

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

自己免疫疾患に関する調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

| | | |
|-----|---|----|
| I | 構成員名簿 | 1 |
| II | 平成 27 年度総括研究報告 | 3 |
| | 自己免疫疾患に関する調査研究 | |
| | 研究代表者 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 住田 孝之 | |
| III | 分担研究報告 | 7 |
| | 1. 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..... | 7 |
| | 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギー・リウマチ学 山本 一彦 | |
| | 2. 多発性筋炎/皮膚筋炎の国際分類基準の妥当性に関する疫学調査..... | 18 |
| | 東京医科歯科大学大学院 膠原病・リウマチ内科 上阪 等 | |
| | 3. シェーグレン症候群に関する調査研究 | 40 |
| | 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 住田 孝之 | |
| | 4. 成人スチル病ガイドライン作成に関する研究 | 72 |
| | 埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 三村 俊英 | |
| IV | 研究成果の刊行に関する一覧表..... | 87 |
| V | 研究成果刊行物・別刷..... | 91 |

平成27年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

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

研究要旨

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

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

具体的には、疾患ごとに四つ分科会にわけて研究を進め、以下の研究成果を得た。(1)SLE分科会(山本リーダー):1)アメリカリウマチ学会基準とNIH基準を検定した、2)重症度分類としてSLEDAIを作成した、3)改訂臨床調査個人票案(新規)(更新)を作成した、4)診療ガイドライン作成に向けてCQを抽出してSRを進めている。(2)PM/DM分科会(上阪リーダー):1)国際分類基準の妥当性を検定した、2)重症度分類を新しく作成した、3)改訂臨床調査個人票案(新規)(更新)を作成した、4)治療ガイドラインを作成し、出版した。(3)SS分科会(住田リーダー):1)旧厚生省改訂基準が最も優れていることを検証した、2)重症度分類としてESSDAIを基に作成した、3)新たに臨床調査個人票案(新規)(更新)を作成した、4)32個のCQを抽出しSRを進め診療ガイドラインを作成中。(4)AOSD分科会(三村リーダー):1)診断基準の検証を進めた、2)新たに重症度分類を作成した、3)臨床調査個人票案(新規)(更新)を新たに作成した、4)25個のCQを抽出しSRを進め診療ガイドラインを作成中である。

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

研究分担者

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

| | | | |
|-------|-----------------------------------|----------|---|
| 神人正寿 | 熊本大学大学院生命科学研究部 講師 | 佐藤伸一 | 東京大学医学部皮膚科学教室 教授 |
| 川上 純 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 | 長谷川稔 | 福井大学医学部皮膚科学 教授 |
| 佐野 統 | 兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科 主任教授 | 杉浦真弓 | 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授 |
| 坪田一男 | 慶應義塾大学医学部眼科学教室 教授 | 森臨太郎 | 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 部長 |
| 斎藤一郎 | 鶴見大学歯学部口腔病理学講座 教授 | 西山 進 | 倉敷成人病センターリウマチ科 部長 |
| 中村誠司 | 九州大学大学院歯学研究院 教授 | 吉原俊雄 | 東京女子医科大学耳鼻咽喉科 教授 |
| 高村悦子 | 東京女子医科大学 眼科 臨床教授 | 川野充弘 | 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師 |
| 田中真生 | 京都大学医学部附属病院リウマチセンター 特定准教授 | 富板美奈子 | 千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科 部長 |
| 坪井洋人 | 筑波大学医学医療系 講師 | 岩本雅弘 | 自治医科大学内科学講座 アレルギー膠原病学部門学 教授 |
| 三村俊英 | 埼玉医科大学リウマチ膠原病科 教授 | 大田明英 | 佐賀大学医学部成人・老年看護学講座 教授 |
| 研究協力者 | | 河野 肇 | 帝京大学医学部内科学講座 准教授 |
| 高崎芳成 | 順天堂大学膠原病内科 教授 | 西本憲弘 | 東京医科大学医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授 |
| 奥 健志 | 北海道大学大学院医学研究科 助教 | 舟久保ゆう | 埼玉医科大学リウマチ膠原病科 准教授 |
| 近藤裕也 | 筑波大学医学医療系内科 講師 | 岡本奈美 | 大阪医科大学小児科 助教 |
| 湯澤由紀夫 | 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授 | A . 研究目的 | |
| 武井修治 | 鹿児島大学医学部保健学科 教授 | | 自己免疫疾患診療の標準化、医療の質の向上・患者のQOLの改善を目指すために、1)実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、2)重症度分類の確立、3)臨床調査個人票案の提唱、4)臨床現場で活用できる診療ガイドラインの作成を目的とする。自己免疫疾患の医療の向上、患者のQOLの改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。 |
| 川人 豊 | 京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学 病院教授 | | 本研究の特色は、発症機序、臨床病態の異なる4つの自己免疫疾患を対象としているため、それぞれの分科会から構成されている点である。1)SLE、2)PM/DM、3)SS、4)AOSD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。 |
| 桑名正隆 | 日本医科大学アレルギー膠原病内科 教授 | | 具体的には、(1)SLE分科会は山本研究分担者をリーダーとして日本リウマチ学会専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)~4)などを施行する。(2)PM/DM分科会では上阪研究分担者を軸に日本リウマチ学会専門医、神経内科や皮膚科の専 |
| 田村直人 | 順天堂大学膠原病・リウマチ内科 先任准教授 | | |
| 新納宏昭 | 九州大学病院臨床教育研修センター 准教授 | | |
| 村島温子 | 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 主任副センター長 | | |
| 森 雅亮 | 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 寄附講座教授 | | |
| 保田晋助 | 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 講師 | | |
| 横川直人 | 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長 | | |
| 和田隆志 | 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 血液情報統御学 教授 | | |

門医から構成され、上記研究プロジェクト1)~4)などを旨とする。(3)SS分科会では住田が中心に日本リウマチ学会専門医、眼科医や歯科口腔外科専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)~4)などを推進する。(4)AOSD分科会においては、住田、三村研究分担者が中心となり本班の日本リウマチ学会専門医が参加した。

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

B. 研究方法

1)SLE分科会：山本チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

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

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

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

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

2)PM/DM分科会：上阪チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

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

(2)重症度分類の提唱：H27年度に作成した新規に重症度分類を検証した。

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

(4)診療ガイドラインの作成：専門家からなる組織を構成し、Mindsに基づきCQを抽出し、SRによるエビデンスを検証することにより、診療ガイドラインを作成した。(全員)

3)SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

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

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

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

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

4)AOSD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

(1)診断基準の検定：国際診断基準と日本の基準を検定した。(三村、全員)

(2)重症度分類の提唱：H27年度に作成した重症度分類を検証した。

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

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

C. 研究結果

1)SLE分科会：山本チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1)国際診断基準の検定：結果の統計解析では、S LICC分類基準はACR分類基準に比べて、特異度は同等であったが、感度が有意に高かった。症例シ

ナリオを用い専門医が診断した検討結果でも、SLICC分類基準がACR分類基準よりわずかに感度が高いという結果となった。現在、論文作成中である。(渥美、全員)

(2)重症度分類の作成：日本における重症度分類を作成し、検証中。

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

(4)診療ガイドライン作成：5個のCQを抽出し、SRを進めている。

2)PM/DM分科会：上阪チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

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

(2)重症度分類の作成：新規に作成した重症度分類を検証中。

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

(4)診療ガイドラインの作成：治療ガイドラインを作成し、公表、出版した。(全員)

3)SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

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

(2)重症度分類の作成：ESSDAIを重症度分類として作成し、検証中。

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

(4)診療ガイドラインの作成：38個のCQを抽出し、SRを進めている。(住田、坪井、全員)

4)AOSD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

(1)診断基準の検定：国際診断基準と日本の基準

を検定し、改訂の必要性を議論した。(三村、全員)

(2)重症度分類の作成：新しく作成した重症度分類を検証中。

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

(4)診療ガイドラインの作成：25個のCQを抽出し、SRを進めている。(全員)

D. 考察 E. 結論

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

2)PM/DM分科会：IMCCPの国際分類基準の検定結果に基づき、日本での採用に関してさらに検討する。ADMの診断が可能な診断基準に改訂した。重症度分類、臨床調査個人票に関しては検証中。Mindsに沿った治療ガイドラインを作成し公表、出版した。

3)SS分科会：旧厚労省改訂基準を日本の診断基準とした。重症度分類および臨床調査個人票に関して検証中。H28年度をゴールとして診療ガイドラインを作成中。

4)AOSD分科会：診断基準の改訂に関する議論を進めた。作成した重症度分類および臨床調査個人票を検証中。H28年度をゴールとして診療ガイドラインを作成中。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

分担研究報告書参照

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

全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 山本 一彦 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギー・リウマチ学 教授
渥美 達也 北海道大学大学院医学研究科内科学講座 免疫・代謝内科学分野 教授
竹内 勤 慶應義塾大学・医学部 リウマチ内科学 教授
田中 良哉 産業医科大学第1内科学講座 内科学・膠原病学・臨床免疫学 教授
三森 明夫 国立国際医療研究センター膠原病科 科長
山田 亮 京都大学大学院医学研究科統計遺伝学 教授
天野 浩文 順天堂大学医学部・膠原病リウマチ内科 准教授
石井 智徳 東北大学大学院医学系研究科血液免疫学分野 准教授

研究協力者 高崎 芳成 順天堂大学膠原病内科 教授
奥 健志 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 助教
近藤 裕也 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授
武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授
川人 豊 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 病院教授
桑名 正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科 教授
田村 直人 順天堂大学膠原病・リウマチ内科 前任准教授
新納 宏昭 九州大学病院臨床教育研修センター 准教授
村島 温子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 主任副センター長
森 雅亮 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 寄付講座 教授
保田 晋助 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 講師
横川 直人 東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科 医長
和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 教授
佐藤 伸一 東京大学医学部皮膚科学教室 教授
長谷川 稔 福井大学医学部皮膚科学 教授
杉浦 真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
森 臨太郎 国立成育医療研究センター政策科学研究部 部長

研究要旨

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の総合的な診療ガイドラインを作成することを目的とする。本年度は、我が国の適切なSLEの診断基準(認定基準)を確立するため、症例シナリオを用いてふたつの国際的なSLE分類基準を比較した。その結果、現在用いているSLEの診断基準(ACR分類基準)に比べて、SLICC分類基準を本邦診断基準として導入した場合、特異度は同等(SLICC分類基準 vs ACR分類基準 0.80 vs 0.85)なのに対して、感度は優れていた(同 0.99 vs 0.88, $p < 0.01$)。正分類率は同等だった(0.89 vs 0.86)。したがって、現在用いているACR分類基準でなく、SLICC分類基準を本邦診断基準として導入した場合、より偽陰性が少なくなり、スクリーニングに適する可能性がある。

また、診療ガイドライン作成の手順として、ガイドライン骨子に関して、日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会、日本腎臓学会と共同で作業チームを構成して十分な議論をおこなった。ガイドライン各チャプターの作成グループの編成、Clinical Questionの作成、システマティックレビューの準備を行った。

A. 研究目的

本研究は全身性エリテマトーデ.(SLE)の本邦における初めての診療ガイドラインを作成することを目的とする。SLEは代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様性に富む。その為、専門家の間でも治療方針の決定に難渋することが多い。更に近年、新たな治療薬が開発されたり、本邦における健康保健下での使用が可能になった。これらが為に希少性疾患であるが、本疾患の診療を整理し、専門医を対象とした指針を出す事は非常に重要である。また、最近10年近くは、欧米他諸外国からも包括的診療ガイドライン作成されておらず、現時点で本邦より作成、発表することはインパクトが高いと考えられる。

B. 研究方法

本事業班参加各施設を中心に、診療ガイドライン作成グループを作成し、診療ガイドライン作成の標準的手法となっている Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE)システムを用いてシステマティックレビュー(SR)に基づいたガイドラインを作成する。平成27年度はガイドライン作成の前提として、SLEの診断基準の検証を行った。現在診断に流用されているアメリカリウマチ学会(ACR)分類基準(表1)と2012年にSLE臨床研究専門家集団(SLICC)が提出した新分類基準(表2)を本邦の症例シナリオ495例を用いて27名のエキスパートの診断を基準に感度、特異度を検討した。即ち、それぞれの施設を実際に受診した患者(SLE及び非SLE膠原病患者)の病歴、検査結果、身体所見を同一のフォーマットにまとめ、それらを事務局に集積して、全495例のシナリオ集を各施設に分配した。シナリオの例を図1に示す。ガイドライン作成の具体的方法としては、作成グループの編成とClinical Questions(CQ)の設定を行う。ガイドライン作成グループでは膠原病専門医及び一般内科を含む他科医師、患者、看護師などの医師以外の医療関係者、医療統計学専門家、医療経済学専門家の参加を予定している。平成28年度には、CQ作成班と別に設定された実行班によってSRを行い、デルファイ法などのグループプロセスを経てレビューを作成する。

C. 研究結果

SLICC分類基準はACR分類基準に比べて特異度は同等(SLICC基準 vs ACR基準 0.80[95%信頼区間0.75-0.85] vs 0.85[0.80-0.89])だったが、感度が有意に高かった(0.99[0.96-1.00] vs 0.88[0.83-0.92], $p<0.001$)。

症例シナリオを用い、専門医診断とACR/SLICC各基準の分類能を検討した結果、SLICC分類基準はわずかにACR分類基準より分類能は同等で、感度は高かった。この結果については他国・地域における検証結果をまとめて論文報告する。現在論文作成中である。

ガイドライン作成委員会は既に、各科専門医及び医療統計専門家を加えて編成しており、更に患者、医師以外の医療関係者などを加えてガイドライン作成グループを編成する。また、CQについては既に各CQ作成グループから提出いただき、現在修正中である。

D. 考察

SLICC基準の検証については報告によってその評価が異なり、それらを解析する。また、症例シナリオの専門医の診断において診断が分かれる病態像がいくつかあることが判明しそれらを解析し、今後のSLE分類・診断基準の改訂・作成に提言する形で論文報告する。

ガイドラインは、国際的にも発表することを目的とし、広報の方法(例えばCochrane Reviewの改訂を請け負うなど)についても検討していく。

E. 結論

本邦での検証ではSLEの診断(分類)においてSLICC新分類基準は旧来のACR分類基準に並ぶ診断(分類)能を認めた。本邦ではじめて作成する包括的なSLE診療ガイドラインは、今後CQを決定しSRを進めていく。

F. 健康危険情報 特記事項なし

表1 ACR 分類基準(1997年改訂)

| 臨床項目 | 免疫異常 |
|--------------|---------------------------------|
| 1 頬部紅斑 | a) 抗DNA抗体 or |
| 2 円板状皮疹 | b) 抗Sm抗体 or |
| 3 光線過敏症 | c) 抗リン脂質抗体陽性 |
| 4 口腔内潰瘍 | 1. IgG/ IgM 抗カルジオリピン抗体 |
| 5 関節炎 | 2. ループスアンチコアグラント陽性 |
| 6 漿膜炎 | 3. 生物学的偽陽性が6ヶ月以上持続 |
| 7 腎障害 | |
| 8 神経障害 | |
| 9 血算異常 | |
| 10 免疫異常(右参照) | |
| 11 抗核抗体 | 4項目以上陽性でSLEと分類する(出現時期は一致しなくてよい) |

表2 SLICC 分類基準(2012)

| 臨床項目 | 免疫項目 |
|-------------------|---|
| 1 急性皮膚ループス | 1 抗核抗体陽性 |
| 2 慢性皮膚ループス | 2 抗ds-DNA抗体 |
| 3 口腔もしくは鼻腔内潰瘍 | 3 抗Sm抗体 |
| 4 脱毛 | 4 抗リン脂質抗体 |
| 5 関節炎 | ループスアンチコアグラント、血漿リアギン迅速テスト偽陽性、抗カルジオリピン抗体(IgA, IgG or IgM)、抗b ₂ GPI抗体(IgA, IgG or IgM) |
| 6 漿膜炎 | |
| 7 腎障害 | 5 低補体血症(C3, C4 or CH 50) |
| 8 神経障害 | 6 直接クームテスト陽性(溶血性貧血なし) |
| 9 溶血性貧血 | |
| 10 白血球減少症/リンパ球減少症 | |
| 11 血小板減少症 | |

臨床・免疫項目それぞれから1項目以上、合計4項目陽性でSLEと分類する(出現時期は一致しなくてよい) 腎生検でSLEに合致した腎症があり、抗核抗体か抗ds-DNA抗体陽性の場合はSLEと分類する

図1 SLE 分類基準検証試験で用いた患者票

| | |
|------|---|
| 患者 | 歳 女性 |
| 病歴 | 発熱、顔面腫脹紅斑、発熱、口腔潰瘍、関節痛、リンパ節腫大、レイノーあり、精査目的に紹介受診。 |
| 身体所見 | 38 。頸部リンパ節腫大、口腔潰瘍、左膝関節炎、レイノーあり。胸部聴診異常なし、筋痛・筋力低下なし、皮膚硬化なし、皮疹なし。 |
| 検査所見 | 白血球数 3200(リンパ球 1100)、Hb 8.5、Plt 39.1、CRP 0.0、TP 8.9、Alb 4.3、TB 0.37、AST 23、ALT12、LDH 205、BUN 7、Cr 0.52、ANA 320X(S)、DNA(RIA) 1.8、aSm -, aRNP 32、aSSA -, aSSB -, CL 2GP1 1.3、C3 89、C4 28、CH50 53.3、尿所見異常なし、胸部 CT/Spiro で異常なし、MDL で食道蠕動低下・拡張なし |

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A and Kochi Y. Genetics of rheumatoid arthritis in Asia—present and future. Nat. Rev. Rheumatol. 2015 Jun. Rheumatol. 2015;11:375-379

Okamura T, Sumitomo S, Morita K, Iwasaki Y, Inoue M, Nakachi S, Komai T, Shoda H, Miyazaki J, Fujio K, Yamamoto K. TGF-β3-expressing D4+CD25-LAG3+ regulatory T cells control humoral immune responses. Nat Commun. 2015;6:6329.

Okada Y, Towfique Raj, and Yamamoto K. Ethnically shared and heterogeneous impacts of molecular pathways suggested by the genome-wide meta-analysis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2015 Aug 28. pii: kev314. [Epub ahead of print]

Sun C, Molineros JE, Looger LL, Zhou XJ, Kim K, Okada Y, Ma J, Qi YY, Kim-Howard X, Motghare P, Bhattarai K, Adler A, Bang SY, Lee HS, Kim TH, Kang YM, Suh CH, Chung WT, Park YB, Choe JY, Shim SC, Kochi Y, Suzuki A, Kubo M, Sumida T, Yamamoto K, Lee SS, Kim YJ, Han BG, Dozmorov M, Kaufman KM, Wren JD, Harley JB, Shen N, Chua KH, Zhang H, Bae SC, Nath SK. High-density genotyping of immune-related loci and follow-up genetic association identify ten novel SLE susceptibility genes in individuals with Asian ancestry. Nat Genet. 2016 Jan 25. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他

SLEガイドライン主要clinical question(CQ)

| CQ | ※Population | Intervention | Comparator | Outcome |
|----|-----------------------------|--|----------------------------|---|
| 1 | P1 LN III or/and IVと診断された患者 | 各種治療(MMF, rituximab, combination, calcineurin i他)を用いると | 従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か | 1次アウトカム 腎不全進展率(①'透析導入率) 2次アウトカム ①効果(完全寛解、部分寛解)②感染症合併率④不妊症合併率 |
| | P2 LN Vと診断された患者 | | | |
| 2 | P1 LN III or/and IVと診断された患者 | 各種治療(MMF, rituximab, combination, calcineurin i)を用いると | 従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か | 1次アウトカム 全死亡率 2次アウトカム ①年再燃率②腎不全進展率③感染症合併率④不妊症合併率 |
| | P2 LN Vと診断された患者 | | | |
| 3 | NPSLE患者と診断された患者 | 各種治療(rituximab, IVCY, HCQ(併用療法として))を用いると | 従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か | 1次アウトカム 全死亡率 2次アウトカム ①高次脳機能の改善(回復)②効果(完全寛解、部分寛解)③感染症合併率④不妊症合併率 ⑤寛解維持率 |
| 4 | ループス皮疹と診断された患者 | 各種治療を用いると(HCQ内服、FK506外用ステロイド内服、ステロイド外用) | 従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か | 1次アウトカム 効果(完全寛解、部分寛解) 2次アウトカム ①感染症合併率 ②不妊症合併率 |
| 5 | SLEの血液・血管病変を診断された患者 | 各種治療(ステロイド高量, IVCY, MMF, rituximab)を用いると | 従来治療に比べ Outcomeの各項目において有益か | 1次アウトカム 全死亡率 2次アウトカム ①効果(完全寛解、部分寛解) ②感染症合併率 ③不妊症合併率 |

※ subpopulationとして全てのCQに小児・妊産婦例を設定する

CQ1-1

| スコープでとりあげた重要臨床課題 | | | | |
|---|-------------------------|------|-----|------|
| ループス腎炎III or/and IVと診断された患者への適切な寛解導入療法は何か | | | | |
| CQの構成要素 | | | | |
| P(patients, problem, population) | | | | |
| 性別 | 指定なし | | | |
| 年齢 | 指定なし | | | |
| 疾患・病態 | ループス腎炎III, IVと診断された患者 | | | |
| 地理的要因 | 医療体制の確立した地域 | | | |
| その他 | | | | |
| I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト | | | | |
| MMF/従来治療 (IVCY+ステロイド) | | | | |
| rituximab/従来治療 | | | | |
| calcineurin阻害剤/従来治療 | | | | |
| combination therapy/従来治療 | | | | |
| O(outcome)のリスト | | | | |
| | outcomeの内容 | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1 | 6ヶ月以内の寛解導入 | 益 | | |
| O2 | 治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全) | 害 | | |
| O3 | 腎不全進展率(ESRD: 含 透析導入率) | 害 | | |
| O4 | Cr上昇率(doubling) | 害 | | |
| O5 | 死亡率(5年、10年) | 害 | | |

注 IVCYのレジメン(NIH, EUROなど)、ステロイド投与量などは規定しない(検索を広くするため)

注 induction therapyの奏功をいつの時点で判定? 3ヶ月? 6ヶ月?

CQ1-2

| | | | | |
|---|-------------------------|------|-----|------|
| スコープでとりあげた重要臨床課題 | | | | |
| ループス腎炎Vと診断された患者の適切な寛解導入療法は何か | | | | |
| CQの構成要素 | | | | |
| P(patients, problem, population) | | | | |
| 性別 | 指定なし | | | |
| 年齢 | 指定なし | | | |
| 疾患・病態 | ループス腎炎Vと診断された患者 | | | |
| 地理的要因 | 医療体制の確立した地域 | | | |
| その他 | | | | |
| I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト | | | | |
| MMf/ 従来治療 | | | | |
| rituximab/従来治療 | | | | |
| calcineurin阻害剤/従来治療 | | | | |
| combination therapy/従来治療 | | | | |
| O(outcome)のリスト | | | | |
| | outcomeの内容 | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1 | 寛解維持率(or 再燃率) | 益 | | |
| O2 | 治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全) | 害 | | |
| O3 | 腎不全進展率(ESRD:含 透析導入率) | 害 | | |
| O4 | Cr上昇率(doubling) | 害 | | |
| O5 | 死亡率(5年、10年) | 害 | | |

P(対象)をどう設定するか？クラスV全体として？VのネフローゼはII、IVと同じとしてVのネフローゼあるなしで分ける？

CQ2-1

| | | | | |
|---|-----------------------------|------|-----|------|
| スコープでとりあげた重要臨床課題 | | | | |
| ループス腎炎III or/and IVと診断された患者への適切な寛解維持療法は何か | | | | |
| CQの構成要素 | | | | |
| P(patients, problem, population) | | | | |
| 性別 | 指定なし | | | |
| 年齢 | 指定なし | | | |
| 疾患・病態 | ループス腎炎III, IVと診断され寛解導入された患者 | | | |
| 地理的要因 | 医療体制の確立した地域 | | | |
| その他 | | | | |
| I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト | | | | |
| MMF/従来治療 | | | | |
| rituximab/従来治療 | | | | |
| calcineurin阻害剤/従来治療 | | | | |
| combination therapy/従来治療 | | | | |
| O(outcome)のリスト | | | | |
| | outcomeの内容 | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1 | 寛解維持率 (or 再発率) | 益 | | |
| O2 | 治療に伴う主要な合併症 (感染症、卵巣機能不全) | 害 | | |
| O3 | 腎不全進展率 (ESRD: 含 透析導入率) | 害 | | |
| O4 | Cr上昇率(doubling) | 害 | | |
| O5 | 死亡率 (5年、10年) | 害 | | |

CQ2-2

| | | | | |
|---|--------------------------|------|-----|------|
| スコープでとりあげた重要臨床課題 | | | | |
| ループス腎炎Vと診断された患者の適切な寛解維持療法は何か | | | | |
| CQの構成要素 | | | | |
| P(patients, problem, population) | | | | |
| 性別 | 指定なし | | | |
| 年齢 | 指定なし | | | |
| 疾患・病態 | ループス腎炎Vと診断され寛解導入された患者 | | | |
| 地理的要因 | 医療体制の確立した地域 | | | |
| その他 | | | | |
| I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト | | | | |
| MMf/従来治療(PSL+AZT) | | | | |
| rituximab/従来治療 | | | | |
| calcineurin阻害剤/従来治療 | | | | |
| combination therapy/従来治療 | | | | |
| O(outcome)のリスト | | | | |
| | outcomeの内容 | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1 | 寛解維持率 (or 再発率) | 益 | | |
| O2 | 治療に伴う主要な合併症 (感染症、卵巣機能不全) | 害 | | |
| O3 | 腎不全進展率 (ESRD: 含 透析導入率) | 害 | | |
| O4 | Cr上昇率(doubling) | 害 | | |
| Q5 | 死亡率 (5年、10年) | 害 | | |

CQ3

| | | | | |
|---|-------------------------|------|-----|------|
| スコープでとりあげた重要臨床課題 | | | | |
| NPSLEと診断された患者の適切な治療は何か | | | | |
| CQの構成要素 | | | | |
| P(patients, problem, population) | | | | |
| 性別 | 指定なし | | | |
| 年齢 | 指定なし | | | |
| 疾患・病態 | NPSLEと診断された患者 | | | |
| 地理的要因 | 医療体制の確立した地域 | | | |
| その他 | | | | |
| I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト | | | | |
| MMf/従来治療(ステロイド大量) | | | | |
| rituximab/従来治療 | | | | |
| IVCY/従来治療 | | | | |
| HCQ(併用療法として)/従来治療 | | | | |
| O(outcome)のリスト | | | | |
| | outcomeの内容 | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1 | 全死亡率の改善効果 | 益 | | |
| O2 | 高次機能の改善(回復) | 益 | | |
| O3 | 治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全) | 害 | | |
| Q4 | 死亡率(5年、10年) | 害 | | |
| Q5 | 寛解導入 | 益 | | |

CQ4

| | | | | |
|---|-------------------------|------|-----|------|
| スコープでとりあげた重要臨床課題 | | | | |
| ループス皮疹と診断された患者の適切な治療は何か | | | | |
| CQの構成要素 | | | | |
| P(patients, problem, population) | | | | |
| 性別 | 指定なし | | | |
| 年齢 | 指定なし | | | |
| 疾患・病態 | ループス皮疹と診断された患者 | | | |
| 地理的要因 | 医療体制の確立した地域 | | | |
| その他 | | | | |
| I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト | | | | |
| HCQ内服/従来治療(ステロイド外用?) | | | | |
| FK506外用/従来治療 | | | | |
| ステロイド内服/従来治療 | | | | |
| O(outcome)のリスト | | | | |
| | outcomeの内容 | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1 | 寛解率の改善(完全寛解、部分寛解) | 益 | | |
| O2 | 治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全) | 害 | | |

CQ5(案)

| スコープでとりあげた重要臨床課題 | | | | |
|---|-------------------------|------|-----|------|
| 血球減少症と診断された患者の適切な治療はなにか | | | | |
| CQの構成要素 | | | | |
| P(patients, problem, population) | | | | |
| 性別 | 指定なし | | | |
| 年齢 | 指定なし | | | |
| 疾患・病態 | 血球減少症が診断されたSLE患者 | | | |
| 地理的要因 | 医療体制の確立した地域 | | | |
| その他 | | | | |
| I(interventions)/C(comparisons,controls, comparisons)のリスト | | | | |
| カルシニューリン阻害剤/従来治療(ステロイド?) | | | | |
| MMF/従来治療 | | | | |
| ステロイドパルス治療/従来治療 | | | | |
| 摘脾治療/従来治療 | | | | |
| リツキシマブ/従来治療 | | | | |
| トロンボポエチン受容体作動薬/従来治療 | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| O(outcome)のリスト | | | | |
| | outcomeの内容 | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1 | 寛解率の改善(完全寛解、部分寛解) | 益 | | |
| O2 | 治療に伴う主要な合併症(感染症、卵巣機能不全) | 害 | | |
| Q3 | 死亡率(5年、10年) | 害 | | |

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

多発性筋炎/皮膚筋炎の国際分類基準の妥当性に関する疫学調査

研究分担者 : 上阪 等¹、太田晶子²、三森経世³、川口鎮司⁴、神田隆⁵、
藤本 学⁶、室慶直⁷、神人正寿⁸、砂田芳秀⁹

- ¹ 東京医科歯科大学大学院 膠原病・リウマチ内科 教授
- ² 埼玉医科大学 公衆衛生学 准教授
- ³ 京都大学大学院 内科学(臨床免疫学)教授
- ⁴ 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 臨床教授
- ⁵ 山口大学大学院 神経内科 教授
- ⁶ 筑波大学大学院 皮膚科 教授
- ⁷ 名古屋大学大学院 皮膚科 准教授
- ⁸ 熊本大学大学院 皮膚科 准教授
- ⁹ 川崎医科大学 神経内科

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

1. 調査対象

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

患者の選択方法は次のとおりである。

- ・PM/DM患者の選定: 専門医がPM/DMと確定診断した

者 (表 1)。

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

2. 調査方法

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

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

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

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

3. IMCCP 分類基準案の概要

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

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

1) Without Muscle biopsy

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

2) With Muscle biopsy:

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

筋生検なし、ありの症例それぞれ、

感度 88.1%、90.4%

特異度 95.1%、56.9% であり、

IMCCPが示した彼らの筋生検なし、ありの症例それ

ぞれ

感度 87%、93%

特異度 82%、88%

と比べて、筋生検ありの特異度が低く、その他は大概同等であった。

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

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

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

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

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

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

表 1 疾患別患者数

疾患別患者数PMDM

| 疾患名 | 総数 | | sex | | | | kamei | | | | | |
|-----------------------------------|-----|------|-----|------|-----|------|--------|------|-------|------|------|-----|
| | | | 男 | | 女 | | 1膠原病内科 | | 2神経内科 | | 3皮膚科 | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 総数 | 410 | 100 | 118 | 100 | 292 | 100 | 283 | 100 | 57 | 100 | 90 | 100 |
| 1 Polymyositis(PM) | 124 | 32.7 | 39 | 33.1 | 85 | 32.5 | 101 | 38.4 | 25 | 43.9 | 8 | 8.9 |
| 2 Dermatomyositis(DM) | 188 | 45.9 | 61 | 51.7 | 127 | 43.5 | 108 | 41.1 | 26 | 45.6 | 54 | 60 |
| 3 Amyopathic dermatomyositis(ADM) | 64 | 15.6 | 13 | 11 | 51 | 17.5 | 41 | 15.6 | 5 | 8.8 | 18 | 20 |
| 4 Hypomyopathic dermatomyositis | 18 | 4.4 | 2 | 1.7 | 16 | 5.5 | 9 | 3.4 | 1 | 1.8 | 8 | 8.9 |
| 5 Juvenile dermatomyositis | 6 | 1.5 | 3 | 2.5 | 3 | 1 | 4 | 1.5 | . | 0 | 2 | 2.2 |

疾患別患者数Comparators

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

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

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

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

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

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

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

表3

The EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies

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

表4 Total score とprobabilityの関係

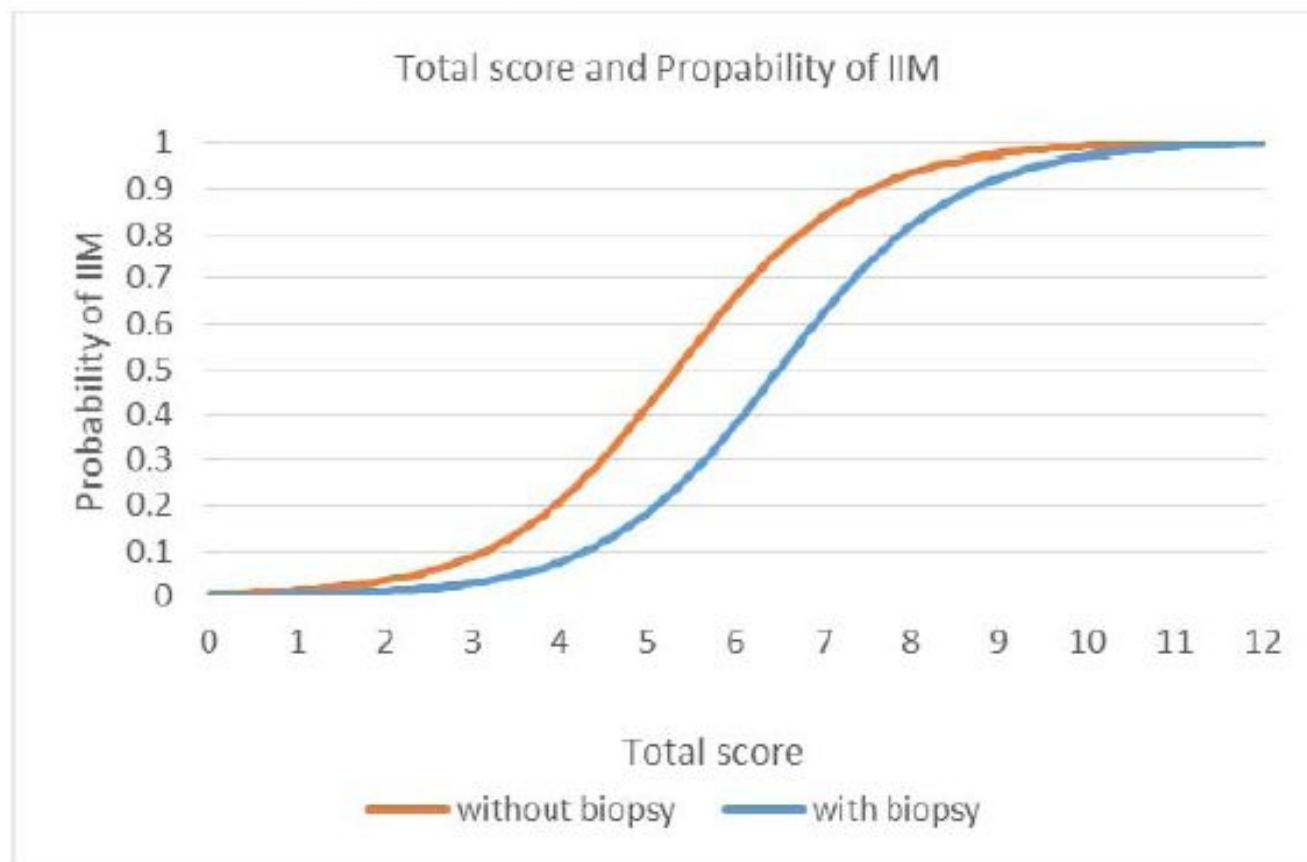


表5

Subgroup classification criteria

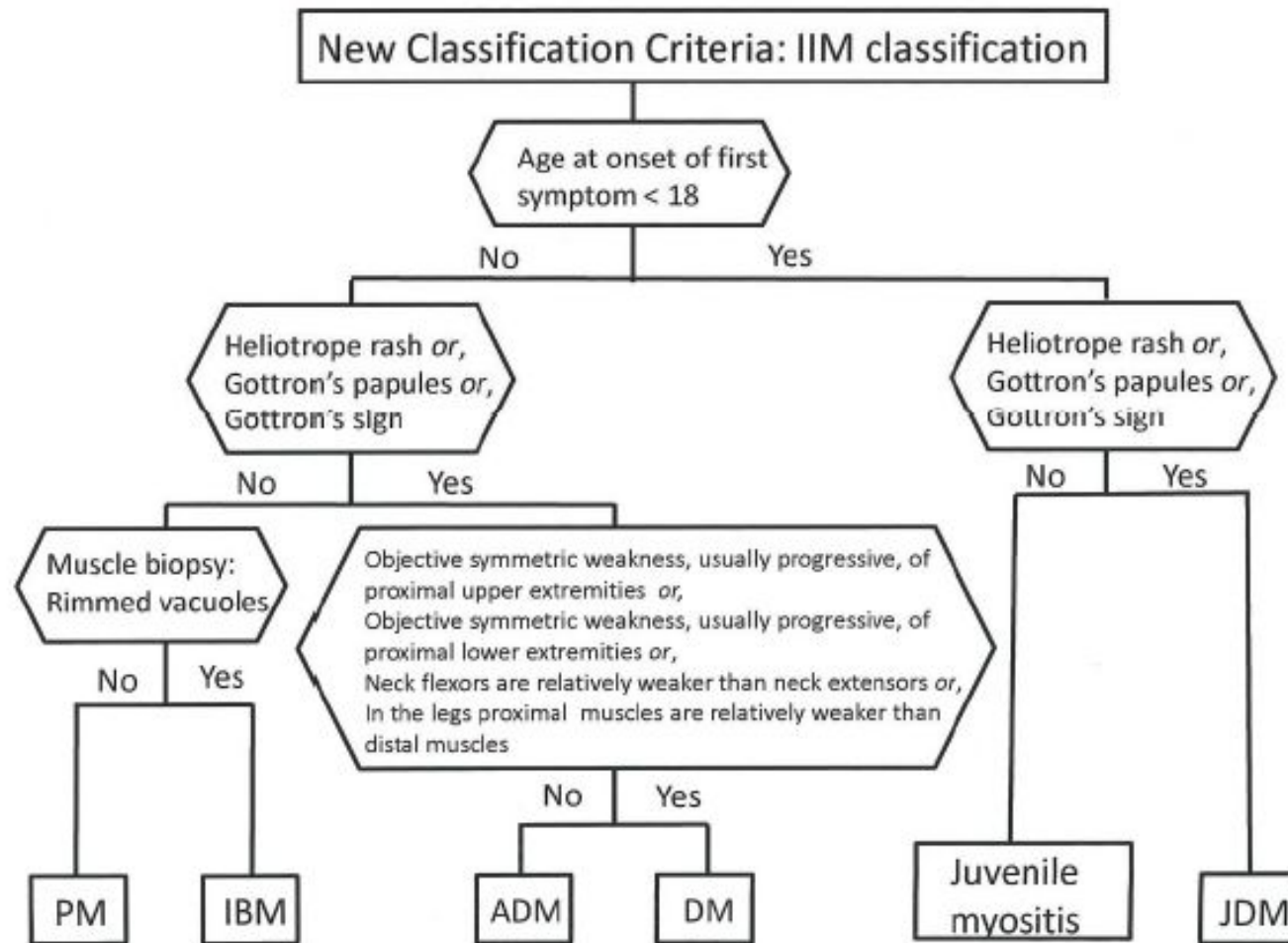


表 6 収集患者数

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

表 7 診療科別患者数

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

表 8 確定診断年別患者数

| | 総数 | | | | | | pdm1 | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|-----|------|-----|------|-----|------|------|------|---------|------|-----|------|-----|------|-----|------|---------------|------|-----|---|---|---|
| | 総数 | | SEX | | | | 総数 | | 1.PM/DM | | | | | | 総数 | | 2.Comparators | | | | | |
| | | | 男 | | 女 | | | | 男 | | SEX | | 女 | | | | 男 | | SEX | | 女 | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 総数 | 822 | 100 | 233 | 100 | 589 | 100 | 410 | 100 | 118 | 100 | 292 | 100 | 412 | 100 | 115 | 100 | 297 | 100 | | | | |
| d.y | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2007 | 20 | 2.4 | 7 | 3 | 13 | 2.2 | 8 | 2 | 3 | 2.5 | 5 | 1.7 | 12 | 2.9 | 4 | 3.5 | 8 | 2.7 | | | | |
| 2008 | 45 | 5.5 | 15 | 6.4 | 30 | 5.1 | 17 | 4.1 | 6 | 5.1 | 11 | 3.8 | 28 | 6.8 | 9 | 7.8 | 19 | 6.4 | | | | |
| 2009 | 84 | 10.5 | 20 | 8.6 | 66 | 11.2 | 45 | 11 | 10 | 8.5 | 35 | 12 | 41 | 10 | 10 | 8.7 | 31 | 10.4 | | | | |
| 2010 | 132 | 16.1 | 32 | 13.7 | 100 | 17 | 77 | 18.8 | 18 | 15.3 | 59 | 20.2 | 55 | 13.3 | 14 | 12.2 | 41 | 13.8 | | | | |
| 2011 | 202 | 24.6 | 63 | 27 | 139 | 23.6 | 109 | 26.6 | 35 | 29.7 | 74 | 25.3 | 93 | 22.6 | 28 | 24.3 | 65 | 21.9 | | | | |
| 2012 | 299 | 36.4 | 88 | 37.8 | 211 | 35.8 | 137 | 33.4 | 43 | 36.4 | 94 | 32.2 | 162 | 39.3 | 45 | 39.1 | 117 | 39.4 | | | | |
| 2013 | 38 | 4.6 | 8 | 3.4 | 30 | 5.1 | 17 | 4.1 | 3 | 2.5 | 14 | 4.8 | 21 | 5.1 | 5 | 4.3 | 16 | 5.4 | | | | |

表 9 男女別患者数

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

表 10-1 確定診断年齢平均値

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

表 10-2 確定診断年齢別患者数

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

表 11-1 発病時年齢平均値

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

表 11-2 発病時年齢別患者数

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

表12

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

| | 診断基準* | 所見 | 総数 | | | | | | 1.PM/DM | | | | 2.Comparators | | | | | | | | | |
|-------|---------------|-------------|------------------------------|-----------------------------|------|------|-------|------|---------|------|------|-------|---------------|-------|------|-------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | | | 総数 | | 男 | | 女 | | 男 | | 女 | | 男 | | 女 | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | | | | | | |
| | MOOP 漢名 漢字 英名 | | 822 | | 233 | | 589 | | 410 | | 118 | | 292 | | 412 | | 115 | | 297 | | | |
| 筋所見 | M1 | ○ ○ ○ | 1M. 進行性の上肢近位筋力低下(対称性) | 798 | 97.1 | 222 | 95.3 | 576 | 97.8 | 396 | 96.6 | 113 | 95.8 | 283 | 96.9 | 402 | 97.6 | 109 | 94.8 | 293 | 98.7 | |
| | M5 | | 5M. 手関節・手指関節の筋力低下が両側肩関節外転筋より | 744 | 90.5 | 209 | 89.7 | 535 | 90.8 | 346 | 84.4 | 101 | 85.6 | 245 | 83.9 | 398 | 96.6 | 108 | 93.9 | 290 | 97.6 | |
| | M8 | ○ ○ ○ | 8M. 進行性の下肢近位筋力低下(対称性) | 800 | 97.3 | 222 | 95.3 | 578 | 98.1 | 397 | 96.8 | 113 | 95.8 | 284 | 97.3 | 403 | 97.8 | 109 | 94.8 | 294 | 99.0 | |
| | M16 | ○ ○ ○ | 16M. 頸部の筋力低下 | 761 | 92.6 | 214 | 91.8 | 547 | 92.9 | 361 | 88.0 | 107 | 90.7 | 254 | 87.0 | 400 | 97.1 | 107 | 93.0 | 293 | 98.7 | |
| | M17 | ○ ○ ○ | 17M. 近位座位の下肢筋力低下 | 804 | 97.8 | 225 | 96.6 | 579 | 98.3 | 401 | 97.8 | 116 | 98.3 | 285 | 97.6 | 403 | 97.8 | 109 | 94.8 | 294 | 99.0 | |
| | M18 | ○ ○ ○ | 18M. 近位座位の上肢筋力低下 | 804 | 97.8 | 224 | 96.1 | 580 | 98.5 | 401 | 97.8 | 115 | 97.5 | 286 | 97.9 | 403 | 97.8 | 109 | 94.8 | 294 | 99.0 | |
| | M21 | ○ ○ ○ | 21M. 筋の弛緩痛 | 778 | 94.6 | 216 | 92.7 | 562 | 95.4 | 377 | 92.0 | 107 | 90.7 | 270 | 92.5 | 401 | 97.3 | 109 | 94.8 | 292 | 98.3 | |
| 皮膚所見 | S1 | ○ ○ ○1a ○ | 1S. ヘルペトロープ疹 | 813 | 98.9 | 232 | 99.6 | 581 | 98.6 | 401 | 97.8 | 117 | 99.2 | 284 | 97.3 | 412 | 100.0 | 115 | 100.0 | 297 | 100.0 | |
| | S2 | ○ ○ ○1b ○ | 2S. ゴットロン疹 | 812 | 98.8 | 231 | 99.1 | 581 | 98.6 | 400 | 97.6 | 116 | 98.3 | 284 | 97.3 | 412 | 100.0 | 115 | 100.0 | 297 | 100.0 | |
| | S3 | ○ ○ ○1b1c ○ | 3S. ゴットロン疹様 | 819 | 99.6 | 233 | 100.0 | 586 | 99.5 | 407 | 99.3 | 118 | 100.0 | 289 | 99.0 | 412 | 100.0 | 115 | 100.0 | 297 | 100.0 | |
| | S5 | ○ ○ ○ | 5S. V-neck 疹 | 807 | 98.2 | 231 | 99.1 | 576 | 97.8 | 395 | 96.3 | 116 | 98.3 | 279 | 95.5 | 412 | 100.0 | 115 | 100.0 | 297 | 100.0 | |
| | S7 | ○ ○ ○ | 7S. Linear extensor erythema | 792 | 96.4 | 222 | 95.3 | 570 | 96.8 | 380 | 92.7 | 107 | 90.7 | 273 | 93.5 | 412 | 100.0 | 115 | 100.0 | 297 | 100.0 | |
| | S9 | ○ ○ ○ | 9S. 爪周紅斑あるいは爪周紅毛細血管異常 | 778 | 94.6 | 224 | 96.1 | 554 | 94.1 | 375 | 91.5 | 109 | 92.4 | 266 | 91.1 | 403 | 97.8 | 115 | 100.0 | 288 | 97.0 | |
| | S10 | ○ ○ ○ | 10S. Meulien's hands | 789 | 96.0 | 224 | 96.1 | 565 | 95.9 | 379 | 92.4 | 109 | 92.4 | 270 | 92.5 | 410 | 99.5 | 115 | 100.0 | 295 | 99.3 | |
| | 他の臨床所見 | O1 | ○ ○ ○ | 1O. 自己免疫性疾患の家族歴(記載受領の表2参照) | 776 | 94.4 | 220 | 94.4 | 556 | 94.4 | 383 | 93.4 | 110 | 93.2 | 273 | 93.5 | 393 | 95.4 | 110 | 95.7 | 283 | 95.3 |
| | | O2 | ○ ○ ○ | 2O. 糖尿病の家族歴(記載受領の表2参照) | 769 | 93.6 | 220 | 94.4 | 549 | 93.2 | 378 | 92.2 | 110 | 93.2 | 268 | 91.8 | 391 | 94.9 | 110 | 95.7 | 281 | 94.6 |
| | | O5a | ○ ○ ○ | 5Oa. 発症形式が急性(2週間以内) | 798 | 97.1 | 229 | 98.3 | 569 | 96.6 | 394 | 96.1 | 115 | 97.5 | 279 | 95.5 | 404 | 98.1 | 114 | 99.1 | 290 | 97.6 |
| O5b | | ○ ○ ○ | 5O. 関節炎 | 798 | 97.1 | 223 | 95.7 | 575 | 97.6 | 391 | 95.4 | 110 | 93.2 | 281 | 96.2 | 407 | 98.8 | 113 | 98.3 | 294 | 99.0 | |
| O5 | | ○ ○ ○ | →関節炎ありの場合の骨破壊 | 201 | 24.5 | 38 | 16.3 | 163 | 27.7 | 99 | 24.1 | 25 | 21.2 | 74 | 25.3 | 102 | 24.8 | 13 | 11.3 | 89 | 30.0 | |
| O6a | | ○ ○ ○ | 6O. 多関節痛 | 807 | 98.2 | 225 | 96.6 | 582 | 98.8 | 398 | 97.1 | 112 | 94.9 | 286 | 97.9 | 409 | 99.3 | 113 | 98.3 | 296 | 99.7 | |
| O6 | | ○ ○ ○ | →多関節炎ありの場合の骨破壊 | 275 | 33.5 | 59 | 25.3 | 216 | 36.7 | 131 | 32.0 | 37 | 31.4 | 94 | 32.2 | 144 | 35.0 | 22 | 19.1 | 122 | 41.1 | |
| O8 | | ○ ○ ○ | 8O. 原因不明の発熱 | 801 | 97.4 | 230 | 98.7 | 571 | 96.9 | 390 | 95.1 | 115 | 97.5 | 275 | 94.2 | 411 | 99.8 | 115 | 100.0 | 296 | 99.7 | |
| O9 | | ○ ○ ○ | 9O. 関節性肺炎 | 811 | 98.7 | 228 | 97.9 | 583 | 99.0 | 407 | 99.3 | 117 | 99.2 | 290 | 99.3 | 404 | 98.1 | 111 | 96.5 | 293 | 98.7 | |
| O10 | | ○ ○ ○ | 10O. 嚥下障害、食道運動障害 | 790 | 96.1 | 224 | 96.1 | 566 | 96.1 | 395 | 96.3 | 114 | 96.6 | 281 | 96.2 | 395 | 95.9 | 110 | 95.7 | 285 | 96.0 | |
| O13 | | ○ ○ ○ | 13O. ステロイド・免疫抑制剤投与による症状の改善 | 731 | 88.9 | 196 | 84.1 | 535 | 90.8 | 395 | 96.3 | 113 | 95.8 | 282 | 96.6 | 336 | 81.6 | 83 | 72.2 | 253 | 85.2 | |
| 筋生検所見 | | R0 | ○ ○ ○ | 0R. 筋生検陰性 | 273 | 33.2 | 102 | 43.8 | 171 | 29.0 | 208 | 50.7 | 74 | 62.7 | 134 | 45.9 | 65 | 15.8 | 28 | 24.3 | 37 | 12.5 |
| | | R1 | ○ ○ ○ | 1R. タイプI, II線維の壊死、寛食、筋線維の急性 | 261 | 31.8 | 98 | 42.1 | 163 | 27.7 | 197 | 48.0 | 71 | 60.2 | 126 | 43.2 | 64 | 15.5 | 27 | 23.5 | 37 | 12.5 |
| | R3 | ○ ○ ○ | 3R. 筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない) | 256 | 31.1 | 96 | 41.2 | 160 | 27.2 | 192 | 46.8 | 69 | 58.5 | 123 | 42.1 | 64 | 15.5 | 27 | 23.5 | 37 | 12.5 | |
| | R4 | ○ ○ ○ | 4R. 単核球浸潤が見られる多核巨細胞 | 237 | 28.8 | 88 | 37.8 | 149 | 25.3 | 173 | 42.2 | 61 | 51.7 | 112 | 38.4 | 64 | 15.5 | 27 | 23.5 | 37 | 12.5 | |
| | R5 | ○ ○ ○ | 5R. 筋線維束周囲または血管周囲への単核球浸潤 | 251 | 30.5 | 93 | 39.9 | 158 | 26.8 | 187 | 45.6 | 66 | 55.9 | 121 | 41.4 | 64 | 15.5 | 27 | 23.5 | 37 | 12.5 | |
| | R6 | ○ ○ ○ | 6R. Perifascicular atrophy | 240 | 29.2 | 91 | 39.1 | 149 | 25.3 | 177 | 43.2 | 64 | 54.2 | 113 | 38.7 | 63 | 15.3 | 27 | 23.5 | 36 | 12.1 | |
| | R8 | ○ ○ ○ | 8R. Rimmed vacuoles | 232 | 28.2 | 85 | 36.5 | 147 | 25.0 | 169 | 41.2 | 58 | 49.2 | 111 | 38.0 | 63 | 15.3 | 27 | 23.5 | 36 | 12.1 | |
| | R11 | ○ ○ ○ | 11R. 免疫細胞化学の陽性 | 131 | 15.9 | 51 | 21.9 | 80 | 13.6 | 92 | 22.4 | 32 | 27.1 | 60 | 20.5 | 39 | 9.5 | 19 | 16.5 | 20 | 6.7 | |
| | R12 | ○ ○ ○ | 12R. MHC class I 発現の亢進した線維 | 106 | 12.9 | 42 | 18.0 | 64 | 10.9 | 69 | 16.8 | 24 | 20.3 | 45 | 15.4 | 37 | 9.0 | 18 | 15.7 | 19 | 6.4 | |
| | 臨床検査所見 | L1 | ○ ○ ○ | 1L. 血清CK値(U/L) | 795 | 96.7 | 227 | 97.4 | 568 | 96.4 | 410 | 100.0 | 118 | 100.0 | 292 | 100.0 | 385 | 93.4 | 109 | 94.8 | 276 | 92.9 |
| | | L2 | ○ ○ ○ | 2L. 血清LDH値(U/L) | 801 | 97.4 | 228 | 97.9 | 573 | 97.3 | 409 | 99.8 | 118 | 100.0 | 291 | 99.7 | 392 | 95.1 | 110 | 95.7 | 282 | 94.9 |
| | | L3 | ○ ○ ○ | 3L. 血清AST(ASAT/SGOT)値(U/L) | 800 | 97.3 | 227 | 97.4 | 573 | 97.3 | 408 | 99.5 | 117 | 99.2 | 291 | 99.7 | 392 | 95.1 | 110 | 95.7 | 282 | 94.9 |
| L4 | | ○ ○ ○ | 4L. 血清ALT(ALAT/SGPT)値(U/L) | 800 | 97.3 | 227 | 97.4 | 573 | 97.3 | 408 | 99.5 | 117 | 99.2 | 291 | 99.7 | 392 | 95.1 | 110 | 95.7 | 282 | 94.9 | |

表12

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

| 診断基準* | IMCOP 基準書 基準書 Testcode & Pcode | 所見 | 総数 | | | | | | 1.PM/DM | | | | 2.Cmparators | | | | | | | |
|--------------|-----------------------------------|--|-----|------|-----|------|-----|------|---------|------|-----|-------|--------------|-------|-----|------|-----|------|-----|------|
| | | | 総数 | | 男 | | 女 | | 総数 | | 男 | | 女 | | 総数 | | 男 | | 女 | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| | | | 822 | | 233 | | 589 | | 410 | | 118 | | 292 | | 412 | | 115 | | 297 | |
| L5 | ○ ○ | SL 血清アルドラーゼ値 (UL) | 511 | 62.2 | 137 | 58.8 | 374 | 63.5 | 371 | 90.5 | 105 | 89.0 | 266 | 91.1 | 140 | 34.0 | 32 | 27.8 | 108 | 36.4 |
| L6 | ○ | SL 歩速 (1時間値) (mm/hr) | 615 | 74.8 | 180 | 77.3 | 435 | 73.9 | 313 | 76.3 | 93 | 78.8 | 220 | 75.3 | 302 | 73.3 | 87 | 75.7 | 215 | 72.4 |
| L7 | ○ | TL CRP値 (mg/dl) | 799 | 97.2 | 227 | 97.4 | 572 | 97.1 | 408 | 99.5 | 118 | 100.0 | 290 | 99.3 | 391 | 94.9 | 109 | 94.8 | 282 | 94.9 |
| L8 | | SL 赤血球検査 | 774 | 94.2 | 208 | 89.3 | 566 | 96.1 | 407 | 99.3 | 115 | 97.5 | 292 | 100.0 | 367 | 89.1 | 93 | 80.9 | 274 | 92.3 |
| Lk,1 | | SL-1 抗核抗体 | 745 | 90.6 | 198 | 85.0 | 547 | 92.9 | 390 | 95.1 | 109 | 92.4 | 281 | 96.2 | 355 | 86.2 | 89 | 77.4 | 266 | 89.6 |
| Lk,2 | ○ ○ | SL-2 抗Jo-1 抗体 | 573 | 69.7 | 153 | 65.7 | 420 | 71.3 | 394 | 96.1 | 111 | 94.1 | 283 | 96.9 | 179 | 43.4 | 42 | 36.5 | 137 | 46.1 |
| Lk,3 | | SL-9 抗SSA/Ro抗体 | 659 | 80.2 | 161 | 69.1 | 498 | 84.6 | 359 | 87.6 | 96 | 81.4 | 263 | 90.1 | 300 | 72.8 | 65 | 56.5 | 235 | 79.1 |
| Lk,12 | | SL-12 抗SSB/La抗体 | 568 | 69.1 | 142 | 60.9 | 426 | 72.3 | 305 | 74.4 | 84 | 71.2 | 221 | 75.7 | 263 | 63.8 | 58 | 50.4 | 205 | 69.0 |
| Lk,13 | | SL-13 抗RNP(U1RNP)抗体 | 602 | 73.2 | 144 | 61.8 | 458 | 77.8 | 352 | 85.9 | 95 | 80.5 | 257 | 88.0 | 250 | 60.7 | 49 | 42.6 | 201 | 67.7 |
| Lk,16 | | SL-16 抗Centromere B抗体(ACA) | 383 | 46.6 | 87 | 37.3 | 296 | 50.3 | 221 | 53.9 | 60 | 50.8 | 161 | 55.1 | 162 | 39.3 | 27 | 23.5 | 135 | 45.5 |
| Lk,17 | | SL-17 抗Topoisomerase-1/Sc170抗体 | 434 | 52.8 | 100 | 42.9 | 334 | 56.7 | 256 | 62.4 | 68 | 57.6 | 188 | 64.4 | 178 | 43.2 | 32 | 27.8 | 146 | 49.2 |
| Lk,18 | | SL-19 抗Scl抗体 | 501 | 60.9 | 117 | 50.2 | 384 | 65.2 | 268 | 65.4 | 70 | 59.3 | 198 | 67.8 | 233 | 56.6 | 47 | 40.9 | 186 | 62.6 |
| Lk,24 | | SL-24 抗CCP抗体 | 365 | 44.4 | 84 | 36.1 | 281 | 47.7 | 204 | 49.8 | 53 | 44.9 | 151 | 51.7 | 161 | 39.1 | 31 | 27.0 | 130 | 43.8 |
| 筋電図所見 | EMG | EMG 筋電図検査 | 346 | 42.1 | 118 | 50.6 | 228 | 38.7 | 276 | 67.3 | 87 | 73.7 | 189 | 64.7 | 70 | 17.0 | 31 | 27.0 | 39 | 13.1 |
| | EMG1 | ○ ○ EMG1. 連続自発電位、痙攣筋波、complex repetitive disch | 296 | 36.0 | 104 | 44.6 | 192 | 32.6 | 229 | 55.9 | 74 | 62.7 | 155 | 53.1 | 67 | 16.3 | 30 | 26.1 | 37 | 12.5 |
| | EMG2 | ○ ○ EMG2. 短持続・低電位な多発性運動単位活動電位(MUA) | 322 | 39.2 | 109 | 46.8 | 213 | 36.2 | 253 | 61.7 | 79 | 66.9 | 174 | 59.6 | 69 | 16.7 | 30 | 26.1 | 39 | 13.1 |
| MRI所見 | MR1 | MR1 MRI検査 | 352 | 42.8 | 112 | 48.1 | 240 | 40.7 | 289 | 70.5 | 86 | 72.9 | 203 | 69.5 | 63 | 15.3 | 26 | 22.6 | 37 | 12.5 |
| | MR1 | MR1. STIRまたはT2WIでの脂肪腫 | 351 | 42.7 | 112 | 48.1 | 239 | 40.6 | 288 | 70.2 | 86 | 72.9 | 202 | 69.2 | 63 | 15.3 | 26 | 22.6 | 37 | 12.5 |
| | MR2 | MR2. T1WIでの脂肪腫、筋の脂肪化など | 326 | 39.7 | 103 | 44.2 | 223 | 37.9 | 263 | 64.1 | 77 | 65.3 | 186 | 63.7 | 63 | 15.3 | 26 | 22.6 | 37 | 12.5 |
| 皮膚生検所見(Li)yn | L13yn | L13yn 皮膚生検検査 | 261 | 31.8 | 76 | 32.6 | 185 | 31.4 | 174 | 42.4 | 51 | 43.2 | 123 | 42.1 | 87 | 21.1 | 25 | 21.7 | 62 | 20.9 |
| | L13 | L13. 皮膚病変に由来する所見 | 256 | 31.1 | 76 | 32.6 | 180 | 30.6 | 169 | 41.2 | 51 | 43.2 | 118 | 40.4 | 87 | 21.1 | 25 | 21.7 | 62 | 20.9 |

*: ○はそれぞれの基準で利用している所見

表13 各所見のSensitivity, Specificity, Odds ratio(OR : オッズ比)

| 診断基準* | IMCCP 基準書 | | | 所見 | 陽性数 | | | | Sensitivity % | Specificity % | Odds ratio | 95%CI | | データ 欠損者 数 | 解析対象数 | | | | |
|-------|------------------|-----|----------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------|------|------------------|------------------|---------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|-------------|-----|-----|
| | Bohan & Peter | 運用書 | Textbook | | PM/DM | | Comparators | | | | | 下限 | 上限 | | 全体 | PM/DM | Comparators | | |
| | | | | | n | % | n | % | | | | | | | | | | | |
| 筋所見 | M1 | ○ | ○ | ○ | 1M. 進行性の上肢近位筋力低下(対称性) | 207 | 52.3 | 44 | 10.9 | 52.3 | 89.1 | 8.91 | 6.16 | 12.90 | 24 | 798 | 396 | 402 | |
| | M5 | | | | 5M. 手関節・手指関節の筋力低下が肘関節・肩外転筋より強 | 38 | 11.0 | 19 | 4.8 | 11.0 | 95.2 | 2.46 | 1.39 | 4.36 | 78 | 744 | 346 | 398 | |
| | M8 | ○ | ○ | ○ | 8M. 進行性の下肢近位筋力低下(対称性) | 215 | 54.2 | 48 | 11.9 | 54.2 | 88.1 | 8.74 | 6.09 | 12.53 | 22 | 800 | 397 | 403 | |
| | M16 | ○ | | ○ | 16M. 頸部の屈筋群優位の筋力低下 | 117 | 32.4 | 30 | 7.5 | 32.4 | 92.5 | 5.91 | 3.84 | 9.11 | 61 | 761 | 361 | 400 | |
| | M17 | ○ | | ○ | 17M. 近位優位の下肢筋力低下 | 257 | 64.1 | 52 | 12.9 | 64.1 | 87.1 | 12.05 | 8.44 | 17.19 | 18 | 804 | 401 | 403 | |
| | M18 | | | ○ | 18M. 近位優位の四肢筋力低下 | 243 | 60.6 | 42 | 10.4 | 60.6 | 89.6 | 13.22 | 9.07 | 19.27 | 18 | 804 | 401 | 403 | |
| | M21 | | | ○ | 21M. 筋の硬直感 | 170 | 45.1 | 51 | 12.7 | 45.1 | 87.3 | 5.64 | 3.94 | 8.05 | 44 | 778 | 377 | 401 | |
| 皮膚所見 | S1 | ○ | ○1a | ○ | 1S. ヘリオトロープ疹 | 122 | 30.4 | 15 | 3.6 | 30.4 | 96.4 | 11.57 | 6.63 | 20.21 | 9 | 813 | 401 | 412 | |
| | S2 | ○ | ○1b | ○ | 2S. ゴットロン丘疹 | 177 | 44.3 | 13 | 3.2 | 44.3 | 96.8 | 24.36 | 13.55 | 43.80 | 10 | 812 | 400 | 412 | |
| | S3 | ○ | ○1b1c | ○ | 3S. ゴットロン徴候 | 225 | 55.3 | 11 | 2.7 | 55.3 | 97.3 | 45.07 | 24.00 | 84.62 | 3 | 819 | 407 | 412 | |
| | S5 | | | ○ | 5S. V-neck徴候 | 99 | 25.1 | 18 | 4.4 | 25.1 | 95.6 | 7.32 | 4.33 | 12.37 | 15 | 807 | 395 | 412 | |
| | S7 | | | | 7S. Linear extensor erythema | 76 | 20.0 | 18 | 4.4 | 20.0 | 95.6 | 5.47 | 3.20 | 9.34 | 30 | 792 | 380 | 412 | |
| | S9 | | | | 9S. 爪淵紅斑あるいは爪根部毛細血管異常 | 169 | 45.1 | 51 | 12.7 | 45.1 | 87.3 | 5.66 | 3.96 | 8.09 | 44 | 778 | 375 | 403 | |
| | S10 | | | | 10S. Mechanic's hands | 100 | 26.4 | 9 | 2.2 | 26.4 | 97.8 | 15.97 | 7.94 | 32.13 | 33 | 789 | 379 | 410 | |
| | 他の臨床所見 | O1 | | | | 1O. 自己免疫性疾患の家族歴 (記載要領の表3参照) | 39 | 10.2 | 35 | 8.9 | 10.2 | 91.1 | 1.16 | 0.72 | 1.87 | 46 | 776 | 383 | 393 |
| | | O2 | | | | 2O. 筋疾患の家族歴 (記載要領の表3参照) | 3 | 0.8 | 18 | 4.6 | 0.8 | 95.4 | 0.17 | 0.05 | 0.57 | 53 | 769 | 378 | 391 |
| | | O3a | | | | 3Oa. 発症形式が急性(2週間以内) | 50 | 12.7 | 56 | 13.9 | 12.7 | 86.1 | 0.90 | 0.60 | 1.36 | 24 | 798 | 394 | 404 |
| O5 | | | | | 5O. 関節炎 一関節炎ありの場合の骨破壊 | 108 | 27.6 | 107 | 26.3 | 27.6 | 73.7 | 1.07 | 0.78 | 1.46 | 24 | 798 | 391 | 407 | |
| O5_1 | | | | | 骨破壊を伴わない関節炎 | 9 | 9.1 | 9 | 8.8 | 9.1 | 91.2 | 1.03 | 0.39 | 2.72 | 621 | 201 | 99 | 102 | |
| O5_2 | | | | | 骨破壊を伴わない関節炎 | 90 | 23.6 | 93 | 23.1 | 23.6 | 76.9 | 1.02 | 0.74 | 1.43 | 38 | 784 | 382 | 402 | |
| O6 | | | | | 6O. 多関節痛 一多関節炎ありの場合の骨破壊 | 146 | 36.7 | 152 | 37.2 | 36.7 | 62.8 | 0.98 | 0.74 | 1.30 | 15 | 807 | 398 | 409 | |
| O6_1 | | | | | 骨破壊を伴わない多関節痛 | 8 | 6.1 | 10 | 6.9 | 6.1 | 93.1 | 0.87 | 0.33 | 2.28 | 547 | 275 | 131 | 144 | |
| O6_2 | | | | | 骨破壊を伴わない多関節痛 | 123 | 32.1 | 134 | 33.4 | 32.1 | 66.6 | 0.94 | 0.70 | 1.27 | 38 | 784 | 383 | 401 | |
| O6_3 | | | | | 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛 | 125 | 32.8 | 138 | 34.4 | 32.8 | 65.6 | 0.93 | 0.69 | 1.25 | 40 | 782 | 381 | 401 | |
| O8 | | | | ○ | 8O. 原因不明の発熱 | 111 | 28.5 | 173 | 42.1 | 28.5 | 57.9 | 0.55 | 0.41 | 0.73 | 21 | 801 | 390 | 411 | |
| O9 | | | | | 9O. 間質性肺炎 | 235 | 57.7 | 81 | 20.0 | 57.7 | 80.0 | 5.45 | 3.98 | 7.45 | 11 | 811 | 407 | 404 | |
| O10 | | ○ | | | 10O. 嚥下障害、食道蠕動障害 | 76 | 19.2 | 42 | 10.6 | 19.2 | 89.4 | 2.00 | 1.33 | 3.01 | 32 | 790 | 395 | 395 | |
| O13 | | | | 13O. ステロイド・免疫抑制剤投与による症状の改善 | 362 | 91.6 | 267 | 79.5 | 91.6 | 20.5 | 2.83 | 1.82 | 4.42 | 91 | 731 | 395 | 336 | | |
| 筋生検所見 | B0 | | | | 0B. 筋生検施行 | 208 | 50.7 | 65 | 15.8 | | | | | | 0 | 822 | 410 | 412 | |
| | B1 | | | ○ | 1B. タイプ1, II線維の壊死, 貪食, 筋線維の寛性 | 133 | 67.5 | 35 | 54.7 | 67.5 | 45.3 | 1.72 | 0.97 | 3.06 | 561 | 261 | 197 | 64 | |
| | B3 | ○ | ○ | ○ | 3B. 筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない) | 129 | 67.2 | 27 | 42.2 | 67.2 | 57.8 | 2.81 | 1.57 | 5.01 | 566 | 256 | 192 | 64 | |
| | B4 | | | | 4B. 単核球浸潤が見られる非壊死線維 | 27 | 15.6 | 7 | 10.9 | 15.6 | 89.1 | 1.51 | 0.62 | 3.65 | 585 | 237 | 173 | 64 | |
| | B5 | ○ | ○ | ○ | 5B. 筋線維束周囲と/または血管周囲への単核球浸潤 | 117 | 62.6 | 31 | 48.4 | 62.6 | 51.6 | 1.78 | 1.00 | 3.15 | 571 | 251 | 187 | 64 | |
| | B6 | ○ | | ○ | 6B. Perifascicular atrophy | 47 | 26.6 | 1 | 1.6 | 26.6 | 98.4 | 22.42 | 3.02 | 166.24 | 582 | 240 | 177 | 63 | |
| | B8 | ○ | | | 8B. Rimmed vacuoles | 9 | 5.3 | 11 | 17.5 | 5.3 | 82.5 | 0.27 | 0.10 | 0.68 | 590 | 232 | 169 | 63 | |
| | B11 | | | | 11B. 免疫組織化学の利用 | 92 | 22.4 | 39 | 9.5 | | | | | | 0 | 822 | 410 | 412 | |
| | B12 | | | | 12B. MHC class I発現の亢進した線維 | 63 | 91.3 | 19 | 51.4 | 91.3 | 48.6 | 9.95 | 3.46 | 28.62 | 716 | 106 | 69 | 37 | |
| | 臨床検査所見 | L1 | ○ | ○ | ○ | 1L. 血清CK値 (U/L) | 325 | 79.3 | 124 | 32.2 | 79.3 | 67.8 | 8.05 | 5.84 | 11.09 | 27 | 795 | 410 | 385 |
| | | L2 | ○ | ○ | ○ | 2L. 血清LDH値 (U/L) | 384 | 93.9 | 255 | 65.1 | 93.9 | 34.9 | 8.25 | 5.24 | 13.00 | 21 | 801 | 409 | 392 |
| | | L3 | ○ | ○ | ○ | 3L. 血清AST(ASAT/SGOT)値 (U/L) | 328 | 80.4 | 184 | 46.9 | 80.4 | 53.1 | 4.63 | 3.38 | 6.35 | 22 | 800 | 408 | 392 |

表13

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

| 診断基準* | | | 所見 | 陽性数 | | | | | | 95%CI | | | データ欠損者数 | | | |
|--------------|-------------------------|--------|---|-------|------|-------------|------|-------------|-------------|---------------|-------|--------|---------|-------|-------------|-----|
| BMCCP 基準書 | 運用書 Bohan & Peter | Tested | | PM/DM | | Comparators | | Sensitivity | Specificity | Odds ratio | 下限 | 上限 | 全体 | PM/DM | Comparators | |
| | | | | n | % | n | % | % | % | | | | | | | |
| L4 | ○ | ○ | 4L. 血清ALT(ALAT/SGPT)値 (U/L) | 280 | 68.6 | 162 | 41.3 | 68.6 | 58.7 | 3.11 | 2.32 | 4.15 | 22 | 800 | 408 | 392 |
| L5 | ○ | ○ | 5L. 血清アルドラーゼ値 (U/L) | 317 | 85.4 | 84 | 60.0 | 85.4 | 40.0 | 3.91 | 2.51 | 6.10 | 311 | 511 | 371 | 140 |
| L6 | ○ | | 6L. 赤血(1時間値)(mm/hr) | 253 | 80.8 | 248 | 82.1 | 80.8 | 17.9 | 0.92 | 0.61 | 1.38 | 207 | 615 | 313 | 302 |
| L7 | ○ | | 7L. CRP値 (mg/dl) | 252 | 61.8 | 242 | 61.9 | 61.8 | 38.1 | 0.99 | 0.75 | 1.32 | 23 | 799 | 408 | 391 |
| L8 | | | 8L. 自己抗体検査 | 407 | 99.3 | 367 | 89.1 | | | | | | 0 | 822 | 410 | 412 |
| L8.1 | | | 9L-1. 抗核抗体 | 222 | 56.9 | 232 | 65.4 | 56.9 | 34.6 | 0.70 | 0.52 | 0.94 | 77 | 745 | 390 | 355 |
| L8.2 | ○ | ○ | 9L-2. 抗Jo-1 抗体 | 48 | 12.2 | 1 | 0.6 | 12.2 | 99.4 | 24.69 | 3.38 | 180.38 | 249 | 573 | 394 | 179 |
| L8.9 | | | 9L-9. 抗SSA/Ro-抗体 | 77 | 21.4 | 96 | 32.0 | 21.4 | 68.0 | 0.58 | 0.41 | 0.82 | 163 | 659 | 359 | 300 |
| L8.12 | | | 9L-12. 抗SSB/La-抗体 | 12 | 3.9 | 14 | 5.3 | 3.9 | 94.7 | 0.73 | 0.33 | 1.60 | 254 | 568 | 305 | 263 |
| L8.13 | | | 9L-13. 抗RNP(UiRNP)抗体 | 23 | 6.5 | 89 | 35.6 | 6.5 | 64.4 | 0.13 | 0.08 | 0.21 | 220 | 602 | 352 | 250 |
| L8.16 | | | 9L-16. 抗Centromere B抗体(ACA) | 9 | 4.1 | 17 | 10.5 | 4.1 | 89.5 | 0.36 | 0.16 | 0.83 | 439 | 383 | 221 | 162 |
| L8.17 | | | 9L-17. 抗Topoisomerase-1/Scl70抗体 | 9 | 3.5 | 24 | 13.5 | 3.5 | 86.5 | 0.23 | 0.11 | 0.52 | 388 | 434 | 256 | 178 |
| L8.19 | | | 9L-19. 抗Sm抗体 | 6 | 2.2 | 40 | 17.2 | 2.2 | 82.8 | 0.11 | 0.05 | 0.27 | 321 | 501 | 268 | 233 |
| L8.24 | | | 9L-24. 抗CCP抗体 | 18 | 8.8 | 13 | 8.1 | 8.8 | 91.9 | 1.10 | 0.52 | 2.32 | 457 | 365 | 204 | 161 |
| 筋電図所見 | | | EMG 筋電図施行 | 276 | 67.3 | 70 | 17.0 | | | | | | 476 | 346 | 276 | 70 |
| EMG1 | ○ | ○ | EMG1. 線維自発電位、慢性筋波、complex repetitive discharg | 134 | 58.5 | 29 | 43.3 | 58.5 | 56.7 | 1.85 | 1.07 | 3.20 | 526 | 296 | 229 | 67 |
| EMG2 | ○ | ○ | EMG2. 短持続・低電位な多相性運動単位活動電位(MUAPs) | 168 | 66.4 | 34 | 49.3 | 66.4 | 50.7 | 2.03 | 1.19 | 3.49 | 500 | 322 | 253 | 69 |
| MRI所見 | | | MRI MRI施行 | 289 | 70.5 | 63 | 15.3 | | | | | | 470 | 352 | 289 | 63 |
| MRJ1 | | | MRJ1. STIRまたはT2WIでの筋浮腫 | 230 | 79.9 | 32 | 50.8 | 79.9 | 49.2 | 3.84 | 2.17 | 6.80 | 471 | 351 | 288 | 63 |
| MRJ2 | | | MRJ2. T1WIでの筋萎縮、筋の脂肪化など | 65 | 24.7 | 20 | 31.7 | 24.7 | 68.3 | 0.71 | 0.39 | 1.29 | 496 | 326 | 263 | 63 |
| 皮膚生検所見 | | | Lf3yn 皮膚生検施行 | 174 | 42.4 | 87 | 21.1 | | | | | | 0 | 822 | 410 | 412 |
| L13 | | | L13L. 皮膚筋炎に合致する所見 | 144 | 85.2 | 9 | 10.3 | 85.2 | 89.7 | 49.92 | 22.20 | 112.24 | 566 | 256 | 169 | 87 |

*: ○はそれぞれの基準で利用している所見

表14 Sensitivity and Specificity by cut off probability

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

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

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

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

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

b)PM/DM群からADMを除いた解析

c)PM/DM群からADM・HDMを除いた解析

d)definite and probable

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

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

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

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

表17 IMCCP報告⁵⁾によるsensitivity、Specificity

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

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

(赤字は日本のsensitivity、specificity)

図1 確定診断年齢分布

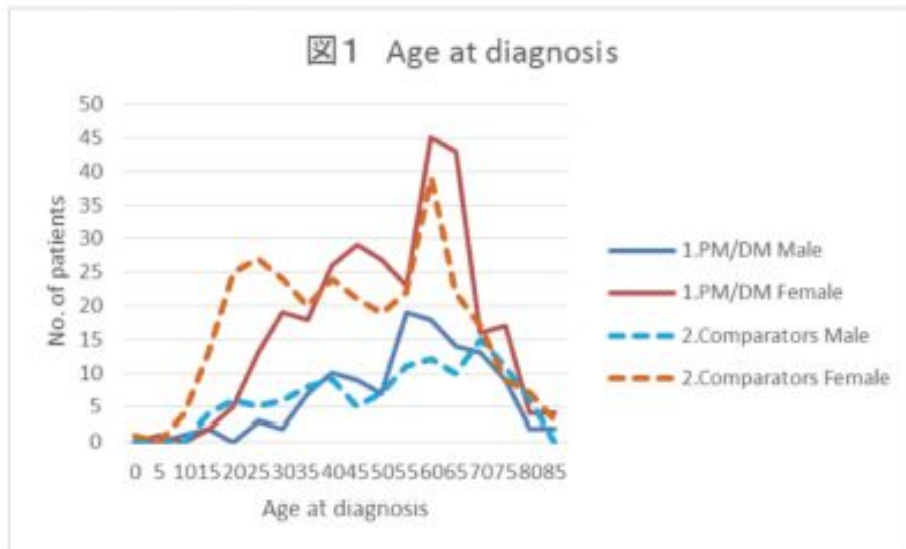


図2 発病年齢分布

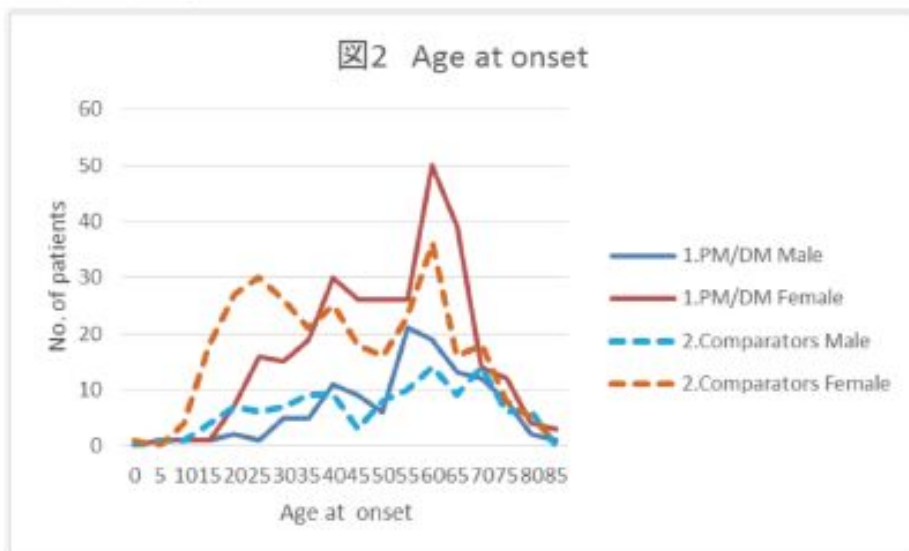
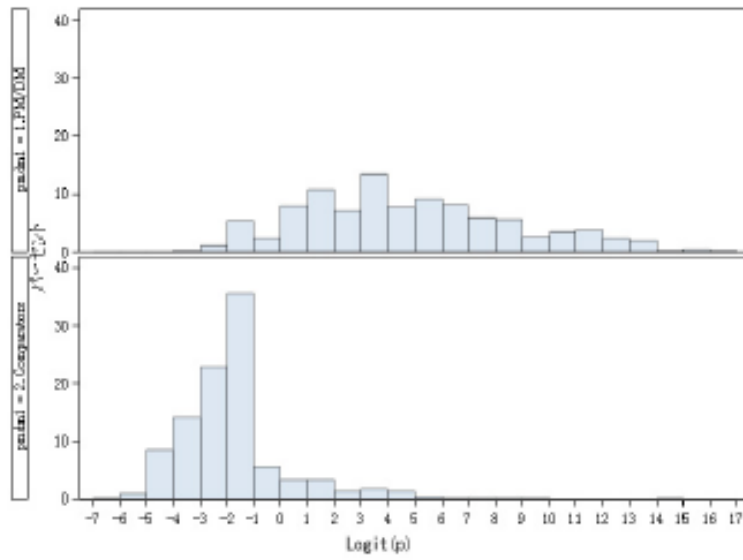


図3 Logit(p)の分布：PM/DM群、Comparators群



参考図 Logit(p)とProbabilityの関係

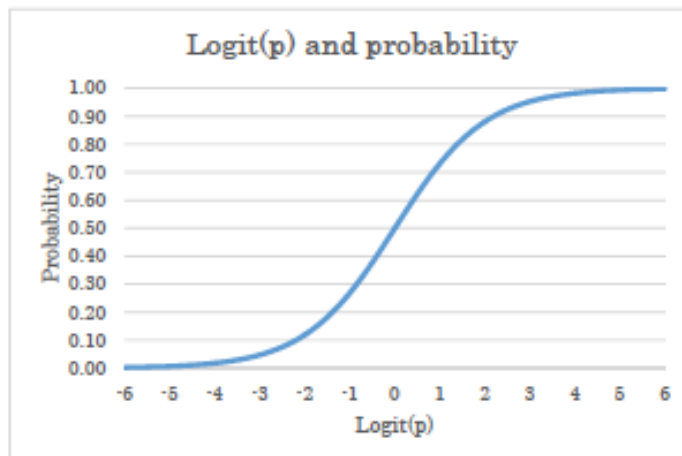
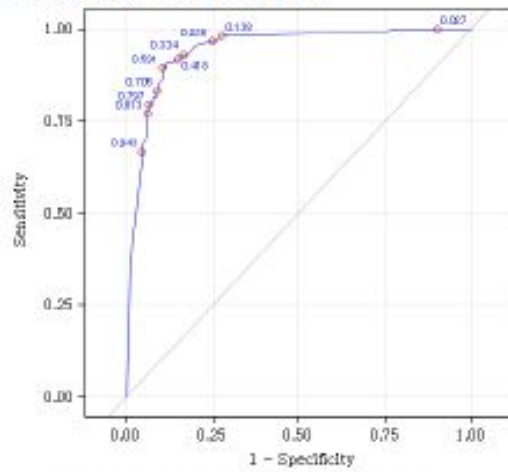
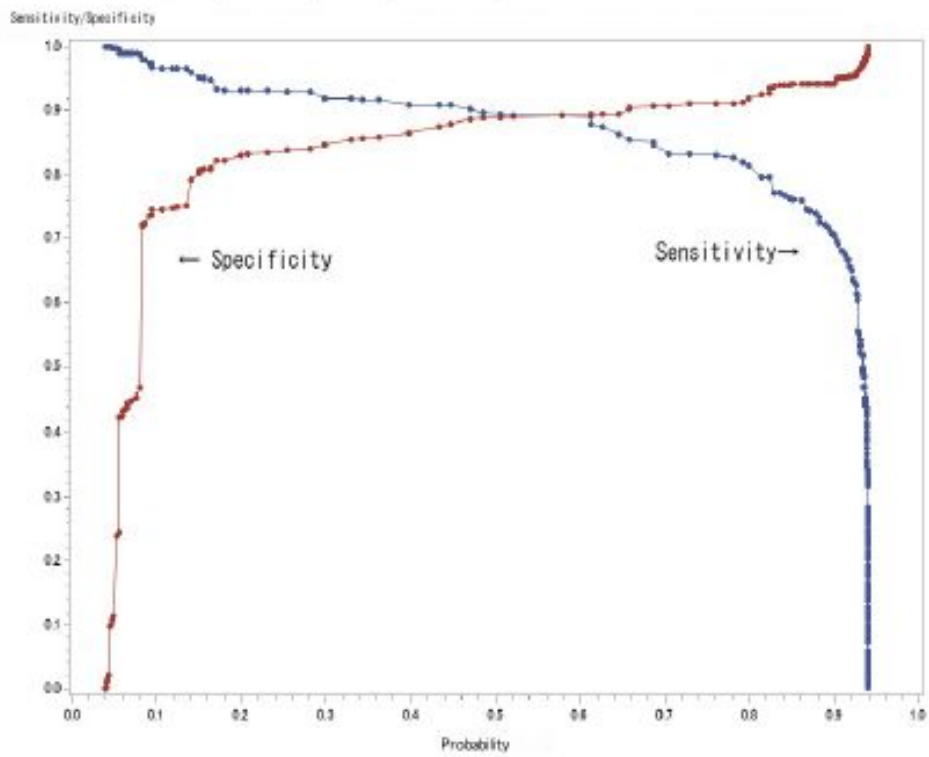


図4 ROC 曲線：IMCCP 診断基準案



図中の数値は cut off probability である。

図5 Sensitivity, specificity and probability of disease



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

シェーグレン症候群に関する調査研究

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

¹筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）

²長崎大学医歯薬学総合研究科

³兵庫医科大学 内科学講座リウマチ・膠原病科

⁴京都大学医学部附属病院リウマチセンター

⁵慶應義塾大学医学部リウマチ内科

⁶産業医科大学医学部第1内科学講座

⁷京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

⁸九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野

⁹鶴見大学歯学部病理学講座

¹⁰埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室

¹¹慶應義塾大学医学部眼科

¹²東京女子医科大学 眼科

¹³倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター

¹⁴金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

¹⁵東京女子医科大学 耳鼻咽喉科

¹⁶千葉こども病院 アレルギー・膠原病科

研究要旨

本研究プロジェクトにおいては、自己免疫疾患であるシェーグレン症候群(SS)に焦点を当て、予防因子・予後予測因子の解析、診断基準作成・改訂、重症度分類の確立、診療ガイドライン作成を目的とした。本研究成果により、効率的で安全性の高いスタンダード医療が確立でき、普及することにより、患者の予後、QOLの改善、医療費の節約化につながると期待される。

本疾患は、2015年1月から指定難病となったため、1)SSの認定のための診断基準の検証、2)重症度分類の提唱、3)臨床調査個人票(新規、更新)案の提唱、4)治療のスタンダードとなる診療ガイドラインの制定を目的とした。結果として、1)1999年の旧厚労省診断基準を感度、特異度が最も高い診断基準として認定した、2)EULARで提唱されたESSPRIを採用し5点以上を中症・重症と定義した、3)臨床調査個人票案(新規、更新)を提唱した、4)診療ガイドライン制定をめざして32のClinical question(CQ)を作成し、systemic reviewを遂行中である。

A. 研究目的

自己免疫疾患診療の標準化、医療の質の向上・患者のQOLの改善を目指すために、1)疫学調査及び個人調査票に基づく統計学的病態解析による予防因子・予後予測因子の提唱、2)ゲノム解析による予防因子・予後予測因子の解明、3)実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、4)重症度分類の確立、5)臨床現場で活用できる診療ガイドラインの

作成を目的とした。自己免疫疾患の医療の向上、患者のQOLの改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。

本研究では、SSを対象疾患とし、各分野の専門家から研究体制を構築し、効率のよい建設的な研究班を組織、運営した。

過去の実績として、SSに関する一次、二次疫学調査を2010-2011年にすでに終了し、そのデータに

基づく予防・予後予測因子を提唱してきた。また、旧厚労省改訂基準(1999年)、改訂アメリカ・ヨーロッパ基準(2002年)、アメリカリウマチ基準(2012年)の日本における検証も進め、日本においては、旧厚労省改定基準が感度、特異度ともに最も優れていると結論付けた。

さらに、2015年1月からSSが指定難病に指定されたため、1)診断基準の検証、2)重症度分類の提唱を行い、それらに基づいた臨床調査個人票(新規、更新)案を提唱し、厚労省の指定難病の評価基準として活用されている。

本年度は、Mindsに基づく診療ガイドラインの作成を進めた。

このように、本班の独創的な点は、サイエンスと臨床データに基づき、診療ガイドラインを作成し、SS医療の標準化を目指していることである。

B. 研究方法

1)診療ガイドラインの作成

専門医による診療ガイドライン作成チームを組織し、Mindsに添う診療ガイドラインの作成を進めている。スコープとして臨床課題 clinical question(CQ)の抽出、CQ作成担当者、systemic review(SR)担当者を選定し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成中である。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さんにインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解してもらい、本人の同意を得た上で研究を実行した。

C. 研究結果

1)診療ガイドラインの作成

担当の専門家により38のCQを抽出した(別表)。SR担当者により、エビデンスレベル分類、推奨グレードを作成中である(別表)。

D. 結論、E. 考察

1)診療ガイドラインの作成:38のCQを抽出し、現在、systemic reviewによりエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Celi Sun C, Molineros J, Looger L, Kim K, Zhou XJ, Kim-Howard X, Motghore P, Bhattarai K, Adler A, So-Young Bang SY, Lee HS, Kim TH, Kang YM, Suh CH, Chung WT, Park YB, Choe JY, Shim SC, Lee SS, Han BG, Dozmozorov M, Wren J, Harley J, Chua KH, Zhang H, Bae SC, Jin Kim YJ, Okada Y, Kochi Y, Suzuki A, Kubo M, Sumida T, Yamamoto K, Shen N, Ma J, Qi YY, Kaufman K.:□High-density genotyping of immune-related loci identifies new SLE risk variants in individuals with Asian ancestry.□Nat Genet(in press)□
2. Asashima H, Tsuboi H, Iizuka M, Hirota T, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T.:□The Energy Induction of M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor-Reactive CD4+ T Cells Suppresses Experimental Sialadenitis-like Sjoren's Syndrome.□Arthritis Rheum 67(8):2213-25,2015
3. Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Iwakura Y, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T.:□A crucial role of RORγt in the development of spontaneous sialadenitis-like Sjögren's syndrome.□J Immunol 194(1):56-67,2015
4. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman S J, Theander E, Brun J G, Baron G, Leguern V, Devauchelle-Pensec V, Ramos-Casals M, Valim V, Dorner T, Tzioufas A, Gottenberg J-E, Laque R S, Mandl T, Hachulla E, Sivils K L, Ng W-F, Fauchais A-L, Bombardieri S, Valesini G, Bartoloni E, Goeb V, Praprotnik S, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize AA, Vollenveider C, Ravaud P, Meiners P, Brito-Zeron P, Vitali C, Mariette X.:□Defining disease activity sates and meaningful differences in primary Sjögren's Syndrome with EULAR primary Sjögren's Syndrome disease activity(ESSDAI) and patient reported indexes(ESSPRI).□Ann Rheum Dis 75(2):382-389,2016
5. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dorner T, Bootsma H, Tzioufas A, Solans-Laquerre R, Mandl T, Gottenberg JE, Hachulla E, Sivils KL, Ng WF, Fauchais AL, Bombardieri S, Valesini G, Bartoloni E, Saraux A, Tomsic M, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize AA, Vollenweider C, Ravaud P, Vitali C, Mariette X, Bowman SJ; EULAR Sjoren's Task Force.:□Validation of EULAR primary Sjögren's Syndrome disease activity and patient indexes.□Ann Rheum Dis 74(5):859-66,2015□
6. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H, Yokosawa M, Hagiya C, Asashima H, Takai C, Miki H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Hirata S, Saito K, Tanaka Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A, Sumida T.:□Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy) trial. An open

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

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

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

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

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

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

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

13. Takahashi A, Inoue H, Mishima K, Ide F, Nakayama R, Hasaka A, Ryo K, Ito Y, Sakurai T, Hasegawa Y, Saito I.: Evaluation of the effects of quercetin on damaged salivary secretion. PLoS One 10(1):e0116008, 2015

14. Ohyama K, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, Furukawa S, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome. Oral Dis 21: 224–231, 2015

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

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

16. Hayashida JN, Minami S, Moriyama M, Toyoshima T, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, Nakamura S. :Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in the patients with dry mouth. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 27(1):96-101, 2015

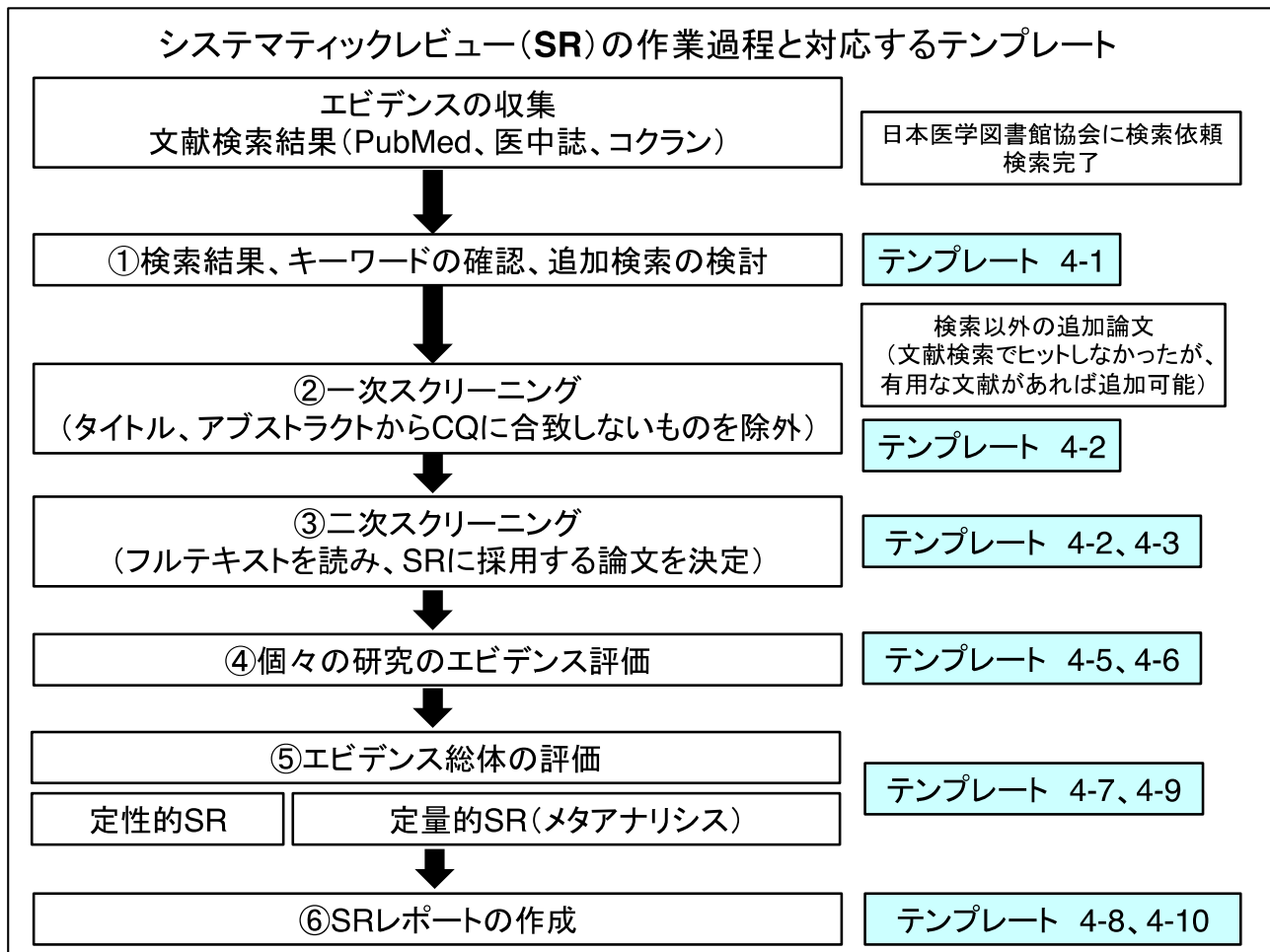
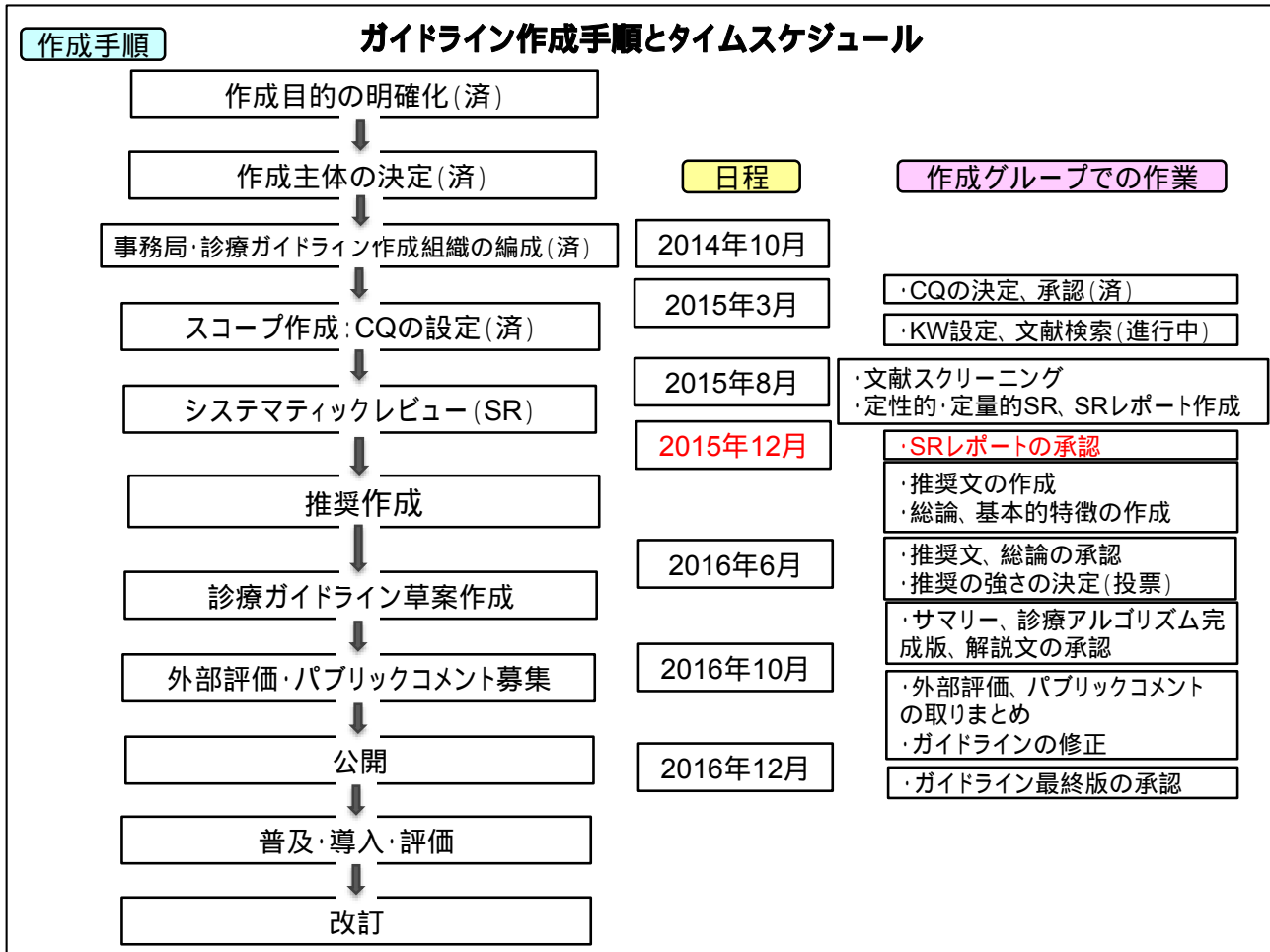
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

申請準備中

2. 実用新案登録：なし

3. その他：特記事項なし



| CQ番号 | 作成したCQ | SR担当者 | SR進捗状況 | | | | | | |
|---------------|-------------------------------------|------------------|-----------|-----------|---------------|------------|-------|--------|--|
| | | | 一次スクリーニング | 二次スクリーニング | 個々の研究のエビデンス評価 | エビデンス総体の評価 | | SRレポート | |
| | | | | | | 定性的SR | 定量的SR | | |
| テンプレート4-1、4-2 | 4-2、4-3 | 4-5、4-6 | 4-7 | 4-9 | 4-8、4-10 | | | | |
| CQ1 | 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か | 坪井(筑波大) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| CQ2 | 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か | 吉原(女子医大) | ○ | ○ | | | | | |
| CQ3 | 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか | 田中(産業医大)、竹内(慶応大) | ○ | | | | | | |
| CQ4 | 特徴的な皮膚病変は何か | | ○ | | | | | | |
| CQ5 | 特徴的な腎病変は何か | | ○ | | | | | | |
| CQ6 | 特徴的な末梢神経障害は何か | | ○ | | | | | | |
| CQ7 | 特徴的な中枢神経障害は何か | | ○ | | | | | | |
| CQ8 | 特徴的な肺病変は何か | | ○ | | | | | | |
| CQ9 | 特徴的な関節病変は何か | | ○ | | | | | | |
| CQ10 | 診断に有用な自己抗体は何か | | 高村(女子医大) | ○ | ○ | | | | |
| CQ11 | 診断に有用な血液検査所見は何か | | | ○ | ○ | | | | |
| CQ12 | 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか | 富板(千葉こども)、中村(九大) | ○ | ○ | | | | | |
| CQ13 | 唾液腺エコーは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| CQ14 | 唾液腺MRIは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| CQ15 | 唾液腺シンテグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか | | ○ | ○ | | | | | |
| CQ16 | 唾液腺造影は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか | | ○ | ○ | | | | | |
| CQ17 | 予後に影響する合併症は何か | 三森(京都大) | | | | | | | |
| CQ18 | 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か | | | | | | | | |
| CQ19 | 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か | | | | | | | | |

| CQ番号 | 作成したCQ | SR担当者 | SR進捗状況 | | | | | |
|---------------|---|------------------|-----------|-----------|---------------|------------|-------|--------|
| | | | 一次スクリーニング | 二次スクリーニング | 個々の研究のエビデンス評価 | エビデンス総体の評価 | | SRレポート |
| | | | | | | 定性的SR | 定量的SR | |
| テンプレート4-1、4-2 | 4-2、4-3 | 4-5、4-6 | 4-7 | 4-9 | 4-8、4-10 | | | |
| CQ20 | 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か | 田中(金沢医大)、川野(金沢大) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ21 | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ22 | 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ23 | 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ24 | 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か | 佐野(兵庫医大) | ○ | ○ | ○ | | | |
| CQ25 | 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か? | | ○ | ○ | ○ | | | |
| CQ26 | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か | 斎藤(鶴見大) | ○ | | | | | |
| CQ27 | 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か | | | | | | | |
| CQ28 | ステロイドは腺病変の改善に有用か | 坪田(慶応大)、坪井(筑波大) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ29 | ステロイドは腺外病変の改善に有用か | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ30 | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か | | ○ | ○ | ○ | | | |
| CQ31 | 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ32 | 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か | 川上(長崎大) | ○ | ○ | ○ | | | |
| CQ33 | 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か | | ○ | ○ | ○ | | | |
| CQ34 | ステロイドの全身投与は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か | 西山(倉敷)、吉原(女子医大) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ35 | 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ36 | 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ37 | 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CQ38 | 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か | 川野(金沢大) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

CQ01のPICOと検索キーワード

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

疾患:SS

SR担当者:坪井洋人

CQ番号 01 作成したCQ 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？

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

【4-1 データベース検索結果】

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

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

【4-1 データベース検索結果】

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

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

【4-1 データベース検索結果】

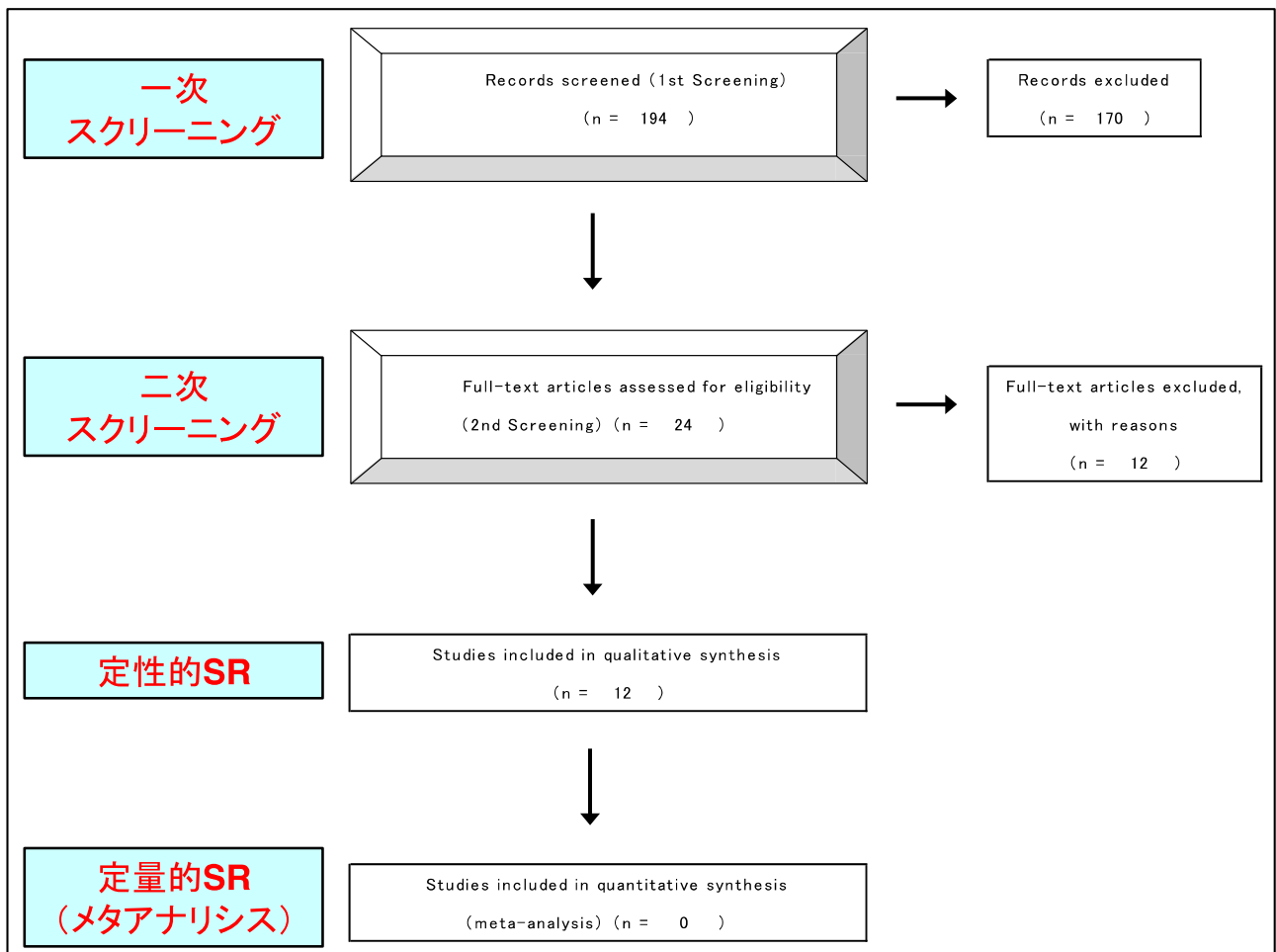
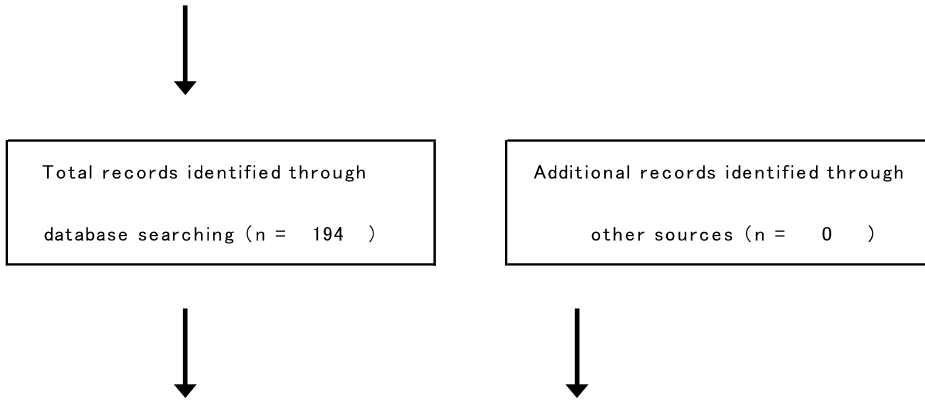
| | |
|--------|---------------------------|
| タイトル | SS |
| CQ | CQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か |
| データベース | Cochrane |
| 日付 | 2015/7/7 |
| 検索者 | 諏訪部/坪井 |

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

文献検索フローチャート(データベース+追加論文)

図-2 文献検索フローチャート] PRISMA声明を改変 SSCQ01

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



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

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

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

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

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

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

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

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

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

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

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

| アウトカム | | 口腔乾燥症状との相関 | | | | | | | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | | | | | |
|---------------------|--------|------------|------|-------------|-------------|----------|-----|--------|------|-----|-----|-----|---------------|----|----|-------|-----|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | 上昇要因** | | | | | 非直接性* | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | その他のバイアス | まとも | 量反関係 | 効果減弱 | 効果弱 | 効果弱 | まとも | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群分子 | 対照群分子 | 介入群分子 | 介入群分子 | 対照群分子 | 介入群分子 | 対照群分子 | 介入群分子 | 対照群分子 | 介入群分子 | 対照群分子 | 介入群分子 | 対照群分子 | 介入群分子 | |
| Yazisiz V. 2009 | 横断研究 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | FS≥1:感度79%、特異度100%、PPV100%、口腔症状:感度77%、特異度14%、PPV62% |
| Teppo H. 2007 | コホート研究 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Piipe J. 2007 | コホート研究 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Gotoh S. 2005 | 横断研究 | -1 | -1 | 0 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| McGuirt WF Jr. 2002 | 症例集積 | -1 | -1 | 0 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Rosas J. 2002 | コホート研究 | -1 | -1 | 0 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 無刺激唾液 ≤1.5ml/15min >1.5ml/15minの間で、臨床所見に差なし |

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

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

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

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

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

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

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

エビデンス総体

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

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

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

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

エビデンス総体

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

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

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

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

エビデンス総体

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

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

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

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

エビデンス総体

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

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|--------------|--------------------------------|------------------------|
| CQ | SSCQ01 | 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？ |
| P | SSの腺病変、年齢・性別は指定なし | |
| I | 吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検 | |
| C | なし | |
| 臨床的文脈 | | 唾液腺病変と口腔乾燥 |

| | |
|-------------|---|
| O1 | 診断率の向上 |
| 非直接性のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低リスクであった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低～中リスクであった。 |
| コメント | ガムテスト(SS診断の感度83.3～86.7%、特異度79.4～86.8%、3つの研究)、安静時唾液分泌量(感度64.6～78.6%、特異度49.7～79.4%、3つの研究)、LSG生検(感度78～83.5%、特異度82.3～100%、3つの研究)、耳下腺生検(感度78%、特異度86%、1つの研究)。サクソテストの感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究でガムテストとサクソテストは有意に関連した。 |

| | |
|-------------|--|
| O2 | 治療方針の決定 |
| 非直接性のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低～中リスクであった。 |
| コメント | 1つの後ろ向きコホート研究で、LSG生検におけるFS \geq 3はNHL発症の独立した予測因子、FS \geq 3では、ESSDAI、EGM scoreは有意に高値。2つのコホート研究でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9～98.4%。 |

| | |
|-------------|--|
| O3 | 病態の把握 |
| 非直接性のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| コメント | 1つの後ろ向きコホート研究で、LSG所見陽性/陰性の間で、生存期間に有意差なし。1つの前向きコホート研究で、Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等だが、耳下腺生検は悪性リンパ腫の検出に有用である可能性。1つの症例集積研究で、LSG生検陰性例では、耳下腺生検が有用である可能性。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連なし。 |

| | |
|-------------|---|
| O4 | 有害事象 |
| 非直接性のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低～中リスクであった。 |
| コメント | 3つの横断研究でガムテストの学習効果が報告。4つの研究で、LSG生検の合併症は0%～9.7%と報告。1つの症例集積研究で耳下腺生検の合併症は0%、1つの前向きコホート研究で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告。LSG生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆される。 |

| | |
|-------------|--|
| O5 | 口腔乾燥症状との相関 |
| 非直接性のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。 |
| コメント | 2つの研究でドライマウスの感度77～87%、特異度6.6～14%であり、SSの診断における特異度は低い。1つの横断研究で、LSG生検のgradeはシアログラフィと有意に関連、LSG生検のgradeとドライマウス・サクソテストは有意な関連なし。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見に関連なし。 |

【4-10 SRレポートのまとめ】CQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？

12本の観察研究(5本の横断研究、6本のコホート研究、1本の症例集積研究)を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

ガムテストに関して、3つの研究で、SS診断の感度83.3%~86.7%、特異度79.4%~86.8%、安静時唾液分泌量に関して、3つの研究で、感度64.6%~78.6%、特異度49.7%~79.4%、LSG生検に関して、3つの研究で、感度78%~83.5%、特異度82.3%~100%、耳下腺生検に関して、1つの研究で、感度78%、特異度86%であった。サクソテストの感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究でガムテストとサクソテストは有意に相関した(D)。

1つの後ろ向きコホート研究で、pSSではLSG生検におけるFS \geq 3はNHL発症の独立した予測因子であり、FS \geq 3では、ESSDAI、EGM(extraglandular manifestations) scoreは有意に高値であった。2つのコホート研究でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9~98.4%と良好であった(D)。

1つの後ろ向きコホート研究で、LSG所見陽性/陰性の中で、生存期間に有意差はなかった。1つの前向きコホート研究で、Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等だったが、耳下腺生検は悪性リンパ腫の検出に有用である可能性が示された。1つの症例集積研究で、LSG生検陰性例では、SSの診断に耳下腺生検が有用である可能性が示された。1つの前向きコホート研究で、安静時唾液分泌量とpSSの臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連は認めなかった(D)。

3つの横断研究でガムテストの学習効果が報告された。4つの研究で、LSG生検の合併症は0%~9.75%と報告され、1つの症例集積研究で耳下腺生検の合併症は0%、1つの前向きコホート研究で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告された。LSG生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆された(D)。

2つの研究で、SSの診断に対するドライマウスの感度77~87%、特異度6.6~14%であり、SSの診断における特異度は低かった。1つの横断研究で、pSSではLSG生検のgradeはシアログラフィと有意に関連したが、LSG生検のgradeとドライマウス・サクソテストは有意な関連はなかった。1つの前向きコホート研究で、安静時唾液分泌量とpSSの臨床所見に関連はなかった(D)。

以上より、ガムテスト、安静時唾液分泌量、サクソテスト、LSG生検、耳下腺生検はいずれもSSの診断率の向上に寄与すると考えられる。LSG生検陰性例では、SSの診断に耳下腺生検が有用である可能性が示されている。治療方針の決定において、LSG生検は唾液腺組織の採取率が良好であり、SSの腺外病変、NHL発症の予測因子にもなりえるため、有用と考えられる。SSの病態把握において、耳下腺生検とLSG生検は同等の所見が得られるが、悪性リンパ腫の検出には耳下腺生検が有用と考えられる。検査に伴う有害事象は、LSG生検と耳下腺生検で同等であり、比較的安全と考えられる。ガムテストに関しては、実施時に学習効果を考慮する必要がある。口腔乾燥症状は、SSの診断における特異度は低く、唾液分泌量やLSG生検との相関も明らかではない。

【4-11 Future Research Question】

CQ28のPICOと検索キーワード

| CQ28 | P | | | | I/C | | O | | | | | 作成者 |
|-------------------|------|------|----|-----|-----------|------|----------------------|---|------------------|------------------|------------------|-------------|
| | 性別 | 年齢 | 疾患 | 病態 | I | C | リスト | 内容 | 益/害 | 重要度 | 採択可否 | |
| ステロイドは腺病変の改善に有用か？ | 指定なし | 指定なし | SS | 腺病変 | ステロイド全身投与 | プラセボ | O1 O2 O3 O4 | 唾液分泌量の改善 涙液分泌量の改善 乾燥自覚症状の改善 感染症の増加 | 益 益 益 害 | 8 8 8 7 | ○ ○ ○ ○ | 田中(良)、竹内、坪井 |

疾患:SS

SR担当者:坪井洋人、坪田一男

CQ番号 28 作成したCQ ステロイドは腺病変の改善に有用か

| キーワード | 日本語 | 英語 |
|-------|------------------------|---|
| 1 | シェーグレン症候群 | Sjögren's syndrome |
| 2 | 腺病変、唾液腺炎、涙腺炎 | glandular manifestation, sialadenitis, dacryoadenitis |
| 3 | 副腎皮質ステロイド、プレドニゾロン | corticosteroid, prednisolone |
| 4 | 全身投与、内服、点滴静注 | systemic administration, per oral, intravenous drip |
| 5 | プラセボ、無作為化比較対照試験 | placebo, randomized controlled trial (RCT) |
| 6 | 唾液分泌量、涙液分泌量、乾燥自覚症状、感染症 | salivary secretion, lacrimation, sicca symptom, infection |

【4-1 データベース検索結果】

| | |
|--------|------------------------|
| タイトル | SS |
| CQ | CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か |
| データベース | PubMed |
| 日付 | 2015/7/7 |
| 検索者 | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大) |

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|---|---------|
| #1 | Search Sjogren's Syndrome/therapy[MH] | 1544 |
| #2 | Search (("Adrenal Cortex Hormones"[PA] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH])) | 343471 |
| #3 | Search ((Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH])) | 44653 |
| #4 | Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]) | 6344142 |
| #5 | Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4) | 11 |
| | | |
| | | |

【4-1 データベース検索結果】

| | |
|--------|------------------------|
| タイトル | SS |
| CQ | CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か |
| データベース | 医中誌 |
| 日付 | 2015/7/9 |
| 検索者 | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大) |

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|--|--------|
| #1 | (Sjogren症候群/TH or シェーグレン症候群/AL) | 10447 |
| #2 | (副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL) or (Prednisolone/TH or プレドニゾロン/AL) | 162819 |
| #3 | (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH | 11896 |
| #4 | #1 and #2 and #3 | 40 |
| #5 | (#4) and (PT=原著論文) 19 | 19 |
| #6 | (#5) and (DT=2000:2015) | 15 |
| | | |

【4-1 データベース検索結果】

| | |
|--------|------------------------|
| タイトル | SS |
| CQ | CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か |
| データベース | Cochrane |
| 日付 | 2015/7/7 |
| 検索者 | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大) |

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|--|-------|
| #1 | sjogren's and (syndrome or disease*) | 341 |
| #2 | MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees | 11520 |
| #3 | corticosteroid* or prednisolone | 15599 |
| #4 | saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca | 8628 |
| #5 | #1 and (#2 or #3) and #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials | 11 |
| | | |
| | | |

文献検索フローチャート(データベース+追加論文)

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変 SSCQ28

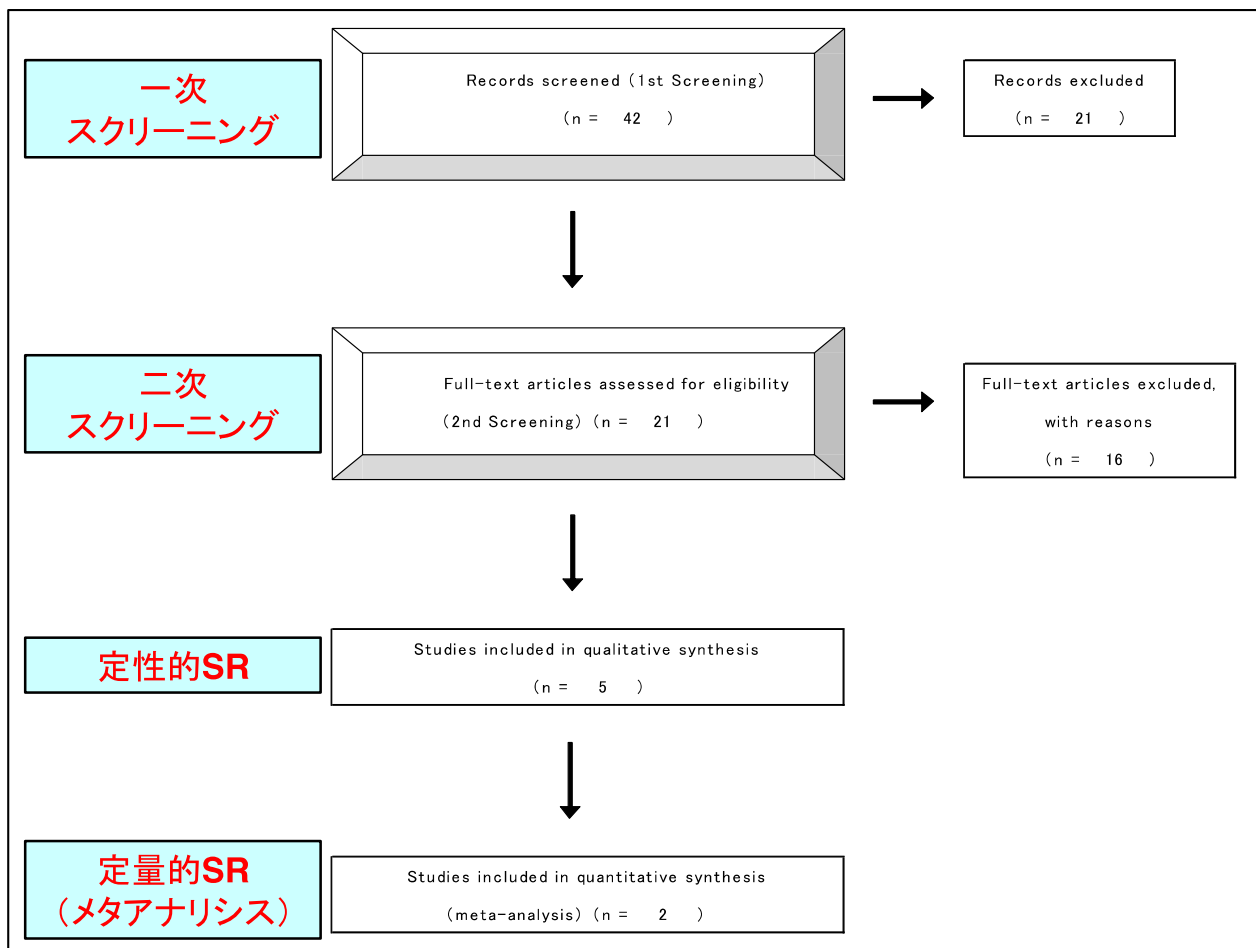
| | | | | | | | | | |
|-----|------|--------|----------|-----|--------|-----|-----------|--------|-----------|
| NGC | NICE | PubMed | Cochrane | 医中誌 | EMBASE | WHO | PsycINFO® | CINAHL | Others() |
| NA | NA | 11 | 11 | 15 | NA | NA | NA | NA | NA |



Total records identified through
database searching (n = 33)

Additional records identified through
other sources (n = 9)





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ28

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|--|---|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--|----|--|
| Lee HK. Ophthalmology, 2006 | RCT | 41 KCS patients + 23 HS | Topical 0.1% PSL drop | 0.1% hyaluronic acid drop | NGF, impression cytology, symptom, BUT, Schirmer | ✓ | ステロイド点眼のRCTのため除外 |
| Porpla P. Scand J Rheumatol, 2011 | Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design | 12 pSS women with a low serum DHEA-S | DHEA 50mg | Placebo | Serum and salivary androgen, salivary flow | ✓ | DHEA投与の研究のため除外 |
| Hartkamp A. ARD, 2008 | RCT | 60 female patients with pSS | 200mg oral DHEA | Placebo | Fatigue, depressive mood, mental well being, physical function, pain, sicca complain, Schirmer | ✓ | DHEA投与の研究のため除外 |
| Bostrom EA. JR, 2008 | Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design | 37 pSS + 32 HC | DHEA 50mg | Placebo | Resistin in blood or saliva, saliva volume | ✓ | DHEA投与の研究のため除外 |
| Forsblad-d'Elia H. J Clin Endocrinol Metab, 2009 | Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design | 23 pSS women | oral DHEA 50mg | Placebo | Sex steroid level, dry mouth, dry eye | ✓ | DHEA投与の研究のため除外 |
| Pillemer SR. Arthritis Cre Res, 2004 | RCT | 28 SS female | oral DHEA 200mg | Placebo | Dry mouth, dry eye, Schirmer, Ocular stain, salivary flow | ✓ | DHEA投与の研究のため除外 |
| Aragona P. Eur J Ophthalmol, 2013 | RCT | 40 SS | 0.1% clobetasone butyrate eyedrop | Placebo | symptom VAS, TBUT, Ocular stain, IOP | ✓ | ステロイド点眼のRCTのため除外 |
| Asashima H. IJRD, 2012 | Letter, Case report | a SS woman | PSL 32mg | None | Dry eye, dry mouth, salivary flow, salivary Na and B2MG | ✓ | 腺病変に対するPSLの有効性を示したCase reportのため除外 |
| Hong S. J of Ocul Pharmacol Ther, 2007 | Prospective, Open label, one arm | 106 eyes of 53 SS | topical nonpreserved 1% mPSL solution | None | BUT, Schirmer, Ocular stain, symptom | ✓ | ステロイド点眼のopen label, one arm studyのため除外 |

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ28

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|--|----------------------------------|---|--|---|---|----|--------------------------------|
| Izumi M. ARD, 1991 | Prospective, Open label, one arm | 31 SS (24 pSS, 7 sSS) | PSL irrigation of parotid gland | Saline solution irrigation | salivary flow | ✓ | ステロイド耳下腺局所注入のため除外 |
| Miyawaki S. Intern Med, 1999 | Prospective, Open label, one arm | 20 pSS female | Initial PSL10-30mg, Maintenance PSL5-7.5mg | None | Saxson, Ig, SS-A/B, RF, subjective oral symptom, side effect | | |
| Fox PC. Clin Exp Rheumatol, 1993 | RCT | 24 pSS | PSL30mg every other day | Piroxicam or placebo | ANA, RF, SS-A/B, salivary focus score, ocular stain, salivary flow, Schirmer, symptom | | |
| Pijpe J. ARD, 2007 | Prospective, Open label | 60 SS | PSL5-7.5mg and/or DMARD, HCQ | Not receive PSL and DMARD | salivary flow, sialochemical analysis, laboratory values, dry mouth VAS | | |
| Romos-Casals M. JR, 2007 | Prospective | 254 pSS + 254 control group | corticosteroid | antiinflammatory agent, antimalarial agent, immunosuppressive agent | serum metabolic alteration | ✓ | 代謝への影響をみた前向き研究のため除外 |
| Reksten TR. Int Immunopharmacol, 2011 | Retrospective | 141 pSS + 99 HC | PSL5mg (range 2-50mg) | Without PSL | Cytokine, autoantibody, salivary flow, extraglandular manifestation | | |
| Cordero-Coma M. Ocul Immunol Inflamm, 2007 | Retrospective, Case series | N=4 (2 SLE +SS, 1 pSS, 1 RA +psoriasis) | PSL + (MTX, CsA, IFX) | None | symptom of KCS, Schirmer | ✓ | PetrospectiveなCase seriesのため除外 |

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ28

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|---------------------------------------|---------------|--|--|-------------|--|----|---------------------|
| Zandbelt MM. ARD, 2001 | Case report | SS with neurovasculitis | PSL60mg | None | Schirmer, BUT, Ocular stain, LSG histology | ✓ | Case reportのため除外 |
| Ichikawa Y. Ryumachi, 1979 [Japanese] | Retrospective | 34 SS | Initial PSL 5-60mg (12±12mg), maintenance PSL 2.5-20mg (7.0±5.1mg) | Without PSL | salivary flow, tear volume, symptom, ESR, SE | | |
| Yasuda S. MR, 2004 | Case report | abacterial prostatitis and PBC with SS | PSL 40mg | None | swelling of lacrimal gland and salivary gland, dysuria | ✓ | Case reportのため除外 |
| 岩尾篤. 小児科診療, 2004 | 症例報告 | 反復性耳下腺炎を主訴とするSSの11歳女兒 | PSL 20mg | None | 耳下腺腫脹、IgG | ✓ | 小児のCase reportのため除外 |
| 宮崎菜穂. 小児科臨床 | 症例報告 | 反復性耳下腺炎を契機にSSと診断された11歳女兒 | PSL 30mg | None | 耳下腺炎 | ✓ | 小児のCase reportのため除外 |

【4-5 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| 対象 | SSの腺病変 |
| 介入 | ステロイド全身投与 |
| 対照 | プラセボ |

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

アウトカム 涙液分泌量の改善

| 研究コード | 研究デザイン | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 非直接性* | | リスク人数(アウトカム率) | | | | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | | | | |
|--------------|--------|----------|----------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|---------------|-------|-----|-------|----------|---------|------|-------|-------|-------|----|----|
| | | ランダム化 | コンシールメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | | | | 対照群分子 | 介入群分母 | 介入群分子 | | |
| Fox PC. 1993 | RCT | -1 | -1 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2.7 | mm | 8 | 1.6 | mm | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-------------|-----------|--|--|--|-----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------|--|---------------|--|--|--|-------------|
| RCTだが症例数が少ない | ランダム化の方法不明確 | NIH内で割り付け | | | | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 | | | | | | | | | | | | シルマーの変化(0→6M) | | シルマーの変化(0→6M) | | | | SD不明のため評価不能 |
|--------------|-------------|-----------|--|--|--|-----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------|--|---------------|--|--|--|-------------|

【4-5 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| 対象 | SSの腺病変 |
| 介入 | ステロイド全身投与 |
| 対照 | プラセボ |

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

アウトカム 乾燥自覚症状の改善

| 研究コード | 研究デザイン | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 非直接性* | | リスク人数(アウトカム率) | | | | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | | | |
|--------------|--------|----------|----------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|---------------|-------|-----|-------|----------|---------|------|-------|-------|-------|--------------|
| | | ランダム化 | コンシールメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | | | | 対照群分子 | 介入群分母 | 介入群分子 | |
| Fox PC. 1993 | RCT | -1 | -1 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 184 | 16 | 8.7 | 203 | 90 | 44.3 | RR | 5.13.11-8.35 |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-------------|-----------|--|--|--|-----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|--------|----------------|--------|--|--|--|
| RCTだが症例数が少ない | ランダム化の方法不明確 | NIH内で割り付け | | | | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 | | | | | | | | | | | | ドライマウスの集積レポート数 | 改善の報告数 | ドライマウスの集積レポート数 | 改善の報告数 | | | |
|--------------|-------------|-----------|--|--|--|-----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|--------|----------------|--------|--|--|--|

[4-9 メタアナリシス]

| | | | |
|---------------|----------------------------|------------|-----------------------------------|
| CQ | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か? | | |
| P | SSの腺病変 | I | ステロイド全身投与 |
| C | プラセボ | O | 唾液分泌量の改善 |
| 研究デザイン | Retrospective cohort study | 文献数 | 2 |
| モデル | ランダム効果モデル | 方法 | Inverse-variance method (R 3.2.1) |
| 効果指標 | リスク比(RR) | 統合値 | 1.47(0.83 - 2.59) P= 0.183 |

| | | | | | | |
|--------------------|------------------|------------------------|--|----------|---------------------|----------------------|
| Forest plot | Author Year | Without PSL | | With PSL | | Risk Ratio [95%CI] |
| | | Total | Saliva increase | Total | Saliva increase | |
| | Ichikawa Y. 1979 | 2 | 0 | 20 | 13 | 3.86 [0.30, 49.41] |
| Reksten TR. 2011 | 94 | 42 | 8 | 5 | 1.40 [0.78, 2.50] | |
| RE Model IV | z=1.33 Q=0.58 | p=0.18261 p=0.44727 | tau ² =0 I ² =0 | | 1.47 [0.83, 2.59] | |

コメント: ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向がある。

| | |
|--------------------|--|
| Funnel plot | Forest plot showing individual study results and overall pooled effect size (1.47) with 95% confidence interval (0.83 - 2.59). |
| | コメント: 研究数が少ないため、省略 |

| | | |
|---------------|------|-----------------|
| その他の解析 | 施行せず | コメント: 有意水準に達しない |
| メタリグレッション | | |
| 感度分析 | | |

[4-6 評価シート 観察研究]

| | |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か? |
| 対象 | SSの腺病変 |
| 介入 | ステロイド全身投与 |
| 対照 | プラセボ |

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

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

| 研究コード | 研究デザイン | バイアスリスク* | | 検出バイアス | 症例バイアス | その他 | バイアス | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | リスク人数(アウトカム率) | | | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | | | | |
|------------------|--------|----------|--------|--------|--------|-----|------|--------|------|--------|-------|----|----|---------------|-------|-------|----------|---------|------|--------|------|-------|-----|----|
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | | | | | 量反関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | 対照群母 | 対照群分子 | | | | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) | |
| Miyawaki S. 1999 | コホート研究 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 20NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Ichikawa Y. 1979 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0NA | NA | NA | 28 | 4 | 14.3NA | NA | NA | NA | NA |
| Pijpe J. 2007 | コホート研究 | -2 | -2 | -1 | 0 | -1 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | -2 | 36NA | NA | NA | 12NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Reksten TR. 2011 | コホート研究 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -2 | 111NA | NA | NA | 11NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|----------------------|----------------------|--|--|--|--|------------------------|------------|--|--|--|----------------|
| PSEL群のみの1armの前向きコホート研究 | PSEL群のみの1armの前向き研究 | 1 armだが、他のDMARDは比較されず、NSAIDが減少 | DMARD以外の薬剤が減少 | 1 arm、20 unselected pSS を対象 | | | | | | | | PSEL群のみの1armの前向き研究 | 感染症の記載なく、armの前向き研究不明 | | | | | | | | | | 評価不能 |
| 後ろ向きコホート研究だが、症例集積研究に近い | PSEL投与群と非投与群の間で症例数は一致する | 非投与群との比較は不明 | 非投与群との比較は不明 | 交絡因子の調整は不明 | | | | | | | | 1例でCY非投与群の症例は不明 | | | | | | PSEL投与例28例 | 感染症発症した症例数 | | | | 評価不能 |
| 前向きコホート研究だが、PSELの効果と非投与群の効果を比較した研究ではない | PSEL投与群と非投与群の比較は不明 | 非投与群との比較は不明 | 非投与群との比較は不明 | 多変量調整は実施されているが、詳細が不明 | | | | | | | | PSEL群でDMARD、HCQの併用あり | 感染症の記載なく、不明 | | | | | 50例中36例はPSEL、DMARD投与なし | | | | | SE、感染症に関する記載なし |
| 後ろ向きコホート研究 | PSEL投与群と非投与群の比較は不明 | 非投与群との比較は不明 | 非投与群との比較は不明 | 多変量調整は実施されているが、詳細が不明 | | | | | | | | DMARD、HCQの併用あり | DMARD投与なし | | | | | 80例中12例でPSEL5.7.5mg投与 | | | | | 評価不能 |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|-----------|-----------------------------|-------------------|
| CQ | 28 | ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| P | SSの腺病変(唾液腺炎・涙腺炎)、年齢・性別は指定なし | |
| I | ステロイド全身投与(性ステロイドは除く) | |
| C | プラセボ | |
| | 臨床的文脈 | 腺病変の治療 |

| | | |
|-------------|--|--|
| O1 | 唾液分泌量の改善 | |
| 非直接性のまとめ | 1つのRCTでは非直接性は低く、4つのコホート研究では中程度であった。 | |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では中～高度であった。 | |
| コメント | 1つのRCTで、ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善なし。2つの後ろ向きコホート研究のメタアナリシスでは、ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があるが、有意水準には達しない。 | |

| | | |
|-------------|---|--|
| O2 | 涙液分泌量の改善 | |
| 非直接性のまとめ | 1つのRCTでは非直接性は低く、4つのコホート研究では高度であった。 | |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では低～高度であった。 | |
| コメント | 1つのRCTで、ステロイドによる明らかな涙液分泌量の改善なし。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性があるが、有意水準には達しない。 | |

| | | |
|-------------|--|--|
| O3 | 乾燥自覚症状の改善 | |
| 非直接性のまとめ | 1つのRCTでは非直接性は低く、4つのコホート研究では高度であった。 | |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では低～高度であった。 | |
| コメント | 1つのRCTで、ステロイドによる口腔乾燥症状の改善あり。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる可能性があるが、有意水準には達しない。 | |

| | | |
|-------------|--|--|
| O4 | 感染症の増加 | |
| 非直接性のまとめ | 1つのRCTでは非直接性は高度、4つのコホート研究では高度であった。 | |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。 | |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では低～高度であった。 | |
| コメント | 1つのRCTで、感染症の記載なし。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性あり。 | |

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？

1本のRCT、4本の観察研究(2本の前向きコホート、2本の後ろ向きコホート研究)を対象にSRを行った。1つのRCTで、プラセボと比較して、ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善はなかった(エビデンスの強さ:C)。2つの後ろ向きコホート研究のメタアナリシスでは、ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があるが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCTで、ステロイドによる明らかな涙液分泌量の改善はなかった(C)。1つの後ろ向きコホート研究では、ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCTで、ステロイドによる口腔乾燥症状の改善が認められた(C)。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCTで、感染症の記載はなかった(D)。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性が示された(D)。

以上結果から、エビデンスは弱いですが、ステロイドの全身投与は、口腔乾燥症状を改善させる可能性があるものの、明らかな唾液分泌量・涙液分泌量の改善効果は認められない。一方で、エビデンスは弱いですが、感染症を増加される可能性はある。

【4-11 Future Research Question】

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

成人スチル病ガイドライン作成に関する研究

| | | |
|-------|-------|--------------------------------|
| 研究分担者 | 三村俊英 | 埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 教授 |
| | 三森明夫 | 国立国際医療研究センター膠原病科 診療科長 |
| | 川口鎮司 | 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 臨床教授 |
| | 藤本 学 | 筑波大学医学医療系皮膚科学 教授 |
| | 太田 晶子 | 埼玉医科大学 公衆衛生学 准教授 |
| 研究協力者 | 岩本雅弘 | 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病内科部門学 教授 |
| | 武井修治 | 鹿児島大学医学部保健学科 教授 |
| | 大田明英 | 佐賀大学医学部成人・老年看護学講座 教授 |
| | 河野 肇 | 帝京大学医学部内科学講座 准教授 |
| | 高崎芳成 | 順天堂大学膠原病・リウマチ内科 教授 |
| | 西本憲弘 | 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門 兼任教授 |
| | 舟久保ゆう | 埼玉医科大学リウマチ膠原病科 准教授 |
| | 近藤裕也 | 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師 |
| | 岡本奈美 | 大阪医科大学小児科 助教 |

研究要旨

希少難病である ASD における診療レベルの向上および標準化を目的として、診療ガイドライン作成を行っている。全国から ASD 専門化である 13 名の診療ガイドライン作成委員を招集し、ASD の診療ガイドラインは世界的にも類を見ないものであり、希少疾患故に検索し得る論文においてはエビデンスレベルが高いとは言えず、作成に困難を伴っている。現在、systematic review から clinical question に対する推奨文を作成中で、今後スピードアップを図り早期に草案の作成を図り、パブリックコメントから最終版完成と公開を目指す

A. 研究目的

希少難病である成人スチル病 (ASD) は日常生活や生命予後にも影響する慢性炎症性疾患で、治療法が確立していない。世界的にも診療ガイドラインが存在しないことから、ASD における適切な標準的治療が我が国において行われることを目的として、Minds の手法に則り ASD 診療ガイドライン作成を進める。

B. 研究方法

ASD 診療に経験の深く、論文報告を有する研究者を広く日本全国からガイドライン作成委員を選抜し、Minds の手法に則り ASD 診療ガイドライン作成を行う。具体的には、ガイドラインのスコップとそれを基にした clinical question (CQ) を作成し、それ全国の大学を中心に ASD 専門化 13 名を ASD 診療ガイドラインとして招集した。スコップを基に当初 50 項目におよぶ CQ を作成したが、その後ディスカッションを積み重ねた結果 CQ は 27 項目に選定した。

に対する担当者によって論文のスクリーニングを行い、エビデンスに基づき systematic review (SR) を行い、CQ に対する推奨を作成する。作成された全推奨文はガイドライン草案として作成委員全員によってチェックされ修正後に、関係する日本リウマチ学会および患者グループパブリックコメントなどによる外部評価を行い、最終的に ASD 診療ガイドラインとして公開する。

(倫理面への配慮)

上記したように、関連学会、患者への配慮を行う。パブリックコメントを求める。

C. 研究結果

それぞれに検索キーワードを決定し、過去のデータベースを 1 次スクリーニングすることで論文を絞り、さらに 2 次スクリーニングによってエビデンスとして認められる論文に絞り込んだ。その後、定性

的および定量的な SR を行った。現在、各担当者による SR から推奨文作成の段階に入っている。

D. 考察

世界的にも希少疾患で、ガイドラインも策定されていないことから、エビデンスレベルの高い論文が少なく、SR 作成において難渋しているのが現状である。その結果、推奨文作成においてレベルの高いものが作成されるかどうか多少気になるところであるが、作成委員全員が尽力しており意義のある診療ガイドラインが作成されると期待される。

E. 結論

希少難病である、ASD における診療ガイドライン作成を行っている。世界的にも類を見ないもので検索し得る論文においてはエビデンスレベルが高いとは言えず作成に困難をともない現在は作成途中である。今後スピードアップを図り早期に草案の作成を図りたい。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

該当せず

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

なし

3. その他

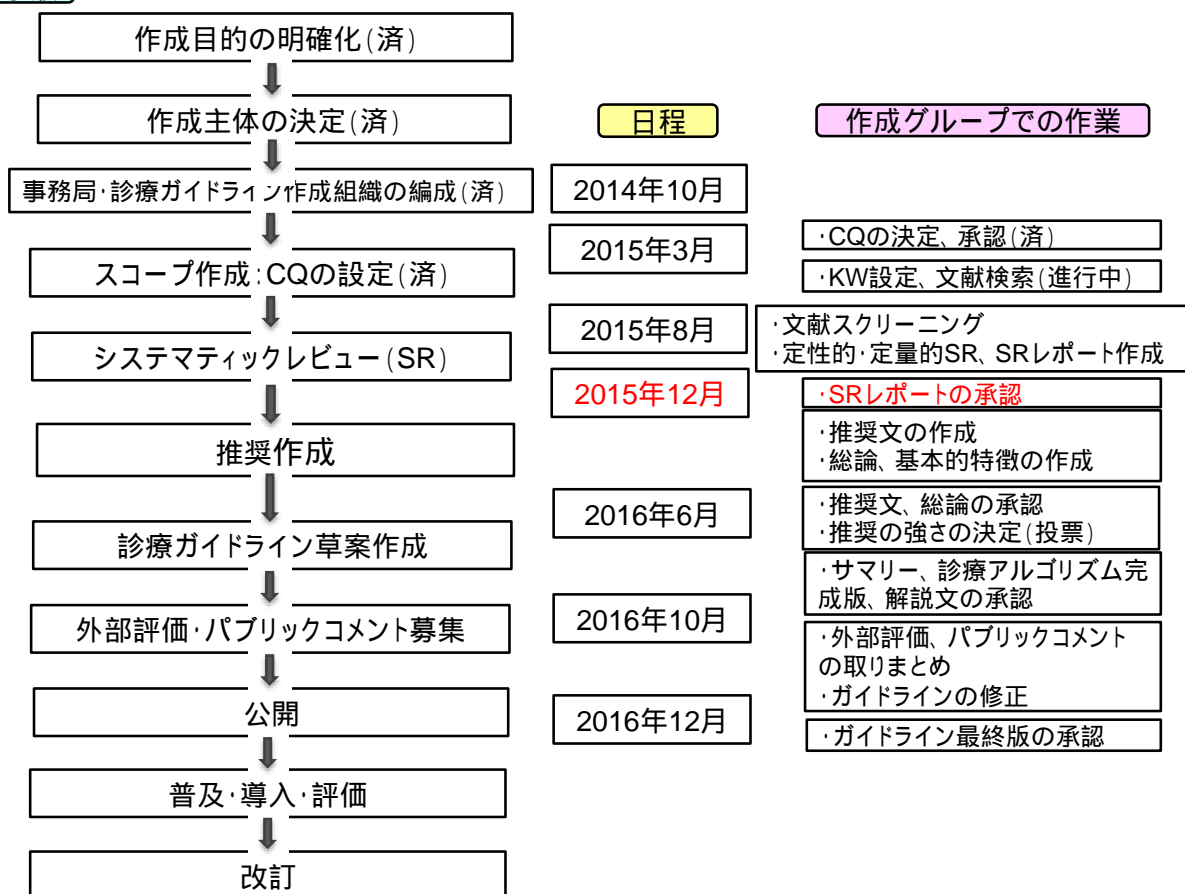
なし

Minds診療ガイドライン作成マニュアル によるシステマティックレビュー(SR)

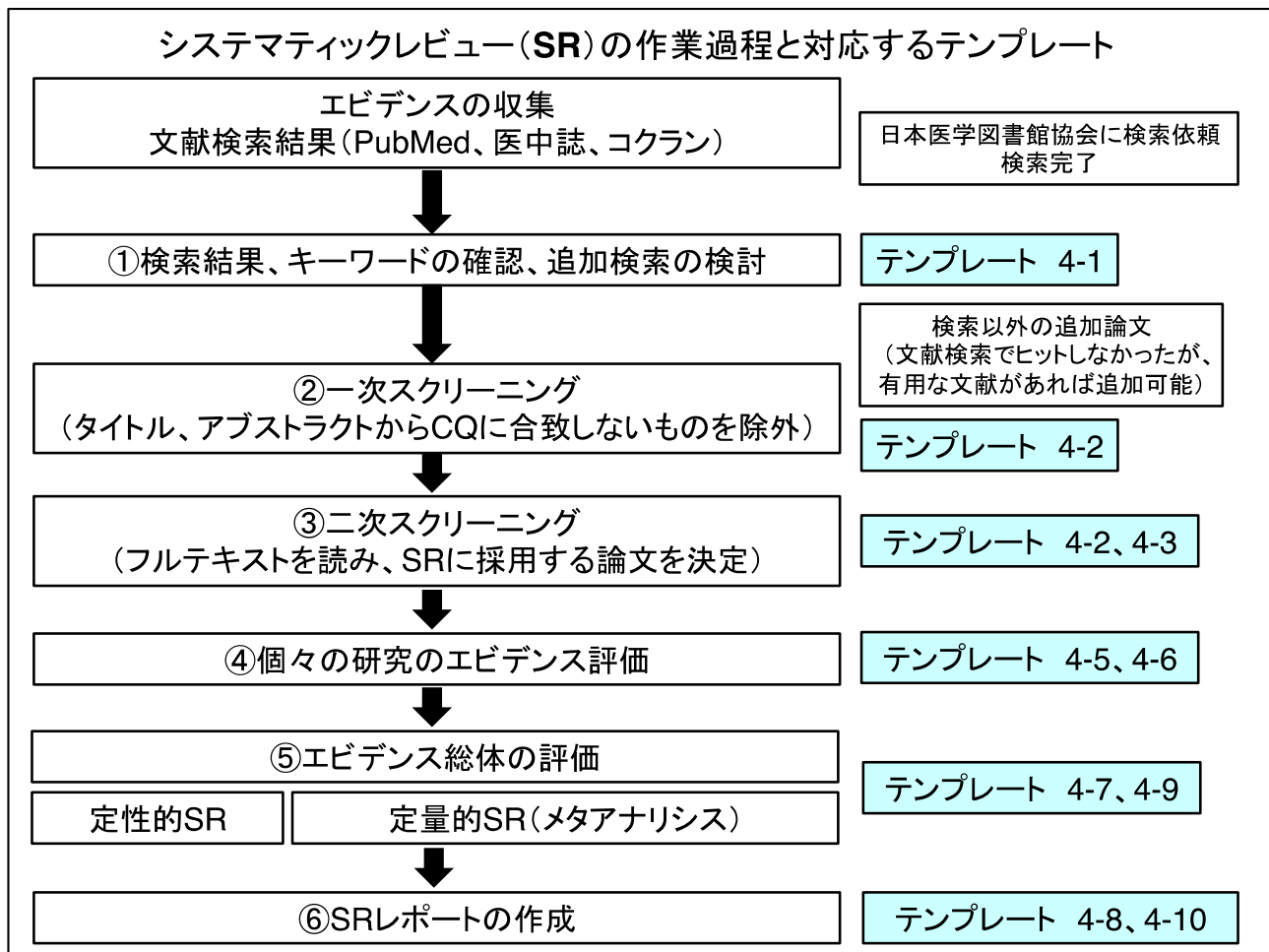
成人スティル病

作成手順

ガイドライン作成手順とタイムスケジュール



システマティックレビュー(SR)の作業過程と対応するテンプレート



システマティックレビュー(SR)の進捗状況-1 (12月2日現在)

| CQ 番号 | 作成したCQ | SR担当者 | SR進捗状況 | | | | | SRレポート |
|----------|--|---------------------|---------------|---------------|-------------------|------------|-------|--------|
| | | | 一次 スクリーニング | 二次 スクリーニング | 個々の研究 エビデンスの評価 | エビデンス総体の評価 | | |
| | | | 4-1、4-2 | 4-2、4-3 | 4-5、4-6 | 定性的SR | 定量的SR | |
| 1 | ASDに特徴的な熱型はあるか | 岩本雅弘 (自治医大) | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 2 | ASDに特徴的な皮膚所見はあるか | | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 3 | ASDの関節症状の臨床的特徴はあるか | 近藤裕也 (筑波大学膠原病内科) | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 4 | 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)における臨床的特徴はあるか | | (文献再検索中) | (文献再検索中) | | | | |
| 5 | ASDの診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか | 河野 肇 (帝京大学) | ○ | ○ | | | | |
| 6 | ASDの活動性評価に有用な血液検査所見はあるか | | ○ | ○ | | | | |
| 7 | ASDで認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か | 大田明英 (佐賀大学) | ○ | ○ | | | | |
| 8 | 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)において特徴的な血液検査所見はあるか | | ○ | ○ | | | | |
| 9 | ASDに合併する臓器障害にはどのようなものがあるか | 藤本 学 (筑波大学皮膚科) | ○ | ○ | | | | |
| 10 | ASDに合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか | | ○ | ○ | | | | |
| 11 | ASDに合併する薬剤アレルギーの臨床的特徴はなにか | 川口鎮司 (東京女子医大) | ○ | ○ | | | | |
| 12 | 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)に合併する臓器障害・病態にはどのようなものがあるか | | ○ | ○ | | | | |
| 13 | 小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)のマクロファージ活性化症候群において早期診断に有用な所見はあるか | | ○ | ○ | | | | |

システマティックレビュー(SR)の進捗状況-2 (12月2日現在)

| CQ 番号 | 作成したCQ | SR担当者 | SR進捗状況 | | | | | SRレポート |
|----------|---|----------------------|---------------|---------------|-------------------|------------|-------|----------|
| | | | 一次 スクリーニング | 二次 スクリーニング | 個々の研究 エビデンスの評価 | エビデンス総体の評価 | | |
| | | | テンプレート | | | 定性的SR | 定量的SR | |
| | | | 4-1、4-2 | 4-2、4-3 | 4-5、4-6 | 4-7 | 4-9 | 4-8、4-10 |
| 14 | 非ステロイド性抗炎症薬は ASDに 対して有用か | 近藤裕也 (筑波大学膠原病内科) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 15 | 副腎皮質ステロイド全身投与は ASDに対して有用か | 武井修治(鹿児島大学) | ○ | ○ | | | | |
| 16 | ステロイドパルス療法は ASDに 対して有用か | | ○ | ○ | | | | |
| 17 | メトトレキサートは ASDに 対して有用か | 岡本奈美 (大阪医科大学) | ○ | ○ | | | | |
| 18 | シクロスポリンは ASDに 対して有用か | | ○ | ○ | | | | |
| 19 | 疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs)は ASDの関節炎に対して有用か | 高崎芳成 (順天堂大学) | ○ | ○ | | | | |
| 20 | TNF阻害薬は ASDに 対して有用か | | ○ | ○ | | | | |
| 21 | IL-6阻害薬は ASDに 対して有用か | 舟久保ゆう (埼玉医科大学) | ○ | | | | | |
| 22 | IL-1阻害薬は ASDに 対して有用か | | ○ | | | | | |
| 23 | TNF阻害薬、IL-6阻害薬、IL-1阻 害薬以外にASDに 対して有用な生物 学的製剤は存在するか | 西本憲弘 (東京医科大学) | ○ | | | | | |
| 24 | ASDの第一選択薬は何か | | ○ | | | | | |
| 25 | ステロイドパルス療法は全身型 若年性特発性関節炎に 対して有用か | 三森明夫 (国立国際医療センター) | | | | | | |
| 26 | 全身型若年性特発性関節炎に おいて有用な免疫抑制剤 はあるか | | | | | | | |
| 27 | 全身型若年性特発性関節炎に おいて有用な生物学的製 剤はあるか | | | | | | | |

ASD CQ2のPICOと検索キーワード

| CQ14 | P | | | | I/C | | O | | | | | 作成者 |
|--------------------------|----------|----------|-----|----|----------------------------|------|-----|------------|---------|---------|----------|----------|
| | 性別 | 年齢 | 疾患 | 病態 | I | C | リスト | 内容 | 益/ 害 | 重要 度 | 採択 可否 | |
| ASDに特徴 的な皮膚所 見はあるか | 指定 なし | 指定 なし | ASD | 皮疹 | 性状 出現部位 出現時期 自覚症状 | プラセボ | O1 | ASD診断感度上昇 | 益 | 7 | ○ | 川口 藤本 |
| | | | | | | | O2 | ASD診断特異度上昇 | 益 | 7 | ○ | |
| | | | | | | | O3 | 症状による苦痛 | 害 | 3 | × | |

疾患: ASD

SR担当者: 近藤裕也 岩本雅弘

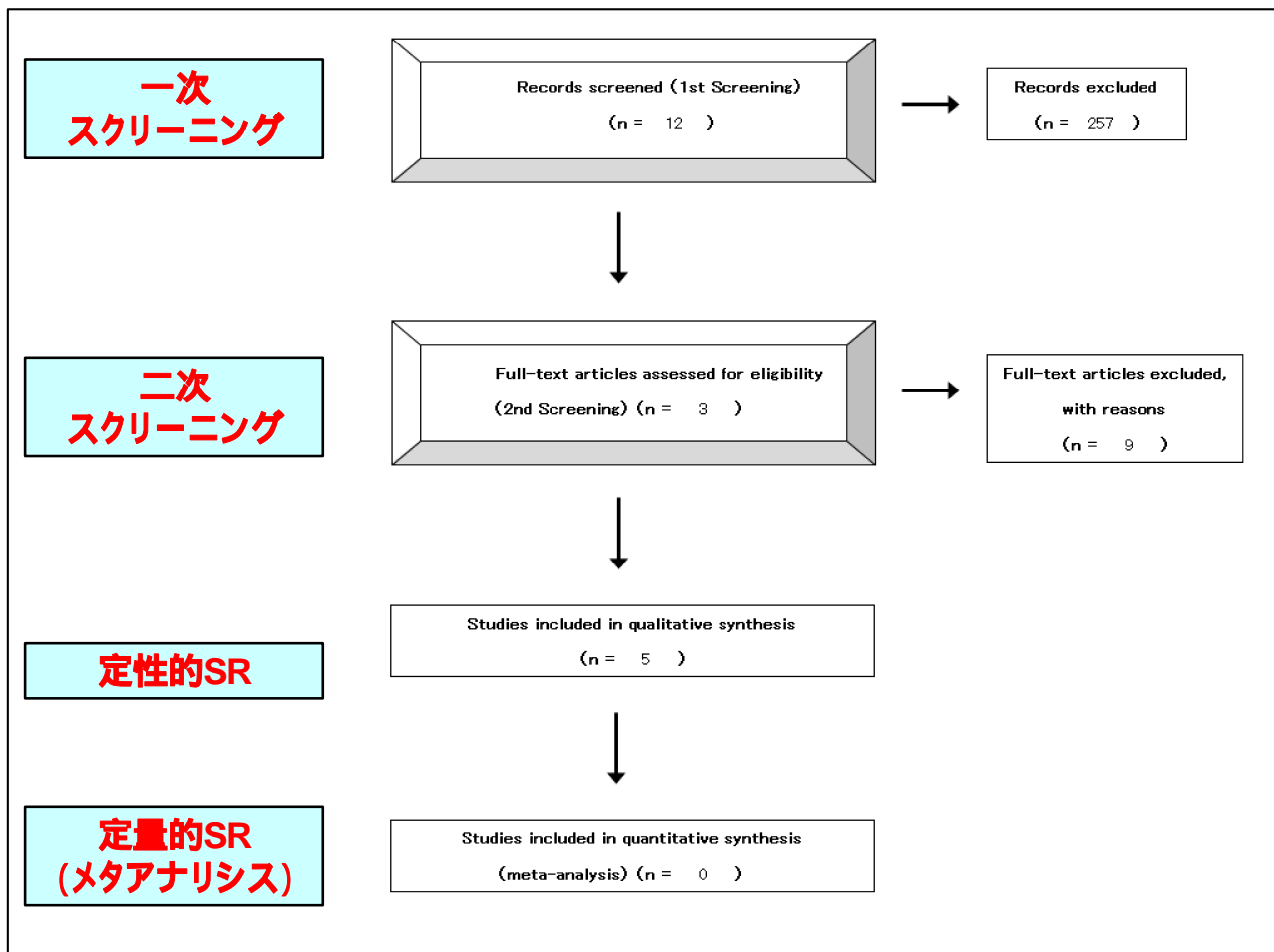
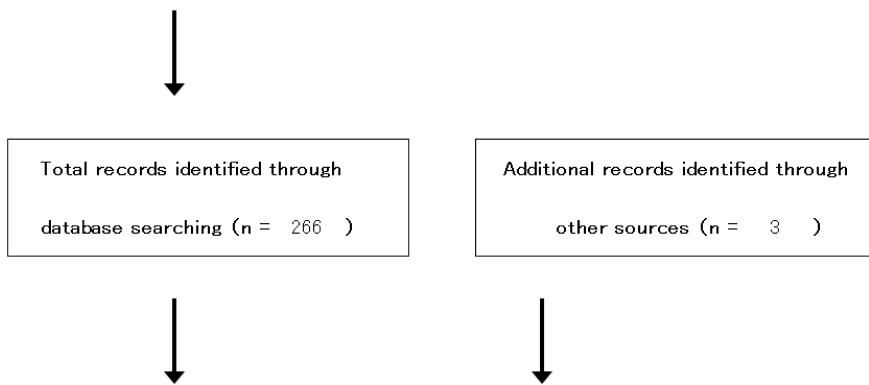
CQ番号 2 ASDに特徴的な皮膚所見はあるか

| キーワード | 日本語 | 英語 |
|-------|---------|---|
| 1 | 成人スティル病 | Adult Still's disease |
| 2 | 皮疹 | rash, eruption |
| 3 | 性状 | property, condition, state |
| 4 | 持続期間 | duration |
| 5 | 出現部位 | site, face, body, extremity, thigh, arm |
| 6 | 出現時期 | time |
| 7 | 感度、特異度 | sensitivity, specificity |
| 8 | 自覚症状 | complaint |

文献検索フローチャート(データベース+追加論文) ASD CQ2

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変

| | | | | | | | | | |
|-----|------|--------|----------|-----|--------|-----|-----------|--------|-----------|
| NGC | NICE | PubMed | Cochrane | 医中誌 | EMBASE | WHO | PsycINFO® | CINAHL | Others() |
| NA | NA | 87 | 0 | 179 | NA | NA | NA | NA | NA |



【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|-------|-------------------|------------------|
| CQ | 2 | ASDに特徴的な皮膚所見はあるか |
| P | ASDの皮疹 | |
| I | 性状 出現部位 出現時期 自覚症状 | |
| C | 無 | |
| 臨床的文脈 | | ASDの臨床症状 |

| | |
|-------------|--|
| O1 | ASD診断感度上昇 |
| 非直接性のまとめ | 2つの症例集積研究では非直接性は高く、3つの症例対照研究では中等度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 2つの症例集積研、3つの症例対照研究でバイアスリスクは高度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 2つの症例集積研、3つの症例対照研究で非一貫性は中等度であった。 |
| コメント | 3つの症例対照研究の結果から、ASDにおける皮疹の有無は診断感度を上昇させる可能性がある |

| | |
|-------------|--|
| O2 | ASD診断特異度上昇 |
| 非直接性のまとめ | 2つの症例集積研究では非直接性は高く、3つの症例対照研究では中等度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 2つの症例集積研、3つの症例対照研究でバイアスリスクは高度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 2つの症例集積研、3つの症例対照研究で非一貫性は中等度であった。 |
| コメント | 3つの症例対照研究の結果から、ASDにおける皮疹の有無は診断特異度を上昇させる可能性があり、特に一過性、Still病に特徴的皮疹は、特異性が高い可能性がある |

【4-10 SRレポートのまとめ】

5本の観察研究(3本の症例対照研究、2本の症例集積研究)を対象にSRを実施した。
 3本の症例対照研究において、ASD以外の発熱性疾患を対照とした場合に皮疹の有無が診断感度を上昇させる可能性が示唆された(エビデンスの強さ:D)。
 3本の症例対照研究において、ASD以外の発熱性疾患を対照とした場合に皮疹の有無が診断特異度を上昇される可能性が示唆され、特に一過性、ASDに典型的な皮疹はASDに特異性が高い所見であることが示唆された(D)。
 皮疹の性状に関しては、症例対照研究では明示されていないが、2本の症例集積研究の結果からASDの経過中に一過性紅斑と同様に顔面、頸部、体幹、四肢伸側などに持続性紅斑が高頻度(64-78%)に認められ、病理学的には一過性紅斑が表在血管周囲の炎症細胞浸潤であるのに対して、持続性紅斑は角化上皮細胞の壊死巣と周囲の炎症細胞浸潤であることが報告されている。
 以上の結果、エビデンスは弱いですが、皮疹の有無はASDの診断感度、特異度を上昇させる可能性がある。

ASD CQ14のPICOと検索キーワード

| CQ14 | P | | | | I/C | | O | | | | 作成者 | |
|------------------------|------|------|-----|----------------------------|-------------|------|-----|------------|-----|-----|-----|-----------|
| | 性別 | 年齢 | 疾患 | 病態 | I | C | リスト | 内容 | 益/害 | 重要度 | | 採択可否 |
| 非ステロイド性抗炎症薬はASDに対して有用か | 指定なし | 指定なし | ASD | 発熱 関節症状 全身炎症 臓器障害 | 非ステロイド性抗炎症薬 | プラセボ | O1 | 症状の改善 | 益 | 5 | ○ | 高崎 舟久保 |
| | | | | | | | O2 | 病態の改善 | 益 | 4 | ○ | |
| | | | | | | | O3 | 再発抑制 | 益 | 4 | ○ | |
| | | | | | | | O4 | 薬剤による消化管障害 | 害 | 4 | ○ | |
| | | | | | | | O5 | 薬剤による腎障害 | 害 | 4 | ○ | |
| | | | | | | | O6 | 薬剤アレルギー | 害 | 6 | ○ | |

疾患: ASD

SR担当者: 近藤裕也

CQ番号 14 非ステロイド性抗炎症薬はASDに対して有用か

| キーワード | 日本語 | 英語 |
|-------|------------------------------|--|
| 1 | 成人スティル病 | adult Still's disease |
| 2 | 発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害 | fever, joint symptom, arthritis, arthropathy, systemic inflammation, organ dysfunction |
| 3 | 非ステロイド性抗炎症薬 | non steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs |
| 4 | 症状、病態、再発抑制、消化管障害、腎障害、薬剤アレルギー | symptom, pathology, inhibition of relapse, gastrointestinal toxicity, renal toxicity, drug allergy |
| 5 | プラセボ、無作為化比較対照試験 | placebo, randomized controlled trial (RCT) |

文献検索フローチャート(データベース+追加論文) ASD CQ14

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA 声明を改変 ASD CQ14

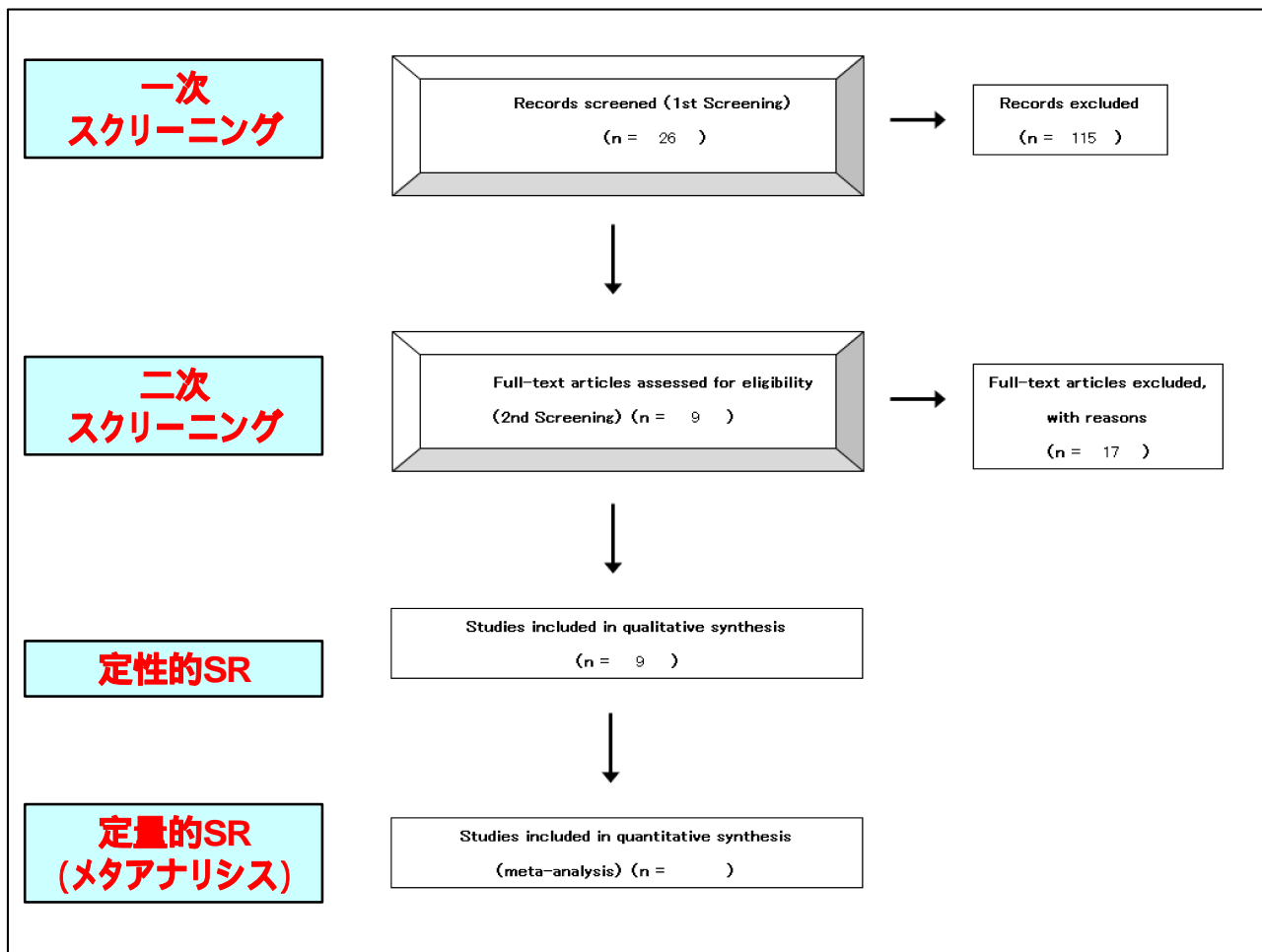
| | | | | | | | | | |
|-----|------|--------|----------|-----|--------|-----|-----------|--------|-----------|
| NGC | NICE | PubMed | Cochrane | 医中誌 | EMBASE | WHO | PsycINFO® | CINAHL | Others() |
| NA | NA | 73 | 0 | 64 | NA | NA | NA | NA | NA |



Total records identified through
database searching (n = 137)

Additional records identified through
other sources (n = 4)





【4-3: ASD CQ14 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|---|----------------------------|--|--|------|--|----|---------------------------|
| Reddy Munagala VV. Int J Rheum Dis 2012 | retrospective, case series | 25 patients with AOSD | medicines used for the treatment | none | disease course, and outcome | | |
| Iliou C. Clin Exp Rheumatol 2013 | retrospective, case series | 44 patients with AOSD | medications used response to treatment | none | treatment modalities applied and outcome | | |
| Zhang XH. Int J Clin Exp Pthol 2012 | case report | 23-year-old woman with AOSD | methylprednisolone and loxoprofen sodium | none | HPS secondary to AOSD | | |
| Fukuda R. Tokai J Exp Clin Med 2010 | case report | 61-year-old man with AOSD | loxoprofen sodium and prednisolone | none | AOSD complicated with SIADH | ✓ | case reportのため除外 |
| Kim HA. Rheumatol Int 2012 | retrospective, case series | 54 patients with AOSD | treatment | none | therapeutic response and prognostic factor | | |
| Rajabally MN. J Crohns Colitis 2010 | case report | 30-year-old woman with AOSD complicated with crohn's colitis | NSAID and prednisolone | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| Lahiri M. Int J Rheum Dis 2010 | case report | 40-year-old woman with AOSD | NSAIDs and other therapies | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| Franchini S. Arthritis Rheum 2010 | retrospective, case series | 45 cases with AOSD | drugs used for the treatment | none | outcome of therapy | | |
| Gianella S. Am J Hematol 2008 | case report | 20-year old patient with AOSD | ibuprofen and other therapies | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| Singh S. Clin Rheumatol 2008 | retrospective, case series | 14 patients with AOSD | treatment | none | disease course and outcome | | |
| Efthimiou P. Semin Arthritis Rheum 2006 | review | AOSD | treatment | none | disease outcome | ✓ | systematic reviewではないため除外 |
| Aarntzen EH. AnnRheum Dis 2005 | case report | 22-year-old patients with AOSD | NSAIDs | none | hypersensitivity | | |

【4-3:ASD CQ14 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|--------------------------------------|----------------------------|---|-------------------------------|------|----------------------------|----|--|
| 常松 令. 臨床消化器内科 2012 | case report | 30代男性 AOSD | NSAID and steroid | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| Sari Aysegul. Mod Rheumatol 2010 | case report | 44-year-old woman with AOSD | NSAIDs and methylprednisolone | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| 根本 育恵. 臨床皮膚科 2006 | case report | 22歳女性 AOSD | NSAIDs屯用など | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| 松清 大. 日本臨床外科学会誌 2004 | case report | 28歳女性 AOSD | NSAIDs | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| 新井 幸宏. 臨床血液 2004 | case report | 17歳女性 AOSD | NSAIDsなど | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| Hagiyama H. Mod Rheumatol 2003 | case report | 24-year-old woman and 20-year-old man with AOSD | NSAIDsなど | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| 藤永 洋. 中部リウマチ 2001 | case report | 46歳女性 AOSD | NSAIDsなど | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| 竹内 俊彦 八千代病院紀要 2000 | case report | 64歳女性 AOSD | NSAIDsなど | none | disease course of AOSD | ✓ | case reportのため除外 |
| Pay S. Clin Rheumatol 2006 | retrospective, case series | 95 patients with AOSD | treatment | none | disease course and outcome | | |
| Masson C. Rev Rheum Engl Ed 1995 | prospective | 65 patients with AOSD | treatment | none | disease course and outcome | | |
| Pouchot J. Medicine (Baltimore) 1991 | retrospective, case series | 62+C23 patients with AOSD | treatment | none | disease course and outcome | ✓ | AOSDの診断が Yamaguchi's criteriaではないため (Medsgger and Christy criteria)、除外 |
| Wouters JM. Q J Med 1986 | retrospective, case series | 45 patients with AOSD | treatment | none | disease course and outcome | ✓ | AOSDの診断が Yamaguchi's criteriaではないため (ARA criteria for sJIA)、除外 |

【4-6 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|----------------------------------|
| 診療ガイドライン | ASD CQ14 非ステロイド性抗炎症薬は ASDに対して有用か |
| 対象 | ASDの症状、病態 |
| 介入 | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| 対照 | 無治療 |

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

アウトカム **O1:症状の改善**

| 研究コード | 研究デザイン | バイアスリスク* | | | | | | 上昇要因** | 非直接性* | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | 効果指標(信頼区間) | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|-----|--------|-------|----|-------|---------------|-----------|-------|-----------|------------|----|----|----|----|----|------|----|----|----|
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | まとめ | | 対象 | 介入 | アウトカム | 対照群分母 | 対照群分母 (%) | 介入群分母 | 介入群分母 (%) | | | | | | | | | | |
| Reddy Munagala VV. 2012 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 25 | 0 | 0 | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | NA | NA | 13.6 | NA | NA | NA |
| Zhang XH. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -1 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Kim HA. 2012 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 42 | 0 | 0 | NA | NA | NA |
| Franchini S. 2010 | 症例集積 | -1 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 25 | 4 | 16 | NA | NA | NA |
| Singh S. 2008 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 14 | 0 | 0 | NA | NA | NA |
| Aarntzen EH. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -1 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 100 | NA | NA | NA |
| Pay S. 2006 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | NA | 1 | NA | NA | NA | NA |
| Masson C. 1995 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 65 | 8 | 12 | NA | NA | NA |

[4-6 評価シート 観察研究]

| | |
|----------|----------------------------------|
| 診療ガイドライン | ASD CQ14 非ステロイド性抗炎症薬は ASDに対して有用か |
| 対象 | ASDの症状、病態 |
| 介入 | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| 対照 | 無治療 |

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

| アウトカム | | O4:薬剤による消化管障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------|---------------|------------|-----------|----------|-----|-----|----|--------|-----|-----|-------|----|----|---------------|-----|----|----|----|----------|---------|------|----|----|----|----|
| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | | | |
| 研究コード | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 検出バイアス | 症例バイアス | その他 | まとめ | 量反 | 効果 | 効果 | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照 | 対照 | 介入 | | | | 介入 | 効果 | | |
| | | 不適切なアウトカム測定 | 不全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | | | 応答 | 減弱 | 大きさ | | | | | | | 母 | 子 | 母 | 子 | 母 | 子 | | | | |
| Reddy Munagala VV. 2012 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Iliou C. 2013 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Zhang XH. 2012 | その他 | -2 | -1 | -2 | -1 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 100 | NA | NA | NA | NA |
| Kim HA. 2012 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 42 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Franchini S. 2010 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 25 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Singh S. 2008 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Aarntzen EH. 2005 | その他 | -2 | -1 | -2 | -1 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Pay S. 2006 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Masson C. 1995 | 症例集積 | -1 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 65 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

[4-7 評価シート エビデンス総体]

| | |
|----------|-------------------------------------|
| 診療ガイドライン | ASD CQ14 非ステロイド性抗炎症薬は ASDIC に対して有用か |
| 対象 | ASDの症状、病態 |
| 介入 | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| 対照 | 無治療 |

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

| エビデンス総体 | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | | | | | | | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
|------------|-----------------|---------------|-------|------|-------|----------------|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----------|---------|------|------------|--------|---|
| アウトカム | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照母 | 対照子 | (%) | 介入母 | 介入子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | | |
| 症状の改善 | 症例集積7/ 症例報告2 | -2 | -1 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 5 | NSAIDsによる症状改善効果をプラセボと比較した研究結果は無いが、無効である可能性が高い |
| 病態の改善 | 症例集積7/ 症例報告2 | -2 | -1 | -2 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 4 | NSAIDsによる病態改善効果をプラセボと比較した研究結果は無いが、無効である可能性が高い |
| 再発抑制 | 症例集積7/ 症例報告2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 4 | NSAIDsによる再発抑制効果は不明 |
| 薬剤による消化管障害 | 症例集積7/ 症例報告2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 4 | 1つの症例報告でNSAIDs治療後に胃潰瘍を合併したとの報告があるのみ |
| 薬剤による腎障害 | 症例集積7/ 症例報告2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 4 | NSAIDsもよる腎障害は不明 |
| 薬剤アレルギー | 症例集積7/ 症例報告2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 6 | 1つの症例報告でNSAIDs治療後に薬剤過敏による兼官性浮腫を合併したとの報告があるのみ |

[4-8 定性的システマティックレビュー]

| | |
|--------------|-----------------------|
| CQ | 14 |
| P | ASDの発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害 |
| I | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| C | 無治療 |
| 臨床的文脈 | ASDの治療 |

| | |
|--------------------|---|
| O1 | 症状の改善 |
| 非直接性のまとめ | 1つの症例集積研究では非直接性は中等度であり、その他の研究では高度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 1つの症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であり、その他の研究では高度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 7つの症例集積研で非一貫性は中等度であった。 |
| コメント | NSAIDsによる症状改善効果をプラセボと比較した研究結果は無いが、症例集積研究の結果からは無効である可能性が高い |

| | |
|--------------------|---|
| O2 | 病態の改善 |
| 非直接性のまとめ | 1つの症例集積研究では非直接性は中等度であり、その他の研究では高度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 1つの症例集積研究ではバイアスリスクは中等度であり、その他の研究では高度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 7つの症例集積研で非一貫性は中等度であった。 |
| コメント | NSAIDsによる病態改善効果をプラセボと比較した研究結果は無いが、症例集積研究の結果からは無効である可能性が高い |

| | |
|--------------------|-----------------------|
| O3 | 再発抑制 |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度であった。 |
| コメント | NSAIDsによる再発抑制効果は不明である |

[4-8 定性的システマティックレビュー]

| | |
|--------------|-----------------------|
| CQ | 14 |
| P | ASDの発熱、関節症状、全身炎症、臓器障害 |
| I | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| C | 無治療 |
| 臨床的文脈 | ASDの治療 |

| | |
|--------------------|---|
| O4 | 薬剤による消化管障害 |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度であった。 |
| コメント | 1つの症例報告でNSAIDs治療後に胃潰瘍を合併したとの報告があるのみであり、因果関係は不明である |

| | |
|--------------------|------------------------|
| O5 | 薬剤による腎障害 |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度であった。 |
| コメント | NSAIDsによる腎障害に関しては不明である |

| | |
|--------------------|---|
| O6 | 薬剤アレルギー |
| 非直接性のまとめ | 全ての研究で非直接性は高度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 全ての研究でバイアスリスクは高度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 全ての研究で非一貫性は高度であった。 |
| コメント | 1つの症例報告でNSAIDs治療後に薬剤アレルギーによる血管性浮腫を合併したとの報告があるのみであり、因果関係は不明である |

【4-10 SRレポートのまとめ】

7本の症例集積研究、2本の症例報告を対象にSRを実施した。
7本の症例集積研究において、ASDに対するNSAIDsの有効性は0-13.6%と報告されており、無治療群と比較した研究結果は無いが、ASDの症状、病態に対してNSAIDsの有効性は低いことが示唆された(エビデンスの強さ:D)。
本SRにおいては、NSAIDsによるASDの再発抑制効果は明らかにならなかった。
NSAIDsによる消化管障害、腎障害、薬剤アレルギーについて、無治療と比較した研究結果はないが、消化管障害、薬剤アレルギーに関する症例報告が認められた。
以上の結果、エビデンスは弱い¹⁾が、NSAIDsはASDの症状、病態の改善効果は低いことが示唆された。

研究成果の刊行に関する一覧表(平成27年度)

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|-----------------------|---------------------|----------------|------|
| Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, Baron G, Le Guern V, Devauchelle-Pensec V, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, Tzioufas A, Gottenberg JE, Solans Laque R, Mandl T, Hachulla E, Sivilis KL, Ng WF, Fauchais AL, Bombardieri S, Priori R, Bartoloni E, Goeb V, Praprotnik S, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize AA, Vollenweider C, Ravnaud P, Meiners P, Brito-Zeron P, Vitali C, Mariette X; on behalf of the EULAR Sjögren's Task Force. | Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). | Ann Rheum Dis | 75(2) | 382-89 | 2016 |
| Asashima H, Tsuboi H, Takahashi H, Hirota T, Iizuka M, Kondo Y, Matsui M, Matsumoto I, Sumida T. | The energy induction of M3 muscarinic acetylcholine receptor-reactive CD4+ T cells suppresses experimental sialadenitis-like Sjögren's syndrome. | Arthritis Rheumatol | 67(8) | 2213-25 | 2015 |
| Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Iwakura Y, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T. | A crucial role of ROR γ t in the development of spontaneous Sialadenitis-like Sjögren's syndrome. | J Immunol | 194(1) | 56-67 | 2015 |
| Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A and Kochi Y. | Genetics of rheumatoid arthritis in Asia-present and future. | Rev Rheumatol | 11 | 375-79 | 2015 |
| Okamura T, Sumitomo S, Morita K, Iwasaki Y, Inoue M, Nakachi S, Komai T, Shoda H, Miyazaki J, Fujio K, Yamamoto K. | TGF- β 3-expressing D4+CD25-LAG3+ regulatory T cells control humoral immune responses. | Nat Commun | 6 | 6329 | 2015 |
| Okada Y, Towfique Raj, Yamamoto K. | Ethnically shared and heterogeneous impacts of molecular pathways suggested by the genome-wide meta-analysis of rheumatoid arthritis. | Rheumatology (Oxford) | Epub ahead of print | | |
| Iseberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ. | Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. | Ann Rheum Dis | 75 | 323-31 | 2016 |
| Wang SP, Iwata S, Nakayama S, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kondo M, Kubo S, Yoshikawa M, Tanaka Y. | Amplification of IL-21 signaling pathway through Bruton's tyrosine kinase in human B cell activation. | Rheumatology | 54 | 1488-97 | 2015 |
| Iwata S, Yamaoka K, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka Y. | Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. | Lupus | 24 | 695-704 | 2015 |
| Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Endo T, Takahata M, Majima T, Koike T, Atsumi T. | RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. | Arthritis Rheumatol | 67(2) | 396-407 | 2015 |
| Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. | An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. | Lupus | 24(7) | 774-5 | 2015 |
| Amengual O, Fujita D, Ota E, Carmona K, Oku K, Sugiyura-Ogasawara M, Murashima A, Atsumi T. | Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. | Lupus | 24(11) | 1135-42 | 2015 |
| Inoue M, Kano T, Ozaki T, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A. | Rheumatic manifestations and an epipharyngeal mass accompanied by myelodysplastic syndrome. | Mod Rheumatol | 25(4) | 653-56 | 2015 |
| Takahashi H, Yamashita H, Kubota K, Miyata Y, Okasaki M, Morooka M, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A. | Differences in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings between elderly onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. | Mod Rheumatol | 25(4) | 546-51 | 2015 |
| Bannai E, Yamashita H, Takahashi Y, Tsuchiya H, Mimori A. | Two cases of adult-onset Still's disease with orbital inflammatory lesions originating from the lacrimal gland. | Intern Med | 54(20) | 2671-4 | 2015 |
| Fujii Y, Narita T, Tice RR, Takeda S, Yamada R. | Isotonic Regression Based-Method in Quantitative High-Throughput Screenings for Genotoxicity. | Dose Response | 13(1) | 13-045 | 2015 |
| Terao C, Ohmura K, Kochi Y, Ikari K, Okada Y, Shimizu M, Nishina N, Suzuki A, Myouzen K, Kawaguchi T, Takahashi M, Takasugi K, Murasawa A, Mizuki S, Iwahashi M, Funahashi K, Natsumeda M, Furu M, Hashimoto M, Ito H, Fujii T, Ezawa K, Matsubara T, Takeuchi T, Kubo M, Yamada R, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S, Yamamoto K, Mimori T, Matsuda F. | Anti-citrullinated peptide/protein antibody (ACPA)-negative RA shares a large proportion of susceptibility loci with ACPA-positive RA: a meta-analysis of genome-wide association study in a Japanese population. | Arthritis Res Ther | 17 | 104-015-0623-4 | 2015 |
| Terao C, Asai K, Hashimoto M, Yamazaki T, Ohmura K, Yamaguchi A, Takahashi K, Takei N, Ishii T, Kawaguchi T, Tabara Y, Takahashi M, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Fujii T, Yamada R, Mimori T, Matsuda F, Bessho K, Nagahama Study Group | Significant association of periodontal disease with anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese healthy population - The Nagahama study. | J Autoimmun | 59 | 85-90 | 2015 |
| Doe K, Nozawa K, Hirai T, Tsumihara H, Hayashi E, Hiruma K, Ando S, Nakano S, Kon T, Amano H, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y. | Second-to-fourth Digit Ratio in Systemic Lupus Erythematosus. | J Rheumatol | 42(5) | 826-8 | 2015 |
| Ohtsuiji M, Lin Q, Nishikawa K, Ohtsuiji N, Okazaki H, Tsurui H, Amano H, Shirai T, Nishimoto N, Nishimura H, Hirose S. | IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel Fc γ R1B-deficient rheumatoid arthritis mouse model. | Mod Rheumatol | 25(2) | 270-77 | 2015 |
| Saito S, Ishii T, Kamogawa Y, Watanabe R, Shirai T, Fujita Y, Shirota Y, Fujii H, Ito K, Shimokawa H, Yamaguchi T, Kawaguchi Y, Harigae H. | Extracorporeal Shock Wave Therapy for Digital Ulcers of Systemic Sclerosis: A Phase 2 Pilot Study. | Tohoku J Exp Med | 238(1) | 39-47 | 2016 |
| Yoshida M, Watanabe R, Ishii T, Machiyama T, Akita K, Fujita Y, Shirota Y, Sugimura K, Fujii H, Shimokawa H, Harigae H. | Retrospective analysis of 95 patients with large vessel vasculitis: a single center experience. | Int J Rheum Dis | 19(1) | 87-94 | 2016 |
| Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T, Kawai S, Kawakami A, Koike T, Miyahara H, Miyamoto T, Murakata Y, Murasawa A, Nishimoto N, Ogawa N, Ojima T, Sano H, Shi K, Shono E, Suematsu E, Takahashi H, Tanaka Y, Tsukamoto H, Nomura A; MUSASHI Study Investigators. | Longterm Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy: Results from the 2-year Open-label Extension of the MUSASHI Study. | J Rheumatol | 42(5) | 799-809 | 2015 |
| Kono M, Miura N, Fujii T, Ohmura K, Yoshifuji H, Yukawa N, Imura Y, Nakashima R, Ikeda T, Umemura S, Miyatake T, Mimori T. | Personal Authentication Analysis Using Finger-Vein Patterns in Patients with Connective Tissue Diseases-Possible Association with Vascular Disease and Seasonal Change. | PLoS One | 10(12) | e0144952 | 2015 |
| Hozumi H, Enomoto N, Kono M, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Sumikawa H, Johkoh T, Nakashima R, Imura Y, Mimori T, Suda T. | Prognostic Significance of Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies in Polyomyositis/Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease: A Retrospective Case Control Study. | PLoS One | 10(3) | e0120313 | 2015 |
| Nishihara H, Shimizu F, Sano Y, Takeshita Y, Maeda T, Abe M, Koga M, Kanda T. | Fingolimod prevents blood-brain barrier disruption induced by the sera from patients with multiple sclerosis. | PLoS One | 10(3) | e0121488 | 2015 |
| Shimizu F, Nishihara H, Sano Y, Takeshita Y, Takahashi S, Maeda T, Takahashi T, Abe M, Koga M, Kanda T. | Markedly increased IP-10 production by blood-brain barrier in neuromyelitis optica. | PLoS One | 10(3) | e0122000 | 2015 |
| Spampinato SF, Obermeier B, Cotleur A, Love A, Takeshita Y, Sano Y, Kanda T, Ransohoff RM. | Sphingosine 1 Phosphate at the Blood Brain Barrier: Can the Modulation of S1P Receptor 1 Influence the Response of Endothelial Cells and Astrocytes to Inflammatory Stimuli? | PLoS One | 10(7) | e0133392 | 2015 |
| Hamaguchi Y, Koderu M, Matsushita T, Hasegawa M, Inaba Y, Usuda T, Kuwana M, Takehara K, Fujimoto M. | Clinical and immunological predictors of scleroderma renal crisis for Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. | Arthritis Rheumatol | 67(4) | 1045-52 | 2015 |
| Okiyama N, Fujimoto M. | Clinical perspectives and murine models of lichenoid tissue reaction/interface dermatitis. | J Dermatol Sci | 78(3) | 167-72 | 2015 |
| Okiyama N, Hasegawa H, Oida T, Hirata S, Yokozeki H, Fujimoto M, N Miyasaka N, Kohsaka H. | Experimental myositis inducible with transfer of dendritic cells presenting a skeletal muscle C protein-derived CD8 epitope peptide. | Int Immunol | 27(7) | 327-32 | 2015 |
| Ohsawa Y, Takayama K, Nishimatsu S, Okada T, Fujino M, Fukai Y, Murakami T, Hagiwara H, Itoh F, Tsuchida K, Hayashi Y, Sunada Y. | The Inhibitory Core of the Myostatin Prodomain: Its Interaction with Both Type I and II Membrane Receptors, and Potential to Treat Muscle Atrophy. | PLoS One | 10(7) | e0133713 | 2015 |

| | | | | | |
|---|--|--|---------------------|----------|------|
| Takayama K, Noguchi Y, Aoki S, Takayama S, Yoshida M, Asari T, Yakushiji F, Nishimatsu S, Ohsawa Y, Itoh F, Negishi Y, <u>Sunada Y</u> , Hayashi Y. | Identification of the minimum peptide from mouse myostatin prodomain for human myostatin inhibition. | J Med Chem | 58(3) | 1544-9 | 2015 |
| Kutoku Y, Ohsawa Y, Kuwano R, Ikeuchi T, Inoue H, Ataka S, Shimada H, Mori H, <u>Sunada Y</u> . | A second pedigree with amyloid-less familial Alzheimer's disease harboring an identical mutation in the amyloid precursor protein gene (E693delta). | Intern Med | 54 | 205-8 | 2015 |
| Nishimura K, Omori M, Katsumata Y, Sato E, Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Harigai M, Mimura M, Yamanaka H, Ishigooka J. | Neurocognitive impairment in corticosteroid-naïve patients with active systemic lupus erythematosus: a prospective study. | J Rheumatol | 42(3) | 441-8 | 2015 |
| Higuchi T, <u>Kawaguchi Y</u> , Takagi K, Tochimoto A, Ota Y, Katsumata Y, Ichida H, Hanaoka M, Kawasumi H, Tochiwara M, Yamanaka H | Sildenafil attenuates the fibrotic phenotype of skin fibroblasts in patients with systemic sclerosis. | Clin Immunol | 161(2) | 333-8 | 2015 |
| Kawasumi H, Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Yamanaka H | Recent treatment of interstitial lung disease with idiopathic inflammatory myopathies. | Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med | 9 | 9-17 | 2015 |
| <u>Muro Y</u> , Sugiura K, Nara M, Sakamoto I, Suzuki N, Akiyama M. | High incidence of cancer in anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-positive dermatomyositis. | Rheumatology (Oxford) | 54(9) | 1745-47 | 2015 |
| <u>Muro Y</u> , Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, <u>Mimori T</u> , Akiyama M. | Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma. | Arthritis Res Ther | 17(1) | 57 | 2015 |
| <u>Muro Y</u> , Sugiura K, Mimori T, Akiyama M. | DNA mismatch repair enzymes: genetic defects and autoimmunity. | Clin Chim Acta | 442 | 102-9 | 2015 |
| Tomimitsu H, <u>Ohta A</u> , Nagai M, Nishina M, Ishihara S, <u>Kohsaka H</u> . | Epidemiologic Analysis of the Clinical Features of Japanese Patients with Polymyositis and Dermatomyositis. | Mod Rheumatol | Epub ahead of print | | |
| Nakamura K, <u>Jinnin M</u> , Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Kajihara I, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. | The role of PSMB9 up-regulated by interferon signature in the pathophysiology of cutaneous lesions of dermatomyositis and lupus erythematosus. | Br J Dermatol | Epub ahead of print | | |
| Nakamura K, Nakatsuka N, <u>Jinnin M</u> , Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. | Serum concentrations of Fit-3 ligand in rheumatic diseases. | Biosci Trends | 9(5) | 342-9 | 2015 |
| Inoue M, <u>Jinnin M</u> , Wang Z, Nakamura K, Inoue K, Ichihara A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. | microRNA level is raised in the hair shafts of patients with dermatomyositis in comparison with normal subjects and patients with scleroderma. | Int J Dermatol | Epub ahead of print | | |
| Yoshimura S, Nakamura H, Horai Y, Nakajima H, Shiraiishi H, Hayashi T, Takahashi T, <u>Kawakami A</u> . | Abnormal distribution of AQP5 in labial salivary glands is associated with poor saliva secretion in patients with Sjogren's syndrome including neuromyelitis optica complicated patients. | Mod Rheumatol | Epub ahead of print | | |
| Horai Y, Nakamura H, Nakashima Y, Hayashi T, <u>Kawakami A</u> . | Analysis of the downstream mediators of toll-like receptor 3-induced apoptosis in labial salivary glands in patients with Sjogren's syndrome. | Mod Rheumatol | 26(1) | 99-104 | 2016 |
| Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, <u>Kawakami A</u> . | Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjogren's syndrome. | Arthritis Rheumatol | 67(4) | 1096-06 | 2015 |
| Azuma N, Katada Y, Kitano S, Sekiguchi M, Kitano M, Nishioka A, Hashimoto N, Matsui K, Iwasaki T, <u>Sano H</u> . | Rapid decrease in salivary epidermal growth factor levels in patients with Sjogren's syndrome: A 3-year follow-up study. | Mod Rheumatol | 25(6) | 876-82 | 2015 |
| Ogawa Y, Morikawa S, Okano H, Mabuchi Y, Suzuki S, Yaguchi T, Sato Y, Mukai S, Yaguchi S, Inaba T, Okamoto S, Kawakami Y, <u>Tsubota K</u> , Matsuzaki Y, Shimamura S. | MHC-compatible bone marrow stromal/stem cells trigger fibrosis by activating host T cells in a scleroderma mouse model. | eLife | 5 | e09394 | 2016 |
| Liu Y, Hirayama M, Cui X, Connell S, Kawakita T, <u>Tsubota K</u> . | Effectiveness of Autologous Serum Eye Drops Combined With Punctal Plugs for the Treatment of Sjogren Syndrome-Related Dry Eye. | Cornea | 34(10) | 1214-20 | 2015 |
| Hirayama M, Liu Y, Kawakita T, Shimamura S, <u>Tsubota K</u> . | Cytokeratin expression in mouse lacrimal gland germ epithelium. | Exp Eye Res | 146 | 54-9 | 2015 |
| Kikuchi K, Ishige T, Ide F, Ito Y, <u>Saito J</u> , Hoshino M, Inoue H, Miyazaki Y, Nozaki T, Kojima M, Kusama K. | Overexpression of activation-induced cytidine Deaminase (MTX- and Age-Related Epstein-Barr Virus-Associated B-Cell lymphoproliferative disorders of the head and neck). | J Oncol | 2015 | 605750 | 2015 |
| Takahashi A, Inoue H, Mishima K, Ide F, Nakayama R, Hasaka A, Ryo K, Ito Y, Sakurai T, Hasegawa Y, <u>Saito J</u> . | Evaluation of the effects of quercetin on damaged salivary secretion. | PLoS One | 10(1) | e0116008 | 2015 |
| Ohya K, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, Furukawa S, Ohta M, Imabayashi Y, <u>Nakamura S</u> . | Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjogren's syndrome. | Oral Dis | 21(2) | 224-31 | 2015 |
| Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawichan W, Moriyama M, Ohya Y, Furukawa S, <u>Nakamura S</u> , Yoshiura K. | Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjogren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. | Arthritis Res Ther | 17 | 223 | 2015 |
| Hayashida JN, Minami S, Moriyama M, Toyoshima T, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, <u>Nakamura S</u> . | Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in the patients with dry mouth. | J Oral Maxillofac Surg Med Pathol | 27 | 96-101 | 2015 |
| <u>Tsuboi H</u> , <u>Sumida T</u> , Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, Horigome H, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A. | Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. | Mod Rheumatol | Epub ahead of print | | |
| Miki H, <u>Tsuboi H</u> , Kaneko S, Takahashi H, Yokosawa M, Asashima H, Hirota T, Hagiwara S, Umeda N, Kondo Y, Nishimura B, Sugano M, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> . | A case of refractory Kimura disease with a buccal bulky mass successfully treated with low-dose cyclosporine A: report and review of the literature. | Allergol Int | Epub ahead of print | | |
| Takahashi H, <u>Tsuboi H</u> , Abe S, Yokosawa M, Hagiwara S, Asashima H, Hirota T, Umeda N, Kondo Y, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> . | Magnetic resonance imaging can reveal fascial vasculitis in a patient with microscopic polyangiitis. | Scand J Rheumatol | 44(6) | 511-3 | 2015 |
| Araki Y, Wada TT, Aizaki Y, Sato K, Yokota K, Fujimoto K, Yoon-Taek K, Oda H, Kurokawa R, <u>Mimura T</u> . | Histone methylation and STAT3 differentially regulate IL-6-induced MMP gene activation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. | Arthritis Rheumatol | Epub ahead of print | | |
| Asanuma YF, <u>Mimura T</u> , <u>Tsuboi H</u> , Noma H, Miyoshi F, <u>Yamamoto K</u> , <u>Sumida T</u> . | Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. | Mod Rheumatol | 25(3) | 393-400 | 2015 |
| Akiyama Y, Yokota K, Nakajima K, Yoshida Y, Araki Y, Kajiyama H, Asanuma YF, Sato K, <u>Mimura T</u> . | Effects of Bosentan on the Skin Temperature of Hands and Feet in Patients with Connective Tissue Diseases Complicated with Raynaud's Phenomenon: A Prospective, Open-Label, Uncontrolled, Single-Center Study. | Global Journal of Medical Research | 15 | 7-15 | 2015 |

研究成果の刊行に関する一覧表(平成27年度)

書籍

| 著者氏名 | タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 出版社名 | 出版年 |
|-------------------------|-------------------------------|--|----------|---------|
| | | 書籍名 | 出版地 | ページ |
| 熊谷 俊子、三森 経世 | 自己免疫疾患に関する検査 | 金井正光監修 | 金原出版 | 2015 |
| | | 臨床検査法提要(改訂第34版) | 東京 | 871-902 |
| 三森 経世 | 抗Jo-1抗体 | 三橋知明編集 | 文光堂 | 2015 |
| | | 臨床検査ガイド(2015年改訂版) | 東京 | 740-2 |
| 三森 経世 | 膠原病および類縁疾患 最近の動向 | 福井次矢、高木誠、小室一成総編集 | 医学書院 | 2015 |
| | | 今日の治療方針:私はこう治療している2015 | 東京 | 794-7 |
| 室 慶直 | Sjogren症候群 | 渡辺晋一、古川福実 | 南江堂 | 2015 |
| | | 皮膚疾患 最新の治療 2015-2016 | 東京 | 87 |
| 室 慶直 | 皮膚筋炎 | 吉良潤一 | 日本臨床社 | 2015 |
| | | 免疫性神経疾患 基礎・臨床研究の最新知見 | 大阪 | 567-73 |
| 室 慶直 | - | 自己免疫疾患に関する調査研究班 多発性筋炎・皮膚筋炎分科会 | 診断と治療社 | 2015 |
| | | 多発性筋炎・皮膚筋炎 治療ガイドライン | 東京 | - |
| 斎藤 一郎 | 口腔乾燥症 | 内山健志・近藤壽郎・久保田英部 | 医学書院 | 2015 |
| | | 標準口腔外科学 | 東京都 | 353-6 |
| 斎藤 一郎 | 自己免疫疾患 (関節リウマチ、Sjogren症候群) | 柳井秀雄・清水則夫・吉山裕規 | 診断と治療社 | 2015 |
| | | EBウイルス | 東京都 | 151-7 |
| 斎藤 一郎 | アンチエイジング医学と唾液検査 | 槻木恵一(監修) | シーエムシー出版 | 2015 |
| | | 非侵襲的検体検査の最前線 -唾液検査・呼吸検査を中心に- | 東京都 | 111-6 |
| 坪井 洋人、住田 孝之 | 抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体 | 三橋 知明、Medical Practice編集委員会 | 文光堂 | 2015 |
| | | 臨床検査ガイド | 東京 | 752-54 |
| 坪井 洋人、浅島 弘充、廣田 晋哉、住田 孝之 | シェーグレン症候群 病態と治療アップデート | 松本 功、保田 晋助 | 文光堂 | 2015 |
| | | リウマチ・膠原病診療ハイグレード 分子標的/Bio時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー | 東京 | 272-84 |
| 三村 俊英 | リウマチ膠原病領域の診断と治療 | 山科 章 | 日本内科学会 | 2015 |
| | | 内科 | 東京 | 2107-09 |
| 三村 俊英 | 成人発症ステイル病 | 沼田 稔 | 医業ジャーナル | 2015 |
| | | アレルギー・免疫 | 東京 | 1764-71 |
| 三村 俊英 | 関節外病変と自己抗体 | 鯨岡 哲 | 先端医学社 | 2016 |
| | | 炎症と免疫 | 東京 | 56-60 |