

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 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（分科会長） 渥美 達也 北海道大学 大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室 教授

研究分担者 田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 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
溝口 史高 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野 講師
森 雅亮 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 寄附講座教授

研究協力者 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
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
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 膚科学 教授
林 宏樹 藤田医科大学 医学部 腎臓内科学 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
馬場 俊明 国立国際医療研究センター国際医療協力局 医師
矢嶋 宣幸 昭和大学リウマチ膠原病内科 講師
保田 晋助 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野 教授
横川 直人 東京都立多摩総合医療センター 医長

研究要旨

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の我が国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、その病態像は多様である。その為、専門家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された。そのため、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。我が国におけるこの最初のSLEガイドラインは小児・成人・産褥婦における診断・モニタリング・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例にないものである。ガイドライン発行後は、国内外の評価と新規の診療・治療ツールを参考に追補・改訂を行う。また、ガイドラインで得られた成果をもとに医療経済分析を行う。

A. 研究目的

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の我が国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。我が国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長年ガイドラインが作成されていなかった。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、その内容を踏襲する形で2019年にヨーロッパリウマチ学会から診療に関する recommendation が発表されたが、我々が作成した小児・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。

B. 研究方法

①本事業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、Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE)システムを用い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。ガイドライン作成グループ編成と 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する。治療に関する CQ に関しては SR を行い、他の CQ に関しては narrative comment で推奨文・解説文を作成し、外部評価を経て公表する。

②2019年にヨーロッパリウマチ学会(EULAR)/アメリカリウマチ学会(ACR)による新 SLE 分類基準の我が国における検証を行う。平成26年度に当班で行った SLE の SLICC 分類基準検証データを用いる。SLE226例、非 SLE 膠原病240例の患者票を用いて、エキスパートの診断を標

準として、旧分類基準(1997年改訂 ACR 分類基準、SLICC 分類基準)との正診断率(分類率)を比較する。

B. 研究結果

①令和元年10月に SLE ガイドラインを発行・公開した。
②正診断(分類)率は、1997年 ACR 分類基準 vs. SLICC 分類基準 vs. 2019年 EULAR/ACR 分類基準 =0.87(95%信頼区間 0.87-0.90) vs. 0.90(0.87-0.90) vs. 0.90(0.87-0.92) で有意差を認めなかった。一方、感度は 0.88(0.84-0.90) vs. 0.99(0.97-1.00) vs. 0.93(0.90-0.96)、特異度は 0.86(0.83-0.89) vs. 0.81(0.79-0.82) vs. 0.86(0.84-0.89)であった。EULAR/ACR 分類基準は1997年 ACR 分類基準に比べて感度が改善傾向となる一方、特異度は維持された。

D. 考察

我が国ではじめて作成した包括的 SLE 診療ガイドラインは令和元年10月に公開され、今後、追補的対応や

改訂作業を進めていく。EULAR/ACR 分類基準は我が国のデータでも既存の分類基準と同等以上の診断(分類)能が得られ、実臨床での使用は可能である。

今後、以下のようなガイドライン追補および改訂作業を予定している。

i) 日本腎臓学会と共同でループス腎炎のエビデンスが乏しい分野(ISN/RPS 分類 Class V の治療法など)について、ガイドライン追補を念頭とし、エビデンスの構築を含めた精査を行う

ii) Quality Indicator を作成してガイドライン各項目の国内での浸透状況を確認する。更にアンケート調査によって本ガイドラインでの推奨において不足する分野・領域を抽出し、今後の改訂作業に寄与させる

iii) EQ-5D, physician estimated QOL, PRO(Lupus PRO や Lupus QOL)を測定し、マルコフモデル(SR時のデータを使用)を考案することによりループス腎炎や生物学的製剤を念頭に医療経済解析を行う。

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. 1. Oku K*, Atsumi T. Rheumatology practice in Japan: challenges and opportunities. Rheumatol Int. 2019 Sep;39(9):1499-1505. doi: 10.1007/s00296-019-04281-0. 2019

2. 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究(自己免疫班)編、日本リウマチ学会編、南山堂.東京. 2019年)

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

厚生労働科学研究費補助金 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(分科会長) 藤本 学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

研究分担者 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・リウマチ内科学 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 名古屋大学医学部附属病院皮膚科 診療教授

研究協力者 砂田 芳秀 川崎医科大学神経内科学教室 教授
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

厚生労働省の研究班で過去に作成した多発性筋炎・皮膚筋炎の診断基準と診療ガイドラインについて、国内外の状況や最新の医学的知見を踏まえて、小児と成人を統合した新しい診断基準と新しい診療ガイドラインを改訂作成した。診療ガイドラインは、GRADEに準拠した内容を示すとともに、エビデンスが十分ではないが実診療において重要と考えられる内容も掲載して、本邦における筋炎の診療に役立つものを目指した。診断基準は、関係学会の承認を得た。診療ガイドラインは、今後学会での検討と承認を経て最終版を発表する予定である。

A. 研究目的

多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) は、皮膚および筋の炎症性変化を主徴とする自己免疫疾患で、指定難病の一つに含まれている。PM/DMは、多様な病像を呈し、根治的療法がまだ確立していないことから、その診療にはしばしば困難をともなうが、近年診断や治療における新しい知見が数多く得られている。そこで、PM/DMの診療の標準化、医療の質の向上・患者のQOLの改善を目指すために、我が国の既存の診断基準および診療ガイドラインの改訂を行うことを目的とする。

診断基準の改訂にあたっては、小児と成人における診断基準の統合および最近の保険収載された検査項目を含むアップデートを特に考慮した。

診療ガイドラインの改訂にあたっては、以下の点に特に留意した。

まず、本研究班が作成し、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現在のPM/DM治療ガイドラインは、世界に類を見ない詳細な内容ではあるが、GRADE法に準拠していない。そこで、準拠した改訂を行い、より客観的なエビデンスを重視した診療ガイドラインを目指しつつ、一方で現在のエキスパートオピニオン的ではあるが詳細な内容も扱うことが出来るような構成となるようにする。

また、現在、PM/DMのガイドラインには、日本小児科学会が作成したものと、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 治療ガイドラインの2つがある。そこで、本分科会では、小児PM/DMに関するガイドラインを含めて小児から成人までの包括的なガイドラインとなるようにする。

B. 研究方法

1. 診断基準の改訂

現行の厚生労働省の指定難病診断基準と小児慢性特定疾病診断基準を最小限の変更により統合して一つの診断基準案を作成した。

診断基準案は、日本リウマチ学会、日本神経学会、日本皮膚科学会、日本小児科学会、日本小児リウマチ学会により審議され、各々からの意見を踏まえて修正した後すべての学会から承認を得た。

2. 診療ガイドラインの改訂

GRADE 法に準拠したPM/DMガイドライン改訂として、治療に関するClinical Question (CQ) を設定した。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) のリスト化を行った。Pは、小児と成人を分け、疾患・病態はPM/DM、性別は問わず、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, 9, 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 点とした。

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行った。このシステマティックレビューを基に、それぞれのCQに対する推奨文と推奨度を決定した。

さらに、上記のCQに含めることができなかった従来のガイドラインの内容は、総説部分を充実される都とともに、内容をアップデートして収載した。

(倫理面への配慮)
特記すべきことなし。

C. 研究結果

1. 診断基準の改訂

新診断基準として以下のように作成した。

1. 診断基準項目

(1) 皮膚症状

(a) ヘリオトロープ疹：両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑

(b) ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹

(c) ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

(2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

(3) 筋肉の自発痛又は把握痛

(4) 血清中筋原性酵素（クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ）の上昇

(5) 筋炎を示す筋電図変化^{*1}

(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7) 全身性炎症所見（発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進）

(8) 筋炎特異的自己抗体陽性^{*2}

(9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

2. 診断のカテゴリー

皮膚筋炎：18 歳以上で発症したもので、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすもの。18 歳未満で発症したもので、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上と(2)を満たし、かつ経過中に(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすものを若年性皮膚筋炎とする。

なお、上記の項目数を満たさないが、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上を満たすものの中で、皮膚病理性の所見が皮膚筋炎に合致するか^{*3}(8)を満たすものは無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎に含む。

多発性筋炎：18 歳以上で発症したもので、(1)皮膚症状を欠き、(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすもの。18 歳未満で発症したもので、(1)皮膚症状を欠き、(2)を満たし、(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすものを若年性多発性筋炎とする。

3. 鑑別診断を要する疾患

感染による筋炎、好酸球性筋炎などの非感染性筋炎、薬剤性ミオパチー、内分泌異常・先天代謝異常に伴うミオパチー、電解質異常に伴う筋症状、中枢性ないし末梢神経障害に伴う筋力低下、筋ジストロフィーその他の遺伝性筋疾患、封入体筋炎、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

なお、抗ARS抗体症候群（抗合成酵素症候群）、免疫介在性壊死性ミオパチーと診断される例も、本診断基準を満たせば本疾患に含めてよい。

註

*1

若年性皮膚筋炎および若年性多発性筋炎で筋電図の施行が難しい場合は、MRIでの筋炎を示す所見(T2強調/脂肪抑制画像で高信号, T1強調画像で正常信号)で代用できるものとする。

*2

ア) 抗ARS抗体(抗Jo-1抗体を含む)、イ) 抗MDA5抗体、ウ) 抗Mi-2抗体、エ) 抗TIF1 γ 抗体、オ) 抗NXP2抗体、カ) 抗SAE抗体、キ) 抗SRP抗体、ク) 抗HMGR抗体。

*3

角質増加、表皮の萎縮(手指の場合は肥厚)、表皮基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、組織学的色素失調、リンパ球を主体とした血管周囲性あるいは帯状の炎症細胞浸潤、真皮の浮腫増加、ムチン沈着、脂肪織炎あるいは脂肪変性、石灰沈着などの所見の中のいくつかが認められ、臨床像とあわせて合致するかどうかを判断する。

2. 診療ガイドラインの改訂

添付資料のごとく、現在草案をとりまとめた。今後、各学会の承認手続きを経て、最終版にする予定である。

D. 考察

PM/DMの診断基準は、国際的には主にBohan & Peterによる診断基準が長年用いられてきたが、これは1970年代に作成されたものであり、2017年にアメリカリウマチ学会・ヨーロッパリウマチ学会による新しい診断基準(分類基準)が作成された。しかしながら、この診断基準は、発展途上国も含めた世界中で広く使用可能とすることを一つの目的としており、本邦の医療水準や実態とは乖離があるのも事実である。また、この診断基準は封入体筋炎も同時に診断されるため、本邦のPM/DM患者の認定にそのまま使用することはできない。一方、本邦の指定難病の認定には、1990年代に作成された本研究班診断基準が小規模な改訂を経ながら現在に至っている。また、小児のPM/DMでは小児慢性特定疾病の認定に独自の診断基準が用いられている。今回の改訂では、国際診断基準に合わせるの時期尚早と考えられたため、主に小児と成人の診断基準を統一して現行の診断基準を最小限に改訂したものとなった。

診療ガイドラインは、PM/DMという希少疾患において質の高いエビデンスが決定的に不足していることが浮き彫りとなった。従って、本ガイドラインにおいては、GRADEに準拠したものと従来の方法による記述的なものをともに掲載することにしたが、今後本研究班を中心にエビデンスの創出に向けて努力していく必要もあると考えられた。

E. 結論

PM/DMの小児と成人を統合した新しい診断基準と新しい診療ガイドラインを改訂作成した。診療ガイドラインは、現在素案の段階であり、今後学会での検討と承認が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Jinnin M, Ohta A, Ishihara S, Amano H, Atsumi T, Fujimoto M, Kanda T, Kawaguchi Y, Kawakami A, Mimori A, Mimori T, Mimura T, Muro Y, Sano H, Shimizu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Sumida T, Kohsaka H; Research Team for Autoimmune Diseases, The Research Program for Intractable Disease of the Ministry of Health, Labor and Welfare. First external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:387-392

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン（暫定版）

2020 年度版

編集

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

執筆者一覧

診療ガイドライン作成委員会

●委員長（五十音順）

藤本 学 大阪大学 皮膚科
森 雅亮 東京医科歯科大学 生涯免疫難病学

●委員（五十音順）

秋岡 親司 京都府立医科大学 小児科
植木 将弘 室蘭日鋼記念病院 小児科
太田 晶子 埼玉医科大学 社会医学
大内 一孝 綾部市立病院 小児科
沖山 奈緒子 筑波大学 皮膚科
川口 鎮司 東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科
川澄 日出長 東京都立大塚病院 リウマチ膠原病科
神田 隆 山口大学 脳神経内科
木村 直樹 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科
上阪 等 医療法人沖縄徳洲会千葉西総合病院 膠原病・リウマチ内科
小林 一郎 KKR 札幌医療センター 小児・アレルギーリウマチセンター
笹井 蘭 京都大学 免疫・膠原病内科
清水 潤 東京工科大学 医療保健学部理学療法学
神人 正寿 和歌山県立医科大学 皮膚科
砂田 芳秀 川崎医科大学 脳神経内科
富満 弘之 JA とりで総合医療センター 脳神経内科
逸見 祥司 川崎医科大学 脳神経内科
本田 真也 山口大学 脳神経内科学
室 慶直 名古屋大学 皮膚科
桃原 真理子 名古屋大学 皮膚科

●承認学会（申請予定）

日本リウマチ学会
日本脳神経内科学会
日本皮膚科学会
日本小児リウマチ学会

●協力者（五十音順）

池田 高治	東北医科薬科大学	皮膚科
梅澤 夏佳	東京医科歯科大学	膠原病・リウマチ内科
神谷 麻理	東京医科歯科大学	膠原病・リウマチ内科
佐々木 広和	東京医科歯科大学	膠原病・リウマチ内科

略語一覧

略語名	正式名称
ADL	activities of daily living (日常生活動作)
ADM	amyopathic dermatomyositis (無筋症性皮膚筋炎)
ARS	aminoacyl-tRNA synthetase (アミノアシル tRNA 合成酵素)
AZA	azathioprine (アザチオプリン)
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance
CPA	cyclophosphamide (シクロホスファミド)
CyA	cyclosporin (シクロスポリン)
DM	dermatomyositis (皮膚筋炎)
EMG	electromyography (筋電図)
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire disability index (健康評価質問票による機能障害インデックス)
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA 還元酵素)
HRCT	high-resolution computed tomography (高分解能断層撮影レントゲン写真)
IIM	idiopathic inflammatory myopathies (特発性炎症性筋疾患)
IMACS	International myositis assessment & clinical studies group (国際筋炎評価臨床研究グループ)
IMNM	immune-mediated necrotizing myopathy (免疫介在性壊死性ミオパチー)
ILD	interstitial lung disease (間質性肺疾患)
IVCY	intravenous cyclophosphamide (シクロホスファミド静注療法)
IVIG	Intravenous immunoglobulin (免疫グロブリン大量静注療法)
JDM	juvenile dermatomyositis (若年性皮膚筋炎)
MAA	myositis-associated autoantibody (筋炎関連自己抗体)
MDA5	melanoma differentiation-associated gene 5
MMF	mycophenolate mofetil (ミコフェノール酸モフェチル)
MMT	Manual Muscle Testing (徒手筋力テスト)
MRI	magnetic resonance imaging (核磁気共鳴画像)
MSA	myositis-specific autoantibody (筋炎特異的自己抗体)
MTX	methotrexate (メトトレキサート)
NXP2	nuclear matrix protein 2
PM	polymyositis (多発性筋炎)
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organization
QOL	quality of life (生活の質)
SAE	small ubiquitin-like modifier 1 activation enzyme

SHARE	Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe
SRP	signal recognition particle (シグナル認識粒子)
Tac	tacrolimus (タクロリムス)
TIF1	transcriptional intermediary factor 1

第1章 作成組織・作成経緯

診療ガイドライン 作成主体		学会・研究会名		厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己 免疫疾患に関する調査研究班		
		関連・協力学会名		日本リウマチ学会		
				日本脳神経内科学会		
				日本皮膚科学会		
		日本小児リウマチ学会				
診療ガイドライン 統括委員会		代 表	氏名	所属機関／専門分野	所属学会	調査研究班 上の役割
		○	森 雅亮	東京医科歯科大学／小 児科	日本リウマチ学 会、日本小児リ ウマチ学会	研究代表者
			藤本 学	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学 会・日本リウマ チ学会	研究分担者
			住田 孝之	筑波大学／膠原病リウ マチ内科	日本リウマチ学 会	研究分担者
			上阪 等	千葉西総合病院／膠原 病リウマチ内科	日本リウマチ学 会	研究分担者
診療ガイドライン 作成事務局		代 表	氏名	所属機関／専門分野	所属学会	調査研究班 上の役割
			沖山 奈緒子	筑波大学／皮膚科	日本皮膚科学 会・日本リウマ チ学会	研究協力者
			松倉 啓子	筑波大学／皮膚科	秘書	事務局
			鳥羽 ちひろ	大阪大学／皮膚科	秘書	事務局
診 療 ガ イ ド ラ イ ン 作 成	診療ガイド ライン作成 グループ	代 表	氏名	所属機関／専門分野	所属学会	調査研究班 上の役割
		○	藤本 学	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学 会・日本リウマ チ学会	研究分担者
			川口 鎮司	東京女子医科大学／膠 原病リウマチ内科	日本リウマチ学 会	研究分担者
			神田 隆	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究分担者

成 委 員 会						
		小林 一郎	KKR 札幌医療センター ／小児科	日本小児リウマ チ学会	研究分担者	
		神人 正寿	和歌山県立医科大学／ 皮膚科	日 本 皮 膚 科 学 会 ・ 日 本 リ ウ マ チ 学 会	研究分担者	
		室 慶直	名古屋大学／皮膚科	日本皮膚科学会	研究分担者	
		笹井 蘭	京都大学／免疫・膠原病 内科	日本リウマチ学 会	研究分担者	
		木村 直樹	東京医科歯科大学／膠 原病・リウマチ内科	日本リウマチ学 会	研究分担者	
		清水 潤	東京工科大学／脳神経 内科	日本神経学会	研究協力者	
	システマテ ィックレビ ューチーム		富満 弘之	JA とりで総合病院／脳 神経内科	日本神経学会	研究協力者
			本田 真也	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
			逸見 祥司	川崎医科大学／脳神経 内科	日本神経学会	研究協力者
			砂田 芳秀	川崎医科大学／脳神経 内科	日本神経学会	研究協力者
			川澄 日出長	東京都立大塚病院／リ ウマチ膠原病内科	日本リウマチ学 会	研究協力者
			秋岡 親司	京都府立医科大学／小 児科	日本小児リウマ チ学会	研究協力者
			植木 将弘	室蘭日鋼記念病院／小 児科	日本小児リウマ チ学会	研究協力者
		大内 一孝	綾部市立病院／小児科	日本小児リウマ チ学会	研究協力者	
		沖山 奈緒子	筑波大学／皮膚科	日 本 皮 膚 科 学 会 ・ 日 本 リ ウ マ チ 学 会	研究協力者	
	桃原 真理子	名古屋大学／皮膚科	日本皮膚科学会	研究協力者		

第2章 症状・診断

症状

・全身症状

発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少、CRP や赤血球沈降速度の亢進などの慢性炎症性疾患に伴う臨床症状が見られる。これらの全身症状は、多発性筋炎・皮膚筋炎 (polymyositis [PM]/dermatomyositis [DM]) に特異的な症状ではない。慢性炎症症状以外に、筋力低下、筋痛、皮膚症状、関節痛/関節炎が見られる。筋症状や皮膚症状は PM/DM に特異性が高い症状である。

筋症状の中でも筋力低下は特に重要であり、後述する。

関節痛は、PM/DM に伴う関節痛や関節炎である場合と関節リウマチの合併である場合が存在する。抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl-tRNA synthetase [ARS]) 抗体陽性の症例では、関節破壊を伴わない関節炎の合併の頻度が高い。一方、関節リウマチに対して特異性が高い抗シトルリン化ペプチド (cyclic citrullinated peptid [CCP]) 抗体陽性の場合には関節リウマチの合併を考える。この場合は、関節破壊が進行することが予測され、抗リウマチ薬での治療が必要である。

また、筋炎に伴う症状としての嚥下困難や、間質性肺疾患の合併時には咳が認められる。嚥下障害は、咽頭筋の収縮力低下、食道入口部の開大障害、食道蠕動運動の低下などが原因と考えられている(第3章 CQ18 を参照)。

・筋症状

体幹筋・四肢近位筋に重点のある筋力低下が多く、多くの患者で観察される。一方、筋の自発痛や把握痛はそれほど高頻度には見られない。下記手法を用いて総合的に評価する。

筋逸脱酵素の測定：筋炎の評価指標として広く用いられる。炎症による筋肉の崩壊を反映して、いくつかの酵素の血中濃度が上昇する。代表的な筋逸脱酵素は CK、アルドラーゼ、AST、ALT、LDH などであるが、筋炎を評価する指標としては CK、次いでアルドラーゼが一般に用いられる。血清 CK 値の上昇は病勢を比較的よく反映するが、筋力低下とは必ずしも並行しないことに注意が必要である。

徒手筋力テスト(Manual Muscle Testing [MMT])：筋力低下の評価指標として広く用いられ、0 から 5 までの 6 段階で評価する。重力に抗する関節運動が可能な場合はその筋肉の MMT は 3 以上と評価でき、正常な筋力があれば 5 と判定する。関節運動は可能だが重力に抗した動きができない場合は 2、関節運動は見られないが筋収縮が観察できる場合は 1、筋収縮も見られない状態であれば 0 と判定される。

筋電図：針筋電図 (needle electromyography [EMG]) が有用である。筋疾患全般に共通する所見として、低電位、early recruitment が観察される。この所見は、筋電図での“筋原性変化”とよばれ、筋ジストロフィーや代謝性筋症などでも見られるものである。一方、炎症性筋疾患に特徴的なのは、安静時の筋自発電位(陽性鋭波 positive sharp wave (図 1)、線維性収縮 fibrillation 図 2)が豊富に観察されることである。この筋自発電位は急性期に多量に見られ、免疫治療による炎症の軽快とともに減少する。運動単位の減少は通常見られない。痛みを伴い、かつ被検者の協力が必要な検査であり、年少小児では施行が難しい。

筋 magnetic resonance imaging (MRI)：筋肉の炎症 (含有水分量の増加) を画像化する最

良の検査法である。T1WI, T2WI, STIR が用いられ、T1WI で高信号を示さない T2WI、STIR 高信号が炎症を示唆する所見である(図 3)。軸位断(axial plane)の画像が個々の筋肉の解析に有用で、筋生検部位の選定にも役立つ。撮影前には 1 時間程度の安静が必要である。筋炎の炎症の描出にはガドリニウム造影は不要である。ステロイド治療によって筋肉の総断面積は減少し、T2WI 高信号領域の縮小が観察される。

筋生検：筋肉に炎症が存在することを証明する最も重要な検査である。どの骨格筋も理論上は生検可能であるが、上腕二頭筋、上腕三頭筋、三角筋、大腿四頭筋、前脛骨筋など、よく選択される筋を選ぶのが望ましい。生検部位の決定には MRI 所見が重要な情報を与える。T1WI で高信号を示さない T2WI 高信号部位を生検することで炎症を捉える確率は大きく上昇する。標本作製は極めて重要であるが、最も情報量が多く、筋病理評価の国際的スタンダードとされているのは凍結標本であり、作製手順は成書を参照されたい。ホルマリン標本のみを作製するのは避ける。DM での per fascicular atrophy(図 4, 5)、PM での筋壊死を伴わない筋周囲への炎症細胞浸潤(図 6)、免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy [IMNM]) での壊死筋・再生筋の多発(図 7)と補体の沈着(図 8)などが特徴的所見である。

图 1

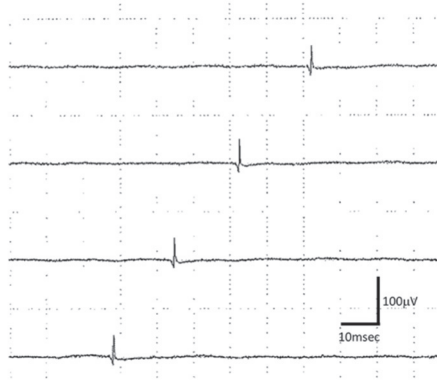


图 3

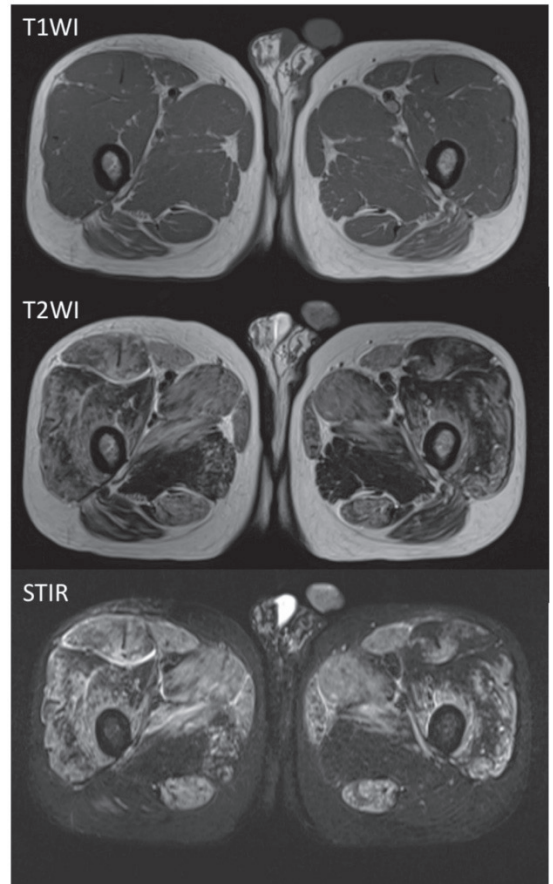


图 2

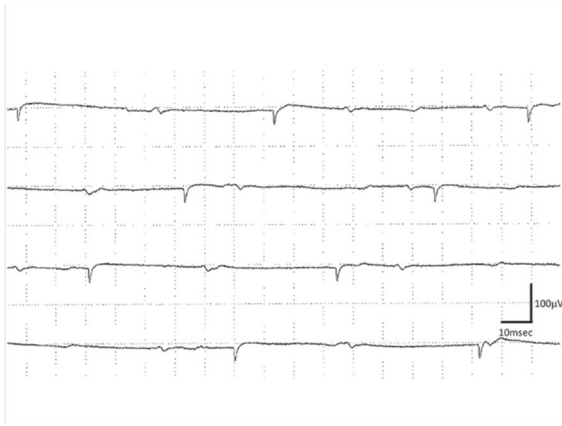


图 4

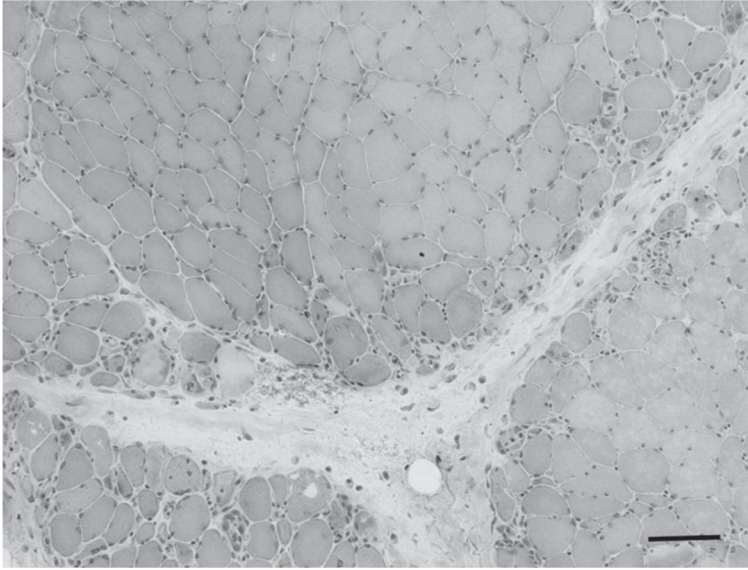


图 5

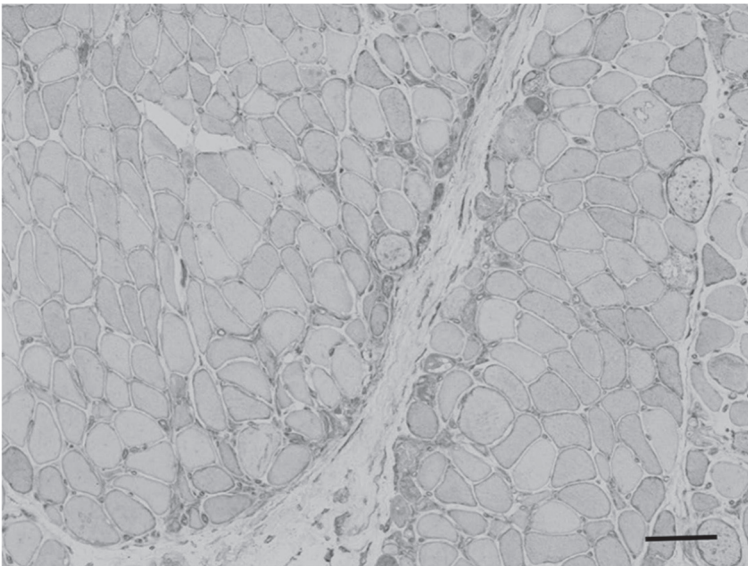


图 6

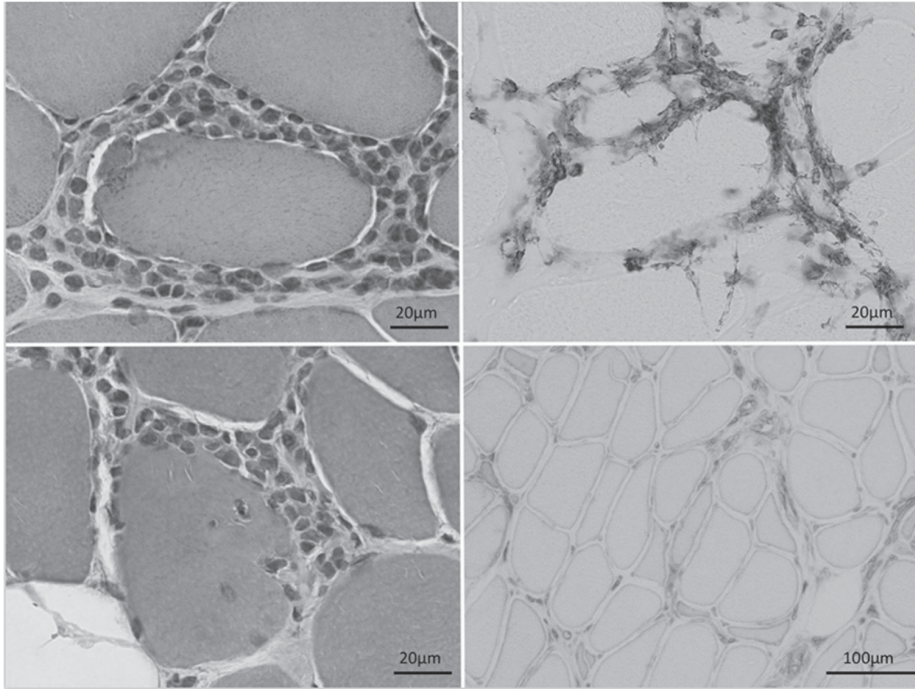


图 7

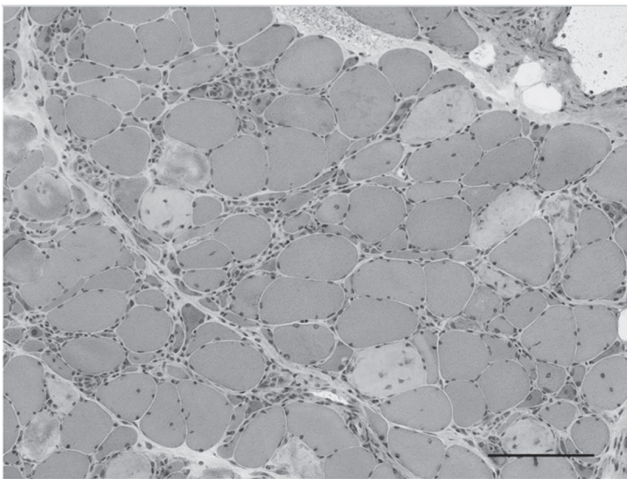
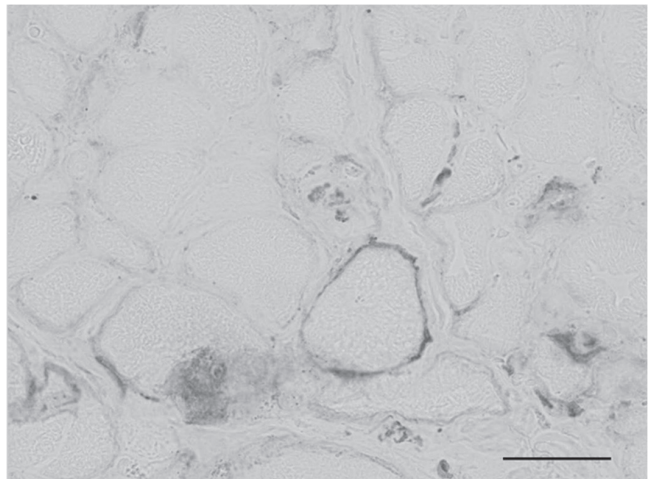


图 8



・皮膚症状

DM では特徴的な皮膚症状が出現し、診断的価値も高く、特にヘリオトロープ疹とゴットロン徴候/丘疹は厚労省の診断基準や国際分類基準とともに診断項目に組み入れられている。これらの皮膚症状の他にも DM では様々な皮疹が認められるので、それらについても概説する。

ヘリオトロープ疹は上眼瞼のやや紫紅色の浮腫性紅斑である (図 9)。色調が目立たず眼瞼浮腫のみを呈することもある。通常両側性だが、左右均等でないことや片側性のこともある。

ゴットロン徴候/丘疹は手指の関節背面、特に近位指節間関節や中手指節関節に好発する角化性紅斑/丘疹で、特異的な皮疹である (図 10)。ゴットロン徴候は四肢の関節背面 (肘頭や膝蓋) にも角化性紅斑として生じる。

ヘリオトロープ疹の他に顔面では、頬部、前額、耳介 (図 11)、側頬～頸部にも紅斑がしばしば見られる。鼻根部～内眼角部も好発部位であり、頬にかけて蝶形紅斑を呈することもある (図 12)。鼻唇溝などの脂漏部位にも紅斑が多く、落屑を伴う場合は脂漏性皮膚炎との鑑別が重要である。進行例では顔面全体が紅皮症様を呈することもある。頭部では、紅斑が被髪頭部に生じると脱毛を来すことがある。

手指においては関節背面のみならず、ゴットロン徴候と同様な皮疹は指の側面や屈側にも生じ、屈側に現れる鉄棒まめ様皮疹を逆ゴットロン徴候とよぶこともある (図 13)。**mechanic's hands** (機械工の手) は拇指尺側面や示指・中指橈側面から指腹にかけて生じる角化性の皮疹で、手湿疹との鑑別が難しい場合がある (図 14)。爪囲紅斑 (図 15) と爪上皮出血点は強皮症や他の膠原病でも認められるが、DM でも高率に認められる。このような爪囲変化はダーモスコピーで観察すると認識しやすく、出血点や拡張した毛細血管を肉眼よりも感度良くとらえることができる (図 16)。

体幹では V 徴候 (図 17) やショール徴候 (図 18) と呼ばれる紅斑がそれぞれ前胸部、上背部・肩から上腕にかけて現れることがある。また、背部中央から下背部にかけても紅斑が見られることがあり、DM の体幹部皮疹は一般に痒痒を伴うことから、搔破によって線状の紅斑が生じることもある。これは鞭打ち様紅斑あるいは **scratch dermatitis** とも呼ばれる (図 19)。

一か所の皮膚病変に、色素沈着、色素脱失、血管拡張、表皮萎縮などの多彩な皮膚病変が混在するものを多型皮膚萎縮 (ポイキロデルマ) と呼ぶ。また、ゴットロン徴候や爪囲紅斑が、びらんや潰瘍に進展することもある。水疱が形成されることもある。皮下の病変としては脂肪織炎や皮下石灰化があり、特に小児では皮下石灰化の頻度が高い。

DM では通常、複数の個所に上記のような複数の皮疹が混在するので、一見、ヘリオトロープ疹やゴットロン徴候のような皮疹にみえても、その他の所見が全く存在しない場合は、他の疾患の可能性を検討すべきである。

なお、皮膚症状のみで皮膚病理学的所見が DM に合致するものは、無筋症性 DM (**amyopathic DM [ADM]**) として DM に含む。皮膚生検については、皮疹部よりメスやトレパンを用いた生検が一般的に施行される。生検する部位としては、多くの場合、もっとも変化の強い部位や辺縁の活動性病変を選択する。指の生検時など、神経や脈管の損傷には十分留意する必要がある。

病理組織所見は苔癬反応 (**Lichenoid tissue reaction : Interface dermatitis** とも呼ばれる) を呈するが、円板状エリテマトーデスほどの強い変化を伴うことは少ない (図 20)。苔癬反応とは、真皮血管周囲性あるいは帯状のリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を伴う、基底層の液状変性や表皮異常角化細胞 (シバット小体) が見られることを特徴とする。真皮の浮腫が特徴的で、ムチン沈着を伴うことが多い。陳旧性の皮疹では、基底膜の肥厚や、真皮の色素失調や血管拡張が目立つようになる。紅斑部では通常、表皮は萎縮するが、ゴットロン丘疹では、表皮はむしろ角質増加 (肥厚) や軽度の乳頭腫症などの過形成を示す。脂肪織炎や脂肪変性の病理組織像は DM に特異的なものは無く、隔壁性より小葉性の脂肪織炎を認める

ことが多い。石灰沈着を病理組織学的に認めることもある。蛍光抗体直接法では、基底膜部への免疫グロブリンや補体の沈着は一定しない。

図9 ヘリオトロープ疹

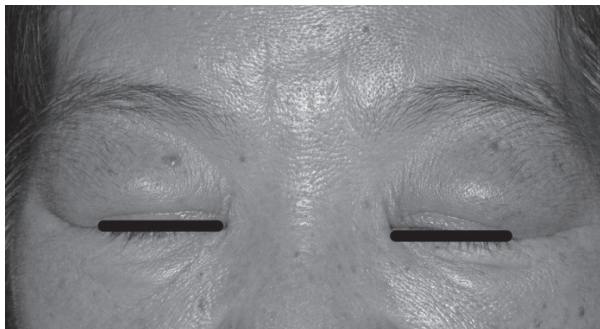


図10 ゴットロン徴候/丘疹



図11 耳介の紅斑

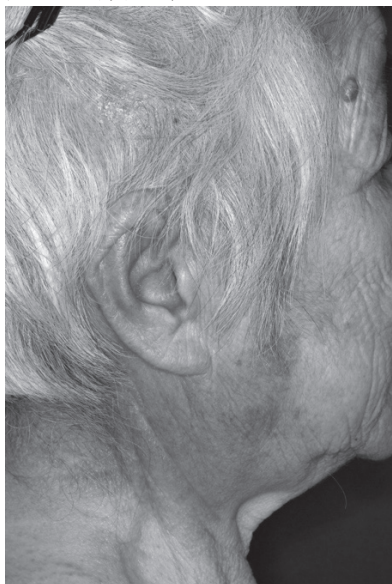


図12 蝶形紅斑



図 13 逆ゴットロン徴候



図 14 mechanic's hands (機械工の手)

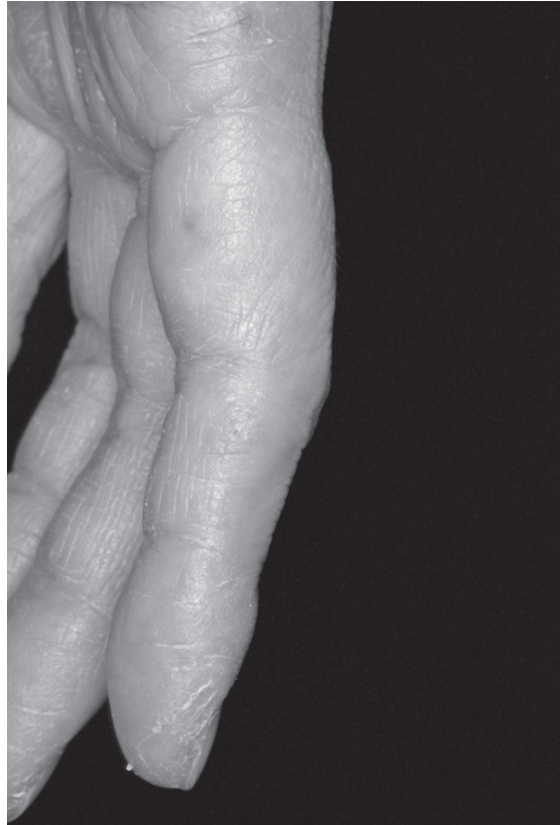


図 15 爪囲紅斑



図 16 爪囲紅斑のダーモスコピー像

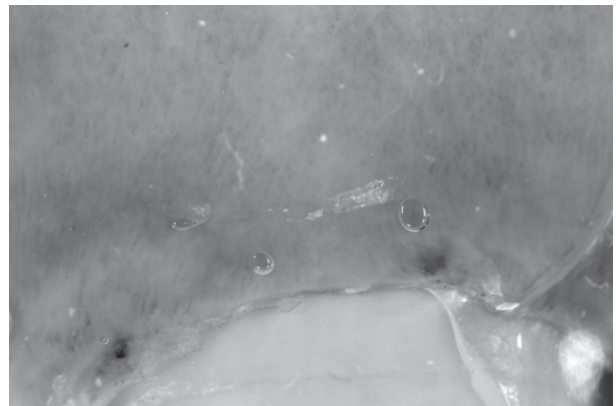


図 17 V 徴候



図 18 ショールサイン

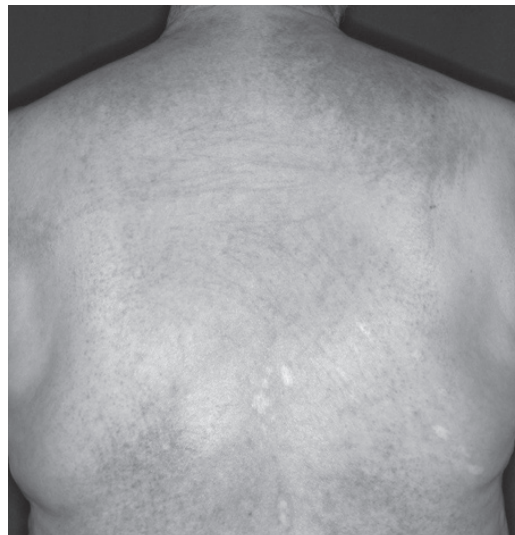
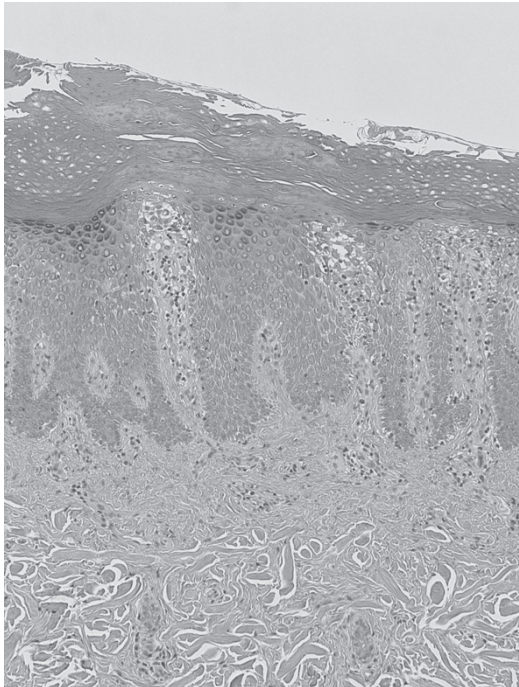


図 19 鞭打ち様紅斑

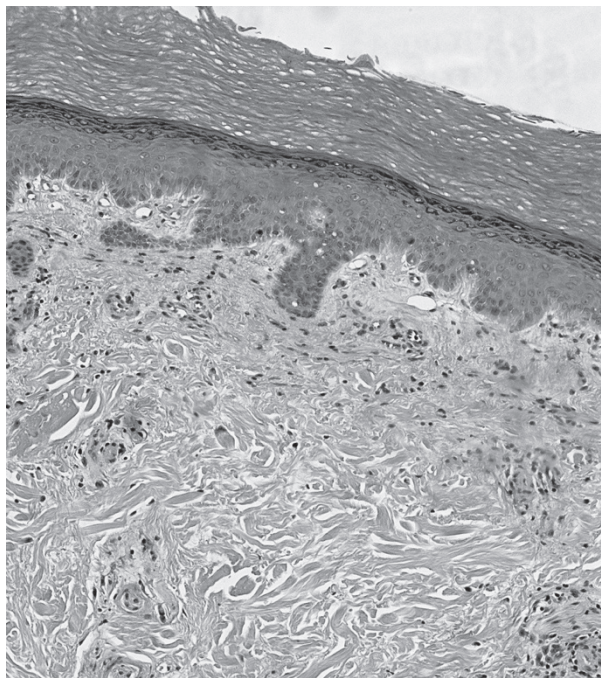


図 20 皮疹部病理組織像 (a) 抗 ARS 抗体陽性例. (b) 抗 melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)抗体陽性例. (c) 抗 transcriptional intermediary factor (TIF)1 抗体陽性例。すべて苔癬反応を認め、空胞変性も見られる。a は乾癬様の表皮肥厚と不全角化、海綿状態が見られ、個細胞角化が目立つ。b は、真皮上層の血管傷害による赤血球の血管外漏出が見られ、c は空胞変性が目立つ[1。]

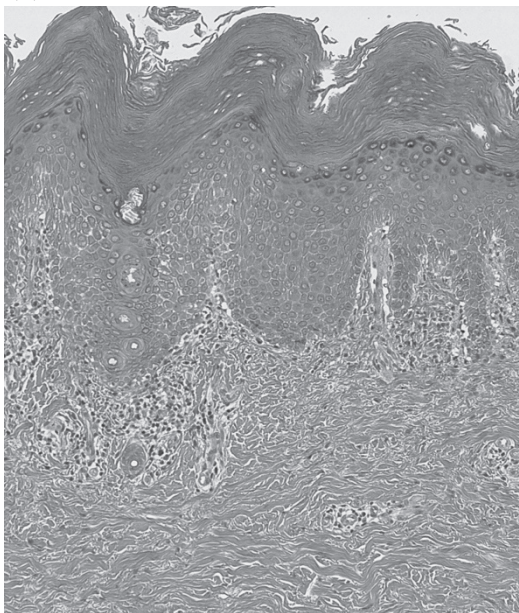
(a)



(b)



(c)



・呼吸器症状

PM/DM を疑う例または診断例で、乾性咳嗽、呼吸困難などの呼吸器症状を呈する場合には、間質性肺炎（interstitial lung disease [ILD]）の合併を疑う。筋炎に合併するILDの診断は、一般的な間質性肺炎の場合と変わらず、胸部レントゲン、胸部 high-resolution computed tomography (HRCT)、KL-6、呼吸機能検査、動脈血液ガスなどが有用である。特にDM、ADM の場合には、急速進行性ILDとなる可能性があり、生命予後に直結することから、早期の診断と治療適応判断が求められる。

HRCT では、すりガラス影、コンソリデーション、線状影、網状影、小葉間隔壁肥厚などを認める(図 21, 22)。下肺のコンソリデーションやすりガラス影を認める例、抗 MDA5 抗体陽性例、血清フェリチン高値例が急速進行性ILDになりやすく予後が悪い。

ILD より頻度は下がるが、心筋炎による心不全、肺高血圧症、胸膜炎・心膜炎も呼吸器症状の原因となり得る。

図 21 コンソリデーションとすりガラス影

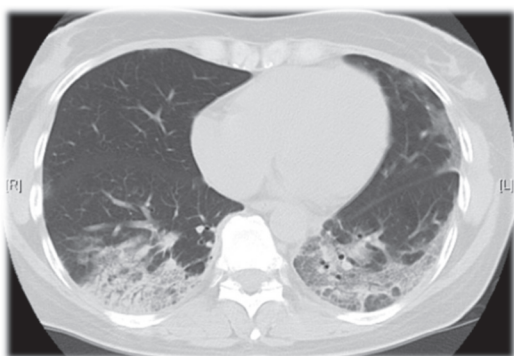
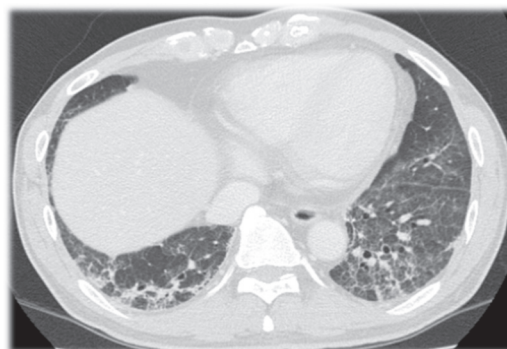


図 22 線状網状影



・自己抗体

特発性炎症性筋疾患（idiopathic inflammatory myopathies [IIM]）では様々な筋炎特異的自己抗体（myositis-specific autoantibodies [MSAs]）・筋炎関連自己抗体（myositis-associated autoantibodies [MAAs]）が見出されており、個々の抗体に対応するような臨床的特徴が明らかになるにつれ、MSAs/MAAs は筋炎の病型分類に役立てられることが注目されるようになっている。MSAs/MAAs は主に①DM(ADM 含む)に特異的なもの、②IMNM に関連するもの、③抗合成酵素抗体症候群（anti-synthetase syndrome [ASS]）、④オーバーラップ筋炎に関連するものに分類されるが、さらにそれらの分類の中にも悪性腫瘍に関連するものやILDに関連するものがあり、合併症・予後に強く関連する抗体もある。さらに、IIM の中でも特殊病型と考えられる封入体筋炎（inclusion body myositis [IBM]）においても自己抗体が検出される。

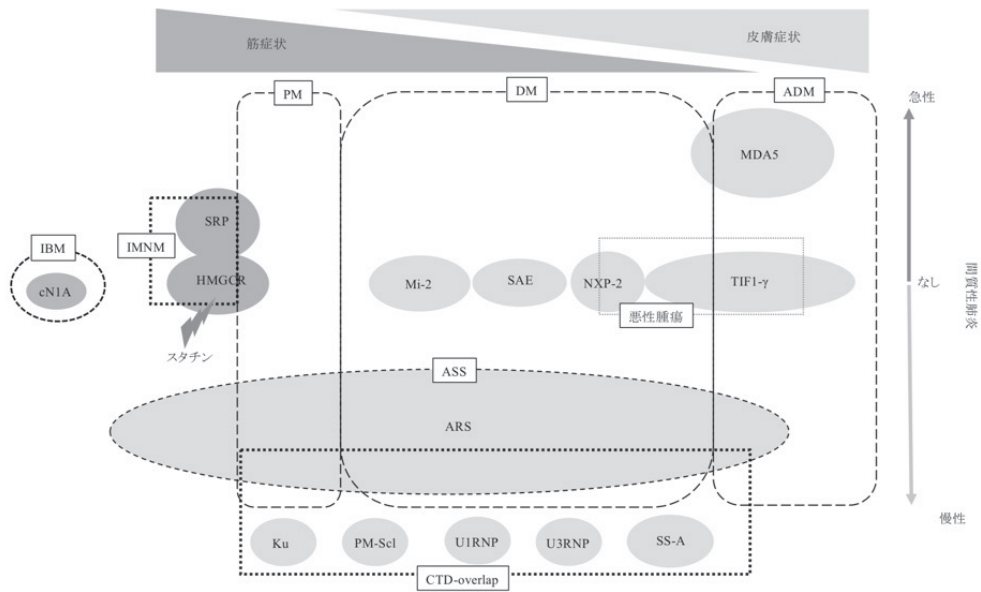
主なMSAs/MAAs を表1にまとめた。これらは従来 of 症候学・病理学的病型分類と照らし合わせると図23のように示される。複数のMSAs が同一症例に存在することは極めて稀であるが、MAAs は他のMSAs やMAAs と併存することがある。特に抗SS-A抗体はMSAsに限らず、他の疾患特異的自己抗体とともに陽性であるケースが多々あることが知られている。

このように、自己抗体によって臨床病型・予後・病態背景が均一な集団をクラスタリングできるようになっており、IIM の治療・マネジメントについても、病型に応じたエビデンス・ガイドラインが構築されていくことが期待される。

表 1

自己抗体	対応抗原	IIM での 出現頻度	臨床的意義
筋炎特異的自己抗体			
抗 ARS 抗体 (抗合成酵素抗体)	アミノアシル tRNA 合成酵素	25-30%	抗 ARS 抗体症候群 (抗合成酵素抗体症候群 ; anti-synthetase syndrome) : 筋炎、間質性肺炎、多関節炎、 レイノー現象、発熱、機械工の手
抗 Jo-1 抗体	ヒスチジル tRNA 合成酵素	15-20%	
抗 PL-7 抗体	スレオニル tRNA 合成酵素	<5%	
抗 PL-12 抗体	アラニル tRNA 合成酵素	<5%	
抗 OJ 抗体	イソロイシル tRNA 合成酵素	<5%	
抗 EJ 抗体	グリシル tRNA 合成酵素	<5%	
抗 KS 抗体	アスパラギニル tRNA 合成酵素	<5%	
抗 SRP 抗体	Signal recognition particle (シグナル認識粒子)	5-10%	重症・難治性・再発性・壊死性筋症
抗 HMGCR 抗体	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase	5-8%	IMNM・スタチン関連筋炎
抗 Mi-2 抗体	Mi-2 (NuRD helicase)	3-10%	DM
抗 MDA5 抗体	Melanoma differentiation-associated gene 5	10-20%	ADM・急速進行性間質性肺炎
抗 TIF1- γ 抗体	Transcriptional intermediary factor 1- γ	10-20%	DM・特に悪性腫瘍関連筋炎, 嚥下障害
抗 NXP2 抗体	Nuclear matrix protein 2	5%	DM・特に悪性腫瘍関連筋炎, 小児で皮膚石灰化
抗 SAE 抗体	Small Ubiquitin-like modifier 1 activation enzyme	5%	DM・嚥下障害
筋炎関連自己抗体			
抗 SS-A 抗体	RNA pol III 転写終結因子	10-30%	筋炎重複症候群
抗 Ku 抗体	DNA-PK 活性化因子	2-30%	
抗 U1RNP 抗体	U1RNP	10%	
抗 U3RNP 抗体	U3RNP	<5%	
抗 PM-Scl 抗体	核小体蛋白複合体	<5%	

図 23



PM: polymyositis, IMNM: immune mediated necrotizing myopathy, IBM: inclusion body myositis, DM: dermatomyositis, ADM: amyopathic DM, CTD: connective tissue disease, cN1A: cytosolic 5'-nucleotidase 1A
ASS: anti-synthetase syndrome,

・若年例の特徴

乳幼児では MMT による筋力の客観的評価はしばしば困難である。乳児においては首のすわり・寝返り・つかまり立ち・独り歩きなど発達段階に即した評価が必要となる。また、階段が上れない、つまずきやすい、などの日常生活における運動能力の低下から気づかれることが多い。年長児においては成人同様の評価が可能となるが、元来運動の活発な時期であり、既にできたはずの運動ができない（走るのが遅くなった、できたはずの逆上がりができなくなった）などの症状で気づかれることがある。

診断基準

・小児・成人統一診断基準

指定難病制度のみならず、小児慢性特定疾病制度でも PM/DM はやはり古くから助成対象になっていた。後者における診断基準として、以前は暫定的に成人の旧基準を用いていたが、2014 年の児童福祉法改正に伴い、成人の旧基準をベースに、若年例の診療の実態にあわせ ADM が診断できるようにしつつ、現場で多用されている MRI や特異自己抗体を含むようになり、成人とは別の改訂がなされた。

しかし、小児慢性特定疾病制度は 18 歳まで申請・20 歳まで更新が可能だがその後成人の指定難病制度の方に申請先が移行するため、両者の基準に相違があると小児慢性特定疾病制度では認定されたにも関わらず指定難病制度では認定されない事態が生じる恐れがあり、2019 年に統一基準が作成された。

<診断基準>

1. 診断基準項目

(1) 皮膚症状

- (a) ヘリオトロープ疹：両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑
- (b) ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹
- (c) ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

(2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

(3) 筋肉の自発痛又は把握痛

(4) 血清中筋原性酵素（クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ）の上昇

(5) 筋炎を示す筋電図変化^{*1}

(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7) 全身性炎症所見（発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進）

(8) 筋炎特異的自己抗体陽性^{*2}

(9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

2. 診断のカテゴリー

皮膚筋炎：18 歳以上で発症したもので、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の 1 項目以上を満たし、かつ経過中に(2)～(9)の項目中 4 項目以上を満たすもの。18 歳未満で発症したもので、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の 1 項目以上と (2) を満たし、かつ経過中に(4)、(5)、(8)、(9)の項目中 2 項目以上を満たすものを若年性皮膚筋炎とする。

なお、上記の項目数を満たさないが、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の 1 項目以上を満たすものの中で、皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するか^{*3}(8)を満たすものは無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎を含む。

多発性筋炎：18 歳以上で発症したもので、(1)皮膚症状を欠き、(2)～(9)の項目中 4 項目以上を満たすもの。18 歳未満で発症したもので、(1)皮膚症状を欠き、(2) を満たし、(4)、(5)、(8)、(9)の項目中 2 項目以上を満たすものを若年性多発性筋炎とする。

3. 鑑別診断を要する疾患

感染による筋炎、好酸球性筋炎などの非感染性筋炎、薬剤性ミオパチー、内分泌異常・先天代謝異常に伴うミオパチー、電解質異常に伴う筋症状、中枢性ないし末梢神経障害に伴う筋力低下、筋ジストロフィーその他の遺伝性筋疾患、封入体筋炎、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

なお、抗 ARS 抗体症候群（抗合成酵素症候群）、免疫介在性壊死性ミオパチーと診断される例も、本診断基準を満たせば本疾患に含めてよい。

註

*1

若年性皮膚筋炎および若年性多発性筋炎で筋電図の施行が難しい場合は、MRI での筋炎を示す所見 (T2 強調/脂肪抑制画像で高信号, T1 強調画像で正常信号) で代用できるものとする。

*2

ア) 抗 ARS 抗体 (抗 Jo-1 抗体を含む)、イ) 抗 MDA5 抗体、ウ) 抗 Mi-2 抗体、エ) 抗 TIF1γ 抗体、オ) 抗 NXP2 抗体、カ) 抗 SAE 抗体、キ) 抗 SRP 抗体、ク) 抗 HMGR 抗体。

*3

角質増加、表皮の萎縮 (手指の場合は肥厚)、表皮基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、組織学的色素失調、リンパ球を主体とした血管周囲性あるいは帯状の炎症細胞浸潤、真皮の浮腫増加、ムチン沈着、脂肪織炎あるいは脂肪変性、石灰沈着などの所見の中のいくつかが認められ、臨床像とあわせて合致するかどうかを判断する。

・国際診断基準

国際筋炎診断基準策定プロジェクト (International Myositis Classification Criteria Project)において炎症性筋疾患の国際的な新診断基準案が策定され、ヨーロッパリウマチ学会およびアメリカリウマチ学会によって 2017 年に承認された(表 2) [2,3]。

大きな特徴として、それぞれの診断項目にスコアが設定されている点と、「筋生検なし」のスコアと「筋生検あり」のスコアが別に設定されている点がある。また、皮疹に対するスコアが高いため、皮疹がない場合は基本的に筋生検が必須であると記載されている。

それぞれのスコアの合計点から「筋生検なし」「筋生検あり」それぞれの計算式を用いることで「筋炎らしさ」を算定する。カットオフ値として、らしさが 90%以上 (「筋生検なし」合計スコア 7.5 と「筋生検あり」合計スコア 8.7 以上) が“definite”、55%(「筋生検なし」合計スコア 5.5 と「筋生検あり」合計スコア 6.7)~90%の場合は“probable”と判断される。しかし、より精度の高い診断をしなければいけない場合はカットオフ値を高く設定し、また非典型例も含めなければカットオフ値を下げる事が可能とされている。

さらに、分類ツリーを用いて PM(IMNM)、IBM、ADM、DM、若年性 DM (Juvenile DM [JDM]) 以外の若年性筋炎、JDM の 6 種類に分類することも可能である(図 24)。すでに上記のスコア計算をインターネット上で行うことのできるウェブサイトが公開されており、日本語版も用意されている(<http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/>)。また、本邦患者における国際基準の感度・特異度は 2016 年度版厚労省診断基準に比べても高い可能性が示されている[4]。

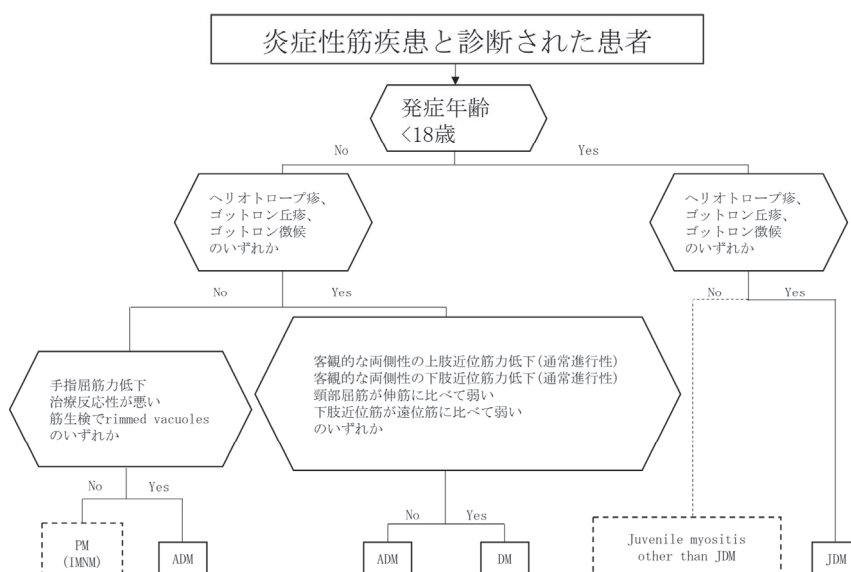
表 2

	筋生検なし	筋生検あり
18 ≤ 初発症状の生じた年齢 < 40	1.3	1.5
初発症状の生じた年齢 ≥ 40	2.1	2.2
筋力低下		
通常は進行性の上肢近位の他覚的対称性筋力低下	0.7	0.7
通常は進行性の下肢近位の他覚的対称性筋力低下	0.8	0.5

頰部屈筋群筋力が伸筋群よりも低下	1.9	1.6
下肢近位筋群筋力が遠位筋群よりも低下	0.9	1.2
皮膚症状		
ヘリオトロープ疹	3.1	3.2
Gottron 丘疹	2.1	2.7
Gottron 徴候	3.3	3.7
その他		
嚥下障害または食道運動障害	0.7	0.6
検査所見		
抗 Jo-1 抗体 (抗ヒスチジル tRNA 合成酵素抗体) 陽性	3.9	3.8
血清 CK、LDH、AST、ALT のうち少なくとも 1 つの上昇	1.3	1.4
筋生検		
筋内膜 (endomysium) における筋線維侵入を伴わない筋線維周囲の単核球浸潤		1.7
筋鞘 (perimysium) または血管周囲の単核球浸潤		1.2
筋束周囲萎縮		1.9
縁取り空胞 (rimmed vacuole)		3.1

(Lundberg らの表を一部改変[2])

図 24



(Lundberg らの図を一部改変[2])

文献

1. Okiyama N, Yamaguchi Y, Kodera M, et al. Distinct histopathologic patterns of finger eruptions in dermatomyositis based on myositis-specific autoantibody profiles. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1080-2.
2. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1955-64./*Arthritis Rheumatol.* 2017;69:2271-82.
3. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open.* 2017; 3:e000507.
4. Jinnin M, Ohta A, Ishihara S, et al. First external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:387-92

第3章 重要なクリニカルクエスチョン

本章には、診断もしくは治療において重要なCQを23個挙げ、それぞれについて、ガイドライン作成委員会にて重要な参考文献を検索して、記述した。推奨文について、推奨度は委員の投票にて決定した。

CQ1 機能予後や治療反応性を予測できる臨床症状や検査は何か

推奨文：臨床症状、検査所見により生命予後や治療反応性はある程度、推定できる。(推奨度 2)

解説：臨床症状や一般検査で筋炎の予後や治療反応性を正確に予測することは困難であるが、多くのコホート研究において予後や治療反応性を規定する要因がいくつか報告されている。

生命予後不良に関与する臨床背景・症状として、高齢^{1,4}、男性⁵、人種(非白人)^{5,6}、症状発現から治療までの期間^{7,8}、筋炎病型(癌関連筋炎、臨床的無筋症性皮膚筋炎)^{1,7,9}、皮膚潰瘍^{9,10}、嚥下障害^{6,11}、呼吸障害(呼吸筋力低下・間質性肺炎)^{1,11-13}、心病変¹¹、重篤感染症¹があげられる。逆に手の浮腫、女性は生命予後良好と関連するという報告がある¹。

高度の筋力低下を呈する場合、嚥下障害を伴う場合は一般に治療反応性は悪く、特に嚥下障害は生命予後を規定する要因の一つである^{6,11}。また、悪性腫瘍合併筋炎では治療反応性は悪いことが多いとされている一方で、悪性腫瘍の摘出のみで筋炎が改善することも報告されているが、必ずしも当てはまらない場合もある。

検査に関しては、血清 CK 値と治療反応性の関連については一定の見解はない。ただし、CK 値が異常高値を示す場合には正常化までに長期を要するために、反応性不良とされる可能性はある。近年では、治療前に高炎症(赤沈や C 反応性蛋白の高値)を認めることや血清フェリチン値が高値であることが予後不良に関与することが示唆されている^{1,2}。これら、筋炎全般における予後予測だけでなく、筋炎に伴う間質性肺炎病態に焦点を当てた予後解析が近年多く報告されるようになっており、年齢¹⁴、急速進行性間質性肺炎^{14,15}、重篤感染症^{15,16}、ヘリオトロープ疹¹⁵、診断の遅れ¹⁵、レイノー現象¹⁵、画像上の陰影の広がり^{14,16,17}、KL-6 の高値¹⁶、低肺機能(低炭酸ガス血症、低%FVC)^{14,16,18}、血清フェリチン値の高値¹⁷が報告されている。

筋生検で筋壊死が強く炎症細胞浸潤が乏しい場合には治療反応性が悪いとされているが、これは抗 SRP 抗体陽性例である可能性がある^{19,20}。

筋炎の予後予測においては自己抗体の重要性が示唆されており、これについては別項で取り上げる。

文献：

1. Nuno-Nuno L, Joven BE, Carreira PE, et al. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. *Rheumatology international*. 2017;37(11):1853-61.
2. Ishizuka M, Watanabe R, Ishii T, et al. Long-term follow-up of 124 patients with polymyositis

- and dermatomyositis: Statistical analysis of prognostic factors. *Modern rheumatology*. 2016;26(1):115-20.
3. Koh ET, Seow A, Ong B, et al. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(12):857-61.
 4. Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine*. 1999;78(3):139-47.
 5. Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(1):R22.
 6. Medsger TA, Jr., Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis and rheumatism*. 1971;14(2):249-58.
 7. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clinical rheumatology*. 2006;25(2):234-9.
 8. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(10):2230-7.
 9. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(8):1636-43.
 10. Ishigaki K, Maruyama J, Hagino N, et al. Skin ulcer is a predictive and prognostic factor of acute or subacute interstitial lung disease in dermatomyositis. *Rheumatology international*. 2013;33(9):2381-9.
 11. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine*. 2004;83(1):35-42.
 12. Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(11):3439-47.
 13. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clinical rheumatology*. 2011;30(12):1595-601.
 14. Kamiya H, Panlaqui OM, Izumi S, Sozu T. Systematic review and meta-analysis of prognostic factors for idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease. *BMJ open*. 2018;8(12):e023998.
 15. Cobo-Ibanez T, Lopez-Longo FJ, Joven B, et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clinical rheumatology*. 2019;38(3):803-15.
 16. Sugiyama Y, Yoshimi R, Tamura M, et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):7.

17. Zou J, Guo Q, Chi J, et al. HRCT score and serum ferritin level are factors associated to the 1-year mortality of acute interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis patients. *Clinical rheumatology*. 2015;34(4):707-14.
18. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al. Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases. *Respiratory investigation*. 2017;55(2):130-7.
19. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1635-8.
20. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;73(4):420-8.

CQ2 自己抗体は有用な指標となるか

推奨文：筋炎特異（関連）自己抗体は筋炎の病型、病態、臨床経過、治療反応性と密接に関連しており、抗 Jo-1 抗体を含む抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS)抗体だけでなく、可能であれば種々の特異自己抗体の検索を行うべきである。(推奨度 1)

解説：筋炎に見出される筋炎特異抗体あるいは筋炎関連抗体の一部は筋炎および筋外合併症の治療反応性を予測できる可能性がある。

これらの自己抗体のうちで、抗 Mi-2 抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 Ku 抗体陽性の症例は、比較的、副腎皮質ステロイド反応性が良好で生命予後も良いことが報告されている。ただし、後 2 者は筋炎オーバーラップ症候群で認められる¹⁻⁷。

抗 Jo-1 抗体およびその他の抗 ARS 抗体（抗 PL-7、PL-12、EJ、OJ、KS 抗体を含む）は筋炎とともに高頻度に間質性肺炎を合併する（抗 ARS 抗体症候群）。一般にこれらの抗 ARS 抗体陽性例の筋炎も間質性肺炎も初期の副腎皮質ステロイド治療には比較的良く反応するものの再燃率が高いことが報告されている⁸⁻¹⁰。そのため、長期生命予後は必ずしも良好ではなく（10 年生存率約 80%）^{9,10}、呼吸機能が緩徐に増悪して呼吸不全を呈するため quality of life (QOL)も障害されうる^{9,10}。生命予後改善・再燃/進行抑制のために免疫抑制薬の併用が勧められる⁸⁻¹²。

抗 ARS 抗体の種類によっては臨床像・臨床経過・予後に若干の差違が報告されている。抗 Jo-1 抗体陽性例では筋症状の頻度が多いのに対し、非 Jo-1 抗 ARS 抗体陽性例では筋症状が比較的少ない^{13,14}。予後も抗 Jo-1 抗体陽性例よりも非 Jo-1 抗 ARS 抗体陽性例の方が悪く、特に抗 PL-7 抗体が抗 ARS 抗体の中で最も予後不良因子であることが示唆されている^{11,13-18}。

抗 MDA5 (CADM-140) 抗体は皮膚筋炎に特異的な自己抗体であり、日本人においては臨床的無筋症性皮膚筋炎(CADM)に多く認められ、高頻度に間質性肺炎を合併する。特に急速進行性間質性肺炎を合併する頻度が高いため生命予後不良因子として数多く報告されている¹⁹⁻²⁴。同抗体陽性例では早期から高用量副腎皮質ステロイドとともに免疫抑制薬を同時に導入することが勧められる^{25,26}。

抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体は筋生検像で筋線維の壊死再生像が著明だが炎症細胞浸潤に乏しい壊死性筋症を示しやすいことが報告されている^{27,28}。さらに抗 SRP 抗体は重症あるいは治療抵抗性、再発性筋炎のマーカーとされ、血清 CK 値も非常に高値を示しやすい。抗 SRP 抗体陽性筋炎は副腎皮質ステロイドに抵抗性で、早期から免疫抑制薬や免疫グロブリン大量静注療法を必要とする場合が多い²⁸⁻³⁰。近年抗 SRP 抗体陽性の治療抵抗性例に対してリツキシマブの有効性が報告されている³¹。抗 HMGCR 抗体陽性筋炎の一部はスタチン内服との関連が示唆されている²⁷。

抗 TIF-1 γ / α (p155/140) 抗体は DM に検出され、悪性腫瘍に強く関連する³²⁻³⁴。但し、その関連は 40 歳以上の成人症例において当てはまる^{32,34}。同抗体陽性例の筋炎診断時には悪性腫瘍の徹底した検索が推奨され、発症時に悪性腫瘍が見つからない場合も病初期 3 年以内は慎重な経過観察を行うことが示唆される^{7,32,34}。また同抗体陽性例は嚥下障害とも関連する^{35,36}。

抗 NXP2 抗体も DM に検出され、皮膚石灰化³⁷、嚥下障害³⁵、悪性腫瘍³⁸との関連が示唆され、間質性肺炎は少ないとされる^{35,37}。

抗 SAE 抗体も DM に検出され、全身の紅斑、嚥下障害、間質性肺炎、悪性腫瘍との関連が示唆される³⁹⁻⁴¹。

若年性皮膚筋炎における筋炎特異的自己抗体の頻度や臨床症状との関連は成人のものとは異なる点があり、また人種差もある。小児期には抗 ARS 抗体、抗 Mi-2 抗体陽性率が低い⁴²⁻⁴⁴。抗 NXP-2 抗体は小児で陽性率が高く (10-25%)、強い筋症状および石灰化と関連するが、成人で報告されている悪性腫瘍との関連はない⁴²⁻⁴⁴。抗 TIF-1 γ 抗体 (陽性率 25-35%) は典型的な皮疹および慢性的経過と関連するが、成人に見られる悪性腫瘍との関連はない⁴²⁻⁴⁴。抗 MDA5 抗体は成人同様欧米 (7-8%) よりも本邦に多く (20-35%) (急速進行性) 間質性肺炎と関連する⁴²⁻⁴⁵。また小児においては関節炎、皮膚潰瘍と関連する^{42,45}。一方、本邦小児では成人と異なり明らかな筋症状を呈する症例が多く見られる⁴³。

文献：

1. Cooley HM, Melny BJ, Gleeson R, et al. Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(3):563-7.
2. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al. [Myositis specific and myositis associated autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a serologic study of 46 patients]. *Reumatismo*. 2005;57(1):22-8.
3. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(2):242-5.
4. Komura K, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Prevalence and clinical characteristics of anti-Mi-2 antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *Journal of dermatological science*. 2005;40(3):215-7.
5. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine*. 2012;91(2):95-102.
6. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus*. 2012;21(13):1412-22.
7. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific

autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Archives of dermatology*. 2011;147(4):391-8.

8. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39(3):233-41.

9. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, et al. Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-positive Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-matched Analysis. *The Journal of rheumatology*. 2019;46(5):509-17.

10. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. The long-term outcome of interstitial lung disease with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies. *Respiratory medicine*. 2017;127:57-64.

11. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2011;37(1):100-9.

12. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2010;49(5):361-9.

13. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):227-32.

14. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PloS one*. 2013;8(4):e60442.

15. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmunity reviews*. 2012;12(2):210-7.

16. Hozumi H, Enomoto N, Kono M, et al. Prognostic significance of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *PloS one*. 2015;10(3):e0120313.

17. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al. Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases. *Respiratory investigation*. 2017;55(2):130-7.

18. Shi J, Li S, Yang H, et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(7):1051-7.

19. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(5):1571-

- 6.
20. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(3):433-40.
21. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respiratory medicine*. 2016;121:91-9.
22. Kiely PD, Chua F. Interstitial lung disease in inflammatory myopathies: clinical phenotypes and prognosis. *Current rheumatology reports*. 2013;15(9):359.
23. Yoshida N, Okamoto M, Kaieda S, et al. Association of anti-aminoacyl-transfer RNA synthetase antibody and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody with the therapeutic response of polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respiratory investigation*. 2017;55(1):24-32.
24. Li L, Wang Q, Yang F, et al. Anti-MDA5 antibody as a potential diagnostic and prognostic biomarker in patients with dermatomyositis. *Oncotarget*. 2017;8(16):26552-64.
25. Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(3):436-9.
26. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, et al. A Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy with High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019.
27. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(3):713-21.
28. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2016;87(10):1038-44.
29. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1635-8.
30. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;73(4):420-8.
31. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis care & research*. 2010;62(9):1328-34.
32. Collison J. Cancer risk associated with anti-TIF1 antibodies. *Nature reviews Rheumatology*. 2019;15(2):64.
33. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated

- dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(11):2954-62.
34. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(2):513-22.
35. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *Journal of autoimmunity*. 2019;101:48-55.
36. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, et al. Oropharyngeal Dysphagia in Dermatomyositis: Associations with Clinical and Laboratory Features Including Autoantibodies. *PloS one*. 2016;11(5):e0154746.
37. Zhong L, Yu Z, Song H. Association of anti-nuclear matrix protein 2 antibody with complications in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A meta-analysis of 20 cohorts. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2019;198:11-8.
38. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):710-3.
39. Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(10):1621-5.
40. Jia E, Wei J, Geng H, et al. Diffuse pruritic erythema as a clinical manifestation in anti-SAE antibody-associated dermatomyositis: a case report and literature review. *Clinical rheumatology*. 2019;38(8):2189-93.
41. Peterson LK, Jaskowski TD, La'ulu SL, Tebo AE. Antibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzyme are associated with a diagnosis of dermatomyositis: results from an unselected cohort. *Immunologic research*. 2018;66(3):431-6.
42. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*. 2016;280:24-38.
43. Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, et al. Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Mod Rheumatol*. 2018 Apr 9:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1452353. [Epub ahead of print]
44. Iwata N, Nakaseko H, Kohagura T, et al. Clinical subsets of juvenile dermatomyositis classified by myositis-specific autoantibodies: Experience at a single center in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019;29:802-7.

45. Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:1-8.

CQ3 血清 CK 値と筋力のどちらが筋炎の病勢を反映するか

推奨文：血清 CK 値と筋力はいずれも筋炎の病勢を評価する上で有用な指標である。(推奨度 1)

解説・エビデンス：Maillard ら¹は活動期の若年性皮膚筋炎 10 例と非活動期の 10 例について、MRI の T2 緩和時間のグレード、CMAS (childhood myositis assessment scale)、CHAQ (childhood health assessment questionnaire)、徒手筋力テスト (manual muscle strength testing: MMT)、血清 CK 値、LDH 値を比較検討した。大腿 MRI の T2 緩和時間のグレードと MMT は相関するが、血清 CK 値、LDH 値は相関しないという結果が得られた。19 例の小児皮膚筋炎症例の大腿 MRI 所見と下肢近位筋 MMT、血清筋酵素 (CK、AST、aldolase) の関係を検討した Hernandez らのケースシリーズ²では、T2 高信号比は MMT、血清筋酵素ともに有意な相関があるが徒手筋力テストの相関がより強いと報告されている。

成人 102 例、小児 102 例の多発性筋炎/皮膚筋炎文献例をもとに、29 人の専門家によって定義された改善の指標として 1) physician's global activity、2) patient's/parent's global activity、3) 筋力 (MMT で評価)、4) physical function、5) 筋逸脱酵素 (CK、LDH、AST、ALT、アルドラーゼのうち最低 2 つ)、6) extramuscular activity assessment、の 6 項目が示されている³。このうち 3 項目に 20%以上の改善がみられ、かつ 25%以上悪化した項目が 2 つを越えない場合を多発性筋炎/皮膚筋炎の改善と判断する、としているが、6 項目の中で最も重視されているのは③筋力で、悪化項目に筋力が入った場合は改善とみなさない、と定義されている。筋炎の治療効果のモニター指標として徒手筋力テストと CK の双方が重要である点に関しては専門家の意見はほぼ一致している。Engel & Hohlfeld は、副腎皮質ステロイド薬治療に反応する場合は筋力より先に CK が低下し、悪化する場合は CK 上昇が筋力の増悪に先行すると記載し、CK 測定の有用性を述べている⁴。一方、Dalakas は炎症性筋疾患の治療のゴールは筋力と筋外症状 (嚥下障害、発熱、呼吸困難など) の改善であり、筋力改善があっても CK が相関しない場合、CK が低下しても筋力が改善しない場合があることを指摘している⁵。多発性筋炎/皮膚筋炎の免疫抑制療法・免疫調節療法に関する 2012 年のコクラン・レビューでは、各治療法の有効性を評価する基準のうち primary outcome として採用されているのは 1) 少なくとも 6 ヶ月後の機能または障害グレードの変化、2) 6 ヶ月後の 15%以上の筋力の改善の 2 つである⁶。

文献

1. Maillard SM, Jones R, Owens C, Pilkington C, Woo P, Wedderburn LR, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 May;43(5):603-8.
2. Hernandez RJ, Sullivan DB, Chenevert TL, Keim DR. MR imaging in children with dermatomyositis: musculoskeletal findings and correlation with clinical and laboratory findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 Aug;161(2):359-66.
3. Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, Ruperto N, James-Newton L, Reed AM, et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2281-90.

4. Engel A, Hohlfeld R. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel A, editor. *Myology* 3rd ed.,. New York: McGraw-Hill; 2004.
5. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003 Sep 20;362(9388):971-82.
6. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003643.

CQ4 筋炎による筋力低下とステロイドミオパチーによる筋力低下は臨床的に、あるいは何らかの検査（血液、筋電図、核磁気共鳴画像、筋生検など）で鑑別できるか

推奨文：筋炎による筋力低下とステロイドミオパチーによる筋力低下の鑑別は、臨床像と検査所見を参考にして総合的に判断する。（推奨度 2）

解説：筋炎の治療中に長期間の副腎皮質ステロイド投与後に CK が正常または同じ程度の値をとりながら筋力低下が進行する場合にステロイドミオパチーを疑う^{1,2}。しかしながら、ステロイドミオパチーはしばしば筋炎の再燃と共存しており、廃用性、全身状態の悪化による栄養障害、感染の合併なども加わると筋炎による筋力低下かステロイドミオパチーか判断が難しくなる場合も多い。

ステロイドミオパチーを発症する副腎皮質ステロイド投与量や副腎皮質ステロイド投与から発症までの期間には個人差があることが知られている。一般にプレドニゾロン相当で 10 mg/日の投与量で生じることが少ないとされ、40-60 mg/日の投与により 2 週間で生じ、1 ヶ月の投与では一定の程度の筋力低下を認めるとの報告がある³。また、悪性腫瘍を有する患者や高齢者にてリスクが高い⁴。患者は、しばしば、他の副腎皮質ステロイドによる副作用である満月様顔貌、中心性肥満、糖尿病、精神症状、皮膚変化、骨粗鬆症を同時に伴っていることが多い³。

筋力低下は、近位筋優位で遠位に生じることが稀で、上肢よりも腰帯筋にめだつ傾向がある^{3,5}。

EMG では筋原性変化を認め安静時放電は認めないため筋炎の再燃との鑑別に有用である^{1,4,6}。

ステロイドミオパチーでは 24 時間尿中のクレアチン 排泄が増加しており判断の上で参考になるという報告があるが¹、必ずしも役立たないとの報告もある³。

筋病理では選択的な type 2 線維の萎縮を認める^{4,7,8}。骨格筋 MRI の脂肪抑制 T2 強調画像で変化を認める場合には再燃を疑うが^{9,10}、過度の運動負荷が加わった筋でも同所見を認めることがあるため十分に安静にした上での評価が必要である。また、クッシング病患者で、筋超音波検査で筋の輝度上昇と、握力や歩行速度などで評価した骨格筋機能が有意な負の相関関係にあるという報告がある¹¹。

ステロイドミオパチー診断に際しては、先行する 2 ヶ月前までの、筋力の経過、CK 値の変化、検査所見、治療内容を総合的に考え判断する必要がある²。判断に困る場合には副腎皮質ステロイドの投与量を変更して 2~8 週間、その後の筋力の経過を追うことにより判断することが必要になる場合もある²。ステロイドミオパチーは適切な量のステロイドの減量により 3~4 週後に改善する³。

文献

1. Askari A, Vignos PJ, Jr, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med.* 1976 Oct;61(4):485-92.
2. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991 Nov 21;325(21):1487-98.

3. Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1985 Aug;76(2 Pt 1):234-42.
4. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J*. 1968 Oct;123(4):158-73.
5. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology : basic and clinical*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2004.
6. Yates DA. Steroid myopathy. *Rheumatol Phys Med*. 1971 Feb;11(1):28-33.
7. Golding DN, Murray SM, Pearce GW, Thompson M. Corticosteroid myopathy. *Ann Phys Med*. 1961 Nov;6:171-7.
8. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, McPhail G, Rennie MJ, Round J, et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983 Feb;18(2):155-66.
9. Kagen LJ. *The inflammatory myopathies*. Dordrecht ; New York: Humana Press; 2009.
10. Lovitt S, Moore SL, Marden FA. The use of MRI in the evaluation of myopathy. *Clin Neurophysiol*. 2006 Mar;117(3):486-95.
11. Minetto MA, Caresio C, Salvi M, et al. Ultrasound-based detection of glucocorticoid-induced impairments of muscle mass and structure in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:757-768.

CQ5 治療強化の検討を要する筋炎再燃の指標は何か

推奨文：血清筋原性酵素、筋力評価、visual analog scale(VAS)が筋炎再燃の指標として用いられる。その他、核磁気共鳴画像 (MRI)、針筋電図検査も指標となりうる。症例に応じて、これらの指標を総合的に考慮する必要がある。(推奨度 1)

解説：

国際的な筋炎の臨床研究グループである International myositis assessment & clinical studies group (IMACS)は 1)VAS を用いた医師による疾患の全般的評価、2)VAS を用いた患者による疾患の全般的評価、3)MMT による筋力評価、4)Health Assessment Questionnaire disability index (HAQ-DI)による身体機能障害の評価、5)血清筋原性酵素(CK、アルドラーゼ、LDH、AST、ALT)、6)筋外病変(全身症状及び皮膚、消化管、呼吸器、心病変)に関する全般的評価の 6 項目をコアセットとして、筋炎の疾患活動性評価に用いることを推奨している¹。IMACS はこれらのコアセットを用いて、臨床試験において治療強化を要する筋炎再燃を 1)医師による疾患の全般的評価が 10 cm VAS で 2 cm 以上の増悪、かつ MMT で 20%以上の増悪、2)筋外病変に関する全般的評価が 10 cm VAS で 2 cm 以上の増悪、3)コアセット 6 項目中 3 項目以上で 30%以上の増悪の 3 項目のうちいずれかを満たす場合と定義している²。実臨床においても、これらの基準は筋炎の再燃の指標として考慮される。

IMACS コアセットの他に MRI や EMG も筋炎の疾患活動性評価に有用である^{3,4}。MRI において活動性の筋炎を示唆する所見は、脂肪抑制 T2 強調画像における骨格筋の高信号であり、筋の炎症、壊死が浮腫性変化として描出される。一方で、T1 強調画像は筋萎縮、脂肪置換、線維化といった慢性変化を評価するために用いられる⁵。針筋電図検査において活動性の筋炎を示唆する所見は、線維自発電位(fibrillation potential)と陽性鋭波(positive sharp wave)である。いずれも筋炎による筋線維の変性、壊死を反映した脱神経電位の所見である^{6,7}。

IMACS コアセットは評価者や患者による主観的な評価を含むことに留意が必要である。また、一般に MMT では軽微な筋力の変化を評価できないため、IMACS コアセットのみでは筋炎再燃の判断が困難な場合もある。そのため、症例に応じて MRI や EMG も考慮し、総合的に疾患活動性を評価する必要がある。

文献

1. Miller FW, Rider LG, Chung YL, et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1262-73.
2. Oddis CV, Rider LG, Reed AM, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2607-15.

3. Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46:642-649.
4. Sandstedt PE, Henriksson KG, Larrsson LE. Quantitative electromyography in polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neurol Scand.* 1982;65:110-21.
5. Adams EM, Chow CK, Premkumar A, et al. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiographics.* 1995;15:563-74.
6. Streib EW, Wilbourn AJ, Mitsumoto H. Spontaneous electrical muscle fiber activity in polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 1979;2:14-8.
7. Wilbourn AJ. The electrodiagnostic examination with myopathies. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10:132-48.

CQ6 多発性筋炎/皮膚筋炎治療の第一選択薬は何か

推奨文：第一選択薬は、副腎皮質ステロイドである。(推奨度 1)

解説：多発性筋炎/皮膚筋炎の治療の第一選択薬としては、多くの専門家がプレドニゾロンを第一次治療薬として推奨しており、このことに関して、現在のところ異論は少ない。臨床の間では、プレドニゾロンの使用が困難であるという状況を除いては、大部分の症例でプレドニゾロンが第一選択薬として用いられている。しかしながら、現在までプレドニゾロンの第一選択薬としての使用は経験的なものであり、有効性を前方視的なランダム化比較試験で示した報告はない¹⁻⁴。

副腎皮質ステロイドには、複数の経口薬と静注薬が本邦では使用可能である。有効性と副腎皮質ステロイドの種類に対して相関するという研究はない。現在、ステロイドパルス療法にはメチルプレドニゾロンが用いられ、経口薬としてはプレドニゾロンが最も用いられている。

小児皮膚筋炎では、副腎皮質ステロイドとメトトレキサートを初期治療から使用することで、副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示されている^{5,6}。

副腎皮質ステロイドにメチルプレドニゾロンパルス療法を併用した群で改善率が高く、CKの正常化までの期間が有意に短かったとする報告がある⁷。

炎症性筋疾患には PM、DM、壊死性筋症を含めさまざまなグループが存在し、病態機序も異なると考えられる。また、副腎皮質ステロイドの有効性が乏しい状態として、高齢者、筋以外の臓器障害例（間質性肺炎、悪性腫瘍合併例）¹⁻⁴、SRP 抗体陽性^{8,9}または HMGCR 抗体陽性^{10,11} 壊死性筋症などが知られている。今後サブグループごと、患者の状態ごとに第一選択薬を検討していく必要がある。

なお、ILD を合併する場合は CQ20 を、悪性腫瘍合併筋炎の場合は CQ23 を参照する。

文献

1. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Mar;6(3):129-37.
2. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Options Neurol.* 2011 Jun;13(3):311-23.
3. Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol.* 2011 Apr;13(2):119-30.
4. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2011 Nov;11(1):6-13.
5. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Oct;23(5):665-78.
6. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, Zurakowski D, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1825-30.
7. Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, Yokoyama H, Kida H. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. *J*

Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Aug;57(8):1008.

8. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1635-8.
9. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Oct;73(4):420-8.
10. Alleenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine(Baltimore)*. 2014;93:150-157.
11. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1038-1044.

CQ7 適切な副腎皮質ステロイドの初期投与量はいくらか

推奨文：多発性筋炎/皮膚筋炎の治療では、慣習的に体重 1 kg 当たりプレドニゾロン換算 0.75~1 mg で治療が始められている(推奨度 1)。

若年性皮膚筋炎においては体重 1kg あたりプレドニゾロン換算 2 mg で治療が始められている（推奨度 2）。またステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン体重 1kg あたり 30 mg/日、最大量 1000 mg/日、3 日間）を考慮して良い（推奨度 1）。

解説：ランダム化比較試験は存在せず、専門家推奨に従って高用量副腎皮質ステロイドによる初期治療が行われるのが一般的である。しかし、免疫抑制薬の普及に伴い、より低用量での治療開始も選択肢となりつつある。実際に、プレドニゾロン初期投与量が 0.5 mg/体重 kg より多い（大部分が 1 mg/体重 kg）高用量群 15 人と、0.5 mg/体重 kg 以下の低用量群 10 人（ほぼ全例で免疫抑制薬併用）の 2 群について CK や筋力などを比較した症例対照研究¹があり、いずれも成人例である。両群とも治療前の CK は同レベルであり、主治医判断で行った治療後の CK や筋力などの筋機能も両群に有意差を認めなかった。プレドニゾロンによる副作用は、低用量群がより少ない傾向にあり、椎体圧迫骨折患者数で有意差が認められた。この研究では、両群の治療前の筋力低下の程度が不明で、ステロイド筋症の関与も不明である。しかし、成人例では少なくとも免疫抑制薬併用下では、プレドニゾロン初期投与量が 0.5mg/体重 kg 以下でもよいことを示唆している。

若年性皮膚筋炎においてもステロイド投与量に関するランダム化比較試験は存在しない。ステロイド薬と免疫抑制薬の併用に関する唯一のランダム化比較試験においては、全例でステロイドパルス療法 1 コース（3 回）を行い、その後プレドニゾン 2mg/体重 kg 単独、プレドニゾン+メトトレキサート（MTX）、プレドニゾン+シクロスポリン（CyA）の 3 群間比較が行われ、MTX または CyA 併用群の有効性とステロイド減量効果が示された²。北米を中心とした Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) の中等症若年性皮膚筋炎に対する初期治療の consensus protocol ではプレドニゾロン換算で 2mg/体重 kg またはステロイドパルス療法を採用している³。また、欧州を中心とした Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) による Consensus-based recommendation においてもプレドニゾロン換算で 2mg/体重 kg またはステロイドパルス療法による寛解導入を推奨している⁴。

副腎皮質ステロイド減量の時期に関するランダム化比較試験は無いが、副腎皮質ステロイドにより筋症が生じる可能性があるため、2 週間から 4 週間の初期投与量での治療後は、筋炎に対する治療効果により、週に 5-10mg の減量を行っていく。なお、副腎皮質ホルモン単独療法よりも免疫抑制薬併用療法の方が、副腎皮質ステロイド減量が容易である場合が多い⁴。

投与方法は、1日3分割の連日投与が一般的である。副腎抑制を懸念し、隔日投与もしくは朝1回の投与が行われることもある。しかし、このような投与方法でも中等量以上の副腎皮質ステロイドを使用すれば、副腎抑制を免れることは難しく、また3分割の連日投与に比べ治療効果が劣る。低用量まで減量した場合には、朝1回投与や隔日投与とすることを考慮する。

文献

1. Nzeusseu A, Brion F, Lefèbvre C, et al. Functional outcome of myositis patients: Can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:441-6.
2. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomized trial. *Lancet*. 2016;387:671-8.
3. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, et al. Protocol for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: Results of Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res* 2010;62:219-25.
4. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:329-40

CQ8 副腎皮質ステロイドによる治療によって、治療前に比べて、いったん萎縮した筋が回復することはあるか

推奨文：治療前に比べて、いったん萎縮した筋量が回復することは期待される。
(推奨度 2)

解説：骨格筋量は骨格筋線維の蛋白質の合成（同化）プロセスと分解（異化）プロセスのバランスにより決定され、バランス調整には、ホルモン、栄養物質、サイトカイン、物理的張力などの様々なシグナルが関与することが知られている¹。

副腎皮質ステロイド投与で筋炎の筋力が回復する機序としては、副腎皮質ステロイドにより炎症に伴う筋線維破壊が抑制され筋再生が優位になるためと考えられるが^{2,3}、一方で副腎皮質ステロイドでは骨格筋の異化が生じることが知られている⁴。過去に筋炎において副腎皮質ステロイド治療による筋量の変化を検討した報告はなく、いったん萎縮した筋量が回復することは期待されるがエビデンスレベルの高い報告は存在しない。

文献

1. Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 May;13(3):225-9.
2. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology : basic and clinical*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2004.
3. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis--treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand*. 1982 Apr;65(4):280-300.
4. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993 Apr;94(4):379-87.

CQ9 寛解後に副腎皮質ステロイドを中止することが可能か

回答：副腎皮質ステロイド中止が維持療法持続に比べて再燃率が高いか否かを示すデータはないが、一部の症例では副腎皮質ステロイド中止が可能である。
(推奨度 2)

解説：多発性筋炎・皮膚筋炎において薬剤を中止した完全寛解に至る率は、25%-87%と報告により様々である^{1,2}。これには病型や初期治療をはじめとする多様な因子が関係していると考えられるが、多くの研究において40-60%の寛解率が報告されていることは、症例によっては副腎皮質ステロイドの中止が可能であることを示す。

Phillips らの報告では、多発性筋炎 9 例、皮膚筋炎 23 例、オーバーラップ 18 例の経過についての後ろ向きの検討で、再燃は多発性筋炎 67%、皮膚筋炎 65%、オーバーラップ 50% にみられ、複数回の再燃は多発性筋炎 33%、皮膚筋炎 60%、オーバーラップ 67%であった³。各疾患群で再燃がもっとも多かったのは低用量の維持療法の時期であったが（多発性筋炎 46%、皮膚筋炎 38%、オーバーラップ 77%）、治療終了後に起きた例も多かった（多発性筋炎 23%、皮膚筋炎 18%、オーバーラップ 5%）。

Marie らは、77 例の多発性筋炎/皮膚筋炎の経過を 18 ヶ月以上（死亡例を除く）、後ろ向きに検討し、40%が寛解に至ったと報告している^{5,6}。また、18%が一峰性の経過をとり、64%が慢性持続性の経過を示した。58%に再燃がみられ、高用量副腎皮質ステロイドの減量中または維持療法中が 27%、低用量（20mg/日）の副腎皮質ステロイドの減量中が 19%、治療終了後が 12%であった。

これらの報告から低用量が投与されていても再燃する症例が存在することは明らかであるが、多発性筋炎/皮膚筋炎において維持量の副腎皮質ステロイド内服継続した群と中止した群の再燃率を直接比較することは不可能である。

副腎皮質ステロイドの維持療法が必要となるような慢性の経過をとる群のリスク因子として、Bronner らによる多発性筋炎・皮膚筋炎の長期予後調査では、110 例において中央値 5 年の追跡を行い、41%が 10 mg/日以上プレドニゾンまたは免疫抑制薬の治療中であり、抗 Jo-1 抗体陽性は治療継続のオッズ比が有意に高かったと報告している⁴。したがって、抗 Jo-1 抗体を含む抗 ARS 抗体症候群では、治療継続の必要性がある症例の比率が高い可能性がある。Marie らは、86 例の抗 Jo-1 抗体陽性抗 ARS 抗体症候群を中央値 45 ヶ月の観察にて、13 例（15%）は臨床的に寛解を達成し、ステロイドと免疫抑制薬の両方とも中止できた例が 4 例（4.7%）であり、ほかに 3 例はメトトレキサート、2 例はアザチオプリンのみの治療となったこと、ほかに改善した群（55 例）の中で 2 例はステロイドが中止できたことを報告している⁵。また、彼らは別の報告で、抗 Jo-1 抗体陽性群と抗 PL-7/PL-12 抗体陽性群とで比較を行い、筋炎の寛解率は抗 Jo-1 抗体陽性群で 21.3%、抗 PL-7/PL-12 抗体陽性群で 46.2%であったが、間質性肺病変の寛解率は抗 Jo-1 抗体陽性群で 29.4%、抗

PL-7/PL-12 抗体陽性群で 5.6%であったと報告している⁶。したがって、自己抗体の違いによって、治療継続の対象となる病態が異なる可能性がある。

若年性皮膚筋炎の 22-60%は単相性の経過を取り、ステロイドおよび免疫抑制薬の中止が可能である⁷⁻¹⁰。また多相性経過を取る場合にも治療終了可能なことがある。Kim らは大量ステロイドとメトトレキサート併用による寛解導入療法によって 49 例中 28 例で長期観察期間中の (36±19.7 ヶ月) 無投薬寛解が維持できたと報告している¹¹。こうした背景に加え、ステロイドへの長期曝露は成長発達障害など大きな問題を生じることから、十分な治療効果と早期離脱を図る必要がある。最近、小児ではステロイドを終了できることを前提に、CARRA は約 1 年、Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) は 2 年かけてステロイドを漸減中止するプロトコールを提案している^{12,13}。

以上より、現時点では、どのような症例で副腎皮質ステロイド維持療法が必要か、あるいは副腎皮質ステロイドの中止が可能かを一般的に分類することは困難であり、治療継続の是非は個々の症例の経過をもとに判断すべきである。

文献：

1. Iorizzo LJ, 3rd, Jorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review, *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:99-112.
2. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis, *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:275-85.
3. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, et al. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis, *Muscle Nerve*. 1998;21:1668-72.
4. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis, *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1456-61.
5. Marie I, Hatron P-Y, Cherin P, et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R149.
6. Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome, *Autoimmun Rev*. 2012;11:739-45
7. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3585-92.
8. Ponyi A, Constantin T, Balogh Z, et al. Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:50-6.
9. Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:541-9.

10. Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, et al. Long-term outcome in patients with juvenile_dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:50-8.
11. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, et al. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1825-30
12. Huber AM, Robinson AB, Reed AM, Abramson L, Bout-Tabaku S, Carrasco R, et al. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:546–53.
13. Giancane G, Lavarello C, Pistorio A, Oliveira SK, Zulian F, Cuttica R, et al. The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. *Pediatric Rheumatology* (2019) 17:24 <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0326-5>

CQ10 免疫抑制薬の併用は、どのような症例で検討すべきか

推奨文：第一選択治療薬である副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の筋炎に対して免疫抑制薬を併用することを推奨し（推奨度 1）、また、早期から副腎皮質ステロイド薬単独ではなく、メトトレキサート(MTX)、アザチオプリン(AZA)、タクロリムス(Tac)、シクロスポリン (CyA)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)のどれかの免疫抑制薬を併用して治療することも提案する（推奨度 2）。

若年性皮膚筋炎に対しては、副腎皮質ステロイドに早期より MTX を併用することを推奨する（推奨度 1）。

解説：1950年代から筋炎の標準的な治療は、副腎皮質ステロイドの高用量投与である¹。副腎皮質ステロイドの単独での治療では、有効でない症例や有効性が認められた症例でも副腎皮質ステロイドの減量に伴い再燃が認められることがある。2010年の van de Vlekkert らの論文では、副腎皮質ステロイドの単独治療で、45%程度の症例で再発が認められた²。初期治療としての高用量副腎皮質ステロイド投与には多くの症例が反応するが、その減量に伴い再燃が認められる症例が少なくない。これらの症例では、免疫抑制薬の併用が行われる。

一方、副腎皮質ステロイドでの治療が長期におよぶとステロイド筋症を引き起こされ、筋力の回復が困難となる。そのため、大量の副腎皮質ステロイドの使用は、できるだけ短期にすることが必要である。再発例では、副腎皮質ステロイドの増量を考慮する必要が生じる。

これらのことを考えると、副腎皮質ステロイドの初期投与量の時期から、有効性が認められている MTX（保険適応外）⁴、AZA、Tac⁵、CyA⁶（保険適応外）、MMF⁷⁻⁹（保険適応外）のどれかの併用は治療効果があり、さらに、副腎皮質ステロイドの減量に伴う再燃の率を低下させると考える。第4章 CQ1, 2 を参照する。

若年性皮膚筋炎においては、ステロイド薬と免疫抑制薬の併用に関するランダム化比較試験で、全例でステロイドパルス療法 1 コース（3 回）を行い、その後プレドニゾン 2mg/体重 kg 単独、プレドニゾン+MTX、プレドニゾン+CyA の 3 群間比較が行われ、MTX または CyA 併用群の有効性とステロイド減量効果が示されている。ただし、副作用は MTX に比較して CyA 群で多かったことから、MTX が第一選択として推奨される。第4章 CQ4 を参照する。

文献

1. Walton J, Adams R. Polymyositis. Edinburgh: E & S Living-stone Ltd. 1958
2. Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomized clinical trial. Neuromuscul Disord.

2010;20:382-9.

3. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003643.
4. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci* 2002;199:S53.
5. Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet.* 1999;353:1762-3.
6. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol.* 2000;27:2855-9.
7. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2006;142:65-9.
8. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: A possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1446-51.
9. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1496-501
10. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomized trial. *Lancet.* 2016;387:671-8.

CQ11 免疫抑制薬の併用は副腎皮質ステロイドの早期減量を可能にするか

推奨文：副腎皮質ステロイドの早期減量には免疫抑制薬を併用する。（推奨度 1）

解説：副腎皮質ステロイドの使用量に言及している比較的エビデンスの高い研究として、Bunch らが筋症状に対してプレドニゾン投与中の多発性筋炎 16 症例に無作為に AZA を併用した結果、3 年後に併用群でプレドニゾンの投与量が有意に減少した(1.6 mg/day vs 8.7 mg/day)というものがある¹。さらに Ruperto らは若年性皮膚筋炎患者 139 名をプレドニゾン単独治療群、メトトレキサート（保険適応外）併用群、CyA（保険適応外）併用群の 3 群に分けてのランダム化比較試験を行い、MTX と CyA のステロイド減量効果を明らかにした²。

その他、様々な症例報告が免疫抑制薬の併用による副腎皮質ステロイド早期減量効果を示唆しているが多数例の解析として、Qushmaq らが治療抵抗性の筋症状を有する多発性筋炎/皮膚筋炎 6 例に対して平均 3.5mg/体重 kg/day の CyA（保険適応外）を平均 6 ヶ月間投与し、副腎皮質ステロイド量を 75%程度減量している³。加えて 14 例の治療抵抗性の若年性皮膚筋炎の検討では平均 3 年の CyA 併用で筋症状などの改善とともに副腎皮質ステロイドの減量が可能になっている⁴。

また、Wilkes らは 13 例の間質性肺炎を伴う抗 ARS 抗体症候群に対してタクロリムス（多発性筋炎/皮膚筋炎に伴う間質性肺炎治療に保険適応）を約 51 ヶ月投与し、筋症状や肺症状の改善とともに平均 67%の副腎皮質ステロイド減量を可能にしている⁵。

MMF（保険適応外）についても、50 例の若年性皮膚筋炎で筋症状や皮膚症状の改善とともに副腎皮質ステロイドの投与量を有意に減量させている⁶。さらには 12 例の皮膚筋炎の皮膚症状に対する副腎皮質ステロイドの投与量を 93%と大幅に減量したり⁷、皮膚筋炎 10 例中 6 例で副腎皮質ステロイド減量効果を認めたという報告がある⁸。

MTX に関しては、31 例の若年性皮膚筋炎の筋症状に対して併用した場合に併用しなかった 22 例と比べて副腎皮質ステロイドの投与期間・量を有意に減少させている⁹。あるいは 13 例の皮膚筋炎の皮膚症状に対しての副腎皮質ステロイドの量を減少させたことが報告されており¹⁰、さらに無筋症性皮膚筋炎においても 2 例で MTX の併用により平均 13 週後に副腎皮質ステロイド投与量が約半分になったという報告もある¹¹。

加えて Deakin らは 200 名の若年性皮膚筋炎患者の情報を後方視的に収集し、シクロフォスファミド（CPA）静注投与群（56 名）では治療の前後で有意にプレドニゾン投与量が減少していたことを示した¹²。

以上のように、各報告のエビデンスレベルは高くないものの、様々な免疫抑制薬が steroid-sparing agent として副腎皮質ステロイドの早期減量を可能にしていると考えられる。

文献

1. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum.* 1981;24:45-8.
2. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016; 387:671-78.
3. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol.* 2000;27:2855-9.
4. Heckmatt J, Hasson N, Saunders C, et al. Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet.* 1989;1:1063-6.
5. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.
6. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446-51.
7. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65-9.
8. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245-7.
9. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3570-8.
10. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:67-71.
11. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:754-7.
12. Deakin CT, Campanilho-Marques R, Simou S, et al. Efficacy and Safety of Cyclophosphamide Treatment in Severe Juvenile Dermatomyositis Shown by Marginal Structural Modeling. *Arthritis Rheum.* 2018; 70:785-93.

CQ12 副腎皮質ステロイド以外に用いる免疫抑制薬は何か

推奨文：検討が行われている薬剤は、アザチオプリン(AZA)、メトトレキサート(MTX)、タクロリムス(Tac)、シクロスポリン(CyA)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、シクロホスファミド(CPA)である。我が国で、よく使用されるのは、AZA、MTX（保険適応外）、Tac、CyA（保険適応外）、である。（推奨度 1)

解説：

アザチオプリン (azathiopurin, AZA)

1980 年ごろに、副腎皮質ステロイド薬との併用療法での有効性が報告された^{1,2}。若年性皮膚筋炎に対して、MTX または AZA を初期治療として用いることで、生存率の改善がみられている。AZA は筋炎再燃時に選択される薬剤の 1 つと考えられる。第 4 章 CQ1, 2, 4 を参照する。

投与量 50-100mg/日 分 1-2 投与

メトトレキサート(methotrexate, MTX)

筋炎再燃に対して MTX の有用性が報告されている^{3,4}。若年性皮膚筋炎では、1 つのランダム化比較試験を含む臨床試験から、副腎皮質ステロイドと MTX を初期治療から使用することで、副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示された。MTX は筋炎再燃時に選択される薬剤の 1 つと考えられる。我が国では保険適応ではないが、MTX の有用性はよく経験されることである。第 4 章 CQ1, 4 を参照する。

投与量 7.5-15 mg/週に 1 日投与

タクロリムス(tacrolimus, Tac)

筋炎再燃に対する Tac の有効性が報告されている⁵⁻⁷。副腎皮質ステロイドと Tac 併用群は副腎皮質ステロイド単独療法群に比べ CK、ALD および MMT を有意に改善させ、Tac は筋炎再燃時に有効な薬剤と考えられる。なお、筋炎に合併した間質性肺炎についても有効性が報告されており、CyA 無効例にも Tac が有効であることが示されている。(PM/DM に伴う間質性肺炎治療に保険適用) 第 4 章 CQ2 を参照する。

投与量 至適トラフ濃度 5-10 ng/ml に達するように分 2 投与

シクロスポリン (cyclosporine, CyA)

1 つのランダム化比較試験があり、CyA は副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示されており⁸、筋炎再燃時の治療の選択肢となりえる。なお、間質性肺炎合併例についても、CyA と副腎皮質ステロイドの併用は副腎皮質ステロイド単独治療に比べ、筋炎

に合併した間質性肺炎の予後を改善させることが知られている^{9,10}。第4章 CQ1, 2, 4 を参照する。

投与量 至適トラフ濃度 100-150 ng/ml に達するように分2投与
(投与2時間値 1,000 ng/ml を目標として分1投与する方法も用いられる)

ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil, MMF)

筋炎再燃に対する MMF の有効性が報告されている^{11,12}。また若年性皮膚筋炎 50 症例の検討では皮膚炎および筋炎の活動性指標、筋炎の活動性を有意に低下させた¹³。16 症例の皮膚筋炎に合併した間質性肺病変に対しての MMF の有効性が検討された¹⁴。ステロイドの減量効果や呼吸機能検査の改善が認められ、有効性が示唆された。したがって、MMF は筋炎再燃時の有効な薬剤の1つと考えられる。

投与量 1-3 g/日、分2投与

シクロホスファミド (cyclophosphamide, CPA)

推奨度：C1

他の膠原病・リウマチ性疾患に比して CPA が使用されることは希である。しかし、再発性筋炎の治療に CyA の代用薬として有効と報告され、合併する間質性肺炎にも用いられる¹⁴。従って、難治性筋炎や筋炎再燃の治療に使用できると考えられる。(保険適用) 第4章 CQ2, 4 を参照する。

投与量 50-100mg/日 分1-2投与

ないし 体表面積 m² 当たり 500mg 程度/回を4週毎に点滴静注

文献

1. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;92:365-9.
2. Bunch TW. Prednisolone and azathioprine for polymyositis: long-term follow up. *Arthritis Rheum.* 1981;24:45-8.
3. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci.* 2002;199:S53.
4. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998;41:392-9.
5. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.

6. Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S, et al. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. *Acta Neurologica Belgica*. 2011;111:188-94.
7. Ando M, Miyazaki E, Yamasue M et al. Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine. *Clin Rheumatol*. 2010;29:443-5.
8. Vencovsky J, Jarsova K, Machacek S, et al. Cyclosporin A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scan J Rheumatol*. 2000;29:95-102.
9. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2h postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008;35:254-9
10. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1021-8.
11. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology*. 2006;66:1245–7.
12. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology*. 2005;44:386–9.
13. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1446–51.
14. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1496-501
15. Riley P, Maillard SM, Wdderburn LR, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology*. 2004;43:491-6.

CQ13 治療抵抗性の症例では大量免疫グロブリン静注療法による治療を考慮すべきか

推奨文：治療抵抗性の多発筋炎/皮膚筋炎の治療に大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) を追加することを提案する。(推奨度 2)

解説：多発性筋炎/皮膚筋炎を対象とした2つのランダム化比較試験がある。Dalakasらは筋生検で確定診断¹したステロイド抵抗性の皮膚筋炎患者15例を、プレドニゾン+プラセボ群(7例)、プレドニゾン+IVIG群(8例、1g/kg/日2日間投与、月1回で3ヶ月間)の2群に無作為に割り付けた二重盲検比較試験を行い、一部の患者はクロスオーバー試験に移行した。プレドニゾン+IVIG群で投与3ヵ月後の筋力(MRCスコア)、皮疹、血清CK値、筋生検所見で有意な改善が得られた²。MiyasakaらはBohan and Peterの診断基準^{3,4}を満たすステロイド抵抗性多発性筋炎/皮膚筋炎26例をIVIG群(12例、0.4g/kg/日5日間投与)とプラセボ群(14例)の2群に無作為に割り付けた二重盲検クロスオーバー試験を行った。IVIG群でMMT、血清CK値、日常生活動作(ADL)スコアで有意な改善が得られたが、プラセボ群でも有意な改善があり、2群間の有意差は見いだせなかった⁵。

Danieliらによる症例対照研究では、プレドニゾンとシクロスポリンで加療されている多発性筋炎8例、皮膚筋炎12例を対象とし、併用治療無し7例、IVIG(1g/kg/日2日間投与、12ヵ月継続)併用(7例)、IVIG(1g/kg/日2日間投与、12ヵ月継続)プラス血漿交換療法を併用(6例)、の3群に分けた比較検討が施行された⁶。4年間の経過観察でIVIG併用群は非併用群と比較して高い寛解率が得られた。血漿交換療法の上乗せ効果はなかった。IVIG療法の効果を検討したケースシリーズ、1例報告は多数あり、多くの報告で筋力スコア、血清CK、ADLスコアの改善をみている。いくつかのケースシリーズは嚥下障害の改善に言及しており^{7,8}、IVIG療法が行われた患者の完全寛解率は34.3%⁸から100%(MMFを併用)⁹である。アメリカ神経学会が2012年に出版した神経筋疾患のIVIG療法に関する治療ガイドライン¹⁰では、治療無反応性DMはレベルC(IVIG治療を考慮する可能性がある)、PMはレベルU(エビデンスが不十分)と記載されている。

第4章CQ3を参照する。

文献

1. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med. 1991 Nov 21;325(21):1487-98.
2. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med. 1993 Dec 30;329(27):1993-2000.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975 Feb 13;292(7):344-7.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med. 1975 Feb 20;292(8):403-7.

5. Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2012 Jun;22(3):382-93.
6. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, Logullo F, Salvi A, Piani M, Danieli G. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2002 61(1): 37-41
7. Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tiev K, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Dec;62(12):1748-55.
8. 広瀬憲志, 久保宣明, 野田利紀, 荒瀬誠治, 牧野英記, 遠藤亜紀, et al. 嚥下障害を伴った皮膚筋炎に対し免疫グロブリン大量療法(IVIG)が奏効した2例. *西日本皮膚科*. 2010;72(4):344-8.
9. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):467-74.
10. Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, Marchetti A, Logullo F, Gabrielli A. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun Rev*. 2009 Dec;9(2):124-7.
11. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012 Mar 27;78(13):1009-15.

CQ14 筋炎再燃の場合に選択される治療方法は何か

推奨文：筋炎再燃時には副腎皮質ステロイドを増量（0.5-1.0 mg/体重 kg）、または、免疫抑制薬、大量免疫グロブリン静注療法、生物学的製剤（リツキシマブ、アバタセプト、トシリズマブ、TNF 阻害薬）、血漿交換の追加または併用が行われている。（推奨度 2）

解説：

副腎皮質ステロイドの増量

筋炎再燃時には副腎皮質ステロイドの増量（0.5-1.0 mg/体重 kg）がなされる¹⁻³が、増量すべき副腎皮質ステロイドの量についてのエビデンスはない。一般に治療開始後 6 ヶ月までに副腎皮質ステロイドは低用量（5-10 mg/日）に減量を行うことが理想的と考えられているが^{4,5}、これより多い用量の副腎皮質ステロイドの使用下で病勢制御の維持が困難な症例や、副作用などで副腎皮質ステロイドの十分な増量が困難な場合は、積極的に免疫抑制薬を併用することが望ましい。

免疫抑制薬

詳細は、CQ11 を参照

大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG)

筋炎再燃もしくは重症筋炎に対する IVIG はランダム化比較試験を含む複数の報告にて有効性が示されている⁶⁻⁸。また、間質性肺炎合併筋炎や嚥下障害を呈する筋炎についても、IVIG の有効性が報告されている^{9,10}。持続的効果を得るには反復投与が必要ながら、筋炎再燃時に選択し得る治療法である。本薬剤については、第 4 章 CQ3 を参照する。

皮下注射用免疫グロブリン製剤についても多発性筋炎/皮膚筋炎^{11,12}や若年性皮膚筋炎¹³に対するケースシリーズや一例報告にて有効性の報告がある。

リツキシマブ

重症例や治療抵抗性の症例が含まれた、複数のケースレポートやケースシリーズで多発性筋炎/皮膚筋炎患者に対する有効性が報告されている¹⁴⁻¹⁹。抗 SRP 抗体陽性の壊死性筋症を対象としたケースシリーズでは 8 例中 6 例で MMT と血清 CK 値の改善が認められた²⁰。

しかしながら、200 例の治療抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎/若年性皮膚筋炎を対象にリツキシマブの有効性を検討したランダム化比較試験²¹において、初めからリツキシマブを投与する群と、初めはプラセボで 8 週間後よりリツキシマブを投与する群の 2 群間では、主要評価項目である改善基準に到達するまでの日数に有意差が認められなかった。その後のサブ解析²²において、疾患によるダメージが軽度であった症例に加え、抗 Jo-1 抗体や抗 Mi-

2 抗体陽性例や、若年性皮膚筋炎例において改善基準を早期に達成しやすいことが明らかにされた。本薬剤については、第4章 CQ1, 4 を参照する。

アバタセプト

筋炎再燃、難治例に対して複数の症例報告で有効性が報告されている²³⁻²⁷。難治性多発性筋炎/皮膚筋炎を対象としたパイロット研究²⁸では、20例の患者がランダムに最初からアバタセプトを投与する群と、3ヶ月後よりアバタセプトを投与する群とにランダムに割付けられた。6ヶ月後に改善基準を満たした患者の割合はそれぞれ10例中6例と9例中1例であり、両群間の統計学的有意差は示されなかったものの、本剤の有効性が示唆された。本薬剤については、第4章 CQ1 を参照する。

TNF 阻害薬

16名の皮膚筋炎患者を対象としたパイロット研究²⁹では、16名の患者がエタネルセプト群とプラセボ群に割り付けられ、疾患活動性の改善がそれぞれ11名中5名、5名中0名で認められた。24週における副腎皮質ステロイドの量はエタネルセプト群の方が有意に少なく、治療失敗までの期間もエタネルセプト群の方が有意に長かった。一方で、5例の皮膚筋炎患者のケースシリーズにおいてエタネルセプトの投与により全例にて筋炎の増悪をきたした³⁰。

複数の症例報告やケースシリーズにおいて難治性の多発性筋炎/皮膚筋炎患者に対するインフリキシマブの有効性が報告されている³¹⁻³⁴。一方で、オープンラベル試験³⁵では副作用による脱落例が多く失敗し、難治性筋炎13名を対象とした非盲検のパイロット研究³⁶ではインフリキシマブの有効性が示されなかった。12名の多発性筋炎/皮膚筋炎患者を対象としたランダム化二重盲検試験³⁷においてもインフリキシマブの有効性は示されなかった。

また、TNF 阻害薬投与後に筋炎を発症した症例³⁸⁻⁴⁰が複数報告されていることから、治療薬としての妥当性は未確定である。

本薬剤については、第4章 CQ1 を参照する。

トシリズマブ

難治性多発性筋炎患者と、皮膚筋炎と強皮症の合併例の筋炎症状や皮膚効果にトシリズマブが有効であった報告⁴¹がある。

血漿交換

いくつかの非対照試験や記述的研究にて副腎皮質ステロイド治療に抵抗性の症例における有効性が報告されているが⁴²⁻⁴⁴、副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬非併用下で行われたランダム化試験では血漿交換非施行群と比較して血漿交換群は筋力やADLに関する指

標に対する有効性が認められなかった⁴⁵⁾。一方、抗 MDA5 抗体陽性の間質性肺炎合併皮膚筋炎症例に対して、副腎皮質ステロイド、Tac、CPA 併用後の病態悪化時の血漿交換の併用は、血漿交換非併用のヒストリカルコントロールと比較して 6, 12 ヶ月後の生命予後が改善したと報告されている⁴⁶⁾。

文献

1. Brandão M, Marinho A. Idiopathic inflammatory myopathies: definition and management of refractory diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10:720-4.
2. Schioppa E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14:R22.
3. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142–52.
4. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:279-289.
5. Barsotti S, Lundberg IE. Current Treatment for Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2018;4(4):299-315.
6. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329:1993-2000.
7. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467–74.
8. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:37–41.
9. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroidrefractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010; 62:1748–55.
10. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011;139:441-3.
11. Danieli MG, Pettinari L, Moretti R, et al. Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application. *Autoimmun Rev.* 2011;10:144-9.

12. Cherin P, Belizna C, Cartry O, et al. Long-term subcutaneous immunoglobulin use in inflammatory myopathies: A retrospective review of 19 cases. *Autoimmun Rev.* 2016;15:281-6.
13. de Inocencio J, Enríquez-Merayo E, Casado R, et al. Subcutaneous Immunoglobulin in Refractory Juvenile Dermatomyositis. *Pediatrics.* 2016;137. pii: e20153537. doi: 10.1542/peds.2015-3537.
14. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1009–16.
15. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007; 143:763–7.
16. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601–7.
17. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3107–11.
18. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol.* 2011; 28:357-67.
19. Mahler EA, Blom M, Voermans NC, et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology.* 2011;50:2206-13.
20. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1328-34.
21. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314-24.
22. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:740-9.
23. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY, et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr.* 2012;160:520-2.
24. Kerola AM, Kauppi MJ. Abatacept as a successful therapy for myositis—a case-based review. *Clin Rheumatol.* 2015;34:609-12.

25. Maeshima K, Kiyonaga Y, Imada C, et al. Successful treatment of refractory anti-signal recognition particle myopathy using abatacept. *Rheumatology*. 2014;53:379-80.
26. Musuruana JL, Cavallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:431-2.
27. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr*. 2012;160:520-2.
28. Tjärnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:55-62.
29. Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2011;70:427-36.
30. Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, et al. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol*. 2006;33:1802-4.
31. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1233–6.
32. Anandacoomarasamy A, Howe G, Manolios N. Advanced refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatology*. 2005;44:562-3.
33. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol*. 2003;50:10-5.
34. Selva-O'Callaghan A, Martínez-Costa X, et al. Refractory adult dermatomyositis with pneumatosis cystoides intestinalis treated with infliximab. *Rheumatology*. 2004;43:1196-7.
35. Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, et al. Open-label trial of anti-TNFalpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol*. 2008;59:159–63.
36. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1670–7.

37. Schiffenbauer A, Garg M, Castro C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab in refractory polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47:858-864.
38. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2010;29:563-6.
39. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, et al. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2010;146:780-4.
40. Riolo G, Towheed TE. Anti-tumor necrosis factor inhibitor therapy-induced dermatomyositis and fasciitis. *J Rheumatol.* 2012;39:192-4.
41. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology.* 2011;50:1344–6.
42. Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch Neurol.* 1981;38:544-52.
43. Bennington JL, Dau PC. Patients with polymyositis and dermatomyositis who undergo plasmapheresis therapy. Pathologic findings. *Arch Neurol.* 1981;38:553-60.
44. Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, et al. Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10:679–84.
45. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992;326:1380-4.
46. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, et al. A Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy with High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2019. doi: 10.1002/art.41105.

CQ15 間質性肺炎に副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬で治療する場合に日和見感染症対策は必要か

推奨文：間質性肺炎に副腎皮質ステロイド大量療法や免疫抑制薬を投与する際、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症への対策が必要である。（推奨度 1）

解説：フランスの多発性筋炎/皮膚筋炎を対象とした 156 例、279 例において日和見感染症を発症した症例は、それぞれ 18 例(11.5%)¹、33 例(11.8%)²であった。原因菌は真菌類が最多で、中でも *Candida albicans*、*Pneumocystis jiroveci* が多かった。前者の研究では日和見感染症発症者の末梢血リンパ球数、血清総タンパク濃度は非発症者に比べて有意に低かった。また、発症した 18 例中 2 例は副腎皮質ステロイドも免疫抑制薬も非使用例であったが、他は副腎皮質ステロイドが様々な用量で投与されており、7 例は免疫抑制薬が併用されていた。プレドニゾロン 40 mg/日以上投与された 75 例の全身性エリテマトーデスおよび多発性筋炎/皮膚筋炎患者を集計した成績では、7 例(9.3%)にニューモシスチス肺炎が併発し、全例が間質性肺炎の合併例であった³。ST 合剤の予防投与がなされていた症例では、ニューモシスチス肺炎の発症は無かった⁴。

2011 年の American Thoracic Society の勧告では、免疫抑制治療を行う患者において、プレドニゾロン 20 mg/日を超える用量を一ヶ月以上使用する場合、特に免疫抑制薬を併用する場合は、ST 合剤の 1 日 1 錠連日ないし 2 錠を週 3 日投与することが推奨されており⁵、間質性肺炎治療に際しては、ニューモシスチス肺炎予防を目的として上記投与が推奨される。ST 合剤が副作用等で使用できない場合は、アトバコンの内服やペンタミジンの吸入もあるが、予防としての保険適応は前者のみである。

肺結核の予防に関しては、HIV 感染患者に準じた予防的措置を講じる。陳旧性肺結核病巣のある患者には、イソニアジドなどの予防投与を行う⁶。

サイトメガロウイルス感染症に関しては、移植領域では移植後定期的に PCR もしくは抗原血症検査を行い、陽性となった時点で抗ウイルス薬の投与を開始する先制治療が取り入れられている⁷が、膠原病領域でのエビデンスは存在しない。また、上述の検査の膠原病領域での保険適応は無い。

ワクチンについては米国関節リウマチガイドライン⁸でも推奨されているように、肺炎球菌とインフルエンザウイルスに対するワクチン接種は筋炎に合併した間質性肺炎患者に推奨される。

文献

1. Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:155-65.
2. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a

series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:48-60.

3. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1996;23:1186-8

4. Okada J, Kadoya A, Rana M, et al. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of *Peumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. *感染症学雑誌* 1999;73:1123-9.

5. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:96-128.

6. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e147-e195.

7. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102:900-31.

8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1-26.

CQ16 治療早期からのリハビリテーションは有効か

推奨文：治療開始早期からのリハビリテーション開始は筋力回復、日常生活動作の改善に有効である報告があり、有害であるとの報告はないために施行することが望ましい。ただし、リハビリテーションの最適な負荷については明らかでない。(推奨度 1)

解説：多発性筋炎/皮膚筋炎に限らず、炎症性筋疾患の治療開始早期にリハビリテーションを行うことは、炎症を悪化させて症状が増悪することが危惧されることから、これまで議論となってきた。治療開始早期のリハビリテーション効果や有害事象を検証した大規模な研究はないが、少数例でのランダム化比較試験やオープン試験の報告を分析したシステムティックレビューを Alexanderson が行っている¹⁾。適度なリハビリテーションは炎症や線維化を惹起する遺伝子発現を抑え、筋の有酸素能力を改善させる報告があることから、有酸素運動と筋力トレーニングは筋炎の活動性を抑えて筋の代謝を改善させると考えられている。一方、リハビリテーションが有害であるとする研究結果はなかった。

リハビリテーション強度についての詳細な検討はないが、Alexanderson は総説の中で、全ての炎症性筋疾患で、あらゆる病期においてリハビリテーションは安全であり、療法士の下で低強度の負荷から開始して、状態に合わせて強度を上げていくことを推奨している²⁾。

若年性皮膚筋炎におけるリハビリテーション導入は、大規模研究が必要としながらも、有効であると報告している¹⁾。

文献

- 1) Alexanderson H. Physical exercise as a treatment for adult and juvenile myositis. *J Intern Med* 2016; 280: 75-96
- 2) Alexanderson H. Exercise in Myositis. *Curr Treat Options in Rheum* 2018; 4: 289-98

CQ17 慢性期の筋炎患者の筋力低下はリハビリテーションで回復するか

推奨

慢性期のリハビリテーションは炎症の悪化を伴わず、筋力回復に有効である可能性があり、行うことが勧められる。(推奨度 1)

解説：多発性筋炎/皮膚筋炎の慢性期にリハビリテーションを行った際の効果、有害事象などについては小規模なランダム化比較試験がいくつか行われている。Wiesinger らは、14 例の多発性筋炎/皮膚筋炎患者に対して自転車漕ぎや踏み台昇降の運動負荷を 6 週間にわたって施行し、運動負荷を施行しない対照群と比べて ADL スコアや下肢の筋力、筋のピーク酸素消費量が優位に増加することを示した¹。さらに 6 か月に訓練を延長したランダム化比較試験でも、炎症の悪化、CK の上昇など有害事象を生じることなく筋力や ADL スコアの改善が示されている²。

Van Thillo らは成人の炎症性筋疾患におけるリハビリテーションの効果と安全性についてシステマティックレビューを報告し、急性期だけでなく慢性期においても、耐久性を上げる訓練と筋力トレーニングは筋力と日常生活動作を改善させ、有害事象は認められなかったとしている³。

若年性皮膚筋炎に関してランダム化比較試験はないが、Omori らが 10 人の慢性期若年性皮膚筋炎患者に対して、週 2 回で 12 週間の有酸素運動と筋力トレーニングの有効性について報告している。12 週間のトレーニングで有害事象はなく、病勢を抑えて、筋力や ADL を改善させたとしている⁴。

文献

- 1) Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M. et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 196-200.
- 2) Wiesinger GF, Quittan M, Grainger M. et al. Benefit of 6-months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 1338-42.
- 3) Van Thillo A, Vulsteke JB, Van Assche D. et al. Physical therapy in adult inflammatory myopathy patients: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2019; 38: 2039-51.
- 4) Omori CH, Silva CA, Sallum AM. et al. Exercise training in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1186-94.

CQ18 嚥下障害を伴う場合の治療法は何か

推奨：治療抵抗性の嚥下障害に対し IVIG 療法は試みられてよい治療法である。
(推奨度 2)

解説：多発性筋炎/皮膚筋炎の嚥下障害の治療に関するランダム化比較試験や比較対照試験はなく、ケースシリーズないし症例報告での記載がほとんどである。比較的大規模な 2 つのケースシリーズが報告されている。Marie らはステロイド抵抗性の嚥下障害をきたし、IVIG 治療がなされた多発性筋炎/皮膚筋炎 73 例（多発性筋炎 39 例、皮膚筋炎 34 例）を後方視的に解析した。1 g/kg/日 x 2 日間の IVIG を 1 クールとして毎月施行（平均治療期間は 7 ヶ月）、全例に嚥下リハビリテーションが併用された。27 例が 2 クール終了後 5-15 日以内に、33 例が 5-15 日以内に経口摂取可能となった¹。4 例は治療に反応したが軽度の嚥下困難が間歇的に出現、1 例は輪状咽頭筋切断術を要した。8 例は IVIG に反応せず、誤嚥性肺炎（6 例）と癌（2 例）で死亡した。Oh らは嚥下障害をきたした Mayo Clinic の筋炎患者 62 人（1997-2001 年、封入体性筋炎 26 例、皮膚筋炎 18 例、多発性筋炎 9 例、オーバーラップ症候群 9 例）を後方視的に解析した。封入体性筋炎 20 例、皮膚筋炎 17 例、多発性筋炎とオーバーラップ症候群全例でステロイド、AZA、MTX などの免疫抑制療法が施行されており、IVIG は封入体性筋炎 1 例、皮膚筋炎 4 例、多発性筋炎 2 例、オーバーラップ症候群 1 例に施行された。封入体性筋炎では輪状咽頭筋切断術などの外科的治療介入が施行された例が多かったが嚥下障害が寛解した例はなく、皮膚筋炎 6 例、多発性筋炎 1 例、オーバーラップ症候群 4 例で嚥下障害は寛解した²。Palace らは 3 年間にわたって嚥下困難のみが症状で、プレドニゾロン 40mg の内服が有効であった 69 歳 PM 女性例を報告している³。

小規模なケースシリーズ、症例報告レベルでは、IVIG^{4,6}、CyA⁷、CPA+MTX⁸、輪状咽頭筋切断術^{9,10}、内視鏡下バルーン拡張術¹¹などの有効性が報告されている。

若年性皮膚筋炎においては、嚥下障害は 29-44%に見られるとされ¹¹⁻¹³、videofluoroscopy を用いた嚥下機能の検討では 79%に異常所見が見られると報告されている¹⁴。一方、嚥下障害は皮膚・消化管の潰瘍性病変と並んで重症の指標として大量ステロイドと免疫抑制薬の併用が行われている^{15,16}。治療に関してランダム化比較試験や大規模比較試験はないが、Reily らは若年性皮膚筋炎 12 例に対する IVCY の報告の中で 3 例の嚥下障害合併例を報告している¹⁶。こうした背景を基に、“若年性皮膚筋炎診療の手引き 2018”では expert opinion としてステロイドパルス療法と IVCY の併用による寛解導入療法を推奨している¹⁷。Lam らは後方視的検討から、嚥下障害の比率がステロイド抵抗性あるいはステロイド依存性の症例に多く、IVIG 療法が疾患活動性を有意に抑制することを報告しているが、嚥下障害自体に対する評価はなされていない¹⁸。したがって現時点で小児におけるエビデンスはないが、成人同様、嚥下障害に対して IVIG 療法は考慮すべき治療法と考えられる。

文献

1. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care*

Res (Hoboken). 2010;62:1748-55.

2. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:441-7.
3. Palace J, Losseff N, Clough C. Isolated dysphagia due to polymyositis. *Muscle Nerve.* 1993;16:680-1.
4. Marie I, Hachulla E, Levesque H, et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1999;26:2706-9.
5. 広瀬憲志, 久保宣明, 野田利紀ほか. 嚥下障害を伴った皮膚筋炎に対し免疫グロブリン大量療法(IVIg)が奏効した2例. *西日本皮膚科.* 2010;72:344-8.
6. Hafejee A, Coulson IH. Dysphagia in dermatomyositis secondary to bladder cancer: rapid response to combined immunoglobulin and methylprednisolone. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:93-4.
7. Mii S, Niiyama S, Kusunoki M, Arai S, Katsuoka K. Cyclosporine A as treatment of esophageal involvement in dermatomyositis. *Rheumatol Int.* 2006;27:183-5.
8. Hirano F, Tanaka H, Nomura Y, et al. Successful treatment of refractory polymyositis with pulse intravenous cyclophosphamide and low-dose weekly oral methotrexate therapy. *Intern Med.* 1993;32:749-52.
9. Kagen LJ, Hochman RB, Strong EW. Cricopharyngeal obstruction in inflammatory myopathy (polymyositis/dermatomyositis). Report of three cases and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1985;28:630-6.
10. Vencovsky J, Rehak F, Pafko P, et al. Acute cricopharyngeal obstruction in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1988;15:1016-8.
11. Nagano H, Yoshifuku K, Kurono Y. Polymyositis with dysphagia treated with endoscopic balloon dilatation. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36:705-8.
12. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM et al. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland): clinical characteristics of children recruited within the first 5 years. *Rheumatology* 2006;45:1255-60.
13. Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood myositis syndromes. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:833-57.
14. Pachman LM, Hayford JR, Chung A et al. Juvenile Dermatomyositis at diagnosis: Clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatology* 1998;25:1198-204.
15. McCann LJ, Garay SM, Ryan MM, et al. Oropharyngeal dysphagia in juvenile dermatomyositis (JDM): an evaluation of videofluoroscopy swallow study (VFSS) changes in relation to clinical symptoms and objective muscle scores. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1363-6.
16. Riley P, Millard SM, Wedderburn LR, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology* 2004;43:491-6.
17. 若年性皮膚筋炎 診療の手引き 2018 年版. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究班」若年性皮膚筋炎分班編. 羊土社 2018
18. Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, et al. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2089-94

CQ19 多発性筋炎/皮膚筋炎に合併する間質性肺病変に対して、寛解導入治療として副腎皮質ステロイド及び各種免疫抑制薬は有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド治療を基本とし、早期から免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、シクロホスファミド）を併用することを推奨する。（推奨度 1）

解説：多発性筋炎/皮膚筋炎においてILDは約半数もの症例に合併し、重要な生命予後規定因子である。またそのILDの予後と治療反応性は筋炎の病型や画像/病理所見、自己抗体の種類によって異なるため、可能な限りこれらの情報を収集し、治療方針が検討されるべきである¹⁻⁶。

多発性筋炎/皮膚筋炎に合併するILDには副腎皮質ステロイド大量療法（プレドニゾン1mg/体重kg/day）が有効な場合もあり、まず副腎皮質ステロイド単独療法の反応性を確認することもあるが¹、難治性あるいは再燃を繰り返すILDも少なくないため、免疫抑制薬を併用すべき症例は多い。特に抗MDA5抗体陽性例に合併する急速進行性ILDは治療抵抗性で死亡率が高いため、当初から副腎皮質ステロイド大量療法とともに強力な免疫抑制療法の導入が勧められる⁷。経過や予後予測のマーカーとしてはPaO₂/FiO₂比やA-aDO₂の値^{5,8,9}、KL-6やSP-Dの推移¹⁰、抗MDA5抗体の存在やその抗体価の推移^{9,14}、フェリチン値やその推移^{2,9}などが有用である。また抗ARS抗体が陽性の場合、ステロイドによる初期治療に対する反応性は良好であるものの、副腎皮質ステロイドの減量と共に再燃しやすいという特徴があり^{15,16}、副腎皮質ステロイド単独治療よりも、副腎皮質ステロイドにカルシニューリン阻害薬を併用した方が、再燃が有意に少ないという報告もある¹⁶。

多発性筋炎/皮膚筋炎のILDに対する治療に関するエビデンスは、旧ガイドラインと同様に前向きコントロールスタディは一つもなく、4つの後ろ向きコホート研究が挙げられた¹⁷⁻²⁰。いずれにおいても副腎皮質ステロイドによる治療は基本必須薬として使用されており、免疫抑制薬の早期併用の有用性を検討するものであった。副腎皮質ステロイド大量療法（プレドニゾン0.5-1[多くは1]mg/体重kg/dayの内服、もしくはメチルプレドニゾンパルス療法）を速やかに開始し、検討されている併用免疫抑制薬としてはCyA、Tacが単独で検討されているものがそれぞれ2論文^{17,18}と1論文¹⁹、AZAとCPAはCyA、Tacと合わせて「免疫抑制薬」として検討されているものが1論文であった²⁰。KotaniらはILDを有する皮膚筋炎16例を対象に、治療開始時から副腎皮質ステロイドとCyAを投与2時間後の血中濃度が1000ng/ml以上となるように投与した群(n=9)と、治療開始後のILD増悪時にCyAを投与した群(n=7)を比較し、有意な生命予後の改善を認めたことを報告した¹⁷。ただし、どちらの群においても追加治療としてメチルプレドニゾンパルスまたはCPAのいずれかまたは両方を加えた例が存在した。GoらはILDを有する皮膚筋炎に対しCyAで治療した47例を対象に、ILD診断後2週間以内に副腎皮質ステロイドとCyAで治療を開始した群(n=16)

と、副腎皮質ステロイド治療を開始した後から CyA を投与した群 (n=31) に分け、前者で生存率が有意に良く、有害事象の頻度に有意差はなかったことを報告した¹⁸。また、HRCT のスコアにおいて、両群ともに CyA 導入後のスコアの増悪が抑制されていた。Kurita らはILD を有する多発性筋炎/皮膚筋炎 49 例を対象に、Tac を併用して治療した群(n=25, うち 9 例は CPA 併用)と、Tac を併用しないで治療した群(n=24, うち 7 例は CyA, 2 例は CPA 使用)で比較したところ、event-free survival と disease-free survival は前者で有意に良好であった。また重篤な有害事象はいずれの群もなく、前者の群で 1 例のサイトメガロウイルス感染症と 2 例の帯状疱疹を認め、後者では 2 例の腎機能障害を認めた¹⁹。Takada らは活動性のILD を有する多発性筋炎/皮膚筋炎 34 例を対象に、治療開始時からステロイドと免疫抑制薬(CyA [n=6], CPA [n=3], AZA [n=2], Tac [n=3])を併用した群(n=14)と、ステロイド単独で開始し治療反応が乏しい場合に免疫抑制薬 (CyA [n=4], CPA [n=7])を追加した群(n=20)で比較したところ、前者で生存率の有意な改善を認めた。また progression free survival や%VC の改善が良好であることも示唆されている²⁰。死亡例は前者で 1 例、後者で 10 例であったが、感染症死は後者の 2 例のみであった。

CyA の場合は血中トラフ値を 100-150 ng/ml 程度に^{17,21}、Tac の場合は 5-20ng/ml 程度を¹⁹保つように設定しているが、腎機能障害や感染症に留意しながら使用する。Tac については、導入期、維持期でトラフ値の設定をそれぞれ 15-20 ng/ml、5-10 ng/ml と設定した研究や²²、CPA との併用で 10-12 ng/ml と設定した研究がある²³。

また、IVCY も特に抗 MDA5 抗体陽性例に合併する急速進行性ILD に使用されており、3-4 週間間隔での点滴静注 (10-30 mg/kg または 300-800 mg/m²)^{24,25} や隔週での点滴静注 (750mg/body または 500-1000mg/m²)^{26,23} が試みられている。これらの場合、多くは副腎皮質ステロイド大量療法とカルシニューリン阻害薬が併用されている。なお CyA は本邦において保険適応外である。

IVIg の併用^{27,28}や、生物学的製剤 (リツキシマブ²⁹、バシリキシマブ³⁰)、血液浄化療法 (血漿交換療法³¹ やポリミキシン B ファイバーカラムを用いた直接血液還流法³² の有用性を示した報告もあるが、これらの保険適用はない。

上記は、第 4 章 CQ2 も参照する。

一方、若年性皮膚筋炎における間質性肺炎合併率は正確に把握されていないが成人に比較して低く、海外の報告では 8-14%と報告されている^{33,34}。一方、間質性肺炎は若年性皮膚筋炎の主要な死亡原因である。抗 MDA5 抗体高値陽性例は急速進行性間質性肺炎のリスク因子であり³⁵、早期からの強力な免疫抑制療法を要する。一方、間質性肺炎合併若年性皮膚筋炎の治療に関するランダム化比較試験はなく、複数例を報告した論文も数少ないが、副腎皮質ステロイドパルス療法と CyA または IVCY の併用の有効性が報告されている³⁶⁻³⁸。実際には成人例に準じた治療法が選択されており、急速進行性が疑われる場合には副腎皮質ステロイドパルス療法、CyA (または Tac)、IVCY の 3 剤併用療法の早期導入を考慮する。

文献

1. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y: Interstitial lung disease in myositis: Clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:264-74.
2. Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology*. 2010;49:1354-60.
3. Kang EH, Lee EB, Shin KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology*. 2005;44:1282-6.
4. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology*. 2012;51:1278-84.
5. Shi JH, Xu WB, Liu HR, et al. Clinico-pathological manifestations in interstitial lung diseases associated with polymyositis-dermatomyositis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2008;31:250-4.
6. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir Med*. 2011;105:1380-7.
7. Nakashima R, Hosono Y, Mimori T. Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus*. 2016;25:925-33.
8. Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest*. 2009;136:1341-7.
9. Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology*. 2012;51:1563-70.
10. Arai S, Kurasawa K, Maezawa R, et al. Marked increase in serum KL-6 and surfactant protein D levels during the first 4 weeks after treatment predicts poor prognosis in patients with active interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2013; 23:872-83.
11. Cao H, Pan M, Kang Y, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-MDA5 antibody. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1602-10.
12. Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2013;23:496-502.
13. Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, et al. Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. *Rheumatology*. 2012;51:800-4.
14. Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2017;176:395-402.

15. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39:233-41.
16. Nakazawa M, Kaneko Y, Takeuchi T. Risk factors for the recurrence of interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2018;37:765-771.
17. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008;35:254-9.
18. Go DJ, Park JK, Kang EH, et al. Survival benefit associated with early cyclosporine treatment for dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Rheumatol Int*. 2016;36:125-31.
19. Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:39-44.
20. Takada K, Kishi J, Miyasaka N. Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study. *Mod Rheumatol*. 2007;17:123-30.
21. Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, et al. Coadministration of cyclosporin A with prednisolone in acute interstitial pneumonia complicating polymyositis/dermatomyositis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012;5:43-52.
22. Suzuka T, Kotani T, Takeuchi T, et al. Efficacy and safety of oral high-trough level tacrolimus in acute/subacute interstitial pneumonia with dermatomyositis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:303-13.
23. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, et al. A multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:488-98.
24. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2005;32:1719-26.
25. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology*. 2007;46:124-30.
26. Suzuki A, Shoji N, Kikuchi E, et al. Successful combination therapy with corticosteroids, biweekly intravenous pulse cyclophosphamide and cyclosporin A for acute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis : report of three cases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2013;36:122-8.
27. Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:436-9.
28. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial

- lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung*. 2009;187:201-6.
29. So H, Wong VTL, Lao VWN, et al. Rituximab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1983-1989.
 30. Zou J, Li T, Huang X, et al. Basiliximab may improve the survival rate of rapidly progressive interstitial pneumonia in patients with clinically amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1591-3.
 31. Endo Y, Koga T, Suzuki T, et al. Successful treatment of plasma exchange for rapidly progressive interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0436.
 32. Ichiyasu H, Horio Y, Tsumura S, et al. Favorable outcome with hemoperfusion of polymyxin B-immobilized fiber column for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of three cases. *Mod Rheumatol*. 2014;24:361-5.
 33. Sanner H, Aalokken TM, Gran JT, et al. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:86-91.
 34. Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, et al. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:50-8.
 35. Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai R, et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:784-91.
 36. Kobayashi I, Yamada M, Takahashi Y, Kawamura N, Okano M, Sakiyama Y, et al. Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporine A. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:371-4.
 37. Morinishi Y, Oh-Ishi T, Kabuki T, et al. Juvenile dermatomyositis: clinical characteristics and the relatively high risk of interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2007;17:413-7.
 38. Kishi T, Miyamae T, Hara R, Nakajima S, Imagawa T, Mori M, et al. Clinical analysis of 50 children with juvenile dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2013;23:311-7.

CQ20 心筋障害が合併する場合の治療法は何か

推奨文：高用量副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬を含む治療を提案する。（推奨度 2）

解説：症候性の心筋障害合併は 10-30%に認められ、その内訳として心不全、不整脈、心筋炎、冠動脈疾患が挙げられる¹⁻³。近年では、特に抗ミトコンドリア抗体陽性例においては約 30-70%の例と高い確率で心筋障害を合併することが報告されている^{4,5}。心筋障害合併例は非合併例と比較して生命予後不良であるが⁶、特定の治療法についてのエビデンスはない。

治療内容に言及された心筋障害合併例の報告は、27 例⁷⁻¹³を認めた。このうち、副腎皮質ステロイドは全例で使用され、16 例については副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬等が使用された。副腎皮質ステロイド以外の治療の内訳は延べ数で、MTX 9 例^{5,7-10}、AZA 6 例^{5,11,13}、リツキシマブ 5 例^{5,9}、IVCY 4 例^{11,12}、MMF 3 例⁵、CyA 1 例¹²、ヒドロキシクロロキン 1 例¹¹、IVIG 5 例^{5,8}、血漿交換療法 1 例¹²であった。心筋障害についての治療効果は 22 例で言及され、改善は 10 例、不変は 7 例、悪化は 5 例であった。

副腎皮質ステロイド単剤でも改善例が認められる一方で、複数の免疫抑制薬による治療での悪化例も認めることから、心筋障害の副腎皮質ステロイド抵抗性を示唆する根拠はなく、さらに副腎皮質ステロイド以外の治療法についても有効性を比較検討することは難しい。

しかし、病勢のコントロールが不良であった例で致死的な心筋障害を呈した例やペースメーカー留置を要した例の報告があること、また病理組織や MRI での所見¹⁴から活動性の炎症が病態に寄与していると示唆されることから、速やかな病勢制御を目的とした高用量副腎皮質ステロイドや、初期からの免疫抑制薬の併用が考慮される。ただし、ステロイドパルス療法^{8,9,11}も選択肢ではあるが、心不全がある例では鉱質コルチコイド作用により心不全が増悪する可能性があるため、投与量や投与速度に注意を払い慎重な対応が必要である。

文献

1. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, et al. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2011;148:261-70.
2. Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, et al. Cardiologic features in idiopathic inflammatory myopathies. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:906-11.
3. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative

- tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:30-39.
4. Hashimoto Maeda M, Tsuji S, Shimizu J, Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 2012; 135; 1767–1777.
 5. Albayda J, Khan A, Casciola-Rosen L, et al. Inflammatory myopathy associated with anti-mitochondrial antibodies: a distinct phenotype with cardiac involvement. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 47;2018:552–556.
 6. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine.* 2004;83:35-42.
 7. Senechal M, Crete M, Couture C, et al. Myocardial dysfunction in polymyositis. *Can J Cardiol.* 2006;22:869-71.
 8. Karaca NE, Aksu G, Yeniay BS, et al. Juvenile dermatomyositis with a rare and remarkable complication: sinus bradycardia. *Rheumatol Int.* 2006;27:179-82.
 9. Touma Z, Arayssi T, Kibbi L, et al. Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine.* 2008;75:334-7.
 10. Tahiri L, Guignard S, Pinto P, et al. Antisynthetases syndrome associated with right heart failure. *Joint Bone Spine.* 2009;76:715-7.
 11. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:249-52.
 12. Jankowska M, Butto B, Debska-Slizien A, et al. Beneficial effect of treatment with cyclosporin A in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27:775-80.
 13. Yamanaka T, Fukatsu T, Ichinohe Y, et al. Antimitochondrial antibodies-positive myositis accompanied by cardiac involvement. *BMJ Case Rep* 2017; 2017;bcr2016218469.
 14. Diederichsen L, Cardiovascular involvement in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:598–603.

CQ21 皮膚症状のみの DM 患者や皮膚症状のみが遷延した DM 患者の治療法は何か

推奨文：皮膚症状のみに対しては、経過観察または副腎皮質ステロイド外用による局所治療を行ってもよい。(推奨度 2)

著しい皮膚症状が存在する場合には、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、あるいはタクロリムス、免疫グロブリン大量静注療法、あるいはダプソンによる全身的な治療を考慮してもよい。(推奨度 2)

解説：皮膚症状のみを呈する皮膚筋炎(無筋症性皮膚筋炎)において筋症状や間質性肺炎が続発することがあるが、その間隔は個々の症例ごとに様々であり、数ヶ月から数十年以上にまでわたる。したがって、皮膚症状のみの皮膚筋炎でも慎重に経過観察する必要がある。また、無筋症性皮膚筋炎における悪性腫瘍合併の頻度は、古典的な皮膚筋炎と比して同等であるという報告もあり^{1,2}、悪性腫瘍の検索も怠ってはならない。しかしながら、無筋症性皮膚筋炎に対して積極的に副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を全身投与することは海外でも推奨されておらず、軽症であれば経過観察あるいは局所療法が主体となる^{3,4}。局所療法の有用性に関するランダム化比較試験は存在しない。

また、皮膚筋炎患者において、筋症状や全身的合併症が軽快したにもかかわらず皮膚症状のみが遷延することもしばしば経験される⁵。このような場合、残存する皮膚症状は、筋症状や全身的合併症の病勢が完全に抑制されていないということを意味するわけではない。したがって、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の全身投与をさらに増量・追加することは一般には推奨されず、軽症の場合には経過観察するか、局所療法が治療手段の主体となる⁶。すなわち、無筋症性皮膚筋炎と同様の治療方針をとるべきである。

局所療法として最も一般的なものは副腎皮質ステロイド外用薬である^{6,7}。顔面では mild クラスを用い、体幹・四肢では通常 very strong クラス以上が必要となるが、ステロイド外用で十分な効果を得ることは難しいことが多い。さらに、長期にわたる外用は皮膚萎縮や血管拡張などの副作用が生じる恐れがあるため、漫然と使用することは好ましくない。

皮膚筋炎の皮膚症状に対する局所療法としては、タクロリムス軟膏の有用性がオープン試験および症例報告により示されているが⁸⁻¹⁰、無効であったとする報告もある¹¹。

皮膚筋炎ではループスと同等の光線過敏症が報告されており¹²、顔面や前頸部などに日光裸露部紅斑を有する場合は、念のため日光暴露に注意してサンスクリーンの使用を促す。

痒痒に対しては抗ヒスタミン薬内服も行われる^{6,7}。

皮膚症状が広範囲に及び、患者の QOL を著しく障害する場合には、遷延した皮膚症状に対して全身的な治療を考慮してもよい^{6,7}。全身療法に対するランダム化比較試験で有用

性が示されているものはない。

海外では従来よりヒドロキシクロロキンがしばしば使用されている⁶。しかしながら、ヒドロキシクロロキンは皮膚筋炎では薬疹が比較的高頻度であるとの報告があり、注意を要する¹³。抗 SAE 抗体陽性群では、他の抗体群に比べてヒドロキシクロロキンに関係した皮疹の有害事象が有意に高頻度であったとの症例集積研究がある¹⁴。

免疫抑制薬では、MTX の有用性は、症例集積研究により報告されている¹⁵⁻¹⁷。また、MMF の有用性も、症例集積研究により報告されている^{18,19}。CyA、Tac は皮膚筋炎の皮膚病変への有用性が症例報告により示されている²⁰⁻²²。若年性皮膚筋炎の皮膚病変に対して CPA が有効であったとするコホート研究がある²³。これらの薬剤の使用にあたっては、副作用の発現の可能性に十分注意する必要がある。

IVIG の有用性は、クロスオーバー試験において示されている²⁴。この試験では、12 例の皮膚筋炎患者のうち 8 例で皮膚症状の著明な改善が認められた。このほかに、IVIG の有用性を示す症例報告がある²⁵⁻²⁷。

ダブソン (DDS) の内服が有用であったとする症例報告がある²⁸⁻³⁰。

生物学的製剤では、リツキシマブのパイロット研究で皮膚症状に有用であったとする報告³¹と限定的な効果しか認められなかったとする報告³²がある。TNF 阻害薬では、エタネルセプトとプレドニゾン併用のランダム化比較試験で、皮膚病変の改善はみられたものの、有意差はなかった³³。これらの生物学的製剤は強力な免疫抑制作用があり、その適応は慎重に考慮する必要がある。なお、TNF 阻害薬により皮膚筋炎が誘発されたとする報告があることにも注意が必要である。このほか、JAK 阻害薬のトファシチニブが皮膚症状に有効であったとする症例報告がある³⁴。

文献

1. el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:560-5.
2. Cao H, Parikh TN, Zheng J. Amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis-like skin disease: retrospective review of 16 cases with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:979-84.
3. Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R, et al. Dermatomyositis without muscle weakness. Long-term follow-up of 12 patients without systemic corticosteroids. *Arch Dermatol.* 1995;131:1381-5.
4. Jorizzo JL. Dermatomyositis: practical aspects. *Arch Dermatol.* 2002;138:114-6.
5. Callen JP. Cutaneous manifestations of dermatomyositis and their management. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:192-7.
6. Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *Am*

- J Clin Dermatol. 2006;7:341-51.
7. Lam C, Vleugels RA. Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatol Ther.* 2012;25:112-34.
 8. Lampropoulos CE, D' Cruz DP. Topical tacrolimus treatment in a patient with dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1376-7.
 9. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, et al. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol.* 2002;12:50-2.
 10. Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatol Treat.* 2004;15:35-9.
 11. Garcia-Doval I, Cruces M. Topical tacrolimus in cutaneous lesions of dermatomyositis: lack of effect in side-by-side comparison in five patients. *Dermatology.* 2004;209:247-8.
 12. Dourmishev L, Meffert H, Piazena H. Dermatomyositis: comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:230-4.
 13. Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2002;139:1231-3.
 14. Wolstencroft PW, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Association between autoantibody phenotype and cutaneous adverse reactions to hydroxychloroquine in dermatomyositis. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1199-1203.
 15. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:754-7.
 16. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:67-71.
 17. Hornung T, Ko A, Tuting T, Bieber T, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of dermatomyositis skin lesions. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:139-42.
 18. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65-9.
 19. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin

- manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol.* 2000;27:1542-5.
20. Mehregan DR, Su WP. Cyclosporine treatment for dermatomyositis/polymyositis. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner.* 1993;51:59-61.
 21. Grau JM, Herrero C, Casademont J, et al. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1994;21:381-2.
 22. Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1469-71.
 23. Deakin CT, Camanillo-Marques R, Simou S, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide treatment in severe juvenile dermatomyositis shown by marginal structural modeling. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:785-793.
 24. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329:1993-2000.
 25. Sadayama T, Miyagawa S, Shirai T. Low-dose intravenous immunoglobulin therapy for intractable dermatomyositis skin lesions. *J Dermatol.* 1999;26:457-9.
 26. Peake MF, Perkins P, Elston DM, et al. Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis.* 1998;62:89-93.
 27. Aslanidis S, Pырpasopoulou A, Kartali N, et al. Successful treatment of refractory rash in paraneoplastic amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1198-200.
 28. Konohana A, Kawashima J. Successful treatment of dermatomyositis with dapsone. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:367.
 29. Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone therapy. *Int J Dermatol.* 2002;41:182-4.
 30. Kawachi Y, Fujisawa Y, Furuta J, et al. Pruritic poikilodermatous eruption associated with dermatomyositis: successful treatment with dapsone. *Eur J Dermatol.* 2012;22:289-90.
 31. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601-7.
 32. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007;143:763-7.
 33. The Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol.* 2011;70:427-36.
 34. Moghadam-Kim S, Charlton D, Aggarwal R, et al. Management of refractory cutaneous

dermatomyositis: potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib. *Rheumatology* (Oxford). 2019;58:1011-1015.

CQ22 皮膚筋炎患者の石灰沈着に対する治療方法は何か

推奨文：標準的治療の後に残存する石灰沈着に対しては、低用量ワルファリン、塩酸ジルチアゼム、水酸化アルミニウム、ビスホスフォネート、プロベネシド、ガンマグロブリン、チオ硫酸ナトリウムの投与や外科的治療を考慮する。(推奨度 2)

解説：石灰沈着は、筋症状や全身症状の軽快後にも残存したり増悪したりすることのある皮膚症状である。若年性皮膚筋炎で特に多い。石灰沈着の治療には、低用量ワルファリン^{1,2}、塩酸ジルチアゼム³⁻⁵、水酸化アルミニウム⁶、ビスホスフォネート⁷⁻⁹、プロベネシド^{10,11}、IVIG^{12,13}、チオ硫酸ナトリウム（静注または局注）¹⁴⁻¹⁶の有用性が報告されているが、いずれも強い効果はない。外科的治療も考慮してよい¹⁷。

分子標的薬では、インフリキシマブ¹⁸、トファシチニブ¹⁹が有効だったとする報告がある。

文献

1. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med.* 1987;83:72-6.
2. Matsuoka Y, Miyajima S, Okada N. A case of calcinosis universalis successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol.* 1998;25:716-20.
3. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1996;23:2152-5.
4. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology.* 2000;39:333-4.
5. Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, et al. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol.* 2005;15:102-4.
6. Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy. *Arch Dermatol.* 1988;124:1721-2.
7. Slimani S, Abdessemed A, Haddouche A, et al. Complete resolution of universal calcinosis in a patient with juvenile dermatomyositis using pamidronate. *Joint Bone Spine.* 2010;77:70-2.
8. Marco Puche A, Calvo Penades I, Lopez Montesinos B. Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:135-40.
9. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, et al. Rapid improvement of calcinosis in juvenile

- dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol*. 2005;32:1837-9.
10. Skuterud E, Sydnnes OA, Haavik TK. Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol*. 1981;10:92-4.
 11. Nakamura H, Kawakami A, Ida H, et al. Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1691-3.
 12. Penate Y, Guillermo N, Melwani P, et al. Calcinosis cutis associated with amyopathic dermatomyositis: response to intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1076-7.
 13. Touimy M, Janani S, Rachidi W, et al. Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: Improvement after intravenous immunoglobulin therapy. *Joint Bone Spine*. 2013;80:108-9.
 14. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY, et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr*. 2012;160:520-2.
 15. Pagnini I, Simonini G, Giani T, et al. Sodium thiosulfate for the treatment of calcinosis secondary to juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:408-9
 16. Mageau A, Guignon V, Ratzimbasafy V et al. Intravenous sodium thiosulfate for treating tumoral calcinosis associated with systemic disorders: Report of four cases. *Joint Bone Spine*. 2017;84:341-344.
 17. Vitale A, Delia G, La Torre F, et al. Massive gluteal calcinosis in a 10-year-old girl with juvenile dermatomyositis: successful surgical management. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:456e-8e.
 18. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, et al. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:877-80.
 19. Wendel S, Venhoff N, Frye BJ, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib – A report of two cases. *J Autoimmun*. 2019;100:131-6.

CQ23 悪性腫瘍合併筋炎では、悪性腫瘍の治療とともに筋炎に対する治療を行うべきか

推奨文：多発性筋炎/皮膚筋炎の治療を待てる場合は、悪性腫瘍の治療をまず試みてよい。(推奨度1)

解説：抗 TIF-1 γ 抗体と内臓悪性腫瘍の関連がよく知られるようになり、悪性腫瘍合併筋炎の報告が近年増加している。悪性腫瘍合併筋炎では基本的に悪性腫瘍と筋炎の両者の治療が必要であるが、悪性腫瘍に対する外科手術・化学療法と平行しての筋炎に対する副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬の投与は創傷治癒の遅延や過度の免疫抑制を引き起こすという意見もあるため、どちらかの治療を優先したい場合も経験上多い。

悪性腫瘍合併筋炎についての症例報告は多数存在するものの、治療のプロトコルやタイミングについてのエビデンスの高い研究には乏しい。多数例の検討では45例中8例あるいは13例中8例と報告により差があるものの悪性腫瘍の進展と筋炎の病勢に相関がみられる症例は存在し^{1,2}、腫瘍の治療後1ヶ月でCKやLDHが有意に改善したという調査があり³、腫瘍の治療のみで副腎皮質ステロイドを使用せずに筋炎が寛解した例も存在する⁴⁻⁷。一方で、悪性腫瘍が未治療のうちに筋炎の治療を開始した場合、筋炎の治療反応性が悪く腫瘍の治療により反応性が増したと考えられる症例が報告されていること^{8,9}、後日手術・化学療法の際に副腎皮質ステロイドによる創傷治癒遅延・感染症の影響を検討する必要がでてくること、免疫抑制薬が悪性腫瘍の進展に影響を与える可能性などが考えられる。

以上を考え合わせると、多発性筋炎/皮膚筋炎の治療を待てる場合はその前に悪性腫瘍の治療を検討すべき症例が多いと思われる。上述の検討のように、悪性腫瘍治療後も筋炎が軽快しない場合もしばしば経験されるが、その際は筋炎に対する治療を追加する。

一方、高度な筋炎・嚥下機能障害・呼吸筋障害あるいは間質性肺炎などが存在し経過観察が難しいと判断される場合は悪性腫瘍が未治療あるいは治療途中であっても、リスクについて検討した上でそれらの治療を開始する。

文献

1. Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica*. 1990;180:212-6.
2. Mebazaa A, Boussen H, Nouria R, et al. Dermatomyositis and breast cancer: a multicenter Tunisian retrospective study of 13 cases. *Tunis Med*. 2011;89:18-22.
3. Andras C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;35:438-44.
4. Hirai T, Tsujihata M, Ueda T, et al. A case of polymyositis associated with adrenal carcinoma. *Int J Urol*. 2007;14:952-3.
5. Takahashi F, Tsuta K, Nagaoka T, et al. Successful resection of dermatomyositis associated with thymic carcinoma: report of a case. *Surg Today*. 2008;38:245-8.
6. Masuda H, Urushibara M, Kihara K. Successful treatment of dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the prostate after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003;169:1084.
7. Yoshinaga A, Hayashi T, Ishii N, et al. Successful cure of dermatomyositis after treatment of nonseminomatous testicular cancer. *Int J Urol*. 2005;12:593-5.

8. Yamashita K, Hosokawa M, Hirohashi S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in a patient with dermatomyositis. *Intern Med.* 2001;40:96-9.
9. Caratta PR, Mafor T, Pamplona M, et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronous prostate and tongue tumors: case report. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:394-6.

第4章 システマティックレビュー

本章では、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2014」に準拠して、6つのクリニカルクエスチョンを挙げ、システマティックレビューを行って作成した。一部、第3章と重複する。

なお、「小児の多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺病変に対して、寛解導入治療として副腎皮質ステロイド及び各種免疫抑制薬は有用か?」「小児の多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う筋症候に対して、副腎皮質ステロイドに大量免疫グロブリン静注療法を追加することは有用か?」というクリニカルクエスチョンについては、該当する研究報告がなく、システマティックレビューは行わなかった。

CQ1 成人の PM/DM の筋症候に対して、寛解導入治療として副腎皮質ステロイドおよび各種免疫抑制薬、生物学的製剤は有用か？

推奨

- 1' 副腎皮質ステロイドにアザチオプリン（AZA）併用を行う治療方法は、副腎皮質ステロイドの早期減量効果を可能にする治療方法として推奨する。（推奨度：1C）
- 2' 皮膚筋炎に対しては、副腎皮質ステロイドと AZA の併用療法と比較し、シクロスポリンの併用療法は、早く寛解を達成できる治療方法として提案する。（推奨度：2D）
- 3' アバタセプトは、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性の症例に対して有用な治療方法として提案する。（推奨度：2C）
- 4' リツキシマブは、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性の症例に対して有用な治療方法として提案する。（推奨度：2B）
- 5' 皮膚筋炎に対して、エタネルセプトは副腎皮質ステロイドの早期減量効果と寛解維持期間の延長効果があり、有用な治療方法として提案する。（推奨度：2B）

推奨作成の経緯

<副腎皮質ステロイド>

副腎皮質ステロイドパルス療法の効果については 1 本のシリーズ報告¹があり、慣例的な経口ステロイド治療（プレドニゾロン[PSL] 1mg/kg×2 ヶ月）＋ステロイドパルス療法（methyl-PSL 500mg/day）開始群（パルス療法群）は前向きで連続的に 11 例を登録しているが、対照群については経口ステロイド治療（PSL 1mg/kg×2 ヶ月）を過去に行った 14 例を後方視的に選んで比較検討している。ランダム化されてなく、治療時期や評価者も異なり、パルス療法の回数も症例で違うというオープン試験で、バイアスリスクは非常に高い。しかし結果は、介入（パルス療法）群 11 例中 10 例が寛解となり、14 例中 6 例が寛解となった対照群に比べて優位に寛解率が高かった。また血清 CK が正常化するまでの期間は、パルス療法群が 6.6±3.6 週（mean±SD）であったのに対し、対照群は 11.7±5.1 週であり、有意差をもってパルス治療開始群が早く正常化できた。問題点が多い報告であるが、慣例的な経口ステロイド治療にステロイドパルス療法を加えて PM/DM 治療を開始することは、高率に、そして早く寛解を達成できると考える。

<免疫抑制薬>

AZA に関しては、PM 31 例に対し、1 つの RCT とその長期観察の報告があ

り^{2,3}、PSL 60mg のみ 15 例（うち 1 年間の長期投与例 8 例）を対照（対照群）に、PSL 60mg に AZA 2mg/kg を併用（介入群、うち長期投与例 8 例）している。筋力回復は介入群で 13 例、対照群で 10 例でと介入群でやや有効に認められたが、その例数・変化値には有意差がなかった。同様に、筋原性酵素正常化も介入群で 16 例、対照群で 12 例と、介入群でやや有効ではあるものの、その例数や正常化までかかった日数には有意差がなかった。ステロイド減量効果としては、長期観察群のみで検討されており、1 年後に PSL 10mg 未満であったのが、介入群 8 例中 8 例、対照群 7 例中 3 例で（有意差なし）、かつその内服量平均は 1.6mg と 8.7mg で有意差を認めた。筋生検所見については、治療前と介入 3 ヶ月後を比較できた、介入群 8 例中 8 例、対照群 8 例中 7 例で改善が認められ、その評価スコアにも有意差はなかった。このことより、AZA の併用は、PM の筋炎治療において、ステロイド減量効果は期待出来ると考えられる。

PSL 内服加療中の DM または PM30 例を、メトトレキサート(MTX) 7.5～25mg/週内服と AZA 50～150mg 内服を併用した 15 例（介入群）と、MTX 500mg/cm² 隔週静注を行った 15 例（対照群）に分けて検討した RCT がある⁴。PSL 投与量は、介入開始前と同じ量を介入後 1 か月は継続することとしている。また、この介入群と対照群は、6 ヶ月後に治療をクロススイッチしている。最初の 6 か月間の治療効果を比較すると、筋力は MMT スコアと ADL スコアで評価、また筋原性酵素 CK 変化も評価し、介入群で 8 例、対照群で 4 例回復しており、介入群でより回復した症例が多いものの、群間に統計学的有意差はなかった。副作用は、死亡 1 例を含む重篤なものはクロススイッチ後に発症しており、クロススイッチ前の時期では、非重篤なものが介入群 2 例、対照群 10 例で報告され、この発現率には有意差が認められた。このことより、PSL 加療中の PM/DM に併用する免疫抑制薬として、MTX 点滴静注療法よりも、MTX と AZA 内服療法の方が安全に行えることが示唆される。

シクロスポリン (CyA) に関しては Grau らの pilot study (single-arm prospective, open label, historical control)⁵で DM 10 例に対して寛解導入として 10mg/kg からスタート（2 例、そのうち 3 例目からは 5mg/kg でスタートされた）し、200-300ng/ml（トラフかは不明）を目標に調整。Historical control は 45 例（PSL±AZA±switched to CyA, 大量ガンマグロブリン療法[IVIG]またはシクロフォスファミド[CPA]）。筋力回復（MRC スコア）と CK 半減の両方満たせば CR（完全寛解）・どちらか一方で PR（不完全寛解）とし、CR や PR に至るまでの期間が CyA 群で短いことを示唆しているが統計学的解析が加えられていないこと、筋力回復と CK 減少の評価を分離できない問題点がある。副作用や重篤合併症の発現率に有意差はなかった。このことより、皮膚筋炎の寛解導入に

において CyA を最初から使用することは寛解を早く導入できる可能性がある。

<生物学的製剤>

アバタセプトの効果については 1 編の準 RCT の報告がある⁶。介入群、対照群とも経験的に行うステロイド、免疫抑制薬治療に対して抵抗性を示す PM/DM を対象としたオープン試験で、群間で移動させた症例もあり、バイアスリスクがある試験である。通常治療に加えて最初からアバタセプト (~60kg: 500mg, 60~100kg: 750mg, 100kg~: 1000mg) を 2 週ごと 3 回、その後は 1 か月ごとに 4 回の計 7 回投与した群 (early 群) と、3 か月後からアバタセプトを同様に開始した群 (late 群) で比較検討している。試験開始 3 か月後の治療レスポンス率の群間比較は、プラセボ投与ではないがアバタセプトフリーを対照とした比較になり、early 群が 10 例中 5 例で IMACS が定める DOI (definition of improvement) を達成したのに対して、アバタセプトフリー群 (対照群、late 群) は 9 例中 1 例で DOI を達成し、early 群の方が有意差をもって高率に DOI を達成できた。内訳をみると筋力改善は得られたが、CK 値の低下は認められなかった。アバタセプト治療の副作用や合併症については重篤なものはなかった。観察期間 6 か月後の評価では全 19 例中 8 例で DOI を達成したことから、難治性 PM/DM 例の半数近くはアバタセプト治療で改善させることが可能と考えられる。

リツキシマブの効果については 1 編の RCT の報告がある⁷。介入群、対照群とも経験的に行うステロイド、免疫抑制薬治療に対して抵抗性を示した PM/DM を対象としている。難治性 PM/DM が対照である点、DM には小児例が含まれている点が問題であるが、バイアスリスクは低い試験である。0, 1 週目にリツキシマブ ($BSA \leq 1.5m^2$: 575mg/m², $BSA > 1.5m^2$: 750~1000mg/m²) を投与した群 (early 群) と、8, 9 週目にリツキシマブを投与した群 (late 群) で効果について比較検討している。IMACS の DOI を達成できるまでの時間は early 群で 20.2 週で、late 群でもリツキシマブを開始してから 20.0 週と有意差を認めなかった。リツキシマブ治療の有害事象として、infusion reaction がプラセボ注射に比べて優位にリツキシマブで多かった。小児 DM も含まれているが、全 200 例のうち 161 (83%) で DOI を達成でき、44 週間 DOI を維持できていることから、難治性 PM/DM においてリツキシマブは治療効果を示す可能性の高い薬剤と考えられる。

エタネルセプトに関しては Muscle Study Group の RCT (pilot trial)⁸ で皮膚筋炎 16 例 (新規発症もしくは 2 か月以内発症 PSL のみ使用例、もしくは再燃例) を対象に 2 か月間 PSL60 mg/body を継続後、エタネルセプト 50 mg/週皮下注群 (11 例) とプラセボ皮下注群 (5 例) にランダムに割り付け (二重盲検)、PSL は 2 週ごと -5mg の減量を行っていくというプロトコールである。筋力回復については MMT スコア、MVICT スコア、30 フィートを歩く時間、MYOACT

の筋症状活動性スコアについて評価されており、24週・52週ともに両群とも改善しており、2群間の有意差はなかった。筋原性酵素の低下についても2群間で有意差なし。QOLもHAQ、SF-36、INQOLで評価されているが有意差はなかった。ステロイド減量効果については24週までのPSL減量（2週ごと-5mg）はエタネルセプト群の方が有意に継続できた(5/11 v.s. 0/5)。24週後のステロイド量がエタネルセプト群 1.2mg/日、プラセボ群 29.2 mg/日（p=0.02）。重篤合併症の発現には有意差はなかった。これらのことから皮膚筋炎の寛解導入においてエタネルセプトをPSLに加えることはPSLの減量効果が期待できる（エビデンスレベルB）。また、PICO設定のアウトカムにはないが、本論文では **treatment failure** を定義（医師VASの2cm以上増加・MMTスコア>20%・嚥下筋力低下・FVCやDLCOの20%低下・12週における筋力改善なし これら5項目のいずれか）し、**treatment failure** に至るまでの期間を2群で比較され、エタネルセプト群 358日、プラセボ群 148日（p=0.0002）であり、エタネルセプトは寛解維持期間の延長効果も期待できる。

文献

- 1) Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, et al. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994;57:1008
- 2) Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med*, 1980;92:365-9.
- 3) Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*, 1981;24:45-8.
- 4) Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum*, 1998;41:392-9.
- 5) Grau JM, Herrero C, Casademont J et al. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol*, 1994;31:381-2.
- 6) Tjarnlund A, Tang Q, Wick C, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:e71.
- 7) Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*, 2013;65:314-24.
- 8) Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol*, 2011;70:427-36.

CQ2 成人の PM/DM に合併する間質性肺病変に対して、寛解導入治療として副腎皮質ステロイド及び各種免疫抑制薬は有用か？

推奨

副腎皮質ステロイド治療を基本とし、早期から免疫抑制薬(CyA、Tac、AZA、CPA)を併用することを推奨する。(推奨度：1 C)

推奨作成の経緯

PM/DM において間質性肺病変(ILD)は約半数もの症例に合併し重要な生命予後規定因子であること、またそのILDの予後と治療反応性は筋炎の病型や画像/病理所見、自己抗体の種類によって異なるため、可能な限りこれらの情報を収集し、治療方針が検討されるべきである。

今回のシステマティックレビューにおいて、PM/DMのILDに対する治療に関するエビデンスは、前向きコントロールスタディは一つもなく、数本の後ろ向きコホート研究と症例報告しかない。これはPM/DMに伴うILDが時に生命の危機や重篤な後遺症に関わる問題を生じる病態であり、前向き研究のコントロールとして治療薬を投じない群を設けることに倫理的問題が生じることが一因であると言える。

コントロールが設定されている研究についてエビデンスを求めると、4つの後ろ向きコホート研究が挙げられた。いずれにおいても副腎皮質ステロイド治療は基本必須薬として使用されており、免疫抑制薬の早期併用の有用性を検討するものであった。検討されている免疫抑制薬としてはCyA、TACが単独にフォーカスを当てて検討されているものがそれぞれ2論文と1論文、AZAとCPAはCyA、TACと合わせて「免疫抑制薬」として検討されているものが1論文のみであった。MTXやミコフェノール酸モフェチル(MMF)に関してはコントロールスタディが存在せず、生物学的製剤についてもこのCQに関するアウトカムを評価したコントロールスタディは存在しなかった。

Takadaら¹は活動性のILDを有するPM/DM 34例を対象に、治療開始時から副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬(CyA(n=6), CPA(n=3), AZA(n=2), TAC(n=3))を併用した群(n=14)と、副腎皮質ステロイド単独で開始し治療反応が乏しい場合に免疫抑制薬(CyA(n=4), CPA(n=7))を追加した群(n=20)で比較したところ、前者で生存率の有意な改善を認めた。また progression free survival や%VCの改善が良好であることも示唆されている。死亡例は前者で1例、後方で10例であったが、感染症死は後者の2例のみであった。Kotaniら²はILDを有するDM 16例を対象に、治療開始時から副腎皮質ステロイドとCyAを投与2時間後の血中濃度が1000 ng/ml以上となるように投与した群(n=9)と、治療開始後の

ILD 増悪時に CyA を投与した群(n=7)を比較し、有意な生命予後の改善を認めたことを報告した。ただし、どちらの群においても追加治療として副腎皮質ステロイドパルス療法または CPA のいずれかまたは両方を加えた例が存在した。Kurita ら³は ILD を有する PM/DM 49 例を対象に、Tac を併用して治療した群(n=25, うち 9 例は CPA 併用)と、Tac を併用しないで治療した群(n=24, うち 7 例は CyA, 2 例は CPA 使用)で比較したところ、event-free survival と disease-free survival は前者で有意に良好であった。また重篤な有害事象はいずれの群もなく、前者の群で 1 例のサイトメガロウイルス感染症と 2 例の帯状疱疹を認め、後者では 2 例の腎機能障害を認めた。Go ら⁴は ILD を有する DM に対し CyA で治療した 47 例を対象に、ILD 診断後 2 週間以内に副腎皮質ステロイドと CyA で治療を開始した群 (n=16) と、副腎皮質ステロイド治療を開始した後から CyA を投与した群 (n=31) に分け、前者で生存率が有意に良く、有害事象の頻度に有意差はなかったことを報告した。また、HRCT のスコアにおいて、両群ともに CyA 導入後のスコアの増悪が抑制されていた。

上記のコントロールスタディはすべて後方視のため、患者バックグラウンドの差や併用治療薬とプロトコールの非一貫性、主治医による治療薬投与判断のバイアス、観察期間のばらつきなど様々なバイアスが存在し、エビデンスレベルは低いものの、生存率という重要な評価項目における有意差が共通して得られていること、有害事象に明らかな差を認めないことを考慮すると、PM/DM に伴う ILD に対する治療において副腎皮質ステロイドとともに初期から免疫抑制薬(CyA, Tac, CPA, AZA)を併用することは強く勧められる。ただし、CyA は本邦において保険適応外である。

文献

- 1) Takada K, Kishi J, Miyasaka N. Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study. *Mod Rheumatol* 2007;17:123-30
- 2) Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2h postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008;35:254-9
- 3) Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1536.
- 4) Go DJ, Park JK, Kang EH, et al. Survival benefit associated with early cyclosporine treatment for dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Rheumatol Int* 2016;36:125-31.

CQ3 成人の PM/DM に伴う筋症候に対して、副腎皮質ステロイドに大量免疫グロブリン静注療法を追加することは有用か？

推奨

ステロイド治療抵抗性の PM/DM の治療に大量免疫グロブリン静注療法 (IVIG) を追加することを提案する。(推奨度 2B)

推奨作成の経緯

IVIG の多発筋炎/皮膚筋炎に対する使用に関しては副腎皮質ステロイドへの add on の位置づけであり、また、種々の制約が設けられているが、ステロイド抵抗例や免疫抑制薬の使用が困難な症例については強力な治療選択肢である。高額な薬剤であり、適正使用の推進のためにも重要な CQ であると考えられる。

これまでに 3 つの RCT が報告されている¹⁻³。このうち Tian らの報告²については本文が中国語であり除外も検討されたが、RCT の総数が少ないため同論文のアブストラクトと、同論文を解説した同著者らの総説⁴の記述をもとにシステマティックレビューに使用した。筋力回復(9 点)、筋原性酵素正常化(9 点)、QOL 改善(9 点)、ステロイド減量効果(9 点)、副作用発現(8 点)、重篤合併症発現(8 点)の 6 項目をアウトカムとして設定した。また、当初設定していた筋電図の正常化、MRI の改善、筋生検の改善の 3 つのアウトカム候補については、3 つの RCT において言及がなく、今回の解析から除外した。

筋力回復に関しては、Miyasaka らの RCT³ではプラセボ群と比較して IVIG 群で統計学的な有意差はみられなかったが、そのほか 2 つの RCT^{1,2}では IVIG 群での有意な筋力の回復を認めた。筋原性酵素正常化に関しては、Tian らの RCT²では IVIG 群でプラセボ群と比較して有意に CK が減少した。Dalakas らの RCT¹では IVIG 群の 7 症例で正常値の 10 倍までの CK 上昇がみられ 1 回の投与で 50% ほど減少していた。プラセボ群では CK 値の減少は見られなかったが、両群の統計学的な差は調べられていない。Miyasaka らの RCT³では、CK の変化はむしろプラセボ群で大きかったが有意ではなかった。一方、CK 正常化までの期間は IVIg 投与群で有意に短かった。QOL 改善は、Dalakas らの RCT¹ではプラセボ群と比較して、IVIG 群で neuromuscular-symptom score が有意に改善した。また、ステロイド減量効果として、Tian らの RCT²では、プラセボ群と比べて IVIG 投与群で PSL 量が有意に減少した。副作用は、Dalakas らの RCT¹では統計学的な検討が行われていないが、IVIg 投与群で頭痛が 2 症例みられ、増加している可能性がある。Tian らの RCT²では、頭痛、吐き気・嘔吐、上気道感染、めまいがみられ、頭痛が最も多かった。それぞれの頻度に投与群・プラセボ群で有意差はなかった。その中でも、重篤合併症発現は、Miyasaka らの RCT³では IVIG 投与

群で脳梗塞 1 例、筋力低下や CK 上昇が 1 例にみられた。一方、プラセボ群でプリンツメタル狭心症が 1 例みられた。両群に統計学的な有意差はなかった。

以上 6 つのアウトカムについて、リスク人数が記載されている論文が少なく、メタアナリシスを行うことはできなかった。

文献

1. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
2. Tian J, Gao JS, Chen JW, Li F, Xie X, Du JF. Efficacy and safety of the combined treatment with intravenous immunoglobulin and oral glucocorticoid in the elderly with dermatomyositis (in Chinese). *Chin J Geriatr*. 2008;27:588-590.
3. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2012;22:382-393.
4. Wang DX, Shu XM, Tian XL, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2012;31:801-806.

CQ4 小児の PM/DM の筋症候に対して、寛解導入治療として副腎皮質ステロイドおよび各種免疫抑制薬、生物学的製剤は有用か？

推奨

- 1' 小児の DM の寛解導入治療として副腎皮質ステロイドと MTX を併用することを推奨する（推奨度 1B）。
- 2' メトトレキサート不耐容もしくは不応例の場合には副腎皮質ステロイドと CyA の併用を推奨する（推奨度 1B）。
- 3' 重症例や難治例においては副腎皮質ステロイドと CPA 静注療法（IVCY）の併用を推奨する（推奨度 1C）。
- 4' 難治例においてはリツキシマブの使用を提案する（推奨度 2B）。

推奨作成の経緯

小児期に発症する炎症性筋疾患の大多数が若年性皮膚筋炎（JDM）である。本疾患においては治療の遅れや不十分な治療が異所性石灰化と関連することが知られており、早期に強力な治療を導入する必要がある。一方で成長過程にある小児に対するステロイド薬の長期大量投与を避けるため、免疫抑制薬のステロイド減量効果は重要なアウトカムとなる。こうした点に関する研究として 2 つの RCT と 1 つの後方視的症例対照研究が挙げられた。

<副腎皮質ステロイドと MTX/CyA の併用>

Ruperto ら¹は初発・未治療の JDM 患者 139 名をそれぞれプレドニゾロン（PSL）単独治療，PSL+メトトレキサート（MTX）皮下注射または筋肉内注射，PSL+シクロスポリン（CyA）内服の 3 群にランダムに割り当て、有用性・副作用について RCT を行った。有効性に関しては筋力・機能・QOL 等の改善を総合的に評価する PRINTO 20 が用いられている。

MTX 併用は筋力回復までの期間を有意に短縮し、PRINTO20 達成率を有意に上昇させた。CyA 併用は PRINTO20 達成率を有意に上昇させたが、筋力回復までの期間は PSL 単独群と有意差はなかった。ただし、筋原性酵素の正常化はいずれの群でも達成されたため有意差はなかった。MTX 併用群と CyA 併用群で PRINTO 20 達成率が有意に上昇し、QOL 改善が確認された。このことより、MTX と CyA は共に PSL 減量効果を認めた。副作用については、MTX 群では皮膚感染症が増加し、CyA 群では感染症に加え消化器症状、皮膚症状が有意に増加し、可逆性後頭葉白質脳症や痙攣、敗血症が認められた一方、PSL 単独治療群でも皮膚感染症が報告された。いずれも発生率が低く、統計学的な有意差は認めなかったものの、留意が必要と考えられた。以上より上記論文では MTX と CyA はほぼ同等の効果を有しながら、副作用の点で PSL と MTX の併用が第一選択と位

置づけている。ただし、海外で行われた本研究では MTX を皮下注射または筋肉内注射で行っており、経口製剤しか認められていない本邦では十分量の投与によって消化器症状の発現の増加が考えられる。PSL 単独投与と MTX または CyA 併用を比較した研究はこの 1 編のみであるが、特に MTX または CyA の併用によるステロイド減量効果に着目した。

<副腎皮質ステロイドと IVCY の併用>

Deakin ら²は 200 名の JDM 患者の情報を後方視的に収集し、IVCY を行った群 (56 名) と行わなかった群 (144 名) について有用性の検討を行った。より重症な症例に IVCY が行われていることを考慮し、Marginal Structural Modeling (MSM) を用いた検討によりバイアスの低減を図っている。筋力回復は、CMAS で評価を行い、2 群間で差を認めなかった。これに関しては、MSM に用いる交絡因子の選択に問題があった可能性が論文中で指摘されている。治療の前後で有意に PSL 投与量が減少していたが、非投与群との比較は言及されていなかった。副作用については、IVCY 投与においては 3 例の呼吸器感染症と 1 件の口内炎の報告があったが、非投与群の言及がなく比較はできなかった。後向き研究であり、また IVCY 併用群と非併用群でのアウトカムの十分な比較がなされていないことからエビデンスレベルは低いが、より重篤な症例においてステロイドの減量が可能であったという結果を重視した。

<副腎皮質ステロイドとリツキシマブの併用>

Oddis ら³は成人の治療抵抗性 PM/DM 患者 152 名及び治療抵抗性 JDM 患者 48 名をランダムに割り当て、8 週間のクロスオーバー試験で PSL に加えリツキシマブを投与し、有用性・副作用について検討を行った。有効性に関しては、MMT や CMAS, C-HAQ などの項目を総合的に評価した preliminary International Myositis Assessment and Clinical Studies Group definition of improvement (DOI) が primary outcome として検討され、QOL の改善が示された。また筋力回復と筋原性酵素の正常化に関して有効性が示唆された。ステロイド減量効果に関して早期投与群と後期投与群の比較はなされていなかったが、全体では治療後にステロイドの減量効果が認められた。JDM 群に限ると、早期投与群は後期投与群に比べ DOI 達成に要した期間の中央値が 8 週間短かった。また、早期投与群・後期投与群合わせた全体の 83% の患者が DOI を達成していた。以上より、リツキシマブは、筋力回復や筋原性酵素正常化、QOL 改善に有用な可能性は示唆された。8 週時点で早期投与群と後期投与群で副作用の発現に有意差は無く、infusion reaction の発生率がプラセボ投与群と比較しリツキシマブ投与群で有意に上昇したのみである。RCT は以上の 1 編のみであるが、筋力回復・QOL 改善・ステロイド減量効果など重要なアウトカムにおいてリツキシマブは有用と考えられたものの、医療費等の実際的な観点より第一選択とすることは出来ないと考えら

れた。

<その他の免疫抑制薬>

MMF および Tac についての RCT もしくは後方視的症例対照研究は見つからなかった。

文献

- 1) Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*. 2016; 387: 671-78.
- 2) Deakin CT, Campanilho-Marques R, Simou S, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide treatment in severe juvenile dermatomyositis Shown by marginal structural modeling. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 785-793
- 3) Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314-24.

厚生労働科学研究費補助金 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(分科会長)	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学 教授
研究分担者	伊藤 保彦	日本医科大学大学院小児科学 教授
	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
	桑名 正隆	日本医科大学大学院リウマチ膠原病内科 教授
	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学 教授
	藤尾 圭志	東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 教授
	室 慶直	名古屋大学医学部附属病院皮膚科 診療教授
研究分担者	芦原このみ	藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 医師
	井上 嘉乃	産業医科大学医学部第1内科学 医師
	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
	久保 智史	産業医科大学医学部第1内科学 助教
	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
	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
	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
	土田 優美	東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 助教
	中野 和久	産業医科大学医学部第1内科学 講師
	檜崎 秀彦	日本医科大学付属病院 リウマチ膠原病内科 講師
	長谷川 久紀	東京医科歯科大学リウマチ内科 助教
	平田 信太郎	広島大学病院リウマチ・膠原病科 講師
	平野 史生	東京医科歯科大学生涯免疫難病学 助教
	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
	松宮 遼	和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学 助教
	宮川 一平	産業医科大学医学部第1内科学講座 助教
	桃原 真理子	名古屋大学医学部皮膚科学 助教
	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を経て改定診断基準とした。さらに、RADE法に準拠しMCTDの診断と治療に関する全般を対象とした初めての診療ガイドラインの作成・発表に向け、SLRに基づく推奨文作成を完了した。本ガイドラインは、新たに提唱された「混合性結合組織病(MCTD)改定診断基準 2019」の活用を前提とし、日本リウマチ学会によるパブリックコメントを得た上で、Mindsへの登録・公開を通じ広く周知する予定である

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。令和元年度には、本診断基準を活用し、国際的に標準化された手法によって収集されたエビデンスに基づいた MCTD 診療に必要な情報を提供するため、「混合性結合組織病(MCTD)診療ガイドライン」の改訂を目的とした。

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、改訂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。14 のクリニカルクエッション(CQ)を設定し、システムティックレビュー (SLR)を行なった。SLRは原則として2000年以

降のPubMed、Cochrane reviewならびに医学中央雑誌を対象データベースとし、2019年1月～2019年4月に実施した。Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に準拠し、エビデンスレベルを4段階で評価した。

(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。患者の個人情報や所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(資料 1)。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なった。

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、ゴツ

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の診断基準に対する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。

MCTDの2019改訂診断基準としてpeer reviewを経てModern RheumatologyにEpub ahead of printとして公表された。

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(資料2)。

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行なった。下記の14のCQを設定し、それぞれのエビデンスレベル、推奨文、推奨度、同意度を策定した(資料3)。

1. MCTDに特徴的な臨床症候、共通する症候は？
2. MCTD患者の有病率、発症率、性差、好発年齢、遺伝性、妊孕性、および、生命予後に影響する因子は何か？
3. MCTDの診断および評価に有用な臨床検査、生理機能検査、画像検査は？
4. MCTDの重症度をどのように評価するか？
5. MCTDにおける肺動脈性肺高血圧症に対してどのように治療を行うか？
6. MCTDの無菌性髄膜炎において、どのように治療を行うか？
7. MCTDの三叉神経障害において、どのように治療を行うか？
8. MCTDにおけるSLE様所見の特徴、頻度、治療法は？
9. MCTDにおける全身性強皮症様所見の特徴、頻度、治療法は？
10. MCTDにおける多発性筋炎/皮膚筋炎様所見の特徴、頻度、治療法は？
11. 小児MCTDの特徴は何か？
12. 高齢MCTDの特徴は何か？
13. MCTD患者における悪性腫瘍、心血管イベント、脳血管イベント、骨粗鬆症、代謝性疾患の併発率は？
14. MCTD患者のQOL、QOLに影響する因子、日常生活指導は？

なお、SLRの結果、いずれのCQにおいても量的評価(メタアナリシス)を行うに十分なエビデンスは得られず、したがってnarrative reviewに基づく推奨文を作成した。エビデンスレベルはいずれもDであった。

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、これらはあ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るとした。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. [Tanaka Y](#), Kuwana M, Fujii T, et al(25人の1番目). 2019 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): from the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labor, and

Welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol* (in press)

2. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* (in press)
3. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al (11 人の 3 番目). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J Med* (2020) 382, 211-221
4. Aringer M, Costenbader K, Tanaka Y., et al (64 人の 55 番目). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* (2019) 78, 1151-1159
5. Aringer M, Costenbader K, Tanaka Y., et al (64 人の 55 番目). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* (2019) 71, 1400-1412

2.学会発表

1. 亀田秀人、桑名正隆、田中良哉. 混合性結合組織病 MCTD を一緒に考えてみませんか. 「自己免疫疾患」医療講演会. 令和元年 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 2019 年改訂診断基準

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
3. 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. 全身性強皮症様所見

1. 手指に限局した皮膚硬化
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/皮膚筋炎様所見

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。
4. 殊に、特徴的な臓器病変については十分な鑑別診断を要する。例えば、無菌性髄膜炎をきたす疾患として高頻度な感染性髄膜炎(主にウイルス性)、薬剤性髄膜炎、腫瘍関連髄膜炎などを十分に鑑別する。鑑別診断は患者により異なり、鑑別不十分と考えられる際には専門医に速やかに相談する。

〈重症度分類〉2019 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	筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇 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、腎不全は稀だがみられる) 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

MCTD 診療ガイドライン 2020

大項目	CQ	CQ	エビデンスレベル	推奨文	推奨度	同意度
MCTDの診断・評価	CQ1	MCTDに特徴的な臨床症候、共通する症候は？	D	①MCTDの診断においては、MCTDに共通する症候である「レイノー現象」、「指ないし手背の主張」の有無を評価することを強く推奨する。	A	5.0
				②MCTDの診断においては、MCTDに特徴的な臓器障害である「肺動脈性肺高血圧症」、「無菌性髄膜炎」、「三叉神経障害」の有無を評価することを強く推奨する。	A	4.9
	CQ2	MCTD患者の有病率、発症率、性差、好発年齢、遺伝性、妊孕性、および、生命予後に影響する因子は何か？	D	①MCTD合併妊娠は早産、低出生体重児などの胎児合併症のリスクとなりうるが、肺高血圧症などの重症な臓器障害を伴わない場合は許容することを弱く推奨する。	B	4.4
				②MCTD患者の生命予後に影響する因子として肺高血圧症と重症間質性肺疾患の評価を行うことを強く推奨する。	A	5.0
	CQ3	MCTDの診断および評価に有用な臨床検査、生理機能検査、画像検査は？	D	①MCTD患者における臨床検査では抗U1-RNP抗体の測定を強く推奨する。	A	5.0
②他疾患の疾患特異的抗体が陽性の場合には慎重に診断することを強く推奨する。 ③MCTD患者における生理機能/画像検査では診断基準項目に含まれた検査とともに心臓超音波検査、肺機能検査、胸部CT検査、右心カテーテル検査を行うことを強く推奨する。				A	4.9	
CQ4	MCTDの重症度をどのように評価するか？	D	MCTD患者における重症度の評価として、現行の重症度分類を使用することを弱く推奨する。	B	4.7	
MCTDの臨床所見と治療	CQ5	MCTDにおける肺動脈性肺高血圧症に対してどのように治療を行うか？	D	①MCTD患者における肺動脈性肺高血圧症に対して、選択的肺血管拡張薬を投与することを強く推奨する。	A	4.6
				②MCTD患者における肺動脈性肺高血圧症に対して、治療経験豊富な施設で免疫抑制療法を実施することを強く推奨する。	A	4.3
	CQ6	MCTDの無菌性髄膜炎において、どのように治療を行うか？	D	①MCTD患者における無菌性髄膜炎に対して、非ステロイド抗炎症薬の投与を行わないことを強く推奨する。	D	4.9
				②MCTD患者における無菌性髄膜炎に対して、グルココルチコイドを使用することを弱く推奨する。	B	4.8
				③MCTD患者において、神経精神ループス様のびまん性中枢神経症状の合併を認めた場合には免疫抑制薬の使用を弱く推奨する。	B	4.6
	CQ7	MCTDの三叉神経障害において、どのように治療を行うか？	D	①MCTD患者における三叉神経障害に対してグルココルチコイドの使用を行わないことを弱く推奨する。 ②MCTD患者における三叉神経障害に対して、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬を投与することを弱く推奨する。	C	4.2
	CQ8	MCTDにおけるSLE様所見の特徴、頻度、治療法は？	D	MCTD患者におけるSLE様所見に対して、SLEの各病態に準じた治療を行うことを強く推奨する。	A	4.7
	CQ9	MCTDにおける全身性強皮症様所見の特徴、頻度、治療法は？	D	MCTD患者における全身性強皮症様所見に対して、全身性強皮症の各病態に準じた治療を行うことを弱く推奨する。	B	4.4
	CQ10	MCTDにおける多発性筋炎/皮膚筋炎様所見の特徴、頻度、治療法は？	D	MCTD患者における多発性筋炎/皮膚筋炎様所見に対して、多発性筋炎/皮膚筋炎の各病態に準じた治療を行うことを弱く推奨する。	B	4.7
	CQ11	小児MCTDの特徴は何か？	D	小児MCTDは、初発時に混合所見は乏しい事が多く、病期によって症状が徐々に加わってくるため、診断においては成人と異なった判断をすることを強く推奨する。	A	4.2
	CQ12	高齢MCTDの特徴は何か？	D	高齢MCTDの頻度が少なく、高齢MCTDの特徴は明らかでないが、高齢者の特徴に留意した診断と治療を弱く推奨する。	B	4.6
	CQ13	MCTD患者における悪性腫瘍、心血管イベント、脳血管イベント、骨粗鬆症、代謝性疾患の併発率は？	D	MCTD患者は橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患の併発に注意して、甲状腺機能検査を行うことを弱く推奨する。	B	4.6
CQ14	MCTD患者のQOL、QOLに影響する因子、日常生活指導は？	D	MCTD患者では患者報告アウトカム(PRO)によるQOL評価を弱く推奨する。	B	4.8	

厚生労働科学研究費補助金 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

研究分担者	(分科会長) 住田 孝之	筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授
研究分担者	川上 純	長崎大学医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻 教授
	正木 康史	金沢医科大学血液・リウマチ膠原病科 教授
	中村 誠司	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
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科 教授
	高村 悦子	東京女子医科大学眼科 教授
	富板 美奈子	下志津病院小児科 医長
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部社会医学 准教授
研究協力者	中村 英樹	長崎大学医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻 講師
	森山 雅文	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 講師
	秋月 修治	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 講師
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 特命教授
	東 直人	兵庫医科大学リウマチ・膠原病科 准教授
	佐野 統	京都岡本記念病院 院長・理事
	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
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師
	坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師
	斎藤 一郎	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。

本年度および3年間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) 重症度分類を検証し、改訂案を提唱することとした、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:

厚労省基準(1999 年)(**図 1**)と ACR-EULAR 基準(2016 年)(**図 2**)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(**図 3**)。

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、角結膜の傷を数字化した 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、ESSDAI、ESSPRI のデータが揃っていた SS119 症例(一次性 SS87 例、二次性 SS32 例)を対象として、(1) ESSDAI が 5 点以上(現行の重症度分類)、(2) 現行の ESSDAI5 点以上に加えて、乾燥症状として ESSPRI5 点以上、客観的評価としてサクソテスト陽性、シルマー試験陽性、染色試験陽性を追加して重症度を検討した。

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 やメタアナリシスなど)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 4)。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 5)。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（現行の重症度分類）：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 6)。

(2) ESSDAI and/or ESSPRI が 5 点以上 and 客観的評価：ESSDAI 5 点以上、あるいは (and/or) ESSPRI 5 点以上かつ客観的評価 3 項目のいずれか 1 項目が陽

性の症例を重症と定義すると、SS 重症割合 54.6%、一次性 SS 重症割合 49.4%、二次性 SS 重症割合 68.8%となった(図 7)。

以上の結果から、ESSDAI に ESSPRI および客観的評価を加えた場合、重症者の頻度が上昇した。このことから、臓器病変の有無ばかりでなく、乾燥症状および客観的評価を加味することにより、更に実臨床に即した重症度分類を提唱することが可能となった。

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 8)³⁾。また、2019 年にヨーロッパで作成中の SS に関する recommendation が発表されたので、本診療ガイドラインとの比較検討を予定する。

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 2018 年度末時点で 14,6631 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 日に東京で開催した。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。

この3年間の検証では、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) 重症度分類の改訂案：

重症度分類に関して、ESSDAIのみでなく、主観的な乾燥症状（ESSPRI）を含め、かつ客観的評価を加えて「総合的な重症度分類」を作成し検討した。本案をより実臨床に即した改訂重症度分類として提案することとした。

3) 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（2018年）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 performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other 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

図 1

シェーグレン症候群の改訂診断基準

(厚生省1999)

- 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
 - 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
 - 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
 - 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - 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
 - 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のテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンテグラフィにて機能低下の所見
 - 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - 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
 - 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
 - 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - 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

(藤林孝司ほか: 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)

図 2

ACR/EULAR基準(2016) for primary SS

項目	Weight/Score
口唇唾液腺の巣状リンパ球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、結膜はリザミングリーン染色、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)

図 3

厚生省基準とACR/EULAR基準の方法的違い

- 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 リザミン 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 リザミン or 蛍光色素) (基準通り)
ACR基準	採用なし	vBS ≥ 3 (ローズ or リザミン 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 リザミン or 蛍光色素)

図 4

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

図 5

二次性SSにおける感度、特異度(合計223症例)

(主治医診断: 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

図 6

ESSDAIを重症度基準とした場合

厚生省基準を満たした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)

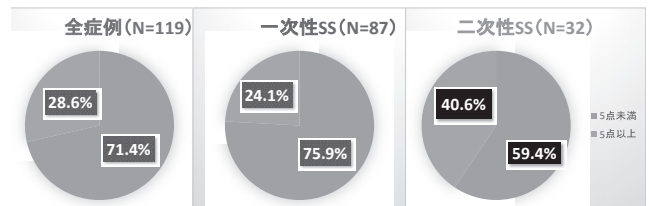
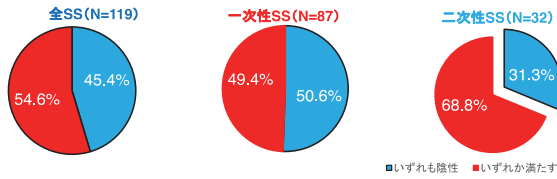


図 7

ESSDAI and/or [ESSPRI and 客観的評価]
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SS87例、二次SS32例）



ESSDAI 5点以上 and/or [ESSPRI 5点以上 and 客観的評価]
(シルマー5mm/5min以下 and/or vBSS3点以上* and/or サクソ2g/2min以下)

*1)Saxonテストで2g/2min以下、2)Schirmer試験で5mm/5min以下、3)ローズベンガル試験、蛍光色素試験、あるいはリザミグリーン試験でvan Bijsterveldスコア(vBS)が3点以上、の3項目のうちいずれか1項目が陽性

図 8

MODERN RHEUMATOLOGY, 2018
https://doi.org/10.1080/14497759.2018.1488093

MODERN RHEUMATOLOGY Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

REVIEW ARTICLE OPEN ACCESS Check for updates

Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017

Takayuki Sumida^{1,2}, Naoto Azuma^{3,4}, Masafumi Moriyama^{5,6}, Hiroyuki Takahashi^{7,8}, Hiromitsu Asashima^{9,10}, Fumika Honda¹¹, Satori Abe¹², Yuko Ono¹³, Tomoya Hirota¹⁴, Shintaro Hirata¹⁵, Yoshiya Tanaka¹⁶, Toshimasa Shimizu¹⁷, Hideo Nakamura¹⁸, Atsushi Kawakami¹⁹, Hajime Sano²⁰, Yoko Ogawa²¹, Kazuo Tsubota²², Koufuchi Ryo²³, Ichiro Saito²⁴, Akihiko Tanaka²⁵, Seiji Nakamura²⁶, Etsuko Takamura²⁷, Masao Tanaka²⁸, Katsuya Suzuki²⁹, Tsutomu Takeuchi³⁰, Noriyuki Yamakawa^{31,32}, Tsuneyo Mimori³³, Akiko Ohta³⁴, Satsumi Nishiyama³⁵, Toshio Yoshihara³⁶, Yasumori Suzuki³⁷, Mitsuhiko Kawano³⁸, Minako Tomita³⁹ and Hiroto Tsuboi⁴⁰

¹Department of Internal Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan; ²Clinical 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; ³Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; ⁴Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Kyoto University, Fushimi, Kyoto, Japan; ⁵The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka, Japan; ⁶The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka, Japan; ⁷The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka, Japan; ⁸Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; ⁹Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; ¹⁰Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; ¹¹Department of Pathology, Tsukuba University School of Dental Medicine, Kanagawa, Japan; ¹²Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ¹³Department of Advanced Medicine for Rheumatic Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ¹⁴Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; ¹⁵Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ¹⁶Department of Rheumatology, Kyoto-Sakura Hospital, Kyoto, Japan; ¹⁷Division of Public Health, Department of Social Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan; ¹⁸Kanshiki Medical Center, Okayama, Japan; ¹⁹Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ²⁰Division of Rheumatology, Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Echigo, Japan; ²¹Department 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 PICQ (P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes) format. A summary of evidence, development of recommendation, recommendation, and strength for these 38 clinical questions are presented in the CPG.
Conclusion: The CPG for SS 2017 should contribute to improvement and standardization of diagnosis and treatment of SS.

ARTICLE HISTORY
Received 31 January 2018
Accepted 28 February 2018

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

「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(分科会長) 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	三村 俊英	埼玉医科大学 リウマチ膠原病科 (教授)
	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)
	岡本 奈美	大阪医科大学 小児科 (助教)
	清水 正樹	金沢大学 小児科 (講師)
	杉原 毅彦	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)
	水田 麻雄	金沢大学 小児科 (大学院生)
	井上なつみ	金沢大学 小児科 (助教)
	杉田 侑子	大阪医科大学 小児科 (助教)
	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)
	梅林 宏明	宮城県立こども病院 総合診療科 (部長)
	松井 利浩	国立病院機構相模原病院 リウマチ科 (部長)

研究要旨

本年度、1) 成人スチル病に対するトシリズマブ適応取得による難病情報センターHP「病気の解説」更新、2) 「成人スチル病診療ガイドライン2017年度版」のMinds HPへの掲載とトシリズマブ承認による補遺版作成の検討、3) AOSD呼称変更の交渉、4) 新規に指定難病に登録された関節型若年性特発性関節炎における問題点への対応、5) 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、6) 研究分担者による2019年度患者向け公開講座の地域開催(大阪)の6項目について、研究を行った。

A. 研究目的

本研究では、本年度、1) 成人スチル病に対するトシリズマブ適応取得による難病情報センターHP「病気の解説」更新、2) 「成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版」の Minds HP への掲載とトシリズマブ承認による補遺版作成の検討、3) AOSD 呼称変更の交渉、4) 新規に指定難病に登録された関節型若年性特発性関節炎における問題点への対応、5) 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、6) 研究分担者による 2019 年度患者向け公開講座の地域開催 (大阪)、の 6 項目の実現を活動目的とした。

B. 研究方法

1) 成人スチル病に対するトシリズマブ適応取得による難病情報センターHP「病気の解説」更新

・トシリズマブ承認により難病情報センターHP の資料に変更の必要性が生じたため、難病対策課とその対応を検討した。

2) 「成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版」の Minds HP への掲載とトシリズマブ承認による補遺版作成の検討

・本ガイドラインは Minds に準拠した形式であったため、Minds の認めたガイドラインの一つとして検討を仰いだ。

・トシリズマブ承認によるガイドラインの改訂が必要だが、本ガイドラインは 2017 年に公表されてから時間が浅いため、トシリズマブ承認をどのように反映させるか検討を行った。

3) 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)

<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、難病対策課と検討を行うこととした。

4) 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。

・指定難病 107-2 「関節型若年性特発性関節炎」の診断基準について、検査項目の中に「HLA-B27 が陰性である」ことが必須項目として記載されているが、本検査は保険未収載であるため、現場の担当者が困惑しているとの連絡をいただき、本分科会で対応を検討した。

5) 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) の検討を行った。

6) 研究分担者による 2019 年度患者向け公開講座の地域開催 (大阪)

<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、毎年度の開催を心掛けた。

C. 研究結果

1) 成人スチル病に対するトシリズマブ適応取得による難病情報センターHP「病気の解説」更新

・難病対策課から、「一般利用者向け」に関しては難病情報センターにおいて修正が可能だが、「医療従事者向け」については局長通知の修正となるため、随時対応することができないため、今後指定難病班全体に修正要望を聴取する際に改めて要望して欲しいとの回答あり (反映は来年度以降になるが未定とのこと)。上記を踏まえ、分科会で検討し、今回は「一般利用者向け」のみ先に修正を行うこととし

た(資料1. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/132> 参照: マーカー部分が修正箇所)。

2) 「成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版」の Minds HP への掲載とトシリズマブ承認による補遺版作成の検討

・本ガイドラインは、高評価を戴き Minds HP へ掲載される運びとなった(資料2)。

https://minds.jcqh.or.jp/medical_guideline/guideline_list)。また、トシリズマブ承認による補遺版作成を出版社と交渉している。今後は、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していく。

3) 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と判断し、厚生労働省難病対策課と協議の上社会的事情も鑑みて、今後指定難病班全体に修正要望を聴取される時期に合わせて引き続き交渉を継続することとした。

4) 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とした。

・特に、HLA-B27 の解釈については、関連学会である日本小児リウマチ学会に要請し、対応窓口を設けていただき、随時対応方法を説明した。

5) 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:

・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。

・現在解析・検討を終え、論文が採択された(Pediatr Rheumatol 18:2-8, 2020)。

6) 研究分担者による 2019 年度患者向け公開講座の地域開催(大阪)

・研究分担者(岡本医師)の地域開催(大阪)にて、第3回 JIA/AOSD 医療講演会を実施した。

・2019年5月19日、大阪医科大学講堂にて開催した(資料3)。

D. 考察

本研究3年目となった令和元年度の本分科会の成果

として、当初から目的としていた6項目についてはほぼ予定通りの成果を得、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ができた。

E. 結論

令和元年度の本分科会の成果として、1) 成人スチル病に対するトシリズマブ適応取得による難病情報センターHP「病気の解説」更新、2) 「成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版」の Minds HP への掲載とトシリズマブ承認による補遺版作成の検討、3) AOSD 呼称変更の交渉、4) 新規に指定難病に登録された関節型若年性特発性関節炎における問題点への対応、5) 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、6) 研究分担者による 2019 年度患者向け公開講座の地域開催(大阪)の6項目について、研究を行った。当初の予定通りの進捗をみた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu M, Umebayashi H, Mori M. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol* 18:2-8, 2020.
- 2) Matsumoto T, Mori M. Disease activity, treatment and long-term prognosis of adult juvenile idiopathic arthritis patients compared with rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 30: 78-84, 2020.
- 3) Tanaka Y, Mori M. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol* 2020. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1709944>
- 4) Kobayashi I, Mori M. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. *Mod Rheumatol* 2020. ISSN: 1439-7595 (Print) 1439-7609 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/imor20>
- 5) Yamazaki S, Mori M. Importance of pediatric rheumatologists and transitional care for juvenile

idiopathic arthritis-associated uveitis: a retrospective series of 9 cases. *Pediatr Rheumatol*.18:26, 2000.

<https://doi.org/10.1186/s12969-020-0419-1>.

- 6) Kizawa T, Umebayashi H, Mori M. Clinical Guidance for Abatacept of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Mod Rheumatol* 2020.
- 7) Yamazaki K, Mori M. External validation of the EULAR/ACR idiopathic inflammatory myopathies classification criteria with Japanese paediatric cohort. *Rheumatology* 2020.
- 8) Okamoto N, Umebayashi H, Mori M. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol* 29: 41-59, 2019.
- 9) Yasumura J, Umebayashi H, Mori M. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol* 17: 15-24, 2019.
- 10) Hara R, Umebayashi H, Mori M. Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Apr 30;17(1):17

2. 学会発表

- 1) Mori M. Development of a novel diagnostic method for atypical and treatment-refractory Kawasaki disease using newly identified proteins as biomarkers related to Kawasaki disease. 2019 EULAR Meeting. Madrid, Spain. 2019.6.
- 2) Mori M. Plasma exchange therapy for cases refractory to IVIG treatment in Kawasaki disease in Japan. Applications and effectiveness of apheresis therapy for severe conditions in children (Symposium). 12th World Congress of International Society for Apheresis. Kyoto, Japan. 2019.10
- 3) Miyamae T, Umebayashi H, Mori M. Clinical practice guidance for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic disorders in

Japan. Annual European Congress of Rheumatology. Madrid, Spain. 2019.6.

- 4) 森 雅亮. 小児炎症性疾患の診かた・考え方～自己炎症性疾患と自己免疫性疾患のクロストーク～ (教育講演). 第 651 回日本小児科学会 東京都地方会講話会. 東京. 2019.1
- 5) 森 雅亮. 免疫学から切り込んだ感染症学. 生物学的製剤と感染症. 第 93 回 日本感染症学会 総会・学術集会. 名古屋. 2019.4
- 6) 森 雅亮. 学会賞講演. 小児リウマチにおけるエビデンスづくりと、移行期医療ネットワークの構築を目指して. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都. 2019.4.
- 7) 森 雅亮. リウマチ学領域の難病研究の最新情報. 自己免疫疾患に関する調査研究班の取り組み(シンポジウム). 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都. 2019.4.
- 8) 森 雅亮. 小児リウマチ性疾患における生物学的製剤使用の実際 (教育講演). 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都. 2019.4.
- 9) 梅林宏明, 森 雅亮. 小児期発症リウマチ性疾患の実践的移行期診療に向けて. 若年性特発性関節炎における移行期の病態と診療の指針 (シンポジウム). 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都. 2019.4.

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

お知らせ 国の難病対策 指定難病一覧 患者会情報 医療費助成制度

[HOME](#) >> 病気の解説（一般利用者向け） >> **成人スチル病（指定難病54）**

成人スチル病（指定難病54）

せいじんすちるびょう

[病気の解説](#)
(一般利用者向け)

[診断・治療指針](#)
(医療従事者向け)

[FAQ](#)
(よくある質問と回答)

[告示病名以外の指定難病対象疾病名はこちらにあります。](#)

[\(概要、臨床調査個人票の一覧は、こちらにあります。\)](#)

1.成人スチル病（成人スティル病）とは

子供に発症する「スチル病」に良く似た症状を示し、大人（通常16歳以上）に発症する疾患を「成人発症スチル病（成人発症スティル病）」と呼びます。1971年に初めてその存在が報告された比較的新しい疾患です。膠原病の中に含まれますが、リウマチ因子や抗核抗体など自己抗体は陰性で、自己炎症性疾患と呼ばれる病気の範疇に入る可能性もあります。特徴的な症状は、リウマチ因子陰性（血清反応陰性）の慢性関節炎（いくつもの関節が痛み、腫れて熱感を持ちます）、かゆみを伴わない移動性の淡いピンク色の皮疹（発熱とともに出現し解熱すると消失）と午前中は平熱で夕方から夜にかけて40℃に達する高熱（このような熱型を弛張熱（しちょうねつ）と言います）です。成人発症スチル病は表1の分類基準を基に診断します。大項目の2つ以上を含み合計5つ以上の項目が該当する場合に「成人発症スチル病」と診断します。小児期発症のスチル病で病気が治らずに16歳以上になった人も含めて、「成人スチル病」と呼んでいます。

表1：

成人発症スチル病分類基準

大項目

1. 39℃以上の発熱が1週間以上持続
2. 関節痛が2週間以上持続
3. 定型的皮疹
4. 80%以上の好中球増加を伴う白血球増加（10000/ml以上）

小項目

1. 咽頭痛
2. リンパ節腫脹または脾腫
3. 肝機能異常
4. リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性

除外項目

- I. 感染（特に敗血症、伝染性単核球症）
- II. 悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫）
- III. 膠原病（特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ）

2.この病気の患者さんはどのくらいいるのですか？

2011年に厚生労働省の自己免疫疾患に関する調査研究班が日本全国で調査した最新の報告では、日本には4760名の成人スチル病の患者さんがいると推定しています。人口10万人当たり3.7人となります。

3. この病気はどのような人に多いのですか？

上で述べた調査研究班の報告では、男女比は1：1.3で女性に多く、平均発症年齢は46.5歳でした。若い人が多いと言われていますが、70歳以上の高齢の方にも発症が見られます。また、16歳未満で発症したスチル病の患者さんは5%程度で、多くは成人発症スチル病の患者さんでした。家族歴のある方は殆どいませんでした。

4. この病気の原因はわかっているのですか？

成人スチル病の原因は不明です。ただ、白血球の一部の単球やマクロファージと呼ばれる細胞が、勝手に活動して炎症性サイトカインという炎症を起こす物質を大量に産生することで体の中に強い炎症（高熱、関節炎など）が起きていると推定されています。

5. この病気は遺伝するのですか？

家族歴はほとんどありませんので、親が病気の場合に子供に病気が発症するというような強い遺伝形式は無いと考えられます。

6. この病気ではどのような症状がおきますか？

上で述べた通りに、代表的な症状は、関節炎、皮疹、高熱（弛張熱）ですが、他にのどの痛み、リンパ節の腫れ、肝臓や脾臓が大きくなったりします。薬にアレルギーが起きやすくなることもあります。血液検査所見では、炎症反応（CRP）高値、白血球増多、肝臓機能障害などが見られます。この病気に特徴的な検査所見として、血清フェリチン著明増加があります。フェリチンは、体の中の鉄の貯蔵状態を反映する値ですが、白血球の一部のマクロファージが暴れて炎症を起こしている時に数字が著しく高くなることがわかっています（合併症の記載参照）。成人スチル病でも同様のことが起きていると考えられています。合併症としては、胸膜炎（肺の周囲に水が溜まります）や心膜炎（心臓の周囲に水が溜まります）、間質性肺炎（肺が固くなって呼吸が苦しくなります）などを起すことがあります。他に、頻度は高くは無いものの命にかかわるような重篤な合併症が起きる場合があり、播種性血管内凝固（DIC）、マクロファージ活性化症候群（MAS）／血球貪食症候群（HPS）が知られています。MAS／HPSでは、マクロファージや単球が制御の効かない活性化状態に陥り、自分の血液細胞を食べて（貪食）しまったり、炎症性サイトカインを大量に産生したりすることで強い炎症が起こります。上で述べたフェリチンが極めて高い値を示します。成人スチル病では10～15%程度で合併することがあり、他の病気に合併する頻度より高いです。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

炎症を抑えるための治療が基本です。通常は副腎皮質ステロイドを用いて寛解するように治療します。初期内服量としては、プレドニンで30mgから60mgの間で炎症の程度や体重などによって調整します。炎症が十分に治まらない場合には、副腎皮質ステロイドの大量点滴療法（ステロイドパルス療法）や免疫抑制薬の併用療法が用いられます。副腎皮質ステロイドは効果が十分であれば初期量から減量していきませんが、早く減量し過ぎると再燃（再び病気が活動すること）する場合がありますので、慎重に減量します。副腎皮質ステロイドで効果が不十分であったり、再燃する場合や副腎皮質ステロイドの減量が困難な場合には、保険適応外ですが免疫抑制薬や抗リウマチ生物学的製剤を併用することがあります。抗リウマチ生物学的製剤の中では、アクテムラのみ「既存治療で効果不十分な成人スチル病」に対して用いる事が2019年5月に承認されています。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

成人スチル病の経過は、以下の3つの病型のどれかに相当しますが、経過を見ていかないとどれに相当するかわかりません。1）単周期性全身型または自然寛解を示すもの；一過性に病気が現れますが、自然にまたは治療に良く反応して病気がおさまるタイプ（30～40%）、2）多周期性全身型；高熱で発症して一時軽快してもまた同様の症状がぶり返すタイプ（30～40%）、慢性関節型；初発時の高熱や強い炎症は抑えられても関節炎が持続するタイプ（20～30%）。単周期性全身型は、治療反応性も良く治療を中止することも可能な可能性があります。一方、多周期性全身型は、治療薬の減量によって再発する可能性が高いです。慢性関節型では、関節リウマチのように関節の炎症が続きます。関節リウマチの治療が奏功する場合があります。長い間炎症が持続すると、炎症蛋白（血清アミロイドA）が様々な臓器に沈着して臓器障害を起こすアミロイドーシスという病気を合併することがあります。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

細菌やウイルスの感染症によって発症したり増悪したりする可能性がありますので、日常生活では出来るだけ感染症に罹患しないように注意が必要です。外出後の手洗いやうがいの励行、体調の維持、バランスの良い食生活などを心がけて下さ

い。アレルギーなどが無い限りは、インフルエンザワクチン接種は受けてください。ただし、高用量の副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬、生物学的製剤を使用されている場合はワクチン接種に関しては主治医に確認する必要があります。

10. この病気に関する資料・リンク（注1）

成人スチル病は内科系のリウマチ専門医が診療します。成人スチル病の診断基準（正式には分類基準と呼ばれています）は、表1の通り2017年に「成人スチル病診療ガイドライン2017」が「自己免疫疾患に関する調査研究班」によって作成されました。

治験情報の検索

情報提供者

研究班名	自己免疫疾患に関する調査研究班 研究班名簿
情報更新日	令和元年8月

トップ > 疾患・テーマの選択 > 診療ガイドライン一覧

検索結果

1件中の 20 件 (1~1) 件 を表示

タイトル				
新旧	疾患・テーマ▲	監修・著编者▲	発行年月日▲	掲載状況▲
最新版	成人ステル病診療ガイドライン2017年版			書誌情報
	成人ステル病	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査 研究班	2017/11/30	本文なし

1件中の 20 件 (1~1) 件 を表示

1

ガイドラインの条件を変更する

選択中のカテゴリと疾患・
テーマ ×

選択していません

キーワード

成人ステル病

発行年月日

指定なし 1年以内
 3年以内 5年以内

期間指定

年 ~ 年

監修・著编者 ガイドライン
作成委員会

絞り込み

サイトへの掲載形態

HTML形式 PDF形式
 外部サイト
へのリンク 本文なし

サイト掲載日

年 ~ 年

版の指定

最新版 旧版

検索結果を見る >

プライバシーポリシー



サイトマップ



サイトのご利用にあたって



リンク集



使い方



イベントスケジュール



よくあるご質問



公益財団法人 日本医療機能評価機構
Japan Council for Quality Health Care

当サイトは、厚生労働省委託事業:EBM(根拠に基づく医療)普及推進事業により公開したサイトで、公益財団法人 日本医療機能評価機構が運営しています。



© Japan Council for Quality Health Care.

2019年度患者向け医療講演会報告書

患者さま、ご家族の方への
若年性特発性関節炎 成人発症スチル病 **医療講演会 in 大阪**
2019年5月19日(日) 9:30~12:00
場所：大阪医科大学医学部キャンパス、参加費：無料
申し込み不要です、直接お越しください(住所 高槻市大学町2-7)

司会進行：岡本奈美(大阪医科大学小児科)
【開会の言葉】芦田 明先生(大阪医科大学小児科学講座)
【研究班長挨拶】森 雅亮先生(東京医科歯科大学生涯免疫難病学講座)
【医療講演会】質疑応答こみ各30分

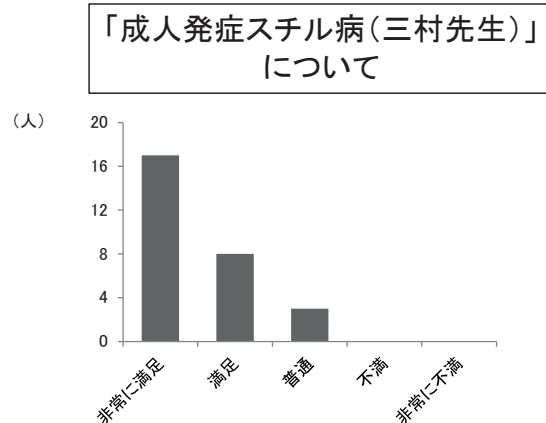
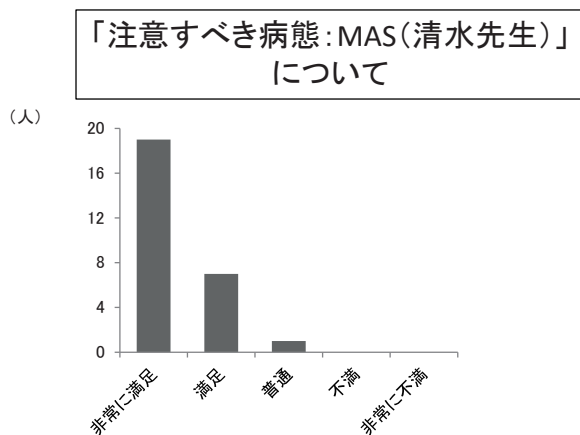
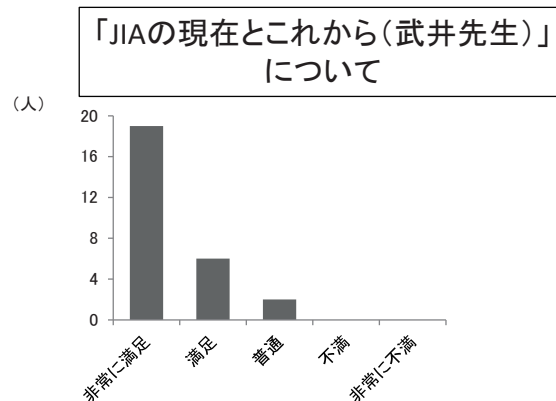
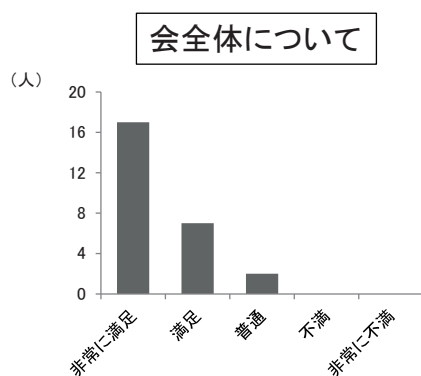
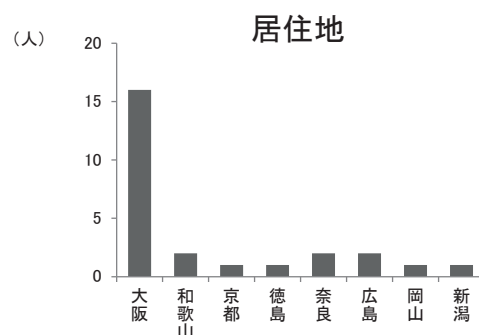
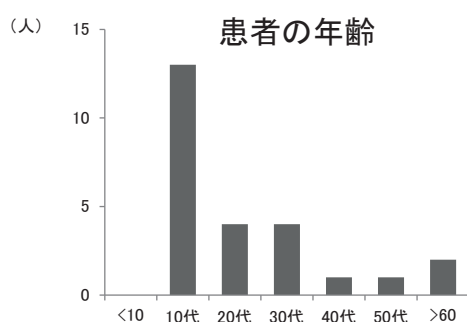
講演1 若年性特発性関節炎(JIA)の現在とこれから～成人後も含めて
武井修治先生(鹿児島大学)
講演2 注意すべき病態：マクロファージ活性化症候群
清水正樹先生(金沢大学医薬保健研究域医薬系小児科)
(休憩 10分)
講演3 成人発症スチル病の理解と診療ガイドライン
三村俊英先生(埼玉医科大学リウマチ膠原病科)
講演4 自己免疫疾患(小児期発症を含む)を持ちながら、
安全に妊娠・出産・育児を実現するために
平松ゆり先生(大阪医科大学リウマチ膠原病内科)

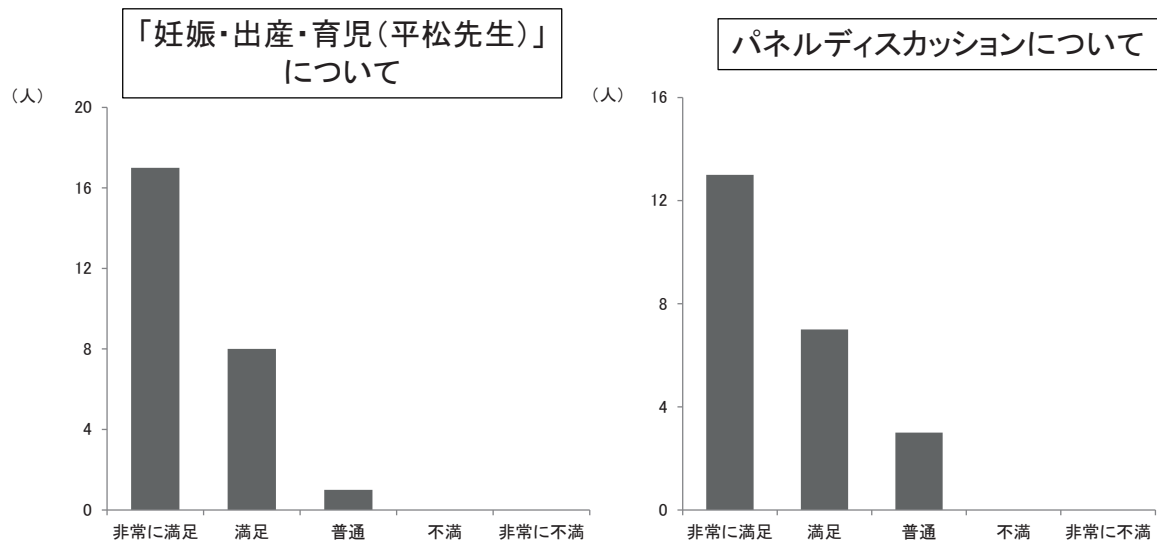
【パネルディスカッション】15分 座長：森 雅亮先生
【閉会の言葉】森 雅亮先生

お問い合わせ：大阪医科大学小児科医局
tel：072-683-1221 (代)
注：講演会の内容については現時点では未定です。決定次第、小児科のホームページ(<https://www.osaka-med.ac.jp/dens/med/index.html>)に掲載いたします。
厚生労働科学研究費補助金事業 難治性疾患政策研究事業
自己免疫疾患に関する調査研究班 主催

参加者からのアンケート調査結果

- ・参加人数: 41人
- ・参加者の内訳: 患者本人10名、患者家族31名
- ・参加者と関わる疾患名:
 - 若年性特発性関節炎 23名
 - 成人発症スチル病 2名
 - 全身性エリテマトーデス 2名
 - 強皮症 1名
- ・アンケート回収数: 28件(家族単位で配布)





自由記載

- 勉強になった・わかりやすかった・質問しやすかった 4名
- (内科に転科してからの)移行期の事が知れてよかった 1名
- またあれば参加したい・定期開催してほしい 3名
- もっと時間を長くしてほしい 1名
- 時代の変化・医療の進歩を感じた 1名
- スライドの資料がほしい 3名
- 広報を広げてもっとたくさんの方に聞いて戴きたい(こんな機会をもったいいいです) 2名
- 全身型にかたよった講演に感じたので、多関節型等の説明ももっと多く取り入れて欲しかった 1名
- ①厳しい病気、希少疾患であることを再認識した。②更なる医学の改善に期待している③再燃の早期発見、早期治療に心懸けるようにしたい④(家族内の)患者としっかりと向き合い出来る限りしっかりサポートしたい(希望が持てる毎日の生活) 1名

