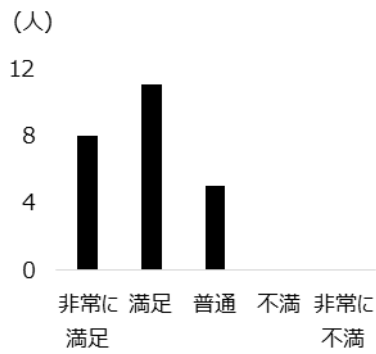
若年性特発性関節炎：森雅亮、岡本奈美、清水正樹

成人スチル病：三村俊英、川畑仁人

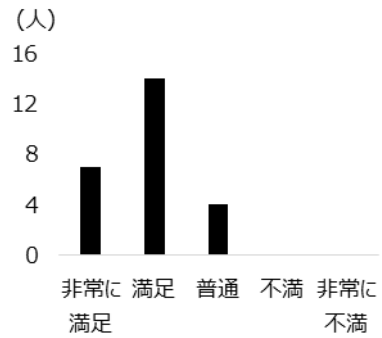
当日の様子：予想よりも多くの方が参加されたが、会場の準備、受付、参加者の案内、アンケートの回収は問題なくスムーズに行われた。講医療講演、医療相談会はほぼ予定の時間通り進行した。体調不良者等はいなかった。

3. 参加者からのアンケート集計結果

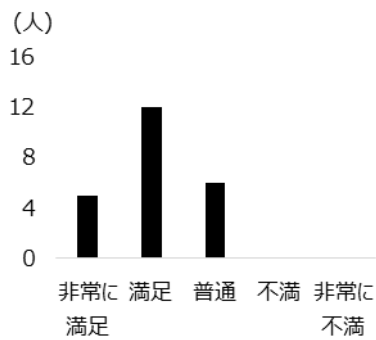
・会全体について



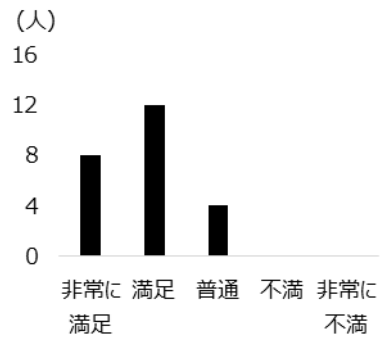
・「若年性特発性関節炎の手引き概要」について



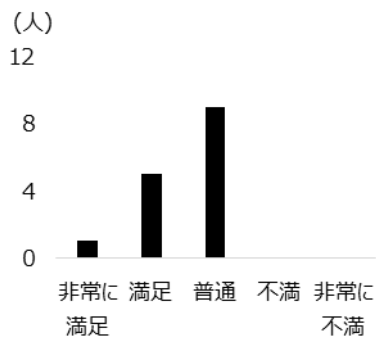
・「成人発症スティル病の手引き概要」について



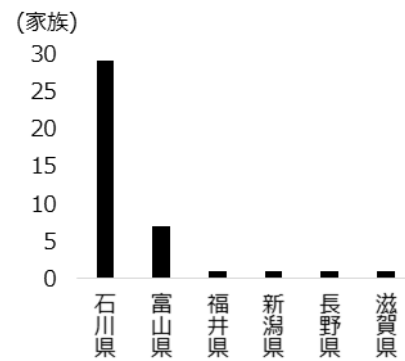
・「リウマチの移行期医療の展望」について



・質疑応答について



・出席者の出身県（家族単位での集計）



患者さんからの感想（自由記載）

- ・ 病気の経過など具体的な例など紹介して頂けたら助かります。
- ・ 薬を長く飲み続けなくてはいけない病気なので、成人した時に何か副作用とかがおきないか心配です。薬に関する説明も聞きたいです。
- ・ 薬の副作用の実例（小児から成人になってからの副作用でどのようなことがあったか、特に女性に関する内容）が知りたい。
- ・ 移行期の詳しい説明、具体的な説明（医療機関、先生の名前など）が欲しい。
- ・ 助成金について教えて欲しい。
- ・ 高齢でステイル病になった人を対象にした講演会をしてほしい。
- ・ スクリーンだけの解説でなく、ペーパー資料があれば良いと思います。
- ・ 時間が全体として少し長い気がしました。内容も難しい部分が多かったと思います。
- ・ 先生方がはるばる金沢までお越し下さったことにとっても感謝しています。講演会に参加できて良かったです。
- ・ 話をきいていてよく理解できました。質問にも適確に答えを頂き非常に感謝しています。
- ・ ぜひ、また北陸で講演会をして下さい。