

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 26-28 年度 総合研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成 29 (2017) 年 3 月

# 目 次

I	構成員名簿	1
II	平成 26-28 年度総合研究報告	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	添付資料	9
	1. 全身性エリテマトーデス 概要・診断基準・重症度分類・臨床調査個人票（新規・更新）	9
	2. 多発性筋炎/皮膚筋炎 概要・診断基準・重症度分類・臨床調査個人票（新規・更新）	20
	3. シェーグレン症候群 概要・診断基準・重症度分類・臨床調査個人票（新規・更新）	28
	4. 成人スチル病 概要・診断基準・重症度分類・臨床調査個人票（新規・更新）	40
	5. 多発性筋炎/皮膚筋炎診療ガイドライン（日本語版・英語版）	48
	6. シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年度版	105
	7. 成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版	235
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	343

自己免疫疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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 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
	上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科	教授
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座	教授
	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野	教授
	三森 明夫	国立国際医療研究センター膠原病科	膠原病科科長
	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統計遺伝学分野	教授
	天野 浩文	順天堂大学膠原病・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	特任教授
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	教授
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学教室	教授
	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科	教授
	砂田 芳秀	川崎医科大学医学部神経内科	教授
	川口 鎮司	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	臨床教授
	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学分野	准教授
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部社会医学	准教授
	神人 正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野	准教授
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座	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
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授
齋藤 一郎	鶴見大学歯学部病理学講座	教授	
中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野	教授	
高村 悦子	東京女子医科大学眼科	臨床教授	
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	
坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師	
三村 俊英	埼玉医科大学リウマチ膠原病科	教授	
研 究 協 力 者	高崎 芳成	順天堂大学膠原病・リウマチ内科	特任教授
	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
	川入 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	教授
	新納 宏昭	九州大学大学院医学研究院医学教育学講座	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生涯免疫難病学講座	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	准教授
	横川 直人	東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科	医長
	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	福井大学医学系部門医学領域皮膚科学	教授
	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科産婦人科学	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
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター	部長
	吉原 俊雄	東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	客員教授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ膠原病内科	講師
	富板 美奈子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科	部長
	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	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リウマチ・膠原病グループ	准教授
	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
	岡本 奈美	大阪医科大学小児科	助教
事 務 局	飯田 美智子	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-7388 FAX 029-853-7388 e-mail riumachi@md.tsukuba.ac.jp	
経理事務担当者	池田 亘	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-3025 FAX 029-853-6309 e-mail ikeda.ko.gb@un.tsukuba.ac.jp	

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

自己免疫疾患に関する調査研究

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

研究要旨

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

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

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

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

研究分担者

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

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

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

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

## B. 研究方法

1)SLE分科会：山本チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

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

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

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

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

2)PM/DM分科会：上阪チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

(1)診断基準：ADMが診断されないという問題を解

決するために、診断基準の改訂を試みた。

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

(3)重症度分類の提唱：H27年度に作成した新規に重症度分類を検証した。

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

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

3)SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

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

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

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

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

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

4)ASD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

(1)診断基準の検定：国際診断基準と日本の基準を検定した。(三村、全員)

(2)重症度分類の提唱：H27年度に作成した重症度分類を検証した。

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

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

### C. 研究結果

1) SLE分科会：山本チームリーダーのもと、以下の研究計画を遂行した。

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

(2) 重症度分類の作成：日本における重症度分類を作成し、検証中。

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

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

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

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

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

(3) 重症度分類の作成：新規に作成した重症度分類を検証中。

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

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

国際誌上で発表する準備を進めている。(全員)

3) SS分科会：住田のもと、以下の研究計画を遂行した。

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

(2) 重症度分類の作成：ESSDAIを重症度分類として作成し、検証中。

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

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

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

4) ASD分科会：住田および三村研究分担者のもと以下の研究を推進した。

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

(2) 重症度分類の作成：新しく作成した重症度分類を検証中。

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

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

### D. 考察 E. 結論

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

2) PM/DM分科会：IMCCPの国際分類基準の検定結果

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

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

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

F. 健康危険情報  
特記すべき事項なし

G. 研究発表  
分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
分担研究報告書参照



## 49 全身性エリテマトーデス

### ○ 概要

#### 1. 概要

全身性エリテマトーデスはDNA-抗DNA抗体などの免疫複合体の組織沈着により起こる全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患である。症状は治療により軽快するものの、寛解と増悪を繰り返して慢性の経過を取ることが多い。

#### 2. 原因

一卵性双生児での全身性エリテマトーデスの一致率は25%程度であることから、何らかの遺伝的素因を背景として、感染、性ホルモン、紫外線、薬物などの環境因子が加わって発症するものと推測されている。その結果、自己抗体、特に抗DNA抗体が過剰に産生され、抗原であるDNAと結合して免疫複合体を形成される結果、組織に沈着して補体系の活性化などを介して炎症が惹起されると考えられる。

#### 3. 症状

(1)全身症状:全身倦怠感、易疲労感、発熱などが先行することが多い。

##### (2)皮膚・粘膜症状

蝶形紅斑とディスクロイド疹が特徴的である。日光暴露で憎悪する。ディスクロイド疹は顔面、耳介、頭部、関節背面などによくみられ、当初は紅斑であるが、やがて硬結、角化、瘢痕、萎縮をきたす。このほか凍瘡様皮疹、頭髪の脱毛、日光過敏も本症に特徴的である。

##### (3)筋・関節症状

筋肉痛、関節痛は急性期によくみられる。関節炎もみられるが、骨破壊を伴うことはないのが特徴。

(4)腎症状:糸球体腎炎(ループス腎炎)は約半数の症例で出現し、放置すると重篤となる。

##### (5)神経症状

中枢神経症状を呈する場合は重症である(CNSループス)。うつ状態、失見当識、妄想などの精神症状と痙攣、脳血管障害がよくみられる。

##### (6)心血管症状

心外膜炎はよくみられ、タンポナーデとなることもある。心筋炎を起こすと、頻脈、不整脈が出現する。

##### (7)肺症状

胸膜炎は急性期によくみられる。このほか、間質性肺炎、細胞出血、肺高血圧症は予後不良の病態として注意が必要である。

(8)消化器症状:腹痛がみられる場合には、腸間膜血管炎やループス腹膜炎に注意する。

(9)血液症状:溶血性貧血、白血球減少や血小板減少も認められ、末梢での破壊によると考えられている。

(10)その他:リンパ節腫脹は急性期によくみられる。

#### 4. 治療法

(1)非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)

発熱、関節炎などの軽減に用いられる。

#### (2)ステロイド剤

全身性エリテマトーデスの免疫異常を是正するためには副腎皮質ステロイド剤の投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行ない、疾患の重症度により初回量を決定する。ステロイド抵抗性の症例では、ステロイド・パルス療法が用いられる。

ステロイド抵抗性の症例やステロイド剤に対する重篤副作用が出現する症例においては免疫抑制剤の投与が考慮される。

#### (3)その他

高血圧を伴う場合には、腎機能障害の進行を防ぐためにも積極的な降圧療法が必要となる。腎機能が急速に悪化する場合には、早期より血液透析への導入を考慮する。

### 5. 予後

本症は寛解と増悪を繰り返し、慢性の経過を取ることが多い。本症の早期診断、早期治療が可能となった現在、本症の予後は著しく改善し、5年生存率は95%以上となった。

予後を左右する病態としては、ループス腎炎、中枢神経ループス、抗リン脂質抗体症候群、間質性肺炎、肺胞出血、肺高血圧症などが挙げられる。死因としては、従来は腎不全であったが、近年では日和見感染症による感染死が死因の第一位を占めている。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

60,122人

##### 2. 発病の機構

不明

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

##### 4. 長期の療養

必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる。)

##### 5. 診断基準

あり

##### 6. 重症度分類

国際基準を基盤とし、SLEDAIスコア4点以上を医療費助成の対象とする。

#### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

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) 教授 住田孝之

<診断基準>

- ① 顔面紅斑
- ② 円板状皮疹
- ③ 光線過敏症
- ④ 口腔内潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現）
- ⑤ 関節炎（2関節以上で非破壊性）
- ⑥ 漿膜炎（胸膜炎あるいは心膜炎）
- ⑦ 腎病変（0.5g／日以上持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現）
- ⑧ 神経学的病変（痙攣発作あるいは精神障害）
- ⑨ 血液学的異常（溶血性貧血又は4,000／mm<sup>3</sup>以下の白血球減少又は1,500／mm<sup>3</sup>以下のリンパ球減少又は10万／mm<sup>3</sup>以下の血小板減少）
- ⑩ 免疫学的異常（抗2本鎖 DNA 抗体陽性、抗 Sm 抗体陽性又は抗リン脂質抗体陽性（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性）
- ⑪ 抗核抗体陽性

[診断の決定]

上記項目のうち4項目以上を満たす場合、全身性エリテマトーデスと診断する。

<重症度分類>

SLEDAIスコア： 4点以上を対象とする。

下記の点数の合計を計算する。

重みづけ	項目	定義
8	痙攣	最近発症。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	精神症状	現実認識の重度の障害による正常な機能の変化。幻覚、思考散乱、連合弛緩、貧困な思想内容、著明な非論理的思考、奇異な、混乱した、緊張病性の行動を含む。尿毒症、薬剤性は除外。
8	器質的脳障害	見当識、記憶、その他の知能機能障害による認知機能の変化、変動する急性発症の臨床所見を伴う。注意力の低下を伴う意識混濁、周囲の環境に対する継続した注意の欠如を含み、かつ以下のうち少なくとも 2 つを認める：知覚障害、支離滅裂な発言、不眠症あるいは日中の眠気、精神運動興奮。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	視力障害	SLE による網膜の変化。細胞様小体、網膜出血、脈絡膜における漿液性の浸出あるいは出血、視神経炎を含む。高血圧性、感染性、薬剤性は除外。
8	脳神経障害	脳神経領域における感覚あるいは運動神経障害の新出。
8	ループス頭痛	高度の持続性頭痛：片頭痛様だが、麻薬性鎮痛薬に反応しない。
8	脳血管障害	脳血管障害の新出。動脈硬化性は除外。
8	血管炎	潰瘍、壊疽、手指の圧痛を伴う結節、爪周囲の梗塞、線状出血、生検もしくは血管造影による血管炎の証明。
4	関節炎	2 関節以上の関節痛あるいは炎症所見（例：圧痛、腫脹、関節液貯留）。
4	筋炎	CK・アルドラーゼの上昇を伴う近位筋の疼痛/筋力低下、あるいは筋電図変化、筋生検における筋炎所見。
4	尿円柱	顆粒円柱あるいは赤血球円柱。
4	血尿	>5 赤血球/HPF。結石、感染性、その他の原因は除外。
4	蛋白尿	>0.5g/24 時間。新規発症あるいは最近の 0.5g/24 時間以上の増加。
4	膿尿	>5 白血球/HPF。感染性は除外。
2	新たな皮疹	炎症性皮疹の新規発症あるいは再発。
2	脱毛	限局性あるいはびまん性の異常な脱毛の新規発症あるいは再発。
2	粘膜潰瘍	口腔あるいは鼻腔潰瘍の新規発症あるいは再発。
2	胸膜炎	胸膜摩擦あるいは胸水、胸膜肥厚による胸部痛。
2	心膜炎	少なくとも以下の 1 つ以上を伴う心膜の疼痛：心膜摩擦、心嚢水、あるいは心電図・心エコーでの証明。
2	低補体血症	CH50、C3、C4 の正常下限以下の低下。
2	抗 DNA 抗体上昇	Farr assay で >25% の結合、あるいは正常上限以上。
1	発熱	>38°C、感染性は除外。
1	血小板減少	<100,000 血小板/mm <sup>3</sup> 。
1	白血球減少	<3,000 白血球/mm <sup>3</sup> 、薬剤性は除外。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

# 臨床調査個人票 049. 全身性エリテマトーデス（新規）

## ■基本情報

<b>氏名</b>			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
<b>住所</b>			
郵便番号	住所		
<b>生年月日等</b>			
生年月日	西暦	年 月 日	性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名(変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな) 名(かな)
<b>家族歴</b>			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
<b>発病時の状況</b>			
発症年月	西暦	年 月	
<b>社会保障</b>			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし		要介護度 1 2 3 4 5
<b>生活状況</b>			
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		
<b>連絡事項</b>			

■臨床所見

<b>全身症状</b>			
発熱	38度以上の発熱が2週間以上継続 1.あり 2.なし 3.不明		
<b>皮膚症状</b>			
顔面紅斑	1.あり 2.なし 3.不明	円板状皮疹	1.あり 2.なし 3.不明
光線過敏症	1.あり 2.なし 3.不明	四肢の冷感、しびれ感、レイノー現象	1.あり 2.なし 3.不明
脱毛	1.あり 2.なし 3.不明		
潰瘍	消化管潰瘍 1.あり 2.なし 3.不明 口腔内潰瘍または鼻粘膜潰瘍 1.あり 2.なし 3.不明		
<b>筋骨格症状</b>			
関節炎（非破壊性、2か所以上）	1.あり 2.なし 3.不明	筋肉痛（炎）	1.あり 2.なし 3.不明
筋力低下	1.あり 2.なし 3.不明		
<b>心・循環器症状</b>			
心膜炎（心嚢炎）	1.あり 2.なし 3.不明	肺高血圧症	1.あり 2.なし 3.不明
<b>呼吸器症状</b>			
間質性肺炎	1.あり 2.なし 3.不明	肺出血	1.あり 2.なし 3.不明
肺梗塞	1.あり 2.なし 3.不明	胸膜炎	1.あり 2.なし 3.不明
<b>腎・泌尿器症状</b>			
急速進行性糸球体腎炎	1.あり 2.なし 3.不明	ネフローゼ症候群	1.あり 2.なし 3.不明
急性腎不全	1.あり 2.なし 3.不明	慢性腎不全	1.あり 2.なし 3.不明
<b>精神・神経症状</b>			
けいれん発作	1.あり 2.なし 3.不明	精神症状	1.あり 2.なし 3.不明
器質性脳障害	1.あり 2.なし 3.不明	脳神経障害	1.あり 2.なし 3.不明
多発単神経炎	1.あり 2.なし 3.不明	意識障害	1.あり 2.なし 3.不明
脳血管障害	1.あり 2.なし 3.不明	脊髄障害	1.あり 2.なし 3.不明
無菌性髄膜炎	1.あり 2.なし 3.不明	視力障害	1.あり 2.なし 3.不明
ループス頭痛	1.あり 2.なし 3.不明		
<b>血液系症状</b>			
溶血性貧血	1.あり 2.なし 3.不明		
<b>血管系症状</b>			
血管炎	1.あり 2.なし 3.不明		
<b>その他</b>			
その他			
<b>合併症</b>			
悪性腫瘍	1.あり 2.なし 3.不明	感染症	1.あり 2.なし 3.不明 診断名
糖尿病	1.あり 2.なし 3.不明	高血圧	1.あり 2.なし 3.不明
心筋梗塞	1.あり 2.なし 3.不明	脳梗塞	1.あり 2.なし 3.不明
圧迫骨折	1.あり 2.なし 3.不明		
骨壊死	1.あり 2.なし 3.不明	DIC	1.あり 2.なし 3.不明
自由記載			

■ 検査所見

尿検査			
定性：蛋白	1.あり 2.なし 3.不明	1日蛋白量	g/day
定性：潜血	1.あり 2.なし 3.不明	沈渣：赤血球	1.あり 2.なし 3.不明
沈渣：顆粒円柱	1.あり 2.なし 3.不明		
血尿	1.あり 2.なし 3.不明	膿尿	1.あり 2.なし 3.不明

血液検査			
白血球	/ $\mu$ L	Hb	g/dL
血小板	$\times 10^4 / \mu$ L	リンパ球数	/mm <sup>3</sup>
CRP	mg/dL	クレアチニン	mg/dL
C <sub>3</sub>	mg/dL 正常値	mg/dL	
C <sub>4</sub>	mg/dL 正常値	mg/dL	
CH <sub>50</sub>	U/dL 正常値	U/dL	
抗核抗体	倍 型		
抗二本鎖DNA抗体価	IU/mL		
抗DNA抗体上昇	1.あり 2.なし 3.不明		
抗U1-RNP抗体	1.陽性 2.陰性	抗Sm抗体	1.陽性 2.陰性
抗SS-A抗体	1.陽性 2.陰性	抗SS-B抗体	1.陽性 2.陰性
血清梅毒反応(生物学的偽陽性)	1.あり 2.なし 3.不明	抗カルジオリピン抗体	1.陽性 2.陰性
抗CL $\beta$ 2GPI抗体	1.陽性 2.陰性	ループスアンチコアグラント	1.陽性 2.陰性

病理組織検査			
実施有無	1.実施 2.未実施	腎生検所見	1.あり 2.なし 3.未実施 WHO分類 型

■ 鑑別診断

鑑別できるものにチェック	1.他の膠原病 2.薬剤性ループス 3.ウイルスを含む感染症 4.血液疾患 5.悪性腫瘍
--------------	--

■ 重症度

重症度	
SLEDAIスコア	点

■ 治療その他

薬物療法			
副腎皮質ステロイド	1.あり 2.なし 3.不明	プレドニゾン換算最大量	mg/日
	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明		
ステロイドパルス療法	1.あり 2.なし 3.不明	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
免疫抑制剤	1.あり 2.なし 3.不明	薬剤名(自由記載)	
	最大投与量 mg/日	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
非ステロイド系抗炎症薬	1.あり 2.なし 3.不明	薬剤名	
	最大投与量 mg/日	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
その他の薬剤	1.あり 2.なし 3.不明	薬剤名	
	投与量 mg/日	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	

アフェレーシス

血漿交換療法	1.あり 2.なし 3.不明	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
血液透析	1.あり 2.なし 3.不明	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明

人工呼吸器(使用者のみ詳細記入)

使用の有無	1.あり 2.なし
以下 有の場合 開始時期	西暦 年 月 離脱の見込み 1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行
生活状況	食事1.自立 2.部分介助 3.全介助 椅子とベッド間の移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 整容1.自立 2.部分介助 3.全介助 トイレ動作1.自立 2.部分介助 3.全介助 入浴1.自立 2.部分介助 3.全介助 移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 階段昇降1.自立 2.部分介助 3.全介助 更衣1.自立 2.部分介助 3.全介助 排便コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助 排尿コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	
印	記載年月日：平成 年 月 日



- 診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。  
ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。
- 診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- 審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

臨床調査個人票 049. 全身性エリテマトーデス（更新）

■基本情報

氏名					
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)		
住所					
郵便番号	住所				
生年月日等					
生年月日	西暦	年	月	日	性別
1. 男 2. 女					
発病時の状況					
発症年月	西暦	年	月		
診断					
1. 全身性エリテマトーデス 2. その他の指定難病 ( )					
特記事項					
全身症状					
発熱	38度以上の発熱が2週間以上継続 1. あり 2. なし 3. 不明				
臨床症状					
顔面紅斑	1. あり 2. なし 3. 不明	円板状皮疹	1. あり 2. なし 3. 不明		
光線過敏症	1. あり 2. なし 3. 不明	口腔内潰瘍	1. あり 2. なし 3. 不明		
関節炎 (非破壊性、Zが所以上)	1. あり 2. なし 3. 不明	心膜炎	1. あり 2. なし 3. 不明		
胸膜炎	1. あり 2. なし 3. 不明	細胞性円柱の出現	1. あり 2. なし 3. 不明		
0.5g/日以上持続的蛋白尿	1. あり 2. なし 3. 不明	精神障害	1. あり 2. なし 3. 不明		
痙攣発作	1. あり 2. なし 3. 不明	白血球減少 (4000/mm <sup>3</sup> 以下)	1. あり 2. なし 3. 不明		
溶血性貧血	1. あり 2. なし 3. 不明	血小板減少 (10万/mm <sup>3</sup> 以下)	1. あり 2. なし 3. 不明		
リンパ球減少 (1500/mm <sup>3</sup> 以下)	1. あり 2. なし 3. 不明	抗Sm抗体陽性	1. あり 2. なし 3. 不明		
抗2本鎖DNA抗体陽性	1. あり 2. なし 3. 不明	抗核抗体陽性	1. あり 2. なし 3. 不明		
抗リン脂質抗体陽性	1. あり 2. なし 3. 不明				
抗核抗体陽性	1. あり 2. なし 3. 不明				
合併症					
悪性腫瘍	1. あり 2. なし 3. 不明	感染症	1. あり 2. なし 3. 不明	診断名	
糖尿病	1. あり 2. なし 3. 不明	高血圧	1. あり 2. なし 3. 不明		
心筋梗塞	1. あり 2. なし 3. 不明	脳梗塞	1. あり 2. なし 3. 不明		
消化管潰瘍	1. あり 2. なし 3. 不明	圧迫骨折	1. あり 2. なし 3. 不明		
骨壊死	1. あり 2. なし 3. 不明	DIC	1. あり 2. なし 3. 不明		
自由記載					
重症度					
SLEDAIスコア	点		年 月 日		
痙攣(8)	1. あり 2. なし 3. 不明	関節炎(4)	1. あり 2. なし 3. 不明	粘膜潰瘍(2)	1. あり 2. なし 3. 不明
精神症状(8)	1. あり 2. なし 3. 不明	筋炎(4)	1. あり 2. なし 3. 不明	胸膜炎(2)	1. あり 2. なし 3. 不明
器質的脳障害(8)	1. あり 2. なし 3. 不明	尿円柱(4)	1. あり 2. なし 3. 不明	心膜炎(2)	1. あり 2. なし 3. 不明
視力障害(8)	1. あり 2. なし 3. 不明	血尿(4)	1. あり 2. なし 3. 不明	低補体血症(2)	1. あり 2. なし 3. 不明
脳神経障害(8)	1. あり 2. なし 3. 不明	蛋白尿(4)	1. あり 2. なし 3. 不明	抗DNA抗体上昇(2)	1. あり 2. なし 3. 不明
ループス頭痛(8)	1. あり 2. なし 3. 不明	膿尿(4)	1. あり 2. なし 3. 不明	発熱(1)	1. あり 2. なし 3. 不明
脳血管障害(8)	1. あり 2. なし 3. 不明	新たな皮疹(2)	1. あり 2. なし 3. 不明	血小板減少(1)	1. あり 2. なし 3. 不明
血管炎(8)	1. あり 2. なし 3. 不明	脱毛(2)	1. あり 2. なし 3. 不明	白血球減少(1)	1. あり 2. なし 3. 不明
■治療その他					
薬物療法					
副腎皮質ステロイド	1. あり 2. なし 3. 不明 プレドニゾン換算最大量 mg/日 治療効果 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 不明				
ステロイドパルス療法	1. あり 2. なし 3. 不明 治療効果 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 不明				
免疫抑制剤	1. あり 2. なし 3. 不明 薬剤名 最大投与量 mg/日 治療効果 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 不明				
非ステロイド系抗炎症薬	1. あり 2. なし 3. 不明 薬剤名 最大投与量 mg/日 治療効果 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 不明				
その他の薬剤	1. あり 2. なし 3. 不明 薬剤名 投与量 mg/日 治療効果 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 不明				
アフエレーシス					
血漿交換療法	1. あり 2. なし 3. 不明 治療効果 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 不明				
血液透析	1. あり 2. なし 3. 不明 治療効果 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 不明				

人工呼吸器（使用者のみ詳細記入）			
使用の有無	1.あり 2.なし		
<以下有の場合> 開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行		
生活状況	食事	1.自立	2.部分介助 3.全介助
	椅子とベッド間の移動	1.自立 2.軽度の介助	3.部分介助 4.全介助
	整容	1.自立	2.部分介助 3.全介助
	トイレ動作	1.自立	2.部分介助 3.全介助
	入浴	1.自立	2.部分介助 3.全介助
	移動	1.自立 2.軽度の介助	3.部分介助 4.全介助
	階段昇降	1.自立	2.部分介助 3.全介助
	更衣	1.自立	2.部分介助 3.全介助
	排便コントロール	1.自立	2.部分介助 3.全介助
	排尿コントロール	1.自立	2.部分介助 3.全介助
医療機関名			
指定医番号			
医療機関所在地			
電話番号	( )		
医師の氏名			
	印	記載年月日	平成 年 月 日

診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。

ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。

※自筆または押印のこと

診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」

（平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。

審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 50 皮膚筋炎／多発性筋炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

自己免疫性の炎症性筋疾患で、主に体幹や四肢近位筋、頸筋、咽頭筋などの筋力低下をきたす。典型的な皮疹を伴うものは皮膚筋炎と呼ぶ。疾患の本態は筋組織や皮膚組織に対する自己免疫であるが、全ての筋・皮膚組織が冒されるわけではなく、特に皮膚症状では、特徴的部位に皮疹が出やすい。検査所見上、筋組織崩壊を反映して、筋原性酵素高値を認める他、他の膠原病と同様に高γグロブリン血症や自己抗体を認める。2009年の臨床調査個人票の解析結果によれば、多発性筋炎 (PM: polymyositis)・皮膚筋炎 (DM: dermatomyositis) の推定患者数はほぼ同数で、男女比は1:3で、発症ピークは5~9歳と50歳代にあった。

#### 2. 原因

本疾患の骨格筋には、単核球の未壊死筋線維周囲への浸潤と、筋線維の変性、壊死、再生が認められる。浸潤細胞は、T、Bリンパ球、マクロファージなどである。かつて、多発性筋炎では浸潤細胞にCD8陽性Tリンパ球が多く、皮膚筋炎ではCD4陽性Tリンパ球が多い上、筋血管内皮細胞に補体沈着が認められたことから、前者はキラーCD8陽性Tリンパ球による筋組織傷害、後者は抗体による筋血管障害が原因であるとの説が唱えられた。しかし、その後の研究成果や両疾患の治療反応類似性、皮膚炎だけの無筋炎型皮膚筋炎の存在から、症例それぞれの程度で筋炎と皮膚炎を発症する炎症性筋疾患という一つのスペクトラムであるとも考えられる。

#### 3. 症状

①全身症状として、発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少など、②筋症状として、緩徐に発症して進行する体幹、四肢近位筋群、頸筋、咽頭筋の筋力低下が多く、嚥下にかかわる筋力の低下は、誤嚥や窒息死の原因となる。進行例では筋萎縮を伴う。③DMに特徴的な顔面皮膚症状は、ヘリオトロープ疹と呼ばれる上眼瞼の浮腫性かつ紫紅色の紅斑である。手指の指節間関節や中手指節関節の背側には、ゴットロン丘疹と呼ばれる紫色の丘疹ないし紅斑を生じる。

これらの三大徴候の他に、V徴候やショール徴候と呼ばれる紫紅色斑や、手指皮膚の角化、一カ所の皮膚病変に、多彩な皮膚病変が混在するものを多形皮膚と呼ぶ。レイノー症状も約30%の症例に見られるが、強皮症のように皮膚潰瘍や手指壊疽に進行することは少ない。

間質性肺炎を伴うことがあり、生命予後を左右する。特に急速進行例には、そのまま進行して呼吸不全となって死に至る病型がある。また、進行例では、不整脈、心不全などがみられることがある。一般人口と比してDMでは約3倍前後、PMでは2倍弱悪性腫瘍を伴いやすい。

#### 4. 治療法

筋組織にリンパ球やマクロファージ浸潤を伴う自己免疫性組織障害が病態の基本であり、副腎皮質ステロイド薬投与が第一選択となる。嚥下障害、急速進行性間質性肺炎のある症例では、救命のため、強力か

つ速やかに治療を開始する必要がある。

皮膚炎主体の症例では遮光の推奨と局所ステロイド薬治療が優先される。副腎皮質ステロイド薬が、効果不十分、精神症状などの副作用により使えない、減量により再燃するなどの症例では、免疫抑制薬を併用する。即効性のある治療法として、免疫グロブリン大量静注療法があるが持続性に乏しく、寛解導入には他剤で免疫抑制を行う必要がある。

急速進行性の間質性肺炎を合併する症例では、当初から高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬を併用する。また悪性腫瘍検索を十分に行い、治療することが大切である。

## 5. 予後

急速進行性間質性肺炎や悪性腫瘍を合併する症例は予後が悪く、多発性筋炎・皮膚筋炎の初発患者のうち約 10%は死の転機を迎える。全症例の5年生存率は、約 80%前後とされるが、治療法は進歩しており、さらに改善していると思われる。しかし、筋炎はステロイド減量で再燃しやすく、また、筋力回復には長期必要する場合も多く、治療後も過半数の症例に筋力低下が残るといふ。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計)  
約 19,500 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的療法なし)
4. 長期の療養  
必要(内臓病変を合併、再燃しやすい。)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準から改定)
6. 重症度分類  
研究班による分類基準を用い、1)~4)のいずれかに該当するものを医療費助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

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) 教授 住田孝之

## <診断基準>

### 1 診断基準項目

#### (1) 皮膚症状

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

#### (2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

#### (3) 筋肉の自発痛又は把握痛

#### (4) 血清中筋原性酵素(クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ)の上昇

#### (5) 筋炎を示す筋電図変化

#### (6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

#### (7) 全身性炎症所見(発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進)

#### (8) 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体(抗 Jo-1 抗体を含む)陽性

#### (9) 筋生検で筋炎の病理所見: 筋線維の変性及び細胞浸潤

### 2 診断基準

皮膚筋炎 : (1)の皮膚症状の(a)~(c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に(2)~(9)の項目中4項目以上を満たすもの

なお、皮膚症状のみで皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するものは無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎に含む。

多発性筋炎 : (2)~(9)の項目中4項目以上を満たすもの

### 3 鑑別診断を要する疾患

感染による筋炎、薬剤誘発性ミオパチー、内分泌異常に基づくミオパチー、筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

### <重症度分類>

以下のいずれかに該当する症例を重症とし、医療費助成の対象とする。

1) 原疾患に由来する筋力低下がある

体幹・四肢近位筋群(頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群)の徒手筋力テスト平均が5段階評価で4+(10段階評価で9)以下  
もしくは、同筋群のいずれか一つのMMTが4(10段階評価で8)以下

2) 原疾患に由来するCK値もしくはアルドラーゼ値上昇がある

3) 活動性の皮疹(皮膚筋炎に特徴的な丘疹、浮腫性あるいは角化性の紅斑、脂肪織炎\*が複数部位に認められるもの)がある \*新生または増大する石灰沈着を含む

4) 活動性の間質性肺炎を合併している(その治療中を含む)

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

# 臨床調査個人票 050. 皮膚筋炎／多発性筋炎（新規）

## ■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)

住所	
郵便番号	住所

生年月日等							
生年月日	西暦	年	月	日	性別	1.男	2.女
出生市区町村							
出生時氏名(変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)			

家族歴	
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:

発病時の状況	
発症年月	西暦 年 月

社会保障			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1 2 3 4 5

生活状況	
移動の程度	1.歩き回るのが問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない
痛み／不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい
不安／ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

連絡事項	

## ■診断

診断	1.皮膚筋炎 2.多発性筋炎 3.無筋症性皮膚筋炎
----	---------------------------

## ■臨床所見

診断年月	
診断時または最重症時	西暦 年 月

全身症状	
発熱	38度以上の発熱が2週間以上継続 1.あり 2.なし 3.不明

皮膚症状	
ヘリオトロープ疹：両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑	1.あり 2.なし 3.不明
ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹	1.あり 2.なし 3.不明
ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑	1.あり 2.なし 3.不明
活動性の皮疹がある	1.あり 2.なし 3.不明 皮膚筋炎に特徴的な丘疹1.あり 2.なし 3.不明 浮腫性あるいは角化性の紅斑1.あり 2.なし 3.不明 脂肪織炎（新生または増大する石灰沈着を含む）1.あり 2.なし 3.不明

筋骨格症状	
骨破壊を伴わない関節炎または関節痛	1.あり 2.なし 3.不明
筋肉の自発痛又は把握痛	1.あり 2.なし 3.不明
上肢又は下肢近位筋の筋力低下	1.あり 2.なし 3.不明
体幹・四肢近位筋群にMMT4以下の筋がある	1.あり 2.なし 種 類1.頸部屈筋 2.三角筋 3.上腕二頭筋 4.上腕三頭筋 5.腸腰筋 6.大腿四頭筋 7.大腿屈筋群
体幹・四肢近位筋群の平均MMTが4+以下である	1.あり 2.なし

呼吸器症状	
間質性肺炎	1.あり 2.なし 3.不明 治療の必要性1.あり 2.なし 3.不明

合併症			
悪性腫瘍	1.あり 2.なし 3.不明	発症年	西暦 年 腫瘍名
心筋炎	1.あり 2.なし 3.不明	血球貪食症候群	1.あり 2.なし 3.不明



■ 検査所見

血液検査			
赤沈	mm/hr	CRP	mg/dL
クレアチンキナーゼ	IU/L	アルドラーゼ	IU/L
抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体（抗Jo-1抗体を含む）陽性	1.あり 2.なし 3.不明		
筋電図			
筋炎を示す筋電図変化（随意収縮時の低振幅電位、安静時自発電位など）	1.あり 2.なし 3.不明		
筋生検			
筋炎の病理所見（筋線維の変性および細胞浸潤）	1.あり 2.なし 3.未実施		
皮膚生検			
皮膚生検の病理所見（皮膚筋炎に特徴的）（無筋症型皮膚筋炎の場合には、皮膚病理所見を提出）	1.あり 2.なし 3.未実施		

■ 鑑別診断

鑑別診断	
鑑別できるものにチェック	1.感染による筋炎 2.薬剤誘発性ミオパチー 3.内分泌異常に伴うミオパチー 4.筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患 5.湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

■ 重症度

重症度	
該当するものをチェック	1.原疾患に由来する筋力低下がある 体幹・四肢近位筋群（頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群）の徒手筋力テスト平均が <sup>5</sup> 段階評価で4+（10段階評価で9）以下 もしくは、同筋群のいずれか一つのMMT が <sup>4</sup> （10段階評価で8）以下 2.原疾患に由来するCK 値もしくはアルドラーゼ値上昇がある 3.活動性の皮疹（皮膚筋炎に特徴的な丘疹、浮腫性あるいは角化性の紅斑、脂肪織炎*が複数部位に認められるもの）がある *新生または増大する石灰沈着を含む 4.活動性の間質性肺炎を合併している（その治療中を含む）

■ 治療その他

薬物療法			
副腎皮質ステロイド	1.あり 2.なし 3.不明	プレドニゾロン換算最大量	mg/日
免疫抑制剤	1.あり 2.なし 3.不明	薬剤名（自由記載）	最大投与量 mg/日
免疫グロブリン大量療法	1.あり 2.なし		
その他の薬剤	1.あり 2.なし 3.不明	薬剤名	投与量 mg/日

人工呼吸器（使用者のみ詳細記入）

使用の有無	1.あり 2.なし		
以下 有の場合 開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行		
生活状況	食事1.自立 2.部分介助 3.全介助 椅子とベッド間の移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 整容1.自立 2.部分介助 3.全介助 トイレ動作1.自立 2.部分介助 3.全介助 入浴1.自立 2.部分介助 3.全介助 移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 階段昇降1.自立 2.部分介助 3.全介助 更衣1.自立 2.部分介助 3.全介助 排便コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助 排尿コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助		

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	記載年月日：平成 年 月 日

- 診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。 ※自筆または押印のこと
- ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。
- 診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- 審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

臨床調査個人票 050. 皮膚筋炎／多発性筋炎（更新）

■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日 性別 1. 男 2. 女

■発症と経過

発病時の状況	
発症年月	西暦 年 月
診断	
1. 皮膚筋炎 2. 多発性筋炎 3. 無筋症性皮膚筋炎 4. その他の指定難病 ( )	
診断医療機関名	

■臨床所見

診断年月	
診断時または最重症時	西暦 年 月
経過	
経過	1. 進行性 2. 進行後停止 3. 軽快 4. その他 ( )
皮膚症状	
ヘリオトロープ疹：両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑	1. あり 2. なし 3. 不明
ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹	1. あり 2. なし 3. 不明
ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑	1. あり 2. なし 3. 不明
筋骨格症状	
上肢又は下肢近位筋の筋力低下	1. あり 2. なし 3. 不明
筋肉の自発痛又は把握痛	1. あり 2. なし 3. 不明
骨破壊を伴わない関節炎または関節痛	1. あり 2. なし 3. 不明
検査所見	
血清中筋原性酵素の上昇	1. あり 2. なし 3. 不明
筋炎を示す筋電図変化	1. あり 2. なし 3. 不明
全身性炎症所見	1. あり 2. なし 3. 不明
抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体陽性	1. あり 2. なし 3. 不明
筋生検で筋炎の病理所見	1. あり 2. なし 3. 不明
特記事項	

■鑑別診断

鑑別診断	
鑑別できるものにチェック	1. 感染による筋炎 2. 薬剤誘発性ミオパチー 3. 内分泌異常に伴うミオパチー 4. 筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患 5. 湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

■重症度

重症度	
該当するものをチェック	1. 原疾患に由来する筋力低下がある (下記a. bから該当するものをチェック) a. 体幹・四肢近位筋群 (頸部屈筋、三角巾、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群) の徒手筋力テスト平均が5段階評価で4+ (10段階評価で9) 以下 b. 同筋群のいずれか一つの徒手筋力テストが4 (10段階評価で8) 以下
	2. 原疾患に由来するCK値もしくはアルドラーゼ値上昇がある
	3. 活動性の皮疹 (皮膚筋炎に特徴的な丘疹、浮腫性あるいは角化性の紅斑、脂肪織炎[新生又または増大する石灰沈着を含む]が複数部位に認められる。)
	4. 活動性の間質性肺炎を合併している (その治療中を含む)

■治療その他

薬物療法	
副腎皮質ステロイド	1.あり 2.なし 3.不明 プレドニゾロン換算最大量 mg/日
免疫抑制剤	1.あり 2.なし 3.不明 薬剤名 (自由記載) 最大投与量 mg/日
免疫グロブリン大量療法	1.あり 2.なし 3.不明
その他の薬剤	1.あり 2.なし 3.不明 薬剤名 投与量 mg/日

人工呼吸器 (使用者のみ詳細記入)																																					
使用の有無	1.あり 2.なし																																				
<以下有の場合> 開始時期	西暦 年 月 離脱の見込み 1.あり 2.なし																																				
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器																																				
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行																																				
生活状況	<table border="0"> <tr> <td>食事</td> <td>1.自立</td> <td>2.部分介助</td> <td>3.全介助</td> </tr> <tr> <td>椅子とベッド間の移動</td> <td>1.自立</td> <td>2.軽度の介助</td> <td>3.部分介助 4.全介助</td> </tr> <tr> <td>整容</td> <td>1.自立</td> <td>2.部分介助</td> <td>3.全介助</td> </tr> <tr> <td>トイレ動作</td> <td>1.自立</td> <td>2.部分介助</td> <td>3.全介助</td> </tr> <tr> <td>入浴</td> <td>1.自立</td> <td>2.部分介助</td> <td>3.全介助</td> </tr> <tr> <td>移動</td> <td>1.自立 2.軽度の介助</td> <td>3.部分介助</td> <td>4.全介助</td> </tr> <tr> <td>階段昇降</td> <td>1.自立</td> <td>2.部分介助</td> <td>3.全介助</td> </tr> <tr> <td>更衣</td> <td>1.自立</td> <td>2.部分介助</td> <td>3.全介助</td> </tr> <tr> <td>排便コントロール</td> <td>1.自立</td> <td>2.部分介助</td> <td>3.全介助</td> </tr> </table>	食事	1.自立	2.部分介助	3.全介助	椅子とベッド間の移動	1.自立	2.軽度の介助	3.部分介助 4.全介助	整容	1.自立	2.部分介助	3.全介助	トイレ動作	1.自立	2.部分介助	3.全介助	入浴	1.自立	2.部分介助	3.全介助	移動	1.自立 2.軽度の介助	3.部分介助	4.全介助	階段昇降	1.自立	2.部分介助	3.全介助	更衣	1.自立	2.部分介助	3.全介助	排便コントロール	1.自立	2.部分介助	3.全介助
食事	1.自立	2.部分介助	3.全介助																																		
椅子とベッド間の移動	1.自立	2.軽度の介助	3.部分介助 4.全介助																																		
整容	1.自立	2.部分介助	3.全介助																																		
トイレ動作	1.自立	2.部分介助	3.全介助																																		
入浴	1.自立	2.部分介助	3.全介助																																		
移動	1.自立 2.軽度の介助	3.部分介助	4.全介助																																		
階段昇降	1.自立	2.部分介助	3.全介助																																		
更衣	1.自立	2.部分介助	3.全介助																																		
排便コントロール	1.自立	2.部分介助	3.全介助																																		
医療機関名 指定医番号 医療機関所在地 電話番号 ( ) 医師の氏名																																					
印 記載年月日：平成 年 月 日																																					

診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。

ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。

※自筆または押印のこと

診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」

(平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。

審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 53 シェーグレン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴とし、多彩な自己抗体の出現や高ガンマグロブリン血症をきたす自己免疫疾患の一つである。乾燥症が主症状となるが、唾液腺、涙腺だけでなく、全身の外分泌腺が系統的に障害されるため、autoimmune exocrinopathyとも称される。

シェーグレン症候群は他の膠原病の合併がみられない一次性と関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併する二次性とに大別される。さらに、一次性シェーグレン症候群は、病変が涙腺、唾液腺に限局する腺型と病変が全身諸臓器におよぶ腺外型とに分けられる。

様々な自己抗体の出現や臓器に浸潤した自己反応性リンパ球の存在により、自己免疫応答がその病因として考えられている。ポリクローナルな高ガンマグロブリン血症のほか、抗核抗体、リウマトイド因子、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体などの自己抗体が出現する。

#### 2. 原因

詳細は不明であるが、自己免疫疾患と考えられている。

#### 3. 症状

- (1) 乾燥症状(眼、口腔、気道乾燥、皮膚乾燥、腔乾燥など)
- (2) 唾液腺・涙腺腫脹
- (3) 関節症状(関節痛、関節炎)
- (4) 甲状腺(甲状腺腫、慢性甲状腺炎)
- (5) 呼吸器症状(間質性肺炎、慢性気管支炎、嚔声など)
- (6) 肝症状(原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性肝炎)
- (7) 消化管症状(胃炎)
- (8) 腎症状(遠位尿細管性アシドーシス、低カリウム血症による四肢麻痺、腎石灰化症)
- (9) 皮膚症状(環状紅斑、高ガンマグロブリン血症による、下肢の網状皮斑や紫斑)
- (10) その他(レイノー現象、筋炎、末梢神経炎、血管炎、悪性リンパ腫など)

#### 4. 治療法

乾燥症状に対しては、対症的に人工涙液の点眼や人工唾液の噴霧が行われる。また頻回のうがいや歯の予防に有用である。室内の湿度を保つことも乾燥感の軽減に有効である。乾燥症状が強い場合には、塩酸ブロムヘキシン、アネトールトリチオン、麦門冬湯、塩酸セビメリンなどが用いられる。塩酸セビメリン(エボザック、サリグレン)は今までの薬剤に比べて有用性が高く、約60%の患者で有効であるが、約30%の患者で消化器症状や発汗などの副作用が出現する。塩酸ピロカルピン(サラジェン)も選択肢となる。最近、免疫抑制薬のミゾリビン(ブレディニン)の有効性が報告されている。これまでの対症療法と異なり、疾患の進行を遅らせる可能性もある。強度の眼乾燥症状に対しては、涙点プラグが有効である。関節痛や関

節炎には非ステロイド系消炎鎮痛剤が功を奏する。甲状腺機能低下の場合には甲状腺ホルモンの補充療法が行われる。尿細管性アシドーシスでは重曹の投与によるアシドーシスの是正とカリウムの補給が行われる。原発性胆汁性肝硬変症に対しては、ウルソデオキシコール酸の投与が第1選択である。悪性リンパ腫を合併した場合には速やかに化学療法の適応となる。他膠原病を合併した場合には、その治療を優先する。

## 5. 予後

一般に慢性の経過を取るが、予後は良好である。乾燥症のために患者の QOL は必ずしも良好とはいえなかったが、新薬(塩酸セビメリン、塩酸ピロカルピンなど)の登場で QOL が改善してきている。生命予後を左右するのは、活動性の高い腺外症状や合併した他の膠原病による。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 66,300 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(自己免疫性の機序が示唆される)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

#### 4. 長期の療養

必要(一般に慢性の経過である)

#### 5. 診断基準

あり(研究班の診断基準等あり)

#### 6. 重症度分類

厚労省研究班において国際基準を基盤として作成。

重症(5点以上)を対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

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) 教授 住田孝之

## <診断基準>

### シェーグレン症候群(SjS)改訂診断基準

(厚生労働省研究班、1999年)

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 口唇腺組織でリンパ球浸潤が 1/4mm<sup>2</sup>当たり 1focus 以上
  - B) 涙腺組織でリンパ球浸潤が 1/4mm<sup>2</sup>当たり 1focus 以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 唾液腺造影で stage I(直径 1mm 以下の小点状陰影)以上の異常所見
  - B) 唾液分泌量低下(ガムテスト 10 分間で 10mL 以下, またはサクソソテスト 2 分間 2g 以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) Schirmer 試験で 5mm/5min 以下で、かつローズベンガルテスト(van Bijsterveld スコア)で陽性
  - B) Schirmer 試験で 5mm/5min 以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 抗 SS-A 抗体陽性
  - B) 抗 SS-B 抗体陽性

## 診断

以上1、2、3、4のいずれか2項目が陽性であればシェーグレン症候群と診断する。

<重症度分類>

ESSDAI(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)による重症度分類

重症(5点以上)を対象とする。

領域	重み (係数)	活動性	点数 (係数×活動性)
健康状態	3	無 0□ 低 1□ 中 2□	
リンパ節腫脹	4	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腺症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□	
関節症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
皮膚症状	3	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
肺病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腎病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
筋症状	6	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
末梢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
中枢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 高 3□	
血液障害	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
生物学的所見	1	無 0□ 低 1□ 中 2□	
ESSDAI (合計点数)		0点~123点 EULARの疾患活動性基準 中・高疾患活動性(5点≤) 低疾患活動性(<5点)	

一次性SS、二次性SSともにESSDAIにより軽症、重症に分類する。

ESSDAI≥5点→重症

ESSDAI<5点→軽症

付記

ESSDAI における各領域の評価基準

領域	評価基準
健康状態	0 以下の症状がない 1 微熱、間欠熱(37.5~38.5℃)、盗汗、あるいは5~10%の体重減少 2 高熱(>38.5℃)、盗汗、あるいは>10%の体重減少 (感染症由来の発熱や自発的な減量を除く)
リンパ節腫脹	0 以下の症状がない 1 リンパ節腫脹: 領域不問 $\geq$ 1cm または単径 $\geq$ 2cm 2 リンパ節腫脹: 領域不問 $\geq$ 2cm または単径 $\geq$ 3cm、あるいは脾腫(触診、画像のいずれか) 3 現在の悪性 B 細胞増殖性疾患
腺症状	0 腺腫脹なし 1 耳下腺腫脹( $\leq$ 3cm)、あるいは限局した顎下腺または涙腺の腫脹 2 耳下腺腫脹(>3cm)、あるいは目立った顎下腺または涙腺の腫脹 (結石、感染を除く)
関節症状	0 現在、活動性の関節症状なし 1 朝のこわばり(>30分)を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛 2 28 関節のうち 1~5 個の関節滑膜炎 3 28 関節のうち 6 個以上の関節滑膜炎 (変形性関節症を除く)
皮膚症状	0 現在、活動性の皮膚症状なし 1 多型紅斑 2 蕁麻疹様血管炎、足首以遠の紫斑、あるいは SCL E を含む限局した皮膚血管炎 3 蕁麻疹様血管炎、広範囲の紫斑、あるいは血管炎関連潰瘍を含むびまん性皮膚血管炎 (不可逆的障害による安定した長期の症状は活動性なしとする)
肺病変	0 現在、活動性の肺病変なし 1 以下の 2 項目のいずれかを満たす 持続する咳や気管支病変で、X 線で異常を認めない X 線あるいは HRCT で間質性肺病変を認め、息切れがなくて呼吸機能検査が正常 2 中等度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、以下の 2 項目のいずれかを満たす 労作時息切れあり(NYHA II) 呼吸機能検査以上(70%>DLCO $\geq$ 40%、あるいは 80%>FVC $\geq$ 60%)



	<p>3 高度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、<math>\geq</math>の 2 項目のいずれかを満たす</p> <p>安静時息切れあり(NYHA III、IV)</p> <p>呼吸機能検査以上(DLCO&lt;40%、あるいはFVC&lt;60%)</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状や疾患に無関係の呼吸器障害(喫煙など)は活動性なしとする)</p>
腎病変	<p>0 現在、活動性腎病変なし(蛋白尿&lt;0.5g/dL、血尿なし、膿尿なし、かつアシドーシスなし)あるいは不可逆的な障害による安定した持続性蛋白尿</p> <p>1 以下に示すような腎不全のない軽度の活動性腎病変(GFR<math>\geq</math>60mL/分)</p> <p>尿細管アシドーシス</p> <p>糸球体病変で蛋白尿(0.5~1g/日)を伴い、かつ血尿がない</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性腎病変</p> <p>腎不全(GFR&lt;60mL/分)を伴う尿細管性アシドーシス</p> <p>糸球体病変で蛋白尿(1~1.5g/日)を伴い、かつ血尿や腎不全がない</p> <p>組織学的に膜性腎症以外の糸球体腎炎、あるいは間質の目立ったリンパ球浸潤を認める</p> <p>3 以下に示すような高活動性腎病変</p> <p>糸球体病変で蛋白尿(&gt;1.5g/日)を伴う、あるいは血尿、あるいは腎不全を認める</p> <p>組織学的に増殖性糸球体腎炎あるいは、クリオグロブリン関連腎病変を認める</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の腎病変は活動性なしとする、腎生検が施行済みなら、組織学的所見を優先した活動性評価をすること)</p>
筋症状	<p>0 現在、活動性の筋症状なし</p> <p>1 筋電図や筋生検で異常がある軽い筋炎で、以下の 2 項目の両方を満たす</p> <p>脱力はない</p> <p>CK は基準値(N)の 2 倍以下(<math>N &lt; CK \leq 2N</math>)</p> <p>2 筋電図や筋生検で異常がある中等度活動性筋炎で、以下の 2 項目をいずれかを満たす</p> <p>脱力(MMT<math>\geq</math>4)</p> <p>CK 上昇を伴う(<math>2N &lt; CK \leq 4N</math>)</p> <p>3 筋電図や筋生検で異常を認める高度活動性筋炎で、以下の 2 項目のいずれかを満たす</p> <p>脱力(MMT<math>\leq</math>3)</p> <p>CK 上昇を伴う(<math>CK &gt; 4N</math>)</p> <p>(ステロイドによる筋脱力を除く)</p>
末梢神経障害	<p>0 現在、活動性の末梢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害</p>

	<p>神経伝導速度検査(NCS)で証明された純粋感覚性軸索多発ニューロパチー、三叉神経痛</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性末梢神経障害 NCSで証明された運動障害を伴わない軸索性感覚運動ニューロパチー、 クリオグロブリン性血管炎を伴う純粋感覚ニューロパチー、 軽度か中等度の運動失調のみを伴う神経節炎、 軽度の機能障害(運動障害がないか軽度の運動失調がある)を伴った CIDP、 末梢神経由来の脳神経障害(三叉神経痛を除く)</p> <p>3 以下に示すような高度活動性末梢神経障害 最大運動障害<math>\leq 3/5</math>を伴う軸索性感覚運動ニューロパチー、 血管炎による末梢神経障害(多発単神経炎など)、神経節炎による重度の運動失調、 重度の機能障害(最大運動障害<math>\leq 3/5</math>、あるいは重度の運動失調)を伴った CIDP (不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の末梢神経障害は活動性なしとする)</p>
中枢神経障害	<p>0 現在、活動性の中枢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような中等度の活動性中枢神経障害 中枢由来の脳神経障害、視神経炎、純粋感覚障害か知的障害の証明に限られた症状を伴う多発硬化症様症候群</p> <p>3 以下に示すような高度活動性中枢神経障害 脳血管障害を伴う脳血管炎または一過性脳虚血発作、けいれん、横断性脊髄炎、 リンパ球性髄膜炎、運動障害を伴う多発性硬化症様症候群 (不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の中枢神経障害は活動性なしとする)</p>
血液障害	<p>0 自己免疫性血球減少なし</p> <p>1 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少(<math>1000 &lt; \text{好中球} &lt; 1500/\text{mm}^3</math>)を伴う 貧血(<math>10 &lt; \text{Hb} &lt; 12\text{g/dL}</math>)を伴う 血小板減少(<math>10 \text{万} &lt; \text{血小板} &lt; 15 \text{万}</math>)を伴う あるいはリンパ球減少(<math>500 &lt; \text{リンパ球} &lt; 1000/\text{mm}^3</math>)を認める</p> <p>2 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少(<math>500 \leq \text{好中球} \leq 1000/\text{mm}^3</math>)を伴う 貧血(<math>8 \leq \text{Hb} \leq 10\text{g/dL}</math>)を伴う 血小板減少(<math>5 \text{万} \leq \text{血小板} \leq 10 \text{万}</math>)を伴う あるいはリンパ球減少(<math>\text{リンパ球} \leq 500/\text{mm}^3</math>)を認める</p> <p>3 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少(<math>\text{好中球} &lt; 500</math>)を伴う 貧血(<math>\text{Hb} &lt; 8\text{g/dL}</math>)を伴う</p>

	<p>血小板減少(血小板&lt;5万)を伴う (貧血、好中球減少、血小板減少については自己免疫性血球減少のみ考慮すること、ビタミン欠乏、鉄欠乏、薬剤誘発性血球減少を除く)</p>
生物学的所見	<p>0 下記の生物学的所見なし</p> <p>1 以下の3項目のいずれかを認める クローン成分 低補体(低 C4 または低 C3 または低い CH50) 高 <math>\gamma</math> グロブリン血症、高 IgG 血症(<math>1600 \leq \text{IgG} \leq 2000 \text{mg/dl}</math>)</p> <p>2 以下の3項目のいずれかを認める クリオグロブリンの存在 高 <math>\gamma</math> グロブリン血症、高 IgG 血症(<math>\text{IgG} \geq 2000 \text{mg/dl}</math>) 最近出現した低 <math>\gamma</math> グロブリン血症、低 IgG 血症(<math>\text{IgG} &lt; 500 \text{mg/dL}</math>)</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

# 臨床調査個人票 053. シェーグレン症候群（新規）

## ■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日
出生市区町村	性別		
出生時氏名(変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな) 名(かな)
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦	年	月
社会保障			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし		要介護度
		1 2 3 4 5	
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのが問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		
連絡事項			

## ■診断と経過

診断	
病型	1.一次性(他の膠原病合併なし) 2.二次性 合併する膠原病 1.関節リウマチ 2.全身性エリテマトーデス 3.多発性筋炎 4.皮膚筋炎 5.混合性結合組織病 6.強皮症 7.血管炎 8.その他 その他の合併症

## 発症と経過

--	--

## ■臨床所見

合併症	
1.あり 2.なし 3.不明 1.橋本病 2.原発性胆汁性肝硬変 3.悪性リンパ腫 4.その他 その他の診断名	

## ■検査所見

生検病理組織検査			
口唇腺組織	4mm <sup>2</sup> 当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 1.以上 2.未満 3.未実施		
涙腺組織	4mm <sup>2</sup> 当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 1.以上 2.未満 3.未実施		
口腔検査			
唾液腺造影	Staget1(直径1mm未満の小点状陰影)以上の異常所見 1.あり 2.なし 3.未実施		
唾液分泌量低下	ガム試験にて10分間で10ml以下 1.あり 2.なし 3.未実施 サクソテストにて2分間で2g以下 1.あり 2.なし 3.未実施		
唾液腺シンチグラフィ	機能低下所見 1.あり 2.なし 3.未実施		
眼科検査			
シルマー試験	5分間に5mm以下 1.はい 2.いいえ 3.未実施		
ローズベンガル試験	スコア3以上 1.はい 2.いいえ 3.未実施		
蛍光色素(フルオレセイン)試験	1.陽性 2.陰性 3.未実施		
血液検査			
抗SS-A抗体	1.陽性 2.陰性 3.未実施	抗SS-B抗体	1.陽性 2.陰性 3.未実施
リウマトイド因子	1.陽性 2.陰性 3.未実施	抗核抗体	1.320倍以上 2.320倍未満 3.未実施
その他の検査			
便培養	1.実施 2.未実施 所見:		
遺伝子検査	1.実施 2.未実施 所見:		

■重症度

ESSDAIによる疾患活動性

評価実施年月日	西暦 年 月 日		
健康状態	1.無 2.低 3.中	リンパ節腫脹	1.無 2.低 3.中 4.高
腺症状	1.無 2.低 3.中	関節症状	1.無 2.低 3.中 4.高
皮膚症状	1.無 2.低 3.中 4.高	肺病変	1.無 2.低 3.中 4.高
腎病変	1.無 2.低 3.中 4.高	筋症状	1.無 2.低 3.中 4.高
末梢神経障害	1.無 2.低 3.中 4.高	中枢神経障害	1.無 2.低 3.高
血液障害	1.無 2.低 3.中 4.高	生物学的所見	1.無 2.低 3.中

■治療その他

人工呼吸器（使用者のみ詳細記入）

使用の有無	1.あり 2.なし		
以下 有の場合 開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行		
生活状況	食事1.自立 2.部分介助 3.全介助 椅子とベッド間の移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 整容1.自立 2.部分介助 3.全介助 トイレ動作1.自立 2.部分介助 3.全介助 入浴1.自立 2.部分介助 3.全介助 移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 階段昇降1.自立 2.部分介助 3.全介助 更衣1.自立 2.部分介助 3.全介助 排便コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助 排尿コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助		

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	記載年月日：平成 年 月 日

印

※自筆または押印のこと

- 診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。
- ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。
- 診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- 審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

臨床調査個人票 053. シェーグレン症候群（更新）

■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日 性別 1.男 2.女

■発症と経過

発病時の状況	
発症年月	西暦 年 月
診断	
1. シェーグレン症候群 2. その他の指定難病 ( )	
病型	1. 一次性 (他の膠原病合併なし) 2. 二次性
合併する膠原病	1. 関節リウマチ 2. 全身性エリテマトーデス 3. 多発性筋炎 4. 皮膚筋炎 5. 混合性結合組織病 6. 強皮症 7. 血管炎 8. その他 ( )
その他の合併症	
経過	
経過	1. 進行性 2. 進行後停止 3. 軽快 4. その他 ( )
特記事項	

生検病理組織検査			
口唇腺組織	4mm <sup>2</sup> 当たり1focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 1. 以上 2. 未満 3. 未実施		
涙腺組織	4mm <sup>2</sup> 当たり1focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 1. 以上 2. 未満 3. 未実施		
口腔検査			
唾液腺造影	Stage1 (直径1mm未満の小点状陰影) 以上の異常所見 1. あり 2. なし 3. 未実施		
唾液分泌量低下	ガム試験にて10分間で10ml以下 1. あり 2. なし 3. 未実施 サクソテストにて2分間で2g 以下 1. あり 2. なし 3. 未実施		
唾液腺シンチグラフィ	機能低下所見 1. あり 2. なし 3. 未実施		
眼科検査			
シルマー試験	5分間に5mm以下 1. はい 2. いいえ 3. 未実施		
ローズベンガル試験	スコア3以上 1. はい 2. いいえ 3. 未実施		
蛍光色素 (フルオレセイン) 試験	1. 陽性 2. 陰性 3. 未実施		
血液検査			
抗SS-A抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未実施	抗SS-B抗体	1. 陽性 2. 陰性 3. 未実施
リウマトイド因子	1. 陽性 2. 陰性 3. 未実施	抗核抗体	1. 320倍以上 2. 320倍未満 3. 未実施

■重症度

ESSDAIによる疾患活動性			
評価実施年月日	西暦	年	月 日
健康状態	0. 無 1. 低 2. 中	リンパ節腫脹	0. 無 1. 低 2. 中 3. 高
腺症状	0. 無 1. 低 2. 中	関節症状	0. 無 1. 低 2. 中 3. 高
皮膚症状	0. 無 1. 低 2. 中 3. 高	肺病変	0. 無 1. 低 2. 中 3. 高
腎病変	0. 無 1. 低 2. 中 3. 高	筋症状	0. 無 1. 低 2. 中 3. 高
末梢神経障害	0. 無 1. 低 2. 中 3. 高	中枢神経障害	0. 無 1. 低 3. 高
血液障害	0. 無 1. 低 2. 中 3. 高	生物学的所見	0. 無 1. 低 2. 中
合計点数	点		

■治療その他

人工呼吸器（使用者のみ詳細記入）			
使用の有無	1. あり 2. なし		
<以下有の場合> 開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1. あり 2. なし
種類	1. 気管切開口を介した人工呼吸器 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 現在は未施行		
生活状況	食事	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	椅子とベッド間の移動	1. 自立 2. 軽度の介助	3. 部分介助 4. 全介助
	整容	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	トイレ動作	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	入浴	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	移動	1. 自立 2. 軽度の介助	3. 部分介助 4. 全介助
	階段昇降	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	更衣	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	排便コントロール	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	排尿コントロール	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
医療機関名			
指定医番号			
医療機関所在地			
電話番号	( )		
医師の氏名			
		印	記載年月日：平成 年 月 日

診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。

ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。

※自筆または押印のこと

診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」

（平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。

審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 54 成人スチル病

### ○ 概要

#### 1. 概要

若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis)のうち全身型は、小児の熱性疾患として Still(1897)により記載されたスチル病と同じものである。スチル病には成人発症例もあることが、Bywaters(1971)の報告以来知られている。16才以上を成人とするが、小児例と病像は同様、治療方針も同じである。小児発症で成人まで遷延した例と合わせて成人スチル病と呼ばれ、本邦集計で成人例の88%が成人発症型であった。

成人例の発症年齢は、本邦集計で20才前後をピークに年齢とともに集計数が減少し、6割は16~35才に分布し、女性が男性の2倍である。高年齢では女性に偏り、稀に80才代の発症例もある。

#### 2. 原因

病因は未定であり、ウイルスを含む様々な病原体との関連を述べた症例報告が多数あるが、有力候補はない。特定のHLAアレルとの相関も報告はあるが、確定的なものがない。自己抗体は検出されないが、ステロイド治療が著効する炎症性疾患であり、自己炎症性疾患の病像と共通点が多い。血清中にインターフェロン $\gamma$ 、インターロイキン6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 、IL-18、腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )。血清IL-18が著増し、血清フェリチン上昇と相関する。マクロファージ活性化に起因すると考えられている。

#### 3. 症状

成人発症スチル病で関節炎は診断条件ではないが、一過性のものを含めれば集計率は100%である。ふつう破壊性でないが、スワンネックを含む変形もみられ、一部の症例には関節リウマチと類似した骨びらんもみられる。

高い弛張熱、ないし間欠熱が必発であり、悪寒を伴うこともある。初期あるいは再燃しつつある時期には、回帰的発熱(平熱の日を含む)もみられる。サーモンピンク疹といわれる皮疹の“出没”が、スチル病の有力な証拠となる。膨疹または隆起のない径数mmの桃色の皮疹である。掻痒は一般にない。発熱時に出現し、解熱時に消退する傾向があるが、無熱時にもみられる。熱性病態に伴う皮疹をスチル病のもののみならずには、“出没”に注目する。また、咽頭痛、リンパ節腫大がみられる。肝脾腫は高頻度に見られるが、遷延したウイルス感染症、悪性リンパ腫にもみられる非特異的な所見である。初発時、再燃時ともに血球貪食症候群またはマクロファージ活性化症候群がみられる。

その他の臨床像としては、間質性肺炎、胸膜炎、心外膜炎が欧米症例で高頻度に見られ、本邦でも稀でない。稀に腎障害、肉芽腫性肝炎、急性肝不全、心内膜炎、麻痺性イレウス、末梢神経障害、顔面神経麻痺、頭蓋内圧亢進、無菌性髄膜炎がある。

検査所見としては、白血球の著明な上昇は特徴的である。CRP上昇、肝機能異常およびLDH上昇、血清フェリチン上昇、血小板数の異常または播種性血管内凝固症候群(DIC)などもみられる。

#### 4. 治療法

一般にステロイド治療に反応する良性疾患である。NSAIDsのみで寛解する例は少なく、ステロイド薬の中



等量から大量(プレドニゾン相当 1mg/kg/日、分割内服)が用いられるが、必要用量と期間は、症例ごとに異なるので一律のプロトコールは存在しない。初期量で熱性病態および炎症反応(CRP)が消失することを目安に、減量を始め、維持量で管理する。

トシリズマブ(抗 IL-6受容体モノクローナル抗体)が小児スチル病の標準治療薬となり、成人例に使用した文献報告もみられる。

## 5. 予後

良性疾患であるが、マクロファージ活性化症候群、DIC、前述の稀な合併症を生じたときは、重症化することがある。いずれも活動期にみられる。ときに、炎症が持続してアミロイドーシスを生じる例、関節炎遷延例がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 4,800 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(病因は未定であり、有力候補はない)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

#### 4. 長期の療養

必要(合併症により重症化、炎症が持続する例がある)

#### 5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり)

#### 6. 重症度分類

研究班において作成されたものを用い、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

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) 教授 住田孝之

## <診断基準>

Yamaguchiらの分類基準(1992年)

### 大項目

- 1) 39℃以上の発熱が1週間以上続く
- 2) 関節症状が2週間以上続く
- 3) 定型的な皮膚発疹
- 4) 80%以上の好中球増加を伴う白血球増多(10000/mm<sup>3</sup>以上)

### 小項目

- 1) 咽頭痛
- 2) リンパ節腫脹あるいは脾腫
- 3) 肝機能障害
- 4) リウマトイド因子陰性および坑核抗体陰性

### 除外項目

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

大項目中2項目以上に該当し、かつ、小項目の各項目を含めて5項目以上に該当する場合に成人スチル病と診断する。

ただし、大項目、小項目に該当する事項であっても除外項目に該当する場合は除外する。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

成人スチル病重症度スコア	
漿膜炎	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
DIC	無 0 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/>
血球貪食症候群	無 0 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/>
好中球比率増加(85%以上)	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
フェリチン高値(3,000 ng/ml 以上)	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
著明なリンパ節腫脹	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
ステロイド治療抵抗性 (プレドニゾン換算で0.4mg/kg 以上で治療抵抗性の場合)	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
スコア合計点	0~9 点 成人スチル病重症度基準 重症: 3 点以上 <u>中等症: 2 点以上</u> 軽症: 1 点以下

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

# 臨床調査個人票 054. 成人スチル病（新規）

## ■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)

住所	
郵便番号	住所

生年月日等							
生年月日	西暦	年	月	日	性別	1. 男	2. 女
出生市区町村							
出生時氏名(変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)			

家族歴	
近親者の発症者の有無	1. あり 2. なし 3. 不明 発症者続柄 1. 父 2. 母 3. 子 4. 同胞(男性) 5. 同胞(女性) 6. 祖父(父方) 7. 祖母(父方) 8. 祖父(母方) 9. 祖母(母方) 10. いとこ 11. その他 続柄
両親の近親結婚	1. あり 2. なし 3. 不明 詳細:

発病時の状況	
発症年月	西暦 年 月

社会保障			
介護認定	1. 要介護 2. 要支援 3. なし	要介護度	1 2 3 4 5

生活状況	
移動の程度	1. 歩き回るのに問題はない 2. いくらか問題がある 3. 寝たきりである
身の回りの管理	1. 洗面や着替えに問題はない 2. いくらか問題がある 3. 自分でできない
ふだんの活動	1. 問題はない 2. いくらか問題がある 3. 行うことができない
痛み/不快感	1. ない 2. 中程度ある 3. ひどい
不安/ふさぎ込み	1. 問題はない 2. 中程度 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

連絡事項	

■発症と経過	
発症と経過	

■臨床所見			
診断日			
最近6か月以内の状況	西暦 年 月 日	診断時または最重症時	西暦 年 月 日

大基準		
発熱の持続(39℃以上かつ1週間以上)	最近6か月以内の状況 1. あり 2. ない	診断時または最重症時 1. あり 2. ない
関節痛の持続(2週間以上)	最近6か月以内の状況 1. あり 2. ない	診断時または最重症時 1. あり 2. ない
定型的皮疹	最近6か月以内の状況 1. あり 2. ない	診断時または最重症時 1. あり 2. ない
白血球増多(10,000/μL以上かつ好中球80%以上)	最近6か月以内の状況 1. あり 2. ない	診断時または最重症時 1. あり 2. ない

小基準			
咽頭痛	最近6か月以内の状況 1. あり 2. ない	診断時または最重症時 1. あり 2. ない	
リンパ節腫脹 または 脾腫	最近6か月以内の状況 1. あり 2. ない	診断時または最重症時 1. あり 2. ない	
肝機能障害	最近6か月以内の状況 1. あり 2. ない	診断時または最重症時 1. あり 2. ない	
リウマトイド因子	最近6か月以内の状況 1. 陽性 2. 陰性 データ 基準値 ( ) データ 基準値 ( )	診断時または最重症時 1. 陽性 2. 陰性	
抗核抗体	最近6か月以内の状況 1. 陽性 2. 陰性 データ 基準値 ( ) データ 基準値 ( )	診断時または最重症時 1. 陽性 2. 陰性	

その他の所見			
漿膜炎	1. あり 2. なし	リンパ節腫脹	1. あり 2. なし
播種性血管内凝固(DIC)	1. あり 2. なし	血球貪食症候群	1. あり 2. なし
ステロイド治療抵抗性 (プレドニン換算で 0.4mg/kg 以上のステロイドに治療抵抗性)	1. あり 2. なし		

■検査所見

臨床検査			
好中球比率増加 (85 %以上)	1.あり 2.なし	好中球比率	%
フェリチン高値 (3000 ng/ml以上)	1.あり 2.なし		ng/mL
参考項目			
血清フェリチン高値	最近6か月以内の状況1.ある 2.ない データ 基準値 ( )	データ 基準値 ( )	診断時または最重症時1.ある 2.ない
炎症反応	最近6か月以内の状況1.ある 2.ない 赤沈値 ( /h) 血清CRP ( mg/dL)	赤沈値 ( /h) 血清CRP ( mg/dL)	診断時または最重症時1.ある 2.ない

■鑑別診断

鑑別診断	
感染症	1.鑑別できる 2.鑑別できない
悪性腫瘍	1.鑑別できる 2.鑑別できない
リウマチ性疾患	1.鑑別できる 2.鑑別できない

■重症度

重症度	
成人スチル病重症度基準	1.重症 2.中等症 3.軽症

■治療その他

人工呼吸器 (使用者のみ詳細記入)			
使用の有無	1.あり 2.なし		
以下 有の場合 開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行		
生活状況	食事1.自立 2.部分介助 3.全介助 椅子とベッド間の移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 整容1.自立 2.部分介助 3.全介助 トイレ動作1.自立 2.部分介助 3.全介助 入浴1.自立 2.部分介助 3.全介助 移動1.自立 2.軽度の介助 3.部分介助 4.全介助 階段昇降1.自立 2.部分介助 3.全介助 更衣1.自立 2.部分介助 3.全介助 排便コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助 排尿コントロール1.自立 2.部分介助 3.全介助		

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	<input type="text"/> 印 記載年月日：平成 年 月 日

- 診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。 ※自筆または押印のこと
- ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。
- 診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- 審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

臨床調査個人票 054. 成人スチル病（更新）

■基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号		住所	
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日 性別 1.男 2.女
■発症と経過			
発病時の状況			
発症年月	西暦	年	月
診断			
1. 成人スチル病 2. その他の指定難病 ( )			
診断医療機関名			
経過			
経過	1. 進行性 2. 進行後停止 3. 軽快 4. その他 ( )		
特記事項			

■臨床所見

診断日			
最近6か月以内の状況	西暦	年	月 日 診断時または最重症時 西暦 年 月 日
大基準			
発熱の持続 (39℃以上かつ1週間以上)	最近6か月以内の状況	1. ある 2. ない	
	診断時または最重症時	1. ある 2. ない	
関節痛の持続 (2週間以上)	最近6か月以内の状況	1. ある 2. ない	
	診断時または最重症時	1. ある 2. ない	
定型的皮疹	最近6か月以内の状況	1. ある 2. ない	
	診断時または最重症時	1. ある 2. ない	
白血球増多 (10,000/μL以上かつ好中球80%以上)	最近6か月以内の状況	1. ある 2. ない	
	診断時または最重症時	1. ある 2. ない	
小基準			
咽頭痛	最近6か月以内の状況	1. ある 2. ない	
	診断時または最重症時	1. ある 2. ない	
リンパ節腫脹または脾腫	最近6か月以内の状況	1. ある 2. ない	
	診断時または最重症時	1. ある 2. ない	
肝機能障害	最近6か月以内の状況	1. ある 2. ない	
	診断時または最重症時	1. ある 2. ない	
リウマトイド因子陰性	最近6か月以内の状況	1. 陽性 2. 陰性	
	診断時または最重症時	1. 陽性 2. 陰性	
抗核抗体因子陰性	最近6か月以内の状況	1. 陽性 2. 陰性	
	診断時または最重症時	1. 陽性 2. 陰性	
治療			
副腎皮質ステロイド使用	最近6か月以内の状況	1. あり 2. なし	
	診断時または最重症時	1. あり 2. なし	
免疫抑制薬使用	最近6か月以内の状況	1. あり (製剤名 ) 2. なし	
	診断時または最重症時	1. あり (製剤名 ) 2. なし	
生物学的製剤使用	最近6か月以内の状況	1. あり (製剤名 ) 2. なし	
	診断時または最重症時	1. あり (製剤名 ) 2. なし	
鑑別診断			
感染症	1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 3. 不明		
悪性腫瘍	1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 3. 不明		
リウマチ性疾患	1. 鑑別できる 2. 鑑別できない 3. 不明		

■重症度

重症度	
成人スチル病重症度基準	1. 重症 2. 中等度 3. 軽症
成人スチル病重症度スコア	点

人工呼吸器（使用者のみ詳細記入）			
使用の有無	1. あり 2. なし		
<以下有の場合> 開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1. あり 2. なし
種類	1. 気管切開口を介した人工呼吸器 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 現在は未施行		
生活状況	食事	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	椅子とベッド間の移動	1. 自立 2. 軽度の介助	3. 部分介助 4. 全介助
	整容	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	トイレ動作	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	入浴	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	移動	1. 自立 2. 軽度の介助	3. 部分介助 4. 全介助
	階段昇降	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	更衣	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	排便コントロール	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
	排尿コントロール	1. 自立	2. 部分介助 3. 全介助
医療機関名			
指定医番号			
医療機関所在地			
電話番号	( )		
医師の氏名			
		印	記載年月日：平成 年 月 日

診断書には過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載してください。

ただし、診断に関わる項目については、いつの時点のものでも構いません。

※自筆または押印のこと

診断基準、重症度分類については、「難病に係る診断基準及び重症度分類等について」

（平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。

審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

別添1 多発（性）筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン（日本リウマチ学会承認版）

緒言

多発（性）筋炎（PM）および皮膚筋炎（DM）における治療ガイドラインに関しては、確立したものはない。治療ガイドラインは、治療に関する多くの論文を解析して、各論文にエビデンスレベルを付与し、科学的根拠に基づき治療に対する推奨を行い、確立した治療法をめざすものである。その根拠となる論文のレベル分類を表1に示す。PM/DMの治療に関しては、いまだに、ランダム化比較研究（RCT）がほとんど行われていない。つまり、エビデンスレベルがII以上の論文から、推奨されるべき治療方法を導き出すことは不可能である。一方、論文の科学的根拠から、種々の治療法の推奨グレードがある（表2）。PM/DMの治療法の推奨は、参考となる論文のエビデンスレベルが低いことより、BあるいはC1のグレードであり、治療法は多くの場合に治療医の専門分野、経験や知識に依存している。

そこで、本治療ガイドライン案では、神経内科、膠原病内科、皮膚科、各分野の専門家が合同で検討を重ね、広く受容される治療指針を作成することを目的とした。推奨する治療法は、日本の現状で行われていることを中心にしており、エビデンスレベルの低い治療方法も専門家の意見として取り入れた。この治療ガイドラインにより、どの分野においても共通の理解の上に治療が行われることが期待できる。なお、本ガイドラインは、個々の診療を妨げるものではなく、また、医療訴訟における根拠となるものでもない。

表1 エビデンスのレベル分類

I	システマティック・レビューあるいはランダム化比較研究のメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）
IVb	分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
V	記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表2 ガイドラインにおける推奨グレード

A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる

- C1 科学的根拠がないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

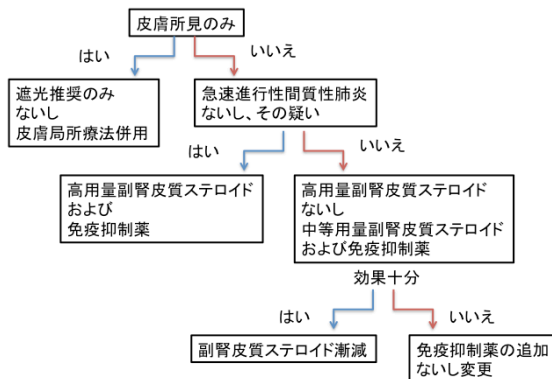


図 多発（性）筋炎・皮膚筋炎の初期治療

初期治療における原則的な治療方針の流れ図を示す。急速進行性間質性肺炎ないしその疑いのある場合には、高用量副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬を同時に開始する。それ以外では、高用量副腎皮質ステロイドないし中等用量副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用を基本とする。効果が現れれば、副腎皮質ステロイドは漸減し、効果が不十分例や副腎皮質ステロイド減量で再燃する例では、免疫抑制薬の追加や変更を行う。なお、皮膚所見のみの症例でも皮膚症状が著しい場合には全身療法を行う場合がある（CQ21 参照）。

CQ1. 機能予後や治療反応性を予測できる臨床症状や検査は何か

推奨文：臨床症状、検査所見により生命予後や治療反応性はある程度、推定できる。（推奨度 C1）

解説：臨床症状や一般検査で筋炎の予後や治療反応性を正確に予測することは困難であるが、経験的に治療反応性を規定する要因が知られている。生命予後不良に関与する臨床背景・症状として、高齢(1, 2)、男性(3)、人種(非白人)(3, 4)、症状発現から治療までの期間(5, 6)、筋炎病型(癌関連筋炎、臨床的無筋症性皮膚筋炎)(5, 7)、皮膚潰瘍(7)、嚥下障害(4, 8)、呼吸障害(呼吸筋力低下・間質性肺炎)(8-10)、心病変(8)があげられる(エビデンスレベルIII-IV)。

高度の筋力低下を呈する場合、嚥下障害を伴う場合は一般に治療反応性は悪く、特に嚥下障害は生命予後を規定する要因の一つである(4, 8)。また、悪性腫瘍合併筋炎では治療反応性は悪いことが多いとさ



れている一方で、悪性腫瘍の摘出のみで筋炎が改善することも報告されているが、必ずしも当てはまらない場合もある。

血清 CK 値と治療反応性の関連については一定の見解はない。ただし、CK 値が異常高値を示す場合には正常化までに長期を要するために、反応性不良とされる可能性はある。

筋生検で筋壊死が強く炎症細胞浸潤が乏しい場合には治療反応性が悪いとされているが、これは抗 SRP 抗体陽性例である可能性がある(11, 12)。

## 文献

1. Koh ET, Seow A, Ong B, et al. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:857-61.
2. Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine.* 1999;78:139-47.
3. Schioppa E, Phillips K, MacDonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.
4. Medsger TA, Jr., Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis Rheum.* 1971;14:249-58.
5. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25:234-9.
6. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol.* 2001;28:2230-7.
7. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol.* 2011;38:1636-43.
8. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine.* 2004;83:35-42.

9. Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3439-47.
10. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1595-601.
11. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1635-8.
12. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:420-8.

## CQ2. 自己抗体は有用な指標となるか

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

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

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

抗 Jo-1 抗体およびその他の抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体 (抗 PL-7、PL-12、EJ、OJ、KS 抗体を含む) は筋炎とともに高頻度に間質性肺炎を合併する (抗 ARS 抗体症候群)。一般にこれらの抗 ARS 抗体陽性例の筋症状はステロイド抵抗性を示すことが報告されているが、一方で初期の治療には比較的良く反応するものの再燃率が高いとも報告されている。このことは間質性肺炎の治療反応性にも当てはまり、初期治療 (副腎皮質ステロイド) 反応性が期待できるが再燃率が高いため、呼吸機能の予後は必ずしも良好ではなく、再燃を防ぐために免疫抑制薬の併用が勧められる(8-10) (エビデンスレベル IV)。

抗 ARS 抗体の種類によっては臨床像・臨床経過・予

後に若干の差違が報告されている。抗 Jo-1 抗体とその他の抗体で比較されることが多く、抗 Jo-1 抗体陽性例では筋症状の頻度が多いのに対し、抗 PL-7、PL-12、KS 抗体陽性例では筋症状が比較的少ない。また間質性肺炎の頻度も抗 PL-7、PL-12、KS、EJ 抗体陽性例では抗 Jo-1 抗体陽性例よりも多い。予後も抗 PL-7/PL-12 抗体陽性例の方が抗 Jo-1 抗体陽性例よりも悪いとする報告がある(8, 11)(エビデンスレベルIV)。

抗 SRP 抗体は重症あるいは治療抵抗性、再発性筋炎のマーカーとして報告されている。同抗体陽性例は筋生検像で筋線維の壊死再生像が著明だが炎症細胞浸潤に乏しい壊死性筋症を示すことが報告されている。抗 SRP 抗体陽性筋炎は副腎皮質ステロイドに抵抗を示すことがあり、早期からの免疫抑制薬や免疫グロブリン大量静注療法を必要とする場合が多い(12, 13)(エビデンスレベルIV)。近年抗 SRP 抗体陽性の治療抵抗性例に対してリツキシマブの有効性が報告されている(14)(エビデンスレベルV)。

抗 TIF-1 $\gamma/\alpha$  (p155/140) 抗体は DM 全般に検出されるが、悪性腫瘍合併例では同抗体陽性率が高いことが報告されている。したがって同抗体陽性例には悪性腫瘍の徹底した検索と、慎重な経過観察を行うべきである(7)(エビデンスレベルIV)。

抗 MDA5 (CADM-140) 抗体は臨床的に筋症状がない皮膚筋炎(臨床的無筋症性皮膚筋炎、CADM)に特異的な自己抗体であり、高率に急速に進行して死に至る予後の悪い間質性肺炎を合併することが多い(15, 16)(エビデンスレベルIV)。同抗体陽性(あるいは陽性が疑われる)例では早期から高用量副腎皮質ステロイドとともに免疫抑制薬を同時に導入することが勧められる(17)(エビデンスレベルV)。

## 文献

1. Cooley HM, Melny BJ, Gleeson R, et al. Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. *J Rheumatol.* 1999;26:563-7.
2. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al. [Myositis specific and myositis associated autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a serologic study of 46 patients]. *Reumatismo.* 2005;57:22-8.
3. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:242-5.
4. Komura K, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Prevalence and clinical characteristics of anti-Mi-2 antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Dermatol Sci.* 2005;40:215-7.
5. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine.* 2012;91:95-102.
6. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus.* 2012;21:1412-22.
7. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol.* 2011;147:391-8.
8. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol.* 2011;37:100-9.
9. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med.* 2010;49:361-9.
10. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2006;39:233-41.
11. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev.* 2012;12:210-7.
12. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1635-8.
13. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:420-8.
14. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res.*

2010;62:1328-34.

15. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*

2005;52:1571-6.

16. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology.* 2010;49:433-40.

17. Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:436-9.

CQ3 血清CK値と筋力のどちらが筋炎の病勢を反映するか

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

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

成人102例、小児102例のPM/DM文献例をもとに、29人の専門家によって定義された成人・小児PM/DMの改善の指標として①physician's global activity、②patient's/parent's global activity、③筋力(MMTで評価)、④physical function、⑤筋逸脱酵素(CK、LDH、AST、ALT、アルドラーゼのうち最低2つ)、⑥extramuscular activity assessment、の6項目が示されている(3)。このうち3項目に20%以上の改善がみられ、かつ25%以上悪化した項目が2つを越えない場合をPM/DMの改善と判断する、としているが、6項目の中で最も重視されているのは③

筋力で、悪化項目に筋力が入った場合は改善とみなさない、と定義されている(エビデンスレベルVI)。筋炎の治療効果のモニター指標としてMMTとCKの双方が重要である点に関しては専門家の意見はほぼ一致している。Engel and Hohlfeld(4)は、副腎皮質ステロイド薬治療に反応する場合は筋力より先にCKが低下し、悪化する場合はCK上昇が筋力の増悪に先行すると記載し、CK測定の有用性を述べている(エビデンスレベルVI)。一方、Dalakas(5)は炎症性筋疾患の治療のゴールは筋力と筋外症状(嚥下障害、発熱、呼吸困難など)の改善であり、筋力改善があってもCKが相関しない場合、CKが低下しても筋力が改善しない場合があることを指摘している(エビデンスレベルVI)。PM/DMの免疫抑制療法・免疫調節療法に関する2012年のコクラン・レビュー(6)では、各治療法の有効性を評価する基準のうちprimary outcomeとして採用されているのは①少なくとも6ヵ月後の機能または障害グレードの変化、②6ヵ月後の15%以上の筋力の改善の2つである(エビデンスレベルVI)。

文献

1. Maillard SM, Jones R, Owens C, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology.* 2004;43:603-8.

2. Hernandez RJ, Sullivan DB, Chenevert TL, et al. MR imaging in children with dermatomyositis: musculoskeletal findings and correlation with clinical and laboratory findings. *Am J Roentgenol.* 1993;161:359-66.

3. Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2281-90.

4. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology: basic and clinical.* 3rd ed. 1321-1366 New York: McGraw-Hill, 2004.

5. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362:971-82.

6. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003643.

CQ4 PM/DM治療の第一選択薬は何か

間質性肺炎を合併する場合→ CQ19

悪性腫瘍を合併する場合→ CQ25

推奨文：PM/DM 治療の第一選択薬は、副腎皮質ステロイドである。(推奨度 A)

解説：筋炎治療の第一選択薬としては、多くの専門家がプレドニゾロンを第一次治療薬として推奨しており、異論は少ない。臨床の場では、プレドニゾロンの使用が困難であるという状況を除いては、大部分の症例でプレドニゾロンが第一選択薬として用いられている。しかしながら、第一選択薬としてのプレドニゾロン使用は経験に基づくものであり、有効性を前方視的なランダム化比較試験で示した報告はない(1-4) (エビデンスレベル VI)。

なお、本邦では副腎皮質ステロイドとして複数の経口薬と静注薬が使用可能であるが、その有効性に副腎皮質ステロイドの種類により差があるとする研究はない。ステロイドパルス療法にはメチルプレドニゾロンが用いられる。

なお、小児 DM では、副腎皮質ステロイドとメトトレキサートを初期治療から併用することで、副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示されている(5) (6) (エビデンスレベル V)。

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

PM/DM には病態機序の異なるさまざまなグループが存在すると考えられ、副腎皮質ステロイドの有効性が乏しい状態として、高齢者、筋以外の臓器障害例(間質性肺炎、悪性腫瘍合併例)(1-4) (エビデンスレベル VI)、抗 SRP 抗体陽性例などが知られている(8, 9) (エビデンスレベル V)。今後グループごと、患者ごとに第一選択薬を検討していく必要がある。

## 文献

1. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:129-37.
2. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:311-23.
3. Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:119-30.
4. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2011;11:6-13.
5. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile

dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:665-78.

6. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, et al. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1825-30.
7. Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, et al. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1008.
8. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1635-8.
9. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:420-8.

CQ5 適切な副腎皮質ステロイドの初期投与量はいくらか

推奨文：PM/DM の治療では、慣習的に体重 1kg 当たりプレドニゾロン換算 0.75~1mg で治療が始められている。(推奨度 C1)

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

副腎皮質ステロイド減量の時期に関する RCT は無いが、副腎皮質ステロイドにより筋症が生じる可能

性があるため、2週間から4週間の初期投与量での治療後は、筋炎に対する治療効果により、週に5-10mgの減量を行っていく。なお、副腎皮質ホルモン単独療法よりも免疫抑制薬併用療法の方が、副腎皮質ステロイド減量が容易である場合が多い(2)。投与方法は、1日3分割の連日投与が一般的である。副腎抑制を懸念し、隔日投与もしくは朝1回の投与が行われることもある。しかし、このような投与方法でも中等量以上の副腎皮質ステロイドを使用すれば、副腎抑制を免れることは難しく、また3分割の連日投与に比べ治療効果が劣る。低用量まで減量した場合には、朝1回投与や隔日投与とすることを考慮する。

#### 文献

1. Nzeusseu A, Brion F, Lefèbvre C, et al. Functional outcome of myositis patients: Can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:441-6.
2. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:83-105

CQ6 副腎皮質ステロイドによる治療によって、治療前に比べて、いったん萎縮した筋が回復することはあるか

回答：いったん萎縮した筋量が回復することは期待できる。

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

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

#### 文献

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

CQ7. 寛解後に副腎皮質ステロイドを中止することが可能か

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

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

Phillipsらの報告(エビデンスレベルIVb)では、DM23例、PM9例、オーバーラップ18例の経過についての後ろ向きの検討で、再燃はPM67%、DM65%、オーバーラップ50%にみられ、複数回の再燃はDM60%、オーバーラップ67%、PM33%であった3。各疾患群で再燃がもっとも多かったのは低用量の維持療法の時期であったが(PM46%、DM38%、オーバーラップ77%)、治療終了後に起きた例も多かった(PM23%、DM18%、オーバーラップ5%)。

Marieらは、77例のPM/DMの経過を18ヵ月以上(死亡例を除く)、後ろ向きに検討し、40%が寛解に至ったと報告している。また、18%が一峰性の経過をとり、64%が慢性持続性の経過を示した。58%に再燃がみられ、高用量副腎皮質ステロイドの減量中または維持療法中が27%、低用量(20mg/日)の副腎皮質ステロイドの減量中が19%、治療終了後が12%であった(エビデンスレベルIVb)。

これらの報告から低用量が投与されていても再燃

する症例が存在することは明らかであるが、PM/DMにおいて維持量の副腎皮質ステロイド内服継続した群と中止した群の再燃率を直接比較することは不可能である。

副腎皮質ステロイドの維持療法が必要となるような慢性の経過をとる群のリスク因子として、BronnerらによるPM/DMの長期予後調査では、110例において中央値5年の追跡を行い、41%が10mg/日以上ブレドニゾンまたは免疫抑制薬の治療中であり、抗Jo-1抗体陽性は治療継続のオッズ比が有意に高かったと報告している4 (エビデンスレベルIVb)。したがって、抗Jo-1抗体を含む抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体症候群では、治療継続の必要性がある症例の比率が高い可能性がある。Marieらは、抗Jo-1抗体陽性群と抗PL-7/PL-12抗体陽性群とで比較を行い、筋炎の寛解率は抗Jo-1抗体陽性群で21.3%、抗PL-7/PL-12抗体陽性群で46.2%であったが、間質性肺病変の寛解率は抗Jo-1抗体陽性群で29.4%、抗PL-7/PL-12抗体陽性群で5.6%であったと報告している5 (エビデンスレベルIVb)。したがって、自己抗体の違いによって、治療継続の対象となる病態が異なる可能性がある。

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

## 文献

1. Iorizzo LJ, 3rd, Jorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review, *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:99-112.
2. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis, *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:275-85.
3. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, et al. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis, *Muscle Nerve*. 1998;21:1668-72.
4. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis, *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1456-61.
5. Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome, *Autoimmun Rev*. 2012;11:739-45

CQ8 PM/DMによる筋力低下とステロイド筋症による筋力低下はどのように鑑別するか

回答：PM/DMによる筋力低下とステロイド筋症による筋力低下を鑑別は、臨床像と検査所見を参考にし、総合的に判断する。

解説：筋炎治療のために長期間の副腎皮質ステロイド投与中にCKが正常またはそれ迄と同じ程度の値をとりながら筋力低下が進行する場合にステロイド筋症を疑う(1, 2) (エビデンスレベルV) (エビデンスレベルVI)。しかしながら、ステロイド筋症はしばしば筋炎の再燃と共存し、廃用性筋萎縮、栄養状態悪化、感染などの全身状態悪化も加わると判断が難しくなる場合も多い。

ステロイド筋症を発症する副腎皮質ステロイド投与量や副腎皮質ステロイド投与から発症までの期間には個人差がある。一般にブレドニゾン相当で10mg/日の投与量で生じることが少ないとされ、40~60mg/日の投与により2週間で生じ、1ヶ月の投与で一定の程度の筋力低下を認めるとの報告がある(3) (エビデンスレベルIII)。

また、悪性腫瘍合併患者や高齢者にてリスクが高い(4) (エビデンスレベルVI)。患者は、しばしば、副腎皮質ステロイドによる他の副作用である満月様顔貌、糖尿病、中心性肥満、精神症状、皮膚変化、骨粗鬆症を伴うことが多い(3) (エビデンスレベルIII)。

筋力低下は、近位筋優位で遠位に生じることが稀で、上肢よりも腰帯筋にめだつ傾向がある(3, 5) (エビデンスレベルIII) (エビデンスレベルVI)。

針筋電図では筋原性変化を認め安静時放電は認めないため筋炎の再燃との鑑別に有用である(1, 4, 6) (エビデンスレベルV) (エビデンスレベルVI) (エビデンスレベルVI)。

ステロイド筋症では24時間尿中のcreatinine排泄が増加しており判断の上で参考になるという報告もあるが(1) (エビデンスレベルV)、必ずしも役立たないとの報告もある。(3) (エビデンスレベルIII)。

筋病理では選択的なType2線維の萎縮を認める(4, 7, 8) (エビデンスレベルVI) (エビデンスレベルIV) (エビデンスレベルIV)。

骨格筋MRIの脂肪抑制T2強調画像で高信号への変化を認める場合には再燃を疑うが(9) (10) (エビデンスレベルVI) (エビデンスレベルVI)、過度の運動負荷が加わった筋でも同所見を認めることがあるため十分に安静にした上で評価が必要である。

ステロイド筋症の診断に際しては、先行する2ヶ月前までの、筋力の経過、CK値の変化、検査所見、治療内容を総合的に考え判断する必要がある(2) (エ

ビデンスレベル VI)。副腎皮質ステロイドの投与量を減量して2~8週間、その後の筋力の経過を追うことにより判断することが必要になる場合もある(2)(エビデンスレベル VI)。ステロイド筋症は適切な量のステロイドの減量により3~4週後に改善する(3)(エビデンスレベル III)。

#### 文献

1. Askari A, Vignos PJ, Jr., Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med.* 1976;61:485-92.
2. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
3. Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76:234-42.
4. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J.* 1968;123:158-73.
5. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology: basic and clinical.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004.
6. Yates DA. Steroid myopathy. *Rheumatol Phys Med.* 1971;11:28-33.
7. Golding DN, Murray SM, Pearce GW, Thompson M. Corticosteroid myopathy. *Ann Phys Med.* 1961;6:171-7.
8. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983;18:155-66.
9. Kagen LJ. *The inflammatory myopathies.* Dordrecht; New York: Humana Press, 2009.
10. Lovitt S, Moore SL, Marden FA. The use of MRI in the evaluation of myopathy. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:486-95.

CQ9 免疫抑制薬の併用は、どのような症例で検討すべきか

推奨文：第一選択治療薬である副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の筋炎に対して免疫抑制薬を併用すべきである(推奨度 B)

PM/DM の治療には、副腎皮質ステロイド薬単独ではなく、早期からメトトレキサート、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン A のどれかの免疫抑

制薬を併用して治療を考慮して良い(推奨度 C1)

解説：1950年代から筋炎の標準的な治療は、副腎皮質ステロイドの高用量投与である。副腎皮質ステロイドの単独での治療では、有効でない症例や有効性が認められた症例でも副腎皮質ステロイドの減量に伴い再燃が認められることがある。2010年の van de Vlekkert らの論文では、副腎皮質ステロイドの単独治療で、45%程度の症例で再発が認められた(エビデンスレベル II)。

初期治療としての高用量副腎皮質ステロイド投与には多くの症例が反応するが、その減量に伴い再燃が認められる症例が少なくない。これらの症例では、免疫抑制薬の併用が行われる。

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

これらのことを考えると、副腎皮質ステロイドの初期投与量の時期から、有効性が認められているメトトレキサート(保険適応外)、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン A(保険適応外)のどれかの併用は、治療効果があり、さらに、副腎皮質ステロイドの減量に伴う再燃の率を低下させると考える(エビデンスレベル VI)。

#### 文献

1. Walton J, Adams R. *Polymyositis.* Edinburgh: E & S Living-stone Ltd. 1958
2. Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomized clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:382-9.
3. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003643.
4. Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet.* 1999;353:1762-3.
5. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol.* 2000;27:2855-9.

CQ10 免疫抑制薬の併用は副腎皮質ステロイドの早期減量を可能にするか

回答：免疫抑制薬の併用は副腎皮質ステロイドの早期減量に有用である

解説：多施設 RCT などは存在しないものの、副腎皮質ステロイドの使用量に言及している比較的エビデンスの高い研究として、Bunch らが筋症状に対してプレドニゾン投与中の PM16 症例に無作為にアザチオプリンを併用した結果、3 年後に併用群でプレドニゾンの投与量が有意に減少した (1.6 mg/day vs 8.7 mg/day) というものがある (1) (エビデンスレベル II)。その他、様々な症例報告が免疫抑制薬の併用による副腎皮質ステロイド早期減量効果を示唆しているが多数例の解析として、Qushmaq らが治療抵抗性の筋症状を有する PM/DM6 例に対して平均 3.5mg/体重 kg/day のシクロスポリン A (保険適応外) を平均 6 ヶ月間投与し、副腎皮質ステロイド量を 75% 程度減量している (2) (エビデンスレベル V)。加えて 14 例の治療抵抗性の小児 DM の検討では平均 3 年のシクロスポリン A 併用で筋症状などの改善とともに副腎皮質ステロイドの減量が可能になっている (3) (エビデンスレベル V)。

また、Wilkes らは 13 例の間質性肺炎を伴う抗 ARS 抗体症候群に対してタクロリムス (PM/DM に伴う間質性肺炎治療に保険適応) を約 51 ヶ月投与し、筋症状や肺症状の改善とともに平均 67% の副腎皮質ステロイド減量を可能にしている (4) (エビデンスレベル V)。

ミコフェノール酸モフェチル (保険適応外) についても、50 例の小児 DM で筋症状や皮膚症状の改善とともに副腎皮質ステロイドの投与量を有意に減量させている (5) (エビデンスレベル V)。さらには 12 例の DM の皮膚症状に対する副腎皮質ステロイドの投与量を 93% と大幅に減量したり (6) (エビデンスレベル V)、DM 10 例中 6 例で副腎皮質ステロイド減量効果を認めたという報告がある (7) (エビデンスレベル V)。

メトトレキサート (保険適応外) に関しては、31 例の小児 DM の筋症状に対して併用した場合に併用しなかった 22 例と比べて副腎皮質ステロイドの投与期間・量を有意に減少させている (8) (エビデンスレベル V)。あるいは 13 例の DM の皮膚症状に対しての副腎皮質ステロイドの量を減少させたことが報告されており (9) (エビデンスレベル V)、さらに無筋症性 DM (ADM) においても 2 例でメトトレキサートの併用により平均 13 週後に副腎皮質ステロイド投与量が約半分になったという報告もある (10) (エビデ

ンスレベル V)。

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

文献

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



CQ11 副腎皮質ステロイド以外に用いる免疫抑制薬は何か

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

解説：

アザチオプリン（AZA）

推奨度：B

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

（保険適用）

投与量 50-100mg/日 分1-2投与

メトトレキサート（MTX）

推奨度：B

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

投与量 7.5-15 mg/週に一日投与

タクロリムス（Tac）

推奨度：B

筋炎再燃に対するTacの有効性が報告されている(8-10)。副腎皮質ステロイドとTac併用群は副腎皮質ステロイド単独療法群に比べCK、ALDおよびMMTを有意に改善させ、Tacは筋炎再燃時に有効な薬剤と考えられる。なお、筋炎に合併した間質性肺炎についても有効性が報告されており、CsA無効例にもTacが有効であることが示されている。（PM/DMに伴う間質性肺炎治療に保険適用）

投与量 至適トラフ濃度 5-10 ng/ml に達するように分2投与

シクロスポリンA（CsA）

推奨度：B

1つのランダム化比較試験があり、CsAは副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示されており(5)、筋炎再燃時の治療の選択肢となりえる。なお、間質性肺炎合併例についても、CsAと副腎皮質ステロイドの併用は副腎皮質ステロイド単独治療に比べ、筋炎に合併した間質性肺炎の予後を改善させることが知られている(6, 7)。

投与量 至適トラフ濃度 100-150 ng/ml に達するように分2投与

（投与2時間値 1,000 ng/ml を目標として分1投与する方法も用いられる）

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）

推奨度：B

筋炎再燃に対するMMFの有効性が報告されている(11-13)。また小児皮膚筋炎50症例の検討では皮膚炎および筋炎の活動性指標、筋炎の活動性を有意に低下させた(13)。したがって、MMFは筋炎再燃時の有効な薬剤の1つと考えられる。本邦では保険適応ではないが、MTXの有用性はよく経験されることである。

投与量 1-3 g/日、分2投与

シクロホスファミド（CPA）

推奨度：C1

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

投与量 50-100mg/日 分1-2投与

ないし 体表面積m<sup>2</sup>当たり 500mg 程度/回を4週毎に点滴静注

文献

1. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;92:365-9.
2. Bunch TW. Prednisolone and azathioprine for polymyositis: long-term follow up. *Arthritis Rheum.* 1981;24:45-8.
3. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci.* 2002;199:S53.

4. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998;41:392-9.
5. Vencovsky J, Jarsova K, Machacek S, et al. Cyclosporin A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scan J Rheumatol.* 2000;29:95-102.
6. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2h postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008;35:254-9
7. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1021-8.
8. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.
9. Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S, et al. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. *Acta Neurologica Belgica.* 2011;111:188-94.
10. Ando M, Miyazaki E, Yamasue M et al. Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine. *Clin Rheumatol.* 2010;29:443-5.
11. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245- 7.
12. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2005;44:386- 9.
13. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446- 51.
14. Riley P, Maillard SM, Wdderburn LR, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology.* 2004;43:491-6.

CQ12 副腎皮質ステロイド抵抗例ではIVIgによる治療を考慮すべきか

推奨文：副腎皮質ステロイドが十分に奏効しないDM症例（グレードB）、PM症例（グレードC1）ではIVIgによる治療を考慮してよい。

解説：PM/DMを対象とした2つのRCTがある。Dalakasら(1)は筋生検で確定診断(2)したステロイド抵抗性のDM患者15例を、プレドニゾン+プラセボ群（7例）、プレドニゾン+IVIg群（8例、1g/kg/日2日間投与、月1回で3ヶ月間）の2群に無作為に割り付けた二重盲検比較試験を行い、一部の患者はクロスオーバー試験に移行した。プレドニゾン+IVIg群で投与3ヵ月後の筋力(MRCスコア)、皮疹、血清CK値、筋生検所見で有意な改善が得られた（エビデンスレベルII）。

Miyasakaら(3)はBohan and Peterの診断基準(4) (5)を満たすステロイド抵抗性PM/DM26例をIVIg群（12例、0.4g/kg/日5日間投与）とプラセボ群（14例）の2群に無作為に割り付けた二重盲検クロスオーバー試験を行った。IVIg群で徒手筋力テスト、血清CK値、日常生活スコアで有意な改善が得られたが、プラセボ群でも有意な改善があり、2群間の有意差は見いだせなかった（エビデンスレベルII）。

Danieliらによる症例対照研究では、プレドニゾンとシクロスポリンAで加療されているPM8例、DM12例を対象とし、併用治療無し7例、IVIg（1g/kg/日2日間投与、12ヵ月継続）併用（7例）、IVIg（1g/kg/日2日間投与、12ヵ月継続）プラス血漿交換療法を併用（6例）、の3群に分けた比較検討が施行された。4年間の経過観察でIVIg併用群は非併用群と比較して高い寛解率が得られた。血漿交換療法の上乗せ効果はなかった（エビデンスレベルIVb）。

IVIg療法の効果を検討したケースシリーズ、1例報告は多数あり、多くの報告で筋力スコア、血清CK、ADLスコアの改善をみている。いくつかのケースシリーズは嚥下障害の改善に言及しており(6) (7)（エビデンスレベルV）、IVIg療法が行われた患者の完全寛解率は34.3%（8）（エビデンスレベルV）から100%（ミコフェノール酸モフェチルを併用）（9）（エビデンスレベルV）である。

アメリカ神経学会が2012年に出版した神経筋疾患のIVIg療法に関する治療ガイドライン(10)では、治療無反応性DMはレベルC（IVIg治療を考慮する可能性がある）、PMはレベルU（エビデンスが不十分）と記載されている（エビデンスレベルVI）。

## 文献

1. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329:1993-2000.
2. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
3. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2012;22:382-93.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-7.
6. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748-55.
7. 広瀬憲志, 久保宣明, 野田利紀, ほか. 嚥下障害を伴った皮膚筋炎に対し免疫グロブリン大量療法 (IVIG) が奏効した 2 例. *西日本皮膚科.* 2010;72:344-8.
8. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467-74.
9. Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, et al. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun Rev.* 2009;9:124-7.
10. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;78:1009-15.

CQ13 治療強化の検討を要する筋炎再燃の指標は何

## か

推奨文：筋原性酵素 CK、ALD の上昇、および筋力評価が一般的に用いられる。その他にも画像所見や Visual analog scale、針筋電図所見なども指標となる。しかし、様々な指標を総合的に考慮する必要があり、これらを総合した疾患活動性指標も提唱されている（推奨度 B）。

解説：

筋原性酵素

推奨度：B

解説：筋炎再燃の定義はなく明確なエビデンスはないものの CK、ALD が筋炎再燃の基準のひとつとして用いられている。多くの疫学研究では CK、ALD を含め医師が総合的に筋炎再燃と診断した症例もしくは副腎皮質ステロイド薬に治療抵抗性の筋炎症例を対象に、免疫抑制薬などの効果を CK、ALD を用い疾患活動性を観察している。1993 年から 2012 年までの間に主要な雑誌に 26 の疫学研究が掲載され、全研究で CK、ALD が用いられており (1-26)、CK、ALD は筋炎再燃時の指標と考えられる。

Manual Muscle Testing (MMT)

推奨度：B

筋炎再燃の定義はなく明確なエビデンスはないものの MMT が筋炎再燃の基準のひとつとして用いられている。多くの疫学研究では MMT を含め医師が総合的に筋炎再燃と診断した症例もしくは副腎皮質ステロイド薬に治療抵抗性の筋炎症例を対象に、免疫抑制薬などの効果について MMT を用いた疾患活動性で観察している。1993 年から 2012 年までの間に主要な雑誌に掲載された 26 の疫学研究のうち 23 で MMT が用いられている (4-7, 9-26)。MMT は CK、ALD に次いで筋炎再燃時の指標として使用されており、治療強化を要する際の指標の 1 つと考えられる。ただし、副腎皮質ステロイド薬投与下では、ステロイド筋症による筋力低下を考慮する必要がある。

核磁気共鳴画像 (MRI)

推奨度：C1

解説：1991 年に STIR 画像が筋炎の活動性の指標になると報告され (27)、近年では筋炎再燃時の指標の 1 つとして使用されている (28)。T2 強調脂肪抑制 MRI 画像も筋炎の活動性の指標になると報告がある (28)。

Visual analog scale (VAS)

推奨度：C1

解説：近年では小児皮膚筋炎の皮膚病変と 10 cm

visual analog scale (VAS)が強く相関することが報告された(29)。また VAS は国際的な筋炎の臨床研究グループである international myositis assessment & clinical studies group (IMACS)でも使用されている。

#### 針筋電図

推奨度：C1

解説：針筋電図は筋炎の診断に有用な検査方法であるが(30)、筋炎再燃時の指標としても有用であると1つの症例報告で記載されている(31)。

#### IMACS コアセット

推奨度：C1

解説：筋炎悪化の定義について、IMACS では以下の6つの指標のうち3項目が30%以上低下した場合としている(32)。1. physician global disease activity, 2. parent/patient global disease activity, 3. manual muscle strength testing (MMT), 4. physical function, 5. laboratory measurements and 6. extramuscular disease complications (<http://www.niehs.nih.gov/research/resources/collab/imacs/index.cfm>)

現在迄に本指標を用いた臨床研究は少ないが(33, 34)、総合指標として今後は普及する可能性がある。

#### Functional index

推奨度：C1

解説：Functional index (FI) は、指定された動作を一定の回数、一定の速さで反復することで筋の持久力を測定する検査方法であり 1996年に Josefsonら(35)が炎症性筋疾患における筋力評価システムとして報告した。さらに今日では、簡略化した Functional index 2 (FI-2) も用いられており、PM/DM 症例において身体機能の改善と相関することが示されている(36)。これを再燃の指標として用いた報告はないものの、既にいくつかの臨床研究において検査の一部が評価項目として用いられている。

#### 文献

1. Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.
2. Hasiija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing

disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142- 52.

3. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48:712- 6.

4. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467- 74.

5. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:37- 41.

6. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroidrefractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748- 55.

7. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011;139:441-3.

8. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245- 7.

9. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2005;44:386- 9.

10. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446- 51.

11. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1009- 16.

12. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007;143:763- 7.

13. Levine TD. Rituximab in the treatment of

- dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601- 7.
14. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3107- 11.
  15. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol.* 2011;28:357-67.
  16. Oddis CV, Reed AM Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314-24.
  17. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233- 6.
  18. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1670- 7.
  19. Coyle K, Pokrovnichka A, French K. A randomized double blind placebo controlled trial of infliximab in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res.* 2008;58:S293.
  20. Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, et al. Open-label trial of anti-TNFalpha in dermatomyositis and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol.* 2008;59:159- 63.
  21. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology.* 2011;50:1344- 6.
  22. Musuruana JL, Cayallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:431-2.
  23. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr.* 2012;160:520-2.
  24. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med.* 1993;94:379- 87.
  25. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:665- 78.
  26. Nakamura H, Fujikawa K, Kawakami A, et al. Long-term efficacy of intravenously administered immunoglobulin in a case of polymyositis with limited application of steroid therapy. *Mod Rheumatol.* 2010;20:496- 9.
  27. Fraser DD, Frank JA, Dalakas M, et al. Magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol.* 1991;18:1693-700.
  28. Yao L, Gai N. Fat-corrected T2 measurement as a marker of active muscle disease in inflammatory myopathy. *Am J Roentgenol.* 2012;198:W475-81.
  29. Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA et al, in cooperation with the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Preliminary validation and clinical meaning of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008;59:214-21
  30. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362:971-82.
  31. Bonin CC, da Silva BS, Mota LM, et al. Severe and refractory myositis in mixed connective tissue disease: a description of a rare case. *Lupus.* 2010;19:1659-61.
  32. Isenberg DA, Allen E, Farewell V et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology.* 2004;43:49-54.
  33. Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:913-20.
  34. Charles-Schoeman C, Amjadi SS, Paulus HE. International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Treatment of dyslipidemia in idiopathic inflammatory myositis: results of the International Myositis Assessment and Clinical

Studies Group survey. Clin Rheumatol. 2012;31:1163-8.

35. Josefson A, Romanus E, Carlsson J. A functional index in myositis. J Rheumatol. 1996;23:1380-4.

36. Alexanderson H, Reed AM, Ytterberg SR. The Myositis Activities Profile -- initial validation for assessment of polymyositis/dermatomyositis in the USA. J Rheumatol. 2012;39:2134-41.

CQ14 筋炎再燃の場合に選択される治療方法は何か

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

解説：

副腎皮質ステロイドの増量

推奨度：B

解説：筋炎再燃時には副腎皮質ステロイドの増量（0.5-1.0 mg/体重 kg）、免疫抑制薬の追加ないし変更がなされる（1-3）。しかし、増量すべき副腎皮質ステロイドの量についてのエビデンスはなく、副作用などで副腎皮質ステロイドの十分な増量が困難な場合は、積極的に免疫抑制薬を併用することが望ましい。

免疫抑制薬

詳細は、CQ11 を参照

大量免疫グロブリン静注療法（IVIg）

推奨度：B

筋炎再燃もしくは重症筋炎に対してIVIgの有効性は多数報告されている（5-6）。筋炎再燃に対するIVIg治療は再燃率を有意に低下させ、長期予後の改善に繋がること示されている（4-6）。また間質性肺炎合併筋炎や嚥下障害を呈する筋炎についても、IVIgの有効性が報告されている（7, 8）。持続的効果を得るには反復投与が必要なが、筋炎再燃時に選択する薬剤の1つと考えられる。（保険適用）

トシリズマブ

推奨度：C1

近年、2症例の多発性筋炎患者にトシリズマブが有効であったことが報告され、トシリズマブが筋炎再燃時の治療に有効であることが示唆された（9）。筋炎

の病因におけるIL-6の役割は明らかではないが、IL-6は疾患活動性のマーカーとしても有効であることが報告されている（10）。

アバタセプト

推奨度：C1

筋炎再燃、難治例に対して2つの症例報告で有効性が報告されている（11, 12）。今後の症例の蓄積が必要である。

リツキシマブ

推奨度：グレードなし

いくつかのuncontrolled trialや記述研究で有効性が報告されている（13-17）。しかし、近年行われた200例のPM/DMを対象にリツキシマブの有効性を検討したランダム化比較試験（18）では投与群とプラセボ群の2群間に有意差が認められず、筋炎再燃に対する本薬の有効性が証明されなかった。

TNF 阻害薬

推奨度：C2

抗TNF $\checkmark$ 抗体を用いたuncontrolled trialでは8例中6例の筋炎再燃に対して抗TNF $\checkmark$ 抗体治療の有効性が認められた（19）。しかし、その後のいくつかの臨床試験で筋炎再燃に対する抗TNF $\checkmark$ 抗体治療の有効性は否定され（20, 21）、さらに抗TNF $\checkmark$ 抗体治療後に筋炎が発症した症例も報告されており（22, 23）、治療薬としての妥当性は未確定である。

血漿交換

推奨度：C2

筋炎再燃に対して症例報告での有用性が報告されているが（24）、ランダム化試験の結果、筋炎再燃に対して有効性は認められなかった（25）。

文献

1. Brandão M, Marinho A. Idiopathic inflammatory myopathies: definition and management of refractory diseases. Autoimmun Rev. 2011;10:720-4.
2. Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. Arthritis Res Ther. 2012;14:R22.
3. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing

- disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142- 52.
4. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
  5. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467- 74.
  6. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:37- 41.
  7. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroidrefractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748- 55.
  8. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011;139:441-3.
  9. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology.*
  10. Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S, et al. Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3436-46.
  11. Musuruana JL, Cayallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:431-2.
  12. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr.* 2012;160:520-2.
  13. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1009- 16.
  14. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007; 143:763- 7.
  15. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601- 7.
  16. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3107- 11.
  17. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol.* 2011;28:357-67.
  18. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314-24. 2011;50:1344- 6.
  19. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233- 6.
  20. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1670- 7.
  21. Coyle K, Pokrovnichka A, French K. A randomized double blind placebo controlled trial of infliximab in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res.* 2008;58:S293.
  22. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, et al. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2010;146:780-4.
  23. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2010;29:563-6.
  24. Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, et al. Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the

literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10:679- 84.  
25. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992;326:1380- 4.

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

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

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

2011 年の American Thoracic Society の勧告では、免疫抑制治療を行う患者において、プレドニゾロン 20mg/日を超える用量を一ヶ月以上使用する場合、特に免疫抑制剤を併用する場合は、ST 合剤の 1 日 1 錠連日ないし 2 錠を週 3 日投与することが推奨されており(5)、間質性肺炎治療に際しては、ニューモシスチス肺炎予防を目的として上記投与が推奨される(エビデンスレベル VI)。

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

## 文献

1. Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*

2005;53:155-65.

2. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:48-60.

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

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

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

6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603-62.

CQ16 治療早期からのリハビリテーションは有効か

推奨文：治療開始早期からのリハビリテーション開始は筋力回復に有効である報告があり、有害であるとする報告はないため施行しても良いが、最終的な機能予後の改善効果については明らかではない。また、リハビリテーションの際の最適な負荷の程度も明らかではない。(推奨度 C1)

解説：PM/DM の治療開始早期にリハビリテーションを併用した際の効果や有害事象について検証した RCT や大規模な研究はなく、いくつかの小さなケースシリーズの報告がある程度である。Alexanderson ら(1)は 11 例の発症後間もない PM/DM 患者に対し 12 週間の resistive training を課したところ、CK の上昇などを伴わず ADL や機能の回復が見られたと報告している(エビデンスレベル V)。

また、Escalante ら(2)は 5 例の PM/DM 患者を対象として 4 例は resistive、nonresistive の両エクササイズを、1 例は resistive のみのエクササイズを施行した。MMT や ADL スコア、下肢の peak isometric torque などを評価した結果によると、前者のうち 3 例が両エクササイズでの効果を認め、残り 1 例は無効であった。resistive のみのエクササイズを行った 1 例も筋力の改善を認めた。また、これら何れの



エクササイズの際にも CK の有意な上昇は認めなかった。(エビデンスレベル V)

以上のような結果はあるが、いずれの報告も対照群を置いた研究ではなく、リハビリテーション施行の有無による機能予後の変化については明らかではないが、リハビリテーションが有害であるとする研究結果はない。

また、負荷の程度により機能予後が変化するかどうかについても検討した研究はなく、適切な負荷の程度についても明らかではない。

#### 文献

1. Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, et al. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:295- 301.
2. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1993;20:1340- 4.

#### CQ17 慢性期の筋炎患者の筋力低下はリハビリテーションで回復するか

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

解説：PM/DM の慢性期にリハビリテーションを行った際の効果、有害事象などについては小規模な RCT がいくつか行われている。Wiesinger ら (1) は 14 例の PM/DM 患者に対して自転車漕ぎや踏み台昇降の運動負荷を 6 週間にわたって施行し、運動負荷を施行しない対照群と比べて ADL スコアや下肢の筋力、筋のピーク酸素消費量が有意に増加することを示した。この際に CK の上昇や炎症の悪化は見られなかった。また、彼らは期間を 6 ヶ月間に延長した RCT (2) も実行しており、こちらでも有害事象を生じることなく筋力や ADL スコアの向上が示されている。

また、RCT ではないが Alexanderson ら (3, 4) は慢性期の PM/DM 患者群に対し運動負荷を施行し、筋力や ADL スコアの向上が見られた際に生検筋を用いて炎症所見の悪化が見られなかったことや筋 MRI 所見の悪化が見られなかったことを報告している。

#### 文献

1. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, et al. Improvement of physical fitness and muscle

strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998;37:196- 200.

2. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M, et al. Benefit of 6-months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1338- 42.
3. Alexanderson H, Stenström CH, Lundberg IE. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology.* 1999;38:608- 11.
4. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:768- 77.

#### CQ18 嚥下障害を伴う場合の治療法は何か

推奨文：副腎皮質ステロイド薬抵抗性の嚥下障害に対し IVIg 療法は試みられてよい治療法である。(推奨度 C1)

解説：PM/DM の嚥下障害の治療に関する RCT や比較対照試験はなく、ケースシリーズないし症例報告での記載がほとんどである。比較的大規模な 2 つのケースシリーズが報告されている。Marie ら (1) (エビデンスレベル V) はステロイド抵抗性の嚥下障害をきたし、IVIg 治療がなされた PM/DM73 例 (PM39 例、DM34 例、Bohan and Peter 基準 (2, 3) で診断) を後方視的に解析した。1g/kg/日 x 2 日間の IVIg を 1 クールとして毎月施行 (平均治療期間は 7 ヶ月)、全例に嚥下リハビリテーションが併用された。27 例が 2 クール終了後 5-15 日以内に、33 例が 5-15 日以内に経口摂取可能となった。4 例は治療に反応したが軽度の嚥下困難が間歇的に出現、1 例は輪状咽頭筋切断術を要した。8 例は IVIg に反応せず、誤嚥性肺炎 (6 例) と癌 (2 例) で死亡した。

Oh ら (4) (エビデンスレベル V) は嚥下障害をきたした Mayo Clinic の筋炎患者 62 人 (1997-2001 年、IBM26 例、DM18 例、PM9 例、overlap syndrome9 例、PM/DM は Dalakas 基準 (5) で診断) を後方視的に解析した。IBM20 例、DM17 例、PM と overlap syndrome 全例でステロイド、アザチオプリン、メトトレキサートなどの免疫抑制療法が施行されており、IVIg は IBM1 例、DM4 例、PM2 例、overlap syndrome1 例に施行された。IBM では輪状咽頭筋切断術などの外科的治療介入が施行された例が多かったが嚥下障害が寛解した例はなく、DM6 例、PM1 例、overlap syndrome4

例で嚥下障害は寛解した。

Palaceら(6)は3年間にわたって嚥下困難のみが症状で、プレドニゾロン40mgの内服が有効であった69歳PM女性例を報告している(エビデンスレベルV)。

小規模なケースシリーズ、症例報告レベルでは、IVIg(7-9)(エビデンスレベルV)、シクロスポリン(10)(エビデンスレベルV)、シクロホスファミド+メトトレキサート(11)(エビデンスレベルV)、輪状咽頭筋切断術(12, 13)(エビデンスレベルV)、内視鏡下バルーン拡張術(14)(エビデンスレベルV)などの有効性が報告されている。

## 文献

1. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748-55.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-7.
4. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:441-7.
5. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
6. Palace J, Losseff N, Clough C. Isolated dysphagia due to polymyositis. *Muscle Nerve.* 1993;16:680-1.
7. Marie I, Hachulla E, Levesque H, et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1999;26:2706-9.
8. 広瀬憲志, 久保宣明, 野田利紀, ほか. 嚥下障害を伴った皮膚筋炎に対し免疫グロブリン大量療法(IVIg)が奏効した2例. *西日本皮膚科* 2010;72:344-8.
9. Hafejee A, Coulson IH. Dysphagia in dermatomyositis secondary to bladder cancer: rapid response to combined immunoglobulin and

methylprednisolone. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:93-4.

10. Mii S, Niiyama S, Kusunoki M, et al. Cyclosporine A as treatment of esophageal involvement in dermatomyositis. *Rheumatol Int.* 2006;27:183-5.
11. Hirano F, Tanaka H, Nomura Y, et al. Successful treatment of refractory polymyositis with pulse intravenous cyclophosphamide and low-dose weekly oral methotrexate therapy. *Intern Med.* 1993;32:749-52.
12. Kagen LJ, Hochman RB, Strong EW. Cricopharyngeal obstruction in inflammatory myopathy (polymyositis/dermatomyositis). Report of three cases and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1985;28:630-6.
13. Vencovsky J, Rehak F, Pafko P, et al. Acute cricopharyngeal obstruction in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1988;15:1016-8.
14. Nagano H, Yoshifuku K, Kurono Y. Polymyositis with dysphagia treated with endoscopic balloon dilatation. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36:705-8.

CQ19 間質性肺炎が合併する場合の治療法は何か

推奨文: 副腎皮質ステロイド大量療法(プレドニゾロン1mg/体重kg)を基本とし、CADMに伴う間質性肺炎(IP)のような難治性IPないし、それが予想される場合には、初期から免疫抑制薬を併用する。(推奨度B)

解説: PM/DMの約半数にIPを合併する(1)。治療方針を決める際に筋炎自身の治療だけでなくIPの治療を考えなくてはならない場合も多く、いずれの病態の治療を優先するか、あるいは重点を置くべきかを検討する必要がある。通常は両者を同時に治療の対象とする場合が多い。しかし、IPの予後と治療反応性は筋炎の病型、画像所見(HRCT)、病理組織所見および自己抗体の種類によって異なるので、可能な限りこれらの情報を収集すべきである(1-6)(エビデンスレベルIV)(推奨度B)。一般にDMに合併するIPはPMに合併するIPよりも予後が悪い(7-9)(エビデンスレベルIV)。

PM/DMに合併するIPにはステロイド大量療法(プレドニゾロン1mg/体重kg/day)が有効な場合が多く、まずPM/DMの治療と同様にステロイド単独療法の反応性を確認する(1)(エビデンスレベルIV-V)。しかし、難治性あるいは再燃を繰り返すIPも少なくない

ため、免疫抑制薬を併用すべき症例は多い。特に CADM に合併する急速進行性 IP は治療抵抗性で死亡率が高いため、当初からステロイド大量療法とともに強力な免疫抑制療法の導入が勧められる(1) (エビデンスレベル IV-V)。経過や予後予測のマーカーとしては PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比や A-aD<sub>O2</sub> の値(5, 10, 11)、KL-6 や SP-D の推移(12)、抗 MDA5 抗体の存在やその抗体価の推移(11-15)、フェリチン値やその推移(11)などが有用である (エビデンスレベル IV-V)。

数週間から数か月以内での呼吸器症状や画像所見、上記に挙げた検査項目の増悪が認められた場合は、副腎皮質ステロイド大量療法(プレドニゾロン 1mg/体重 kg/day の内服、もしくはメチルプレドニゾロンパルス療法の後、プレドニゾロン 1mg/体重 kg/day の内服)を速やかに開始し、同時にカルシニューリン阻害薬の併用を行う(16-24) (エビデンスレベル III-V)。シクロスポリンの場合は血中トラフ値を 100-150 ng/ml 程度に(17, 21, 23)、タクロリムスの場合は 5-10ng/ml 程度に(19)保つようにし、腎機能障害に留意しながら使用する (エビデンスレベル III-V)。また、シクロホスファミドの間歇静注療法 (エビデンスレベル III-V) (19, 21, 24, 25)や免疫グロブリンの大量静注療法の併用(22, 26) (エビデンスレベル V) も重篤例や難治例に試みられる。CADM に伴う急速進行性 IP には副腎皮質ステロイド大量療法とシクロホスファミド間歇静注療法およびシクロスポリンの併用が有効であったとする報告もある(23, 24) (エビデンスレベル IV-V)。なお、シクロスポリンや免疫グロブリン使用に対する保険適用はない。

## 文献

1. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y: Interstitial lung disease in myositis: Clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:264-74.
2. Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology.* 2010;49:1354-60.
3. Kang EH, Lee EB, Shin KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology.* 2005;44:1282-6.
4. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology.* 2012;51:1278-84.
5. Shi JH, Xu WB, Liu HR, et al. Clinico-pathological manifestations in interstitial lung diseases associated with polymyositis-dermatomyositis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2008;31:250-4.
6. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir Med.* 2011;105:1380-7.
7. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol.* 2011;38:1636-43.
8. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005;32:58-64.
9. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008;35:260-9.
10. Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest.* 2009;136:1341-7.
11. Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology.* 2012;51:1563-70.
12. Arai S, Kurasawa K, Maezawa R, et al. Marked increase in serum KL-6 and surfactant protein D levels during the first 4 weeks after treatment predicts poor prognosis in patients with active interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2013; 23:872-83.
13. Cao H, Pan M, Kang Y, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-MDA5 antibody. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1602-10.

14. Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2013;23:496-502.

15. Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, et al. Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. *Rheumatology*. 2012;51:800-4.

16. Horai Y, Isomoto E, Koga T, et al. Early diagnosis and treatment for remission of clinically amyopathic dermatomyositis complicated by rapid progress interstitial lung disease: a report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2013;23:190-4.

17. Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, et al. Coadministration of cyclosporin A with prednisolone in acute interstitial pneumonia complicating polymyositis/dermatomyositis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012;5:43-52.

18. Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies. *Mod Rheumatol*. 2012;22:625-9.

19. Matsuki Y, Yamashita H, Takahashi Y, et al. Diffuse alveolar damage in patients with dermatomyositis: a six-case series. *Mod Rheumatol*. 2012;22:243-8.

20. Ando M, Miyazaki E, Yamasue M, et al. Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine. *Clin Rheumatol*. 2010;29:443-5.

21. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008;35:254-9.

22. Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:436-9.

23. 久野英樹, 佐野統. 筋所見に乏しい皮膚筋

炎に合併する間質性肺炎に対するカクテル療法の有効性について. *リウマチ科* 2007;37:124-8.

24. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2005;32:1719-26.

25. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology*. 2007;46:124-30.

26. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung*. 2009;187:201-6.

CQ20 心筋障害が合併する場合の治療法は何か

推奨文：高用量やパルス療法を含む副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬を含む治療が行われる。(推奨度 C1)

解説：症候性の心筋障害合併は約10-30%に認められ、その内訳として心不全、不整脈、心筋炎、冠動脈疾患が挙げられる(1, 2)。検査異常のみを呈する無症候性心筋障害例はより頻度が高い。症候性心筋障害合併例は非合併例と比較して生命予後が不良であるが(3)、治療法に関する十分なエビデンスはなく、筋炎重症例に準じ、以下の様な治療が行われている。

ステロイドパルス療法

高用量副腎皮質ステロイド

推奨度：C1

心筋障害合併例での治療反応性が詳細に追跡可能であった症例は10例(4-9)であった。このうち、8例(5-9)では免疫抑制薬により心筋障害が改善したと評価された。2例(5)では、免疫抑制薬開始後の経過中に新たに症候性の心筋障害を呈し、ペースメーカー挿入などの処置を要した。

免疫抑制薬が奏功した8例のうち、治療開始時にステロイドパルス療法を施行したのは7例(4, 6-8)、高用量副腎皮質ステロイド(1 mg/体重 kg/day)を使用したのは1例(9)であった。病勢のコントロールが不良であった症例で致死的な心筋障害が顕在化した報告があることから、早期の疾患活動性沈静化が心筋障害に対しても有効であると推測される。この

ことから、心筋障害合併例については、ステロイドパルス療法、高用量副腎皮質ステロイドでの治療開始が考慮される（エビデンスレベルV）。ただし、重症の心不全がある場合には、鉍質コルチコイド作用により心不全が増悪する可能性があるため、投与量の設定に注意を払うとともに、投与速度を減じるなど慎重な対応が必要である。

#### 免疫抑制薬併用

推奨度：C1

解説：上記10例の報告ではいずれも初期から治療経過を通して免疫抑制薬が併用されていたが（のべ数：IVCY 4例(4, 7)、MTX 5例(5, 6, 8, 9)、アザチオプリン4例(4)、シクロスポリン1例(7)、ヒドロキシクロロキン1例(4)、リツキシマブ1例(8))、このうち、4例(5, 7, 8)では初期からの免疫抑制薬併用にも関わらず治療抵抗性を示した。2例(7, 8)は薬剤の変更により治療が奏功した。心筋障害が副腎皮質ステロイド抵抗性であることを示した根拠はないものの、予後不良な臓器障害に対する初期からの免疫抑制薬の併用は考慮される（エビデンスレベルV）。なお、複数の免疫抑制薬について有効性を比較検討したエビデンスはないため、免疫抑制薬の選択については根拠のある推奨はない。

免疫グロブリン大量静注療法(6)、血漿交換療法(7)についてはともに1例ずつの使用例があるが、有効性を判断するには十分でない。

#### 文献

1. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, et al. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2011;148:261-70.
2. Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, et al. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:906-11.
3. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine.* 2004;83:35-42.
4. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:249-52.
5. Senechal M, Crete M, Couture C, et al. Myocardial dysfunction in polymyositis. *Can J*

*Cardiol.* 2006;22:869-71.

6. Karaca NE, Aksu G, Yeniay BS, et al. Juvenile dermatomyositis with a rare and remarkable complication: sinus bradycardia. *Rheumatol Int.* 2006;27:179-82.
7. Jankowska M, Butto B, Debska-Slizien A, et al. Beneficial effect of treatment with cyclosporin A in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27:775-80.
8. Touma Z, Arayssi T, Kibbi L, et al. Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine.* 2008;75:334-7.
9. Tahiri L, Guignard S, Pinto P, et al. Antisynthetases syndrome associated with right heart failure. *Joint Bone Spine.* 2009;76:715-7.

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

推奨文：皮膚症状のみに対しては、経過観察またはステロイド外用による局所治療を行ってもよい（推奨度C1）

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

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

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

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

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

掻痒に対しては抗ヒスタミン薬内服も行われる(6, 7)(エビデンスレベルVI)。

推奨文：著しい皮膚症状が存在する場合には、ダブゾン(C1)、ガンマグロブリン静注療法(C1)、メトトレキサート(C1)、ミコフェノレートモフェチル(C1)、シクロスポリンA(C1)、あるいはタクロリムス(C1)による全身的な治療を考慮してもよい

解説：皮膚症状が広範囲に及び、患者のQOLを著しく障害する場合には、遷延した皮膚症状に対して全身的な治療を考慮してもよい(保険適用外)(6, 7)(エビデンスレベルVI)。全身療法に対するRCTで有用性が示されているものはない。

ダブゾン(DDS)の内服が有用であったとする症例報告がある(13-15)(エビデンスレベルV)。また、海外ではヒドロキシクロロキンも使用されている(6)(エビデンスレベルVI)。

免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)の有用性は、クロスオーバー試験において示されている(16)(エビデンスレベルII)。この試験では、12例のDM患者のうち8例で皮膚症状の著明な改善が認められた。このほかに、IVIgの有用性を示す症例報告がある(17-19)(エビデンスレベルV)。

免疫抑制薬では、MTXの有用性は、症例集積研究により報告されている(20-22)(エビデンスレベルV)。また、ミコフェノレートモフェチルの有用性も、症例集積研究により報告されている(23, 24)(エビデンスレベルV)。シクロスポリンAおよびタクロリムスはDMの皮膚病変への有用性が症例報告により示されている(25-27)(エビデンスレベルV)。これらの薬剤の使用にあたっては、副作用の発現の可能性に

十分注意する必要がある。

生物学的製剤では、リツキシマブのパイロット研究で皮膚症状に有用であったとする報告(28)(エビデンスレベルIII)と限定的な効果しか認められなかったとする報告(29)(エビデンスレベルIII)がある。TNF阻害薬では、エタネルセプトとプレドニゾン併用のランダム化比較試験で、皮膚病変の改善はみられたものの、有意差はなかった(30)(エビデンスレベルII)。これらの生物学的製剤は強力な免疫抑制作用があり、その適応は慎重に考慮する必要がある。なお、TNF阻害薬によりDMが誘発されたとする報告があることにも注意が必要である。

文献

1. el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:560-5.
2. Cao H, Parikh TN, Zheng J. Amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis-like skin disease: retrospective review of 16 cases with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:979-84.
3. Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R, et al. Dermatomyositis without muscle weakness. Long-term follow-up of 12 patients without systemic corticosteroids. *Arch Dermatol*. 1995;131:1381-5.
4. Jorizzo JL. Dermatomyositis: practical aspects. *Arch Dermatol*. 2002;138:114-6.
5. Callen JP. Cutaneous manifestations of dermatomyositis and their management. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:192-7.
6. Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:341-51.
7. Lam C, Vleugels RA. Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatol Ther*. 2012;25:112-34.
8. Lampropoulos CE, D' Cruz DP. Topical tacrolimus treatment in a patient with dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1376-7.
9. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, et al. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol*. 2002;12:50-2.
10. Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J*

Dermatol Treat. 2004;15:35-9.

11. Garcia-Doval I, Cruces M. Topical tacrolimus in cutaneous lesions of dermatomyositis: lack of effect in side-by-side comparison in five patients. *Dermatology*. 2004;209:247-8.

12. Dourmishev L, Meffert H, Piazena H. Dermatomyositis: comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20:230-4.

13. Konohana A, Kawashima J. Successful treatment of dermatomyositis with dapsone. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:367.

14. Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to Dapsone therapy. *Int J Dermatol*. 2002;41:182-4.

15. Kawachi Y, Fujisawa Y, Furuta J, et al. Pruritic poikilodermatous eruption associated with dermatomyositis: successful treatment with dapsone. *Eur J Dermatol*. 2012;22:289-90.

16. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329:1993-2000.

17. Sadayama T, Miyagawa S, Shirai T. Low-dose intravenous immunoglobulin therapy for intractable dermatomyositis skin lesions. *J Dermatol*. 1999;26:457-9.

18. Peake MF, Perkins P, Elston DM, et al. Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis*. 1998;62:89-93.

19. Aslanidis S, Pырpasopoulou A, Kartali N, et al. Successful treatment of refractory rash in paraneoplastic amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1198-200.

20. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:754-7.

21. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:67-71.

22. Hornung T, Ko A, Tuting T, Bieber T, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in the

treatment of dermatomyositis skin lesions. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:139-42.

23. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2006;142:65-9.

24. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol*. 2000;27:1542-5.

25. Mehregan DR, Su WP. Cyclosporine treatment for dermatomyositis/polymyositis. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner*. 1993;51:59-61.

26. Grau JM, Herrero C, Casademont J, et al. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1994;21:381-2.

27. Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1469-71.

28. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:601-7.

29. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2007;143:763-7.

30. The Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2011;70:427-36.

CQ22 DM患者の石灰沈着に対する治療方法は何か

推奨文：標準的治療の後に残存する石灰沈着に対しては、低用量ワルファリン、塩酸ジルチアゼム、水酸化アルミニウム、ビスホスフォネート、プロベネシド、ガンマグロブリンの投与や外科的治療を考慮する（推奨度 C1）

解説：石灰沈着は、筋症状や全身症状の軽快後にも残存したり増悪したりすることのある皮膚症状である。小児DMで特に多い。石灰沈着の治療には、低用量ワルファリン(1, 2) (エビデンスレベル II)、塩酸ジルチアゼム(3-5) (エビデンスレベル V)、水酸化アルミニウム(6) (エビデンスレベル V)、ビスホスフォネート(7-9) (エビデンスレベル V)、プロベネシド(10, 11) (エビデンスレベル V)、ガンマグロブリン静注療法(12, 13) (エビデンスレベル V)の有用性が報告さ

れているが、いずれも強い効果はない。外科的治療も考慮してよい(14)(エビデンスレベル V)。

#### 文献

1. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med.* 1987;83:72-6.
2. Matsuoka Y, Miyajima S, Okada N. A case of calcinosis universalis successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol.* 1998;25:716-20.
3. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1996;23:2152-5.
4. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology.* 2000;39:333-4.
5. Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, et al. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol.* 2005;15:102-4.
6. Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy. *Arch Dermatol.* 1988;124:1721-2.
7. Slimani S, Abdessemed A, Haddouche A, et al. Complete resolution of universal calcinosis in a patient with juvenile dermatomyositis using pamidronate. *Joint Bone Spine.* 2010;77:70-2.
8. Marco Puche A, Calvo Penades I, Lopez Montesinos B. Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:135-40.
9. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, et al. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol.* 2005;32:1837-9.
10. Skuterud E, Sydnnes OA, Haavik TK. Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol.* 1981;10:92-4.
11. Nakamura H, Kawakami A, Ida H, et al. Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1691-3.
12. Penate Y, Guillermo N, Melwani P, et al. Calcinosis cutis associated with amyopathic

dermatomyositis: response to intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:1076-7.

13. Touimy M, Janani S, Rachidi W, et al. Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: Improvement after intravenous immunoglobulin therapy. *Joint Bone Spine.* 2013;80:108-9.
14. Vitale A, Delia G, La Torre F, et al. Massive gluteal calcinosis in a 10-year-old girl with juvenile dermatomyositis: successful surgical management. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:456e-8e.

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

推奨文：PM/DM の治療を待てる場合は、悪性腫瘍の治療をまず試みてよい。(推奨度 C1)

解説：悪性腫瘍合併筋炎では基本的に悪性腫瘍と筋炎の両者の治療が必要であるが、悪性腫瘍に対する外科手術・化学療法と平行しての筋炎に対する副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬の投与は創傷治癒の遅延や過度の免疫抑制を引き起こすという意見もあるため、どちらかの治療を優先したい場合も経験上多い。

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

以上を考え合わせると、PM/DM の治療を待てる場合はその前に悪性腫瘍の治療を検討すべき症例が多いと思われる。上述の検討のように、悪性腫瘍治療後も筋炎が軽快しない場合もしばしば経験されるが、そ



の際は筋炎に対する治療を追加する。

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

文献

1. Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica*. 1990;180:212-6.
2. Mebazaa A, Boussen H, Nourira R, et al. Dermatomyositis and breast cancer: a multicenter Tunisian retrospective study of 13 cases. *Tunis Med*. 2011;89:18-22.
3. Andras C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;35:438-44.
4. Hirai T, Tsujihata M, Ueda T, et al. A case of polymyositis associated with adrenal carcinoma. *Int J Urol*. 2007;14:952-3.
5. Takahashi F, Tsuta K, Nagaoka T, et al. Successful resection of dermatomyositis associated with thymic carcinoma: report of a case. *Surg Today*. 2008;38:245-8.
6. Masuda H, Urushibara M, Kihara K. Successful treatment of dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the prostate after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003;169:1084.
7. Yoshinaga A, Hayashi T, Ishii N, et al. Successful cure of dermatomyositis after treatment of nonseminomatous testicular cancer. *Int J Urol*. 2005;12:593-5.
8. Yamashita K, Hosokawa M, Hirohashi S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in a patient with dermatomyositis. *Intern Med*. 2001;40:96-9.
9. Caratta PR, Mafort T, Pamplona M, et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronous prostate and tongue tumors: case report. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:394-6.

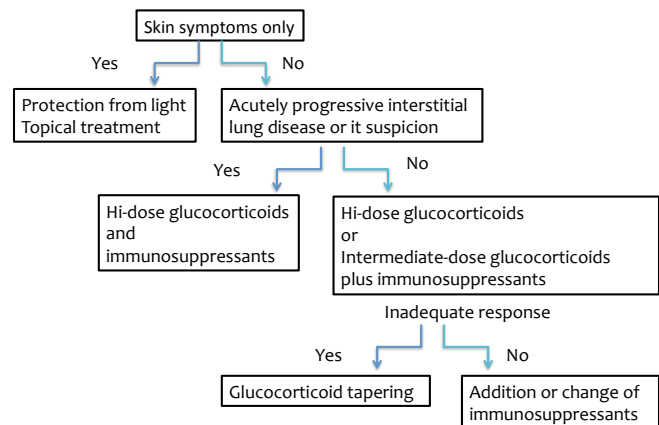
別添2 多発（性）筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン（英語版）

Guideline for treatment of polymyositis and dermatomyositis approved by Japan College of Rheumatology, Japanese Society of Neurology, and Japanese Society of Dermatology.

Hitoshi Kohsaka, Tsuneyo Mimori, Takashi Kanda, Jun Shimizu, Yoshihide Sunada, Manabu Fujimoto, Yasushi Kawaguchi, Masatoshi Jinnin, Yoshinao Muro, Shoichiro Ishihara, Takayuki Sumida

This guideline was established in accordance with Minds 2007 by the research team supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Rheumatologists, neurologists, and dermatologists participated.

The treatment plan recommended as the first-line treatment is depicted in the figure.



Specific clinical questions asked were as follows.

- CQ1. What are the clinical signs and laboratory tests that predict functional prognosis and therapeutic response? (Mimori)
- CQ2. Are autoantibodies useful markers of myositis? (Mimori)
- CQ3. Which is the best marker to trace clinical activity of myositis, CK or MMT? (Kanda)
- CQ4. What is the first-line treatment for polymyositis and dermatomyositis? (Sunada)
- CQ5. What is the validated initial dose of glucocorticoids? (Kohsaka)
- CQ6. Can atrophied muscle recover with corticosteroid treatment? (Sunada)
- CQ7. Is it possible to discontinue the corticosteroids after remission? (Fujimoto)
- CQ8. How to distinguish between muscle weakness induced by PM/DM and by steroid myopathy? (Sunada)
- CQ9. Which patients should you treat by the use of immunosuppressant with simultaneous prednisolone?

(Kawaguchi)

CQ10 Can Corticosteroid be tapered earlier by the addition of immunosuppressants? (Jinnin)

CQ11. Which immunosuppressants except corticosteroids can be effective for the treatment of PM/DM? (Kawaguchi)

CQ12. Can intravenous injection of immunoglobulins be a recommended treatment regimen in steroid-resistant PM/DM? (Kanda)

CQ13. What are the reliable markers for relapse of myositis that requires intensification of treatment? (Kohsaka)

CQ14. Which treatment should be selected in relapse of myositis? (Kohsaka)

CQ15. Should we take any measures to prevent opportunistic infections in patients with myositis-associated interstitial lung disease treated with GC and/or immunosuppressants? (Muro)

CQ16. Is rehabilitation during the early stage of treatment effective? (Sunada)

CQ17. Will muscle weakness in chronic stage myositis patients improve with rehabilitation? (Sunada)

CQ18. How should myositis patients with dysphagia be treated? (Kanda)

CQ19. How should myositis patients with interstitial lung disease be treated? (Muro)

CQ20. How should myositis patients with cardiac involvement be treated? (Kohsaka)

CQ21. How should DM patients only exhibiting skin manifestations or carrying only skin symptoms after treatment be treated? (Fujimoto)

CQ22. How should DM patients with skin calcification be treated? (Fujimoto)

CQ23. Should myositis and malignancy be treated simultaneously in patients with PM/DM and associated-malignancy? (Jinnin)

CQ1. What are the clinical signs and laboratory tests that predict functional prognosis and therapeutic response?

*Recommendation: Some clinical symptoms/signs and laboratory tests can predict life prognosis and responsiveness to treatment (Recommendation Grade: C1)*

Although it is difficult to predict precisely the prognosis and therapeutic response in myositis patients, some factors that correlate to the prognosis and therapeutic response have been known empirically.

The risk factors in life prognosis are old age <sup>1,2</sup>, male sex <sup>3</sup>, race (non-Caucasian) <sup>3,4</sup>, period from development of symptoms to initiation of treatment <sup>5,6</sup>, clinical subsets (cancer-associated myositis and clinically amyopathic dermatomyositis [DM]) <sup>5,7</sup>, skin

ulcer <sup>7</sup>, dysphagia <sup>4,8</sup>, respiratory complications (respiratory muscle weakness or interstitial pneumonia) <sup>8-10</sup>, and cardiac involvement <sup>8</sup> (evidence level III-IV).

When muscle weakness is severe, dysphagia is an important sign of resistance to therapy and a risk factor regulating life prognosis <sup>4,8</sup>. In cancer-associated myositis, it has been reported that therapeutic responsiveness is usually poor. In limited patients, surgical resection of malignancy can improve the disease.

There is no consensus on correlation between serum CK levels and therapeutic responsiveness. When CK level is very high, it may be possible to predict that the patients should respond poorly to the treatment. Perhaps, it is merely because it should take long until the CK level becomes normal.

It has been reported that therapeutic responsiveness is poor when severe muscle fiber necrosis and poor inflammatory cell infiltration are found in muscle biopsy. This pathological features are related to presence of this anti-SRP antibodies.

#### References

1. Koh ET, Seow A, Ong B, et al. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:857-61.
2. Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine.* 1999;78:139-47.
3. Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.
4. Medsger TA, Jr., Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis Rheum.* 1971;14:249-58.
5. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25:234-9.
6. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol.* 2001;28:2230-7.
7. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol.* 2011;38:1636-43.
8. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine.*

2004;83:35-42.

9. Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3439-47.

10. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1595-601.

11. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1635-8.

12. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:420-8.

CQ2. Are autoantibodies useful markers of myositis?

*Recommendation: Myositis-specific autoantibodies (MSA) and myositis-associated autoantibodies (MAA) are closely associated with clinical subsets, pathogenesis, clinical course and therapeutic responsiveness of patients with myositis. Therefore, it is recommended highly to measure anti-ARS antibodies including anti-Jo-1 and other specific autoantibodies. (Recommendation Grade: A)*

Most of MSA and MAA should be useful in predicting the responsiveness to treatment for myositis and extra-muscular complications.

Among the autoantibodies, anti-Mi-2, anti-U1RNP and anti-Ku antibodies have been reported to predict relatively good response to glucocorticoids and good life prognosis, although the latter two antibodies are found in overlap syndrome<sup>1-7)</sup> (evidence level IV).

Anti-Jo-1 and anti-aminoacyl-tRNA synthetases (ARS) antibodies (including anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ and anti-KS) are associated closely with interstitial lung disease (ILD) as well as myositis in the "anti-synthetase syndrome". Myopathy as well as ILD in anti-ARS-positive patients are resistant to GC therapy in general, whereas there is a report to suggest that they respond well to the initial therapy but suffer from frequent recurrence. The prognosis of respiratory function is poor when patients suffer from frequent recurrence of ILD. Therefore, the concomitant use of immunosuppressive drugs is recommended to prevent recurrence of the anti-synthetase syndrome<sup>8-10)</sup> (evidence level IV).

Although all anti-ARS antibodies accompany the same clinical manifestations, known as anti-synthetase syndrome, it has been reported that there are some differences in clinical features, course and prognosis

among the patients with different anti-ARS antibodies. Frequency of myositis is higher in patients with anti-Jo-1 antibody, whereas lower in those with anti-PL-7, anti-PL-12 and anti-KS antibodies. On the other hand, frequency of ILD is higher in patients with anti-PL-7, anti-PL-12, anti-KS and anti-OJ than in anti-Jo-1-positive patients. Although prognosis is poorer in anti-PL-7 and PL-12-positive patients than in anti-Jo-1 positive patients, this may be due to delayed diagnosis in anti-PL-7 and PL-12-positive patients<sup>8,11)</sup> (evidence level IV).

Anti-SRP antibody has been reported as a marker of severe, treatment-resistant and/or recurrent myositis. Patients with anti-SRP antibodies often have necrotizing myopathy, which is characterized by marked muscular fiber necrosis and poor inflammatory cell infiltration in the muscle biopsy specimen. Anti-SRP-positive myopathy is often resistant to GC therapy, and therefore needs immunosuppressive drugs and intravenous immunoglobulin from early stage of the disease<sup>12,13)</sup> (evidence level IV). In recent years, effectiveness of rituximab has been reported in anti-SRP-positive and treatment-resistant myopathy patients<sup>14)</sup> (evidence level V).

Anti-TIF-1 $\gamma/\alpha$  (p155/140) antibody can be detected in DM patients, and more frequently in malignancy-associated DM patients. Therefore, intensive search of malignancies and careful follow-up are recommended in the patients with this antibody<sup>7)</sup> (evidence level IV).

Anti-MDA5 (CADM-140) antibody is specific to clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) and associated frequently with rapidly progressive ILD with poor prognosis<sup>15,16)</sup> (evidence level IV). It is recommended to treat the patients with concomitant immunosuppressive drugs as well as high dose GC from the early stage of the disease when this autoantibody is positive or even suspected<sup>17)</sup> (evidence level V).

## References

1. Cooley HM, Melny BJ, Gleeson R, et al. Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. *J Rheumatol.* 1999;26:563-7.
2. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al. [Myositis specific and myositis associated autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a serologic study of 46 patients]. *Reumatismo.* 2005;57:22-8.
3. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:242-5.
4. Komura K, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Prevalence and clinical characteristics of anti-Mi-2 antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J*

Dermatol Sci. 2005;40:215-7.

5. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine*. 2012;91:95-102.
6. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus*. 2012;21:1412-22.
7. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2011;147:391-8.
8. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011;37:100-9.
9. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med*. 2010;49:361-9.
10. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39:233-41.
11. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev*. 2012;12:210-7.
12. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1635-8.
13. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:420-8.
14. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1328-34.
15. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1571-6.
16. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology*. 2010;49:433-40.
17. Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis.

*Clin Rheumatol*. 2007;26:436-9.

CQ3. Which is the best marker to trace clinical activity of myositis, CK or MMT?

*Answer: Both CK and MMT are equally valuable in the clinical evaluation of myositis activity. (Recommendation Grade:B)*

Maillard et al. assessed measures of muscle inflammation including muscle strength (manual muscle testing [MMT] and myometry) and function (Childhood Myositis Assessment Scale [CMAS], Children Health Assessment Questionnaire [C-HAQ]), the muscle enzymes LDH and CK, and T2-weighted MRI scans of the thigh muscles, in 10 children with active juvenile dermatomyositis (JDM), 10 with inactive JDM, and 20 healthy children<sup>1)</sup>. The MRI T2 relaxation times were increased in active JDM compared with inactive JDM and healthy children, indicating a detectable increase in inflammation within the muscles. There was also good correlation between the MRI scores and the measures of muscle strength and function. However, there was no correlation between the MRI and muscle enzymes (Class IVb). In a case series of 19 JDM patients, signal intensity of muscle in T2-weighted image correlates with muscle strength assessment while abnormal MRI findings and serum levels of muscle enzymes (AST, CK and aldolase) have different sensitivities<sup>2)</sup> (Class V).

Twenty-nine experts in the assessment of myositis achieved consensus on 102 adult and 102 juvenile patient profiles as for clinical improvement. Based on validity, discrimination power, reliability and ease to use, six core measures were shown: 1. physician's global assessment, 2. patient's/parent's global activity, 3. MMT, 4. physical function (HAQ/C-HAQ, CMAS), 5. muscle enzymes (CK, LDH, AST, ALT, Aldolase), and 6. extramuscular activity assessment. The definition of improvement (common to the adult and the pediatric working groups) that ranked highest was 3 of any 6 of the core set measures improved by  $\geq 20\%$ , with no more than 2 worse by  $\geq 25\%$  (which could not include manual muscle testing to assess strength<sup>3)</sup>) (Class VI).

Most of the myositis experts agreed that MMT and CK are equally important in the clinical evaluation of PM/DM patients. Engel and Hohlfeld stressed the importance to monitor both the patient's strength by MMT and the serum CK. However, they also stated the importance of CK, because in patients responding to therapy, the serum CK decreases before the weakness; in those relapsing, the serum CK rises before the weakness recurs<sup>4)</sup> (Class VI). On the other hand, Dalakas and Hohlfeld stated that the goals of therapy are to improve the ability to carry out activities of daily living by increasing muscle strength and to ameliorate

extramuscular manifestations (rash, dysphagia, dyspnea, arthralgia, fever). When improvement of the strength improves, the serum CK concentration falls concurrently. However, the reverse is not always true because treatments (eg, plasmapheresis) can lower the serum CK concentration without improving strength. This effect has been misinterpreted as “chemical improvement”, and has formed the basis for the common habit of “chasing” or “treating” the CK concentration instead of the muscle weakness<sup>5)</sup> (Class VI). In 2012 Cochran Review for immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis<sup>6)</sup>, only two outcome measures were accepted: 1. Change in a function or disability scale after at least six months, and 2. A 15% or greater improvement in muscle strength compared with baseline after at least six months (Class VI).

#### References

1. Maillard SM, Jones R, Owens C, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2004;43:603-8.
2. Hernandez RJ, Sullivan DB, Chenevert TL, Keim DR. MR imaging in children with dermatomyositis: musculoskeletal findings and correlation with clinical and laboratory findings. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;161:359-66.
3. Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50:2281-90.
4. Engel AG, Hohlfeld R. The polymyositis and dermatomyositis syndrome. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology: Basic and Clinical* 3rd ed. New York 1321-1366 McGraw-Hill; 2004.
5. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362:971-82.
6. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;8:CD003643.

CQ4. What is the first-line treatment for polymyositis (PM) and dermatomyositis?

In case with interstitial pneumonitis → CQ19

In case with malignancy → CQ25

*Recommendation: The first-line treatment for PM/DM is administration of corticosteroids (Recommendation Grade: B).*

Comments: As the first-line treatment for myositis, many experts recommend administration of prednisolone. In actual clinical practice, except for the associated difficulties, prednisolone is the treatment of choice in most cases. However, the use of prednisolone as the first-line treatment is based on empirical data without prospective or randomized clinical trials that assessed its efficacy<sup>1-4)</sup> (evidence level VI).

In Japan, several corticosteroids are available for oral and intravenous administration. Although their potential differences in the efficacy have not been studied, methylprednisolone is used for steroid pulse therapy.

In juvenile DM, early treatment with combination corticosteroids and methotrexate is effective in an early reduction of corticosteroids<sup>5,6)</sup> (evidence level V). In addition, it has been reported that the combination of methylprednisolone pulse therapy with oral corticosteroids had a higher improvement rate and significantly shorter time to normalize the creatine kinase (CK) level than oral corticosteroids alone<sup>7)</sup> (evidence level III).

Different pathological mechanisms are proposed for specific PM/DM patient groups. Specific conditions impacting corticosteroid efficacy include old age, failure of organs other than muscle (e.g., interstitial pneumonia and/or malignant tumor complications)<sup>1-4)</sup> (evidence level VI), and anti-signal recognition particle antibody positivity<sup>8,9)</sup> (evidence level V). Future studies are required to determine the first-line therapy of individual patients and patient groups.

#### References

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

1994;57:1008.

8. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1635-8.

9. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:420-8.

CQ5. What is the validated initial dose of glucocorticoids?

*Recommendation: Prednisolone 0.75-1mg/kg/day has been used for remission induction of PM/DM. (Recommendation Grade: C1)*

High-dose glucocorticoids (GCs) has been used according to recommendations of specialists for lack of randomized controlled trials to investigate the initial dose of GCs. However, use of the lower dose of GCs become prevalent with increased use of concomitant immunosuppressants. Actually, a retrospective study that compared 15 patients treated with high-dose prednisolone (>0.5mg/kg/day, generally 1mg/kg/day) and 10 patients treated with low-dose prednisolone (≤0.5mg/kg/day) and immunosuppressants disclosed that muscle enzymes and muscle functions after the treatment were comparable between the two groups<sup>1)</sup>. Vertebral fractures were less common in the low-dose group. Although muscle strength before the treatment and involvement of steroid myopathy were unclear, this study suggested that prednisolone less than 0.5mg/kg/day should be sufficient to treat PM/DM when immunosuppressants are used concomitantly.

There is no evidence as for the timing to start tapering GCs. Conventionally, the initial dose is maintained for 2 to 4 weeks and is tapered by 5 to 10mg/week according to the improvement of disease to avoid steroid myopathy. In general, it is easier to taper GCs when GC therapy is started with immunosuppressants<sup>2)</sup>.

Usually, GCs are administrated daily in 3 divided doses. Alternatively, they can be administrated on alternate days or once every morning to avoid adrenal suppression. Even in such regimens, however, it is difficult to avoid adrenal suppression when the moderate or high dose of GCs is administered. The therapeutic effect is slightly reduced compared with daily administration in divided doses. Once-every-morning or alternate-day regimen may be considered when GCs are tapered to the low doses.

#### References

1. Nzeusseu A, Brion F, Lefebvre C, et al. Functional outcome of myositis patients: can a low-dose

glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatology* 1999;17:441-6

2. Ernst FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc* 2013;88:83-105.

CQ6. Can the atrophied muscles recover with corticosteroid treatment?

*Answer: Atrophied muscle is expected to recover with the treatment.*

Comments: Skeletal muscle mass is regulated by the balance between synthesis (anabolism) and degradation (catabolism) of the proteins constituting the skeletal muscle fibers. Several signals such as hormones, nutrients, cytokines, and physical tension are involved in adjusting this balance<sup>1)</sup> (evidence level VI).

The mechanism of muscle recovery through corticosteroid administration in myositis patients involves suppression of the muscle fiber damage accompanying inflammation, which is advantageous for muscle regeneration<sup>2,3)</sup> (evidence level VI). Conversely, corticosteroids induce skeletal muscle catabolism<sup>4)</sup> (evidence level IV). No report is available that studied the change in muscle mass during corticosteroid treatment in myositis patients. Although atrophied muscle is expected to recover, this is not supported with a high level of evidence.

#### References

1. Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:225-9.

2. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology : basic and clinical*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004.

3. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis--treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand*. 1982;65:280-300.

4. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94:379-87.

CQ7. Is it possible to discontinue the corticosteroids after remission?

*Answer: Although no evidence is available whether the relapse rate is higher or not in the patients after corticosteroid discontinuation than those in continuing maintenance therapy, it is possible to discontinue corticosteroids in some cases.*

Comments: Complete remission rate after the termination of medication has been reported to vary from 25% to 87% in PM/DM <sup>1,2</sup>). Various factors, including the disease type and the initial treatment, may affect the rate. Mostly, the reported remission rates were 40-60%, indicating that it should be possible to terminate the corticosteroids in some patients.

Phillips et al. reported that, in a retrospective study of 23 DM, 9 PM and 18 overlap syndrome patients (evidence level IVb), relapses occurred in 67% of PM, 65% of DM, and 50% of the overlap. Multiple relapses occurred in 60% in the DM group, 67% in the overlap group and 33% in the PM group <sup>3</sup>). In each of the three groups the greatest number of relapses occurred during maintenance therapy (46% in PM, 38% in DM, 77% in overlap). A significant number of relapses occurred in patients who had been off treatment (23% in PM, 18% in DM, 5% in overlap).

Marie et al. conducted a retrospective study of 77 PM/DM patients with a minimal follow-up duration of 18 months (patients who died before 18-month follow-up were included) <sup>4</sup>). They reported that 40% went into remission; 18% had monocyclic course and 64% had chronic continuous course. Recurrence occurred in 58%; 27% occurred during the tapering period of high-dose steroids or stable maintenance treatment, 19% during the tapering period of low-dose steroids, and 12% during off treatment (evidence level IVb).

Apparently, the disease relapses in some patients even if they are under continuing low-dose corticosteroids. However, it is impossible to compare directly the relapse rate of the group that terminated the therapy with that of the group that continued maintenance dose in PM/DM.

Bronner et al. reported long-term outcome in PM/DM, in which they re-examined 110 patients after a median follow-up of 5 years; 41% of the patients were still using corticosteroids and/or immunosuppressants. They identified anti-Jo-1 antibody positivity as a risk factor predicting the persistent use of drugs with a high odds ratio <sup>5</sup>) (evidence level IVb). Thus, it is possible that patients with anti-synthetase syndrome, including anti-Jo-1 antibody, need treatment continuation more than other patients. Marie et al. assessed and compared long-term outcome between anti-synthetase syndrome patients with anti-Jo1 antibody and those with anti-PL7/PL12 antibody. In the anti-Jo-1 antibody-positive group and the anti-PL-7/PL-12 antibody-positive group, remission of myositis was observed in 21.3 and 46.2%, respectively <sup>6</sup>). The remission rates of interstitial lung disease were 29.4% and 5.6%, respectively. Therefore, the main targets of treatment may differ depending on the difference of the autoantibody profile.

At this moment, it is difficult to make a general classification of what types of patients need corticosteroid maintenance therapy. The decision of treatment continuation should be based on the clinical course of the individual patients.

#### References

1. Iorizzo LJ, 3rd, Jorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review, *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:99-112.
2. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis, *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:275-85.
3. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, et al. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis, *Muscle Nerve.* 1998;21:1668-72.
4. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol.* 2001;28:2230-7.
5. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis, *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1456-61.
6. Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome, *Autoimmun Rev.* 2012;11:739-45

CQ8. How to distinguish between muscle weakness induced by PM/DM and by steroid myopathy?

*Recommendation: A comprehensive approach with reference to the clinical and laboratory findings is used to distinguish between muscle weakness induced by PM/DM and by steroid myopathy.*

Comments: Steroid myopathy is suspected when progressive muscle weakness occurs during long-term GC administration to treat myositis, with creatinine kinase (CK) values remaining normal or unchanged <sup>1</sup>) (evidence level V), <sup>2</sup>) (evidence level VI). However, in many cases, steroid myopathy occurs frequently with recurrence of the myositis. Also, concomitant systemic deterioration of the systemic conditions, such as disuse muscle atrophy, malnutrition and infection make differential diagnosis difficult.

The dose of GC and length of administration that induce steroid myopathy differ depending on the individual patients. In general, steroid myopathy is less likely when the patients take GC at the dose equivalent to 10 mg of prednisolone per day or less. The myopathy develops generally in two weeks after starting 40 - 60 mg per day. Administration for 1 month induced some degree of muscle weakness <sup>3</sup>) (evidence level III). Patients with malignancy and the elder patients are also prone to the

steroid myopathy<sup>4)</sup> (evidence level VI). Patients with steroid myopathy often develop other GC side effects, including a moon face, diabetes, central obesity, psychiatric changes, dermatological symptoms and osteoporosis<sup>3)</sup> (evidence level III).

Steroid-induced muscle weakness occurs predominantly in the proximal muscles and occurs rarely in the distal muscles. Therefore, it tends to be more noticeable in the pelvic-girdle muscles than in the upper limbs<sup>3)</sup> (evidence level III)<sup>5)</sup> and (evidence level VI).

Needle electromyography should reveal myogenic changes but not spontaneous discharges. This finding is useful in differentiating steroid myopathy from myositis relapse<sup>1)</sup> (evidence levels VI)<sup>4)</sup> (evidence level V)<sup>6)</sup> and (evidence level VI).

In steroid myopathy, 24-hour excretion of creatinine in the urine increases. This can serve as a diagnostic reference<sup>1)</sup> (evidence level V), but not always helpful<sup>3)</sup> (evidence level III).

Muscle pathology should disclose selective type 2 fiber atrophy<sup>4)</sup> (evidence level VI)<sup>7)</sup>, (evidence level IV)<sup>8)</sup> (evidence level IV). Relapse is suspected when high signal intensity changes are seen on the fat-suppressed T2-weighted skeletal MRI scans<sup>9)</sup> (evidence level VI)<sup>10)</sup> (evidence level VI). However, the same findings can also be seen in muscles subjected to an excessive exercise load. MRI scan should be carried out after sufficient muscle rest of the patients.

When steroid myopathy is diagnosed, the clinical course of muscle strength, changes in CK levels, laboratory findings, and treatment content in the 2 months before the diagnosis should be taken into consideration<sup>2)</sup> (evidence level VI). In some cases, the diagnosis can be made only by monitoring the muscle weakness 2–8 weeks after reducing the GC dose<sup>2)</sup> (evidence level VI). Steroid myopathy improves 3–4 weeks after appropriate dose reduction of GC<sup>3)</sup> (evidence level III).

#### References

1. Askari A, Vignos PJ, Jr., Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med.* 1976;61:485-92.
2. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
3. Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76:234-42.
4. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J.* 1968;123:158-73.
5. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology : basic and clinical.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004.

6. Yates DA. Steroid myopathy. *Rheumatol Phys Med.* 1971;11:28-33.

7. Golding DN, Murray SM, Pearce GW, Thompson M. Corticosteroid myopathy. *Ann Phys Med.* 1961;6:171-7.

8. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983;18:155-66.

9. Kagen LJ. *The inflammatory myopathies.* Dordrecht ; New York: Humana Press, 2009.

10. Lovitt S, Moore SL, Marden FA. The use of MRI in the evaluation of myopathy. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:486-95.

CQ9. Which patients should be treated with immunosuppressants together with concomitant glucocorticoids?

*Recommendation: Immunosuppressants should be given to patients with PM/DM who are resistant to glucocorticoid (GC) therapy. (Recommendation Grade: B)*

*Patients with PM/DM can be treated with methotrexate (MTX), azathioprine (AZA), tacrolimus (Tac), and cyclosporine A (CsA) in combination with GC as the first line therapy. (Recommendation Grade: B)*

Comments: Since the 1950s, the standard treatment of myositis has been administration of a high-dose GC<sup>1)</sup>. It has been observed that some patients do not respond to GC alone. Other patients treated with GC alone experience recurrence after the dose of GC is tapered. In the article by van de Vlekkert et al. in 2010<sup>2)</sup>, recurrence was observed in approximately 45% of cases treated with GC alone (evidence level II).

In short, many patients respond to the high-dose GC as an initial treatment and go into remission, but suffer from relapse during GC tapering. In the cases of relapse, the combination therapy with immunosuppressants should be selected<sup>3)</sup>.

However, long-term GC treatment can evoke steroid-induced muscle atrophy, making full recovery of the muscle strength difficult. Therefore, it is necessary to make treatment period with a high-dose GC as short as possible. On the other hand, it is necessary to consider the increase in the amount of GC for the cases of relapse.

Based on these facts, the initial treatment with GC together with methotrexate (MTX), azathioprine (AZA), tacrolimus (Tac)<sup>4)</sup>, or cyclosporine A (CsA)<sup>5)</sup> should be effective and should reduce the rate of relapse during the GC tapering (evidence level VI).



## References

1. Walton J, Adams R. Polymyositis. Edinburgh: E & S Living-stone Ltd. 1958
2. Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomized clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:382-9.
3. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003643.
4. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet.* 1999;353:1762-3.
5. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol.* 2000;27:2855-9.

CQ10. Can glucocorticoids be tapered earlier when immunosuppressant is added?

*Recommendation: The addition of immunosuppressants is useful for earlier tapering of the dosage of glucocorticoids (GC). (Recommendation Grade: C1)*

Comments: Although no multicenter randomized control trials are available to answer the CQ, a randomized trial by Bunch et al., which compared the effects of prednisone plus azathioprine with those of prednisone alone in 16 patients provides highest evidence. In their observation after three years, patients treated with the combination therapy needed lesser doses of prednisone as maintenance therapy (1.6 mg/day versus 8.7 mg/day) as well as had better functional outcomes<sup>1)</sup> (evidence level II).

Furthermore, many case reports have indicated that the addition of immunosuppressants is useful for earlier tapering of GC. For example, Qushmaq et al. described that case series of 6 PM/DM (4 PM and 2 DM) refractory to GC therapies were treated by cyclosporin A of mean dose 3.5mg/kg/day for a median of 6 months, which resulted in the reduction of the dosage of GC by approximately 75%<sup>2)</sup> (evidence level V). In 14 juvenile DM patients who had not responded to GC and other immunosuppressants, the treatment with cyclosporin A led to the recovery of muscle strength and the reduction of GC<sup>3)</sup> (evidence level V).

Wilkes et al. reported that treatment of 13 patients of the antisynthetase syndrome and interstitial lung disease with tacrolimus for a mean duration of 51 months improved the muscle or lung involvement, and reduced the mean prednisone dose by 67%<sup>4)</sup> (evidence level V). A retrospective review of 50 juvenile DM patients

treated with mycophenolate mofetil indicated that the skin and muscle disease activity decreased and that GC dosages became lower after 12 months of the therapy<sup>5)</sup> (evidence level V). In addition, mycophenolate mofetil treatment in 12 DM patients who had the skin lesions recalcitrant to traditional therapies or who developed toxic effects from traditional therapies decreased the dosage of GC by 93%<sup>6)</sup> (evidence level V). Also, in 10 DM patients treated with mycophenolate mofetil in combination with GC, successful GC taper was achieved in six patients<sup>7)</sup> (evidence level V).

Thirty-one juvenile DM patients treated with methotrexate and GC had a shorter average time to discontinuation of prednisone and a lower average cumulative prednisone dose compared to 22 historical controls those who received only GC, although recovery of muscle strength and physical function were similar in both groups<sup>8)</sup> (evidence level V). In 13 DM patients, the addition of methotrexate allowed reduction or discontinuation of GC<sup>9)</sup> (evidence level V). Furthermore, the initial prednisone dose was halved after 13 weeks in amyopathic DM patients<sup>10)</sup> (evidence level V).

Taken together, these reports indicated various immunosuppressants make early tapering the GC doses as steroid-sparing agents, although the evidence levels of each report is not high.

## References

1. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum.* 1981;24:45-8.
2. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol.* 2000;27:2855-9.
3. Heckmatt J, Hasson N, Saunders C, et al. Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet.* 1989;1:1063-6.
4. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.
5. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446-51.
6. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65-9.
7. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245-7.
8. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et

al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3570-8.

9. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:67-71.

10. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:754-7.

CQ11. Which immunosuppressants except glucocorticosteroids can be effective for the treatment of PM/DM?

*Recommendation: Azathioprine, methotrexate, tacrolimus, cyclosporine A, mycophenolate mofetil, or cyclophosphamide can be effective. (Recommendation Grade: B)*

#### Comments

##### 1. Azathioprine (AZA)

Around 1980, the efficacy of combination therapy with GC was reported<sup>1,2)</sup>. For juvenile DM, survival rates were improved using MTX or AZA as an initial therapy. AZA is considered an option at the time of myositis relapse.

Dose of 50-100 mg/day, min 1-2 administrations

##### 2. Methotrexate (MTX)

The efficacy of MTX has been reported for myositis relapse<sup>3,4)</sup>. In some clinical trials of juvenile DM, including one randomized controlled trial, the combination therapy of GC and MTX as initial treatment has been shown to be effective in the early GC tapering. MTX is considered an option at the time of myositis relapse. Although MTX is not covered officially by health insurance in Japan, it is expected to yield good results.

Daily dose to dose 7.5-15 mg / week

##### 3. Tacrolimus (Tac)

The efficacy of Tac has been reported in myositis relapse<sup>5-7)</sup>. The CK level, aldolase level, and MMT score were improved significantly in patients receiving GC and Tac combination therapy compared to those of patients receiving GC alone. Tac is also considered an effective drug at the time of myositis relapse. It has been shown to be effective for interstitial lung disease (ILD) in PM/DM and myositis unresponsive to CsA. Japanese insurance covers interstitial pneumonia treatment associated with PM / DM.

Two-minute administration to reach the optimal dose

with trough concentration of 5-10 ng / ml

##### 4. Cyclosporin A (CsA)

A randomized controlled trial showed CsA to be effective in the early GC tapering<sup>8)</sup>. CsA is an option at the time of myositis relapse. In patients with PM/DM and associated ILD, combination therapy of CsA and GC improved the prognosis of ILD more effectively than GC alone<sup>9,10)</sup>.

Two-minute administration to reach the optimal dose trough concentration of 100-150 ng / ml

A method for distributing 1 dose to reach a 2-hour value of 1,000 ng / ml may also be used.

##### 5. Mycophenolate mofetil (MMF)

The efficacy of MMF has been reported for myositis relapse<sup>11-13)</sup>. In a cohort of 50 patients with juvenile DM, the activity index of dermatitis and myositis was improved significantly by the administration of MMF<sup>13)</sup>. Therefore, MMF is considered an option at the time of myositis relapse.

Dose of 1-3 g / day, 2-minute administration

##### 6. Cyclophosphamide (CPA)

CPA is administered for PM/DM less often than for other connective tissue diseases. However, CPA was reported to be effective as a surrogate for CsA in the treatment of recurrent myositis and was used to treat ILD with PM/DM<sup>14)</sup>. Therefore, it could be used in the treatment of refractory myositis and myositis relapse.

A dose of 50-100 mg / day, with a minimum of 1-2 administrations through intravenous infusion for a 500 mg/m<sup>2</sup> of body surface area every four weeks.

#### References

1. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;92:365-9.

2. Bunch TW. Prednisolone and azathioprine for polymyositis: long-term follow up. *Arthritis Rheum.* 1981;24:45-8.

3. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci.* 2002;199:S53.

4. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998;41:392-9.

5. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.

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

CQ12. Can intravenous injection of immunoglobulins (IVIg) be a recommended treatment regimen in steroid-resistant PM/DM?

*Recommendation: IVIg treatment can be initiated in steroid-resistant DM (Recommendation Grade: B) and PM (Recommendation Grade: C1) patients.*

Two randomized clinical trials were reported <sup>1,2)</sup>. Dalakas et al. conducted a double-blind, placebo-controlled study of 15 patients (age, 18 to 55 years) with biopsy-proved <sup>3)</sup>, treatment-resistant DM. The patients continued to receive prednisone and were randomly assigned to one infusion of immune globulin (2 g per kilogram of body weight) or placebo per month for three months, with the option of crossing over to the

alternative therapy for three months. The eight patients assigned to immunoglobulins had a significant improvement in scores of muscle strength ( $P<0.018$ ) and neuromuscular symptoms ( $P<0.035$ ), whereas the seven patients assigned to placebo did not. Repeated biopsies in five patients of muscle whose strength improved to almost normal also showed improvement <sup>1)</sup> (Class II).

Miyasaka et al. conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 16 steroid-refractory patients (16 PM and 10 DM, based on Bohan and Peter criteria <sup>4,5)</sup>). They were assigned randomly to receive IVIg or placebo, and the IVIg group showed significant improvement in the primary endpoint (MMT score) and the secondary endpoints (serum CK level and ADL score). However, placebo group also showed significant improvement. No significant difference was observed between two groups <sup>2)</sup> (Class II).

A case-control study by Danieli et al. <sup>6)</sup> enrolled 20 refractory patients (8 PM and 12 DM, based on Bohan and Peter criteria <sup>4,5)</sup>) treated by prednisone and cyclosporine A. The patients were divided into three groups: no additional treatment ( $n=7$ ), additional IVIg (1 g/kg body weight/day 2 days/month, for 12 months;  $n=7$ ), additional IVIg plus plasmapheresis ( $n=6$ ). Patients receiving prednisone and cyclosporine A plus IVIg had a significantly higher probability of maintaining complete remission at the end of the four year follow up period than those treated with prednisone and cyclosporine A alone ( $P<0.001$ ). No further benefit was added by the plasmapheresis (Class IVb).

Several case-series and single case reports dealing with the therapeutic effect of IVIg have been published. Most of them described favorable effects of IVIg in the improvement of MRC score, serum CK level and ADL score. Some case-series also commented on the beneficial outcome of IVIg treatment for dysphagia <sup>7,8)</sup> (Class V): the percentage of full-remission was from 38% <sup>8)</sup> (Class V) to 100% (with oral mycophenolate mofetil <sup>9)</sup> (Class V)).

According to the evidence-based guideline of IVIg in the treatment of neuromuscular disorders, committed by the American Academy of Neurology and published in 2012 <sup>10)</sup>, IVIg treatment for nonresponsive dermatomyositis in adults was ranked Level C (IVIg may be considered) (Class VI).

## References

1. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *The New England journal of medicine*. 1993;329:1993-2000.
2. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind

placebo-controlled trial. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2012;22:382-93.

3. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *The New England journal of medicine*. 1991;325:1487-98.

4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *The New England journal of medicine*. 1975;292:344-7.

5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *The New England journal of medicine*. 1975;292:403-7.

6. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61:37-41.

7. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis care & research*. 2010;62:1748-55.

8. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46:467-74.

9. Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, Marchetti A, Logullo F, Gabrielli A. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmunity reviews*. 2009;9:124-7.

10. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;78:1009-15.

CQ13. What are the reliable markers for relapse of myositis that requires intensification of treatment?

*Recommendation: Muscle enzymes, such as creatine kinase (CK) and aldolase (ALD), and manual muscle testing are used as markers of disease activity. Image findings, visual analog scale and electromyography findings are also useful. As total evaluation with several markers is important, composite measures that integrate these markers are proposed to assess disease activity. (Recommendation Grade: B)*

Comments:

Muscle enzymes (Recommendation Grade: B)

Although no validated definitions of the relapse are available, elevation of serum CK and ALD levels has been used as an indicator of relapse. In most clinical studies, their levels were measured to evaluate disease

activity and to identify relapse of myositis or refractory diseases. In all the 26 studies published in the major journals between 1993 and 2012, serum CK and ALD levels were measured and considered as indicators of myositis relapse<sup>1-26</sup>.

Manual Muscle Testing (MMT) (Recommendation Grade: B)

Although no validated definitions of relapse are available, deterioration of MMT scores has been used as an indicator of relapse. In most clinical studies, MMT was assessed to evaluate disease activity and to identify relapse of myositis or refractory diseases. In 23 out of the 26 studies published in the major journals between 1993 and 2012, MMT scores were considered as an indicator of myositis relapse<sup>4-7,9-26</sup>. Although the MMT scores are good markers in considering intensification of treatment, clinicians should rule out muscle weakness attributable to steroid-induced myopathy.

Magnetic resonance imaging (MRI) (grade of recommendation C1)

Since correlation between the fat suppressive image signal intensity with short tau inversion recovery (STIR) and clinical disease activity was demonstrated in 1991<sup>27</sup>, the STIR image has been used as an indicator of the myositis relapse<sup>28</sup>. A previous report showed that fat-corrected T2 measurement should be useful for assessing disease activity<sup>28</sup>.

Visual analog scale (VAS) (Recommendation Grade: C1)

In patients with juvenile DM, the cutaneous assessment tool (CAT) activity score was highly correlated with physician's global assessments of disease activity measured with the 10-cm visual analog scale (VAS)<sup>29</sup>. VAS is listed as an assessment tool of disease activity and damage in the core set measures developed by International Myositis Assessment & Clinical Studies group (IMACS).

Electromyography (EMG) (Recommendation Grade: C1)

EMG is a useful tool for diagnosis of myositis<sup>30</sup>. A case report demonstrated that EMG was also useful for detecting relapse of myositis<sup>31</sup>.

IMACS core set (Recommendation Grade: C1)

IMACS recommended that exacerbation of myositis should be defined in each clinical trial using the six parameters below<sup>32</sup>.

1. physician global disease activity
2. parent/patient global disease activity
3. manual muscle strength testing (MMT)
4. physical function
5. laboratory measurements and 6. extramuscular disease

complications

Although the number of clinical trials that used the above parameters is still low, they will become common as a core set measures<sup>33,34</sup>.

Functional index (FI) (Recommendation Grade: C1)

FI is a testing to evaluate muscle endurance in inflammatory myopathies by scoring the number of repetitions for tasks with a constant rhythm, and was reported by Josefson in 1996<sup>35</sup>. Recently, the good correlation between Functional Index 2 (FI-2), which is a simplified version of FI, and physical function was demonstrated in patients with PM/DM<sup>36</sup>. Although FI has never been used as an index of myositis relapse, some clinical trials employed it for an outcome measure.

#### References

1. Schioppa E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.
2. Hasiija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142–52.
3. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48:712–6.
4. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467–74.
5. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:37–41.
6. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroidrefractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748–55.
7. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011;139:441–3.
8. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245–7.
9. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2005;44:386–9.
10. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446–51.
11. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1009–16.
12. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007; 143:763–7.
13. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601–7.
14. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3107–11.
15. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol.* 2011;28:357–67.
16. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314–24.
17. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233–6.
18. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1670–7.
19. Coyle K, Pokrovnichka A, French K. A randomized double blind placebo controlled trial of infliximab in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res.* 2008;58:S293.
20. Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, et al. Open-label trial of anti-TNFalpha in dermatomyositis and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol.* 2008;59:159–63.
21. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology.* 2011;50:1344–6.
22. Musuruana JL, Cayallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:431–2.
23. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al.

Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr*. 2012;160:520-2.

24. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94:379-87.

25. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:665-78.

26. Nakamura H, Fujikawa K, Kawakami A, et al. Long-term efficacy of intravenously administered immunoglobulin in a case of polymyositis with limited application of steroid therapy. *Mod Rheumatol*. 2010;20:496-9.

27. Fraser DD, Frank JA, Dalakas M, et al. Magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol*. 1991;18:1693-700.

28. Yao L, Gai N. Fat-corrected T2 measurement as a marker of active muscle disease in inflammatory myopathy. *Am J Roentgenol*. 2012;198:W475-81.

29. Rider LG, Feldman BM, Perez MD, et al, in cooperation with the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. I. Physician, parent, and patient global assessments. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1976-83.

Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA et al, in cooperation with the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Preliminary validation and clinical meaning of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008;59:214-21.

30. Feldman BM, Ayling-Campos A, Luy L, et al. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the Childhood Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol*. 1995;22:326-31.

30. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362:971-82.

31. Bonin CC, da Silva BS, Mota LM, et al. Severe and refractory myositis in mixed connective tissue disease: a description of a rare case. *Lupus*. 2010;19:1659-61.

32. Oddis CV, Rider LG, Reed AM, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005;52:2607-15.

33. Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12

months follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:913-20.

34. Charles-Schoeman C, Amjadi SS, Paulus HE. International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Treatment of dyslipidemia in idiopathic inflammatory myositis: results of the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group survey. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1163-8.

35. Josefson A, Romanus E, Carlsson J. A functional index in myositis. *J Rheumatol*. 1996;23:1380-4.

36. Alexanderson H, Reed AM, Ytterberg SR. The Myositis Activities Profile -- initial validation for assessment of polymyositis/dermatomyositis in the USA. *J Rheumatol*. 2012;39:2134-41.

CQ14. Which treatment should be selected in relapse of myositis?

*Recommendation: Increase of GC to 0.5~1.0 mg prednisolone /kg body weight /day, or addition of immunosuppressants, IVIg, biological agents (tocilizumab, abatacept, rituximab, or TNF inhibitors), plasma pheresis have been the choice.*

Increase of glucocorticoids (Recommendation Grade: B)  
In the disease flare, dose escalation of GC to 0.5~1.0 mg prednisolone /kg body weight is recommended<sup>1-3)</sup>. However, there are not enough data to recommend a specific dose of glucocorticoids. Concomitant use of immunosuppressive agents should be considered in the patients who will not tolerate adverse effects of the increased GC doses.

Immunosuppressants (Recommendation Grade: B)  
(See CQ11 for details)

Intravenous immunoglobulin (IVIg) (Recommendation Grade: B)

Many studies demonstrated the efficacy of IVIg for relapse of PM/DM and refractory diseases<sup>4-6)</sup>. IVIg reduced frequency of relapse significantly and improved long-term prognosis. It was effective for PM/DM patients with dysphagia or ILD<sup>7,8)</sup>. Although repeated treatments are required for the long-term benefit, IVIg may be considered as one of the therapeutic agents for relapse of PM/DM.

Tocilizumab (Recommendation Grade: C1)

Recently, it was reported that two patients with refractory polymyositis responded well to tocilizumab. This fact suggested the efficacy of IL-6 blockade for relapse of PM/DM<sup>9)</sup>. Although, the role of IL-6 in the pathogenesis of PM/DM is still unclear, IL-6 has been proposed as a biomarker of disease activity in DM<sup>10)</sup>.

#### Abatacept (Recommendation Grade: C1)

There are 2 reported cases of refractory and relapsing myositis responded well to abatacept<sup>11,12</sup>. Abatacept might be a beneficial option for the treatment of refractory myositis. Controlled trials are expected to demonstrate its efficacy.

#### Rituximab (No recommendation grade)

The efficacy of rituximab in PM/DM has been suggested by case reports and uncontrolled trials<sup>13-17</sup>. However, in the recent randomized controlled trial assessing its efficacy in 200 PM/DM patients, no differences were disclosed in response rates between the rituximab and placebo arms. Thus, it failed to show the efficacy of rituximab for refractory disease<sup>18</sup>.

#### TNF inhibitors (Recommendation Grade: C2)

In a retrospective study, 6 of 8 patients with refractory PM/DM treated with TNF inhibitors showed a favorable response<sup>19</sup>. Subsequent trials failed to demonstrate the efficacy of the TNF inhibitors for refractory PM/DM<sup>20,21</sup>. Furthermore, rare but considerable cases of TNF inhibitor-induced PM/DM were reported<sup>22,23</sup>. Based on these facts, the TNF inhibitors are not recognized as a valid therapeutic agent for PM/DM.

#### Plasma pheresis (Recommendation Grade: C2)

Some case reports reported favorable outcomes after plasmapheresis for relapse of myositis<sup>24</sup>. However, a double blind, placebo-controlled trial failed to demonstrate the effectiveness of plasmapheresis and leukapheresis in chronic refractory PM/DM<sup>25</sup>.

#### References

1. Brandão M, Marinho A. Idiopathic inflammatory myopathies: definition and management of refractory diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10:720-4.
2. Schioppa E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14:R22.
3. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142-52.
4. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48:712-6
5. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N*

*Engl J Med* 1993;329:1993-2000.

5. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467-74.
6. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:37-41.
7. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroidrefractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010; 62:1748-55.
8. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011;139:441-3.
9. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology.* 2011;50:1344-6.
10. Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S, et al. Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3436-46.
11. Musuruana JL, Cayallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:431-2.
12. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr.* 2012;160:520-2.
13. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1009-16.
14. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007; 143:763-7.
15. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601-7.
16. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3107-11.
17. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol.* 2011; 28:357-67.
18. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a

randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314-24.

19. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233-6.

20. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1670-7.

21. Coyle K, Pokrovnichka A, French K. A randomized double blind placebo controlled trial of infliximab in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res.* 2008; 58:S293.

22. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, et al. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2010;146:780-4.

23. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2010;29:563-6.

24. Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, et al. Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10:679-84.

25. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992; 326:1380-4.

26. Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, et al. Open-label trial of anti-TNF alpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol.* 2008;59:159-63.

CQ15. Should we take any measures to prevent opportunistic infections in patients with myositis-associated interstitial lung disease treated with GC and/or immunosuppressants?

*Recommendation: When high-dose GC and/or immunosuppressants are administered to myositis patients with interstitial lung disease, measures should be taken to prevent opportunistic infections such as pneumocystis pneumonia (Recommendation Grade: A).*

Comments: Opportunistic infections developed in 18 (11.5%) of 156 PM/DM cases in a French study <sup>1)</sup>, and in 33 (11.8%) of 279 cases in another French study <sup>2)</sup> (evidence level IV). In the most cases, the pathogens were fungi, most commonly *Candida albicans* and *Pneumocystis jirovecii*. The peripheral blood lymphocyte

count and the serum total protein concentration in the patients with opportunistic infections were lower than those in patients without opportunistic infections <sup>1)</sup>. In addition, neither adrenal GC nor immunosuppressant was used in 2 of the 18 patients with opportunistic infections while the other were treated with a various doses of GC. Seven patients took immunosuppressants together with GC.

In 75 patients with SLE or PM/DM under more than 40 mg/day of prednisolone, pneumocystis pneumonia arose as a complication in 7 cases (9.3%), who are all with interstitial lung disease <sup>3)</sup> (evidence level IV). No pneumocystis pneumonia developed in cases who were under the sulfamethoxazole-trimethoprim combination as prophylaxis (evidence level IV) <sup>4)</sup>.

In 2011, the American Thoracic Society recommended use of one tablet/day of sulfamethoxazole-trimethoprim combination or two tablets for three days a week in patients under prednisone more than 20 mg/day for more than a month, particularly with an immunosuppressant <sup>5)</sup>. The same should be recommended to prevent pneumocystis pneumonia during treatment of the myositis-associated interstitial lung disease (evidence level VI).

Regarding the prevention of pulmonary tuberculosis, similar prevention should be considered to those for patients infected with HIV. A prophylaxis, such as isoniazid administration, should be considered in patients with old lesions of pulmonary tuberculosis <sup>6)</sup> (evidence level VI).

#### References

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

2. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:48-60.

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

4. Okada J, Kadoya A, Rana M, et al. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. *The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases.* 1999;73:1123-9.

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

6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control



and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603-62.

CQ16. Is rehabilitation during the early stage of treatment effective?

*Recommendation: Beginning rehabilitation in the early stage of treatment has been reported as effective in muscle strength recovery. As it has not been reported to be harmful, rehabilitation may be implemented. However, the definitive prognosis of improvement in functions is unclear. Furthermore, the appropriate load for rehabilitation is currently not determined (Recommendation Grade: C1).*

Comments: Except for several reports of small case series, randomized clinical trials or large-scale studies verifying the effects of early stage rehabilitation for the treatment of PM/DM, and its adverse events have not been conducted. Alexanderson et al. determined the effect of a 12-week-long resistive training on 11 patients in the early stage of PM/DM and reported recovery in both activities of daily living (ADL) and body functions without increasing the CK level (evidence level V)<sup>1</sup>.

In addition, Escalante et al. evaluated the effects of combination resistive and non-resistive exercises in four PM/DM subjects as well as the impact of resistive exercise alone on one subject<sup>2</sup>. Manual muscle testing and ADL scores and peak isometric torque of lower limbs were evaluated. They indicated that three subjects in the first group experienced the effects of both exercises, whereas the remaining one subject experienced no effects. Improvement in the muscle strength was noted in one case receiving only resistive exercise. In addition, significant increase in the CK level was not observed after any of the exercises in any of the subjects in that study (evidence level V).

One major caveat with the abovementioned studies is the lack of a control group. Changes in functional prognosis based on the presence or absence of rehabilitation implementation are unclear. However, harm caused by rehabilitation has not been reported.

In addition, changes in functional prognosis based on the level of load have not been examined. Thus, the appropriate load for use in rehabilitation remains unclear.

#### References

1. Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, et al. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:295-301.
2. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of

polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1993;20:1340-4.

CQ17. Will muscle weakness in chronic stage myositis patients improve with rehabilitation?

*Recommendation: Rehabilitation at chronic stage is probably effective in muscle strength recovery without aggravating inflammation and thus is recommended (Recommendation Grade: B).*

Comments: Several small-scale randomized clinical trials investigated the outcomes of rehabilitation and adverse events in chronic stage PM/DM. Wiesinger et al. determined the effects of 6-week-long physical loads, such as cycling and stepping up and down a step tool, in 14 PM/DM patients and showed that the ADL score, muscle strength in the lower limbs, and peak oxygen consumption of muscle were markedly higher in the treatment group than in the control group without the exercise load<sup>1</sup>. They observed no increase in the CK level or exacerbation of inflammation. In addition, Wiesinger et al. performed randomized clinical trials with an extended duration of 6 months and showed that both the muscle strength and ADL score improved without any adverse events<sup>2</sup>.

In addition, in a non-randomized clinical trial, Alexanderson et al. assessed the effect of exercise load on a group of chronic stage PM/DM patients and reported no aggravation of inflammation in the muscle biopsy specimens or increase of abnormal findings in muscle magnetic resonance imaging in patients with improved muscle strength and ADL score<sup>3,4</sup>.

#### References

1. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998;37:196-200.
2. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M, et al. Benefit of 6-months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1338-42.
3. Alexanderson H, Stenström CH, Lundberg IE. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology.* 1999;38:608-11.
4. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:768-77.

CQ18. How should myositis patients with dysphagia be treated?

*Recommendation: IVIg is a recommended therapeutic option to treat steroid-resistant dysphagia. (Recommendation Grade: C1)*

Although no RCTs or observational comparative studies were present concerning the treatment of dysphagia in PM/DM, two relatively large case-series were published<sup>1, 2</sup>. Marie et al. retrospectively reviewed the medical records of IVIg-treated 73 patients (39 with PM, 34 with DM, based on Bohan Peter criteria<sup>3,4</sup>) with steroid-resistant esophageal involvement (1). The median length of the patients' follow-up after institution of IVIg therapy (1gm/kg daily for 2 days each month; median 7 months of treatment) was 32 months and sixty patients (82.2%) exhibited resolution of their esophageal clinical manifestations (Class V). Four other patients (5.5%) improved but they still experienced mild dysphagia intermittently. Another patient successfully underwent cricopharyngeal myotomy. Eight patients died from aspiration pneumonia (n=6) and cancer (n=2).

Oh et al. retrospectively analyzed 62 patients with inflammatory myopathy-associated dysphagia seen at Mayo Clinic, Rochester between 1997 and 2001: 26 with IBM, 18 with DM, 9 with PM, and 9 with overlap syndrome (2) (diagnosis of PM/DM was based on Dalakas criteria<sup>5</sup>). Fifty-five patients (20 with IBM, 17 with DM, 9 with PM, and 9 with overlap syndrome) received immunosuppressive therapy including prednisone, azathioprine and methotrexate, and IVIg was administered in one with IBM, 4 with DM, 2 with PM, and 1 with overlap syndrome. Eleven patients reported resolution of their dysphagia (6 with DM, 4 with overlap syndrome, and 1 with PM). On the other hand, the patients with IBM had the least improvement; none had resolution of dysphagia. The improved outcome in IBM was noted only after cricopharyngeal myotomy (n=4) and dilation and reflux treatment (n=1) (Class V).

Palace et al. reported a 69-year-old woman with isolated dysphagia due to PM<sup>6</sup>. Her symptoms and signs were restricted to swallowing difficulties for 3 years and was successfully treated by oral prednisolone 40 mg daily (Class V). Other effective therapies described in case-series and single case reports are as follows: IVIg<sup>7,8</sup> (Class V), ciclosporine A<sup>9</sup> (Class V), intravenous cyclophosphamide plus oral methotrexate<sup>10</sup> (Class V), cricopharyngeal myotomy<sup>11,12</sup> (Class V), and endoscopic balloon dilatation<sup>13</sup> (Class V).

#### References

1. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis care & research.* 2010 Dec;62:1748-55.

2. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Bassford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clinic proceedings.* 2007 Apr;82:441-7.

3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *The New England journal of medicine.* 1975 Feb 13;292:344-7.

4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *The New England journal of medicine.* 1975 Feb 20;292:403-7.

5. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *The New England journal of medicine.* 1991 Nov 21;325:1487-98.

6. Palace J, Losseff N, Clough C. Isolated dysphagia due to polymyositis. *Muscle Nerve.* 1993 Jun;16:680-1.

7. Marie I, Hachulla E, Levesque H, et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *The Journal of rheumatology.* 1999 Dec;26:2706-9.

8. Hafejee A, Coulson IH. Dysphagia in dermatomyositis secondary to bladder cancer: rapid response to combined immunoglobulin and methylprednisolone. *Clinical and experimental dermatology.* 2005 Jan;30:93-4.

9. Mii S, Niiyama S, Kusunoki M, Arai S, Katsuoka K. Cyclosporine A as treatment of esophageal involvement in dermatomyositis. *Rheumatology international.* 2006 Dec;27:183-5.

10. Hirano F, Tanaka H, Nomura Y, et al. Successful treatment of refractory polymyositis with pulse intravenous cyclophosphamide and low-dose weekly oral methotrexate therapy. *Intern Med.* 1993 Sep;32:749-52.

11. Kagen LJ, Hochman RB, Strong EW. Cricopharyngeal obstruction in inflammatory myopathy (polymyositis/dermatomyositis). Report of three cases and review of the literature. *Arthritis and rheumatism.* 1985 Jun;28:630-6.

12. Vencovsky J, Rehak F, Pafko P, et al. Acute cricopharyngeal obstruction in dermatomyositis. *The Journal of rheumatology.* 1988 Jun;15:1016-8.

13. Nagano H, Yoshifuku K, Kurono Y. Polymyositis with dysphagia treated with endoscopic balloon dilatation. *Auris, nasus, larynx.* 2009;36:705-8.

CQ19. How should myositis patients with interstitial lung disease be treated?

*Recommendation: Administration of high-dose GC (prednisolone 1mg/ body weight kg) is recommended. In the case with acutely progressive interstitial lung disease (ILD) and high risk patients, such as CADM patients,*

*immunosuppressants should be started together with GC. (Recommendation Grade: B)*

Comments: It is reported that a half of PM/DM patients have ILD<sup>1)</sup>. In planning treatments, both myositis and ILD are therapeutic targets we need to select from as a primary target. Although both are equally important in general, ILD is more important in patients in some subtypes of myositis. To predict the prognosis and treatment response of ILD, chest imaging (HRCT), pathological findings and autoantibody profiles should be evaluated as much as possible<sup>1-6)</sup> (evidence level IV) (Recommendation Grade: B). ILD complicated with DM has worse prognosis than ILD complicated with PM<sup>7-9)</sup> (evidence level IV).

High-dose GC therapy (prednisolone 1mg/ body weight kg/day) is effective for ILD complicated with PM/DM in many cases. Thus, as we do in the treatment of myositis, we can observe carefully the response of ILD to steroid monotherapy as initial treatment<sup>1)</sup> (evidence level IV-V). However, intensive immunosuppressant treatment should be initiated together with high-dose GC treatment in some cases with ILD since they are often intractable or recurrent. This is especially true in the cases with rapidly progressive ILD complicated with CADM since they are particularly resistant to conventional treatments, and prone to death<sup>1)</sup> (evidence level IV-V). The following are useful indicators of disease course and prognosis: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and A-aDO<sub>2</sub> level<sup>5, 10, 11)</sup>, changes in KL-6 and SP-D<sup>12)</sup>, the presence of anti-MDA5 antibody and changes in its titer<sup>11-15)</sup>, and ferritin level and changes in its level<sup>11)</sup> (evidence level IV-V).

When respiratory symptoms, image findings and/or the examinations listed above progress in less than several weeks or months, high-dose GC (oral administration of prednisolone 1mg/ body weight kg/day with or without methylprednisolone pulse therapy) together with calcineurin inhibitor should be started<sup>16-23)</sup> (evidence level III-V). Blood trough level at 100-150 ng/ml for cyclosporine<sup>17,21)</sup> and at 5-10 ng/ml for tacrolimus<sup>19)</sup> should be maintained unless renal damage is noted (evidence level III-V). Addition of cyclophosphamide intermittent intravenous therapy<sup>19,21,23,24)</sup> (evidence level III-V) and/or a high dose of intravenous immunoglobulin<sup>22,25)</sup> (evidence level V) are tried for serious or intractable cases. There are reports that high-dose GC therapy in combination with intermittent cyclophosphamide intravenous therapy and cyclosporine was effective in treating rapidly progressive ILD with CADM<sup>23)</sup> (evidence level IV).

#### References

1. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y: Interstitial lung disease in myositis: Clinical subsets,

biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:264-74.

2. Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology.* 2010;49:1354-60.

3. Kang EH, Lee EB, Shin KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology.* 2005;44:1282-6.

4. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology.* 2012;51:1278-84.

5. Shi JH, Xu WB, Liu HR, et al. Clinico-pathological manifestations in interstitial lung diseases associated with polymyositis-dermatomyositis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2008;31:250-4.

6. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir Med.* 2011;105:1380-7.

7. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol.* 2011;38:1636-43.

8. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005;32:58-64.

9. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008;35:260-9.

10. Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest.* 2009;136:1341-7.

11. Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology.* 2012;51:1563-70.

12. Arai S, Kurasawa K, Maezawa R, et al. Marked increase in serum KL-6 and surfactant protein D levels during the first 4 weeks after treatment predicts poor prognosis in patients with active interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2013; 23:872-83.

13. Cao H, Pan M, Kang Y, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically

amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-MDA5 antibody. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1602-10.

14. Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2013;23:496-502.

15. Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, et al. Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. *Rheumatology.* 2012;51:800-4.

16. Horai Y, Isomoto E, Koga T, et al. Early diagnosis and treatment for remission of clinically amyopathic dermatomyositis complicated by rapid progress interstitial lung disease: a report of two cases. *Mod Rheumatol.* 2013;23:190-4.

17. Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, et al. Coadministration of cyclosporin A with prednisolone in acute interstitial pneumonia complicating polymyositis/dermatomyositis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2012;5:43-52.

18. Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies. *Mod Rheumatol.* 2012;22:625-9.

19. Matsuki Y, Yamashita H, Takahashi Y, et al. Diffuse alveolar damage in patients with dermatomyositis: a six-case series. *Mod Rheumatol.* 2012;22:243-8.

20. Ando M, Miyazaki E, Yamasue M, et al. Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine. *Clin Rheumatol.* 2010;29:443-5.

21. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008;35:254-9.

22. Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:436-9.

23. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005;32:1719-26.

24. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with

polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology.* 2007;46:124-30.

25. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung.* 2009;187:201-6.

CQ20. How should myositis patients with cardiac involvement be treated?

*Recommendation: High-dose glucocorticoids including three consecutive pulses of intravenous methylprednisolone in combination with immunosuppressive agents should be considered. (Recommendation Grade: C1)*

Comments: Symptomatic cardiac complications have been reported in 10-30 % of patients with PM/DM, including congestive heart failure, arrhythmia, myocarditis and coronary disease<sup>1,2</sup>). More patients are diagnosed to have subclinical cardiac involvements with cardiac MRI or measurement of cardiac enzyme. Although cardiac involvement is a significant prognostic factor for death<sup>3</sup>), no solid evidence for therapeutic options are available. Patients with cardiac involvement are treated accordingly as refractory cases.

Methylprednisolone pulse therapy and high-dose GC

Detailed therapeutic courses and the outcomes of 10 PM/DM patients with cardiac involvement were reported previously<sup>4-9</sup>). While 8 patients responded well to immunosuppressive agents, the other 2 patients developed new cardiac symptoms, which required pacemaker implantation even after treatment with immunosuppressants.

Among the above 8 cases, 7 patients were treated with three consecutive pulses of intravenous methylprednisolone 500-1000 mg/body followed by oral high-dose GC<sup>4,6-8</sup>). The other one case was treated with oral high-dose GC alone (1 mg prednisone /body weight kg)<sup>9</sup>). Administered GC doses in the 2 cases of treatment failure were not described. Because a patient, who did not respond to the initial treatment and remained to have active diseases, developed life-threatening cardiomyopathy, early control of disease activity should be important in treating PM/DM with cardiac involvement. Thus, pulse GC therapy followed by high-dose oral GC is recommended as the initial treatment (evidence level V). In cases with severe congestive-heart failure, reduction of dose and administration rate of intravenous methylprednisolone should be considered to avoid exacerbation of the heart failure by the mineral corticoid action of GC.

## Immunosuppressants and other agents

Immunosuppressants were used from the early stage of treatment in all of the above 10 cases (cyclophosphamide; 4 cases<sup>4,7</sup>), methotrexate; 5 cases<sup>5,6,8,9</sup>), azathioprine; 4 cases<sup>4</sup>), cyclosporine; 1 case<sup>7</sup>), hydroxychloroquine; 1 case<sup>4</sup>), rituximab; 1 case<sup>8</sup>), in total number). Nonetheless, 4 cases were resistant<sup>5,7,8</sup>), and 2 cases improved only after two or more trials of immunosuppressive agents<sup>7,8</sup>). Although there is no evidence that cardiomyopathy is resistant to GC, concomitant use of immunosuppressants from the initial stage of treatment should be considered to avoid poor prognosis (evidence level V). Solid recommendations for the choice of immunosuppressants are not established because of the lack of controlled clinical trials.

Alternatively, patients were treated intravenous injection of immunoglobulins<sup>6</sup>) and plasma exchange<sup>7</sup>). Further investigations are required to confirm their efficacy.

## References

1. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, et al. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol* 2011;148:261-70.
2. Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, et al. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:906-11.
3. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine* 2004;83:35-42.
4. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2006;65:249-52.
5. Senechal M, Crete M, Couture C, et al. Myocardial dysfunction in polymyositis. *Can J Cardiol* 2006;22:869-71.
6. Karaca NE, Aksu G, Yeniay BS, et al. Juvenile dermatomyositis with a rare and remarkable complication: sinus bradycardia. *Rheumatol Int* 2006;27:179-82.
7. Jankowska M, Butto B, Debska-Slizien A, et al. Beneficial effect of treatment with cyclosporin A in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int* 2007;27:775-80.
8. Touma Z, Arayssi T, Kibbi L, et al. Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine* 2008;75:334-7.
9. Tahiri L, Guignard S, Pinto P, et al. Antisynthetases syndrome associated with right heart failure. *Joint Bone Spine* 2009;76:715-7.

CQ21. How should DM patients only exhibiting skin manifestations or carrying only skin symptoms after treatment be treated?

*Recommendation: Observation or topical corticosteroid therapy should be required for DM patients with cutaneous manifestation alone.*

## Comments:

DM patients with skin manifestations alone (patients with amyopathic DM [ADM]) may develop muscle diseases and/or interstitial lung diseases subsequently. The intervals between the onsets of skin and other manifestations vary depending on the individual cases, and range from months to decades. Therefore, careful follow-up is necessary even for DM patients with skin manifestations alone. Moreover, the ADM patients have malignancies as frequently as patients with classical DM<sup>1,2</sup>) (evidence level IVb), and thus should be examined for presence of malignancies.

Systemic administration of GC or immunosuppressants to DM patients with skin manifestations alone is not recommended in our and foreign countries. Instead, observation or topical therapy is the standard care<sup>3,4</sup>) (evidence level VI). No RCT is available for the efficacy of topical therapy.

Occasionally, DM patients carry skin symptoms even after the treatment that resolves muscle and systemic symptoms successfully<sup>5</sup>) (evidence level VI). Thus, the remaining skin manifestations do not necessarily indicate persistent activities of muscle diseases and unsuppressed systemic complications. Therefore, further increase and/or addition of systemic administration of GC and/or immunosuppressive agents are generally not recommended. Observation or topical therapy should be considered again for such patients as is the case with ADM<sup>6</sup>) (evidence level VI).

GC are the most common agents for topical therapy<sup>6,7</sup>) (evidence level VI). Mild class GC should be applied for the facial lesions, while very strong class or upper class GC is required for the lesions in the trunk/extremities. Nonetheless, the treatment is often difficult. In addition, since the long-term use of topical GC can induce side effects including skin atrophy and telangiectasia, unnecessary use should be avoided.

Regarding other topical therapies, an open study and case reports have indicated the usefulness of tacrolimus ointment for the treatment of cutaneous symptoms of DM<sup>8-10</sup>) (evidence level V). However, there is a report showing that it was not effective<sup>11</sup>) (evidence level V).

Like lupus patients, DM patients exhibit photosensitivity<sup>12</sup>) (evidence level III). When the patients have erythematous lesions in the sun-exposed area such as the

face and the fore neck, the protection from light and the use of sunscreen should be encouraged. Oral antihistamines are also used for pruritus<sup>6,7)</sup> (evidence level VI).

*For severe skin symptoms, systemic administration of dapsone (Recommendation Grade: C1), intravenous gamma globulin (C1), methotrexate (C1), mycophenolate mofetil (C1), cyclosporine A (C1), or tacrolimus (C1) may be considered.*

#### Comments:

If the patient has extensive skin symptoms impairing QOL, systemic therapy may be taken into consideration for the prolonged skin symptoms after the conventional treatment for other organs<sup>6,7)</sup> (evidence level VI). No systemic therapy has been proven effective by RCT.

There are case reports describing use of oral dapsone (DDS)<sup>13-15)</sup> (evidence level V). In other countries, hydroxychloroquine has also been used<sup>6)</sup> (Evidence level VI).

The usefulness of intravenous gamma globulin therapy (IVIg) has been shown by a cross-over study<sup>16)</sup> (evidence level II). In this study, significant improvement of the skin symptoms was observed in 8 of 12 DM patients. In addition, there are case reports describing successful use of IVIg<sup>17-19)</sup> (evidence level V).

As for immunosuppressants, the usefulness of MTX has been reported by case series studies<sup>20-22)</sup> (Evidence level V). Also, the usefulness of mycophenolate mofetil has been reported by case series studies<sup>23,24)</sup> (evidence level V). Other case reports have described the usefulness of cyclosporine A and tacrolimus for the treatment of the skin lesions<sup>25-27)</sup> (evidence level V). In use of these drugs, careful attention should be paid to possible adverse reactions.

As for biologics, a pilot study has shown the efficacy of rituximab for the treatment of skin symptoms<sup>28)</sup> (evidence level III). Another pilot study disclosed limited effectiveness<sup>29)</sup> (evidence level III). Regarding TNF inhibitors, a randomized controlled trial of etanercept and prednisone failed to show significant difference despite some skin lesion improvement<sup>30)</sup> (evidence level II). Since these biologics have a potent immunosuppressive effect, the decision of application needs careful attention. It should be noted that there are reports describing DM induced by the usage of TNF inhibitors.

#### References

1. el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:560-5.
2. Cao H, Parikh TN, Zheng J. Amyopathic

dermatomyositis or dermatomyositis-like skin disease: retrospective review of 16 cases with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:979-84.

3. Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R, et al. Dermatomyositis without muscle weakness. Long-term follow-up of 12 patients without systemic corticosteroids. *Arch Dermatol.* 1995;131:1381-5.
4. Jorizzo JL. Dermatomyositis: practical aspects. *Arch Dermatol.* 2002;138:114-6.
5. Callen JP. Cutaneous manifestations of dermatomyositis and their management. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:192-7.
6. Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:341-51.
7. Lam C, Vleugels RA. Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatol Ther.* 2012;25:112-34.
8. Lampropoulos CE, D' Cruz DP. Topical tacrolimus treatment in a patient with dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1376-7.
9. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, et al. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol.* 2002;12:50-2.
10. Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatol Treat.* 2004;15:35-9.
11. Garcia-Doval I, Cruces M. Topical tacrolimus in cutaneous lesions of dermatomyositis: lack of effect in side-by-side comparison in five patients. *Dermatology.* 2004;209:247-8.
12. Dourmishev L, Meffert H, Piazena H. Dermatomyositis: comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:230-4.
13. Konohana A, Kawashima J. Successful treatment of dermatomyositis with dapsone. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:367.
14. Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to Dapsone therapy. *Int J Dermatol.* 2002;41:182-4.
15. Kawachi Y, Fujisawa Y, Furuta J, et al. Pruritic poikilodermatous eruption associated with dermatomyositis: successful treatment with dapsone. *Eur J Dermatol.* 2012;22:289-90.
16. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329:1993-2000.
17. Sadayama T, Miyagawa S, Shirai T. Low-dose intravenous immunoglobulin therapy for intractable dermatomyositis skin lesions. *J Dermatol.*

1999;26:457-9.

18. Peake MF, Perkins P, Elston DM, et al. Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis*. 1998;62:89-93.

19. Aslanidis S, Pyrpassopoulou A, Kartali N, et al. Successful treatment of refractory rash in paraneoplastic amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1198-200.

20. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:754-7.

21. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:67-71.

22. Hornung T, Ko A, Tuting T, Bieber T, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of dermatomyositis skin lesions. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:139-42.

23. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2006;142:65-9.

24. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol*. 2000;27:1542-5.

25. Mehregan DR, Su WP. Cyclosporine treatment for dermatomyositis/polymyositis. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner*. 1993;51:59-61.

26. Grau JM, Herrero C, Casademont J, et al. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1994;21:381-2.

27. Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1469-71.

28. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:601-7.

29. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2007;143:763-7.

30. The Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2011;70:427-36.

CQ22. How should DM patients with skin calcification be treated?

*Recommendation: For calcinosis remaining after standard treatment of DM, administration of low-dose warfarin, diltiazem hydrochloride, aluminum hydroxide, bisphosphonates, probenecid, intravenous gamma*

*globulin, or surgical therapy should be considered. (Recommendation Grade: C1)*

Comments:

Calcinosis is a skin symptom that may remain or exacerbate after the improvement of muscle and systemic symptoms. It develops particularly often in juvenile DM patients. In the treatment of the calcinosis, the efficacy of low-dose warfarin <sup>1,2)</sup> (evidence level II), diltiazem hydrochloride <sup>3-5)</sup> (evidence level V), aluminum hydroxide <sup>6)</sup> (evidence level V), bisphosphonate <sup>7-9)</sup> (evidence level V), probenecid <sup>10,11)</sup> (evidence level V), intravenous gamma globulin <sup>12,13)</sup> have been reported although none of them had potent effects. Another option is surgical removal <sup>14)</sup> (evidence level V).

References

1. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med*. 1987;83:72-6.

2. Matsuoka Y, Miyajima S, Okada N. A case of calcinosis universalis successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol*. 1998;25:716-20.

3. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1996;23:2152-5.

4. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology*. 2000;39:333-4.

5. Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, et al. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol*. 2005;15:102-4.

6. Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy. *Arch Dermatol*. 1988;124:1721-2.

7. Slimani S, Abdessemed A, Haddouche A, et al. Complete resolution of universal calcinosis in a patient with juvenile dermatomyositis using pamidronate. *Joint Bone Spine*. 2010;77:70-2.

8. Marco Puche A, Calvo Penades I, Lopez Montesinos B. Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:135-40.

9. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, et al. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol*. 2005;32:1837-9.

10. Skuterud E, Sydnnes OA, Haavik TK. Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol*. 1981;10:92-4.

11. Nakamura H, Kawakami A, Ida H, et al. Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. *J*

Rheumatol. 2006;33:1691-3.

12. Penate Y, Guillermo N, Melwani P, et al. Calcinosis cutis associated with amyopathic dermatomyositis: response to intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:1076-7.

13. Touimy M, Janani S, Rachidi W, et al. Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: Improvement after intravenous immunoglobulin therapy. *Joint Bone Spine.* 2013;80:108-9.

14. Vitale A, Delia G, La Torre F, et al. Massive gluteal calcinosis in a 10-year-old girl with juvenile dermatomyositis: successful surgical management. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:456e-8e.

CQ23. Should myositis and malignancy be treated simultaneously in patients with PM/DM and associated-malignancy?

*Recommendation: Unless the symptoms of PM/DM require urgent treatment, preceding treatment of the malignancy should be considered.*

In patients with PM/DM and associated malignancy, both malignancy (e.g. surgical operations and/or chemotherapy) and myositis (e.g. GC and/or immunosuppressants) should be controlled. However, simultaneous treatments targeting the malignancy and PM/DM may result in delay of wound healing and excessive immunosuppression. In many cases, one of the targets is selected for initial treatment.

Although many case reports on PM/DM associated with malignancy are available, no studies addressed treatment protocol or treatment timing for the two targets. Case series indicated correlation between progression of malignancy and activity of myositis in 8 of 45 cases or 8 of 13 cases <sup>1,2)</sup> (evidence level V). Andras C et al. described that levels of creatine kinase and lactate dehydrogenase decreased significantly one month after treatments of the malignancy <sup>3)</sup> (evidence level V). Furthermore, several cases went into remission of myositis only by the treatments of malignancy, which did not include GC administration <sup>4-7)</sup> (evidence level V). On the other hand, several case reports indicated that treatments of myositis may not be effective without treatments of malignancy, and that response to the treatments of myositis was better after the treatments of malignancy <sup>8,9)</sup> (evidence level V). Furthermore, GC administration induces delay of wound healing or excessive immunosuppression, which should be taken into consideration in the surgical operation and chemotherapy. Immunosuppressants may also promote progression of the malignancy.

Based on these notions, treatments of malignancy should be considered first unless treatments of PM/DM are

urgent. When the activity of the myositis does not change after the treatments of malignancy, GC with or without immunosuppressants should be initiated. When treatments of the myositis are urgent typically because of severe myositis, dysphagia, respiratory muscle weakness or interstitial lung disease, they should be started after the careful consideration of the risks of the treatments. This can be the case even if the malignancy is not under control.

#### References

1. Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica.* 1990;180:212-6.

2. Mebazaa A, Boussen H, Nouira R, et al. Dermatomyositis and breast cancer: a multicenter Tunisian retrospective study of 13 cases. *Tunis Med.* 2011;89:18-22.

3. Andras C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2008;35:438-44.

4. Hirai T, Tsujihata M, Ueda T, et al. A case of polymyositis associated with adrenal carcinoma. *Int J Urol.* 2007;14:952-3.

5. Takahashi F, Tsuta K, Nagaoka T, et al. Successful resection of dermatomyositis associated with thymic carcinoma: report of a case. *Surg Today.* 2008;38:245-8.

6. Masuda H, Urushibara M, Kihara K. Successful treatment of dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the prostate after radical prostatectomy. *J Urol.* 2003;169:1084.

7. Yoshinaga A, Hayashi T, Ishii N, et al. Successful cure of dermatomyositis after treatment of nonseminomatous testicular cancer. *Int J Urol.* 2005;12:593-5.

8. Yamashita K, Hosokawa M, Hirohashi S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in a patient with dermatomyositis. *Intern Med.* 2001;40:96-9.

9. Caratta PR, Mafort T, Pamplona M, et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronous prostate and tongue tumors: case report. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:394-6.



**シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版**

**厚生労働科学研究費補助金**

**難治性疾患等政策研究事業**

**自己免疫疾患に関する調査研究班**

## 目次

### 前付

ガイドラインサマリー	6
診療アルゴリズム	10
用語・略語一覧	11

### 第1章 作成組織・作成経過

#### 1 ガイドライン作成組織

1-1 作成組織	13
1-2 作成主体	13
1-3 ガイドライン統括委員会	13
1-4 ガイドライン作成事務局	13
1-5 ガイドライン作成グループ	13
1-6 システマティックレビューチーム	14
1-7 外部評価委員会	16

#### 2 作成経過

2-1 作成方針	17
2-2 使用上の注意	17
2-3 利益相反	17
2-4 作成資金	18
2-5 組織編成	18
2-6 作成工程	18

### 第2章 スコープ

#### 1 疾患トピックの基本的特徴

1-1 臨床的特徴	21
1-2 疫学的特徴	25
1-3 疾患トピックの診療の全体的な流れ	26

#### 2 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

#### 3 システマティックレビューに関する事項

#### 4 推奨決定から最終化、導入方針まで

### 第3章 推奨

Clinical question (CQ) (各 CQ、CQ1～CQ38)

CQ 本文・推奨本文・推奨の強さ、解説、SR レポートのまとめ、引用文献

1	CQ1	31
2	CQ2	35
3	CQ3	37
4	CQ4	39
5	CQ5	41
6	CQ6	43
7	CQ7	45
8	CQ8	47
9	CQ9	49
10	CQ10	51
11	CQ11	54
12	CQ12	57
13	CQ13	61
14	CQ14	63
15	CQ15	65
16	CQ16	67
17	CQ17	69
18	CQ18	71
19	CQ19	73
20	CQ20	75
21	CQ21	77
22	CQ22	80
23	CQ23	83
24	CQ24	86
25	CQ25	91
26	CQ26	94
27	CQ27	97
28	CQ28	99
29	CQ29	101
30	CQ30	103
31	CQ31	106
32	CQ32	108
33	CQ33	113
34	CQ34	117
35	CQ35	120
36	CQ36	122

37	CQ37	-----	123
38	CQ38	-----	125

#### 第4章 公開後の取り組み

1	公開後の組織体制	-----	130
2	導入	-----	130
3	有効性評価	-----	130
4	改訂	-----	130

#### 第5章 付録（別添）

1	クリニカルクエスチョン設定表	-----	2
2	エビデンスの収集と選定（各 CQ、CQ1～CQ38）	-----	9
	テンプレート		
4-1	データベース検索結果		
4-2	文献検索フローチャート		
4-3	二次スクリーニング後の一覧表		
4-4	引用文献リスト		
4-5	評価シート（介入研究）		
4-6	評価シート（観察研究）		
4-7	評価シート（エビデンス総体）		
4-8	定性的システマティックレビュー		
4-9	メタアナリシス（行った場合のみ）		
4-10	SR レポートのまとめ		
4-4	引用文献リスト（再掲）		
3	外部評価まとめ	-----	647

# 前付

## ガイドラインサマリー

ガイドラインサマリー			
CQ 番号	CQ	推奨	推奨の 強さ
1	診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か	SSの診断、治療方針の決定に有用な口腔検査としては吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検を推奨する	強い
2	診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か	SSの診断率の向上、病態の把握に有用な検査としてはシルマーテスト、BUT、ローズベンガル染色、リサミングリーン染色、フルオレセイン染色を提案する	弱い
3	予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか	予後に影響する特定の腺外病変は明らかではないが、腺外病変の存在は予後に影響するリスク因子として考慮することを提案する	弱い
4	特徴的な皮膚病変は何か	環状紅斑と皮膚血管炎を特徴的な皮膚病変として考慮することを提案する	弱い
5	特徴的な腎病変は何か	間質性腎炎・尿細管性アシドーシス、ついで糸球体腎炎を特徴的な腎病変として考慮することを提案する	弱い
6	特徴的な末梢神経障害は何か	多発性神経炎、脳神経障害、ついで多発性単神経炎を特徴的な末梢神経障害として考慮することを提案する	弱い
7	特徴的な中枢神経障害は何か	特徴的な中枢神経障害の病態として脳症、無菌性髄膜炎、ついで脳白質・脊髄病変を、また症状として頭痛、認知障害、気分障害を考慮することを提案する	弱い
8	特徴的な肺病変は何か	気道（末梢気道）病変、間質性肺疾患を特徴的な肺病変として考慮することを提案する	弱い
9	特徴的な関節病変は何か	罹患関節数5関節未満、X線写真上の骨びらんや抗CCP抗体を伴わない対称性多関節炎を特徴的な関節病変として考慮することを提案する	弱い
10	診断に有用な自己抗体は何か	乾燥症状を呈する患者に対して、シェーグレン症候群の診断のため抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体の測定を推奨する	強い
11	診断に有用な血液検査所見は何か	シェーグレン症候群の診断に有用な血液検査所見として、血球減少や高ガンマグロブリン血症等を提案する	弱い
12	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	腺病変の評価に有用な画像検査として、エコー検査、MRI検査、唾液腺シンチグラフィ検査、唾液腺造影検査を提案する	弱い
13	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	唾液腺エコーは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する	弱い

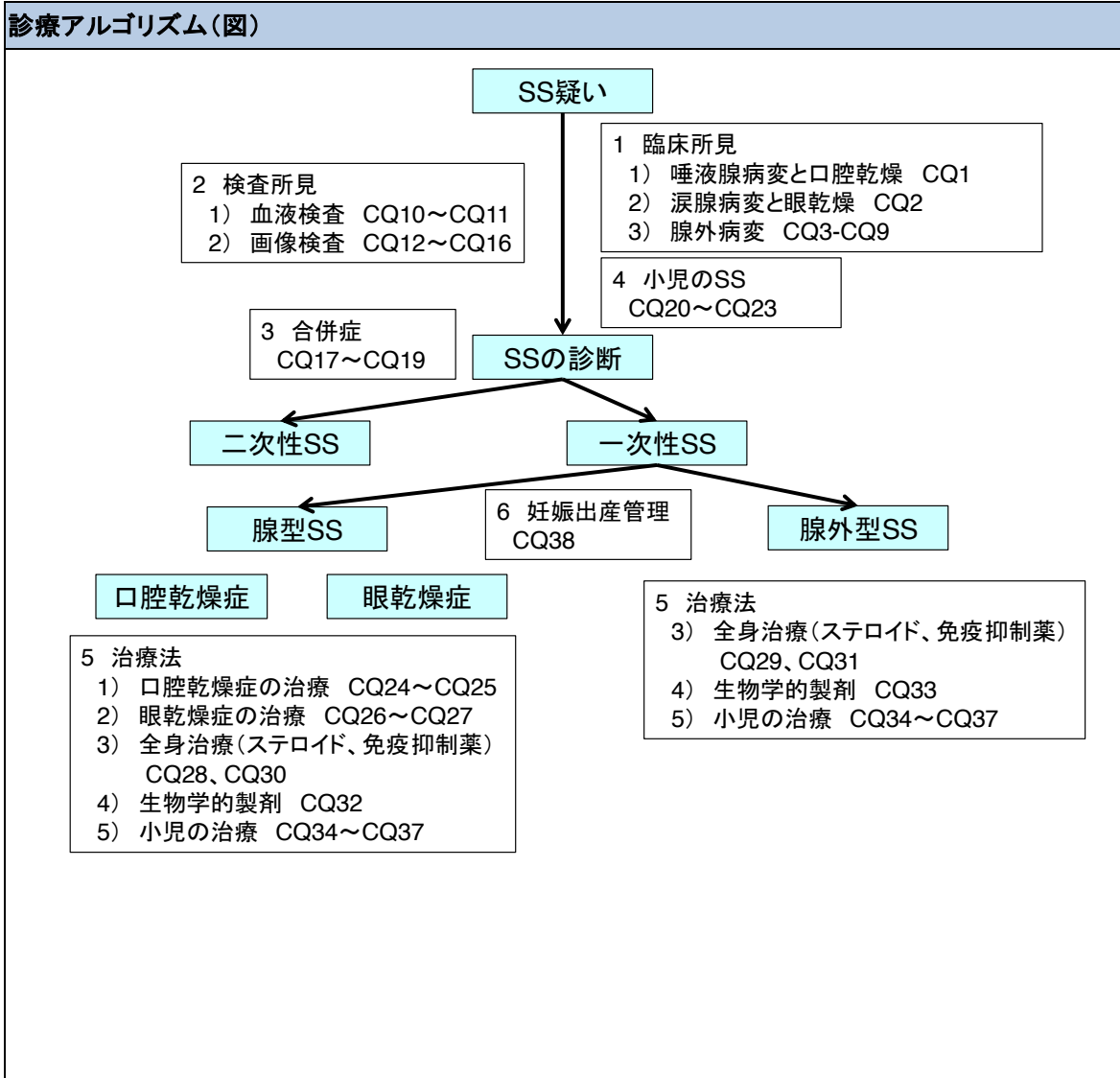
14	唾液腺 MRI は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか	唾液腺 MRI 検査は、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する	弱い
15	唾液腺シンチグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか	唾液腺シンチグラフィは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する	弱い
16	唾液腺造影は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか	唾液腺造影検査は、腺病変の診断に有用であると提案する	弱い
17	予後に影響する合併症は何か	悪性リンパ腫は予後に影響する合併症の一つとして注意することを提案する。その他、多発性骨髄腫などの血液腫瘍疾患、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肺動脈性肺高血圧症なども予後に影響しうるものとして提案する	弱い
18	合併する悪性リンパ腫の特徴は何か	合併する悪性リンパ腫では、辺縁帯リンパ腫(MALT リンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫を含む)の発症率が高いことが特徴であり、診断時に留意することを推奨する	強い
19	悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か	唾液腺腫脹、紫斑(palpable purpura または皮膚血管炎)、血清 C3 低下、血清 C4 低下をリスク因子として推奨する	強い
20	小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か	反復性耳下腺腫脹は小児 SS の診断感度を向上させる所見として推奨する。自覚的および他覚的な口腔、または眼の乾燥症状は、小児患者が SS であることを示唆する所見として推奨する	強い
21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か	関節症状、皮疹、倦怠感、レイノー現象、発熱、リンパ節腫脹は、小児患者の重要な腺外症状として考慮することを推奨する。神経症状、肝炎、尿細管性アシドーシス、消化管潰瘍は、頻度は低い重要な合併症として考慮することを推奨する	強い
22	小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か	抗核抗体、抗 SS-A/Ro 抗体は、小児患者における診断感度が高く、リウマトイド因子、高γグロブリン血症、抗 SS-B/La 抗体も小児で SS を示唆する所見であり、診断に有用であると推奨する	強い
23	小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か	(1) 耳下腺シアログラフィ(MR シアログラフィも含む)、口唇小唾液腺生検は、小児患者の腺病変を反映し、診断感度が高い検査として推奨する。	強い
		(2) 唾液腺シンチグラフィ、シルマーテスト、角結膜染色試験も腺病変を反映する検査であると提案する	弱い
24	口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か	セビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩は唾液分泌量を増加させ、口腔乾燥症状の改	強い

		善に有用であると推奨する	
25	再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か	再発性唾液腺腫脹に対して抗菌薬、副腎皮質ステロイドは改善効果が、耳下腺洗浄療法は改善効果に加え、再燃抑制効果が期待できると提案する	弱い
26	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	(1) レバミピド点眼液は角結膜障害・眼乾燥症（ドライアイ）を改善し治療の選択肢として推奨する	強い
		(2) ジクアホソル点眼液は角結膜障害・眼乾燥症（ドライアイ）を改善し、また涙液量の改善傾向があり治療の選択肢として推奨する	強い
		(3) ヒアルロン酸点眼液は、角結膜障害・眼乾燥症（ドライアイ）を改善し治療の選択肢として推奨する	強い
27	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	涙点プラグは、涙液量・角膜上皮障害・眼乾燥症（ドライアイ）を改善するため治療の選択肢として推奨する	強い
28	ステロイドは腺病変の改善に有用か	ステロイドの全身投与では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と提案する	弱い
29	ステロイドは腺外病変の改善に有用か	ステロイドは、関節、筋、皮膚病変を改善させる可能性があるとして提案する	弱い
30	免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か	mizoribine は唾液分泌量・乾燥症状を、methotrexate は乾燥自覚症状を改善させる可能性があるとして提案する	弱い
31	免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か	免疫抑制薬 cyclophosphamide は、肺、腎、中枢神経病変を改善させる可能性があるとして提案する	弱い
32	生物学的製剤は腺病変の改善に有用か	(1) リツキシマブは腺病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い
		(2) アバタセプトは腺病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い
		(3) ベリムマブは腺病変の改善に有用でないとして提案する	弱い
		(4) インフリキシマブは腺病変の改善に有用でないとして提案する	弱い
		(5) エタネルセプトは腺病変の改善に有用でないとして提案する	弱い
33	生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か	(1) リツキシマブは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い
		(2) アバタセプトは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い
		(3) ベリムマブは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い



		(4) インフリキシマブは腺外病変の改善に有用でないと提案する	弱い
34	ステロイドの全身投与は小児患者の腺病変・腺外病変の改善に有用か	(1) ステロイドの全身投与は腺外病変では有用な病態があると提案する	弱い
		(2) ステロイドの全身投与は、小児患者の腺病変の改善への有用性は明らかでないと提案する	弱い
35	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	(1) 免疫抑制薬は、腺外病変の重症例や、再燃を繰り返す、あるいはステロイドの減量が困難な難治例では有用であると提案する	弱い
		(2) 免疫抑制薬の小児患者の腺病変の改善への有用性は明らかではないと提案する	弱い
36	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	現時点では有用性は明らかではないが、ステロイドと免疫抑制薬の併用療法でも改善困難な重症例や、再燃を繰り返す、あるいはステロイドの減量が困難な難治例では、リスクとベネフィットを考慮した上での使用を提案する	弱い
37	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	ムスカリンレセプター刺激薬は、小児患者の唾液分泌量を増加させる可能性がある」と提案する	弱い
38	女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か	抗 SS-A 陽性例では、胎児心ブロックの発症に留意が必要だが、スクリーニング検査、予防治療、胎児心ブロック発症後の治療は確立されておらず、内科・産科・小児科が連携した上での、厳重な管理を推奨する	強い

診療アルゴリズム



## 重要用語の定義

用語名	解説
サクソンテスト	ガーゼを噛み、分泌された唾液をガーゼに吸収させ、吸収された唾液の重さを測定する。2分間に2g以下であれば唾液分泌量が減少していると判定する。
ガムテスト	ガムを噛むことによって唾液の分泌を刺激し、10分間に分泌される唾液を測定する方法。10分間で10ml以下であれば、唾液分泌量が減少していると判定する。
吐唾法	安静時あるいは無刺激時の唾液分泌量を測定する。15分間に1.5ml以下であれば唾液分泌量が減少していると判定する。
シルマーテスト	涙液分泌量を測定する眼科的検査。1mm幅の目盛りのついた5×35mmの濾紙を下眼瞼耳側1/3のところに静置して5分間の涙液分泌量を測定する。5mm以下を涙液分泌量減少と判定する。
ローズベンガル染色	乾燥性角結膜炎の有無を検査する生体染色法の1つである。結膜および角膜上皮細胞の健全性を評価し、ムチンに覆われていない乾燥した上皮が点状に赤紫色に染色される。
リサミングリーン染色	角結膜上皮の異常を評価する方法で、変性した角結膜上皮が点状に青緑色に染色される。ローズベンガルとほぼ同様な染色性を示し、ローズベンガルよりも細胞毒性が低く刺激も少ない。
フルオレセイン染色	角結膜上皮障害のある部位が緑色の点状の染色として観察される。ブルーフリーフィルターを用いると結膜の観察も可能である。

## 略語一覧

略語名	正式名称
SS	Sjögren's Syndrome
pSS	Primary Sjögren's Syndrome
EULAR	European League Against Rheumatism
ESSDAI	EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
ESSPRI	EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index
BUT	breakup time (涙液層破壊時間)
Minds	Medical Information Network Distribution Service
CQ	Clinical question
SR	Systematic review

# 第 1 章

## 作成組織・作成経過

## 1 ガイドライン作成組織

(1) 診療ガイドライン 作成主体	学会・研究会名		厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策 研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班		
	関連・協力学会名		日本シェーグレン症候群学会		
	関連・協力学会名		日本リウマチ学会		
	関連・協力学会名				
(2) 診療ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役 割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究代表者
		田中 良哉	産業医大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		川上 純	長崎大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		佐野 統	兵庫医大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		坪田 一男	慶應大/眼科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		斎藤 一郎	鶴見大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		中村 誠司	九州大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		高村 悦子	東京女子医大/ 眼科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		田中 真生	金沢医大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		竹内 勤	慶應大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		三森 経世	京大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		太田 晶子	埼玉医大/公衆 衛生	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		坪井 洋人	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
(3) 診療ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役 割
		坪井 洋人	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	事務作業の 取りまとめ
		飯田 美智子	筑波大/内科	秘書	事務局
		堀川 真紀	筑波大/内科	秘書	事務局
(4) 診療ガイドライン 作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役 割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究代表者
		田中 良哉	産業医大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員

	川上 純	長崎大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	佐野 統	兵庫医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	坪田 一男	慶應大/眼科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	斎藤 一郎	鶴見大/歯科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	中村 誠司	九州大/歯科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	高村 悦子	東京女子医大/眼科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	田中 真生	金沢医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	竹内 勤	慶應大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	三森 経世	京大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	太田 晶子	埼玉医大/公衆衛生	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	西山 進	倉敷成人/内科	日本シェーグレン症候群学会	協力員	
	吉原 俊雄	東京女子医大/耳鼻科	日本シェーグレン症候群学会	協力員	
	川野 充弘	金沢大/内科	日本シェーグレン症候群学会	協力員	
	富板 美奈子	千葉県こども/小児科	日本シェーグレン症候群学会	協力員	
	坪井 洋人	筑波大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
(6) システマティックレビューチーム	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		住田 孝之	筑波大/内科	日本シェーグレン症候群学会	総括
		田中 良哉	産業医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員
		平田 信太郎	産業医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	
		川上 純	長崎大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員
		中村 英樹	長崎大/内科	日本シェーグレン症候群学会	
		清水 俊匡	長崎大/内科		
		佐野 統	兵庫医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員
		東 直人	兵庫医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	

	坪田 一男	慶應大/眼科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	小川 葉子	慶應大/眼科	日本シェーグレン 症候群学会	
	斎藤 一郎	鶴見大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	梁 洪淵	鶴見大/歯科		
	中村 誠司	九州大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	森山 雅文	九州大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	
	田中 昭彦	九州大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	
	高村 悦子	東京女子医大/ 眼科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	田中 真生	京大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	竹内 勤	慶應大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	鈴木 勝也	慶應大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	
	三森 経世	京大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	山川 範之	京都桂病院/ 内科		
	太田 晶子	埼玉医大/公衆 衛生	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	西山 進	倉敷成人/内科	日本シェーグレン 症候群学会	協力員
	吉原 俊雄	東京女子医大/ 耳鼻科	日本シェーグレン 症候群学会	協力員
	川野 充弘	金沢大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	協力員
	鈴木 康倫	金沢大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	
	冨板 美奈子	千葉県こども/ 小児科	日本シェーグレン 症候群学会	協力員
	坪井 洋人	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
浅島 弘充	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会		
高橋 広行	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会		
廣田 智哉	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会		

(7)外部評価委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会



## 2 作成経過

項目	本文
作成方針	<p>SS の診療にかかわるすべての医療従事者(かかりつけ医、膠原病内科医、眼科医、歯科口腔外科医、耳鼻咽喉科医、小児科医、コメディカル等)に対して、SS の臨床症状、治療法、妊娠出産管理の理解、およびそれらに関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。</p>
使用上の注意	<p>Medical Information Network Distribution Service(Minds)診療ガイドラインの定義は「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書。」とされている。</p> <p>本診療ガイドラインの適用に関しては、実際の診療にあたる医療従事者の判断によるものであり、医療現場の裁量を制限するような強制力を持つものではない。つまり臨床現場においての最終的な判断は、主治医が患者と協働して行わなければならない。1)医療現場の実情(人的・物的環境、実臨床の状況等)、2)ガイドラインをそのまま適用するのは当該患者の症状にそぐわないこと(具体的な症状・所見)、3)当該医師の特性、4)当該施設の特性、5)保険制度の制約、等が実際の診療における判断の際に考慮される。本診療ガイドラインの治療に関する推奨では、本邦で保険適応外の治療法に関しても扱っているが、実際の施行に当たっては、患者・家族のインフォームド・コンセントに加えて、当該施設の状況により倫理委員会の承認も含めた慎重な判断が必要である。</p> <p>また、SS の診療に関しては、現時点では医学的な知見が確立していない分野も多く、流動的ではあるが、現時点でのエビデンスの評価に基づき、診療の参考とするために、本ガイドラインを作成した。したがって、本ガイドラインの内容に関しては、今後更なる検証が必要であり、現時点のものは規則ではない。</p>
利益相反	<p>ガイドライン作成委員会委員の自己申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。申告期間は 2014 年 4 月 1 日より 2016 年 11 月 30 日まで、申告対象は次のとおりである。</p> <p>・委員および委員の配偶者、一親等内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態          ・役員・顧問職(年間 100 万円以上)、株(年間の利益が 100 万円以上)、特許使用料(年間 100 万円以上)、講演料等(年間 50 万円以上)、原稿料(年間 50 万円以上)、研究費等(1つの医学研究に対して年間 200 万円以上、奨学寄付金は1つの企業等から年間 200 万円以上)、企業等が提供する寄付講座(企業等からの寄付講座に所属している場合)、その他の報酬(年間 5 万円以上)</p> <p>確認した結果、申告された企業は次のとおりである。</p> <p>企業名(50音順):MSD 株式会社、YL バイオロジクス株式会社、アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社、旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、アツヴィ合同会社、あゆみ製薬株式会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、小野</p>

	薬品工業株式会社、株式会社 QD レーザー、株式会社アールテック・ウエノ、株式会社オフテクス、株式会社ジェイアイエヌ、株式会社坪田ラボ、株式会社わかさ生活、キッセイ薬品工業株式会社、協和発酵キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、興和株式会社、サノフィ株式会社、参天製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、シンバイオ製薬株式会社、第一三共株式会社、大正 富山医薬品株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、日本アルコン株式会社、日本イーライリリー株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー株式会社、富士ゼロックス株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、ヤンセンファーマ、ユーシービージャパン株式会社、ロート製薬株式会社
<b>作成資金</b>	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究
<b>組織編成</b>	ガイドライン統括委員会
	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班の班員 13 名(内科医 8 名、眼科医 2 名、歯科口腔外科医 2 名、公衆衛生学者 1 名)で編成し、2014 年 10 月 10 日に東京で第 1 回の SS 診療ガイドライン統括委員会が開催された。
	ガイドライン作成グループ
	上述の厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班の班員 13 名に、協力員 4 名を加えた 17 名(内科医 10 名、眼科医 2 名、歯科口腔外科医 2 名、耳鼻咽喉科医 1 名、小児科医 1 名、公衆衛生学者 1 名)で編成された。
	システムティックレビューチーム
上述のガイドライン作成グループ 17 名に、グループメンバーの各所属施設からの協力者 14 名を加えた 31 名で編成された。ガイドライン作成グループのメンバーが分担で担当したクリニカルクエスチョン(CQ; clinical question)とは、異なる CQ のシステムティックレビュー(SR; systematic review)を担当することにより、SR チームの独立性を担保した。	
<b>作成工程</b>	準備
	2014 年 10 月 10 日 第 1 回 SS 診療ガイドライン作成委員会(東京) ・ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループの編成と発足 ・スコープの重要臨床課題の決定 ・重要臨床課題毎の CQ 作成の分担決定
	スコープ
	2014 年 12 月 4 日 第 2 回 SS 診療ガイドライン作成委員会(東京) ・スコープの CQ 案の提示と討議→事後のメール会議を経て 38 個の CQ 決定 ・SR チームの編成
	システムティックレビュー
2015 年 8 月 28 日 第 3 回 SS 診療ガイドライン作成委員会(東京) ・事前のメール会議で文献検索の方法、検索キーワードの決定、日本医学図書館協会への文献検索の依頼 ・SR 方法の決定(Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 および Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver2.0 による)	
2015 年 12 月 4 日 第 4 回 SS 診療ガイドライン作成委員会(東京)	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・SRの進捗状況の確認、完了したSRレポートの承認</li> <li>・SR実施における問題点に関する討議(additional reportの扱い、検索された論文数が少ない場合、観察研究のみの場合のSR方法)</li> <li>・事後のメール会議を経て、38個のCQに関するSRを完了(2016年6月)</li> </ul>
	<p>推奨作成</p>
	<p>2016年6月24日 第5回SS診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・事前のメール会議で、SRチームにより作成されたSRレポートをガイドライン作成グループのCQ担当者に提供</li> <li>・CQ担当者がSRレポートをもとに、CQに対する推奨草案を事前に作成</li> <li>・事前のメール会議で推奨度の投票(修正デルファイ法、ガイドライン作成グループの70%以上(12/17名以上)の一致で推奨の強さを決定)</li> <li>・事前投票の結果に基づく推奨文修正案の提示、委員会当日に再投票</li> <li>・事後のメール会議において、推奨度の投票および修正案の提示を繰り返し(最大4回まで)、38個のCQに関する推奨文、推奨の強さを決定した</li> <li>・事後のメール会議で推奨作成の経過(解説文)をCQ担当者が作成</li> </ul>
	<p>最終化</p>
	<p>2016年12月9日 第6回SS診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・事前のメール会議で、作成したガイドライン草案の内容確認</li> <li>・事前にガイドライン草案に関して、関連学会(日本リウマチ学会、日本シエーグレン症候群学会)でのパブリックコメントの募集</li> <li>・関連学会のパブリックコメントの集約とガイドライン草案の修正案作成</li> <li>・ガイドライン最終案の承認</li> </ul>
	<p>公開</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドライン最終案の公開</li> </ul>

# 第2章

## スコープ

## 1 疾患トピックの基本的特徴

### 臨床的特徴

#### 1 病態生理

SSは、唾液腺や涙腺などの外分泌腺にリンパ球が浸潤し、それに伴い腺組織が特異的に障害を受ける自己免疫疾患であり、ドライマウス（口腔乾燥）やドライアイ（乾燥性角結膜炎）を主症状とする。

病理組織学的所見としては、小葉内導管周囲のリンパ球浸潤のほか、小葉内および小葉間質の線維化や脂肪変性などが認められる。また、免疫組織学的には唾液腺や涙腺に浸潤するリンパ球はCD4陽性T細胞が優位であり、これらの細胞がFas/FasLを介して導管上皮細胞のアポトーシスを促進させ、腺組織を破壊していく<sup>1)</sup>。リンパ球浸潤が強くなると、B細胞の割合が大きくなり、それに伴い血清中に自己抗体（抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、抗核抗体、リウマトイド因子）が出現する。腺外組織にもリンパ球が浸潤するようになると、偽リンパ腫や高ガンマグロブリン血症を引き起こす。さらに病態が進展すると、低ガンマグロブリン血症や免疫不全により悪性リンパ腫を引き起こす。このように、B細胞の活性化が悪性リンパ腫の発現リスクを高めることから、SSはリンパ増殖性疾患とも称される<sup>2)</sup>。

SSの病因はいまだ明らかにされていないが、遺伝的素因（HLA抗原<sup>3)</sup>）、内分泌異常（女性ホルモンの欠乏<sup>4)</sup>）、免疫異常<sup>5-7)</sup>）、Epstein-Barr（EB）ウイルス<sup>8)</sup>）やヒトT細胞型白血病ウイルス1型（human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1<sup>9)</sup>）などのウイルス感染といった環境要因などの関与が示唆されている。一般には、これらの因子が複合的に絡み合い、SSの発症に至っているのではないかと考えられている。（中村誠司）

#### <参考文献>

- 1) Kong L, et al. Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:87-97
- 2) Masaki Y and Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3:175-82.
- 3) Kang HI, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 1993;150:3615-23.
- 4) Ishimaru N, et al. Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. *J Exp Med* 2008;205:2915-27.
- 5) Fox RI, et al. Expression of histocompatibility antigen HLA-DR by salivary gland epithelial cells in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:1105-11.
- 6) Ohyama Y, et al. Cytokine messenger RNA expression in the labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:1376-84.
- 7) Ogawa N, et al. Involvement of the interferon-gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2730-41.
- 8) Saito I, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *J Exp Med* 1989;169:2191-8.
- 9) Saito I, et al. Increased expression of human thioredoxin/adult T cell leukemia-derived factor in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:773-82.

#### 2 臨床分類

SSは他の膠原病を合併しない一次性SSと、関節リウマチ（rheumatoid arthritis; RA）や全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus; SLE）などの膠原病を合併する二次性SSに大別される。さらに一次性SSは、病変が涙腺、唾液腺などの外分泌腺に限局し、ドライアイやドライマウ

スなどの腺症状(乾燥症状)のみを呈する腺型(glandular form)と、病変が外分泌腺以外の全身諸臓器におよび、多彩な臓器病変や検査異常を呈する腺外型(extra-glandular form)に分類される。なお、乾燥症状はないが、口腔検査、眼科検査、血液検査で陽性所見を呈する症例は潜在型(subclinical)SSと称され、乾燥症状がある顕在型(clinical)SSと区別される。

一次性SSの腺外症状は報告によって違いはあるが、頻度が高い腺外症状は関節痛/関節炎、レイノー現象、筋肉痛、リンパ節腫脹、発熱(微熱)であり、皮膚症状、肺病変、腎病変、白血球減少、神経障害、消化器病変などが続く1)2)3)。

また、菅井らはSSの病変をlymphoaggressive disorderと捉え、一次性SSを病期I, II, IIIの3期に分類している4)。病期Iは乾燥症状のみを呈する腺型SS(約45%)、病期IIは全身性の何らかの臓器病変や検査値異常を示す腺外型SS(約50%)、病期IIIは腺外性SSの中で悪性リンパ腫を発症するもの(約5%)である。基本的には病変は病期Iから病期IIに進展し、一部で病期IIIに進展すると考えられていたが、粘膜関連リンパ組織(mucosa-associated lymphoid tissue; MALT)リンパ腫の概念の出現により病期Iから病期IIIに直接進展する場合もあることが分かって来たこととされている。(佐野統)

<参考文献>

- 1) Jonsson R, Bowman SJ, Gordon TP. Sjögren's syndrome. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005; 1681-1705.
- 2) Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguer R, Pallarés L; GEMESS Study Group. Primary Sjögren's syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. Medicine (Baltimore). 2008; 87: 210-219.
- 3) 川上純. Sjögren 症候群. 日本リウマチ財団教育研修委員会, 日本リウマチ学会生涯教育委員会編. リウマチ病学テキスト改訂第2版. 東京: 診断と治療社. 2016; 202-210.
- 4) 菅井進. 病型と診断基準. 日本シェーグレン症候群学会編. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル改訂第2版. 東京: 診断と治療社. 2014; 2-21.

### 3 診断基準・分類基準

SSの診断基準として、国内では厚生省改訂診断基準(JPN)(1999年)(表1)1)、国際的な分類基準として臨床研究の適応症例の選択にアメリカ・ヨーロッパ改訂分類基準(AECG)(2002年)2)が汎用されてきたが、さらにSjögren's International Collaborative Clinical Alliance(SICCA)がアメリカリウマチ学会分類基準(ACR)(2012年)3)を発表した。

厚生労働科研「自己免疫疾患に関する調査研究」班(研究代表者:住田孝之)では、同研究班拡大SS分科会の参加10施設(金沢医大、長崎大、兵庫医大、慶應大、東京女子医大、鶴見大、九州大、産業医大、京都大、筑波大)に通院中のSS患者およびSS疑いの患者のうち、JPN基準に挙げられた4項目(1. 生検病理組織検査、2. 口腔検査、3. 眼科検査、4. 血清検査(抗SS-A抗体、抗SS-B抗体))をすべて実施した症例694例(男性51例、女性643例)を対象に、3つの診断基準・分類基準の検証が行われた4)。各施設での臨床診断、前述の各基準の満足度に関して、調査票を用いて後ろ向きに検討され、主治医による臨床診断をゴールドスタンダードとして、3つの基準の感度・特異度・正確度が算出された。各施設における主治医による臨床診断は、SS476例(一次性SS302例、二次性SS174例)、非SS218例(他の膠原病合併なし197例、合併あり21例)であった。694例(SS476例、非SS218例)におけるJPN基準の感度は79.6%(95%信頼区間:77.8-81.0)、特異度は90.4%(95%信頼区間:86.4-93.4)、正確度は83.0%(95%信頼区間:80.5-84.9)、AECG基準の感度は78.6%(95%信頼区間76.7-80.0)、特異度は90.4%(95%信頼区間:86.4-93.4)、正確度は82.3%(95%信頼区間:79.8-84.2)、ACR基準の感度は77.5%(95%信頼区間:75.4-79.3)、特異度は83.5%(95%信頼区間:78.9-87.3)、正確度は79.4%(95%信頼区間:76.5-81.8)であった。以上より、主治医による臨床診断をゴールドスタンダードとした場合、感度はJPN基準、特異度はJPN基準、AECG基準、正確度はJPN基準が優れていた。

上記の結果を踏まえ、本邦の指定難病における診断基準としても JPN 基準が採用された。(坪井洋人、住田孝之)

## 表1 Sjögren症候群の厚生省改訂診断基準(1999年) (文献1より引用)

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

診断基準:上記4項目のうち、いずれか2項目以上を満たす

### <参考文献>

- 1) Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, Hayashi Y, Tsubota K. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol* 2004;14:425-434.
- 2) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
- 3) Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012;64:475-487.
- 4) Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, et al. Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Mod Rheumatol* 2013;23:219-225.

### 4 疾患活動性評価

SSは乾燥症状を主体とするが、一部の患者はステロイドや免疫抑制剤などの治療を要するような比較的重篤な全身症状を呈しうる。これらの全身症状を含めた活動性評価のために、EULAR (The European League Against Rheumatism) が中心となって国際的にコンセンサスが得られた2つの疾患活動性指標-ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) 1)とESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) 2)が作成された。ESSPRIは患者自身による自覚症状の評価で、ESSDAIは医師による全身症状の評価である。ESSPRI、ESSDAI日本語版は日本シェーグレン症候群学会のESSPRI/ESSDAI小委員会が作成し、タスクフォースで使用承認をうけた。なお、2015年にESSDAIの利用手引が発表されたことをうけて3)、ESSDAI日本語版が改定され、現在SS学会ホームページ(<http://sjogren.jp>)で参照可能である。

ESSPRIとESSDAIはSSの2つの側面(自覚症状と全身症状)を独立して評価するため、活動性を評価において両方のスコアを求めることが大切である。(西山進)

<参考文献>

- 1) Seror R et al. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2011;70:968-72. doi:10.1136/ard.2010.143743.
- 2) Seror R et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2010;69:1103-9. doi:10.1136/ard.2009.110619.
- 3) Seror R et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) : a user guide. RMD open 2015;1:e000022. doi:10.1136/rmdopen-2014-000022.

【ESSDAI】(表 2)

ESSDAI は医師による全身評価のスコアで、12の領域(臓器特異的病変)それぞれ固有の重みに、活動性の度合い(0~3)をかけて、それらの総和を求めたものである。ESSDAI の点数が5点未満を低疾患活動性、5~13を中等度疾患活動性、14点以上を高疾患活動性とし、3点以上低下した場合を臨床的に意味のある改善とする1)。なお、日常診療における評価を考慮した Clinical ESSDAI は免疫グロブリンや補体を含む生物学的領域を除いたものである2)。

留意すべき点として、ESSDAI は原発性 SS の活動性を評価することを目的に作成された指標であるため、SS と無関係な併発症の症状は活動性の評価から除外することが大切である。また本邦の指定難病における重症度基準でも ESSDAI が採用され、ESSDAI5 点以上が助成対象とされた。(西山進)

**表2 ESSDAI(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)の各領域と点数**

領域 (ドメイン)	重み (係数)	活動性	点数 (係数×活動性)
1 健康状態	3	無0□ 低1□ 中2□	0~6点
2 リンパ節腫脹およびリンパ腫	4	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~12点
3 腺症状	2	無0□ 低1□ 中2□	0~4点
4 関節症状	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~6点
5 皮膚症状	3	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~9点
6 肺病変	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~15点
7 腎病変	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~15点
8 筋症状	6	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~18点
9 末梢神経障害	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~15点
10 中枢神経障害	5	無0□ 中2□ 高3□	0~15点
11 血液障害	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~6点
12 生物学的所見	1	無0□ 低1□ 中2□	0~2点
ESSDAI (合計点数)			0点~123点

<参考文献>

- 1) Seror R et al. 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 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206008.
- 2) Seror R et al. Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. A tool for biological studies. Ann Rheum Dis 2016 (Online first); doi:10.1136/annrheumdis-2015-208504.

【ESSPRI】(表 3)



ESSPRI は患者が3つの質問に0～10の 11 段階で自己評価を行い、3つの平均スコアを求める(表 3)。たとえば、乾燥が7、疲労が6、痛みが2の場合、 $ESSPRI = (7 + 6 + 2) / 3 = 5$  となる。注意すべき点は、最近2週間のうちでもっとも症状が強かったときの状態を答えてもらうようにすることである。日本シェーグレン症候群患者の会の 202 名の協力のもとに ESSPRI 日本語版の検証を行った結果、ESSPRI と患者全般評価の相関係数は 0.67 と有意な正の相関( $p < 0.001$ )を示した。この結果は、EULAR プロジェクト参加 12 カ国より集めた原発性シェーグレン症候群 230 例による検討結果(相関係数 0.70)とほぼ一致しており、ESSPRI 日本語版が問題なく使用できることがわかった1)。(西山進)

**表3 ESSPRI(EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) (日本語版)**

これからあなたの病気に関する質問をします。以下のすべての質問に答えてくださるよう、ご協力お願いします。なお、症状に対する質問は、最近の2週間で一番状態が悪かったときのことを答えてください。そして、あなたの状態を最もよく表していると思う場所に、例にならって×印をひとつだけつけてください。

例：痛みは感じない  考える最大の痛み  
012345678910

1) 最近2週間で、乾燥症状(目、口、鼻、皮膚など)はどの程度ですか？

乾燥症状はない  考える最大の乾燥症状  
012345678910

2) 最近2週間で、疲労感はどの程度ですか？

疲労は感じない  考える最大の疲労感  
012345678910

3) 最近2週間で、痛み(上肢や下肢の筋肉痛や関節痛)はどの程度ですか？

痛みは感じない  考える最大の痛み  
012345678910

ご協力ありがとうございました。

ESSPRI [(1)+2)+3)]/3= 0～10点

<参考文献>

1)西山 進. 患者さんの疾患活動性評価方法—ESSPRI(ヨーロッパリウマチ学会患者評価による自覚症状の評価). 日本シェーグレン症候群患者の会 編. 日本シェーグレン白書—シェーグレン患者の実態 日本シェーグレン患者会員の横顔 調査報告書 2012. 金沢:NPO法人シェーグレンの会 ;2013. pp. 23-6.

**疫学的特徴**

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」班(研究代表者:住田孝之)において、2011 年度に SS に関する全国疫学調査(一次調査、二次調査)が実施された。

一次調査では、2010 年 1 年間に全国の医療機関を受診した SS 患者数は 68,483 人と算出された。2011 年 10 月 1 日当時の本邦の全人口は 127,799,000 人と報告されており、SS の有病率は 0.05%と推定された1)2)。

二次調査では、調査票を用いて、主治医によって SS と診断された 2195 例の年齢、性別、病型(一次性、二次性)、腺外病変、治療内容に関して情報が収集された。平均年齢は 60.8±15.2 歳、男性/女性の比率は 1/17.4、病型は一次性/二次性 SS が 58.5%/39.2%、一次性 SS のうち腺型/腺外型は 69.1%/24.7%(不明 6.2%)であった1)2)。二次性 SS に合併する膠原病では、関節リウマチが 38.7%と最多であり、全身性エリテマトーデスが 22.2%で続いていた1)2)。(坪井洋人、住田孝之)

<参考文献>

1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」

班(研究代表者:住田孝之)、平成 25 年度 総括・分担研究報告書

2) Tsuboi H, Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Hagiya C, Yokosawa M, Hirota T, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Yoshifuji H, Ohta A, Matsumoto I, Sumida T. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. Mod Rheumatol 2014;24:464-470.

#### 診療の全体的な流れ

SS を疑う乾燥症状(ドライマウス、ドライアイ)、全身症状(発熱、倦怠感、関節痛等)、検査異常(血球減少、ガンマグロブリン高値等)、腺外病変(間質性肺炎、神経障害、リンパ節腫脹、皮疹等)が診断の契機になる。SS を疑った際には、厚生省改訂診断基準(JPN)(1999 年)の項目を中心に診断に必要な検査を行い、次いで腺外病変の評価、他の膠原病合併の評価を行う。SS の診断、病型診断(一次性、二次性、腺型、腺外型)に基づき、治療方針を決定する。

なお、SS についての医学的理解を深め、患者同士のコミュニケーションを拡大することを目的として、本邦ではシェーグレン症候群患者の会(<http://maeda-shoten.com/sjogren/index.html>)が組織されている。(坪井洋人)

2 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

3 システマティックレビューに関する事項

4 推奨決定から最終化、導入方針まで

2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1)タイトル	シェーグレン症候群診療ガイドライン	
(2)目的	シェーグレン症候群の診断、疾患活動性評価、治療の向上を目的とする	
(3)トピック	シェーグレン症候群	
(4)想定される利用者、利用施設	SS の診療にかかわるすべての医療従事者(かかりつけ医、膠原病内科医、眼科医、歯科口腔外科医、耳鼻咽喉科医、小児科医、コメディカル) SS・ドライアイ・ドライマウスの専門医だけではなく、一般臨床医も対象とする	
(5)既存ガイドラインとの関係	既存のガイドラインは存在しない	
(6)重要臨床課題	重要臨床課題 1	臨床症状:臨床所見(唾液腺病変、涙腺病変、腺外病変)、検査所見(血液検査、画像検査)、合併症、小児のシェーグレン症候群の特徴を明らかにする。
	重要臨床課題 2	治療法:口腔乾燥症の治療、眼乾燥症の治療、全身治療(ステロイド、免疫抑制薬)、生物学的製剤、小児に対する治療の有効性と安全性を明らかにする。
	重要臨床課題 3	妊娠出産管理:女性患者の妊娠出産管理における留意点を明らかにする。
(7)ガイドラインがカバーする範囲	シェーグレン症候群(一次性、二次性)を有する成人・小児	
(8)クリニカルクエスション(CQ)リスト	CQ1~CQ38	別記
3. システマティックレビューに関する事項		
(1)実施スケジュール	文献検索:3ヵ月 文献スクリーニング:3ヵ月 エビデンス総体の評価と統合:6ヵ月 (CQ 毎に並行して行い、全体として12ヵ月、2015年6月~2016年5月)	
(2)エビデンスの検索	(1)エビデンスタイプ:既存のガイドライン、システマティックレビュー論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。個別研究論文としては、RCT、非ランダム化比較試験、観察研究、症例報告を検索の対象とする。 (2)データベース:既存のガイドラインについては、National Guideline Clearinghouse (NCG)、NICE Evidence Search、Minds ガイドラインセンターを検索。システマティックレビュー論文については、Cochrane Database of Systematic Reviews を検索。個別研究論文については、PubMed、医中誌、The Cochrane Library を検索。 (3)検索の基本方針:介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用	

	<p>いる。</p> <p>(4)検索対象期間:すべてのデータベースについて、2000年～2015年5月。検索結果によっては、検索期間の延長可能。</p> <p>*文献検索は日本医学図書館協会に依頼する。</p>
(3)文献の選択基準、除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・採用条件を満たす既存のガイドライン、システマティックレビュー論文が存在する場合には、それを第1優先とする。</li> <li>・採用条件を満たす既存のガイドライン、システマティックレビュー論文がない場合には、個別研究論文を対象として、de novoでSRを実施する。</li> <li>・De novoのSRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。</li> <li>・採用条件を満たすRCTがない場合には、観察研究を対象とする。</li> <li>・CQによっては、症例集積研究、症例報告も対象とする。</li> </ul>
(4)エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」および「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver2.0」の方法に基づく。</li> <li>・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul> <p>エビデンス総体のエビデンスの強さ</p> <p>A(強):効果の推定値に強く確信がある</p> <p>B(中):効果の推定値に中等度の確信がある</p> <p>C(弱):効果の推定値に対する確信は限定的である</p> <p>D(とても弱い):効果の推定値がほとんど確信できない</p> <p>*RCTのみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「A」、観察研究(コホート研究、ケースコントロール研究)のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「C」、症例報告・症例集積研究のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「D」とする。</p> <p>*エビデンスの強さの評価を下げる5項目(バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアス)、上げる3項目(介入による大きな効果、用量-反応勾配、可能性のある交絡因子による効果の減弱)の検討を行い、エビデンスの強さを分類する。</p>
<b>4. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項</b>	
(1)推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> <li>・SRチームが作成したエビデンス総体の作業シートを用い、アウトカム毎に評価されたエビデンスの強さ(エビデンス総体)を統合して、CQに対するエビデンス総体の総括を提示する。</li> </ul> <p>推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ</p> <p>A(強):効果の推定値に強く確信がある</p> <p>B(中):効果の推定値に中等度の確信がある</p> <p>C(弱):効果の推定値に対する確信は限定的である</p> <p>D(とても弱い):効果の推定値がほとんど確信できない</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・推奨の強さの決定は、ガイドライン作成グループの投票(修正デルファイ法)による。ガイドライン作成グループの70%以上(12/17名以上)の一致で推奨の強さを決定する。70%以上の一致が得られるまで、推奨案の修正・投票を繰り返し、推奨文・推奨度を決定する。</li> <li>・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンス</li> </ul>

	の強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者価値観の多様性」、「経済的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2)最終化	関連学会(日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会)からのパブリックコメントを募集して、結果を最終版に反映させる。
(3)外部評価の具体的方法	関連学会からのパブリックコメントに対して、ガイドライン作成グループは診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4)公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン総括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン総括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>

# 第 3 章

## 推獎

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
推奨	SSの診断、治療方針の決定に有用な口腔検査としては吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検を推奨する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か

本 CQ のアウトカムとして、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が挙げられていたが、この推奨を作成するに当たり、SS 患者に対する、診断・病態把握について、診断率向上を重視し、吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検についてシステマティックレビューを行った。

その結果、吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検はいずれも SS の診断率の向上に寄与すると考えられた。特に、治療方針の決定および病態把握には口唇腺生検が有用であった。いずれの検査も比較的安全とされているが、耳下腺生検については、若干ではあるが顔面神経損傷等の可能性もあり、専門技術が必要であるため、口唇腺生検のみを推奨とした。口腔乾燥症状との相関については明確なエビデンスは存在しなかった。いずれも、観察研究のみでエビデンスの総括は D (非常に弱い) であった。

以上より、SS の診断、治療方針の決定に有用な口腔検査としては吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検が最も有効な方法と判断した。これらの検査は、厚労省の診断基準 (1999 年) およびアメリカ・ヨーロッパ合同班の基準 (2002 年) にも採用され、広く認知されている。

いずれの検査も保険適応されており、患者の経費増額などの負担はないと考えられる。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ01 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 [採用論文 1~5]、6 本のコホート研究 [採用論文 6~11]、1 本の症例集積研究 [採用論文 12]) 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[採用論文 1、2、5]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[採用論文 2、5、8]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[採用論文 4、8、10]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[採用論文 10]で、感度 78%、特異度 86%であった。サクソンの感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究[採用論文 1]でガムテストとサクソン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[採用論文 6]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[採用論文 7、9]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[採用論文 9]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[採用論文 10]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[採用論文 12]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[採用論文 11]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[採用論文 1、2、5]でガムテストの学習効果が報告された。4つの研究[採用論文 7、9、10、12]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[採用論文 12]で耳下腺生検の合併症は 0%、1つの前向きコホート研究[採用論文 10]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[採用論文 4、8]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[採用論文 3]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・サクソン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[採用論文 11]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、サクソンテスト、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。

#### 【4-4 引用文献リスト】



SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か

採用論文	後藤 聡. 日本口腔粘膜学会雑誌 8:20-28, 2002 [1]	シェーグレン症候群の診断における唾液分泌量測定法としてのガムテストの検討
	後藤 聡. 医薬ジャーナル 39:2366-2369, 2003 [2]	乾燥症とシェーグレン 唾液分泌量から診断する口腔乾燥とシェーグレン症候群 ガム試験及び安静時唾液を用いて
	Nakamura H. Rheumatology (Oxford) 49:1290-1293, 2010 [3]	A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population.
	Yazisiz V. Rheumatol Int 29:403-409, 2009 [4]	Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's syndrome: a retrospective analysis.
	Gotoh S. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99:299-302, 2005 [5]	Validity of stimulated whole saliva collection as a sialometric evaluation for diagnosing Sjögren's syndrome.
	Risselada AP. Ann Rheum Dis 73:1537-1540, 2014 [6]	The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome.
	Lida Santiago M. Reumatol Clin 8:255-258, 2012 [7]	Frequency of complications and usefulness of the minor salivary gland biopsy.
	Shiboski SC. Arthritis Care Res (Hoboken) 64:475-487, 2012 [8]	American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort.
	Teppo H. Clin Rheumatol 26:1099-1103, 2007 [9]	A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome.
	Pijpe J. Rheumatology (Oxford) 46:335-341, 2007 [10]	Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome.
	Rosas J. Rheumatology (Oxford) 41:670-675, 2002 [11]	Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and

		histological features.
	McGuirt WF Jr. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:1279–1281, 2002 [12]	The role of parotid biopsy in the diagnosis of pediatric Sjögren syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	CQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か？
推奨	SSの診断率の向上、病態の把握に有用な検査としてはシルマーテスト、BUT、ローズベンガル染色、リサミングリーングリーン染色、フルオレセイン染色を提案する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か

本 CQ のアウトカムとして、診断率の向上、治療方針の決定、治療の早期開始、病態の把握、有害事象があげられていたが、本推奨では眼科医にコンセンサスが得られている日常臨床で汎用されているドライアイの検査方法に重点をおき、有用性を検討した。

シルマーテスト、フルオレセインテスト、ローズベンガルテスト、リサミングリーングリーンテスト、涙液層破壊時間に関してシステマティックレビューが行われた。システマティックレビューの結果、5本の該当論文が抽出された。これらの検査法により SS と SS 以外のドライアイとの間に有意差をみとめるものもあったが、観察研究(前向き試験3本、後方視試験2本)のみで、エビデンスの総括は D (非常に弱い)であり、明確なエビデンスは存在しなかった。メタアナリシスにすすめる研究は存在しなかった。

以上より、SS の診断率の向上、病態の把握に有用な検査としてはシルマーテスト、BUT、ローズベンガル染色、リサミングリーングリーン染色、フルオレセイン染色を提案することと判断した。推奨文決定の間に検査の侵襲が少ない検査からの優先度をきめることが提案されたため、以下の文面を推奨文の副文とすることを提案する。

「診断に必要な検査としてはすべての検査が有用であるが、侵襲性を鑑み、フルオレセイン染色検査(ブルーフリーフィルター付き検査ならフルオレセイン染色検査のみで可)、リサミングリーングリーン染色検査、ローズベンガル染色検査の順に優先度が高いと考えられる。」

SS 患者にとってこれらの検査はドライアイの診断に有用であるがシルマーテストの侵襲性やローズベンガルの刺激感等の日常診療で遭遇する有害事象については、今回の検討では、報告が得られず不明である。眼科検査が治療方針の決定、治療の早期開始に資するか、あるいは眼科検査の有害事象に関してはエビデンスに乏しく、本推奨における今後の課題である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か

＜SS の眼科検査＞

シルマーテスト、BUT は 3 つの観察研究[採用論文 3、4、5]、ローズベンガル染色は 2 つの観察研究[採用論文 1、2]、リサミングリーン染色[採用論文 5]、フルオレセイン染色[採用論文 4]は 1 つの観察研究において、non-SS に比べ、SS で所見が有意に増悪することを示した報告を認め、SS における診断率の向上、病態の把握に有用である可能性が示唆された。(D)

一方、5 つの観察研究いずれにおいても、治療方針の決定、治療の早期開始、有害事象は未検討だった。[採用論文 1、2、3、4、5]

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、シルマーテスト、BUT、ローズベンガル染色、リサミングリーン染色、フルオレセイン染色は SS における診断率の向上、病態の把握に有用である可能性が示唆された。眼科検査が治療方針の決定、治療の早期開始に資するか、あるいは眼科検査の有害事象に関してはエビデンスに乏しく、今後の検討が必要である。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か

採用論文	Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37 [1]	Diagnostic performance of tear function tests in Sjögren's syndrome patients.
	Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010;54:259-265 [2]	Association Between Clinical Diagnostic Tests and Health-Related Quality of Life Surveys in Patients with Dry Eye Syndrome
	Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010;51:144-150 [3]	Conjunctival In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy in Patients with Sjögren Syndrome
	Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010; 149: 405-15 [4]	A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry.
	Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012; 90: 359-66 [5]	The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjögren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか	
推奨	予後に影響する特定の腺外病変は明らかではないが、腺外病変の存在は予後に影響するリスク因子として考慮することを提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか

本 CQ のアウトカムとして生命予後の悪化、QOL の低下が挙げられ、システマティックレビューが行われた。

システマティックレビューの結果、特定の腺外病変が予後に与える影響について検証された報告がないため、腺外病変の存在が一次性シェーグレン症候群患者の予後に関与するリスク因子として見出されたことを重要視した。10 のコホート研究からなるメタアナリシスに基づくが、論文はこの 1 編のみであり、観察時期、観察期間、治療介入に関して一貫性に乏しく、CQ に対するエビデンスの総括は C(弱)であった。

以上のように、予後に影響する特定の腺外病変が明らかではないため CQ に合致する推奨ではないが、腺外病変の存在を一次性シェーグレン症候群患者の予後に影響するリスク因子として考慮することが最も適切と判断した。

腺外病変の存在が一次性シェーグレン症候群患者の予後に影響するリスク因子として見出されていることを踏まえ、診療計画を作成することは有用と考えられる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか

10のコホート研究からなる1つのmeta-analysisの文献が見出された [採用論文 1]。

7888例のpSS患者のうち、平均フォローアップ期間9年の間に682例の死亡が検出され、pSS患者全般における標準化死亡率は1.38 (0.94-2.01)であり、健常人と比較した場合の標準化死亡率の有意な上昇は見られなかった [採用論文 1]。

主な死因は冠動脈疾患、固型腫瘍またはリンパ腫、感染症であった [採用論文 1]。

予後に関与するリスク因子として、診断時の年齢 [RR 1.09 (95% CI 1.07, 1.12)], 男性 [RR 2.18 (95% CI 1.45, 3.27)], 耳下腺腫脹 [RR 1.81 (95% CI 1.02, 3.21)], 耳下腺シンチ異常 [RR 2.96 (95% CI 1.36, 6.45)], 腺外病変の存在 [RR 1.77 (95% CI 1.06, 2.95)], 血管炎 [RR 7.27 (95% CI 2.70, 19.57)], 抗SS-B陽性 [RR 1.45 (95% CI 1.03, 2.04)], 低C3 [RR 2.14 (95% CI 1.38, 3.32)], 低C4 [RR 3.08 (95% CI 2.14, 4.42)] and クリオグロブリン血症 [RR 2.62 (95% CI 1.77, 3.90)]が見出された。特定の腺外病変による比較検討の記述はなかった [採用論文 1]。

このmeta-analysisに使用された10のコホートのうち、プロスペクティブ研究は3件、レトロスペクティブ研究は7件であり、いずれも観察コホートであった。観察時期および観察期間は多様で、治療介入に関しても非一貫性が高く、したがってRCT研究のmeta-analysisと比較すると著しくバイアスリスクが高いことが想定された [採用論文 1]。しかし、この研究以外では文献検索上narrative review および少数例の観察研究しか見出されず、現時点ではもっともエビデンスレベルの高い報告であると考えられた。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか

採用論文	Singh AG, Rheumatology, 2016 [1]	Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies
------	--	---

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か	
推奨	環状紅斑と皮膚血管炎を特徴的な皮膚病変として考慮することを提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か

本CQのアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本CQに対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群に特徴的な皮膚病変として環状紅斑と皮膚血管炎が挙げられた。最新、かつ最も網羅的であるEULAR-SS Task Force recommendationsに基づくが、採用論文はこの1編のみであり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQに対するエビデンスの総括はC(弱)であった。

以上より、環状紅斑と皮膚血管炎を特徴的な皮膚病変として考慮することが最も適切と判断した。

特徴的な皮膚病変の1つとして皮膚血管炎を含めたため病理組織学的所見が重要となるが、皮膚生検の実施については侵襲性や費用の増加などを勘案すると患者(および家族)の意向はばらつくと考えられる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か

SS の腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、唯一 EULAR-SS Task Force recommendation が最新かつ最も網羅的であり採用した。これによると EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)に列挙されている SS 関連全身合併症について文献検索を行い、診断のための recommendation として発表されている [採用論文 1]。

SS に特徴的な皮膚病変としては、環状紅斑と皮膚血管炎が挙げられている [採用論文 1]。環状紅斑は SS 患者の 9%にみられ、出現部位は顔面(81%), 上腕(34%), 体幹 (12%), 頸部 (25%), 下肢 (16%), 播種性 (11%)である。組織学的所見では、血管周囲リンパ球浸潤 (100%), 傍上衣リンパ球浸潤 (60%), 蛍光抗体法陽性 (57%), 表皮変化 (29%)が見られる [採用論文 1]。

皮膚血管炎は SS 患者の 10%に見られ、臨床的形態としては皮膚紫斑 (88%), 皮膚潰瘍 (9%), 蕁麻疹様血管炎 (7%)を呈する。組織学的所見では白血球破砕性血管炎 (90%), リンパ球性血管炎 (2%), 毛細血管炎 (2%), 微小血栓 (2%), 壊死性血管炎 (4%)が見られる [採用論文 1]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か

採用論文	Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1]	Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements
------	--	--



【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ5 特徴的な腎病変は何か
推奨	間質性腎炎・尿細管性アシドーシス、ついで糸球体腎炎を特徴的な腎病変として考慮することを提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ5 特徴的な腎病変は何か

本 CQ のアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群に特徴的な腎病変として間質性腎炎・尿細管性アシドーシスと糸球体腎炎が挙げられた。頻度は間質性腎炎・尿細管性アシドーシスが糸球体腎炎に比べ 2 倍以上高かった。最新、かつ最も網羅的である EULAR-SS Task Force recommendations に基づくが、採用論文はこの 1 編のみであり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQ に対するエビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、間質性腎炎・尿細管性アシドーシス、ついで糸球体腎炎を特徴的な腎病変として考慮することが最も適切と判断した。なお、頻度の違いを考慮し、推奨において両病変は並列的に列挙せず、“ついで”を挿入して表記することとした。

診断のための尿検査や採血検査は侵襲性が低く患者(および家族)の意向にばらつきは少ないと思われるが、腎生検の実施については侵襲性や費用の増加などを勘案すると患者(および家族)の意向はばらつくと考えられる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ5 特徴的な腎病変は何か

SS の腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、唯一 EULAR-SS Task Force recommendation が最新かつ最も網羅的であり採用した [採用論文 1]。これによると EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)に列挙されている SS 関連全身合併症について文献検索を行い、診断のための recommendation として発表されている [採用論文 1]。

SS に特徴的な腎病変として、間質性腎炎(TIN)・尿細管性アシドーシス(RTA)と糸球体腎炎(GN)が挙げられる [採用論文 1]。

TIN/RTA の有病率は 9%で、RTA の分類では Type I (distal RTA)が 97%, Type II (proximal RTA/Fanconi 症候群)が 3%とほとんどが Type I である。臨床症候では低カリウム性周期性四肢麻痺 (69%), 腎性疝痛 (12%), レントゲン上の腎石灰化像 (17%), 骨軟化症 (13%), 多尿症・多飲症 (4%)を呈し、腎不全 (Cr > 1.3 mg/dl)は 24%に見られる。組織学的には間質性腎炎 (94%)が大半を占める [採用論文 1]。

GN の有病率は 4%で、臨床症候では浮腫・ネフローゼ症候群(22%),検査値異常 (78%)で、検査値異常の内訳は、腎不全(Cr > 1.3 mg/dl)が 50%, 蛋白尿 (0.5-1g/24h 11%, 1-1.5g/24h 19.5%, >1.5g/24h 69.5%), 血尿 (51%)である [採用論文 1]。組織学的所見では、膜性増殖性 GN (38%), メサングウム増殖性 GN (23%), 巣状分節状 GN (17%), 半月体形成性急速進行性 GN (7%), IgA 腎症 (6%), 糸球体硬化症 (2%), 微小変化群 (2%), 菲薄基底膜性腎症 (1%), 特定できないもの (2%)が見られる [採用論文 1]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ5 特徴的な腎病変は何か

採用論文	Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1]	Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements
------	---	--

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か	
推奨	多発性神経炎、脳神経障害、ついで多発性単神経炎を特徴的な末梢神経障害として考慮することを提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か

本 CQ のアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群で生じる末梢神経障害として多発性神経炎、脳神経障害、多発性単神経炎が挙げられた。頻度は多発性神経炎、脳神経障害が多発性単神経炎に比べそれぞれ約 3 倍、2 倍以上高かった。採用論文は単一施設における後ろ向きコホート観察研究 1 編のみであり(ただし本邦施設でのデータである)、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQ に対するエビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、多発性神経炎、脳神経障害、ついで多発性単神経炎を特徴的な末梢神経障害として考慮することが最も適切と判断した。なお、頻度の違いを考慮し、推奨において各病変は並列的に列挙せず、多発性神経炎、脳神経障害の後に”ついで”を挿入して多発性単神経炎を表記することとした。

診断のための神経伝導速度検査や採血検査などは侵襲性が低く患者(および家族)の意向にばらつきは少ないと思われるが、神経生検の実施については侵襲性や費用の増加などを勘案すると患者(および家族)の意向はばらつくと考えられる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か

SS の腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、末梢神経障害に関する RCT, systematic review, meta-analysis は 1 件も見出されなかった。末梢神経障害の種類と頻度に言及している研究では、Gono T らの報告が唯一見出されたので採用した [採用論文 1]。

1992 年から 2008 年に単一施設で収集された後ろ向きコホート観察研究において、末梢神経 (PNS) 障害 は 17/32 例(53%)に見られた [採用論文 1]。

内訳は、脳神経障害 41% (視神経炎 18%, 三叉神経痛 12%, 顔面神経麻痺 6%, 舌咽および反回神経麻痺 6%), 多発性神経炎 53% (感覚神経障害のみ 47%, 運動・感覚神経障害 6%), 多発単神経炎 18% (運動・感覚神経障害 12%, 感覚神経障害のみ 6%)であった [採用論文 1]。

これらの原因病態として、脳神経障害のうち視神経炎では抗 AQP4 抗体関連脊髄視神経炎 (neuromyelitis optica: NMO), 三叉神経痛では Gasserian ganglioneuritis, 運動神経麻痺 (視神経・顔面神経・舌咽神経・反回神経) では血管炎が考慮される。多発性神経炎のうち感覚神経障害のみの場合は Ganglioneuritis, small neuronal cell in dorsal root ganglion に対する選択的抗体, 運動・感覚神経障害では末梢神経、神経根、および神経幹における血管炎が考慮される [採用論文 1]。多発単神経炎ではクリオグロブリン血症などによる血管炎が考慮される。また自律神経障害では postganglionic cholinergic neurotransmission と反応する抗 M3R 抗体, Ganglioneuritis, 自律神経およびガングリオンにおける血管炎が考慮される [採用論文 1]。

単施設の後ろ向きコホート観察研究であり、バイアスリスクは高度、非一貫性は高度、非直接性は中等度と考えられた。エビデンスレベルは低い、ス様な疫学的検討は他に見られず、将来はさらに大きい前向きコホートによる症例集積を要する。

#### 【4-4 引用文献リスト】 SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か

採用論文	Gono T, Clin Rheumatol, 2011 [1]	Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome.
------	----------------------------------	--

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か
推奨	特徴的な中枢神経障害の病態として脳症、無菌性髄膜炎、ついで脳白質・脊髄病変を、また症状として頭痛、認知障害、気分障害を考慮することを提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か

本 CQ のアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群で生じる中枢神経障害として、病態学的・病理組織学的な観点からは脳症、無菌性髄膜炎、脳白質・脊髄病変が、機能障害の観点からは頭痛、認知障害、気分障害が挙げられた。頻度は脳症、無菌性髄膜炎が脳白質・脊髄病変に比べそれぞれ約 3 倍、約 2 倍高かった。採用論文は病態学的・病理組織学的分類、機能障害による分類がそれぞれ 1 編のみで、ともに単一施設におけるコホート観察研究であり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQ に対するエビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、特徴的な中枢神経障害の病態として脳症、無菌性髄膜炎、ついで脳白質・脊髄病変を、また症状として頭痛、認知障害、気分障害を考慮することが最も適切と判断した。なお、頻度の違いを考慮し、推奨において各病態は並列的に列挙せず、脳症、無菌性髄膜炎の後に”ついで”を挿入して脳白質・脊髄病変を表記することとした。

診断のための画像検査や血液検査の侵襲性は低いですが、髄液検査は一定の侵襲性があり、いずれにおいても費用は増加するため、これらの実施において患者(および家族)の意向はばらつくと考えられる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か

SSの中枢神経(CNS)障害に関する疫学的検討では2つのコホート研究[採用論文1、2]が見出された。いずれも非直接性は中等度、バイアスリスクと非一環性は高度であり、このCQに対するエビデンスレベルは弱と考えられた。

1992年から2008年に単一施設で収集された後ろ向きコホート観察研究[採用論文2]において、中枢神経障害は6/32例(19%)に見られた。

内訳は、脳症(50%)、無菌性髄膜炎(33%)、脳白質・脊髄病変(17%)であった。

これらの原因病態として、脳炎では脳内のアセチルコリンレセプターに対する抗体が、脳白質・脊髄病変では抗SS-A抗体関連血管炎と抗AQ(aquaporin)4抗体関連脊髄視神経炎が、無菌性髄膜炎では髄膜細胞に対する抗体が考慮された。

一方、2010年から2013年に単一施設でpSSと診断された患者120例を連続登録したコホート観察研究[採用論文1]では、81/120例(67.5%)に何らかの中枢または末梢神経障害が見られた。

内訳は、非巣状神経兆候が68/81(84%)、巣状神経脱落が64/81(79%)に見られ、45/81(53%)では末梢神経(PNS)障害が見られた。CNS障害はPNS障害と比べ高頻度( $p=0.001$ )で、CNSのなかでは非巣状神経兆候が巣状神経脱落より多かった( $p=0.005$ )。CNS障害の分布では、頭痛が46.9%と最も多く、頭痛の亜型では、前兆を伴わない頭痛48.1%、前兆を伴うもの1.2%、慢性頭痛6.1%、間欠的緊張性頭痛21%、慢性緊張性頭痛13.8%、薬物過量による頭痛9.8%であった。次いで、認知障害(46.9%)、気分障害(38.3%)が続いた。

2つのコホート研究のうち、前者では[採用論文2]病態学的・病理組織学的分類が行なわれているのに対し、後者[採用論文1]では機能障害による分類が行なわれており、単純に同列に扱うことはできないが、このような臨床疫学的報告はSSにおいては極めて限られており、両者を採用文献とした。今後さらなる症例の蓄積を要する。

#### 【4-4 引用文献リスト】 SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か

採用論文	Morreale M, PLoS One, 2014. [1]	Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system.
	Gono T, Clin Rheumatol, 2011. [2]	Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ8 特徴的な肺病変は何か
推奨	気道(末梢気道)病変、間質性肺疾患を特徴的な肺病変として考慮することを提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ8 特徴的な肺病変は何か

本 CQ のアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群で生じる肺病変に関する特徴的な所見として、肺機能異常では拘束性換気障害、閉塞性換気障害が、HRCT 所見では気管支拡張症／細気管支拡張症／細気管支異常、すりガラス陰影／間質性変化が、病理組織学的所見では NSIP、細気管支炎、UIP、LIP などが挙げられた。これは最新、かつ最も網羅的である EULAR-SS Task Force recommendations に基づくが、採用論文はこの 1 編のみであり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQ に対するエビデンスの総括は C(弱)であった。

以上の肺機能異常所見、HRCT 所見、病理組織学的所見を組み合わせ、気道(末梢気道)病変、間質性肺疾患を特徴的な肺病変として考慮することが最も適切と判断した。なお、気道病変は細気管支病変の記載が多かったため、“(末梢気道)”と付した。

診断のための画像検査の侵襲性は低いが費用の増加の点で患者(および家族)の意向にばらつきが生じ、気管支鏡検査による生検の実施については侵襲性や費用の増加などの点で患者(および家族)の意向がばらつくと考えられる。



#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ8 特徴的な肺病変は何か

SS の腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、唯一 EULAR-SS Task Force recommendation が最新かつ最も網羅的であり採用した [採用論文 1]。これによると EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)に列挙されている SS 関連全身合併症について文献検索を行い、診断のための recommendation として発表されている [採用論文 1]。

pSS における肺病変の有病率は 795/4897 例(16%)であった [採用論文 1]。

臨床症候(n=260)では、呼吸困難が 129 例(62%)、咳嗽が 112 例(54%)、喀痰・ラ音が 29 例(14%)、胸痛が 11 例(5%)、発熱が 7 例(2%)であった [採用論文 1]。

肺機能異常(n=163)の内訳は、拘束性換気障害 104 例(64%)、閉塞性換気障害 34 例(21%)、その他 25 例(15%)であった [採用論文 1]。

HRCT 所見(n=526)の内訳は、気管支拡張症/細気管支拡張症/細気管支異常が 262 例(50%)、すりガラス陰影/間質性変化が 257 例(49%)、結節 122 例(23%)、葉間胸膜肥厚 119 例(23%)、網状陰影 117 例(22%)、嚢胞/ブラ 115 例(22%)、浸潤影 73 例(14%)、蜂巣肺 71 例(13%)、非隔壁性線状/板状陰影 65 例(12%)、モザイク様陰影 35 例(7%)、気管支血管束肥厚/tree-in-bud 所見 29 例(6%)、気腫/air-trapping 27 例(5%)、胸膜肥厚/胸水 26 例(5%)であった [採用論文 1]。

病理組織学的所見(n=146)の内訳は、非特異的間質性肺炎 NSIP 66 例(45%)、細気管支炎 36 例(25%)、通常型間質性肺炎 UIP 24 例(16%)、リンパ球性間質性肺炎 LIP 22 例(15%)、器質化肺炎 OP 11 例(7%)、アミロイドーシス 9 例(6%)、リンパ腫 6 例(4%)、非乾酪性肉芽腫 4 例(3%)、好中球性肺炎 4 例(3%)、嚢胞性疾患 2 例(1%)、無気肺性線維化 2 例(1%)、間質性肺疾患 2 例(1%)、蜂巣性変化 1 例(0.7%) と報告されている [採用論文 1]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ8 特徴的な肺病変は何か

採用論文	Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1]	Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements
------	---	--



【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ9 特徴的な関節病変は何か	
推奨	罹患関節数5関節未満、X線写真上の骨びらんや抗CCP抗体を伴わない対称性多関節炎を特徴的な関節病変として考慮することを提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ9 特徴的な関節病変は何か

本CQのアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本CQに対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群で生じる関節炎は、対称性関節炎であり、罹患関節は5関節未満であることが多く、X線写真上の骨びらんや抗CCP抗体は低頻度であった。これは最新、かつ最も網羅的であるEULAR-SS Task Force recommendationsに基づくが、採用論文はこの1編のみであり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQに対するエビデンスの総括はC(弱)であった。

以上より、罹患関節数5関節未満、X線写真上の骨びらんや抗CCP抗体を伴わない対称性多関節炎を特徴的な関節病変として考慮することが最も適切と判断した。

診断のための血液検査や画像検査の侵襲性は低いが費用の増加の点で患者(および家族)の意向がばらつくと考えられる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ9 特徴的な関節病変は何か

SS の腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、唯一 EULAR-SS Task Force recommendation が最新かつ最も網羅的であり採用した [採用文献 1]。これによると EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)に列挙されている SS 関連全身合併症について文献検索を行い、診断のための recommendation として発表されている [採用文献 1]。

関節炎は pSS 患者 834/5276 例(16%)に見られる [採用文献 1]。

対称性関節炎は 60/84 例(71%), 単関節炎は 14/84 例(17%)であり、対称性他関節炎の頻度が高い [採用文献 1]。

罹患関節数<5 関節は 144/163 例 (88%), ≥5 関節は 19/163 例 (12%)であり、5 関節未満が多い [採用文献 1]。

罹患部位は、近位 IP 関節 57/152 例(35%), MCP 関節 57/152 例(35%), 手根関節 49/152 例 (30%), 肘関節 25/152 例(15%), 膝関節 17/152 例(10%), 足根関節 16/152 例(10%), 肩関節 9/152 例(6%), MTP 関節 8/152 例(5%), 遠位 IP 関節 5/152 例(3%)の内訳であった [採用文献 1]。

レントゲン上の骨びらんは 13/309 例 (5%)に見られ、抗 CCP 抗体陽性は 118/1907 例(7%)であり、これらは pSS では低頻度であった [採用文献 1]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ9 特徴的な関節病変は何か

採用論文	Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1]	Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements
------	---	--

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か
推奨	乾燥症状を呈する患者に対して、シェーグレン症候群の診断のため抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体の測定を推奨する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か

本 CQ においては、自己抗体として抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体、抗核抗体、リウマトイド因子、抗セントロメア抗体、抗 CCP 抗体を、アウトカムとして原発性シェーグレン症候群(pSS)の感度・特異度の向上、および、pSS の特定の臨床所見との関連を設定した。

システマティックレビューの結果、対象を自覚的な眼または口腔の乾燥症状を有する患者に設定し、pSS 診断のゴールドスタンダードに専門医による臨床診断を設定した研究が 1 件同定された。この研究において、「抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体のいずれか陽性」の感度、特異度が 83.7%、91.5%と比較的高く、抗核抗体、リウマトイド因子の感度、特異度はこれらに比べていずれも低かった。抗セントロメア抗体、抗 CCP 抗体の感度、特異度を示すデータはなかった。

仮にドライアイまたはドライマウス患者のうち pSS と診断される事前確立を 10%と見積もれば、「抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体のいずれか陽性」であった場合の事後確率は 52.2%、両者陰性であった場合は 1.9%となり、小唾液腺生検など次の診断検査を行うべき患者を選択することが可能になる。このことから、少なくとも乾燥症状を呈する患者に対しては、SS 診断のために抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体を測定することを推奨しうると判断した。

乾燥症状を伴わず、腺外臓器病変から pSS を疑う患者の診断における自己抗体の有用性を示すエビデンスは存在しなかった。しかし専門家の経験から、乾燥症状がない場合でも、SS を疑う臓器病変やデータが存在していれば、診断のために抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体を測定することは有用であると考えられる。

なお、専門家の意見として、抗 SS-B/La 抗体が単独陽性であることは稀で、通常は抗 SS-B/La 抗体陽性の場合、抗 SS-A/Ro 抗体も陽性である。したがって、スクリーニング検査としては、まず抗 SS-A/Ro 抗体を測定し、これが陽性であった場合に抗 SS-B/La 抗体を追加で

測定することが医療経済上効率の良い方針と考える。一方、抗核抗体陰性でも抗 SS-A/Ro 抗体が陽性である場合があるため、SS を含めて幅広く膠原病を疑う場合には、抗核抗体と抗 SS-A/Ro 抗体を同時に測定することが望ましい。

自己抗体の測定は保険適応の採血検査であり、患者(家族)の意向のばらつきは少ないと考えられた。

特定の臨床症状との関連を検討した研究は、コホート研究 2 件、横断研究 2 件が同定され、抗セントロメア抗体とレイノー現象との関連、抗 CCP 抗体と骨びらんを伴わない関節炎との関連が示唆されたのみであった。

本 CQ におけるエビデンスの総括は D (非常に弱い) であった。

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

##### SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か

12 本の観察研究(5本の横断研究、7本のコホート研究)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。

感度、特異度の向上に関し、一つの研究で、SSA and/or SSB(感度 83.7%、特異度 91.5%)、RF(感度 72.3%、特異度 86.4%)、ANA titer  $\geq 1:320$ (感度 72.8%、特異度 80.4%) [採用論文 2]、一つの研究で ANA titer  $\geq 1:640$  は SSA,SSB と相関した [採用論文 3]。ACA,CCP の感度、特異度のデータは得られなかった(D)。

臨床所見との関連について、SSA,SSB は、一つのコホート研究で、MSGB との関連 (PPV=92% ,NPV=86%、感度 73%、特異度 96%) が示された [採用論文 4]。一つの横断研究で、SSB titer は salivary production rate (SPR) と相関 ( $r=-0.398$ ,  $p<0.01$ ) が示された [採用論文 12]。ACA については、一つのコホート研究で、ACA 陽性 SS は陰性例と比較し、ドライアイ低頻度、高  $\gamma$  グロブリン血症低頻度、SSA,SSB 低頻度、レイノー現象高頻度、嚥下困難高頻度の特徴を有することが示された [採用論文 10]。CCP については、一つの横断研究で CCP 陽性例では non-erosive arthritis の陽性率が高いことが示された(D) [採用論文 9]。

以上より、SSA,SSB,RF,ANA titer は、SS の診断の感度、特異度の向上に寄与することが考えられる。ACA,CCP については SS 全体の診断への関与は明らかではない。

臨床所見との関連において、SSA,SSB は唾液腺生検所見、ドライマウスの症状と関連がみられる。ACA 陽性は血管障害、CCP 陽性は関節炎症状と関連があることが考えられる。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か

採用論文	Retmazo S. Clin Exp Rheumatol, 2012 [1]	Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome.
	Shiboski SC. Arthritis	American college of rheumatology classification

Care, 2012 [2]	criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's international collaborative clinical alliance cohort.
Hue A. Int J Rheumatic Disease, 2010 [3]	Predictive and prognostic value of antinuclear antibodies and rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome.
Kessel A. Rheumatol Int, 2006 [4]	Sjögren's syndrome in the community: can serology replace salivary gland biopsy?
Kitagawa T. Clin Rheumatol, 2012 [5]	Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome.
Chen KS. J Int Med Res, 2009 [6]	Discrimination between Sjögren's syndrome and non-Sjögren sicca syndrome by sialoscintigraphy and antibodies against alpha-fodrin and Ro/La autoantigens.
Goeb V. Clin Exp Immunol, 2007 [7]	Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome.
Gottenberg JE. Ann Rheum Dis, 2005 [8]	Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome.
Kim SM. Rheumatol Int, 2012 [9]	The clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in primary Sjögren syndrome.
Bournia KA. Arthritis Res Ther, 2010 [10]	Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: a retrospective descriptive analysis.
森一将。明海歯学、2009 [11]	Sjögren's 症候群診断における抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体および唾液流出試験の有用性についての臨床的検討
Takada K. Mod Rheumatol, 2008 [12]	The relationships between titers of anti-Ro or anti-La as measured by ELISA and salivary production rate with age correction

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ11 診断に有用な血液検査所見は何か
推奨	シェーグレン症候群の診断に有用な血液検査所見として、血球減少や高ガンマグロブリン血症等を提案する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

CQ 11 【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ11 診断に有用な血液検査所見は何か

本 CQ では自己抗体以外の SS に関連した血液検査所見である白血球減少、血小板減少、血清 IgG 値などの項目について、アウトカムとして原発性シェーグレン症候群(pSS)の感度・特異度の向上、重症度や疾患活動性の判定、腺外病変の診断を設定した。

システマティックレビューの結果、SS の診断、重症度の判定、腺外病変の診断における各項目の有用性を検討した明確なエビデンスは存在せず、感度、特異度を算出し得るエビデンスも存在しなかった。エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

専門家の意見としても、SS の診断における有用性という観点からは、血球減少や高ガンマグロブリン血症といった血液検査は弱く推奨するに留まると判断した。一方、重症度および疾患活動性の評価、合併する腺外臓器病変の評価という観点からは、血算、肝機能、腎機能、電解質、甲状腺機能、ガンマグロブリンなどの血液検査が望ましいと考えられた。

患者(家族)の意向は、SS 診断という観点からは、有用性とコストとのバランスを勘案するとばらつくと考えられた。一方、重症度および疾患活動性の評価、合併する腺外臓器病変の評価という観点からは、有用性が高ければつきは少ないものと考えられた。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ11 診断に有用な血液検査所見は何か

6本の観察研究(3本の横断研究、2本のコホート研究、1本の症例対照研究)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。

感度、特異度の向上に関し、今回の介入に関連する論文はなく、感度、特異度のデータは得られなかった(D)。

重症度の判定に関し、白血球減少とアシドーシスについては、1つの症例対照研究で、SLEを重症と考えた場合、SSで発症しSLEを合併する例はSS単独例に比べ、白血球減少高頻度( $p=0.004, RR(95\%CI :3.148)$ )、renal tubular acidosisは有意差なし( $p=0.809, RR(95\%CI :0.889)$ )であることが示された[採用論文1]。甲状腺機能異常に関連し、悪性リンパ腫を重症と考えた場合、一つのコホート研究で、橋本甲状腺炎合併pSSではC4低値低頻度( $p=0.032$ ,  $OR230(IC95\%13.13-4.046)$ )で悪性リンパ腫へのリスクが低い可能性が示唆された(D)[採用論文2]。

腺外病変の診断について、血小板減少との関連として、1つの横断研究で、血小板減少ありは、なしに比べ発疹が高頻度( $3/8(37.5\%) > 5/91(5.5\%)$   $p<0.05$ )であることが示された[採用論文4]。肝機能異常として、一つの横断研究で、肝障害合併群は神経症状、皮膚症状高頻度( $p<0.01$ )、リンパ球減少症は低頻度( $p<0.01$ )であることが示された[採用論文3]。甲状腺機能異常について、一つのコホート研究で関節痛・関節炎以外の腺外症状は橋本病有4/27(14.8%)、無18/73(24.7%)で有意差なし、が示された[採用論文2]。一つの横断研究で、甲状腺疾患の発症率は36%(58/160例)で、年齢、性別を一致させたコントロールと有意差なしであり、自己免疫性甲状腺疾患(ATD)では機能低下症が多く(18/20,90%, vs 7/17,41% in patients with NATD)、非自己免疫性甲状腺疾患(NATD)では甲状腺機能亢進症が多い(10/17,59% vs 2/20,10% in patients with ATD,  $p=0.001$ )ことが示された(D)[採用論文6]。

以上より、今回、介入として選択した血液検査については、SS全体の診断への関与は明らかではない。重症度の判定に直接関与する結果は得られていないが、白血球減少はSLEの合併という点で、重症度の判定に関与する可能性が考えられる。一方、橋本甲状腺炎合併SSは、SS単独例と比べ、悪性化しにくい経過をとる可能性が考えられる。

腺外病変の診断において、血小板減少と皮膚症状、肝機能異常と神経症状、皮膚症状との関連が考えられる。甲状腺機能異常については、甲状腺機能異常の発症頻度は同年代のコントロールと有意差なく、腺外症状の出現頻度は甲状腺疾患の有無と関連がないことが考えられる。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ11 診断に有用な血液検査所見は何か

採用論文	Yang Y, et al: International Journal of Rheumatic disease, 2013;16:173-177 [1]	The clinical and laboratory characteristics of Sjögren's syndrome that progresses to systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study
	Caramaschi P, Rheumatol Int 2013;33:1271-1275 [2]	The co-occurrence of Hashimoto thyroiditis in primary Sjögren's syndrome defines a subset of patients with milder clinical phenotype
	青木昭子、日本臨床免疫学会雑誌、2004:27、397-401 [3]	原発性シェーグレン症候群における肝障害の検討
	青木昭子、日本臨床免疫学会雑誌、2000:23、124-128 [4]	原発性シェーグレン症候群における血球異常の臨床的検討
	Pertovaara M, Ann Rheum Dis, 2001;60:467-72 [5]	A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects.
	Ramos-Casals M, Medicine (Baltimore),2000 [6]	Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients.



【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ12 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
推奨	腺病変の評価に有用な画像検査として、エコー検査、MRI検査、唾液腺シンチグラフィ検査、唾液腺造影検査を提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ12 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

本 CQ のアウトカムとして、エコー検査や MRI 検査は国際的な診断・分類基準には含まれていないが、唾液腺シンチグラフィ検査や唾液腺造影検査との同等性や汎用性を重視した。

唾液腺シンチグラフィ検査と唾液腺造影検査は、厚生労働省研究班シェーグレン症候群改定診断基準に含まれているが、ブラインドされた研究はなく、メタアナリシスの報告はなかった。エコー検査と MRI 検査の有用性は個々の研究成果で述べられているが、これらもブラインドされた研究はなく、メタアナリシスの報告はなかった。エビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、腺病変の評価に有用な画像検査として、エコー検査、MRI 検査、唾液腺シンチグラフィ検査、唾液腺造影検査を提案すると判断した。しかしながら、これらの検査は検査費用や侵襲性は異なり、患者の意向のばらつきはあると考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ12 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

23 本の観察研究 (15 本の症例対照研究、7 本の症例集積研究、1 本のその他の研究) 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。

超音波検査においては、3 つの研究で SS の診断の(感度: 82~98%、特異度: 69~95.1%、正確度: 77~92%) [採用文献 1、2、5]、MRI 検査においては 3 つの研究で(感度: 85.3~96%、特異度: 97.8~100%) [採用文献 7、8、10]、2 つの研究では感度・特異度などのデータは得られなかったが唾液腺造影検査と同等の診断能を有すると示されていた [採用文献 6、9]。唾液腺シンチグラフィ検査については、4 つの研究で(感度: 83~100%、特異度: 48.6~80%、陽性予測値: 65.1~100%、陰性予測値: 69~91%、正確度: 69.2~72%)[採用文献 16、18、19、20]。唾液腺造影検査に

については感度・特異度などのデータは得られなかった。

以上より、超音波検査、MRI検査、唾液腺シンチグラフィ検査、唾液腺造影検査はいずれもSSの診断ならびに重症度分類には有用であると考えられる。ただし、唾液腺シンチグラフィ検査は単独では診断が困難であるという考察がされている研究も認められた。

#### 【4-4 引用文献リスト】

SSCQ12 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

採用論文	Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2014 [1]	Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.
	Takagi Y. Ann Rheum Dis, 2010 [2]	Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome?
	Chikui T. Ultrasound Med Biol. 2009 [3]	A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: a comparison between sonographic and sialographic findings.
	Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2015 [4]	Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome.
	Milic VD, Scand J Rheumatol, 2010 [5]	Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity.
	Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005 [6]	Fast and high-resolution MR sialography using a small surface coil.
	Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 [7]	MR microscopy of the parotid glands in patients with Sjögren's syndrome: quantitative MR diagnostic criteria.
	El Miedany YM. Joint Bone Spine.2004 [8]	Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome?
	Izumi M. AJR Am J Roentgenol, 2000 [9]	MR imaging of the salivary glands in sicca syndrome: comparison of lipid profiles and imaging in patients with hyperlipidemia and patients with Sjögren's

	syndrome.
武田真由美. 日口粘膜炎誌,2002 [10]	Sjögren 症候群の診断における MR-sialography の検討
Ramos-Casals M, J Rheumatol, 2010 [11]	Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome.
Shizukuishi K. Ann Nucl Med. 2003 [12]	Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome.
Zou Q. Clin Rheumatol, 2012 [13]	Semi-quantitative evaluation of salivary gland function in Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy.
Booker J. Nucl Med Commun, 2004 [14]	Appropriate utilization of semi-quantitative analysis in salivary scintigraphy.
Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2001 [15]	A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome.
Kim HA. Nuklearmedizin, 2014 [16]	Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. Comparison of the diagnostic performance of visual and semiquantitative analysis.
Aung W. J Nucl Med, 2001 [17]	Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome.
Dugonjic S. Hell J Nucl Med, 2014 [18]	Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome.
宮本 俊明. 聖隷浜松病院医学雑誌, 2003 [19]	シェーグレン症候群に対する定量的唾液腺シンチグラフィの応用
Tomiita M. Clin Exp Rheumatol.2005 [20]	Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.
Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral [21] Radiol Endod, 2001	Morbidity from parotid sialography.
Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2006	Sonographic diagnostic criteria for screening Sjögren's syndrome.

	[22]	
	大林尚人. 歯科放射線,2004 [23]	MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ13 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
推奨	唾液腺エコーは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ13 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

唾液腺エコー検査は国際的な診断・分類基準には含まれていないが、口唇腺生検検査や唾液腺造影検査との同等性を重視した。メタアナリシスの報告はなく、観察研究からSRを行った。

診断に関しては口唇腺生検検査および唾液腺造影検査と同等、また、重症度に関しては唾液腺造影検査と同等で、5段階の分類が可能との報告があった。治療反応性に関しては1つの症例対照研究において、有用となる可能性が述べられていたが、有意水準には達していなかった。エビデンスの総括はC(弱)であった。

以上より、唾液腺エコーは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案すると判断した。本検査の侵襲性はなく、検査費用からも汎用性が期待される。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ13 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

5本の観察研究(3本の症例対照研究、2本の症例集積)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。

唾液腺エコー(SS診断の感度:82~92%、特異度:69~71%、正確度:77~92%、2つの研究)[採用論文1、2]。SSの診断において唾液腺エコー検査は唾液腺造影検査、口唇腺生検と同等の診断能を有していた[採用論文1、2]。

SSの重症度分類については2つの研究で唾液腺エコー検査は唾液腺造影検査と同等の重症度分類能を有する。1つの研究で唾液腺エコー検査は5段階の分類が可能であると報告されていた[採用論文5]。

1つの症例対照研究において治療反応性を評価するのに有用となる可能性があるが、有意水

準には達していない [採用論文 4]。

以上より、唾液腺エコー検査は SS の診断において口唇腺生検、唾液腺造影検査と同等の診断能を有すると考えられる。重症度分類については唾液腺造影検査と同等の分類能を有すると考えられる。治療反応性の評価に有用であると考えられる。

#### 【4-4 引用文献リスト】

SSCQ13 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

採用論文	Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2014 [1]	Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.
	Takagi Y. Ann Rheum Dis, 2010 [2]	Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome?
	Chikui T. Ultrasound Med Biol. 2009 [3]	A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: a comparison between sonographic and sialographic findings.
	Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2015 [4]	Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome.
	Milic VD, Scand J Rheumatol, 2010 [5]	Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ14 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
推奨	唾液腺MRI検査は、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ14 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

唾液腺 MRI 検査は国際的な診断・分類基準には含まれていないが、診断能や唾液腺造影検査との同等性を重視した。メタアナリシスの報告はなく、観察研究から SR を行った。

診断に関しては有用と報告された。重症度に関しては唾液腺造影と同様のステージ分類が可能で、唾液腺造影との相関を認める報告もあった。治療反応性に関する報告はなかった。エビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、唾液腺 MRI は、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案すると判断した。しかしながら、検査費用は高額で、患者の意向のばらつきはあると考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ14 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

6つの観察研究(4つの症例対照研究[採用文献 1-4]、2つの症例集積[採用文献 5、6])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。

診断について、6つの研究[採用文献 1-6]で診断には有用と示しており、3つの研究[採用文献 2、3、5]で感度:85.3~96%、特異度:97.8~100%。

重症度分類について、5つの研究[採用文献 1-3、5、6]で従来の唾液腺造影検査と同様のステージ分類が可能で、2つの研究[採用文献 1、3]で有意な相関を認めた。一つの研究[採用文献 5]では両者のステージ分類は 84%一致していた。

治療反応性についての研究はなかった。

以上より、唾液腺 MRI 検査は SS の診断には有用であると考えられる。また、ステージ分類についても従来の唾液腺造影検査とほぼ同等の分類が可能と考えられるが、一致率は 100%では

なかった。

#### 【4-4 引用文献リスト】

SSCQ14 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

採用論文	Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005 [1]	Fast and high-resolution MR sialography using a small surface coil.
	Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 [2]	MR microscopy of the parotid glands in patients with Sjögren's syndrome: quantitative MR diagnostic criteria.
	El Miedany YM.Joint Bone Spine.2004 [3]	Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome?
	Izumi M. AJR Am J Roentgenol, 2000 [4]	MR imaging of the salivary glands in sicca syndrome: comparison of lipid profiles and imaging in patients with hyperlipidemia and patients with Sjögren's syndrome.
	武田真由美. 日口粘膜誌,2002 [5]	Sjögren 症候群の診断における MR-sialography の検討
	大林尚人. 歯科放射線,2004 [6]	MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断



【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか
推奨	唾液腺シンチグラフィは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

診断能、口唇腺生検検査、唾液分泌量検査との同等性を重視した。メタアナリシスの報告はなく、観察研究から SR を行った。

診断に関しては有用と報告された。重症度に関しては定量化が可能と示され、口唇腺生検検査や唾液分泌量検査との相関も報告された。治療反応性に関する報告はなかった。エビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、唾液腺シンチグラフィは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案すると判断した。しかしながら、本検査が実施可能な施設は限定される。検査費用は高額で、患者の意向のばらつきはあると考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

9つの観察研究(7つの症例対照研究[採用文献 2、4-9]、2つの症例集積[採用文献 1、3])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。

診断について、4つの研究[採用文献 5、6、8、9]で診断には有用と示してあり、感度: 83~100%、特異度: 48.6~80%、陽性予測値: 65.1~100%、陰性予測値: 69~91%、正確度: 69.2~72%  
感度: 85.3~96%、特異度: 97.8~100%。

重症度分類について、6つの研究[採用文献 1-4、5、7、8]で RI 摂取率や排泄量等を測定することで定量化が可能であると示されていた。従来の検査である、口唇腺生検・唾液分泌量検査での重症度との有意な相関を4つの研究[採用文献 2、3、5、8]で認めた。

治療反応性についての研究はなかった。

以上より、唾液腺シンチグラフィはSSの診断には有用であると考えられる。また、ステージ分類についても従来の検査とほぼ同等の分類が可能と考えられるが、一致率は100%ではなかった。しかし、測定する部位(唾液腺の種類、左右)でバラツキがあり、単体での診断は困難な場合もある。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか

採用論文	Ramos-Casals M, J Rheumatol, 2010 [1]	Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome.
	Shizukuishi K. Ann Nucl Med. 2003 [2]	Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome.
	Zou Q. Clin Rheumatol, 2012 [3]	Semi-quantitative evaluation of salivary gland function in Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy.
	Booker J. Nucl Med Commun, 2004 [4]	Appropriate utilization of semi-quantitative analysis in salivary scintigraphy.
	Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2001 [5]	A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome.
	Kim HA. Nuklearmedizin, 2014 [6]	Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. Comparison of the diagnostic performance of visual and semiquantitative analysis.
	Aung W. J Nucl Med, 2001 [7]	Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome.
	Dugonjic S. Hell J Nucl Med, 2014 [8]	Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome.
	宮本 俊明. 聖隷浜松病院医学雑誌, 2003 [9]	シェーグレン症候群に対する定量的唾液腺シンチグラフィの応用

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ16 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
推奨	唾液腺造影検査は、腺病変の診断に有用であると提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ16 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

具体的な感度や特異度の言及は乏しいが、対照となるスタンダードな検査法であることを重視した。メタアナリシスの報告はなく、観察研究から SR を行った。

診断に関しては複数の研究で診断ツールとして用いられた。重症度に関しては複数の研究で Rubin & Holt 分類で重症度が評価された。治療反応性に関する報告はなかった。エビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、唾液腺造影検査は、腺病変の診断に有用であると提案すると判断した。対照となるスタンダードな検査法であるが、侵襲性などから、患者の意向のばらつきはあると考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ16 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

5つの観察研究(1つの症例対照研究[採用論文 1]、3つの症例集積研究[採用論文 2-4]、1つのその他の研究[採用論文 5])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。

診断について、4つの研究[採用論文 1、2、5]で診断ツールとして用いていたが、感度／特異度などの具体的な結果は示されていなかった。

重症度分類について、4つの研究[採用論文 1、2、4、5]で Rubin & Holt 分類で重症度分類がされていた。

治療反応性についての研究はなかった。

以上より、唾液腺造影検査は SS の診断および重症度分類には有用であると考えられる。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ16 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

採用論文	Tomiita M. Clin Exp Rheumatol.2005 [1]	Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.
	Chikui T. Ultrasound Med Biol. 2009 [2]	A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: a comparison between sonographic and sialographic findings.
	Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001 [3]	Morbidity from parotid sialography.
	Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2006 [4]	Sonographic diagnostic criteria for screening Sjögren's syndrome.
	大林尚人. 歯科放射線,2004 [5]	MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断

### 【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ17 予後に影響する合併症は何か
推奨	悪性リンパ腫は予後に影響する合併症の一つとして注意することを提案する。その他、多発性骨髄腫などの血液腫瘍疾患、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肺動脈性肺高血圧症なども予後に影響するものとして提案する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ17 予後に影響する合併症は何か

CQ17 という合併症とは、CQ3 の腺外病変と区別して、単独でも起こりうる合併疾患とした。二次性シェーグレン症候群では、併存する関節リウマチなどの全身性自己免疫疾患も合併疾患となるが、その場合の予後は合併する全身性自己免疫疾患にも依るため本論には含めなかった。原発性シェーグレン症候群で知られる合併症は、血液腫瘍疾患では悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など、消化器疾患では原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎など、循環器疾患では肺動脈性肺高血圧症などがあり、いずれも生命予後に関わりうるものであり重要であると考えた。そしてこれらのうち、シェーグレン症候群の合併症として検証が可能な文献を見いだすことが出来たのは悪性リンパ腫であった。4 つのコホート研究および 1 つの症例対照研究の文献報告があり、これらを対象にシステマティックレビューを行った。

報告を集計すると原発性シェーグレン症候群での悪性リンパ腫による死亡率は約 1.0%であり、報告間のばらつきは小さかった。いずれも一般人口における悪性リンパ腫による死亡率、悪性リンパ腫を合併しない原発性シェーグレン症候群における死亡率について記載がなく、メタアナリシスは実施できず、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。ただし、国立がん研究センターの報告では日本国内での悪性リンパ腫による累積死亡率が男 0.8%、女 0.5%とされており、一般人口に比べるとシェーグレン症候群では悪性リンパ腫による死亡率が高い可能性が考えられた。以上より、シェーグレン症候群の診療において悪性リンパ腫は予後に影響する合併症の一つとして注意するほうがよいと結論した。また多発性骨髄腫などの血液腫瘍疾患、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肺動脈性肺高血圧症なども予後に影響するものとして検証すべきものであり留意するよう提案した。

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

##### SSCQ17 シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か

4つのコホート研究[採用論文 1-4]および1つの症例対照研究[採用論文 5]を対象としてSRを行った。国内患者を対象とした大規模報告はみられなかった。

報告の集計ではpSSにおけるLPD死亡率は約1.0%であり、報告間のばらつきは小さかった。一般人口におけるLPD死亡率、LPD非合併のpSSにおける死亡率のデータ未記載のため定量的評価(メタアナリシス)は困難であった。

ただし、日本国内では悪性リンパ腫による累積死亡率が男0.8%、女0.5%とされており、

[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)

LPDによる死亡率上昇の可能性は考えられた。

なお、他に予後に影響を与える可能性のある稀な合併症として、肺動脈性肺高血圧症やアミロイドーシスなども想定されたが、大規模報告例が乏しいため、今回の評価対象からは外れた。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱い LPD がシェーグレン症候群の予後に影響する合併症である可能性が考えられた。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ17 シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か

採用論文	Voulgarelis M. Medicine 2012 [1]	Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome.
	Theander E. ARD 2006 [2]	Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors.
	Ioannidis J. Arthritis Rheum 2002 [3]	Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome.
その他の引用論文	Brito-Zeron P. ARD 2016 [4]	Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients.
	Alamanos Y. Rheumatology 2006 [5]	Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003

### 【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か
推奨	合併する悪性リンパ腫では、辺縁帯リンパ腫(MALTリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫を含む)の発症率が高いことが特徴であり、診断時に留意することを推奨する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か

CQ17でも提案されたように悪性リンパ腫は予後に影響する注意すべき合併症である。その病型の特徴を検証し明らかにすることにより、診断と治療の円滑化につながることをねらいCQ18が提起された。

6つの観察研究(4つのコホート研究、2つの症例対照研究)を対象にシステマティックレビューを行った。2つの症例対照研究で、合併する悪性リンパ腫のうち、辺縁帯リンパ腫の発症率が有意に上昇していた(エビデンス強)。辺縁帯リンパ腫特にMALTリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫が含まれていた。2つの症例対照研究で、合併する悪性リンパ腫のうち、びまん性大細胞型リンパ腫の発症率には有意な上昇はみられなかった(エビデンス強)。

以上より、シェーグレン症候群に合併する悪性リンパ腫では、辺縁帯リンパ腫(MALTリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫を含む)の発症率が高いことが特徴であり、診断時に留意することを推奨すると結論した。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】

SS CQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か

6つの観察研究(4本のコホート研究[採用論文1-3、5]、2本の症例対照研究[採用論文4、6])を対象にSRを行った。

2本の症例対照研究[採用論文4、6]で、合併する悪性リンパ腫のうち、Marginal zone lymphoma(MZL)の発症率が有意に上昇していた(エビデンス強)。MZLとして特にMALTリンパ腫、nodal MZL(NMZL)が含まれていた。

2本の症例対照研究[採用論文4、6]で、合併する悪性リンパ腫のうち、DLBCLの発症率には有意な上昇はみられなかった(エビデンス強)。

以上の結果から、シェーグレン症候群に合併する悪性リンパ腫では、MZL(MALTリンパ腫、NMZLを含む)において発症率が上昇しており、これが合併する悪性リンパ腫の特徴と考えられた。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か

採用論文	Voulgarelis M. Medicine 2012 [1]	Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome.
	Pollard R. J Rheumatol 2011 [2]	Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: a retrospective clinical study.
	Baimpa E. Medicine 2009 [3]	Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects.
	Ekstrom Smedby K. Blood 2008 [4]	Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium.
その他の引用論文	Papageorgiou A. Plos One 2015 [5]	Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients.
	Anderson L. Int J Cancer 2009 [6]	Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies.



【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か	
推奨	唾液腺腫脹、紫斑(palpable purpuraまたは皮膚血管炎)、血清C3低下、血清C4低下をリスク因子として推奨する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か

CQ19に関連し、悪性リンパ腫合併のリスク因子を検証した。7つのコホート研究、1つの症例集積を対象に、悪性リンパ腫合併のリスク因子として複数の文献で検証可能であった、唾液腺腫脹、紫斑、血清C3低下、血清C4低下についてそれぞれシステマティックレビューを行った。そのうち4つのコホート研究についてメタアナリシスも行った。

唾液腺腫脹は、統計学的評価の可能な4報すべてで有意なリスク上昇がみられた(エビデンス強)。

紫斑は、統計学的評価の可能な3報すべてで有意なリスク上昇がみられた(エビデンス強)。

血清C3低下について、統計学的評価の可能な5報のうち4報で有意なリスク上昇がみられた(エビデンス中)。

血清C4低下について、統計学的評価の可能な6報のうち5報で有意なリスク上昇がみられた(エビデンス中)。

上記4項目についてのメタアナリシスでは、統計学的集計の可能な文献は半数にとどまったが、すべて有意なリスク上昇がみられた。

以上より、悪性リンパ腫合併のリスク因子として、唾液腺腫脹、紫斑、血清C3低下、血清C4低下を推奨すると結論した。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か

7本のコホート研究[採用文献 1-6、8]、1本の症例集積[採用文献 7]を対象に、悪性リンパ腫合併のリスク因子として、唾液腺腫脹、紫斑、血清 C3 低下、血清 C4 低下についてそれぞれ SR を行った。そのうち、4本のコホート研究[採用文献 2、3、5、8]についてメタアナリシスを行った。

唾液腺腫脹は、統計学的評価の可能な4報すべて[採用文献 2、3、5、8]で有意なリスク上昇がみられた。

紫斑は、統計学的評価の可能な3報すべて[採用文献 2-4]で有意なリスク上昇がみられた。

血清 C3 低下について、統計学的評価の可能な5報[採用文献 1-3、5、6]のうち4報[採用文献 1-2、5、6]で有意なリスク上昇がみられた。

血清 C4 低下について、統計学的評価の可能な6報[採用文献 1-6]のうち5報[採用文献 2-6]で有意なリスク上昇がみられた。

メタアナリシスでは、統計学的集計の可能な文献[採用文献 2、3、5、8]は半数にとどまったが、有意なリスク上昇があるものと考えられた。

以上の結果から、悪性リンパ腫合併のリスク因子として、唾液腺腫脹、紫斑(エビデンス強)、血清 C3 低下、血清 C4 低下(エビデンス中)があてはまるものと考えられた。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か

採用論文	Brito-Zeron P. Rheumatology, 2007 [1]	Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors.
	Theander E. ARD, 2006 [2]	Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors.
	Ioannidis JP. Arthritis Rheum, 2002 [3]	Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome.
	Skopouli FN. Semin Arthritis Rheum, 2000 [4]	Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome.
その他の引用論文	Baldini C. J Rheumatol, 2012 [5]	A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome.
	Ramos-Casals M. Rheumatology, 2005 [6]	Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome.
	Voulgarelis M. Arthritis Rheum, 1999 [7]	Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome.
	Sutcliffe N. Semin Arthritis Rheum, 1998 [8]	Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か
推奨	反復性耳下腺腫脹は小児SSの診断感度を向上させる所見として推奨する。自覚的および他覚的な口腔、または眼の乾燥症状は、小児患者がSSであることを示唆する所見として推奨する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か

本 CQ の Intervention として、「反復性耳下腺腫脹」、「齲歯の増加」、「口臭」、「眼の乾燥感」、  
 があげられたが、「反復性耳下腺腫脹」以外の項目はコホート研究が無い、もしくは症例数が少  
 ないため、「自覚的および他覚的な口腔または眼の乾燥症状」におきかえ、アウトカムとして診断  
 感度の向上、診断特異度の向上、重症度の判定をあげ、システマティックレビューが行われた。  
 システマティックレビューの結果、「反復性耳下腺腫脹」は小児 SS 患者の 6 割で認められ、ま  
 た、アメリカ・ヨーロッパ分類基準 (2002) の「唾液腺病変」を「反復性耳下腺腫脹」と置き換えるこ  
 とで基準を満たす患者も認められた。「自覚的および他覚的な口腔または眼の乾燥症状」は小  
 児 SS 患者での約半数で認められた。特異度は得られず、重症度の判定はできなかった。  
 小児 SS 患者では、乾燥自覚症状を訴える患者が少ないことから、他覚的所見から腺病変を捉  
 えることが重要となる。唾液腺腫脹を認めるウイルス感染であるムンプスが学校保健安全法に  
 おける「学校において予防すべき感染症 第二種」に制定されており、罹患すると一定期間の出  
 席停止となる。このため、反復性耳下腺腫脹を認める患者は小児科、耳鼻科を受診する機会が  
 他の症状に比し多くなる。このときに鑑別の一つとして SS を考えると、SS 患者の発見につながる  
 と考えられる。齲歯の増加や口臭、眼の乾燥感は、これまでに SS と診断された複数の小児患者  
 で認められている所見である。これ以外の症状も含め、他覚的および自覚的な乾燥症状を認め  
 る患者の診療においては、小児 SS を念頭に置くことが重要である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か

6つの観察研究(1つの前向きコホート[採用文献 5]、5つの後ろ向きコホート研究[採用文献 1-4、6])を対象にSRを行った。

CQ20のI/Cは、「反復性耳下腺腫脹」、「齶歯の増加」、「口臭」、「眼の乾燥感」であった。小児SSでの「齶歯の増加」と「口臭」に関するコホート研究は見つからなかった。また「眼の乾燥感」について他覚所見でなく自覚所見として明確に記述した文献は3つしかなかった[採用文献 1、2、4]。いずれも後ろ向きコホート研究であり、合計23例と少なかつたため、自覚的および他覚的な口腔または眼の乾燥症状に置き換えて調査した。

「反復性耳下腺腫脹」の感度は14.3%~72.5%とコホート研究により開きがあり、全コホート81例を合計すると感度は59.3%であった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。

「口腔または眼の乾燥症状」の感度は28.6%~87.5%とコホート研究により開きがあり、全コホート81例を合計すると感度は49.4%であった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。小児SSでは成人SSにくらべて乾燥症状が少ないとされているが、この結果はそれに矛盾しなかった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。

上記コホート研究症例でAECG-2002診断基準を満たさなかつた症例の中に、「唾液腺病変」を「反復性耳下腺腫脹」に置き換えることで基準を満たすようになった症例もあつたため、「反復性耳下腺腫脹」は小児SSの診断感度を上げる可能性がある。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か

採用論文	Saad Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol, 2011 [1]	Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome
	Schuetz C. Clin Exp Rheumatol, 2010 [2]	Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren's syndrome?
	Singer NG. Curr Rheumatol Rep, 2008 [3]	Sjögren's syndrome in childhood
	Houghton K. J Rheumatol, 2005 [4]	Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?
	Cimaz R. Eur J Pediatr, 2003 [5]	Primary Sjögren's syndrome in the paediatric age: a multicentre survey
	Stiller M. Clin Oral Investig, 2000 [6]	Primary and secondary Sjögren's syndrome in children - a comparative study

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か	
推奨	関節症状、皮疹、倦怠感、レイノー現象、発熱、リンパ節腫脹は、小児患者の重要な腺外症状として考慮することを推奨する。神経症状、肝炎、尿細管性アシドーシス、消化管潰瘍は、頻度は低い重要な合併症として考慮することを推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か

本 CQ の intervention は、「持続する発熱」、「皮疹」、「関節症状」、「倦怠感」、「リンパ節腫脹」、「神経症状」であり、アウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度の判定をあげた。

5つの観察研究(1つの前向きコホート、4つの後ろ向きコホート研究)を対象にシステマティックレビューが行われた。腺外症状の頻度は高い順に「関節症状」(31.4%)、「皮疹」(26.7%)、「レイノー現象」(17.1%)、「倦怠感」(17.1%)、「持続する発熱」(11.4%)、「リンパ節腫脹」(10.0%)、「神経症状」(10.0%)、「尿細管性アシドーシス」(7.1%)、「肝炎」(8.6%)、「消化管症状」(7.1%)となった。特異度はいずれの項目でも得られず、重症度は神経病変で治療抵抗性病変が指摘されていた。

国内の過去の報告や最近の調査でも「持続する発熱」、「皮疹」、「関節症状」、「倦怠感」、「リンパ節腫脹」が小児 SS の腺外症状として頻度が高く認められている。また、「神経症状」、「尿細管性アシドーシス」、「肝炎」、「消化管潰瘍」は、臓器障害として治療を要することが多い。

乾燥症状の頻度の高くない小児 SS の診断にはこれらの腺外症状が重要である。また、治療を要し、ときに治療抵抗性を示す腺外臓器障害は、合併症として重要である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か

5つの観察研究(1つの前向きコホート[採用文献 5]、4つの後ろ向きコホート研究[採用文献 1-4])を対象にSRを行った。

CQ21のI/Cは、「持続する発熱」、「皮疹」、「関節症状」、「倦怠感」、「リンパ節腫脹」、「神経症状」であった。全コホート70症例で、それぞれの感度は11.4%、26.7%、31.4%、17.1%、10.0%、10.0%であった(C)。さらに同症例で他の腺外症状として、「レイノー現象」(17.1%)、「尿細管性アシドーシス」(7.1%)、「肝炎」(8.6%)、「消化管症状」(7.1%)の報告があった(C)。従って、小児SSの腺外症状として感度10.0%以上を高いもの順にならべると、①「関節症状」(31.4%)、②「皮疹」(26.7%)、③「レイノー現象」(17.1%)、④「倦怠感」(17.1%)、⑤「持続する発熱」(11.4%)、⑥「リンパ節腫脹」(10.0%)、⑦「神経症状」(10.0%)となった。

文献では

①「関節症状」は関節炎あるいは関節痛と表現されていた。その感度は17.5%~62.5%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。

②「皮疹」の感度は12.5%~42.9%とコホート研究により開きがあった(D)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

③「レイノー現象」の感度は0.0%~37.5%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

④「倦怠感」の感度は7.5%~42.9%とコホート研究により開きがあった(D)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

⑤「持続する発熱」の感度は0.0%~28.6%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

⑥「リンパ節腫脹」の感度は0.0%~25.0%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

⑦「神経症状」の感度は0.0%~28.6%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。病変により治療抵抗性・重症度が示唆される。

腺外症状でもっとも感度の高い①「関節症状」(31.4%)でもCQ20の「反復性耳下腺腫脹」(59.3%)より大きく下回るため、これらの腺外症状では診断感度の向上はあまり期待できない。むしろ小児SSの合併症として留意すべきと思われる。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か

採用論文	Saad Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol, 2011 [1]	Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's
------	--	---

		syndrome
	Schuetz C. Clin Exp Rheumatol, 2010 [2]	Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren's syndrome?
	Singer NG. Curr Rheumatol Rep, 2008 [3]	Sjögren's syndrome in childhood
	Houghton K. J Rheumatol, 2005 [4]	Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?
	Cimaz R. Eur J Pediatr, 2003 [5]	Primary Sjögren's syndrome in the paediatric age: a multicentre survey



【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か
推奨	抗核抗体、抗SS-A/Ro抗体は、小児患者における診断感度が高く、リウマトイド因子、高γグロブリン血症、抗SS-B/La抗体も小児でSSを示唆する所見であり、診断に有用であると推奨する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か

本 CQ の intervention として、抗核抗体、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体、リウマトイド因子、高γグロブリン血症、唾液腺型アミラーゼをあげ、アウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度の判定をあげた。8つの観察研究を対象としてシステマティックレビューが行われた。

それぞれの項目の小児 SS 患者での陽性率は、抗核抗体 83.7%、抗 SS-A/Ro 抗体 72.4%、抗 SS-B/La 抗体 36.2%、リウマトイド因子 68.5%、高γグロブリン血症 52.0%、アミラーゼ 45.5%であった。特異度は得られず、重症度に関しては報告がなかった。

小児 SS は、自覚的な乾燥症状の頻度は低いが、血液検査所見では成人と変わらない免疫異常が示される。これらの検査をおこなうことは、小児 SS の診断において重要と考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か

8つの観察研究(case series)を対象とした[採用文献 1-8]。いずれも対照群が設定されておらず、診断特異度を算出し得なかった。検査の各項目は横断的な測定であり、予後や重症度を判断し得なかった。

8つの case series[採用文献 1-8]では、小児 pSS における ANA の陽性率は 62.5~100% (63.6 (7/11), 86.3 (44/51), 100 (7/7), 62.5 (5/8), 100 (7/7), 85 (34/40), 75 (6/8), 100 (3/3) %) (計 83.7% (113/135))であった(D)。

7つの case series[採用文献 1-5, 7, 8]では、小児 pSS における RF の陽性率は 27.3~100% (27.3(3/11), 68.6(35/51), 100(4/4), 62.5(5/8), 71.4(5/7), 75(30/40), 100(3/3)) (計 68.5% (85/124))



であった(D)。

7つの case series[採用文献 1、3-8]では、小児 pSS における高ガンマグロブリン血症の陽性率は 18.2~100% (18.2(2/11), 42.9(3/7), 50(2/4), 100(2/2), 53(21/40), 75(6/8), 100% (3/3)) (計 52.0% (39/75))であった(D)。

8つの case series[採用文献 1-8]では、小児 pSS における抗 SS-A 抗体の陽性率は 36.4~100% (36.4(4/11), 74.5(38/51), 100(7/7), 42.9(3/7), 100(7/7), 73.6(29/40), 75(6/8), 100(3/3)) (計 72.4% (97/134))であった(D)。

7つの case series[採用文献 1-4、6-8]では、小児 pSS における抗 SS-B 抗体の陽性率は 0~100% (27.3 (3/11), 29.4(15/51), 100(7/7), 0(0/7), 28.6(2/7), 62.5(5/8), 66.7(2/3) %) (計 36.2% (34/94))であった(D)。

2つの case series[採用文献 3、5]では、小児 pSS における Amy の陽性率は 39~100% (16/40, 4/4) (計 45.5% (20/44))であった(D)。

小児 pSS の重症度に関与する血液検査所見についての研究はみられなかった。

以上結果から、エビデンスは弱いだが、ANA、抗 SS-A 抗体は小児 pSS の診断感度が比較的高い項目である可能性がある。対照群が設定された研究はなく、特異度の算出はできなかった。一方で、重症度の推定については研究が存在しなかった。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か

採用論文	Stiller M Clin Oral Invest 2000 [1]	Primary and secondary Sjögren's syndrome in children--a comparative study.
	Houghton K J Rheumatol 2005 [2]	Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?
	Saad-Magalhaes C. Clinical and Experimental Rheumatology 2011 [3]	Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome.
	Singer NG. Current Rheumatology Reports 2008 [4]	Sjögren's syndrome in childhood

	Cimaz R. Eur J Pediatr 2003 [5]	Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey.
	Schuetz C. Clinical and Experimental Rheumatology 2010 [6]	Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren syndrome?
	Tomita M. Clinical and Experimental Rheumatology 2005 [7]	Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.
その他の 引用論文	Takei S Jpn J Clin Immunol 2010 [8]	Sjögren's syndrome (SS) in childhood : is it essentially different from adult SS?

CQ	SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か	
推奨	(1) 耳下腺シアログラフィ(MRシアログラフィも含む)、口唇小唾液腺生検は、小児患者の腺病変を反映し、診断感度が高い検査として推奨する。(強い) (2) 唾液腺シンチグラフィ、シルマーテスト、角結膜染色試験も腺病変を反映する検査であると提案する。(弱い)	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

#### 【5-4 推奨作成の経過】

##### SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か

本 CQ の intervention は、MR シアログラフィ、耳下腺シアログラフィ、唾液腺シンチグラフィ、角結膜染色試験、シルマーテスト、BUT であり、アウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度の判定、有害事象をあげた。

5 つの観察研究と1つの診断に関する対照群のある横断研究についてシステマティックレビューが行われた。

耳下腺シアログラフィ、口唇小唾液腺生検は施行例が多く、感度も高かった。耳下腺シアログラフィと MR シアログラフィの相関があるという報告、口唇小唾液腺生検については、特異度 100%という報告があった。唾液腺シンチグラフィの陽性率は75%という報告があった。シルマーテストは陽性率にばらつきが大きく、ローズベンガル試験は単独で結果が出されている報告がなかったので感度は得られなかった。有害事象に関する報告はなかった。

以上から、耳下腺シアログラフィ、口唇小唾液腺生検は小児 SS の診断感度が高い検査と考えられた。また、唾液腺シンチグラフィ、シルマーテスト、ローズベンガル試験は報告されている症例数が少ないため強く推奨はできないが、主な診断・分類基準に採用されている検査であり、陽性であれば診断において有用な情報となり得るので、施行することを提案した。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か

5つの観察研究(case series)[採用文献2-6]と1つの診断に関する比較群のある横断研究[採用文献1]を対象とした。

4つの case series[採用文献2-5]では、小児 pSS における Schirmer test の陽性率は 14.3~68.9% (14.3 (1/7), 68.9 (28/40), 66.7% (4/6))であり、ばらつきが大きかった(D)。Rose Bengal の染色所見単独の結果はなく、Rose Bengal 陽性かつ Schirmer 陽性は1つの case series で 72.7% (8/11), いずれか陽性は1つの case series で 83.3% (5/6)であった (D)。

2つの case series [採用文献2, 3]では、小児 pSS における唾液腺造影の陽性率は 90.9~100% (90.9 (9/11), 100% (40/40))であった(D)。1つの case series (5例の pSS と3例の sSS が混在)[採用文献6]では、MR sialography (87.5% (7/8))と X-ray sialography (87.5% (7/8))の結果が相関することを報告している(ピアソンの相関係数 0.85)(D)。

1つの case series[採用文献2]では、小児 pSS における唾液分泌量測定の陽性率は 81.8% (9/11)であった(D)。

1つの case series[採用文献3]では、小児 pSS における唾液腺シンチの陽性率は 75% (30/40)であった(D)。

1つの case series[採用文献4]では唾液腺造影、唾液腺シンチ、唾液分泌量のいずれかが異常であったのが、71.4% (5/7)であった (D)。

5つの case series [採用文献2-6]では、小児 pSS における小唾液腺生検の陽性率は 62.5~100% (66.7(8/12), 90.9 (10/11), 100 (40/40), 62.5 (5/8), 75 (6/8), 75 (3/4)) (total 86.7% (72/83))であった(D)。このうち1つの横断研究では対照群が設定されており、感度 66.7%, 特異度 100%であった。

小児 pSS の重症度を反映する検査所見についての研究はみられなかった。また、有害事象について言及した研究もみられなかった。

以上の結果から、唾液腺造影、小唾液腺生検は小児 pSS の腺病変に対する診断感度が比較的高く、特に SS の診断率向上に寄与すると考えられる。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か

採用論文	Yokogawa N J Rheumatol 2014 [1]	Comparison of labial minor salivary gland biopsies from childhood Sjögren syndrome and age-matched controls.
	Stiller M Clin Oral Invest 2000 [2]	Primary and secondary Sjögren's syndrome in children—a comparative study.
	Cimaz R. Eur J Pediatr 2003 [3]	Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey.

	Saad-Magalhaes C. Clinical and Experimental Rheumatology 2011 [4]	Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome.
	Schuetz C. Clinical and Experimental Rheumatology 2010 [5]	Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren syndrome?
	Tomita M. Clinical and Experimental Rheumatology 2005 [6]	Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
推奨	セビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩は唾液分泌量を増加させ、口腔乾燥症状の改善に有用であると推奨する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？

本 CQ のアウトカムとして、唾液分泌量の改善、口腔乾燥症状の改善、口腔粘膜異常の改善、有害事象が挙げられ、本推奨では口腔乾燥症状の改善について唾液分泌変化量と問診スコアを重視した。セビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩、漢方薬、保湿剤についてそれぞれシステマティックレビューが行われた。

その結果、セビメリン塩酸塩およびピロカルピン塩酸塩とも強いエビデンスに基づき口腔乾燥症状の改善効果の高さが、中等度のエビデンスの強さにより唾液分泌量の改善効果が示された。また、エビデンスは弱いのが口腔粘膜異常の改善効果も示された。一方、有害事象については中等度のエビデンスの強さにより嘔気、多汗、悪寒、動悸が出現することが示された。

漢方薬および保湿剤については、唾液分泌量、口腔乾燥症状、口腔粘膜異常を改善させる可能性があるものの、エビデンスは非常に弱いものであった。

よって、セビメリン塩酸塩およびピロカルピン塩酸塩は唾液分泌量を増加させ、口腔乾燥症状の改善に有用であると判断した。

両剤とも SS に対して保険適応されており、患者の経費増額などの負担はないと考えるが、嘔気、多汗、悪寒、動悸などの有害事象には留意する。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か

(1)セビメリン塩酸塩:3つのRCT[採用文献1-3]を対象にSRを実施した。  
 2つのRCT[採用文献1,3]でセビメリン塩酸塩投与後に平均唾液分泌量、唾液分泌変化量の有意な増加があり、うち1つのRCT[採用文献1]では平均唾液分泌量、唾液分泌変化量ともプラセ

ポと比し有意に高値であった。一方、残り1つのRCT[採用文献2]では平均唾液分泌量、唾液分泌変化量とも投与前およびプラセボと比し有意な変化がなかった(エビデンスの強さ:B)。

2つのRCT[採用文献1、3]のメタアナリシスでは、セビメリン塩酸塩はプラセボと比し有意に口腔乾燥症状の改善者数が増加していた。さらに、3つのRCT[採用文献1-3]でセビメリン塩酸塩はプラセボに比し口腔乾燥に関する問診スコアを有意に改善した(A)。

1つのRCT[採用文献3]でセビメリン塩酸塩により舌外観は有意に改善したが、プラセボでその変化は認めなかった(C)。2つのRCT[採用文献1、2]で口腔粘膜異常の評価の記載がなかった。

3つのRCT[採用文献1-3]のメタアナリシスで、セビメリン塩酸塩はプラセボに比し何らかの有害事象を増加させる傾向があるが有意水準には達しなかった(B)。嘔気、多汗、悪寒、動悸が多かった。

以上の結果から、強いエビデンスに基づきセビメリン塩酸塩による口腔乾燥症状の改善効果の高さが、中等度のエビデンスの強さにより唾液分泌量の改善効果が示された。エビデンスは弱いですが、口腔粘膜異常の改善効果も示された。一方、中等度のエビデンスの強さによりセビメリン塩酸塩による有害事象の生じやすさが示された。

(2)ピロカルピン塩酸塩:3つのRCT[採用文献4-6]を対象にSRを実施した。

1つのRCT[採用文献4]でピロカルピン塩酸塩はプラセボと比し有意に唾液分泌量増加者数が増加していた。また、平均唾液分泌増加量がプラセボと比し有意に高値であった。2つのRCT[採用文献5、6]でプラセボに比し平均唾液分泌量が有意に増加した(B)。

3つのRCT[採用文献4-6]のメタアナリシスで、ピロカルピン塩酸塩はプラセボと比し有意に口腔乾燥症状の改善者数が増加していた。3つのRCT[採用文献4-6]でピロカルピン塩酸塩はプラセボに比し口腔乾燥に関する問診スコアを有意に改善した(A)。

3つのRCT[採用文献4-6]すべてで口腔粘膜異常の評価の記載がなかった(D)。

3つのRCT[採用文献4-6]すべてで重篤な有害事象はなかった。2つのRCT[採用文献5、6]においてピロカルピン群で発汗、頻脈がプラセボ群に比し有意に多かった(C)。

以上の結果から、強いエビデンスに基づきピロカルピン塩酸塩による口腔乾燥症状の改善効果の高さが、中等度のエビデンスの強さにより唾液分泌量の改善効果が示された。口腔粘膜異常の改善効果については評価不能であった。一方、エビデンスは弱いですがピロカルピン塩酸塩により有害事象として発汗、頻脈の生じやすい可能性が示された。

(3)漢方薬:2つのRCT[採用文献7、8]を対象にSRを実施した。

2つのRCT[採用文献7、8]で麦門冬湯投与後に平均唾液分泌量が有意に増加したが、対照群(補中益気湯、プラセボ)では平均唾液分泌量の有意な増加はなかった。1つのRCT[採用文献7]では麦門冬湯投与により76.6%の患者で唾液分泌量が増加した(C)。

1つのRCT[採用文献8]で麦門冬湯は投与前およびプラセボと比し口腔乾燥に関する問診スコアを有意に改善した(D)。プラセボでは有意な改善なく、むしろ増悪傾向であった。

1つのRCT[採用文献8]で麦門冬湯は投与前およびプラセボと比し舌表面、口腔内の乾燥に関するスコアを有意に改善した(D)。プラセボでは有意な改善なく、むしろ増悪傾向であった。

1つのRCT[採用文献8]で重篤な有害事象はなく、麦門冬湯はプラセボと比し副作用が有意に少ない(D)。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、麦門冬湯は唾液分泌量を改善させる可能性が示された。また、エビデンスはとても弱いですが、麦門冬湯は口腔症状および口腔粘膜異常を改善させる可能性が示された。また、エビデンスはとても弱いですが、麦門冬湯は副作用が生じにくい可能性が示された。

(4)保湿剤:2つのRCT[採用文献10、15]、5つのコホート研究[採用文献9、11-14]を対象にSRを実施した。

1つのRCT[採用文献10]でオーラルバランスとプラセボでは唾液分泌量の改善効果がなかった(D)。1つのコホート研究[採用文献9]でもオーラルバランス投与後の唾液分泌量の有意な増加はなかった。1つのコホート研究[採用文献13]でアクアムーカスにより投与前に比し唾液分泌量が有意に増加した。また、同剤中止により増加効果は消失した。1つコホート研究[採用文献14]でアズノールにより唾液分泌量は増加傾向だが有意差はなかった(D)

1つのRCT[採用文献10]でオーラルバランスはプラセボに比し口腔乾燥症状の改善傾向があるが有意差はなかった。対照が西ドイツ製人工唾液のもう1つのRCT[採用文献15]ではオーラルバランスにより42%の患者で口腔乾燥症状が改善した(D)。4つ(オーラルバランス3つ、アクアムーカス1つ)のコホート研究[採用文献9、11-13]で投与前に比し口腔乾燥症状の有意な改善効果があるが、うち1つのサリベートを対照群としたコホート研究[採用文献12]ではオーラルバランスの効果はサリベートに比して有意ではなかった。残り1つのコホート研究[採用文献14]ではアズノールによる口腔乾燥感の改善はなし(舌痛の有意な改善はあり)(D)。

2つのRCT[採用文献10、15]とも口腔粘膜異常の評価の記載がなかった(D)。2つのコホート研究(オーラルバランス1つ、アクアムーカス1つ)[採用文献11、13]で投与前と比し有意に改善した。1つのコホート研究[採用文献14]ではアズノールによる有意な変化はなかった(D)。

1つのRCT[採用文献10]ではオーラルバランス、プラセボとも有害事象を認めなかった。もう1つのRCT[採用文献15]ではオーラルバランス使用後腹部膨満感による中止が1例いた(D)。2つのコホート研究[採用文献9、11]ではオーラルバランスによる嘔気、不快な味、口腔不快感、軟便、胃部不快感が数人ずついた。1つのコホート研究[採用文献13]ではアクアムーカスによる有害事象は認めなかった(D)。

以上の結果から、いずれもエビデンスはとても弱いですが、オーラルバランスは唾液分泌量の増加効果はないが、口腔乾燥症状および口腔粘膜異常を改善させる可能性があること、アクアムーカスは唾液分泌量、口腔乾燥症状、口腔粘膜異常を改善させる可能性があること、アズノールは唾液分泌量を増加させる可能性があるが、口腔乾燥症状、口腔粘膜異常を改善させる効果が乏しいことが示唆された。また、エビデンスがとても弱いですが、オーラルバランスは消化器症状に関連する有害事象が生じうること、アクアムーカスは有害事象が生じにくい可能性が示唆された。



【4-4 引用文献リスト】

SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か

採用論文	Petrone D. Arthritis Rheum. 2002. [1]	A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca.
	Leung KC. Clin Rheumatol. 2008. [2]	The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover study.
	Fife RS. Arch Intern Med. 2002. [3]	Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome: a randomized trial.
	Wu CH. J Formos Med Assoc. 2006. [4]	Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan--a double-blind, placebo-controlled trial.
	Papas AS. J Clin Rheumatol. 2004. [5]	Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjögren's syndrome patients with oral pilocarpine: a randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study.
	Vivino FB. Arch Intern Med. 1999. [6]	Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial.
	大野 修嗣. 漢方と最新治療. 2006. [7]	免疫疾患の漢方薬 RCT シェーグレン症候群の唾液分泌障害に対する漢方薬治療の効果.
	西澤芳男. 日唾液腺会誌. 2004. [8]	原発性シェーグレン症候群唾液分泌能改善効果に対する前向き,多施設無作為 2 重盲検試験.
	Aliko A. Rheumatol Int. 2012. [9]	Evaluation of the clinical efficacy of Biotène Oral Balance in patients with secondary Sjögren's syndrome: a pilot study.
	Alves MB. Quintessence Int. 2004. [10]	Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjögren's syndrome: a single-blind trial.
	山本一彦. 日口粘膜誌. 2005. 11(1): 1-7. [11]	口腔乾燥症患者における保湿ジェルの効果. 日口粘膜誌.
	角田博之. DENT DIAMOND. 2001. [12]	シェーグレン症候群患者におけるオーラルバランス®・バイオティーン gel の効果.

	福島洋介. 日口腔科会誌. 2011. [13]	口腔乾燥症患者に対する口腔保湿剤アクアムーカス®の使用経験.
	小野裕輔. デンタルハイジーン. 2009. [14]	口腔乾燥症における外用薬の有用性 アズレンスルホン酸ナトリウム含嗽剤とグリセリン・カルメロースナトリウム口腔保湿剤の使い分け.
	鳥飼勝隆. 医と薬学. 1986. [15]	シェーグレン症候群患者における人工唾液(サリベート®)の臨床応用とその治療成績.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？	
推奨	再発性唾液腺腫脹に対して抗菌薬、副腎皮質ステロイドは改善効果が、耳下腺洗浄療法は改善効果に加え、再燃抑制効果が期待できると提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か

本 CQ のアウトカムとして、唾液腺腫脹の改善、唾液分泌量の改善、有害事象が挙げられていたが、本推奨では治療効果を重視した。抗菌剤、副腎皮質ステロイド、耳下腺洗浄療法、唾液分泌促進による予防の 4 点に関してシステマティックレビューが行われた。

その結果、抗菌薬、副腎皮質ステロイド、耳下腺洗浄療法は再発性唾液腺腫脹に効果が、さらに耳下腺洗浄療法については再燃抑制効果がある可能性が示唆された。しかし、いずれも観察研究のみでエビデンスは非常に弱かった。唾液分泌促進による予防については文献がなかったため評価不能であった。

以上より、再発性唾液腺腫脹に対して抗菌薬、副腎皮質ステロイドは改善効果が、耳下腺洗浄療法は改善効果に加え、再燃抑制効果が期待できると判断した。ただし、副腎皮質ステロイドの投与は、腫脹に対する消炎および疼痛を改善させる目的であり、唾液量増加目的には使用しない。

いずれの治療法も保険適応であるため、患者の経費増額などの負担はないと考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か

<p>(1) 抗菌薬: 2つの症例報告[採用文献 1、2]を対象に SR を実施した。</p> <p>1つの症例報告[採用文献 1]で抗生剤投与による唾液腺腫脹の改善効果が、1つの症例報告[採用文献 2]で予防的投与による再発抑制効果が示されている(D)。</p> <p>2つの症例報告[採用文献 1、2]とも唾液分泌量、有害事象の評価の記載はなかった(ともにD)。</p> <p>以上の結果から、エビデンスはとても弱いですが、抗菌薬投与が再発性唾液腺腫脹に効果がある可能性が示唆された。唾液分泌量の改善効果や有害事象については評価不能。</p> <p>(2) 副腎皮質ステロイド: 6つの症例報告[採用文献 3-8]を対象に SR を実施した。</p> <p>6つの症例報告[採用文献 3-8]すべてでステロイド薬による唾液腺腫脹の改善効果や再発抑制効果が示されている(D)。ただし、ステロイド薬の投与量や漸減速度は個々の症例報告で異なり、メトトレキサートやヒドロキシクロロキンが併用されている報告もある。</p> <p>6つの症例報告[採用文献 3-8]とも唾液分泌量、有害事象の評価の記載はなかった(ともにD)。</p> <p>以上の結果から、エビデンスはとても弱いですが、副腎皮質ステロイド投与が再発性唾液腺腫脹に効果がある可能性が示唆された。唾液分泌量の改善効果や有害事象については評価不能。</p> <p>(3) 耳下腺洗浄療法: 4つのコホート研究[採用文献 9-12]を対象に SR を実施した。</p> <p>唾液腺内視鏡を用いた唾液腺の洗浄、加えて拡張術、ステロイド注入により1つのコホート研究[採用文献 9]で唾液腺腫脹の改善が、1つのコホート研究[採用文献 10]で再燃抑制効果が示されている(D)。</p> <p>2つのコホート研究[採用文献 11、12]で、ステロイドによる耳下腺洗浄療法で実施前に比し有意に唾液分泌量が増加している(D)。ただし、2つのコホート研究[採用文献 11、12]とも反復性唾液腺腫脹患者かどうかは不明。</p> <p>3つのコホート研究[採用文献 9、11、12]で有害事象を認めなかった(D)。</p> <p>以上の結果から、エビデンスはとても弱いですが、唾液腺(耳下腺)洗浄療法が唾液腺腫脹、唾液分泌量に改善効果がある可能性が示唆された。また、エビデンスはとても弱いですが、有害事象が生じにくい可能性があることも示唆された。</p> <p>(4) 唾液分泌促進による予防: SR の対象となりうる文献なし。</p> <p>以上の結果から、評価不能。</p>
--

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か

採用論文	Chakraborty PP. J Assoc Physicians India. 2007. [1]	Recurrent submandibular gland swelling as the initial presentation of Sjögren's syndrome.
	Sugimoto T. Intern Med. 2006. [2]	Recurrent parotitis as a first manifestation of adult primary Sjögren's syndrome.

Alp H. West Indian Med J. 2011. [3]	Recurrent parotitis as a first manifestation in a child with primary Sjögren's syndrome.
Baszis K. Pediatrics. 2012. [4]	Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren syndrome.
Civilibal M. Clin Pediatr (Phila). 2007. [5]	A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature.
岩尾篤. 小児科診 2004, 67, 1351-1354 [6]	反復する耳下腺腫脹を契機に発見された Sjögren 症候群の 1 例.
Yasuda S. Mod Rheumatol 2004, 14, 70-72 [7]	Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome.
宮崎菜穂. 小児臨. 2003. [8]	反復性耳下腺炎の契機に診断された Sjögren 症候群の 11 歳女児例.
De Luca R. J Craniomaxillofac Surg. 2015. [9]	Endoscopic management of salivary gland obstructive diseases in patients with Sjögren's syndrome.
Shacham R. J Oral Maxillofac Surg. 2011. [10]	Endoscopic treatment of salivary glands affected by autoimmune diseases.
Izumi M. Ann Rheum Dis. 1998. [11]	Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome.
Takagi Y. J Rheumatol. 2008. [12]	Parotid irrigation and cevimeline gargle for treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ26 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
推奨	(1) レバミピド点眼液は角結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善し治療の選択肢として推奨する。(強い) (2) ジクアホソル点眼液は角結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善し、また涙液量の改善傾向があり治療の選択肢として推奨する。(強い) (3) ヒアルロン酸点眼液は、角結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善し治療の選択肢として推奨する。(強い)
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ26 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

本 CQ では、現在日本でドライアイの治療薬として保険適用となっているレバミピド点眼液、ジクアホソル点眼液、ヒアルロン酸点眼液を中心に、涙液減少型ドライアイを呈するシェーグレン症候群(SS)において、ドライアイの自覚症状、眼表面染色所見による角結膜上皮障害、シルマー値による涙液量の改善、視機能の改善をアウトカムとして検討した。この推奨を作成するにあたり、SS 患者にとって治療の選択肢が広がることを重要視した。

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システマティックレビューが行われた。ジクアホソル点眼液では 2 本の観察研究(2 本の前向きコホート)が該当し、エビデンスは弱いですが、ジクアホソル点眼液は、角結膜上皮障害、眼乾燥症(ドライアイ)、涙液分泌量を改善させる可能性があるものの、視機能の改善効果は認められていない。一方で、有害症状も認めなかった。

レバミピド点眼液に関しては 1 本の介入研究が該当し、エビデンスは非常に弱いですが、角結膜上皮障害、眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があったが、涙液量、視機能、有害症状については検討されておらず、不明であった。

ヒアルロン酸点眼液に関しては、1 本の介入研究が該当した。エビデンスは非常に弱いですが、ヒアルロン酸点眼液は、角結膜上皮障害、眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があるものの、涙液量・視機能の改善は不明であった。有害事象に重要な問題は生じなかった。

システマティックレビューの結果、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いずれも角結膜上皮障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善し、また、有害事象が検討された研究

では、重大な報告はみられていないことから、治療の選択肢として推奨することとした。

視機能と涙液量はジクアホソル点眼液により改善される報告があるが、レバミピド点眼とヒアルロン酸点眼液での報告がないため、有用性について比較できないことは本推奨における課題である。レバミピド、ジクアホソル、ヒアルロン酸点眼治療に対する患者の価値観や好みのばらつきは少ないと考える。ドライアイの点眼治療は継続することにより症状の改善が維持されることから、眼科以外の診療科でも点眼薬の有用性を理解し、継続して点眼薬が処方できるような連携が必要と思われる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ26 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

##### 【ジクアホソル点眼】

2本の観察研究(2本の前向きコホート)[採用文献1、4]を対象にSRを行った。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は涙液量に改善傾向を示した(C)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼による視機能は不明であった(D)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は有害事象を認めなかった(C)。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、ジクアホソル点眼は、角膜障害・結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)涙液分泌量を改善させる可能性があるものの、視機能の改善効果は認められない。一方で、有害症状も認めなかった。

##### 【レバミピド点眼】

1本の介入研究[採用文献3]を対象にSRを行った。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼による涙液量は不明であった(D)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼により視機能は不明であった(D)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼による有害事象は不明であった(D)。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、レバミピド点眼は、角膜障害・結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があるものの、涙液分泌量・視機能や有害症状の検討がされなかった。

#### 【ヒアルロン酸点眼】

1本の介入研究[採用文献 2]を対象にSRを行った。

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼による涙液量の改善は不明であった(D)。

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼により視機能の改善は不明であった(D)。

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は重大な有害事象を認めなかった(C)。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、ヒアルロン酸点眼は、角膜障害・結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があるものの、涙液分泌量・視機能の改善は不明で、有害事象に重要な問題は生じなかった。

#### 【4-4 引用文献リスト】

SSCQ26 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

採用論文	Koh Shizuka, Japanese Journal of Ophthalmology, 2013 [1]	Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye(水分欠乏性ドライアイに対するジクアホソル点眼液を用いた治療の長期成績)
	McDonald CC, Eye (Lond), 2002 [2]	A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome.
	Arimoto A, Cornea, 2014 [3]	Effect of rebamipide ophthalmic suspension on signs and symptoms of keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome patients with or without punctal occlusions.
	Koh S, Acta Ophthalmol, 2014 [4]	Effect of diquafosol ophthalmic solution on the optical quality of the eyes in patients with aqueous-deficient dry eye.



【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ27 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
推奨	涙点プラグは、涙液量・角膜上皮障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善するため治療の選択肢として推奨する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ27 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

本 CQ のアウトカムとして、涙液量の改善、角膜上皮障害、結膜上皮障害、眼乾燥症、有害事象が挙げられていた。本推奨では涙液減少型ドライアイを呈するシェーグレン症候群患者にとって治療法が少ない中で、保険適用である涙点プラグにより治療の選択肢が広がることを重要視した。

論文の 2 次スクリーニング時 11 本の論文が残ったが、コントロールのない論文がほとんどであり、最終的に残ったのはランダム化比較試験 1 本であった。メタアナリシスへすすんだ論文は認められなかった。

涙点プラグ治療に対し、人工涙液をコントロールとしてランダム化比較試験を行った 1 論文について涙液量の改善、角膜上皮障害、結膜上皮障害、眼乾燥症、有害事象についてシステムティックレビューを行った。その結果、点眼治療においても点眼前後で涙液量の増加を認めたが、人工涙液群と比較して涙点プラグ群では有意にシルマーテスト I 法、BUT による涙液量の改善を認めた。涙点プラグの使用前後で明らかな眼乾燥症と角膜上皮の改善を認めた。涙点プラグによる結膜上皮の改善と有害事象は不明であった。

以上の結果から、エビデンスは弱いが無涙点プラグは、涙液量・角膜上皮障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善することから、治療の選択肢として推奨すると判断した。

現在有用な点眼治療に抵抗性の患者に対する涙点プラグ治療に対しては患者の意向のばらつきは少ないと考える。第一回の推奨文決定のための投票時、涙点プラグはドライアイに対する第一選択の治療法ではないので、「点眼治療に抵抗性の患者で」という追記が要るのではないかという意見がよせられた。しかし、ドライアイの重症度によっては、早期に涙点プラグを開始する場合もあり、開始時期については記載しないこととした。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ27 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

1本のRCT[採用論文1]を対象にSRを行った。

1つのRCT[採用論文1]で、人工涙液と比較して涙点プラグにより明らかな涙液量の改善を認めた(エビデンスの強さ:C)。しかしながら、点眼治療においても点眼前後で涙液量の増加を認めた。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグの使用前後で明らかな角膜上皮の改善を認めた(C)。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグによる結膜上皮の改善は不明(D)。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグの使用前後で明らかに眼乾燥症状の改善を認めた(C)。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグによる有害事象は不明(D)。

以上結果から、エビデンスは弱い但し涙点プラグは、涙液量・角膜上皮・眼乾燥症状を改善させる可能性を認めたが、結膜上皮障害・有害事象の発生については不明であった。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ27 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

採用論文	Qiu W, Rheumatol Int 33:2543-8, 2013 [1]	Punctal plugs versus artificial tears for treating primary Sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis SICCA: a comparative observation of their effects on visual function.
------	--	---

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か
推奨	ステロイドの全身投与では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と提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か

本 CQ のアウトカムとして、腺病変の改善に対するステロイド全身投与の有用性を検討するため、唾液分泌量・涙液分泌量などの客観的指標の改善効果、及び、ステロイド全身投与によるリスクとベネフィットのバランスを重要視し、システマティックレビューを行った。

システマティックレビューの結果、ステロイド全身投与による唾液・涙液分泌改善効果について、エビデンスの総括は C(弱い)であったが、少数例のランダム化比較試験において、ステロイド全身投与によって、口腔乾燥症状は改善を認めたものの、明らかな唾液分泌量・涙液分泌量の改善は認められなかった。また、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、非投与群と比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があったが、有意水準には達しなかった。一方、ステロイド投与に伴うリスクベネフィットに関しての明確なエビデンスは存在しなかったが、1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与群において、感染症(ウイルス性肺炎、带状疱疹、口腔内カンジダ症)が誘発される可能性が示された。

以上の結果から、ステロイドの全身投与では、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と提案すると記載することが、現実的であると考えられた。

しかし、疾患の Stage や重症度によって腺病変に対するステロイドの治療反応性が異なる可能性はある。例えば、唾液腺組織におけるリンパ球浸潤が顕著な症例では効果が異なる可能性があるため、これらは今後の検討課題であると考えられた。また、ステロイド投与によるリスクは感染症の誘発のみではないため、今後、幅広い調査が必要になると考えられた。

【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[採用論文 1]、4本の観察研究(2本の前向きコホート[採用論文 2、3]、2本の後ろ向きコホート研究[採用論文 4、5])を対象にSRを行った。

1つのRCT[採用論文 1]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[採用論文 4、5]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[採用論文 1]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[採用論文 5]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[採用論文 1]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[採用論文 5]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[採用論文 1]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[採用論文 5]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。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か

採用論文	Fox PC. Clin Exp Rheumatol 11:149-156, 1993 [1]	Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome
	Pijpe J. Ann Rheum Dis 66:107-112, 2007 [2]	Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome
	Miyawaki S. Intern Med 38:938-943, 1999 [3]	Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome
	Reksten TR. Int Immunopharmacol 11:2125-2129, 2011 [4]	Implications of long-term medication of oral steroids and antimalarial drugs in primary Sjögren's syndrome
	Ichikawa Y. Ryumachi 19:15-22, 1979 [Japanese] [5]	Effect of steroid hormone on the salivary and lacrimal secretions in Sjögren's syndrome (author's transl)

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か	
推奨	ステロイドは、関節、筋、皮膚病変を改善させる可能性があるとして提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か

本 CQ のアウトカムとして、腺外病変に対するステロイド全身投与の有効性が挙げられていたが、本推奨ではその中でも肺・腎・中枢神経・皮膚病変に対するステロイドの有効性を重視し、これらに関してシステマティックレビューが行われた。

システマティックレビューの結果、いずれの腺外病変においても明確なエビデンスは存在しなかった。比較群の設定されたコホート研究はなく、後ろ向きの観察研究のみであり、エビデンスの総括は D (非常に弱い) であったが、いずれの研究においてもステロイド投与がこれらの腺外病変を有する症例の一部に対し有効と考えられる結果であった。

以上より、ステロイドは、関節、筋、皮膚病変を改善させる可能性があるとして提案するとの記載に留めることが現実的であると判断した。

また、レビューされた研究のいずれにおいても、ESSDAI あるいは ESSPRI の改善、血球減少の改善、高ガンマグロブリン血症といった他覚的指標の改善や、末梢神経障害の改善、ステロイドによる感染症の増加に関して未検討であり、今後の課題であると考えられた。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か

4 本の観察研究[採用論文 1-4]を対象に SR を行った。

1 つのコホート研究[採用論文 4]では、ステロイド全身投与は肺病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

1 つのコホート研究[採用論文 2]では、ステロイド全身投与はコントロール群と比較して腎病変

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つのコホート研究[採用論文 1]では、ステロイド全身投与は中枢神経病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

1つのコホート研究[採用論文 4]では、ステロイド全身投与はコントロール群と比較して関節・皮膚・筋病変を有意に改善させた(D)。

4つのコホート研究[採用論文 1-4]いずれにおいても、ESSDAIの改善, ESSPRIの改善, 血球減少の改善, 高ガンマグロブリン血症の改善, 末梢神経障害の改善, 感染症の増加に関して未検討であった(D)。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、ステロイドの全身投与は肺・腎・中枢神経・関節/皮膚/筋病変を改善させる可能性がある。その他の腺外病変におけるステロイドの全身投与の効果に関してはエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。また、腺外病変に対するステロイドの全身投与における感染症の増加についてもエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か

採用論文	Liu H. Chin Med J (Engl) 127:3098-104. 2014 [1]	Application of immunosuppressant facilitates the therapy of optic neuritis combined with Sjögren's syndrome.
	Maripuri S. Clin J Am Soc Nephrol 4:1423-31. 2009 [2]	Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.
	Katayama I. Mod Rheumatol 20:123-9. 2010 [3]	Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions.
	Shi JH., Respiration 78:377-86. 2009 [4]	Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か	
推奨	mizoribineは唾液分泌量・乾燥症状を、methotrexateは乾燥自覚症状を改善させる可能性があるとして提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か

本CQのアウトカムとして、腺病変に対して免疫制御薬(mizoribine, methotrexate, cyclosporine, azathioprine)の唾液分泌量や涙液分泌量の改善効果、乾燥自覚症状の改善が挙げられ、薬剤のリスクとベネフィットのバランスを重視した。これらの点に関しシステマティックレビューが行なわれた。

システマティックレビューは薬剤毎に結果が示された。mizoribineは2つの前向きコホート研究で唾液分泌と乾燥自覚症状の改善、methotrexateは1つのコホート研究で乾燥自覚症状の改善、cyclosporineは1つのRCTで唾液分泌、涙液分泌の有意改善なし、azathioprineは1つのRCTで唾液分泌、涙液分泌、乾燥自覚症状のいずれも有意改善を認めなかった。リスクについては、cyclosporinには感染症の有意な増加はなかった。なお、エビデンスの総括はC(弱い)であった。

以上の結果より、mizoribineは唾液分泌と乾燥症状を、methotrexateは乾燥症状を改善させる可能性があると考えられる。一方、cyclosporineとazathioprineは乾燥他覚所見、自覚症状とも有用ではないと判断した。

腺病変に対する免疫抑制薬は、疾患の進行度や重症度によって異なる可能性が高く、例えば、唾液腺組織に於けるリンパ球浸潤や組織線維化の程度によって薬剤の効果が異なるとの報告もあり、今後の課題である。一方、リスクについては感染症のみならず幅広い調査が必要であり、いずれの薬剤も保険未収載であることから、適用にあたってはリスクとベネフィットを十分に考慮する必要がある。



【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か

<p>唾液分泌の改善</p> <p>Mizoribine は2つの前向きコホート研究[採用論文 1, 2]で有意改善を認めているが、改善症例数の記載なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p>	
<p>涙液分泌の改善</p> <p>Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p>	
<p>乾燥自覚症状の改善</p> <p>Mizoribine は1つの前向きコホート研究[採用論文 1]で有意改善を認めているが、改善症例数の記載なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Methotrexate は1つの前向きコホート研究[採用論文 4]で有意改善を認めるが、one armで非投与群なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p>	
<p>感染症の増加</p> <p>Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:B)</p> <p>以上より、エビデンスは弱いですが、Mizoribine は唾液分泌量・乾燥自覚症状を改善させる可能性がある。</p> <p>同様にエビデンスは弱いですが、Methotrexate は乾燥自覚症状を改善させる可能性がある。</p> <p>Cyclosporin は唾液分泌量・涙液分泌量・乾燥自覚症状を改善させず、治療中の感染症を増加させない。</p> <p>Azathioprine も唾液分泌量・涙液分泌量・乾燥自覚症状を改善させない。</p>	

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か

採用論文	Nakayamada S. Rheumatology (Oxford) 48:1279-82. 2009 [1]	Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy.
	Nakayamada S. Mod	Effi cacy and safety of mizoribine for the treatment of



	Rheumatol 17:464-9. 2007 [2]	Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial
その他の引用論文	Drosos AA. Ann Rheum Dis 45:732-5. 1986 [3]	Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study.
	Skopouli FN. Clin Exp Rheumatol 14:555-8. 1996 [4]	Methotrexate in primary Sjögren's syndrome
	Price EJ. J Rheumatol 25:896-9. 1998 [5]	A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か	
推奨	免疫抑制薬cyclophosphamideは、肺、腎、中枢神経病変を改善させる可能性があるとして提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か

本 CQ のアウトカムとして、肺、腎、中枢神経などの腺外病変に対して免疫抑制薬 cyclophosphamide による改善効果を挙げ、薬剤のリスクとベネフィットのバランスを重視してシステマティックレビューが行なわれた。

4本の観察研究を対象にシステマティックレビューを行ない、免疫抑制薬 cyclophosphamide は肺病変、腎病変、中枢神経障害を改善させる可能性、末梢神経障害を改善できない可能性が示された。また、感染症を増加させない可能性が示唆された。その他の腺外病変における免疫抑制薬の有効性に関するエビデンスは殆どなく、今後の検討が必要である。また、いずれも観察研究のみで、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

以上の結果より、免疫抑制薬 cyclophosphamide は、肺、腎、中枢神経病変を改善させる可能性があると考えられる。

一方、ESSDAI, ESSPRI, 血球減少、高γグロブリン血症の改善などの客観的評価がなされてなく、今後の課題である。また、リスクについては、感染症のみならず幅広い調査が必要で、ベネフィットとのバランスの評価に至らない。保険未収載でもあり、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か

<p>4つの4本のコホート研究[採用論文 1-4]を対象にSRを行った。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 3]では、シクロホスファミドの全身投与は肺病変を改善させる可能性が示された、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 4]では、シクロホスファミドの全身投与は腎病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 2]では、シクロホスファミドの全身投与は中枢神経障害を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 1]では、シクロホスファミドの全身投与は末梢神経障害を改善しない可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 3]では、シクロホスファミドの全身投与により感染症が増加しない可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>4つのコホート研究[採用論文 1-4]いずれにおいても、ESSDAIの改善、ESSPRIの改善、血球減少の改善、高ガンマグロブリン血症の改善、関節・皮膚・筋病変の改善に関して未検討であった(D)。</p> <p>以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、免疫抑制薬(シクロホスファミド)は肺病変、腎病変、中枢神経障害を改善させる可能性、末梢神経障害を改善できない可能性が示された。またエビデンスは非常に弱いですが、免疫抑制薬(シクロホスファミド)は感染症を増加させない可能性が示された。その他の腺外病変における免疫抑制薬の有効性に関してはエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。</p>
--

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か

採用論文	Font J. J Rheumatol 30:1552-7. 2003 [1]	Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature.
	de Seze J. J Rheumatol 33:709-11. 2006 [2]	Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids.
	Shi JH. Respiration 78(4):377-86. 2009 [3]	Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome.
	Maripuri S. Clin J Am Soc Nephrol 4:1423-31. 2009 [4]	Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か	
推奨	(1) リツキシマブは腺病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (2) アバタセプトは腺病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (3) ベリムマブは腺病変の改善に有用でないとして提案する(弱い) (4) インフリキシマブは腺病変の改善に有用でないとして提案する(弱い) (5) エタネルセプトは腺病変の改善に有用でないとして提案する(弱い)	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か

本 CQ の介入として、リツキシマブ、ベリムマブ、TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ、アウトカムとして、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、感染症の増加が挙げられていた。実際には、トシリズマブに関してはシステマティックレビューの対象となる論文はなく、5 種類の生物学的製剤(リツキシマブ、アバタセプト、ベリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト)の腺病変に対する有用性のエビデンスを重視した。介入としてリツキシマブ、アバタセプト、ベリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、アウトカムとして唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善、乾燥自覚症状の改善に関して、システマティックレビューが行われた。

リツキシマブは RCT、観察研究ともに、研究により結果の相違がみられたが、一部の研究で有用性が示されており、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

アバタセプトは観察研究のみであったが、一部の研究で有用性が示されており、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は D(非常に弱い))。

ベリムマブは観察研究のみであったが、有用性は認められず、有用でないとして判断した(エビデンスの総括は D(非常に弱い))。

インフリキシマブは観察研究では有用性が示されたが、RCT では有用性は認められず、RCT の結果を重視し、有用でないとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

エタネルセプトは RCT、観察研究のいずれにおいても有用性は認められず、有用でないとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

ただし、いずれの生物学的製剤も有用性は確立しておらず、益と害のバランスは確実ではないと考えられる。さらに、生物学的製剤の使用に関しては、コストの増加、感染症の増加が問題となる。また本邦で、シェーグレン症候群に対して保険適応の生物学的製剤はない。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か

5本のRCT[採用論文 1-5]、9本の観察研究[採用論文 6-14]を対象にSRを行った。

##### インフリキシマブ(IFX):

1本のRCT[採用論文 1]でプラセボと比較し有意な唾液分泌の改善は認めなかった(C)。

2本の観察研究[採用論文 2,3]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善を認めた(D)。

1本のRCT[採用論文 1]ではプラセボと比較し有意な涙液分泌の改善は認めなかった(C)。

2本の観察研究[採用論文 2,3]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善を認めた(D)。

1本のRCT[採用論文 1]ではプラセボと比較し有意な乾燥症状の改善は認めなかった(C)。

2本の観察研究[採用論文 2,3]ではベースラインからの有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた(D)。

##### エタネルセプト(ETN):

1本のRCT[採用論文 4]でプラセボと比較し有意な唾液分泌の改善は認めなかった(C)。

1本の観察研究[採用論文 5]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本のRCT[採用論文 4]ではプラセボと比較し有意な涙液分泌の改善は認めなかった(C)。

1本の観察研究[採用論文 5]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本のRCT[採用論文 4]ではプラセボと比較し有意な口腔・眼乾燥症状の改善は認めなかった(D)。

##### アバタセプト(ABT):

1本の観察研究[採用論文 6]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善を認めたが、1本の観察研究[採用論文 7]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 6]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善を認めたが、1本の観察研究[採用論文 7]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 6]ではABTはベースラインからの有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた(D)。

##### リツキシマブ(RTX):

1本のRCT[採用論文 8]でプラセボと比較して有意な唾液分泌の改善を認めた。

しかし2本のRCT[採用論文 9-10]ではプラセボと比較し有意な唾液分泌の改善は認めなかった(エビデンスの強さ:B)。

1本の観察研究[採用論文 11]では経口DMARDs投与群と比較し有意な唾液分泌の改善を認

めた。

2本の観察研究[採用論文 12-13]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。

3本のRCT[採用論文 8-10]ではプラセボと比較して有意な涙液分泌の改善を認めなかった(B)。

1本の観察研究[採用論文 11]では経口 DMARDs 投与群と比較し有意な涙液分泌の改善を認めた。

2本の観察研究[採用論文 12-13]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本のRCT[採用論文 8]ではプラセボと比較して有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた。しかし1本のRCT[採用論文 10]ではプラセボと比較し有意な乾燥症状の改善は認めなかった(C)。

1本の観察研究[採用論文 11]では経口 DMARDs 投与群と比較し有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた。

1本の観察研究[採用論文 13]ではベースラインからの有意な口腔乾燥症状の改善を認めた(D)。

ベリムマブ:

1本の観察研究[採用論文 14]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 14]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 14]ではベリムマブはベースラインからの有意な自覚症状の改善を認めた(D)。

以上結果から、エビデンスは弱いが生物的製剤のうちとくに RTX は腺機能、自覚症状を改善させる可能性があり、ABT、IFX でも腺機能を改善させる例も認める。

#### 【4-4 引用文献リスト】

SSCQ32 生物的製剤は腺病変の改善に有用か

採用論文	Mariette X. Arthritis Rheum 50:1270-6. 2004 [1]	Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS).
	Steinfeld SD, Arthritis Rheum 46: 3301-3. 2002	Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup.

[2]	
Steinfeld, SD, Arthritis Rheum: 44:2371–75. 2001 [3]	Infliximab in patients with primary Sjögren’s syndrome: a pilot study.
Sanker V Arthritis Rheum 50:2240–5. 2004 [4]	Etanercept in Sjögren’s syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial.
Zandbelt MM, J Rheumatol 31: 96–101. 2004 [5]	Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren’s syndrome: a pilot study.
Tsuboi H, Mod Rheumatol 25:187–93, 2015 [6]	Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren’s syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren’s syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial—an open-label, one-year, prospective study—Interim analysis of 32 patients for 24 weeks.
Meiners PM, Ann Rheum Dis: 73:1393–96. 2014 [7]	Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren’s syndrome (open-label proof of concept ASAP study).
Meijer JM Arthritis Rheumatism 62(4):960–8. 2010 [8]	Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren’s syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Devauchelle-Pensec V Annals of Internal Medicine 160:233–42. 2014 [9]	Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial.
Dass S, Ann Rheum Dis 67:1541–4. 2008 [10]	Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study.
Carubbi F Arthritis Res Ther 15:R172. 2013 [11]	Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren’s syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study.
Pijpe .J, Arthritis Rheum 52(9):2740–50. 2005 [12]	Rituximab treatment in patients with primary Sjögren’s syndrome: an open-label phase II study.
St. Clair ET, Arthritis Rheum 65:1097–106. 2013	Rituximab therapy for primary Sjögren’s syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis.

	[13]	
	Mariette X, Ann Rheum Dis 74(3):526-31. 2015 [14]	Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study.



【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か	
推奨	(1) リツキシマブは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (2) アバタセプトは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (3) ベリムマブは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (4) インフリキシマブは腺外病変の改善に有用でないとして提案する(弱い)	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か

本 CQ の介入として、リツキシマブ、ベリムマブ、TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ、アウトカムとして、ESSDAI の改善、ESSPRI の改善、肺病変の改善、腎病変の改善、血球減少の改善、高ガンマグロブリン血症の改善、中枢神経障害の改善、末梢神経障害の改善、関節・皮膚・筋病変の改善、感染症の増加が挙げられていた。実際には、トシリズマブに関してはシステムティックレビューの対象となる論文はなく、4 種類の生物学的製剤(リツキシマブ、アバタセプト、ベリムマブ、インフリキシマブ)の腺外病変に対する有用性のエビデンスを重視した。介入としてリツキシマブ、アバタセプト、ベリムマブ、インフリキシマブ、アウトカムとして自覚症状の改善、ESSPRI の改善、ESSDAI の改善、有害事象の増加、感染症の増加に関して、システムティックレビューが行われた。

リツキシマブは RCT、観察研究ともに一部有用性の報告があり、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

アバタセプトは観察研究のみであったが、一部の研究で有用性が示されており、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は D(非常に弱い))。

ベリムマブは観察研究で有用性が示されており、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は D(非常に弱い))。

インフリキシマブは観察研究では有用性が認められたが、RCT では有用性は認められず、RCT の結果を重視し、有用でないとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

ただし、いずれの生物学的製剤も有用性は確立しておらず、益と害のバランスは確実ではないと考えられる。さらに、生物学的製剤の使用に関しては、コストの増加、感染症の増加が問題となる。また本邦で、シェーグレン症候群に対して保険適応の生物学的製剤はない。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か

4本のRCT[採用論文 1,11-13]、11本の観察研究[採用論文 2-5,7-10,14-16]を対象にSRを行った。

##### インフリキシマブ(IFX):

1本のRCT[採用論文 1]ではプラセボと比較して有意な自覚症状(関節痛)の改善は認めなかった(C)。

2本の観察研究[採用論文 2-3]ではベースラインからの有意な自覚症状(関節痛)の改善を認めた(D)。

1本のRCT[採用論文 1]で有害事象の記載を認めた(C)。

2本の観察研究[採用論文 2-3]で有害事象の記載を認めた(D)。

1本のRCT[採用論文 1]で感染症の記載を認めた(C)。

2本の観察研究[採用論文 2-3]で感染症の記載を認めた(D)。

##### アバタセプト(ABT)

1本の観察研究[採用論文 4]ではベースラインからの有意な ESSPRI の改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文 4]ではベースラインからの有意な ESSDAI の改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文 5]で ABT における感染症の記載を認めた(D)。

##### リツキシマブ(RTX):

1本の観察研究[採用論文 7]では経口 DMARDs と比較して有意な自覚症状(painVAS)の改善は認めなかった。

1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 16]ではベースラインからの有意な自覚症状(PCSS; the physical component summary score)の改善を認めた。

1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 8]では複数の病変(関節病変、中枢神経病変、末梢神経病変、肺病変、血管炎、腎病変、筋病変、膵病変)へ効果を認めた症例の記載があった。

2本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 9、10]ではベースラインからの有意な自覚症状(1本は関節痛[採用論文 9]、もう1本は頭部 MRI 所見[採用論文 10]の改善)の改善を認めなかった(エビデンスの強さ: D)。

1本のRCT[採用論文 11]ではプラセボと比較して有意な ESSDAI の改善は認めなかった(C)。

1本の観察研究[採用論文 7]では経口 DMARDs と比較して有意な ESSDAI の改善は認めなかった。

1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 8]ではベースラインからの有意な ESSDAI の改善を認めたが、もう1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 10]ではベースラインからの有意な ESSDAI の改善は認めなかった(D)。

- 3本のRCT[採用論文 11-13]で有害事象の記載を認めた(B)。
- 3本の観察研究[採用論文 8,10,14]で有害事象の記載を認めた(D)。
- 2本のRCT[採用論文 11,12]で感染症の記載を認めた(C)。
- 3本の観察研究[採用論文 8,10,14]で感染症の記載を認めた(D)。

ベリムマブ:

1本の観察研究[採用論文 15]ではベースラインからの有意な自覚症状(筋骨格系の painVAS)の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 15]ではベースラインからの有意な ESSPRI の改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文 15]ではベースラインからの有意な ESSDAI の改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文 15]で有害事象の記載を認めた(D)。

有害事象、感染症に関してはいずれも有意な 2 群間比較の報告はなかった。

以上結果から、エビデンスは弱いが生物学的製剤(RTX、ABT、IFX、ベリムマブ)は腺外病変を改善させる例は認める。しかしエビデンスは弱いが投与による有害事象の発生や感染症の増悪を来す可能性もある。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か

採用論文	Mariette X Arthritis Rheum 50:1270-6. 2004 [1]	Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS).
	Steinfeld SD, Arthritis Rheum 46: 3301-3. 2002 [2]	Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup.
	Steinfeld, SD, Arthritis Rheum: 44:2371-75. 2001 [3]	Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study.
	Meiners PM. Arthritis Rheum Dis 73:1393-96. 2014 [4]	Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study).
	Tsuboi H, Mod Rheumatol 25:187-93, 2015 [5]	Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE)

	trial—an open-label, one-year, prospective study—Interim analysis of 32 patients for 24 weeks.
Adler S. Arthritis Care Res 65:1862–8. 2013 [6]	Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren’s syndrome: a pilot study.
Carubbi F. Arthritis Res Ther 15(5):R172. 2013 [7]	Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren’s syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study.
Gottenberg JE. 2013, Arthritis Rheum Dis 72(6):1026–31. 2013 [8]	Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren’s syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry.
St. Clair EW. Arthritis Rheum 65(4):1097–106. 2013 [9]	Rituximab therapy for primary Sjögren’s syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis.
Mekinian A. Clin Exp Rheumatol 30(2):208–12. 2012 [10]	Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren’s syndrome: results from the AIR registry.
Devauchelle-Pensec V 2014 Ann Intl Med 29:6–12. 2014 [11]	Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial.
Meijer JM. Arthritis Rheum 62:960–8. 2010 [12]	Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren’s syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Dass S. Ann Rheum Dis 67:1541–4. 2008 [13]	Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study.
Pijpe .J. Arthritis Rheum 52(9):2740–50. 2005 [14]	Rituximab treatment in patients with primary Sjögren’s syndrome: an open-label phase II study.
Mariette X. Ann Rheum Dis 74(3):526–31. 2015 [15]	Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren’s syndrome: results of the BELISS open-label phase II study.
Devauchelle-Pensec.V. Clin Exp Rheumatol 29:6–12, 2011 [16]	Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren’s syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺病変・腺外病変の改善に有用か	
推奨	1. ステロイドの全身投与は腺外病変では有用な病態があると提案する。(弱い) 2. ステロイドの全身投与は、小児患者の腺病変の改善への有用性は明らかでない提案する。(弱い)	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺病変・腺外病変の改善に有用か

本 CQ の intervention は mPSL パルス療法、ステロイド大量療法、ステロイド少量持続療法であり、アウトカムは腺外病変の改善、発熱、倦怠感の改善、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、有害事象である。

腺病変に関して1つのコホート研究、腺外病変に関して5つの症例集積を対象としてシステマティックレビューが行われた。

腺病変に対する有用性は明らかにされなかった。腺外病変を伴う小児 SS 患者ではステロイドで治療し軽快する報告が多かったが、無菌性髄膜炎は無治療での改善の報告もあった。

明らかな有害事象の報告は、mPSL に関しての一過性のもののみであったが、小児に対するステロイドの使用による成長抑制、骨粗鬆症などの有害事象は、疾患を問わずよく知られているところであり、病態を勘案して慎重に使用することを提案する。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ34 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

1本のコホート研究[採用論文 1]と、5本の症例集積[採用論文 2-6]を対象に SR を行った。  
 ステロイドが腺外症状を伴う小児シェーグレン症候群患者の約 60%に使用されていた。1本のコホート[採用論文 1]で無治療と比較してステロイド投与による唾液腺組織所見悪化(リンパ球浸潤、線維化)の頻度が 1/3 に低下したが有意水準に達しなかった(D)。無菌性髄膜炎、脳脊髄炎、尿細管性アシドーシス、環状紅斑、下腿紫斑などがステロイド投与で軽快する報告[採用論文 2-6, 8-15]が多かったが、無菌性髄膜炎では無治療で改善する例もあった[採用論文 2,8-10]。出版バイアスを考慮すると腺外症状に対するステロイドの有効性は不明である(D)。し

かし、ステロイドによる成長抑制、骨粗鬆症などの副作用が懸念される(D)。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ34 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

採用論文	岩田 直美 他, 日臨免誌 2009;32:195-200 [1]	小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経時的変化を観察しえた 8 例の経験.
	鹿野 高明 他, 日小血会誌 2002;16:21-6 [2]	無菌性髄膜炎と血球貪食症候群様所見を呈した小児 Sjögren 症候群の 2 例.
	Hoshina, J Neurol Sci 2008;267:182-6 [3]	Sjögren's syndrome-associated meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid cytokine levels and therapeutic utility of tacrolimus.
	Bogdanović R, Mod Rheum 2013;23:182-9 [4]	Renal involvement in primary Sjögren syndrome of childhood: case report and literature review.
	Katayama I, Mod Rheum 2010;20:123-9 [5]	Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions.
	Singer NG, Curr Rheumatol Rep 2008;10:147-55 [6]	Sjögren's syndrome in childhood.
その他の採用論文	富坂 美奈子 他. 炎症と免疫 2013;21:167-72 [7]	小児のシェーグレン症候群. 炎症と免疫 2013;21:167-72.
	鹿野高明 他. 小児科臨床 1999;52:2125-9 [8]	髄膜炎、筋炎など多彩な症状を呈し発症した Sjögren 症候群の 11 歳男児例.
	Kobayashi I, Eur J Pediatr 1996 ;155:890-4 [9]	Complications of childhood Sjögren syndrome.
	Ohtsuka T, J Pediatr 1995;127:961-3 [10]	Central nervous system disease in a child with primary Sjögren syndrome.
	松永健司 他. 日児誌 1995;99:2011-5 [11]	無菌性髄膜炎にて発症した原発性 Sjögren 症候群の 1 例.
	小須賀基通 他. 小児科臨床 1998;51:953-6 [12]	無菌性髄膜炎を合併した小児原発性シェーグレン症候群の 1 例.
	大西敏弘 他. 日児誌 2000;92:104 [13]	反復性の無菌性髄膜炎を契機に診断された原発性シェーグレン症候群の女児例(会議録).
	八十嶋弘一 他. 臨床小児医学 1999;47:187-8 [14]	髄膜炎を伴った Sjögren 症候群の 1 女児例(会議録).

	関口 明子 他. 皮膚科の 臨床 2010;54:1383-6 [15]	小児 Sjögren 症候群の 1 例.
--	---	----------------------

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ35 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	
推奨	1: 免疫抑制薬は、腺外病変の重症例や、再燃を繰り返す、あるいはステロイドの減量が困難な難治例では有用であると提案する。(弱い) 2: 免疫抑制薬の小児患者の腺病変の改善への有用性は明らかではないと提案する。(弱い)	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	: 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	: 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ35 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

本 CQ のアウトカムは腺外病変の改善、発熱、倦怠感の改善、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、有害事象である。

1つのコホート研究と4つの症例集積に対して、システマティックレビューが行われた。症例の中にはヒドロキシクロロキン投与例が含まれている。

腺外病変に対しては、免疫抑制薬はステロイドと併用で使用される事が多く、免疫抑制薬投与例はステロイド単独群に比して、臨床症状改善率が低かったが、免疫抑制薬併用例はより重症だった可能性があり、評価が困難であった。免疫抑制薬単独でのステロイドとの比較は行われていない。

腺病変に対しては、1つのコホート研究で口唇小唾液腺生検組織の評価で、ステロイド単独群とステロイドと免疫抑制薬併用群で進行抑制はかわらないという報告があったのみで、乾燥自覚症状や唾液・涙液分泌量に関する評価はできなかった。

ステロイドの小児における有害事象(成長抑制、骨粗鬆症など)を考えると、腺外病変の重症例やステロイド減量困難例では免疫抑制薬の併用は必要となってくる。病態を勘案し、慎重に投与することを提案する。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ35 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

1本のコホート研究[採用論文 1]と、4本の症例集積[採用論文 2-5]を対象に SR を行った。

1つのコホート研究[採用論文 1]において、ステロイド投与群とステロイド+免疫抑制剤治療群の比較では、口唇小唾液腺組織の進行抑制(リンパ球浸潤と線維化で評価)効果は同等であつ



た(D)。

4本の症例集積[採用論文 2-5]では尿細管性アシドーシス、腎炎、脳脊髄炎、紫斑などの改善率をステロイド投与群と免疫抑制剤投与群で比較した。免疫抑制剤投与群は3本の症例集積[採用論文 2-3,5]でステロイドとの併用が行われており、1本の症例集積[採用論文 4]では6例中2例で免疫抑制剤にステロイドが併用され、4例はヒドロキシクロロキンを含む免疫抑制剤で治療された。4本の症例集積[採用論文 2-5]をまとめると、免疫抑制剤の臨床症状改善率はステロイド投与群よりも低かった(D)。

乾燥自覚、涙液量、唾液分泌量に関する免疫抑制剤の効果を調べたコホート研究や症例集積は見つからず、症例報告のみであった。

1つの症例集積[採用論文 4]において、ヒドロキシクロロキンによる過敏反応(皮疹)が6例中1例(16.7%)に出現した(D)。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ35 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

採用論文	岩田 直美 他. 日臨免誌 32:195-200. 2009 [1]	小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経時的変化を観察しえた8例の経験.
	Bogdanović R, Mod Rheum 23:182-9 2013 [2]	Renal involvement in primary Sjögren syndrome of childhood: case report and literature review.
	Hoshina T, J Neurol Sci 267:182-6. 2008 [3]	Sjögren's syndrome-associated meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid cytokine levels and therapeutic utility of tacrolimus.
	Singer NG, Curr Rheumatol Rep 10:147-55. 2008 [4]	Sjögren's syndrome in childhood.
	Kobayashi I, Eur J Pediatr 155:890-4. 1996 [5]	Complications of childhood Sjögren syndrome.
その他の採用論文	富坂 美奈子.炎症と免疫 21:167-72. 2013 [6]	免疫抑制薬の臨床応用実践論(第43回) 小児のシェーグレン症候群. 炎症と免疫 2013;21:167-72.
	Ohtsuka T, J Pediatr 127:961-3. 1995 [7]	Central nervous system disease in a child with primary Sjögren syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ36 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	
推奨	現時点では有用性は明らかではないが、ステロイドと免疫抑制薬の併用療法でも改善困難な重症例や、再燃を繰り返す、あるいはステロイドの減量が困難な難治例では、リスクとベネフィットを考慮した上での使用を提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ36 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

本 CQ に関しては、関節炎にインフリキシマブとエタネルセプトを用いて、効果があったという症例報告 1 つのみしか文献がなかった。この症例では、シェーグレン症候群の他の症状には効果がなかったと報告されている。

従って、重症例、再燃を繰り返す例、ステロイド減量困難例などに対して、リスクとベネフィットを十分考慮した上で、病態に応じて慎重に使用することを提案する。また、本邦で小児シェーグレン症候群に対して保険適応のある生物学的製剤はない。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ36 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

小児シェーグレン症候群の腺外病変・腺病変に対する生物学的製剤の有用性を調査した。RCT, コホート研究, 症例集積は検索した限りで見つからなかった。

症例報告では 11 歳女児のシェーグレン症候群に対してインフリキシマブとエタネルセプトを使用し、関節炎に効果を認めたが、関節炎以外の症状には効果がなかった例がある(D)。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ36 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

採用論文	なし	
不採用論文	Pessler F, Clin Rheumatol2006;25:746-8	Sjögren syndrome in a child: favorable response of the arthritis to TNFalpha blockade.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ37 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
推奨	ムスカリンレセプター刺激薬は、小児患者の唾液分泌量を増加させる可能性があるとして提案する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ37 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

唾液腺障害に対するピロカルピンに関しての1つのコホート研究と1つの症例報告があるのみであった。これらの報告では、ピロカルピンにより他覚的所見、自覚症状とも改善を認めていた。報告されている症例数は少ないが、ピロカルピンは、小児 SS 患者の腺病変に対する効果が期待できる。

他の薬剤については報告がなかったが、ピロカルピンが有害事象で使えない場合などの選択肢となりうる。いずれも小児 SS には、保険適応がないので、使用する場合には患者・家族への説明が必要である。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ37 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

1本のコホート研究[採用論文 1]を対象にSRを行った。ピロカルピン投与後に5例全例において乾燥自覚が軽度改善以上となった(D)。サクソテストで測定した唾液分泌量はピロカルピン投与後に有意に増加した(D)。有害事象は1例に発汗過多を認めたが、重篤な副作用は認めなかった。症例報告では、ピロカルピン投与にて乾燥自覚症状の改善とともに反復性耳下腺炎の再発を抑制した(D)

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ37 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

採用論文	Tomiita M. Mod Rheumatol 20:486-90. 2010 [1]	Tomiita M, Takei S, Kuwada N, Nonaka Y, Saito K, Shimojo N, Kohno Y. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome.
------	--	--

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か
推奨	抗SS-A陽性例では、胎児心ブロックの発症に留意が必要だが、スクリーニング検査、予防治療、胎児心ブロック発症後の治療は確立されておらず、内科・産科・小児科が連携した上での、厳重な管理を推奨する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か

本 CQ のアウトカムとして、先天性心ブロックの発症、新生児ループスの発症、流産・早産・子宮内胎児発育遅延の増加、妊娠中・出産後の腺外病変の悪化、妊娠中・出産後の他の膠原病の悪化、薬剤の胎児への影響が挙げられていたが、本推奨では先天性心ブロックの発症、薬剤の胎児への影響を重視した。抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児に対してステロイド投与を行うと胎児心ブロックの治療効果があるか、妊娠中の抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対してステロイド、IVIg、ヒドロキシクロロキン(HCQ)を投与すると胎児心ブロックを予防できるか、抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対して、胎児心電図、胎児心エコーが胎児心ブロックの診断に有用か、の 3 点に関してシステマティックレビューが行われた。

システマティックレビューの結果、既に胎児心ブロックを発症した抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対する治療、抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対する予防的治療のいずれにおいても明確なエビデンスは存在しなかった。また、胎児心ブロックのスクリーニングに関しても、比較群の設定されたコホート研究において一定の結論は得られなかった。いずれも観察研究のみで、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

以上より、抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対する、胎児心ブロックのスクリーニング検査、予防治療、発症後の治療が未確立のため、現状では内科・産科・小児科の連携、厳重な管理、症例毎の多角的な方針検討が現実的かつ最も有効な方法と判断した。

内科・産科・小児科の連携、厳重な管理に対する、患者(家族)の意向のばらつきは少ないと考えられる。しかし、一般の産科では、SS を専門とする内科(膠原病内科、リウマチ内科)および小児科との密接な連携は困難なことも多く、大学病院や周産期医療センター等の施設に限定される可能性がある。通常の妊婦健診よりも、頻回の受診、高度な検査を必要とし、費用の増加は

確実であり、本推奨における課題である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か

女性患者の妊娠出産管理における留意点は何かとのCQに関して、治療、予防、診断に関する以下の3つの臨床的疑問に分類して改めて文献検索を行った。なお、一般的なSSA陽性母における母体および胎児の予後についての疫学的な疑問については、診療ガイドラインにおけるsystematic reviewとしての検索は行わなかった。以下に3つの臨床的疑問に対するSRの結果を示す。

1. SSA抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児に対してステロイド投与を行うと胎児心ブロックの治療効果があるか。

3つの観察研究[採用論文1-3]が抽出され、アウトカムの設定は1つの観察研究[採用論文1]で胎児死亡および1年後生存、1つの観察研究[採用論文3]で胎児死亡あるいは心移植と設定されていた。ステロイドの投与期間、製剤選択、投与量については統一されておらず、また対象となるSSA陽性母の背景疾患をSSに限定した研究は認められなかった(D)。

なお、いずれの研究においても治療の有効性は示されなかった(D)。副作用についての言及はほとんどみられず、1つの観察研究[採用論文2]においてデキサメサゾン投与群で4割に発育不良がみられたとの記載に留まっていた(D)。

2. 妊娠中のSSA抗体陽性母体に対してステロイド、IVIg、ヒドロキシクロロキン(HCQ)を投与すると胎児心ブロックを予防できるか。

ステロイドについて3つの症例集積研究[採用論文4-6]、IVIgで1つのコホート研究[採用論文7]、HCQで1つのコホート研究[採用論文8]が抽出された。HCQに関する1つのコホート研究[採用論文8]においてのみ有効性が示された(D)。別に1つのsystematic review[採用論文15]が存在しIVIg、HCQに関してそれぞれ2つの研究が採用されているが、いずれも前向き、ランダム化比較試験ではなく、明確な推奨には至らなかった(D)。副作用に関してはほとんど言及されておらず、IVIgに関する1つのコホート研究[採用論文7]で、3/15例で頭痛、紅潮、血圧低下と記載されているのみであった(D)。

3. SSA抗体陽性母体に対して、胎児心電図、胎児心エコーが胎児心ブロックの診断に有用か。

胎児心エコーについて2つの症例集積研究[採用論文9-10]、心電図について2つのコホート研究[採用論文11-12]、2つの症例集積研究[採用論文13-14]があり、1つのコホート研究[採用論文10]でのみPR間隔延長が有意であった。その他の研究においては明らかな有用性が支持されなかった(D)。

以上より、既に胎児心ブロックを発症した SSA 陽性母体に対する治療、SSA 陽性母体に対する予防的治療のいずれにおいても明確なエビデンスは存在しなかった。また、胎児心ブロックのスクリーニングにおいても比較群の設定されたコホート研究において一定の結論は得られなかった。

#### 【4-4 引用文献リスト】

##### SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か

採用論文	Eliasson. Circulation. 124:1919-26. 2011 [1]	Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients.
	Friedman DM. Am J Cardiol. 103:1102-6. 2009 [2]	Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study.
	Jaeggi ET. Circulation 110:1542-8. 2004 [3]	Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease.
	Tsuboi H. Mod Rheumatol 2015[Epub ahead of print] [4]	Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies.
	Costedoat-Chalumeau N., Ann Rheum Dis 62:1010-2. 2003 [5]	Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block.
	Shinohara K. Obstet Gynecol 93:952-7. 1999 [6]	Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy.
	Pisoni CN. Arthritis Rheum 62:1147-52. 2010 [7]	Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study.
	Izmirly P. Circulation 126:76-82. 2012 [8]	Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus.
	Krishnan A. Prenat Diagn 34:1207-12. 2014 [9]	Outcomes of fetal echocardiographic surveillance in anti-SSA exposed fetuses at a large fetal cardiology center.
	Gladman G. Am J Perinatol.	Fetal echocardiographic screening of pregnancies of

19:73–80. 2002 [10]	mothers with anti–Ro and/or anti–La antibodies.
Costedoat–Chalumeau N. Arthritis Rheum 50:3187–94. 2004 [11]	Outcome of pregnancies in patients with anti–SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group
Van Bergen AH. Am J Obstet Gynecol 191:1014–8. 2004 [12]	Prospective echocardiographic evaluation of atrioventricular conduction in fetuses with maternal Sjögren’s antibodies.
Jaeggi ET. J Am Coll Cardiol 57:1487–92. 2011 [13]	Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti–Ro/SSA and anti–La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses.
Friedman DM. Circulation 117:485–93. 2008 [14]	Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study.
Gleicher N. Autoimmun Rev 12:1039–45. 2013 [15]	Preventing congenital neonatal heart block in offspring of mothers with anti–SSA/Ro and SSB/La antibodies: a review of published literature and registered clinical trials.



# 第4章

## 公開後の取り組み

## 1 公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	未定
ガイドライン作成グループ	未定
SR チーム	未定

## 2 導入

要約版の作成	要約版の作成は未定
多様な情報媒体の活用	印刷版として発行する
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	関連学会(日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会)を通じて、日常診療への導入と活用促進を図る

## 3 有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会(日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会)での使用状況の調査	アンケート調査等

## 4 改訂

項目	方針
実施時期	未定
実施方法	未定
実施体制	未定

**成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版**

**厚生労働科学研究費補助金**

**難治性疾患等政策研究事業**

**自己免疫疾患に関する調査研究班**

## 目次

### 前付

ガイドラインサマリー	5
診療アルゴリズム	9
用語・略語一覧	10

### 第1章 作成組織・作成経過

#### 1 ガイドライン作成組織

1-1 作成組織	12
1-2 作成主体	12
1-3 ガイドライン統括委員会	12
1-4 ガイドライン作成事務局	12
1-5 ガイドライン作成グループ	13
1-6 システマティックレビューチーム	13
1-7 外部評価委員会	14

#### 2 作成経過

2-1 作成方針	15
2-2 使用上の注意	15
2-3 利益相反	15
2-4 作成資金	16
2-5 組織編成	16
2-6 作成工程	16

### 第2章 スコープ

#### 1 疾患トピックの基本的特徴

1-1 臨床的特徴	19
1-2 疫学的特徴	27
1-3 疾患トピックの診療の全体的な流れ	28

#### 2 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

#### 3 システマティックレビューに関する事項

#### 4 推奨決定から最終化、導入方針まで

### 第3章 推奨

Clinical question (CQ) (各 CQ、CQ1～CQ27)

CQ 本文・推奨本文・推奨の強さ、解説、SR レポートのまとめ、引用文献

1	CQ1	33
2	CQ2	35
3	CQ3	37
4	CQ4	40
5	CQ5	42
6	CQ6	45
7	CQ7	49
8	CQ8	51
9	CQ9	54
10	CQ10	57
11	CQ11	62
12	CQ12	64
13	CQ13	66
14	CQ14	69
15	CQ15	71
16	CQ16	73
17	CQ17	75
18	CQ18	77
19	CQ19	79
20	CQ20	81
21	CQ21	84
22	CQ22	87
23	CQ23	90
24	CQ24	92
25	CQ25	93
26	CQ26	96
27	CQ27	99

#### 第4章 公開後の取り組み

1	公開後の組織体制	107
2	導入	107
3	有効性評価	107
4	改訂	107

#### 第5章 付録（別添）

1	クリニカルクエスチョン設定表	2
---	----------------	---

2	エビデンスの収集と選定（各 CQ、CQ1～CQ27）	12
	テンプレート	
	4-1 データベース検索結果	
	4-2 文献検索フローチャート	
	4-3 二次スクリーニング後の一覧表	
	4-4 引用文献リスト	
	4-5 評価シート（介入研究）	
	4-6 評価シート（観察研究）	
	4-7 評価シート（エビデンス総体）	
	4-8 定性的システマティックレビュー	
	4-9 メタアナリシス（行った場合のみ）	
	4-10 SR レポートのまとめ	
	4-4 引用文献リスト（採用論文のみ再掲）	
3	外部評価のまとめ	737

# 前付

## ガイドラインサマリー

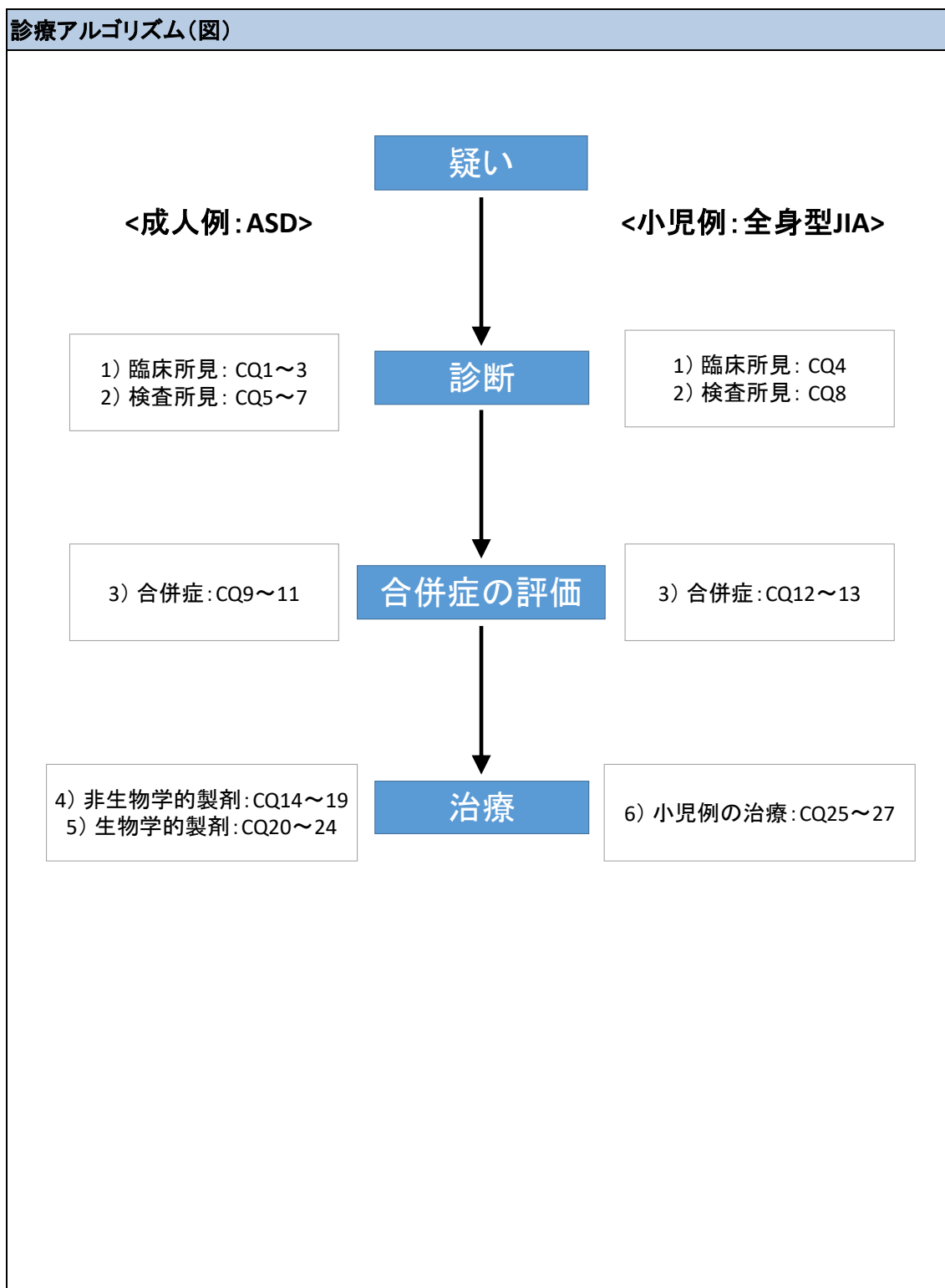
ガイドラインサマリー			
CQ 番号	CQ	推奨	推奨の 強さ
1	ASD に特徴的な熱型はあるか	一日 1~2 回の 39°C 以上のスパイク状の発熱が特徴であると提案する。	弱い
2	ASD に特徴的な皮膚所見はあるか	ASD では、発熱と一致して出現する、サーモンピンク色で平坦な即時消退紅斑性皮疹と、出現消退をしない持続性の紅斑が特徴的な皮疹であり、皮疹の有無が診断感度を上昇させると提案する。	弱い
		持続性の紅斑は、病理学的に表皮角化細胞壊死の特徴的な所見があるため、皮膚生検を行うことを提案する。	弱い
3	ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか	多関節炎をきたし、膝、手、足関節に好発し、手根関節や手関節に骨びらんや骨融合、骨性強直をきたすことが多いことを提案する。	弱い
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	診断時に重要な臨床症状は、発熱(98-100%)、皮疹(67.9-100%)、関節炎(88-100%)であり、関節炎は、膝関節、足関節に多い傾向があり、一部の症例ではマクロファージ活性化症候群を合併する特徴を有すると提案する。	弱い
5	ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか	血清 CRP 上昇、赤血球沈降速度促進、白血球数(10,000/ $\mu$ L 以上)、好中球数(80%以上)、血清フェリチン(基準値上限の 5 倍以上)、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇を特徴的検査所見として提案する。	弱い
6	ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか	ASD の活動性評価には、CRP、赤血球沈降速度、フェリチン、白血球数、好中球数、トランスアミナーゼが有用で、これらを用いて総合的に評価し、血清 IL-18 を活動性、重症度推定の参考とすることを提案する。	弱い
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	リンパ節生検は悪性リンパ腫や感染性リンパ節炎の除外診断に意義があると提案する。	弱い
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	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)においては、血清フェリチン、可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)、IL-18 の上昇を特徴的検査所見と	弱い



		して提案する。	
9	ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか	ASD に合併する臓器障害として、肝障害、心膜炎、胸膜炎、間質性肺炎、消化器障害、腎障害を考慮することを推奨する。	強い
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	マクロファージ活性化症候群の臨床的特徴として、汎血球減少、脾腫、フェリチン高値、中性脂肪高値を推奨する。	強い
11	ASD に合併する薬剤アレルギーの臨床的特徴はなにか	ASD においては、RA と比較して薬剤副作用が多い可能性があるが、薬剤アレルギーとしての臨床的特徴はないとすることを提案する。	弱い
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	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)の臓器障害としては、肝障害、漿膜炎がしばしばみられ、重篤になり得る合併症としてマクロファージ活性化症候群に伴う臓器障害を考慮することを推奨する。	強い
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	小児期発症例(全身型若年性特発性関節炎)に合併するマクロファージ活性化症候群では、早期より高熱、肝障害、血球減少、フェリチン高値、IL-18 高値や可溶性 CD25 (可溶性 IL-2 レセプター)・CD163 高値がみられ、これらを含めた診断基準があることを提案する。	弱い
14	非ステロイド性抗炎症薬は ASD に対して有用か	軽症の ASD 患者で臨床症状緩和を目的とした非ステロイド性抗炎症薬投与を提案する。	弱い
15	副腎皮質ステロイド全身投与は ASD に対して有用か	ASD の臨床症状および病態の改善を目的とした副腎皮質ステロイド全身投与を推奨する。	強い
16	ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か	重篤な臓器病変を有する ASD の臨床症状および病態の改善を目的としたステロイドパルス療法を推奨する。	強い
17	メトトレキサートは ASD に対して有用か	ステロイド抵抗性の難治性 ASD において臨床症状と病態の改善およびステロイド減量効果を目的としたメトトレキサート併用投与を推奨する。	強い
18	シクロスポリンは ASD に対して有用か	メトトレキサートが禁忌であるか、ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD において臨床症状の改善を目的とした治療選択肢のひとつとして、シクロスポリン併用投与を提案する。	弱い

19	疾患修飾性抗リウマチ薬は、ASD の関節炎に対して有用か	メトトレキサートが禁忌であるか、ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD 患者の関節炎に対して、個々の患者のリスクとベネフィットを考慮した疾患修飾性抗リウマチ薬の追加併用を提案する。	弱い
20	TNF 阻害薬は ASD に対して有用か	TNF 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢の一つとして提案する。	弱い
21	IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か	IL-6 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として提案する。	弱い
22	IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か	IL-1 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として提案する。	弱い
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	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として、アバタセプトおよびリツキシマブを提案する。	弱い
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	ステロイドパルス療法は、特に従来治療に抵抗性を示す例や病態の早期抑制に有用であることを提案する。	弱い
26	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制薬はあるか	従来治療抵抗性を示す全身型若年性特発性関節炎において、シクロスポリンの併用は関節症状、発熱、炎症病態特にマクロファージ活性化の病態抑制、ステロイド減量において、有用であることを提案する。	弱い
		従来治療抵抗性を示す全身型若年性特発性関節炎において、メトトレキサートの併用は、関節病態、全身病態、副腎皮質ステロイド減量において、有用性に乏しいことを提案する。	弱い
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	従来治療抵抗性を示す全身型若年性特発性関節炎において、トシリズマブとカナキヌマブは、症状・病態について有用で、副腎皮質ステロイド減量効果・成長改善効果があると推奨する。	強い
		従来治療抵抗性を示す全身型若年性特発性関節炎において、エタネルセプトとアバタセプトは、全身症状を伴わず関節炎が主体の病態の治療選択肢の一つとして提案する。	弱い

## 診療アルゴリズム



## 重要用語の定義

用語名	解説
マクロファージ活性化症候群	マクロファージの異常活性化によって、骨髄などの網内系組織において異常に増殖した組織球により自己の血球を貪食している像が組織学的に認められる病態(血球貪食症候群)と同様の状態と考えられるが、組織学的な所見には因らない。全身型若年性特発性関節炎などの膠原病および類縁疾患に合併する。
疾患修飾性抗リウマチ薬	関節リウマチの背景に存在する免疫異常を改善しうる関節リウマチ治療薬の総称であり、複数の薬剤を含む。狭義には従来の合成抗リウマチ薬を表す。
生物学的製剤	様々な生体物質などを選択的に標的とする抗体、受容体を含む生体由来の物質を人工的に合成して作成された薬剤。

## 略語一覧

略語名	正式名称
ASD	Adult Still's disease
JIA	Juvenile Idiopathic Arthritis
NSAIDs	Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs
MTX	Methotrexate
DMARDs	Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs
IL	Interleukin
TNF	Tumor Necrosis Factor
Minds	Medical Information Network Distribution Service
CQ	Clinical question
SR	Systematic review
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism

# 第1章

## 作成組織

■

## 作成經過

## 1 ガイドライン作成組織

(1) 診療ガイドライン 作成主体	学会・研究会名		厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策 研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班		
	関連・協力学会名		日本リウマチ学会		
	関連・協力学会名		日本小児リウマチ学会		
	関連・協力学会名				
(2) 診療ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本リウマチ学 会	研究代表者
	○	三村 俊英	埼玉医大/内科	日本リウマチ学 会	研究班員
		川口 鎮司	東京女子医大/ 内科	日本リウマチ学 会	研究班員
		藤本 学	筑波大/皮膚科	日本リウマチ学 会	研究班員
		太田 晶子	埼玉医大/公衆 衛生	日本リウマチ学 会	研究班員
		岩本 雅弘	自治医大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		武井 修治	鹿児島大/小児 科	日本小児リウマ チ学会	協力員
		大田 明英	佐賀大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		河野 肇	帝京大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		高崎 芳成	順天堂大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		西本 憲弘	東京医大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		舟久保 ゆ う	埼玉医大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
		岡本 奈美	大阪医科大/小 児科	日本小児リウマ チ学会	協力員
		近藤 裕也	筑波大/内科	日本リウマチ学 会	協力員
(3) 診療ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役割
		近藤 裕也	筑波大/内科	日本リウマチ学 会	事務作業の 取りまとめ

		飯田 美智子	筑波大/内科	秘書	事務局
		堀川 真紀	筑波大/内科	秘書	事務局
<b>(4)診療ガイドライン作成グループ</b>	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本リウマチ学会	研究代表者
	○	三村 俊英	埼玉医大/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		川口 鎮司	東京女子医大/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		藤本 学	筑波大/皮膚科	日本リウマチ学会	研究班員
		三森 明夫	国立国際医療センター/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		太田 晶子	埼玉医大/公衆衛生	日本リウマチ学会	研究班員
		岩本 雅弘	自治医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		武井 修治	鹿児島大/小児科	日本小児リウマチ学会	協力員
		大田 明英	佐賀大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		河野 肇	帝京大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		高崎 芳成	順天堂大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		西本 憲弘	東京医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		舟久保 ゆう	埼玉医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		岡本 奈美	大阪医科大/小児科	日本小児リウマチ学会	協力員
	近藤 裕也	筑波大/内科	日本リウマチ学会	協力員	
<b>(6)システマティックレビューチーム</b>	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本リウマチ学会	総括
		三村 俊英	埼玉医大/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		川口 鎮司	東京女子医大/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		藤本 学	筑波大/皮膚科	日本リウマチ学会	研究班員
		沖山 奈緒子	筑波大/皮膚科	日本リウマチ学会	

		三森 明夫	国立国際医療センター/内科	日本リウマチ学会	研究班員
		太田 晶子	埼玉医大/公衆衛生	日本リウマチ学会	研究班員
		岩本 雅弘	自治医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		武井 修治	鹿児島大/小児科	日本小児リウマチ学会	協力員
		大田 明英	佐賀大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		河野 肇	帝京大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		高崎 芳成	順天堂大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		西本 憲弘	東京医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		舟久保 ゆう	埼玉医大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		岡本 奈美	大阪医科大/小児科	日本小児リウマチ学会	協力員
		近藤 裕也	筑波大/内科	日本リウマチ学会	協力員
		横澤 将宏	筑波大/内科	日本リウマチ学会	
		金子 駿太	筑波大/内科	日本リウマチ学会	
		高橋 広行	筑波大/内科	日本リウマチ学会	
(7)外部評価委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	



## 2 作成経過

項目	本文
作成方針	<p>成人ステル病 (ASD) には、成人発症ステル病と全身型若年性特発性関節炎 (全身型 JIA) の成人移行例が含まれる。本ガイドラインは、ASD を対象とするため、成人発症ステル病に加えて全身型 JIA の成人例の理解を進める意味で全身型 JIA もカバーし、それらの診療にかかわるすべての医療従事者 (かかりつけ医、一般内科医、膠原病内科医、小児科医、コメディカル等) に対して、ASD および全身型 JIA の臨床症状、治療法、およびそれらに関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。</p>
使用上の注意	<p>Medical Information Network Distribution Service (Minds) 診療ガイドラインの定義は「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書。」とされている。</p> <p>本診療ガイドラインの適用に関しては、実際の診療にあたる医療従事者の判断によるものであり、医療現場の裁量を制限するような強制力を持つものではない。つまり臨床現場における最終的な判断は、主治医が患者と協働して行わなければならない。1) 医療現場の実情 (人的・物的環境、実臨床の状況等)、2) ガイドラインをそのまま適用するのは当該患者の症状にそぐわないこと (具体的な症状・所見)、3) 当該医師の特性、4) 当該施設の特性、5) 保険制度の制約、等が実際の診療における判断の際に考慮される。本診療ガイドラインの治療に関する推奨では、世界的なエビデンスに従って作成しているため本邦で保険適応外の治療法に関しても扱っている。実際の施行に当たっては、保険適応外の診療に関してはその点を熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントに加えて、当該施設の状況により倫理委員会の承認も含めた現場での慎重な判断が必要である。</p> <p>また、ASD の診療に関しては、稀少疾患であるため医学的な知見が確立していない分野も多く、流動的ではあるが、可能な限り現時点でのエビデンスの評価に基づき、診療の参考とするために、本ガイドラインを作成した。したがって、本ガイドラインの内容に関しては、今後更なる検証が必要であり、現時点のものは規則ではない。</p>
利益相反	<p>ガイドライン作成委員会委員の事前申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。2014 年 4 月 1 日より 2016 年 12 月 31 日まで、申告対象は次の通りである</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 委員および委員の配偶者、維新党内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態</li> <li>・ 役員・顧問職 (年間 100 万円以上)、株 (年間の利益が 100 万円以上)、特許使用料 (年間 100 万円以上)、講演料等 (年間 50 万円以上)、研究費等 (1 つの医学研究に対して年間 200 万円以上、奨学寄附金は 1 つの企業等から年間 200 万円以上)、その他の報酬 (年間 5 万円以上)</li> </ul>

	<p>確認した結果、申告された企業は次のとおりである</p> <p>企業名(50音順): アステラス製薬株式会社、あゆみ製薬株式会社、エーザイ株式会社、MSD 株式会社、小野薬品工業株式会社、第一三共株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、 Bristol-Myers Squibb 株式会社、UCB ジャパン株式会社</p>
作成資金	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究
組織編成	<p>ガイドライン統括委員会</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班の班員 6 名に協力員 8 名を加えた 14 名(内科医 12 名、小児科医 1 名、公衆衛生学者 1 名)で編成し、2014 年 10 月 10 日に東京で第 1 回の ASD 診療ガイドライン統括委員会が開催された。</p>
	<p>ガイドライン作成グループ</p> <p>上述のガイドライン統括委員会 14 名に、さらに協力員 1 名を加えた 15 名(内科医 12 名、小児科医 2 名、公衆衛生学者 1 名)で編成された。</p>
	<p>システマティックレビューチーム</p> <p>上述のガイドライン作成グループ 15 名に、グループメンバーの各所属施設からの協力者 4 名を加えた 19 名で編成された。ガイドライン作成グループのメンバーが分担で担当したクリニカルクエスション(CQ; clinical question)とは、異なる CQ のシステマティックレビュー(SR; systematic review)を担当することにより、SR チームの独立性を担保した。</p>
作成工程	<p>準備</p> <p>2014 年 10 月 10 日 第 1 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループの編成と発足</li> <li>・ スコープの重要臨床課題の決定</li> <li>・ 重要臨床課題毎の CQ 作成の分担決定</li> </ul>
	<p>スコープ</p> <p>2014 年 12 月 4 日 第 2 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ スコープの CQ 案の提示と討議→ 事後のメール会議を経て 27 個の CQ 決定</li> <li>・ SR チームの編成</li> </ul>
	<p>システマティックレビュー</p> <p>2015 年 8 月 28 日 第 3 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 事前のメール会議で文献検索の方法、検索キーワードの決定、日本医学図書館協会への文献検索の依頼</li> <li>・ SR 方法の決定(Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 および Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver2.0 による)</li> </ul>
	<p>2015 年 12 月 4 日 第 4 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SR の進捗状況の確認、完了した SR レポートの承認</li> <li>・ SR 実施における問題点に関する討議(additional report の扱い、検索された論文数が少ない場合、観察研究のみの場合の SR 方法)</li> </ul>
	<p>2016 年 6 月 24 日 第 5 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な文献が収集できなかった CQ に対する文献収集期間延長、追加 SR の方針を確認(1980 年以降を検索)</li> <li>事後のメール会議を経て、27 個の CQ に関する SR を完了(2016 年 12 月)</li> </ul>
	<b>推奨作成</b>
	2016 年 6 月 24 日 第 5 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)
	2016 年 12 月 9 日 第 6 回 ASD 診療ガイドライン作成委員会(東京)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>事前のメール会議で、SR チームにより作成された SR レポートをガイドライン作成グループの CQ 担当者に提供</li> <li>CQ 担当者が SR レポートをもとに、CQ に対する推奨文草案を作成</li> <li>委員会時、およびメール会議で推奨度の投票(修正デルファイ法、ガイドライン作成グループの 70%以上(10/14 名以上)の一致で推奨の強さを決定)</li> <li>メール会議を含めて推奨度の投票および修正案の提示を繰り返し(最大 4 回まで)、27 個の CQ に関する推奨文、推奨の強さを決定した</li> <li>事後のメール会議で推奨作成の経過(解説文)を CQ 担当者が作成</li> </ul>
	<b>最終化</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>メール会議で作成したガイドライン草案の内容確認</li> <li>ガイドライン草案に関して、関連学会(日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会)でのパブリックコメントの募集</li> <li>関連学会のパブリックコメントの集約とガイドライン草案の修正案作成</li> <li>メール会議においてガイドライン最終案の承認</li> </ul>
	<b>公開</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドライン最終案の公開</li> </ul>

# 第2章

## スコープ

## 1 疾患トピックの基本的特徴

### 臨床的特徴

#### 1. 病因・病態生理

##### 【病因】

成人スチル病 (ASD) の病因は不明である。

##### 【病態生理】

##### 1. 感染因子

ウイルス感染や細菌感染と ASD との関連が報告されている。報告があるウイルス感染は echovirus 7<sup>1)</sup>、rubella<sup>1,2)</sup>、mumps<sup>3)</sup>、Epstein-Barr virus<sup>4)</sup>、parvovirus B19<sup>5)</sup>、hepatitis C virus<sup>6)</sup> であり、細菌感染は *Mycoplasma pneumoniae*<sup>7)</sup>、*Yersinia enterocolitica*<sup>8)</sup> である。これらの感染因子が ASD 発症のトリガーとなっている可能性がある。

##### 2. 遺伝背景

##### 1) 主要組織適合抗原

本邦から *DQB1\*0602* (DQ1) が ASD に多く、慢性関節炎型では *DRB1\*1501* (DR2)、*DRB1\*1201* (DR5) が多いと報告された<sup>9)</sup>。オランダからの報告では DR4 が多く<sup>10)</sup>、韓国からの報告では *DRB1\*12*、*DRB1\*15* が多く、*DRB1\*14* は単周期全身型に多い<sup>11)</sup>。

##### 2) その他の遺伝子

本邦から *MEFV* exon 10 の M694I と G632S 変異は ASD (計 6.1%) でコントロール (0%) よりも頻度が高かったと報告された<sup>12)</sup>。中国からマクロファージ遊走阻止因子 (MIF) プロモーター領域の CATT リピート -794 (rs5844572) で CATT<sub>5</sub> は ASD でコントロールより高頻度であったと報告された<sup>13)</sup>。ヒト *IL-18* 遺伝子 exon 2 の上流 6.7 kb 領域 (プロモーター活性をもつ) には 10 個の一塩基多型 (SNP) と 9 bp の挿入 (-6311 と -6310 の間) がある。本邦から SNP1,2,4,5,6,9,10 がそれぞれ T,G,C,G,C,T,A であり、9 bp の挿入があるハプロタイプ S01 に関して、S01/S01 は ASD で健常者よりも頻度が高いと報告された<sup>14)</sup>。

このような遺伝背景が ASD 発症機構に関与している可能性がある。

##### 3. サイトカイン、ケモカイン

血清サイトカインの増加と抗サイトカイン療法の有効性から種々のサイトカインの異常産生がこの疾患の炎症病態に関与していると考えられる。

血清では IL-4<sup>9,15)</sup>、IL-6<sup>15-19)</sup>、IL-8 (CXCL8)<sup>9,18,20,21)</sup>、IL-13<sup>15)</sup>、IL-17<sup>19)</sup>、IL-18<sup>9,15,18,19,21-23)</sup>、IL-21<sup>19)</sup>、IL-23<sup>19)</sup>、M-CSF<sup>24)</sup>、CCL2 (MCP-1)<sup>20)</sup>、CCL3 (MIP-1a)<sup>20)</sup>、CXCL10 (IP-10)<sup>20,25)</sup>、CXCL13<sup>25)</sup>、CX3CL1 (fractalkine)<sup>20)</sup>、MIF<sup>26,27)</sup>が増加する。IL-1β<sup>15,19)</sup>、TNFα<sup>9,15,17,18)</sup>、IFNγ<sup>9,17,21)</sup>は増加するという報告と増加しないという報告がある。

IL-1 阻害薬、IL-6 阻害薬、TNF 阻害薬はいずれも ASD に有効である。

末梢血、皮膚、滑膜の T 細胞は Th1 優位である<sup>28)</sup>。病的組織における mRNA の発現は定型的皮疹では IL-6、IL-8、IL-18 が増加し、関節滑膜では IL-8、IL-18、TNFαが増加していた

18)。

このように種々の炎症性サイトカイン、ケモカインが ASD の病態形成に関与している。

#### 4. 免疫細胞

ASD では末梢血 TCR $\gamma\delta$ + T 細胞は増加している<sup>29)</sup>。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T 細胞は減少している<sup>30)</sup>。末梢血 Th17 細胞は増加している<sup>19)</sup>。末梢血 NKT 細胞は減少し、 $\alpha$ GalCer に対する増殖応答と細胞障害活性は低下している<sup>31)</sup>。GLK (Germinal center kinase-like kinase)発現 T 細胞の頻度が上昇している<sup>32)</sup>と報告されている。ASD では種々の免疫細胞が病態形成に関与している。

(岩本雅弘)

#### <参考文献>

- 1) Wouters JMGW, et al. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 47: 764-7, 1988.
- 2) Escudero FJ, et al. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 59: 493, 2000.
- 3) Gordon SC, et al. Mumps arthritis: unusual presentation as adult Still's disease. *Ann Intern Med* 97:45-7, 1982.
- 4) Schifter T, et al. Adult onset Still's disease associated with Epstein-Barr virus infection in a 66-year-old woman. *Scand J Rheumatol* 27:458-460, 1998.
- 5) Pouchot J, et al. Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet* 341:1280-1, 1993.
- 6) Castanet J, et al. Adult Still's disease associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 31:807-8, 1994.
- 7) Perez C, et al. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 32:e105-6, 2001.
- 8) Colebunders R, et al. Adult Still's disease caused by *Yersinia enterocolitica* infection. *Arch Intern Med* 144:1880-2, 1984.
- 9) Fujii T, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 40:1398-1404, 2001.
- 10) Wouters JMGW, et al. Adult-onset Still's disease: disease course and HLA association. *Arthritis Rheum* 29:415-8, 1986.
- 11) Joung CI, et al. Association between HLA-DR B1 and clinical features of adult onset Still's disease in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 21:489-92, 2003.
- 12) Nonaka F, et al. Increased prevalence of MEFV exon 10 variants in Japanese patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Immunol* 179:392-7, 2014.
- 13) Wang F-F, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-

- onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 15:R65, 2013.
- 14) Sugiura T, et al. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes Immun* 3:394-9, 2002.
  - 15) Saiki O, et al. Adult Still's disease reflects a Th2 rather than a Th1 cytokine profile. *Clin Immunol* 112:120-5, 2004.
  - 16) Scheinberg MA, et al. Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 14:653-5, 1996.
  - 17) Hoshino T, et al. Elevated serum interleukin 6, Interferon- $\gamma$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 25:396-8, 1998.
  - 18) Chen DY, et al. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissue of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 31: 2189-98, 2004.
  - 19) Chen DY, et al. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 49:2305-12, 2010.
  - 20) Kasama T, et al. Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome. *Clin Rheumatol* 31:853-60, 2012.
  - 21) Choi JH, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 30:2422-7, 2003.
  - 22) Kawashima M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 44:550-60, 2001.
  - 23) Kawaguchi Y, et al. Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 44:1716-8, 2001.
  - 24) Matsui K, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 38:477-8, 1999.
  - 25) Han JH, et al. Association of CXCL10 and CXCL13 levels with disease activity and cutaneous manifestation in active adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 17:260, 2015.
  - 26) Zou YQ, et al. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clin Biochem* 41: 519-24, 2008.
  - 27) Wang FF, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 15:R65, 2013.
  - 28) Chen DY, et al. Predominant of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 63:1300-6, 2004.
  - 29) Hoshino T, et al. TCR $\gamma\delta^+$  T cells in peripheral blood of patients with adult Still's disease.

J Rheumatol 23:124–9, 1996.

- 30) Chen DY et al. The association of circulating CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells and TGF- $\beta$  with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease. *Connect Tissue Res* 51:370–7, 2010.
- 31) Lee SJ, et al. Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 64:2868–77, 2012.
- 32) Chen D-Y, et al. Germinal center kinase-like kinase (GLK/MAP4K3) expression is increased in adult-onset Still's disease and may act as an activity marker. *BMC Med* 10: 84, 2012.

## 2. 臨床分類

スチル病とは、英国の小児科医 George Frederic Still が、関節炎に発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの全身症状を伴う小児例を 1897 年に報告したことに始まる。一方 Bywaters らは同様な病態の成人 14 例を 1971 年に報告し<sup>1)</sup>、以降は成人スチル病 Adult Still's disease (ASD) の名称が定着した。現在、16 歳未満の小児に発症した原因不明の慢性関節炎は若年性特発性関節炎 juvenile idiopathic arthritis (JIA) と総称され、このなかに Still が報告した全身症状を伴うタイプは、全身型 JIA として分類されている<sup>2)</sup>。したがって、ASD には、全身型 JIA を成人期に再発あるいは carry over したものと、成人期に初めて発症したもの (Adult onset Still's disease: AOSD) とが含まれる。

主症状は発熱、関節症状、皮疹である。発熱はほぼ必発であり、殆どの例で関節症状と特徴的な皮疹を伴う(表 1)<sup>3)</sup>。熱型は間欠熱で、39°C 以上に達する高熱が咽頭痛を伴って急激に出現し、短時間で解熱する (spiking fever)。発熱時には特徴的なサーモンピンク疹(図 1)が出現し、解熱時には褪色する。関節症状は全身の関節に非対称性に出現し、手や膝などの大関節を中心に指趾などの小関節にもみられる。血液検査では、炎症を反映して赤沈亢進、CRP 高値、好中球優位の白血球増多がみられ、しばしばヘプシジンを介した炎症性貧血や肝機能障害を伴う。また疾患活動性を反映して血清フェリチン値や血清 IL-18 値が増加し、異常高値例ではマクロファージ活性化症候群へ移行することがある。リウマトイド因子や抗核抗体などの自己抗体は陰性であるが、しばしば薬剤アレルギーを起こす例がみられる。

急性期以降の臨床経過は、1) エピソードが 1 回のみの単周期性全身型 (30–40%)、2) 全身症状の再発を繰り返す多周期性全身型 (30–40%)、3) 関節炎が持続、進行する慢性関節炎型 (20–30%) の 3 病型に分類され、慢性関節炎型では関節障害が問題となる。死亡例もみられ、主な死因はマクロファージ活性化症候群、播種性血管内凝固、薬剤アレルギー、肝不全である。



臨床症状	(n)	(%)
発熱( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 、 $\geq 1\text{w}$ )	166	91.6
関節痛	166	83.1
関節炎	152	50.7
定型的皮疹	164	62.2
咽頭痛	162	59.3
リンパ節腫脹	161	44.7
脾腫	161	32.3
筋肉痛	162	25.9
薬剤アレルギー	165	17.6
胸膜炎	161	3.7
心膜炎	161	3.1
間質性肺炎	161	2.5
検査所見	(n)	(%)
赤沈亢進 $\geq 40\text{mm/h}$	164	68.9
白血球増加 $\geq 10,000/\text{mm}^3$	165	79.4
好中球増加 $\geq 80\%$	165	71.5
肝機能異常	165	73.9
血清フェリチン増加	165	88.5
貧血(Hgb $<10\text{g/dl}$ )	169	40.2
抗核抗体陽性	163	25.8
リウマトイド因子陽性	164	20.1



図1: ASD にみられる皮疹

急性期に出現し、発熱時にサーモンピンクに潮紅する。周囲の健常皮膚を擦過すると、同じ皮疹が擦過部位に出現する(ケブネル現象)。

#### <参考文献>

- 1) Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 30:121-33, 1971.
- 2) Petty RE, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 31: 390-392, 2004
- 3) Asanuma FY, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol* 25:393-400, 2015.

### 3. 診断・分類基準

ASD の臨床像には非特異的なものが多く、特に所見がそろっていないような発症早期には診断が困難なことが多い。発熱(1日1回夜間あるいは2回のピークを持つ間歇熱)、関節症状、皮疹(典型的には発熱に一致して出現・消褪する紅斑)、咽頭痛、リンパ節腫脹、肝脾腫、高度の炎症所見(白血球とくに好中球増加、赤沈亢進、CRP 高値)、肝機能障害、高フェリチン血症などが主要臨床像であり<sup>1,2)</sup>、これらの組み合わせにより診断がなされるが、ASD が比較的先立点であることから、実際には感染症などの除外診断を行うことが大切とされてきた。血清フェリチン値に関しては、報告により対照疾患が異なって正確な比較は難しいが、cut-off 値として正常上限の5倍以上(感度39~82%、特異度73~82%)を推奨する報告が比較的多い<sup>3,4,5)</sup>。また、ASD で増加するフェリチンは通常のフェリチンと異なり、非糖化型が増えるとされる(ASD では糖化フェリチンの割合が20%以下となる<sup>3,4)</sup>)。

ASD の分類基準については、確実例および対照例の統計的解析から得られたものとして、Yamaguchi の分類基準(1992年)<sup>6)</sup>とFautrel の分類基準(2002年)<sup>3)</sup>がある(表2)。Yamaguchi の基準は感度96.2%・特異度92.1%ともに高く、海外での6つの分類基準比較において最も高い感度(93.5%)を示した<sup>7)</sup>ことから、現在でも分類基準として最も使われている。ただ、Yamaguchi の基準には高フェリチン血症の項目が含まれておらず、また実際の診断に適用する際には感染症などの除外診断を行う必要がある。Fautrel の基準<sup>3)</sup>には除外診断の項目はなく、感度80.6%・特異度98.5%ともに高いが、糖化フェリチン20%以下の項目が含まれており、一般臨床には使いにくい。血清フェリチン値とYamaguchi の基準を組み合わせた報告は少ないが、フェリチン値を組み入れても感度・特異度への寄与率は大きくなかったとの報告がある<sup>8)</sup>。そのほか、ASD では血清IL-18・可溶性CD25(可溶性IL-2レセプター)・calprotectin・hemoxygenase-1上昇等が診断上有用であるとの報告が複数みられるが、これらの所見が実際に分類基準と組み合わせるとどれほど有用であるかの評価はまだなされていない。

上記の結果より、Yamaguchi の分類基準を本邦のASD診断に用いることは妥当であり、また血清フェリチン上昇(正常上限の5倍以上)は診断の参考となる。

(大田明英)

表2:ASD分類基準

	Yamaguchi らの基準(1992) <sup>6)</sup>	Fautrel らの基準(2002) <sup>3)</sup>
大項目	1. 発熱(≥39°C、≥1 週間) 2. 関節痛(≥2 週間) 3. 定型的皮疹 4. 白血球増加(≥10,000/mm <sup>3</sup> ) および好中球増加(≥80%)	1. スパイク状の発熱(≥39°C) 2. 関節痛 3. 一過性紅斑 4. 咽頭炎 5. 好中球増加(≥80%) 6. 糖化フェリチン低下(≤20%)
小項目	1. 咽頭痛 2. リンパ節腫脹あるいは脾腫 3. 肝機能異常 4. リウマトイド因子陰性 および抗核抗体陰性	1. 斑状丘疹状皮疹 2. 白血球増加(≥10,000/mm <sup>3</sup> )
判定	合計 5 項目以上(大項目 2 項目以上 を含む) ただし、除外項目は除く	大項目4項目以上、あるいは 大項目3項目+小項目2項目
除外項目	I 感染症 II 悪性腫瘍 III 膠原病	なし

<参考文献>

- 1) Ohta A, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. J Rheumatol 17:1058-1063, 1990.
- 2) Asanuma YF, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. Mod Rheumatol 25:393-400, 2015.
- 3) Fautrel B, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. Medicine 81:194-200, 2002.
- 4) Fautrel B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. J Rheumatol 28:322-9, 2001.
- 5) Jiang L, et al. Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population. J Rheumatol 38:741-6, 2011.
- 6) Yamaguchi M, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 19:424-430, 1992.
- 7) Masson C, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. J Rheumatol 23:495-7, 1996.
- 8) Lian F, et al. Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience. Rheumatol Int 32: 189-92, 2012.

#### 4. 重症度分類

成人スチル病(ASD)の活動性指標としては、実臨床では発熱、皮疹などの臨床症状と白血球数、炎症所見(CRP、赤血球沈降速度)、フェリチンといった検査所見を参考として総合的に判断している場合が多い。発熱、皮疹、胸膜炎、肺炎、心膜炎、肝腫大もしくは肝機能検査値異常、脾腫、リンパ節腫大、白血球 15,000 / $\mu$ L 以上、咽頭痛、筋痛、腹痛の有無から 0-12 点で評価する Pouchot スコア<sup>1)</sup>や、このスコアから脾腫、腹痛を除き関節炎と血清フェリチン 3,000  $\mu$ g/L 以上を加えた Rau スコア<sup>2)</sup>があり、いずれもエビデンスには乏しく、臨床研究においては活動性評価に用いられてきたが、実臨床で汎用されるには至っていない。

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対する生物学的製剤の臨床試験時には、米国リウマチ学会(ACR)の JIA コアセットの 6 項目(①医師による疾患活動性の総合評価、②家族または被験者による全身状態総合評価、③活動性関節炎、④可動域制限、⑤小児の健康評価に関する質問票、⑥CRP)中 3 項目で 30%以上の改善が認められ、かつ 30%以上の悪化が 1 項目以内で定義された ACR pedi 30<sup>3)</sup>や、これに発熱を加えた基準を用いて臨床的検討が実施されているが、関節症状の寄与度が大きく、成人において ACR コアセットを用いるのが妥当かについては十分な検討はなされていない。

以上を踏まえ、厚生労働省科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業の「自己免疫疾患に関する調査研究」(研究代表者:住田孝之)において、2010 年に ASD の全国疫学調査が実施された際の二次調査の対象であった ASD169 症例のうち寛解導入療法の詳細が判明している 162 例を対象として、ステロイドパルス療法の有無により患者を 2 群に分けて、治療開始前の臨床所見、検査所見について比較検討した。結果として、ステロイドパルス施行群において心膜炎、胸膜炎、血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome:HPS)の有意に高頻度で認め、好中球比率、肝酵素、フェリチンは有意に高値を示した。以上の結果および一般的に予後不良と考えられる患者背景を考慮して、漿膜炎、HPS、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation:DIC)、著明なリンパ節腫脹、好中球比率増加(85%以上)、フェリチン高値(3,000 ng/ml 以上)、ステロイド治療抵抗性(プレドニゾン換算 0.4 mg/kg 以上で治療抵抗性)の 7 項目を選定し、重症と考えられる HPS、DIC に 2 点の重みづけを行い、0~9 点の重症度スコアを作成した(表 3)。1 点以下を軽症、2 点を中等症、3 点以上を重症とした場合に、全国疫学調査で検討された 162 例中ステロイドパルス療法が実施された症例の 76%が 3 点以上(重症)、20%が 2 点(中等症)に該当しており、プレドニゾン換算 20mg 以下で寛解導入が可能であった臨床的に軽症と考えられる症例においては 95%が 1 点以下(軽症)に該当するなどスコアリングは妥当と考えられた。

今回作成したスコアについては、ASD においてエビデンスに基づく重症度スコアが存在しない点、および本スコアが日本人の実臨床をもとに作成された点などから、ASD の活動性・重症度を評価する上で最も有用な指標になると考えられるが、本来であれば別コホートをを用いた検証が実施されるべきであり、検証が不十分であるといえる。現在、本スコアは ASD の難病指定

に用いられており、臨床調査個人票をもとにした本スコアの臨床的妥当性の評価、海外への紹介による学問的妥当性の評価を行っていくことが課題である。

(近藤裕也)

(表 3)

ASD 重症度スコア	
漿膜炎	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
DIC	無 0 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/>
血球貪食症候群	無 0 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/>
好中球比率増加(85%以上)	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
フェリチン高値(3,000 ng/ml 以上)	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
著明なリンパ節腫長	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
副腎皮質ホルモン不応性	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
スコア合計点	0～9 点 ASD 重症度基準 重症: 3 点以上 中等症: 2 点以上 軽症: 1 点以下

<参考文献>

- 1) Pouchot J, et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 70:118-36, 1991.
- 2) Rau M, et al. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 37:2369-77, 2010.
- 3) Giannini EH, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 40:1202-9, 1997.

#### 疫学的特徴

厚生労働省科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業の「自己免疫疾患に関する調査研究」(研究代表者:住田孝之)において、2010年にASDの全国疫学調査が実施された。一次調査の結果、2010年の1年間に全国の医療機関を受診したASD患者数は4,760人と算出され、推定有病率は人口10万人あたり3.7人であった<sup>1)</sup>。二次調査結果から解析されたASD169例

の平均発症年齢は 46±19 歳 (中央値 46 歳)だった。ASD は 16~30 歳の若年発症が多いとされていたが、近年は高齢発症患者が増加傾向を示しており、今回の調査結果でも 65 歳以上の高齢発症が 22%存在した<sup>1)2)</sup>。男女比は、1:2.6 でやや女性に多く、ASD の家族歴がある患者はいなかった。1994 年に実施された本邦の疫学調査によると ASD の全国患者総数は 1,100 人で、男性の推定有病率が 10 万人あたり 0.73、女性が 1.47、男女比は 1:2 だった<sup>3)</sup>。1994 年~2010 年の約 15 年間における患者数増加は診断技術の向上によると考えられるが、女性の発症が多いことには変わりはない。臨床像では過去の調査報告と同様に発熱、関節症状、定型的皮疹が 3 大主症状であり、検査所見は 80~90%の ASD 患者で好中球優位の白血球増多、炎症所見 (CRP 増加、赤血球沈降速度亢進)、肝機能障害、高フェリチン血症を認めた。臨床経過は単周期型 (monocyclic または self-limited pattern)、多周期全身型 (polycyclic systemic または intermittent pattern)、慢性関節炎型 (chronic articular pattern)に分かれており、それぞれ 40%、34%、26%だった。合併症はマクロファージ活性化症候群(16%)が多く、次いで播種性血管内凝固症候群 (6%)だった。ASD の生命予後は良好で死亡例は稀だが、マクロファージ活性化症候群や播種性血管内凝固症候群、間質性肺炎を合併すると予後不良である。

(舟久保ゆう)

#### <参考文献>

- 1) Asanuma YF, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. Mod Rheumatol 25:393-400, 2015.
- 2) Sakata N, et al. Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database. Rheumatol Int 36:1399-405, 2016
- 3) Wakai K, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. J Epidemiol 7:221-5, 1997

#### 診療の全体的な流れ

ASD を疑う臨床症状 (発熱、皮疹、関節炎)、検査異常 (炎症所見の上昇等)が診断の契機となる。ASD を疑った際には、主として Yamaguchi らの基準に従って評価を行うが、特にその診断においては、感染症、悪性腫瘍、膠原病の除外が重要である。続いて重症度に影響する合併症について必要な検査を行い、十分に評価する。診断、合併症の評価に基づいて、治療方針を決定する。治療薬の選択に関しては、稀少疾患であるため初期治療としての薬剤間の比較検討したエビデンスは存在しないが、経験的には副腎皮質ステロイド (ステロイド) が第一選択薬として用いられる。疾患活動性や合併症の有無、再燃の有無などによって、ステロイドの投与量、およびステロイドパルス療法、免疫抑制薬や疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の併用の必要性を検討する。また、近年ではステロイド治療抵抗例に対する生物学的製剤の有効性が報告され、臨床応用されることがある。ただし免疫抑制薬、DMARDs、生物学的製剤はいずれも ASD への使用は保険適応外であることを念頭に、使用の是非については経済的観点も含めて慎重に検討する必要がある。

(近藤裕也)

2 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

3 システマティックレビューに関する事項

4 推奨決定から最終化、導入方針まで

2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1)タイトル	成人ステル病診療ガイドライン	
(2)目的	成人ステル病(ASD)の診断、疾患活動性評価、治療の向上を目的とする。なお、ASDには全身型若年性特発性関節炎(全身型JIA)が成人に達した患者も含まれることから、その成人例を理解するために全身型JIAもカバーしている。	
(3)トピック	成人ステル病	
(4)想定される利用者、利用施設	ASDの診療にかかわるすべての医療従事者(かかりつけ医、膠原病内科医、小児科医、その他の関連診療科医、メディカルスタッフ、その他の職種)、リウマチ・膠原病の専門医だけではなく、一般臨床医も対象とする。さらに、ASDに関する医療情報が必要な一般人も対象と考える。	
(5)既存ガイドラインとの関係	既存のガイドラインは存在しない	
(6)重要臨床課題	重要臨床課題1	臨床症状:成人発症ステル病の臨床所見(発熱、皮疹、関節炎)、検査所見、合併症(臓器障害、マクロファージ活性化症候群、薬剤アレルギー)の特徴を明らかにする。
	重要臨床課題2	治療法:成人発症ステル病に対する非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤の有効性と安全性を明らかにする。
	重要臨床課題3	全身型JIAの臨床症状、検査所見、臓器障害の特徴と治療の有効性と安全性を明らかにする。
(7)ガイドラインがカバーする範囲	成人ステル病を有する患者	
(8)クリニカルクエスション(CQ)リスト	CQ1~CQ27	別記
3. システマティックレビューに関する事項		
(1)実施スケジュール	文献検索:3ヵ月 文献スクリーニング:3ヵ月 エビデンス総体の評価と統合:9ヵ月 (CQ毎に並行して行い、全体として15ヵ月、2015年6月~2016年9月)	
(2)エビデンスの検索	1) エビデンスタイプ:既存のガイドライン、システマティックレビュー論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。個別研究論文としては、RCT、非ランダム化比較試験、観察研究、症例報告を検索の対象とする。 2) データベース:既存のガイドラインについては、National Guideline Clearinghouse (NCG)、NICE Evidence Search、Minds ガイドラインセンターを検索。システマティックレビュー論文については、Cochrane Database of Systematic Reviewsを検索。個	



	<p>別研究論文については、PubMed、医中誌、The Cochrane Library を検索。</p> <p>3) 検索の基本方針: 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。</p> <p>4) 検索対象期間: すべてのデータベースについて、2000 年～2015 年 5 月。検索結果によって、一部の CQ では検索期間を 1980 年～に延長。</p> <p>* 文献検索は日本医学図書館協会に依頼。</p>
<p>(3) 文献の選択基準、除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採用条件を満たす既存のガイドライン、システマティックレビュー論文が存在する場合には、それを第 1 優先とする。</li> <li>・ 採用条件を満たす既存のガイドライン、システマティックレビュー論文がない場合には、個別研究論文を対象として、de novo で SR を実施する。</li> <li>・ De novo の SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。</li> <li>・ 採用条件を満たす RCT がいない場合には、観察研究を対象とする。</li> <li>・ CQ によっては、症例集積研究、症例報告も対象とする。</li> </ul>
<p>(4) エビデンスの評価と統合の方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」および「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver2.0」の方法に基づく。</li> <li>・ エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul> <p>エビデンス総体のエビデンスの強さ</p> <p>A(強): 効果の推定値に強く確信がある</p> <p>B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある</p> <p>C(弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である</p> <p>D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* RCT のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「A」、観察研究(コホート研究、ケースコントロール研究)のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「C」、症例報告・症例集積研究のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「D」とする。</li> <li>* エビデンスの強さの評価を下げる 5 項目(バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアス)、上げる 3 項目(介入による大きな効果、用量-反応勾配、可能性のある交絡因子による効果の減弱)の検討を行い、エビデンスの強さを分類する。</li> </ul>
<p><b>4. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項</b></p>	
<p>(1) 推奨作成の基本方針</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SR チームが作成したエビデンス総体の作業シートを用い、アウトカム毎に評価されたエビデンスの強さ(エビデンス総体)を統合して、CQ に対するエビデンス総体の総括を提示する。</li> </ul> <p>推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ</p> <p>A(強): 効果の推定値に強く確信がある</p> <p>B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある</p> <p>C(弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である</p> <p>D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨の強さの決定は、ガイドライン作成グループの投票（修正デルファイ法）による。ガイドライン作成グループの 70%以上（10/14 名以上）の一致で推奨の強さを決定する。70%以上の一致が得られるまで、推奨案の修正・投票を繰り返し、推奨文・推奨度を決定する。</li> <li>・ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者価値観の多様性」、「経済的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>
(2)最終化	<p>関連学会（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会）からのパブリックコメントを募集して、結果を最終版に反映させる。</p>
(3)外部評価の具体的方法	<p>関連学会からのパブリックコメントに対して、ガイドライン作成グループは診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</p>
(4)公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン総括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>・ 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン総括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>

# 第 3 章

## 推獎

**【5-3 推奨提示】**

CQ	CQ1: ASD に特徴的な熱型はあるか	
推奨	一日 1~2 回の 39℃以上のスパイク状の発熱が特徴であると提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

**【5-4 推奨作成の経過】**

熱型に関しては、症例集積の報告しかなく、他の発熱性疾患などの対照群と比較した研究は存在しない。エビデンスレベルは低いですが、エキスパートの意見として提案した。

**【4-10 SRレポートのまとめ】**

3本の症例集積研究[採用論文 1~3]をもとに検討した。ASDの熱型を他の発熱性疾患と比較した研究はなかった。ASDでは1日1回または2回の39℃以上のスパイク状の発熱が特徴である。

**【4-4 引用文献リスト】**

<b>採用論文</b>	Larson EB. <i>Medicine</i> (Baltimore). 63:82-91, 1984 [1].	Adult Still's disease: Evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients
	Reginato AJ. <i>Semin Arthritis Rheum</i> 17:39-57, 1987 [2]	Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure
	Cush JJ <i>Arthritis Rheum</i> 30:186-94, 1987 [3]	Adult-onset Still's disease: Clinical course and outcome

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ2: ASD に特徴的な皮膚所見はあるか	
推奨	<p>(1) ASD では、発熱と一致して出現する、サーモンピンク色で平坦な即時消退紅斑性皮疹と、出現消退をしない持続性の紅斑が特徴的な皮疹であり、皮疹の有無が診断感度を上昇させると提案する。</p> <p>(2) 持続性の紅斑は、病理学的に表皮角化細胞壊死の特徴的な所見があるため、皮膚生検を行うことを提案する。</p>	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

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。

また、2本の症例集積研究の結果から、ASD の経過中に顔面、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、持続性紅斑は角化細胞壊死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、即時消退紅斑性皮疹の有無や持続性の紅斑の皮膚生検は ASD の診断感度、特異度を上昇させる可能性がある。

### 【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[採用論文1-3]、2本の症例集積研究[採用論文4-5])を対象にSRを実施した。

3本の症例対照研究[採用論文1-3]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[採用論文1-3]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[採用論文4-5]。

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。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Lee JY. Arthritis Rheum 42: 317-26, 2012 [1]	Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients.
	Lee JY. J Am Acad Der 52:1003-8, 2005 [2]	Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease.
	Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30:514-9, 2012 [3]	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-6, 2011 [4]	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Crispin JC, Medicine (Baltimore) 84:31-7, 2005 [5]	Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ3: ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか	
推奨	多関節炎をきたし、膝、手、足関節に好発し、手根関節や手関節に骨びらんや骨融合・骨性強直をきたすことが多いことを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

症例集積研究 12 件、JIA との症例対照研究 3 件、不明熱患者との症例対照研究 1 件、感染症、膠原病、不明熱などを対照疾患とした症例対照研究 1 件を対象に SR を実施した。いずれも観察研究の報告である。これらの観察研究において、関節痛や関節炎は高頻度に認められることが記載されている。関節症状の特徴は、多関節炎をきたす例が多く、膝、手、足関節に好発する。手根関節や手関節に骨びらんや、関節裂隙狭小化、骨癒合・骨性強直をきたすことがある。

観察研究からの臨床症状の集積であり、関節症状の臨床的特徴は、弱く提案する。

### 【4-10 SR レポートのまとめ】

症例集積研究 12 件[採用論文 1-12]、JIA との症例対照研究 3 件[採用論文 13-15]、不明熱患者との症例対照研究 1 件[採用論文 16]、感染症、膠原病、不明熱などを対照疾患とした症例対照研究 1 件[採用論文 17]を対象に SR を実施した。いずれも観察研究の報告である。

関節症状は ASD における 3 大主症状のひとつであり、関節痛は 83~100%、関節炎は 51~94%の ASD 患者で認められている。関節症状は発熱時(Spike fever)に悪化する傾向がある[採用論文 1]。また ASD 発症早期に症状が強い。多関節炎をきたす例が多く、膝、手、足関節に好発する。ASD 患者の約 1/3 は慢性関節炎型であるが、6 ヶ月以上の関節症状持続は慢性関節炎型の臨床経過と関連があった[採用論文 2]。また診断時に関節炎および骨びらんありは慢性関節炎型の臨床経過に移行する強い予測因子だった[採用論文 3]。

ASD の診断において関節症状のみの感度、特異度を検討しているのは、Yamaguchi らの報告 1 件である[採用論文 17]。Yamaguchi らの報告によると関節症状の陽性頻度(感度)は ASD 患者の 100%だった。ASD の診断において、2 週間以上持続する関節症状の感度は 90%、特異度は 50%と算出された。関節症状は ASD における 3 大主症状のひとつで診断には有用な症状だが ASD に特異的な症状とはいえ、関節症状をきたす他の疾患を鑑別する必要がある (エビデンスレベル C)。

ASD 患者の関節レントゲン異常は 14~40%に認められているが、1990 年代の報告では 40%台だったのが 2000 年代になって 20%台に減ってきている。骨破壊は手関節、手根関節に多い。ASD 患者の関節機能予後は比較的良好であるが、手根関節や手関節に骨びらんや、関節裂隙狭小化、骨癒合・骨性強直をきたすことがある[採用論文 1・4・5・8-12]。癒合強直をきたす例も 1990 年代の報告では 15~25%と多かったが、2000 年代には 1.6~7.1%と減ってきており、ASD の早期診断と治療が可能になったことが影響しているのではないかと考えられる。Colona らによると、ASD 患者における骨破壊スコア(骨びらんと関節裂隙狭小化)の増加は血清フェリチン値 (P<0.001)および DAS28 値 (P<0.001)と関連があり、血清フェリチン値と DAS28 が高くなるほど骨破壊(骨びらんと関節裂隙狭小化)の進行が早かった[採用論文 2]。ただし、1 件の報告のみなのでエビデンスレベルは非常に弱い。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Pouchot J. Medicine (Baltimore) 70: 118-36, 1991 [1]	Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41: 279-285, 2011 [2]	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93: 91-9, 2014 [3]	Adult-onset Still's disease. Manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.



Mahfoudhi M. Pan Afr Med J 22:77. doi: 10.11604/pamj.2015.22.77.6366. , 2015 [4]	Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset still's disease.
Masson C. Rev Rhum Engl Ed 62: 748-57, 758-65, 1995 [5]	Adult Still's disease. : part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. Part II. Management, outcome, and prognostic factors..
Ohta A. J Rheumatol 17: 1058-63, 1991 [6]	Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients.
Cush JJ. Arthritis Rheum. 30: 186-94, 1987 [7]	Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome.
Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31: 47-52, 2013 [8]	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
Franchini S. Clin Exp Rheumatol 28: 41-48, 2010 [9]	Adult-onset Still's disease: clinical presentaion in a large cohort of Italian patients.
Cagatay Y. Int J Clin Pract 63: 1050-55, 2009 [10]	Adult-onset still's disease.
Riera E. Clin Exp Rheumatol 29: 331-336, 2011 [11]	Adult onset Still's disease: review of 41 cases.
Asanuma YF. Mod Rheumatol 25: 393-400, 2015 [12]	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan
Pay S. Clin Rheumatol 25: 639-644, 2006 [13]	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
田中信介. リウマチ 31: 511-18, 1991 [14]	全身型発症若年性関節リウマチと成人発症スチル病の臨床的比較検討.
Lin S-J. Clin Rheumatol 19: 127-130, 2000 [15]	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults
Vanderschueren S. Clin Exp Rheumatol 30: 514-19, 2012 [16]	Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.
Yamaguchi M. J Rheumatol 19: 424-30, 1992 [17]	Preliminary criteria for classification of adult Still's disease.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ4: 小児期発症例(全身型 JIA)における臨床的特徴はあるか	
推奨	診断時に重要な臨床症状は、発熱(98-100%)、皮疹(67.9-100%)、関節炎(88-100%)であり、関節炎は、膝関節、足関節に多い傾向があり、一部の症例ではマクロファージ活性化症候群を合併する特徴を有すると提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

臨床症状に関してのエビデンスレベルの高い論文はない。4本の症例集積研究、1本のコホート研究があった。それらの研究において、共通した臨床症状を推奨文として提示した。

臨床的特徴としての、発熱、皮疹、関節炎は、他の疾患においても主要症状となることがあり、全身型 JIA に特異的な症状ではない。そのため、推奨は弱いと考える。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】

4本の観察研究(4本の症例集積研究[採用論文 1-4]、1本のコホート研究[採用論文 5])を対象に SR を実施した。

今回の SR においては、対照が設定されない研究が対象であったため、全身型 JIA の感度、特異度を上昇させる臨床的特徴の同定には至らなかった。また骨破壊に関する明確なエビデンスも同定できなかった。

全身型 JIA においては、4つの症例集積研究において発症時には 98~100%で発熱を認め、皮疹は 67.9~100%に認めた[採用論文 1-4]。このうち JIA の症例のなかで全身型とその他の病型とを比較した研究においては、統計学的な解析は行われていないが、発熱、皮疹の

頻度はほかの病型に比較して高頻度であった[採用論文 1]。また、発症時に関節炎を認めるのは 88～100%であり、必ずしも発症時には関節炎を認めない症例が存在することが示唆された。罹患関節の特徴については、いずれの研究においても膝の頻度が最も高く、足関節、手関節、肘関節、PIP 関節などがこれに続くことが示された。

以上の結果から、感度、特異度についての検討は不可能であるが、発熱、皮疹、膝関節・足関節を中心とした関節炎の存在が、全身型 JIA の特徴的な臨床症状である可能性がある。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Huang H. Clin Rheumatol 32:1021-7, 2013 [1]	Clinical analysis in 202 children with juvenile idiopathic arthritis.
	Tsai HY. J Formos Med Assoc 111:542-9, 2012 [2]	Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study.
	Yeh TL. J Microbiol Immunol Infect 43:169-74, 2010 [3]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Behrens EM. J Rheumatol 35:343-8, 2008 [4]	Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR)
	Shen CC. J Microbiol Immunol Infect 46:288-94, 2013 [5]	Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ5: ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか	
推奨	血清 CRP 上昇、赤血球沈降速度促進、白血球数 (10,000 / $\mu$ l 以上)、好中球数 (80%以上)、血清フェリチン(基準値上限の 5 倍以上)、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇を特徴的検査所見として提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして診断感度および特異度の上昇が挙げられており、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、感度上昇に寄与しうる血液検査所見として、血清 CRP 上昇、赤血球沈降速度促進、白血球数 10,000 / $\mu$ l 以上、好中球数 80%以上、血清フェリチン基準値上限の 5 倍以上、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇が挙げられ、特異度上昇に寄与しうる血液検査所見として好中球数 80%以上、血清フェリチン基準値上限の 5 倍以上、糖化フェリチン 20%以下、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇が挙げられた。報告により対照疾患が異なり、また cut-off 値も異なって、その結果、特異度が異なっていた。SR の対象とされた文献は、いずれも比較的少数例の症例対照研究や症例集積研究であり、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

比較的高い感度・特異度を示した血液検査項目から診断、鑑別に有用な血液検査所見を血清 CRP 上昇、赤血球沈降速度促進、白血球数 10,000 / $\mu$ l 以上、好中球数 80%以上、血清フェリチン基準値上限の 5 倍以上、肝逸脱酵素上昇、血清 IL-18 上昇とした。

血清 IL-18 については、ASD における診断的価値が高いことが指摘されている。一方で測定について保険適応がなく、一般臨床医が利用するには限界がある点が、本推奨における課題である。

### 【4-10 SR レポートのまとめ】

RCT はなく、比較的少数例の症例対照研究および症例集積報告[採用論文 1-19]から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスも非常に弱い。報告により対照疾患の選定も異なり、cut-off 値も異なるものが多く、その結果感度や特異度も報告によって異なる。ASD の診断や鑑別に役立つ、比較的高い感度・特異度を示した血液検査項目は、CRP 上昇[採用論文 5・7・9・10・17-19]、赤血球沈降速度上昇[採用論文 5・9・18・19]、白血球数 10,000/ $\mu$ l 以上[採用論文 5・6・13・17-19]、好中球数 80%以上[採用論文 6・13・17-19]、血清フェリチン(基準値上限の 5 倍以上)[採用論文 6・8・13・17]、糖化フェリチン 20%以下[採用論文 13・17・19]、肝酵素上昇[採用論文 5・9・13・17-19]、IL-18 上昇[採用論文 2・4・15・16]であった(D)。類似 study からの複数の報告があり、実際の正確な検討例数は不明なものも多く meta-analysis は困難と思われる。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Colafrancesco S. Isr Med Assoc J 16:662-3, 2014 [1]	The hyperferritinemic syndromes and CD163: a marker of macrophage activation.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118-23, 2014 [2]	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis
	Park HJ. Yonsei Med J 55:753-9, 2014 [3]	Delta neutrophil index as an early marker for differential diagnosis of adult-onset Still's disease and sepsis.
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-406, 2012 [4]	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279-85, 2011 [5]	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Jiang L. J Rheumatol 38:741-6, 2011 [6]	Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population.
	Rau M. J Rheumatol 37:2369-76, 2010 [7]	Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis.
	Lian F. Rheumatol Int 32: 189-92, 2012 [8]	Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience.

Zhu G. J Clin Rheumatol 15:284–8, 2009 [9]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
Chen DY. Ann Rheum Dis 68:1074–5, 2009 [10]	Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease.
Scire CA. Clin Exp Rheumatol 24:123–8, 2006 [11]	Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases.
Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616–24, 2005 [12]	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
Fautrel B. Medicine (Baltimore) 81:194–200, 2002 [13]	Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease.
ten Kate J. J Rhumatol 28:2213–5, 2001 [14]	Iron saturation of serum ferritin in patients with adult onset Still's disease.
Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716–7, 2001 [15]	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550–60, 2001 [16]	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
Fautrel B. J Rheumatol 28:322–9, 2001 [17]	Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease.
Asanuma YF. Mod Rheumatol 25:393–400, 2015 [18]	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.
Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91–9, 2014 [19]	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ6: ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか	
推奨	ASD の活動性評価には、CRP、赤血球沈降速度、フェリチン、白血球数、好中球数、トランスアミナーゼが有用で、これらを用いて総合的に評価し、血清 IL-18 を活動性、重症度推定の参考とすることを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとしては、ASD の診断が挙げられており、これに関して SR が実施された。

SR の結果、臨床症状の改善とともに CRP、赤血球沈降速度、フェリチン、白血球数、好中球数、肝機能等は正常化するとされ、また特殊な検査としてサイトカイン・炎症関連マーカー(血清 IL-18、IL-1β、IL-6、可溶性 IL-2 レセプター、可溶性 ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)、hemoxygenase-1、calprotectin と疾患活動性との関連が明らかにされ、特に IL-18 は活動性と相関するとともに、高値例では治療抵抗(重症)になりやすいとされる。ただし確立した ASD の活動性指標が現状でまだなく、文献によって活動性指標が異なっていることからメタアナリシスが困難であった。SR の対象とされた文献は、いずれも症例集積研究であり、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

IL-18 を含むサイトカインや炎症関連マーカーは活動性評価において有用である可能性が指摘されているが、一方で測定について保険適応の点で制限されており、一般臨床家が利用するには限界があると考えられる点が、本推奨における課題である。したがって、推奨文内では特に有用性が指摘されている IL-18 について活動性、重症度推定の参考所見とする旨を記載した。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

比較的少数例の症例集積報告 24 編および症例報告 3 編 [採用論文 1-27] から成るのみで、バイアスは大きく、エビデンスも非常に弱い。また ASD の活動性を何によって評価するか、発熱などの臨床像の改善で inactive と判断するのか、あるいは（主観的に作成された）Pouchot の activity score、その一部を変更した Rau の score でみるかによっても異なり、metaanalysis は困難である。多くの症例集積報告より、臨床症状の改善とともに CRP [採用論文 17・19・20・26・27]、赤血球沈降速度 [採用論文 19・25・27]、フェリチン [採用論文 11・17・19-24・26・27]、白血球数 [採用論文 19・25・26]、好中球数 [採用論文 22・25]、肝機能 [採用論文 26] 等は正常化するとされ、また特殊な検査としてサイトカイン・炎症関連マーカー（血清 IL-18 [採用論文 2・4-6・12-16]、IL-1 $\beta$  [採用論文 6]、IL-6 [採用論文 6・12・18]、可溶性 IL-2 レセプター [採用論文 13・14]、可溶性 ICAM-1 [採用論文 10]、hemoxygenase-1 [採用論文 11]、calprotectin [採用論文 3・7]）と疾患活動性との関連が報告されている（D）。中でも IL-18 は活動性と相関するとともに、高値例では治療抵抗（重症）になりやすいとされる（D）[採用論文 15]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Colafrancesco S. Immunol Res 60:177-83, 2014 [1]	sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia.
	Priori R. J Rheumatol 41:1118-23, 2014 [2]	Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis
	Kim HA. J Rheumatol 39:1399-406, 2012 [3]	Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease.
	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-60, 2012 [4]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Colina M. Semin Arthritis Rheum 41:279-85, 2011 [5]	The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients.
	Chen DY. Rheumatology (Oxford) 49:2369-76, 2010 [6]	Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease.
	Jung SY. J Rheumatol 37:1029-34, 2010 [7]	Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease.
	Zou YQ. Clin Biochem 41:519-24, 2008 [8]	The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease.



Chen DY. Clin Rheumatol 26:393-400, 2007 [9]	Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients with active untreated adult onset Still's disease.
Chen DY. Arthritis Rheum 53:320-7, 2005 [10]	Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease.
Kirino Y. Arthritis Res Ther 7:R616-24, 2005 [11]	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.
Chen DY. J Rheumatol 31:2189-98, 2004 [12]	Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease.
Choi JH. J Rheumatol 30:2422-7, 2003 [13]	Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease.
Fujii T. Rheumatology (Oxford) 40:1398-404, 2001 [14]	Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease.
Kawaguchi Y. Arthritis Rheum 44:1716-7, 2001 [15]	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.
Kawashima M. Arthritis Rheum 44:550-60, 2001 [16]	Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease.
Sobieska M. Clin Rheumatol 17:258-60, 1998 [17]	Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins.
Hoshino T. J Rheumatol 25:396-8, 1998 [18]	Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease.
Fujii T. Ann Rheum Dis 56:144-8, 1997 [19]	Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease—retrospective study of 13 Japanese cases.
Hoshino T. J Rheumatol 23:124-9, 1996 [20]	TCR gamma delta + T cells in peripheral blood of patients with adult Still's disease.

Van Reeth C. J Rheumatol 21:890-5, 1994 [21]	Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease.
Koga T. Intern Med 31:1356-8, 1992 [22]	A 72-year-old female with adult Still's disease.
Coffernils M. J Rheumatol 19:1425-7, 1992 [23]	Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome.
Schwarz-Eywill M. Ann Rheum Dis 51:683-5, 1992 [24]	Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity.
Aydintug AO. J Rheumatol 19:431-5, 1992 [25]	Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
厚川 和裕. 日本内科学会雑誌 83:2151-53, 1994 [26]	重症肝障害・播種性血管内血液凝固(DIC)を合併した成人発症 Still 病の 1 症例
Ota T. Japanese Journal of Rheumatology 2:119-25, 1990 [27]	成人 Still 病の診断に有用と考えられた血清 Ferritin 測定

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ7: 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？	
推奨	リンパ節生検は悪性リンパ腫や感染性リンパ節炎の除外診断に意義があると提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして診断および他疾患の除外が挙げられており、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、ASD のリンパ節生検の病理所見は一般に、反応性過形成(リンパ節炎)であり、その程度はさまざまであった。しかし、所見の特異性は低く、ASD の診断に有用な所見は乏しいと考えられた。ただし、しばしば鑑別が必要となる悪性リンパ腫や感染性リンパ節炎の除外診断のための意義はあると思われた。

SR の対象とされた文献は、いずれも比較的少数例の症例集積研究と症例報告であり、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】

3つの症例集積報告[採用論文 1-3]、4つの症例報告[採用論文 4-7]を対象に SR を行った。いずれの報告もバイアスが大きく、エビデンス総体としては非常に弱い。ASD のリンパ節生検の病理所見は一般に、反応性過形成(リンパ節炎)であり、その程度はさまざまである。しかし、所見の特異性は低く、ASD の診断に有用な所見は乏しいと考えられる(D)。むしろ、しばしば鑑別が必要となる悪性リンパ腫や感染性リンパ節炎の除外診断のための意義はあると思われる(D)。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Kim HA. <i>Medicine (Baltimore)</i> 94:e787, 2015 [1]	The pathologic findings of skin, lymph node, liver, and bone marrow in patients with adult-onset still disease: a comprehensive analysis of 40 cases.
	Jeon YK. <i>J Clin Pathol</i> 57:1052-6, 2004 [2]	Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy.
	Kojima M. <i>Int J Surg Pathol</i> 10:197-202, 2002 [3]	Lymph node lesion in adult-onset Still's disease resembling peripheral T-cell lymphoma: a report of three cases.
	De Clerck KF. <i>Acta Clin Belg</i> 19:675-80, 2008 [4]	Bartonella endocarditis mimicking adult Still's disease.
	Lee SW. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 25:312-4, 2007 [5]	Dermatopathic lymphadenopathy in a patient with adult onset Still's disease.
	Ambrocio DU. <i>Hawaii Med J</i> 65:315-7, 2006 [6]	57-year-old Asian-American man with Kikuchi's disease
	Soy M. <i>Clin Rheumatol</i> 23:81-2, 2004 [7]	Lymphadenopathy in adult-onset Still's disease mimicking peripheral T-cell lymphoma.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ8: 小児期発症例(全身型 JIA)において特徴的な血液検査所見はあるか	
推奨	小児期発症例(全身型 JIA)においては、血清フェリチン、可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)、IL-18 の上昇を特徴的検査所見として提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして小児発症例(全身型 JIA)の診断感度および特異度の上昇が挙げられており、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、感度上昇に寄与しうる検査所見として、白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、CRP 増加、血沈亢進、フェリチン増加が挙げられ、特異度上昇に寄与しうる検査所見として血清フェリチン、可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)、IL-18 が挙げられた。それぞれの cut off 値については、対照群が健常者、関節炎型 JIA、他の発熱性疾患など一貫しておらずメタアナリシスは困難である点や、小児の正常値が年齢によって異なる点などから、設定が困難であった。SR の対象とされた文献は、いずれも比較的小数例の症例集積研究であり、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

上記の所見のうち、感度の上昇に寄与する所見はいずれも炎症性疾患において非特異的な所見であり、小児発症例(全身型 JIA)の特徴的な所見としては特異度をより重視して、血清フェリチン、可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)、IL-18 の上昇とした。

IL-18 については、全身型 JIA における診断的価値が高いことが指摘されているが、一方で測定について保険適応の点で制限されており、一般臨床家が利用するには限界があると考えられる点が、本推奨における課題である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

17 の症例集積報告 [採用論文 1-17] を対象に SR を行った。いずれの報告もバイアスが大きく、エビデンス総体としては非常に弱い。ASD の血液検査所見として感度上昇に寄与しうる検査項目としては白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、CRP 増加、血沈亢進、フェリチン増加などがある (D)。診断特異度上昇に寄与しうる検査所見として血清フェリチン 500 ng/mL 以上 [採用論文 2]、可溶性 CD25 (可溶性 IL-2 レセプター) 7,500 ng/mL 以上 [採用論文 9]、IL-18 1,600 ng/mL 以上 [採用論文 6] などが報告されている (D)。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bobek D. <i>Pediatr Rheumatol Online J</i> 12:50, 2014 [1]	The presence of high mobility group box-1 and soluble receptor for advanced glycation end-products in juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus.
	Davi S. <i>Arthritis Rheum</i> 66:2871-2870, 2014 [2]	Performance of Current Guidelines for Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
	Gorelik M. <i>J Rheumatol</i> 40:1191-9, 2013 [3]	Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Yeh TL. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> 43:169-74, 2010 [4]	Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever.
	Adib N. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 47:991-5, 2008 [5]	Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study.
	Jelusic M. <i>Clin Rheumatol</i> 26:1332-4, 2007 [6]	Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Peake NJ. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 45:1485-9, 2006 [7]	Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor.

Liang TC. Clin Rheumatol 24:38-93, 2005 [8]	Analysis of childhood reactive arthritis and comparison with juvenile idiopathic arthritis.
Reddy VV. Int J Rheum Dis 17:261-7, 2014 [9]	Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis.
Smolewska E. Ann Rheum Dis 62:761-3, 2003 [10]	Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with juvenile idiopathic arthritis.
Wulffraat NM. Ann Rheum Dis 62:236-41, 2003 [11]	Myeloid related protein 8 and 14 secretion reflects phagocyte activation and correlates with disease activity in juvenile idiopathic arthritis treated with autologous stem cell transplantation.
Kimura Y. J Rheumatol 27:2018-24, 2000 [12]	High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
Woo P. Arthritis Rheum 43:1849-57, 2000 [13]	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.
Aggarwal A. Rheumatology (Oxford) 39:189-92, 2000 [14]	Evidence for activation of the alternate complement pathway in patients with juvenile rheumatoid arthritis.
Lin SJ. Clin Rheumatol 19:127-30, 2000 [15]	Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults
和田 友香. 小児科臨床 57:1091-96, 2004 [16]	【膠原病・アレルギー疾患】多関節型若年性関節リウマチにおける血清中 MMP-3 の変動について
河合 利尚. 埼玉県医学会雑誌 38:532-7, 2004 [17]	サイトカインからみた炎症性疾患の検討

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ9: ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか	
推奨	ASD に合併する臓器障害として、肝障害、心膜炎、胸膜炎、間質性肺炎、消化器障害、腎障害を考慮することを推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、ASD の合併症の診断、治療方針の決定、合併による予後の悪化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、ASD に合併するおもな臓器障害としては、肝機能障害[AST/ALT 上昇(50～80%)、ALP 上昇(50～65%)]、肝腫大(～30%)、心膜炎(10～20%)、胸膜炎(6～18%)、間質性肺炎(0～9%)、消化管障害[下痢・嘔吐・腹痛(～20%)]、腎障害[蛋白尿・血清クレアチニン高値(～25%)]が挙げられたが、臓器障害の診断方法は報告により違いがあつてその頻度にはかなりの隔たりがあること、いずれも比較的少数例の症例集積研究であることから、エビデンスとしては非常に弱い(D)。また、臓器障害の有無と治療方針に関して直接検討した報告はないが、マクロファージ活性化症候群を合併している場合には肝障害がより高率に起こり強力な治療を必要とする頻度は高い傾向にあるものの、報告例数は少なく、エビデンスレベルは非常に弱い(D)。臓器合併症と予後との関連については、関連がないとする報告のほか、慢性経過例や死亡例を予後不良とした場合に胸膜炎、間質性肺炎が有意に予後不良と相関するとの報告や肝障害が予後不良に関連するとの報告があり、一定していない。エビデンスレベルは非常に弱い(D)が、胸膜炎や間質性肺炎の合併・マクロファージ活性化症候群合併に伴う肝障害は予後不良因子となる可能性がある。

以上の所見より、ASD に合併する臓器障害として、肝障害、心膜炎、胸膜炎、間質性肺炎、消化器障害、腎障害を考慮するとしたが、治療方針や予後への影響については、マクロファ-



ジ活性化症候群を合併している場合と合併していない場合では大きく異なることが予想され、マクロファージ活性化症候群合併例では重篤な臓器障害や予後悪化に至る可能性があり、より強力な治療を必要とすることが多い。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

12本の観察研究(3つの症例対照研究[採用論文 1-3]と9つの症例集積[採用論文 4-12])を対象にSRを実施した。

ASDに合併する臓器障害に関しては、肝腫大、AST/ALT上昇、ALP上昇、心膜炎、胸膜炎、肺炎(非細菌性肺炎)、下痢・嘔吐・腹痛、腎障害が挙げられたが、報告により合併率に大きな隔たりがあった。最も頻度が高いのは肝障害であり[採用論文 2-12]、肝腫大が10%台～30%台、AST/ALT上昇が50～80%台の合併率と考えられた。ALP上昇に関しては2研究でのみ言及され、65%[採用論文 9]、48.1%[採用論文 5]であった。心膜炎[採用論文 2・5-7・10-12]、胸膜炎[採用論文 2・5・6・8・10-12]、非細菌性肺炎[採用論文 2・10-12]はいずれも診断方法が明記されておらず、合併率はそれぞれおおよそ10～20%、6.3～18%、0～9.3%であった。消化器障害に関しても腹痛という曖昧な評価基準が主であり、1研究を除いておおよそ20%の合併率であった。腎障害は蛋白尿・血清クレアチニン値から検討され、2研究で9.3%[採用論文 10]、25%[採用論文 8]であった。以上のように隔たりの大きい研究でありエビデンスは非常に弱い(D)が、ASDに合併する臓器障害では肝障害が最も多く、心膜炎、胸膜炎、非細菌性肺炎、消化器障害、腎障害が起こりうると考えられた。

臓器障害の有無と治療方針決定に関して直接検討した報告はなかったが、hemophagocytic syndrome 合併例において肝障害が有意に高率に起こり、ステロイドパルス療法、大量ガンマグロブリン療法など強力な治療を追加する頻度が高い傾向にあった[採用論文 1]。一方で、副腎皮質ホルモン投与反応症例と不応症例に区別して臓器障害を比較検討した報告1例では、肝障害、心膜炎、胸膜炎の合併の有無は副腎皮質ホルモン反応性と相関しないと結論づけられた[採用論文 10]。従って、肝障害を合併するASD症例ではより強力な治療が選択される傾向が示唆されるものの、副腎皮質ホルモンへの反応性は臓器障害の合併と関係ないと考えられる。エビデンスレベルは非常に弱い(D)。

臓器合併症と予後に関しては、間接的に肝障害が予後不良に結びつきやすいことを示唆する報告を認めたが、慢性経過を示した症例、死亡例を予後不良群とみなした場合の臓器合併症の有無の検討1例においては、胸膜炎、非細菌性肺炎が有意に予後不良に相関するとされ、肝障害と予後には相関がなかった[採用論文 5]。よってエビデンスレベルは非常に弱い(D)が、胸膜炎、非細菌性肺炎の合併が予後不良因子に挙げられる可能性が推察された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bae CB. <i>Medicine (Baltimore)</i> , 94:e451, 2015 [1]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
	Ichida H. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 66:642-6, 2014 [2]	Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18.
	Kasama T. <i>Clin Rheumatol</i> 31:853-60, 2012 [3]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Priori R. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 50:776-80, 2011 [4]	Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis.
	Zhu G. <i>J Clin Rheumatol.</i> 15:284-8, 2009 [5]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Zeng T. <i>J Rheumatol</i> , 36:1036-31, 2009 [6]	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
	Mehrpour G. <i>Mod Rheumatol</i> 18:480-5, 2008 [7]	Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review
	Appenzeller S. <i>J Clin Rheumatol</i> 11:76-80, 2005 [8]	Adult-onset Still disease in southeast Brazil.
	Andres E. <i>Hepatogastroenterology</i> 50:192-5, 2003 [9]	Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities.
	Kim HA, Sung JM, Suh, <i>Rheumatol Int</i> 32:1291-8, 2012 [10]	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
	Franchini S. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 28:41-8, 2010 [11]	Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
	Uppal SS. <i>Clin Rheumatol</i> 26:1055-60, 2007 [12]	Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving?

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ10: 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	
推奨	マクロファージ活性化症候群の臨床的特徴として、汎血球減少、脾腫、フェリチン高値、中性脂肪高値を推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、マクロファージ活性化症候群の診断、治療方針の決定、検査に伴う苦痛、合併による予後の悪化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の頻度については報告が少なく、またマクロファージ活性化症候群の診断基準も報告により異なって統一されていないが、その合併頻度はほぼ 10~20%と推定された(D)。マクロファージ活性化症候群非合併例との対照研究より、マクロファージ活性化症候群合併例には脾腫、3 系統の血球減少、フェリチンの異常高値(5,000 ng/ml 以上)、高中性脂肪血症がほぼ共通してみられ、マクロファージ活性化症候群合併の特徴的な臨床像として挙げられた(C)。マクロファージ活性化症候群合併時の治療に関する対照研究は非常に少なく、現時点での標準化された治療はないが、経験的にステロイドパルス療法、免疫抑制薬、大量ガンマグロブリン療法、血漿交換等が使用されている。今のところ、生物製剤のマクロファージ活性化症候群への有用性については意見が分かれるところであり、とくに抗 IL-6 製剤はマクロファージ活性化症候群の活動期には投与すべきでないとの意見があり、抗 TNF 製剤も逆にマクロファージ活性化症候群誘発の可能性が報告されているがエビデンスとしては低い(D)。今後、マクロファージ活性化症候群合併を含めた ASD の治療に関して前向き研究が必要である。検査に伴う苦痛としては、マクロファージ活性化症候群では侵襲を伴う検査として骨髄生検があり、マクロファージ活性化症候群の確定診断のために行われることが多いが、上記の臨床像からマクロファージ活性化症候群合併が確実と考えられ

る場合には、侵襲性や診断への寄与を考慮すると骨髄生検の有用性は高くないとの報告がある(D)。また、マクロファージ活性化症候群合併による予後の悪化については、合併例は非合併例より再発率が有意に高く(62% vs 18%)、全体の死亡率も有意ではないが高い傾向にあるとされる(9.5% vs 3.4%)(D)。

上記の所見より、マクロファージ活性化症候群は ASD の重篤な合併症であり、その臨床的特徴として汎血球減少、脾腫、フェリチン高値、中性脂肪高値があるとした。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

6本の観察研究(5本の後ろ向き症例対照研究[採用論文 1-5]、1本の症例集積研究[採用論文 6])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。

マクロファージ活性化症候群の診断について、5つの後ろ向き研究で、それぞれ基準は違うものの、2007年 Henter らが提示した先天性血球貪食症性リンパ組織球増多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH)を対象とした診断基準である HLH-2004 が参考にされ、下記の徴候 8 つのうち、活動期 ASD で(5)に該当してかつ、(2)(4)のどちらかを満たすものとした研究が 4 つ[採用論文 1, 2, 3, 4]、(4)を満たすもののみとした研究が 1 つ[採用論文 5]であった。

HLH-2004 より
(1) 発熱
(2) 少なくとも 2 系統以上での血球減少 :ヘモグロビン < 90g/L, 血小板数 < 100 × 10 <sup>9</sup> /L, 好中球数 < 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L
(3) 高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症 : TG ≥ 265 mg/dl, フィブリノゲン ≤ 1.5 g/L
(4) 骨髄、脾臓またはリンパ節での血球貪食組織球同定
(5) 悪性腫瘍(ウイルス感染症)否定
(6) NK 細胞活性が低いまたはない
(7) フェリチン ≥ 500 μg/L
(8) 可溶性 IL-2 受容体 ≥ 2,400 U/ml

また、2009年のHLH診断基準提案(下記)を参考にしていた研究が一つあった[採用論文 6]。

Proposed HLH diagnostic criteria, 2009 より
下記の 4 つのうち 3 つを満たす
(1) 発熱
(2) 脾腫
(3) 少なくとも 2 系統の血球減少
(4) 肝炎
かつ、下記の 4 つのうち 1 つを満たす
(5) 血球貪食像

- (6) フェリチン高値
  - (7) 可溶性 IL-2 受容体高値
  - (8) NK 細胞活性欠損または低下
- そのほか、診断補助的項目
- (9) 高 TG 血症
  - (10) 低フィブリノゲン血症
  - (11) 低ナトリウム血症

上記の基準にて、ASD 症例中でのマクロファージ活性化症候群合併頻度は、12[採用論文 5]、15.3[採用論文 4]、19.3[採用論文 1]、21[採用論文 2]、41.2 % [採用論文 3]と違いがあった。41.2%と頻度であった研究は、対照群も骨髄生検を行った症例に限った解析を行っており、バイアスリスクが高く、除外出来る。そのため、およそ 10～20%の範囲であると考えられる(D)。

臨床像では、2つの症例対照研究で、非合併群より有意に多かった症状として、脾腫、リンパ節腫大があり[採用論文 4]、他の研究では有意差はなかった。診断参考項目とはなるが、特異性は低いものと考えられる(D)。

2つの症例対照研究では、3系統で血球減少(白血球数 <3,400/ $\mu$ L, ヘモグロビン <10.0 g/dL, 血小板数 <10 万/ $\mu$ L)を呈する例は有意に多く[採用論文 1, 4]、一つの症例対照研究でも貧血例・白血球数正常～低下例が有意に多かった[採用論文 5]。ただし、一つの研究では白血球は有意に低下しておらず、他の血球系については記載がなかった[採用論文 2]。血球減少は診断に有用な所見と考えられる(D)。

フェリチンは、3つの症例対照研究でマクロファージ活性化症候群非合併例群より合併例群で有意に高く[採用論文 1, 2, 4]、一つの研究では特に、5,000 ng/mL 以上の高値を呈する頻度に有意差があった[採用論文 1]。著明な高フェリチン血症は診断に有用なマーカーと考えられる(D)。

TG は、2つの研究で有意に高くなっており、診断に有用なマーカーと考えられる(D)。

その他、一つの研究では、マクロファージ活性化症候群合併例では血清ビタミン B12 が有意に高いとしており[採用論文 3] (D)、また別の一つの研究では、血清中 CX3CL1 が有意に高いとしている[採用論文 2] (D)。

骨髄所見では、一つの研究で、マクロファージ活性化症候群合併例中 38.9%で血球貪食像が見られ、非合併例では0例であった[採用論文 1]。一つの研究は、マクロファージ活性化症候群の診断を骨髄生検での血球貪食像の有無によって規定していた[採用論文 5]。骨髄での血球貪食像が認められた場合には確定診断となるが、認められなかった場合にも否定はできないと考えられる(D)。また、一つの症例蓄積研究では、対照が健常人であるものの、骨髄・肝において、CD68 陽性細胞が L-フェリチンよりも H-フェリチンを産生していることが、病勢と関連していると指摘している[採用論文 6]。

治療に関しては、1つの症例対照研究では、マクロファージ活性化症候群合併例では、非合併例と比較し、ステロイドパルス療法が100%と40%、大量ガンマグロブリン療法が50%と6.7%と、それぞれ多く使われている傾向にあったが、有意差はなく、予後については記載がなかった[採用論文2]。一つの症例対照研究では、ステロイドや大量ガンマグロブリン、MTX、抗TNF $\alpha$ 抗体の使用頻度に差はなく、アザチオプリンとNSAIDs、抗生剤の使用頻度は有意に高く、合併例の方が再発率が61.9%と、非合併例での18.2%よりも有意に高かったが、死亡率は9.5%と3.4%で有意差はなかった[採用論文1]。一つの症例対照研究で、4例がMTX、2例が高用量ステロイド、2例が抗TNF $\alpha$ 抗体で治療されており、すべて寛解となっていた[採用論文4]。一つの症例対照研究では、1例がステロイド、1例が高用量ステロイド、1例が高用量ステロイドと大量ガンマグロブリン療法、1例が高用量ステロイド、MTX、大量ガンマグロブリン療法、1例が金製剤で治療されており、高用量ステロイドと大量ガンマグロブリン療法の1例のみ死亡していた[採用論文5]。現在までのところ、合併例における標準化した治療はなく、通常のASDの治療が行われていると考えられる(D)。検査に伴う苦痛としては、マクロファージ活性化症候群において侵襲を伴う検査は骨髓生検であるが、一つの症例対照研究で、合併例での骨髓生検における血球貪食像陽性頻度は38.9%であり、正常像が16.7%、反応性変化が44.4%である一方、臨床像からマクロファージ活性化症候群が否定的な例では陽性に出ない(0%)ということが示された[採用論文1]。以上より、骨髓生検は、診断精度は低く、まず臨床像や侵襲を伴わない血液検査で総合的に診断するべきと考えられた(D)。

マクロファージ活性化症候群合併による予後の悪化については、一つの症例対照研究では、合併例の方が再発率が21例中13例(61.9%)と、非合併例での88例中16例(18.2%)よりも有意に高かったが、死亡は21例中2例(9.5%)と88例中3例(3.4%)で、高い傾向はあるものの、有意差はなかった[採用論文1]。一つの症例対照研究では、死亡率は6例中1例(16.7%)と659例中19例(2.9%)で死亡率が高いことが示唆されたが、症例数が少ないため、確定的ではない[採用論文5]。一つの症例対照研究で、合併例8例が、治療にかかわらず、すべて寛解となっていた[採用論文4]。以上より、マクロファージ活性化症候群合併では、再発の可能性が高いが、長期的観察における死亡率には大きな影響はないと考えられた(D)。

以上より、マクロファージ活性化症候群合併による治療選択の違いや予後の変化は明確に示されていないため、合併の有無の確定診断を行う意義も確定していない。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Bae CB. <i>Medicine</i> (Baltimore), 94:e451, 2015 [1]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients.
------	--	---

	Kasama T. Clin Rheumatol 31:853-60, 2012 [2]	Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome.
	Kalyoncu U. Joint Bone Spine 77:131-4, 2010 [3]	Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome.
	Hot A. Medicine (Baltimore) 89:37-46, 2010 [4]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients.
	Arlet JB. Ann Rheum Dis 65:1596-601, 2006 [5]	Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature.
	Ruscitti P. Autoimmun Rev 14:429-37, 2015 [6]	Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ11: ASD に合併する薬剤アレルギーの臨床的特徴はなにか	
推奨	ASD においては、関節リウマチと比較して薬剤副作用が多い可能性があるが、薬剤アレルギーとしての臨床的特徴はないとすることを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、薬剤アレルギーの診断、ASD 治療の変更・中止、ASD 予後の悪化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

ASD に合併する薬剤アレルギーをまとめた報告は極めて少なく、その中で、スルファサラジンの副作用をみた唯一の症例対照研究では、関節リウマチと比較して ASD では高頻度に副作用が出現していた(60% vs 15%)。ASD では薬剤に対する副作用が起こりやすい可能性があり、薬剤投与時に予想と異なる臨床像の変化が見られた時には、薬剤アレルギー・副作用の可能性を考慮する必要があると思われた。ASD における薬剤アレルギーの頻度については、我が国における 1988 年の多施設調査では 53.7%、2010~11 年の全国調査時には 17.6%と報告されており、この差異は薬剤アレルギーの定義・診断が明確でないことによると思われる。特に最近の症例集積研究において、薬剤アレルギーに関する報告は極めて少ないが、1988 年の多施設調査では、ASD の薬剤アレルギー/副作用を惹起する薬剤は多岐にわたり、その臨床像も多彩で(発疹、肝障害、発熱、血球減少等)ASD 増悪との鑑別が必要になることも多いとされた。狭義の薬剤アレルギーと捉えるのか、drug allergy/toxicity として広義の薬剤副作用として捉えるべきなのか、本態や機序が不明のまま、判断のためのエビデンスも現時点では乏しい。今後、ASD に合併する薬剤アレルギーとして、薬剤の直接的な副作用を区別する方向での前向きな症例集積研究が必要である。

また、すべての薬剤アレルギーの症例報告では原因と考えられる薬剤は中止されており、それ



に関連した予後への影響についても報告はなく、薬剤アレルギーに伴う ASD 治療の変更・中止および予後の悪化については不明である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

1本の観察研究(症例対照研究)[採用論文 1]を対象に SR を実施した。  
ASD において、関節リウマチと比較してスルファサラジンに対する薬剤アレルギーの発生頻度が高い可能性が示唆された(エビデンスの強さ:D)。  
ASD の治療の変更・中止、ASD 予後の悪化に関しては明示されている研究がない。  
以上の結果、エビデンスは弱いだが、ASD においては薬剤アレルギーの発生頻度が高い可能性がある。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Jung JH. Clin Exp Rheum 18:245-8, 2000. [1]	High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease.
------	---	--

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ12: 小児期発症例(全身型 JIA)に合併する臓器障害・病態にはどのようなものがあるか	
推奨	小児期発症例(全身型 JIA)の臓器障害としては、肝障害、漿膜炎がしばしばみられ、重篤になり得る合併症としてマクロファージ活性化症候群に伴う臓器障害を考慮することを推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、合併症の診断、治療方針の決定、検査に伴う苦痛、治療の変更・中止、合併による予後の悪化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

SR の結果、全身型 JIA の臨床像としては、リウマトイド疹、弛張熱(間歇熱)、リンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎が主症状であり、重要な合併症としてマクロファージ活性化症候群とアミロイドーシスが挙げられた(C)。治療方針に関しては、対照研究はなく症例集積研究のみであるが、おもな治療はステロイドと消炎鎮痛薬であり、反応に乏しい例には生物製剤(抗 IL-6 薬)の投与が有効であるとの報告が多い(C)。検査に伴う苦痛および治療の変更・中止に関しては参考となる研究はほとんどなく、エビデンスは乏しい(D)。また、合併による予後の悪化については、重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群が全身型 JIA の予後にかかわる可能性があると考えられた(C)。

上記の所見より、小児期発症例(全身型 JIA)の臓器障害としては、肝障害、漿膜炎がしばしばみられ、重篤になり得る合併症としてマクロファージ活性化症候群に伴う臓器障害を考慮すべきであるとした。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】

全身型 JIA の臨床症状をまとめた文献として 4 編の総説論文をあげた[採用論文 1-4]。全身型 JIA の臨床像としては、リウマトイド疹、弛張熱(間歇熱)、リンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎

が主症状であり、生命予後にかかわる重要な合併症としてマクロファージ活性化症候群とアミロイドーシスが挙げられた[採用論文 1-4]。最近の論文では、重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群が重要であるとする記載が多かった[採用論文 3]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Tsai HY. J Formos Med Assoc 111:542-9, 2012 [1]	Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study.
	Mellins ED. Nat Rev Rheumatol 7:416-26, 2011 [2]	Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions.
	横田 俊平. 炎症と免疫 22:100-4, 2014 [3]	【小児リウマチ性疾患-病態解明と治療の新展開-】 若年性特発性関節炎の病態と治療
	西本 憲弘. 日本内科学会雑誌 99:2453-59, 2010 [4]	【関節炎の鑑別:診断と治療の進歩】若年性特発性 関節炎

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ13: 小児期発症例(全身型 JIA)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	
推奨	小児期発症例(全身型 JIA)に合併するマクロファージ活性化症候群では、早期より高熱、肝障害、血球減少、フェリチン高値、IL-18 高値や可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)・CD163 高値がみられ、これらを含めた診断基準があることを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムとして、小児期発症例(全身型 JIA)におけるマクロファージ活性化症候群の診断、治療方針の決定、検査に伴う苦痛、合併症による予後の変化が挙げられ、これらに関して SR が実施された。

報告によりマクロファージ活性化症候群の診断基準が異なっており、いずれのアウトカムにおいてもメタアナリシスは困難であるが、全身型 JIA に合併するマクロファージ活性化症候群の頻度については 10%前後とされ、subclinical なものも含めると全身型 JIA の 30~40%にみられるとの報告がある。レビューがなされた論文の中で、最近の国際的多施設調査によると、全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群のトリガーとしては疾患活動性(52%)、感染(34%)、薬物(4%)が挙げられ、22%は全身型 JIA の発症時にマクロファージ活性化症候群を伴っていた。システマティックレビューの結果、マクロファージ活性化症候群合併時の臨床像として発熱、肝腫大、脾腫、リンパ節腫脹、関節炎、中枢神経症状が挙げられ、検査所見としては血小板減少、肝酵素上昇、フェリチン高値、中性脂肪上昇、D-dimer 高値がマクロファージ活性化症候群合併時に顕著であった。この国際的多施設調査の結果をもとに、2016 年に EULAR/ACR による分類基準が発表された(発熱する全身型 JIA 患者にフェリチン > 684 ng/ml があり、さらに血小板数 <  $181 \times 10^9 /L$ 、AST > 48 u/l、中性脂肪 > 156 mg/dl、フィブリノゲン < 360 mg/dl の 2 項目以上あればマクロファージ活性化症候群合併と分類できる: 感度 0.73, 特異度 0.99)。そのほか、保険適応はないが IL-18・可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)・CD163 高

値もマクロファージ活性化症候群合併時には特徴的とされる。これらの所見から、全身型 JIA に合併するマクロファージ活性化症候群では、早期より高熱、肝障害、血球減少、フェリチン高値、IL-18 高値や可溶性 CD25(可溶性 IL-2 受容体)・CD163 高値がみられるとし、国際的多施設調査に基づく分類基準は 2016 年に発表されたばかりであるが今後頻用されると思われ、その記述を推奨文に加えた。この多施設調査には本邦例も含まれており、エビデンスレベルは比較的高いと思われた(B)。

治療方針に関しては、対照研究はほとんどなく、現時点での標準化された治療法はないが、ステロイド(特にパルス療法)、シクロスポリン、大量ガンマグロブリン療法が比較的良好に使われ、そのほか頻度は低いが生物学的製剤やエトポシド等が投与されている。治療の標準化のためには、今後、マクロファージ活性化症候群合併全身型 JIA の治療に関して前向き研究が必要である。検査に伴う苦痛としては、マクロファージ活性化症候群では侵襲を伴う検査として骨髄検査があり、マクロファージ活性化症候群の確定診断のために行われることが多いが、骨髄で貪食像が認められるのは 6 割程度であり、しかも貪食像の有無と臨床像には関連が乏しいとの報告があることから、侵襲性や診断への寄与を考慮すると骨髄検査の有用性は高くないとされる(D)。また、マクロファージ活性化症候群合併による予後の変化については、前述の国際的多施設調査によると合併例の 1/3 は ICU 搬送を必要とし、死亡率は 8%であったことから、マクロファージ活性化症候群合併は予後を悪化させる可能性がある(C)。

今回の SR では対象となった論文が少なく、上記の国際的多施設調査でも症例数は 362 例と比較的多いものの、対照例がマクロファージ活性化症候群非合併の全身型 JIA および全身感染症の患者に限定されていることから、エビデンスの総括は C(弱)とした。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群の合併頻度は 10%前後とされ、subclinical なものも含めると 30~40%にみられるとの報告がある[採用論文 2, 4]。SR を実施した論文の中で、最近の国際的多施設調査によると、全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群のトリガーとしては疾患活動性(52%)、感染(34%)、薬物(4%)が挙げられ、22%は全身型 JIA の発症時にマクロファージ活性化症候群を伴っていた[採用論文 1, 3]。SR の結果、マクロファージ活性化症候群合併時の臨床像として発熱、肝腫大、脾腫、リンパ節腫脹、関節炎、中枢神経症状が挙げられ、検査所見としては血小板減少、肝酵素上昇、フェリチン高値、中性脂肪上昇、D-dimer 高値がマクロファージ活性化症候群合併時に顕著であった[採用論文 1-6]。保険適応はないが IL-18・可溶性 CD25(可溶性 IL-2 レセプター)・CD163 高値もマクロファージ活性化症候群合併時には特徴的とされる[採用論文 2,4,5]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

<b>採用論文</b>	Davi S. Arthritis Rheumatol 66:2871–80, 2014 [1]	Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Vastert SJ. Nat Rev Rheumatol 10:640–2–26, 2014 [2]	Paediatric rheumatic disease: Diagnosing macrophage activation syndrome in systemic JIA.
	Minoia F. Arthritis Rheumatol 66:3160–9, 2014 [3]	Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients.
	Ravelli A. Genes Immun 13:289–98, 2012 [4]	Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment.
	Davi S. J Rheumatol 38:764–8, 2011 [5]	An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Hay AD. Pediatr Ann 41:e232–7, 2012 [6]	Systemic juvenile idiopathic arthritis: a review.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ14: 非ステロイド性抗炎症薬は ASD に対して有用か	
推奨	軽症の ASD 患者で臨床症状緩和を目的とした NSAIDs 投与を提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、薬剤による消化管障害、薬剤による腎障害、薬剤アレルギーとして、無治療群と比較した NSAIDs の有効性と安全性を検討するため、7 本の症例集積研究、2 本の症例報告を対象に SR が実施された。

7 本の症例集積研究はいずれも観察研究で、無治療群と比較した研究結果はないが、NSAIDs 投与による ASD の病態改善効果は 0～13.6%と、有効性は低いことが示唆された。ただし、確定診断前の ASD および、ASD における軽症の発熱や関節痛、関節炎の対症療法として NSAIDs は有効なことが報告されている。再発抑制効果は明らかではなかった。NSAIDs の有害事象として消化管障害と薬剤アレルギーが報告されているが、無治療群と比較検討した研究結果はない。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、軽症の ASD 患者で臨床症状緩和を目的とした NSAIDs 投与は有用な可能性がある。

### 【4-10 SR レポートのまとめ】

7本の症例集積研究[採用論文 1-7]、2本の症例報告[採用論文 8-9]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)[採用論文 1-7]。

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[採用論文 8]、薬剤アレルギー[採用論文 9]に関する症例報告が認められた。

以上の結果、エビデンスは弱いですが、NSAIDsはASDの症状、病態の改善効果は低いことが示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Reddy Munagala VV. Int J Rheum Dis 15:e136-41, 2012 [1]	Adult onset Still's disease: experience from a tertiary care rheumatology unit.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013 [2]	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Kim HA. Rheumatol Int 32:1291-8, 2012 [3]	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
	Franchini S. Arthritis Rheum 62:2530-5, 2010 [4]	Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease.
	Singh S. Clin Rheumatol 27:35-9, 2008 [5]	Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.
	Pay S. Clin Rheumatol 25:639-44, 2006 [6]	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Masson C. Rev Rheum Engl Ed 62:748-57, 1995 [7]	Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors.
	Zhang XH. Int J Clin Exp Pthol 5:377-81, 2012 [8]	Hemophagocytic syndrome secondary to adult-onset Still's disease but very similar to lymphoma.
	Aarntzen EH. Ann Rheum Dis 64:1523-4, 2005 [9]	Refractory adult onset Still's disease and hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors: are biological agents the solution?



### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ15: 副腎皮質ステロイド全身投与は ASD に対して有用か	
推奨	ASD の臨床症状および病態の改善を目的とした副腎皮質ステロイド全身投与を推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、高血圧、耐糖能異常、脂質異常、大腿骨頭壊死として、無治療/NSAIDs 投与群と比較した副腎皮質ステロイド全身投与の有効性と安全性を検討するため、10 本の症例集積研究を対象に SR が実施された。

ASD に対する副腎皮質ステロイドの全身投与は無治療/NSAIDs 投与群と比較して、臨床症状と病態の改善効果が示された(エビデンスレベル:弱)。再発抑制については効果がある傾向にあったが(エビデンス:非常に弱)、DMARDs や生物学的製剤などを併用されている症例が多く、併用薬剤の影響について考慮されていなかった。また、慢性関節炎型の ASD では、副腎皮質ステロイド全身投与で全身症状や関節炎が改善しても、画像的関節破壊を抑制できないことがある。

感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、大腿骨頭壊死などステロイドの副作用についてはわずかに増える傾向がみられたが、多くの研究ではアウトカムとしての記載がないため全体としての把握は困難であった(エビデンスレベル:非常に弱)。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、副腎皮質ステロイドの全身投与は無治療/NSAIDs 投与群と比較して ASD の臨床症状と病態を改善する効果が高いと考えられた。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

10本の症例集積研究を対象にSRを実施した[採用論文 1-10]。ASDに対する副腎皮質ステロイドの全身投与は無治療/NSAIDs群に比し、症状・病態の改善効果が示唆された(エビデンスの強さ:弱)[採用論文 1-10]。1本の症例集積研究では、病態の改善について、無治療/NSAIDs群に比しOR0.32(信頼区間 0.113-0.923)で有効性が見られた[採用論文 1]。

再発抑制については効果がある傾向にあったが(エビデンス:非常に弱)、DMARDsや生物学的製剤が併用されている症例が多く影響については考慮されていなかった。

感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、大腿骨頭壊死などステロイドの副作用についてはわずかに増える傾向がみられたが(エビデンス:非常に弱)、多くの研究ではアウトカムとしての記載がないため全体としての把握は困難であった。

以上の結果、エビデンスは弱いですが、副腎皮質ステロイドの全身投与は無治療/NSAIDs群に比しASDの症状・病態を改善する効果が高いことが示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Kim YJ. Clin Exp Rheumatol 32:28-33, 2014 [1]	Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013 [2]	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.
	Kim HA. Rheumatol Int 32:1291-8, 2012 [3]	Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
	Riera E. Clin Exp Rheumatol 29:331-6, 2011 [4]	Adult onset Still's disease: review of 41 cases
	Franchini S. Arthritis Rheum 62:2530-5, 2010 [5]	Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease.
	Kong XD. Clin Rheumatol 29:1015-9, 2010 [6]	Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases.
	Zeng T. J Rheumatol 36:1026-31, 2009 [7]	Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China.
	Zhu G.J Clin Rheumatol 36:1026-31, 2009 [8]	Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients.
	Masson C. Rev Rheum Engl Ed 62:748-57, 1995 [9]	Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors.
	Ohta A. J Rheumatol 14:1139-46, 1987 [10]	Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ16: ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か	
推奨	重篤な臓器病変を有する ASD に対して、臨床症状および病態の改善を目的としたステロイドパルス療法を推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、高血圧、耐糖能異常、脂質異常、大腿骨頭壊死として、副腎皮質ステロイドの全身投与と比較したステロイドパルス療法の有効性と安全性を検討するため、3 本の症例集積研究を対象に SR が実施された。

ステロイドパルス療法によって ASD の臨床症状および病態の改善効果が示されたが、副腎皮質ステロイドの全身投与群と直接比較された研究はなかった(エビデンスの強さ:非常に弱)。また、ランダム化比較試験は行われていないが、症例集積研究や症例報告から、重篤な臓器病変を有する ASD でステロイドパルス療法による臨床症状と病態の改善効果が得られている。再発抑制については効果がある傾向はみられたが(エビデンス:非常に弱)、DMARDs や生物学的製剤を併用されている症例が多く、その影響について考慮されていなかった。ステロイドパルス療法の副作用として 1 本の症例集積研究で耐糖能異常について調査されていたが、副腎皮質ステロイドの全身投与群と比較して明らかな有意差は認めなかった(エビデンス:非常に弱)。

感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、高血圧、大腿骨頭壊死などその他のステロイドの副作用については、アウトカムとしての記載がないためリスクは不明だが、ASD 以外のリウマチ性疾患における安全性報告から、副腎皮質ステロイド全身投与と同様にステロイドパルス療法で

も副作用に留意する必要がある。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、リスクとベネフィットを考慮した上で、ステロイドパルス療法は重篤な臓器病変を有する難治性 ASD の臨床症状と病態の改善に有用と考えられる。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

3本の症例集積研究を対象にSRを実施した[採用論文 1-3]。ASDに対するステロイドパルス療法は症状・病態の改善効果が示唆された(エビデンスの強さ:非常に弱)が、副腎皮質ステロイドの連日全身投与群との直接比較された研究結果はなかった。また、研究によりメチルプレドニンの量が「700 mg/kg」「2-3 mg/kg」「記載なし」とばらつきがみられた。

再発抑制については効果がある傾向にあったが(エビデンス:非常に弱)、DMARDs や生物学的製剤が併用されている症例が多く、その影響について考慮されていなかった。

ステロイドの副作用として1本の症例集積研究で耐糖能異常について調査されていたが、副腎皮質ステロイドの連日全身投与群に比し明らかな有意差は認めなかった(33.3% vs 42.9%、エビデンス:非常に弱)[採用論文 1]。

感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症、高血圧、大腿骨頭壊死などその他のステロイドの副作用については、アウトカムとしての記載がないためリスクは不明であった。

以上の結果、エビデンスは弱いですが、ステロイドパルス療法は ASD の症状・病態を改善する効果が高いことが示唆されたが、副腎皮質ステロイドの連日全身投与群と比較した研究はなかった。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	今村秀基. 臨床と研究 90:1550-2, 2013 [1]	成人発症 Still 病における糖尿病発症についての検討 3 施設共同研究
	Hot A. Medicine (Baltimore). 89:37-46, 2010 [2]	Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients.
	Bisagni-Faure A. J Rheumatol. 19:1487-8, 1992 [3]	Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Still's disease.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ17: メトトレキサートは ASD に対して有用か	
推奨	ステロイド抵抗性の難治性 ASD において臨床症状と病態の改善およびステロイド減量効果を目的としたメトトレキサート併用投与を推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、副腎皮質ステロイドの減量、感染症の増加、血球減少、肝障害の悪化、消化管障害、薬剤性間質性肺炎、薬剤の継続的服用(継続率)として、副腎皮質ステロイドの単独投与と比較した MTX 併用の有効性と安全性を検討するため、3本の症例集積研究を対象に SR が実施された。

いずれの研究でも、ステロイド抵抗性で疾患活動性がある ASD 症例が対象であり、MTX 併用により臨床症状と病態は 50～70%で改善していた。また、いずれの報告でもステロイド減量効果があると報告されていたが、ASD の再発抑制効果については不明であった。安全性については、消化管障害、肝障害が一定の比率で、また薬剤性間質性肺炎が 1例で報告され、関節リウマチと同様に副作用に対する注意が喚起されていた。感染症の増加、肝障害の悪化については評価不能であった。いずれの研究も観察研究で対照群が設定されておらず、エビデンスレベルは低かった (D:非常に弱い)

以上の結果から、十分なエビデンスはないものの、ステロイド抵抗性の難治性 ASD に対して臨床症状と病態の改善およびステロイド減量効果を目的とした MTX 併用投与は有用と考えられる。一方、MTX の安全性については関節リウマチでの使用と同様に、副作用に注意が必要である。MTX は ASD に対して保険未収載であることから、使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

3本の症例集積研究[採用論文 1-3]を対象に、MTX 併用がステロイド単独投与より有用かについて、SRを実施した。

いずれの研究も、ステロイドに不応で活動性のある症例が対象であり、MTX 併用によりその症状・病態は50～70%で寛解していた。また、いずれの報告でもステロイド減量効果が報告されたが、再発抑制については不明であった。安全性については、消化器症状、肝障害が一定の比率で、また薬剤性間質性肺炎が1例で報告され、関節リウマチRAと同様な注意が喚起されていた[採用論文 2]。感染症の増加、肝障害の悪化については評価不能であった。いずれも対照群が設定されておらず、エビデンスレベルは低かった(D)

以上の結果から、十分なエビデンスはないものの、MTX 併用は難治性 ASD の病態・症状改善やステロイド減量を目的に試みても良いことが示唆された。一方、その安全性についてはRA同様の注意が必要であることが示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Fautrel B. J Rheumatol 26:373-8, 1999 [1]	Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.
	Fujii T. Ann Rheum Dis 56:144-8, 1997 [2]	Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases.
	Aydintug AO. J Rheumatol. 19:431-5, 1992 [3]	Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ18: シクロスポリンは ASD に対して有用か	
推奨	メトトレキサートが禁忌であるか、副腎皮質ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD に対して、臨床症状の改善を目的とした治療選択肢のひとつとして、シクロスポリン併用投与を提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD の症状改善、病態の改善、再発抑制、副腎皮質ステロイドの減量、感染症の増加、腎障害の悪化、消化管障害、薬剤アレルギー、薬剤の継続的服用(継続率)として、副腎皮質ステロイドの単独投与と比較したシクロスポリン併用の有効性と安全性を検討するため、3本の症例集積研究を対象に SR が実施された。

いずれの研究でも、高用量の副腎皮質ステロイドに抵抗性の ASD で、シクロスポリン併用により 81~89%の患者で臨床症状の改善が認められた。しかしこれを裏付けるような病態の改善、再発抑制効果、ステロイド減量効果については評価されていなかった。ASD 患者におけるシクロスポリン併用の安全性について評価した研究はなく、シクロスポリンの継続率についても検討されていなかった。また、いずれの研究もステロイド単独投与群と比較しておらず、エビデンスレベルは低かった(D:非常に低い)。

以上から、メトトレキサートが禁忌で使用できないか、副腎皮質ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD 患者で、臨床症状の改善を目的とした治療選択肢のひとつとしてシクロスポリン併用は有用な可能性がある。ただし、シクロスポリンの安全性については他のリウマチ性疾患での使用と同様に、副作用に注意が必要である。シクロスポリンは ASD に対して保険未収載であることから、使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

症例集積研究3本[採用論文 1-3]を対象に、SRを行った。

いずれの研究でも、高用量ステロイドに不応な ASD 症例の 81~89%に症状の改善が認められた[採用論文 1-3]。しかしこれを裏付ける病態や、関連する再発抑止やステロイド減量に対する評価はなされていなかった。安全性については、腎障害、消化管障害の記載はなく、その継続率についての検討はなかった。また、いずれもステロイド単独群と比較しておらず、エビデンスレベルは低かった(D)。

以上から、エビデンスは低いものの、シクロスポリンの併用は、治療抵抗性 ASD の症状改善を改善させる可能性があるが、その安全性に関しては不明である。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Franchini S. Arthritis Rheum 62:2530-5, 2010 [1]	Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease.
	Mitamura M. Mod Rheumatol 19:57-63, 1997 [2]	Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease.
	Tada Y Am J Med Sci 336:77-80, 1992 [3]	Nocardiosis in adult-onset Still's disease and vasculitis syndrome.



### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ19: 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	
推奨	メトトレキサートが禁忌であるか、副腎皮質ステロイドおよびメトトレキサートで十分な治療効果が得られない ASD 患者の関節炎に対して、個々の患者のリスクとベネフィットを考慮した DMARDs の追加併用と提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ のアウトカムを ASD における関節炎の改善、再発抑制、副腎皮質ステロイドの減量、薬剤アレルギー、薬剤の継続的服用(継続率)として、副腎皮質ステロイドの単独投与と比較した DMARDs 併用の有効性と安全性を検討するため、8 本の症例集積研究を対象に、SR が実施された。

3 つの症例集積研究において DMARD 併用(MTX を除く)は、ASD における関節炎の改善において副腎皮質ステロイド単独投与と同等あるいはそれ以上の効果があると示唆されたが、副腎皮質ステロイド単独投与群との直接比較ではなかった(エビデンスの強さ C)。ASD の再発抑制効果、副腎ステロイドの減量効果、薬剤の継続率については検討されていない。

以上から、DMARD の併用は ASD の関節炎に有用な可能性があると考えられる。ただし、エビデンスは非常に低く、保険未収載であることから、MTX が禁忌であるか、副腎皮質ステロイドおよび MTX で十分な治療効果が得られない ASD 患者において、個々の患者のリスクとベネフィットを考慮した上での DMARDs 追加併用を考慮することとし、その適用にあたっては患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

### 【4-10 SR レポートのまとめ】

8本の症例集積研究[採用論文1-8]を対象にSRを行ったが、対照群を設定して直接検討したものはなかった。

3つの症例集積研究では、DMARD併用は、関節炎の改善においてステロイド単独群と同等あるいはそれ以上に有用であったが、直接的な比較ではなかった(エビデンスの強さC)[採用論文3・4・6]。再発の抑制、ステロイドの減量、薬剤の継続性については検討されておらず、DMARDsの有用性は不明であった(D)。

以上から、エビデンスは低いものの、DMARDの併用はASDの関節炎に有用である可能性が示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Riera E. Clin Exp Rheumatol 29:331-6, 2011 [1]	Adult onset Still's disease: review of 41 cases.
	Yeh HM. Formos Med Assoc 109:85-8, 2010 [2]	Adult-onset Still's disease complicated with hemophagocytic syndrome.
	Mitamura M. Mod Rheumatol 19:57-63, 2009 [3]	Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease.
	Singh S. Clin Rheumatol. 27:35-9, 2008 [4]	Adult onset Still's disease: a study of 14 cases.
	Murakami K. Mod Rheumatol 17:167-70, 2007 [5]	Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus.
	Pay S. Clin Rheumatol 25:639-44, 2006 [6]	A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Jung JH. Clin Exp Rheumatol 18:245-8, 2000 [7]	High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease.
	Wouters JM. Q J med 61:1055-65, 1986 [8]	Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ20: TNF 阻害薬は ASD に対して有用か	
推奨	TNF 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢の一つとして提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

症例集積研究およびコホート研究において、プラセボとの比較はないものの、TNF 阻害薬投与による ASD の全身症状、関節症状および炎症所見の改善が報告されており、ASD の症状、病態に対して TNF 阻害薬の有効性が示唆された (エビデンスの強さ:C)。再発抑制効果については報告がないため、不明である。また副腎皮質ステロイドの減量効果が示された (エビデンスの強さ:C)。TNF 阻害薬は最大 28 か月まで効果が持続したと報告されているが、一つの症例集積研究で IL-6 阻害薬投与群と比較して TNF 阻害薬投与群は継続率が低いことが示唆された (エビデンスの強さ:D)。有害事象は関節リウマチに使用した時と同様に投与時反応と皮疹が多い。感染症の報告もあるが、TNF 阻害薬を使用していない群との比較は無く、感染症の増加や薬剤アレルギーの増加を示唆する報告はなかったことから、ASD における TNF 阻害薬使用で感染症、マクロファージ活性化症候群、薬剤アレルギーが増加する可能性は低いことが示唆された(エビデンスの強さ:D)。医療費負担について検討した研究はなかったため、ASD における TNF 阻害薬使用が医療費負担の増加につながるか不明である。

ASD に対して TNF 阻害薬は保険未収載であり、他の標準的薬剤との比較は無いために、「TNF 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢の一つとして提案する。」と弱い推奨にすることでガイドライン作成委員の賛同が得られた。またその使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

症例集積研究およびコホート研究[採用論文 1-8]において、プラセボとの比較はないものの、TNF 阻害薬投与による ASD の全身症状および関節症状および炎症所見の改善が報告されており、ASD の症状、病態に対して TNF 阻害薬の有効性が示唆された（エビデンスの強さ：C）[採用論文 1-8]。再発抑制効果については報告がないため、不明である。また副腎皮質ステロイドの減量効果が示された（エビデンスの強さ：C）[採用論文 3・6]。TNF 阻害薬は最大 28 か月まで効果が持続したと報告されているが[採用論文 8]、一つの症例集積研究で IL-6 阻害薬投与群と比較して TNF 阻害薬投与群は継続率が低いことが示唆された（エビデンスの強さ：D）[採用論文 3]。有害事象は関節リウマチに使用した時と同様に投与時反応と皮疹が多い[採用論文 5-7]。感染症の報告もあるが、TNF 阻害薬を使用していない群との比較はされていないものの、感染症の増加や薬剤アレルギーの増加を示唆する報告はなかったことから、ASD における TNF 阻害薬使用で感染症、マクロファージ活性化症候群、薬剤アレルギーが増加する可能性は低いことが示唆された（エビデンスの強さ：D）。医療費負担について検討した研究はなかったため、ASD における TNF 阻害薬使用が医療費負担の増加につながるか不明である。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Asanuma YF. Mod Rheumatol 25:393-400, 2015 [1]	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.
	Souabni L. Pan Afr Med J 17:94, 2014 [2]	Possible macrophage activation syndrome following initiation of adalimumab in a patient with adult-onset Still's disease
	Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-9, 2012 [3]	Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan.
	Kaneko K. Int J Rheum Dis 13:e67-9, 2010 [4]	Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor- $\alpha$ after etanercept administration.
	Fautrel B. Ann Rheum Dis 64:262-6, 2005 [5]	Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases.
	Kokkinos A. Clin Rheumatol 23:45-9, 2004 [6]	Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients.

	Husni ME. Arthritis Rheum 46:1171-6, 2002 [7]	Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease.
	Kraetsch HG. Ann Rheum Dis 60 Suppl 3:iii55-7, 2001 [8]	Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ21: IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か	
推奨	IL-6 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

CQ に対して 7 本の症例集積研究を対象に SR を実施した。プラセボと比較した研究結果はないが、IL-6 阻害薬による ASD の症状、病態の改善および副腎皮質ステロイドの減量に有効であることが示唆された (エビデンスレベルの強さ: C)。1 本の症例集積研究で IL-6 阻害薬治療開始前と比較して、治療後に再発率が低下しており、再発抑制効果が認められた。

IL-6 阻害薬による感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギーについてプラセボと比較した研究結果はないが、因果関係を示した報告はなかった。

1 つの症例集積研究で継続率について検討されていた。トシリズマブ投与群(90.9%)はエタネルセプト投与群 (25%)およびインフリキシマブ投与群(11.1%)と比べて最終受診時の継続率が高かった (follow-up 期間:0.2-15.4 年)。医療費負担増加について検討した報告はなかった。以上より、現時点では保険適応は認められずエビデンスレベルは高くはないものの、IL-6 阻害薬は ASD の症状、病態の改善効果、副腎皮質ステロイド減量効果、ASD の再発抑制効果があることが示唆された。ここで問題になったのは、IL-6 阻害薬の成人発症スチル病に対する治療推奨レベルの設定であった。上記したように他の生物学的製剤に比して IL-6 阻害薬は有効であること、成人発症スチル病は全身型 JIA と同様の病態と推定され、その保険適応薬である IL-6 阻害薬があることから、推奨レベルは「強く推奨する」とする意見があった。一方、標準的治療薬である副腎皮質ステロイドや副腎皮質ステロイドに併用する場合のある免疫抑制薬と IL-6 阻害薬を比較した質の高いエビデンスは認めず、現時点では「弱く推奨する」とする意見もあり、

当初合意が得られなかった。最終的には、エビデンスレベルなどを考慮して「弱く推奨する」で一致した。ただし、今後 IL-6 阻害薬の有効性を示すエビデンスが集積する可能性は高く、それにより推奨度が高まる可能性がある。ASD 治療における IL-6 阻害薬の位置づけとしては、副腎皮質ステロイド不応性または依存性の病態に対して選択する薬剤の一つと考えられる。最後に、現時点では我が国で使用可能な IL-6 阻害薬であるトシリズマブに関しては ASD に対して保険未収載であり、その使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要であることを強調しておく。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

7本の症例集積研究[採用論文 1-7]を対象にSRを実施した。プラセボと比較した研究結果はないが、IL-6 阻害薬による ASD の症状、病態の改善および副腎皮質ステロイドの減量に有効であることが示唆された（エビデンスレベルの強さ: C）[採用論文 1-7]。1本の症例集積研究で IL-6 阻害薬治療開始前と比較して、治療後に再発率が低下しており、再発抑制効果が認められた[採用論文 1]。

IL-6 阻害薬による感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギーについてプラセボと比較して研究結果はないが、因果関係を示した報告はなかった。

1つの症例集積研究で継続率について検討されていた。トシリズマブ投与群(90.9%)はエタネルセプト投与群 (25%)およびインフリキシマブ投与群(11.1%)と比べて最終受診時の継続率が高かった (follow-up 期間:0.2-15.4 年) [採用論文 6]。医療費負担増加について検討した報告はなかった。

以上より、IL-6 阻害薬は ASD の症状、病態の改善効果、副腎皮質ステロイド減量効果、ASD の再発抑制効果があることが示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Nishina N. Mod Rheumatol, 25:401-4, 2015 [1]	The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study.
	Ortiz-Sanjuán F. Arthritis Rheumatol 66:1659-65, 2014 [2]	Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients.
	Bannai E. Mod Rheumatol 26:297-301, 2016 [3]	Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease.
	Cipriani P. Clin Rheumatol 33:49-55, 2014 [4]	Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series.

	de Boysson H. Clin Rheumatol 32:141-7, 2013 [5]	Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence.
	Suematsu R. Mod Rheumatol 22:712-9, 2012 [6]	Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan.
	Puéchal X. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:155-9, 2011 [7]	Tocilizumab in refractory adult Still's disease



### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ22: IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か	
推奨	IL-1 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

1本の准 RCT、7本の症例集積研究、6本の症例報告を対象に SR を実施した。

Non bio DMARDs 投与群と比較した准 RCT 研究および症例集積研究において、IL-1 阻害薬投与群は症状および病態の改善、副腎皮質ステロイドの減量に有効である可能性が高い (エビデンスレベル C)。

IL-1 阻害薬治療中あるいは、ASD の寛解達成・維持により投与を中止または減量すると ASD が再発した症例が少数報告されているものの、ほとんどの症例で約 1 年間の有効性と治療継続性 (最大 4 年間) が確認されており再発抑制効果もある可能性が示唆された (エビデンスレベル D)。

有害事象報告は注射部位反応および皮疹が多かったが、感染症およびマクロファージ活性化症候群は散見されるのみで IL-1 阻害薬投与により増加する可能性は低いと考えられた (エビデンスレベル D)。薬剤アレルギーについての報告はなく、IL-1 阻害薬投与による薬剤アレルギーは少ない可能性が示唆された (エビデンスレベル D)。

IL-1 阻害薬は現在我が国では ASD には保険適応がなく、関節リウマチなど成人疾患に対しても保険適応がない。さらに日本人 ASD 患者を対象とした IL-1 阻害薬に関するエビデンスもない。

以上のことから、「IL-1 阻害薬は治療抵抗性の ASD に対して有用な治療薬の選択肢として弱く推奨する (提案する)」とすることでガイドライン作成委員の賛同が得られた。ただし、いずれ

の IL-1 阻害薬も ASD に対して保険未収載であることから、使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

1本の准 RCT[採用論文 1]、7本の症例集積研究[採用論文 2-7]、7本[採用論文 8-14]の症例報告を対象に SR を実施した。

Non bio DMARDs 投与群と比較した准 RCT 研究および症例集積研究において、IL-1 阻害薬投与群は症状および病態の改善[採用論文 1-7]、副腎皮質ステロイドの減量[採用論文 1・2・4-7]に有効である可能性が高い（エビデンスレベル C）。

IL-1 阻害薬治療中あるいは、ASD の寛解達成・維持により投与を中止または減量すると ASD が再発した症例が少数報告されているものの、ほとんどの症例で約 1 年間の有効性と治療継続性（最大 4 年間）が確認されており再発抑制効果もある可能性が示唆された[採用論文 1-14]（エビデンスレベル D）。

有害事象報告は注射部位反応および皮疹が多かったが[採用論文 2・4]、感染症およびマクロファージ活性化症候群は散見されるのみで IL-1 阻害薬投与により増加する可能性は低いと考えられた（エビデンスレベル D）。薬剤アレルギーについての報告はなく、IL-1 阻害薬投与による薬剤アレルギーは少ない可能性が示唆された（エビデンスレベル D）。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Nordström D. J Rheumatol 39:2008-11, 2012 [1]	Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study.
	Ortiz-Sanjuán F. Medicine (Baltimore) 94:e1554, 2015 [2]	Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review.
	Gerfaud-Valentin M. Medicine (Baltimore) 93:91-9, 2014 [3]	Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
	Giampietro C. Arthritis Care Res (Hoboken) 65:822-6, 2013 [4]	Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy.
	Iliou C. Clin Exp Rheumatol 31:47-52, 2013 [5]	Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations.

Laskari K. Arthritis Res Ther 13:R91, 2011 [6]	Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study.
Lequerré T. Ann Rheum Dis 67:302-8, 2008 [7]	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.
Banse C. Joint Bone Spine 80:653-5, 2013 [8]	Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease.
Kontzias A. Semin Arthritis Rheum 42:201-5, 2012 [9]	The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease.
Loh NK. Intern Med J 42:1358-62, 2012 [10]	Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra.
Petryna O. Ann Rheum Dis 71:2056-7, 2012 [11]	IL-1 Trap riloncept in refractory adult onset Still's disease.
Naumann L. Ann Rheum Dis 69:466-7, 2010 [12]	IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease.
Kallioliias GD. Ann Rheum Dis 66:842-3, 2007 [13]	Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial.
Fitzgerald AA. Arthritis Rheum 52:1794-803, 2005 [14]	Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ23: 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	
推奨	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として、アバタセプトおよびリツキシマブを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

4本の症例報告を対象にSRを実施した。2本の症例報告でアバタセプト、他の2本の症例報告でリツキシマブの有効性が報告されているが、プラセボと比較して研究結果はない。ASDの症状、病態に対してアバタセプト、リツキシマブの有効性は示唆された(エビデンスの強さ: D)。また、副腎皮質ステロイドの減量効果も示された(エビデンスの強さ: D)。

両薬剤による再発抑制効果は不明。感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギー、薬剤の継続率については報告されていない。以上よりエビデンスレベルは非常に弱い、アバタセプト及びリツキシマブはASDの症状、病態を改善し、ステロイド減量効果がある可能性が示唆された。これら2剤はASDに対して保険適応は無い。

以上のことから、「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として、アバタセプトおよびリツキシマブを提案する。」と弱い推奨を行うことで、ガイドライン作成委員の賛同が得られた。なお、アバタセプト、リツキシマブとも ASD に対して保険未収載であることから、使用にあたってはリスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】

4本の症例報告を対象にSRを実施した。2本の症例報告でアバタセプト[採用論文1・2]、他の2本の症例報告でリツキシマブ[採用論文3・4]の有効性が報告されているが、プラセボと比較した研究結果はない。ASDの症状、病態に対してアバタセプト、リツキシマブの有効性は示唆された(エビデンスの強さ: D)[採用論文1-4]。また、副腎皮質ステロイドの減量効果も示された(エビデンスの強さ: D)[採用論文1-4]。

両薬剤による再発抑制効果は不明。感染症の増加、マクロファージ活性化症候群の誘発、薬剤アレルギー、薬剤の継続率については報告されていない。以上よりエビデンスレベルは非常に弱い。アバタセプト及びリツキシマブはASDの症状、病態を改善し、ステロイド減量効果がある可能性が示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Ostrowski RA. J Clin Rheumatol 17:315-7, 2011 [1]	Refractory adult-onset still disease successfully treated with abatacept.
	Quartuccio L. Clin Exp Rheumatol 28:265-7, 2010 [2]	Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease.
	Bartoloni E. Clin Exp Rheumatol, 27:888-9, 2009 [3]	Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody.
	Ahmadi-Simab K. Ann Rheum Dis, 65:1117-8, 2006 [4]	Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab.

**【5-3 推奨提示】**

CQ	CQ24: ASD の第一選択薬は何か	
推奨	(十分なエビデンスが得られなかったため、推奨文なし)	
<b>推奨の強さ</b> (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

**【4-11 Future Research Question】**

ASD 治療の第一選択薬についてステロイドと他の薬剤の有効性と安全性をランダム化比較試験で前向きに検討した研究は実施されていない。観察試験の結果および経験的に成人 Still 病治療の第一選択薬として軽症なら NSAIDs が有効な例もあるが、全身症状の強いほとんどの症例では副腎ステロイドが使用されている。適切な治療法の検討や、高用量の副腎皮質ステロイド長期使用による副作用を減らすためにも、初期治療に第一選択薬として使用されている副腎皮質ステロイドと、生物学的製剤など新規治療薬とのランダム化比較試験が必要と考える。

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ25: ステロイドパルス療法は全身型 JIA に対して有用か	
推奨	ステロイドパルス療法は、特に従来治療に抵抗性を示す例や病態の早期抑制に有用であることを提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

ステロイドパルス療法の有用性をステロイド内服と比較した論文が収集・スクリーニングされ、最終的に1本の症例集積研究と1本の前向き症例対照研究に対して、SRが行われた。有効性については、いずれの研究でも症状や病態の改善に有効であることが示されたが、症例対照研究において、ステロイドパルス療法特に従来治療抵抗例や重症例の症状や病態の改善に有効で、経口連日内服群と比べて早期にCRP低下がみられることが示された。

安全性については、症例集積研究で一時的に高血圧症を増加させる可能性が指摘されたが、経口連日内服群と比較した対照症例研究においては、中長期的には高血圧や耐糖能異常を悪化させる可能性は低く、BMI(Body Mass Index)にも差がないことが示された。また感染症の増加、ステロイド骨粗鬆症や脂質異常、入院期間の短縮に関するエビデンスは得られなかった。

### 【4-10 SRレポートのまとめ】

文献検索から得られた文献に加えて、2011年に発表された米国リウマチ学会(ACR)のJIAに関する recommendation[採用論文 1]およびその2013年の改訂[採用論文 2]においてステロイドの項で参照されていた2本の論文についてスクリーニングを行い、最終的に1本のステロイドパルス療法の症例集積研究[採用論文 3]、および1本の治療開始時のステロイドパルス療法の有無を前向きに比較した症例対照研究[採用論文 4]についてSRを実施した。

症例集積研究において従来治療抵抗群に対するステロイドパルス療法は症状、病態の改善に有効であり、また症例対照研究ではステロイドパルス療法による治療開始群は副腎皮質ステロイド経口連日内服群と比較して早期にCRPが低下しており病態改善に有効である可能性が示唆された[採用論文 3]。

また症例集積研究ではステロイドパルス療法により経過中に13.3%に高血圧症を認めましたが、症例対照研究においては治療開始6か月・12か月といった中・長期的には高血圧症、耐糖能異常を呈する症例は確認されなかった。またステロイドパルス療法治療開始群は、経口連日内服群と比較して治療開始6か月時点でのBMIに差は無く、肥満を含めたcushing病様症候は少ない可能性が示唆され、この点についてはステロイドパルス群において治療開始6か月時点でのステロイドの累積投与量が有意に少なかったことが影響した可能性が考えられる[採用論文 4]。

一方で再発抑制、感染症、脂質異常、入院期間に関する明確なエビデンスは得られなかった。

以上の結果、エビデンスは弱いが生ステロイドパルス療法は全身型JIAの改善に有用であり、特に従来治療抵抗性を示す場合や早期の病態抑制に効果がある可能性があり、また明確な副作用の増加も認められない可能性が高い。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Beukelman T. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:465-82, 2011 [1]	2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features
	Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499-512, 2013 [2]	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications



	Aghighi Y. Clin Rheumatol 27:1371-5, 2008 [3]	Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis.
	Picco P. Scad J Rheumatol 25:24-7, 1996 [4]	6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis.

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ26: 全身型 JIA において有用な免疫抑制薬はあるか	
推奨	従来治療抵抗性を示す全身型 JIA において、 ① シクロスポリンの併用は関節症状、発熱、炎症病態特にマクロファージ活性化の病態抑制、ステロイド減量において、有用であることを提案する。 ② MTX の併用は、関節病態、全身病態、副腎皮質ステロイド減量において、有用性に乏しいことを提案する。	
<b>推奨の強さ</b> (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

従来治療抵抗性全身性 JIA においては、ステロイド薬に免疫抑制薬が追加併用されるが、その有用性について、MTX およびカルシニューリン阻害薬の文献 16 本が収集され、スクリーニングが行われた。その結果、MTX に関する 2 本 RCT 研究と、シクロスポリンに関する 5 本の症例集積研究で SR が行われた。尚、タクロリムスについてはエビデンスを備えた文献は確認されなかった。

MTX については、プラセボ群と比較して全身症状、CRP、赤血球沈降速度の改善が認められず、また再発抑制、マクロファージ活性化症候群の減少、関節障害の抑止に対するエビデンスはなかった。

以上から、全身型 JIA における MTX の有用性は確認できなかった。

シクロスポリンについては、対照群との比較がないものの、関節症状、発熱、特にマクロファージ活性化症候群に有効である可能性が示された。また、シクロスポリン開始前後の経過から、ステロイド減量効果を有する可能性が指摘された。一方、再発抑制、感染症、マクロファージ活性化症候群の減少、関節障害の抑止に関しては明確なエビデンスは認めなかった。

以上から、シクロスポリンは全身型 JIA に有用で、特にマクロファージ活性化症候群やステロイド減量が困難な従来治療抵抗例に有用である可能性が示された。

なお MTX については関節症状を伴う JIA に対して保険適応を有するのに対して、シクロスポリンは保険未収載である。したがってシクロスポリンの使用にあたってはリスクとベネフィット

を熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

文献検索から得られた文献に加えて、2011年に発表された米国リウマチ学会のJIAに関するrecommendation[採用論文1]およびその2013年の改訂[採用論文2]においてMTXおよびカルシニューリン阻害薬の項で参照されていた16本の論文についてスクリーニングを行い、最終的にMTXに関する2本のRCT[採用論文3・4]、およびシクロスポリンに関する5本の症例集積研究[採用論文5-9]についてSRを実施した。なおタクロリムスに関するエビデンスとなるような、文献は確認されなかった。

MTXについては、RCTにおいてJIA全体で解析した場合にはプラセボに対して有意な関節症状、および医師による全般評価の改善が確認されるが、全身型に限定した場合にはサンプルサイズも影響してか、有意な関節症状や全身症状の改善が認められず、またCRP、赤血球沈降速度の有意な改善が認められず、効果に乏しい可能性が示唆された[採用論文3・4]。また1つのRCTにおいてステロイドの減量効果は認められなかった[採用論文3]。再発抑制、感染症、マクロファージ活性化症候群の減少、関節障害の抑止に関するエビデンスはなかった。以上から、MTXはJIA全体で評価した場合には有効性が確認されるが、全身型JIAに対しての有効性は乏しいことが示唆された。

シクロスポリンについては、5本の症例集積研究においてはいずれも対照群が存在していないために判定が困難であるが、関節症状、発熱、炎症病態やマクロファージ活性化症候群の病態に対して有効である可能性が示唆された[採用論文5-9]。特にマクロファージ活性化症候群に対する投与では速やかな病態の改善が報告されていた[採用論文8]。また治療前後の比較からステロイドの減量効果を有する可能性も示唆された[採用論文6]。再発抑制、感染症、マクロファージ活性化症候群の減少、関節障害の抑止に関するエビデンスはなかった。

以上から、シクロスポリンは全身型JIAにおいて症状、病態の改善、およびステロイドの減量において有効である可能性があり、特にマクロファージ活性化症候群の病態改善において有効性である可能性が示唆された。

#### 【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Beukelman T. Arthritis Care Res (Hoboken) 63:465-82, 2011 [1]	2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features
------	---	---

<p>Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499–512, 2013 [2]</p>	<p>2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications</p>
<p>Woo P. Arthritis Rheum 43:1849–57, 2000 [3]</p>	<p>Randomized, placebo–controlled, crossover trial of low–dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.</p>
<p>Giannini EH, et al. N Engl J Med 326:1043–9, 1992 [4]</p>	<p>Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.–U.S.S.R. double–blind, placebo–controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children’s Study Group.</p>
<p>Ruperto N. Clin Exp Rheumatol 24:599–605, 2006 [5]</p>	<p>Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study</p>
<p>Gerloni V. Rheumaology (oxford) 40:907–13, 2001 [6]</p>	<p>Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10–year prospective study.</p>
<p>Reiff A. J Rheumatol 24:2436–43, 1997 [7]</p>	<p>Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis.</p>
<p>Mouy R. J pediatr 129:750–4, 1996 [8]</p>	<p>Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases.</p>
<p>Pistoia V. Clin Exp Rheumatol 11:341–4, 1993 [9]</p>	<p>Cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic arthritis and childhood polymyositis–dermatomyositis. Results of a preliminary study.</p>

### 【5-3 推奨提示】

CQ	CQ27: 全身型 JIA において有用な生物学的製剤はあるか	
推奨	① 従来治療抵抗性を示す全身型 JIA において、トシリズマブとカナキヌマブは、症状・病態について有用で、副腎皮質ステロイド減量効果・成長改善効果があると推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する
推奨	② 従来治療抵抗性を示す全身型 JIA において、エタネルセプトとアバタセプトは、全身症状を伴わず関節炎が主体の病態の治療選択肢の一つとして提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

### 【5-4 推奨作成の経過】

本 CQ に対してトシリズマブに関する 7 本 (RCT 3 本、準 RCT 1 本、コホート研究 3 本)、アナキニラに関する 7 本 (RCT 1 本、症例集積研究 6 本)、カナキヌマブに関する 2 本 (RCT 1 本、症例集積研究 1 本)、リロナセプトに対する 1 本 (準 RCT 1 本)、TNF 阻害薬に関する 2 本 (症例集積研

究 2 本)、アバタセプトに関する 2 本(RCT 1 本、症例集積研究 1 本)の論文について薬剤ごとに SR を実施した。これらの論文は、従来治療に抵抗性の全身型 JIA を対象としていた。

プラセボ群と比較して、トシリズマブ、アナキンラ、カナキマブ、リロナセプトは症状・病態について有意な改善効果が見られた。トシリズマブではメタアナリシスにおいても  $p < 0.00001$ 、RR3.93 (95% CI: 2.42-6.40) と有意な改善効果が確認された。またトシリズマブにおいてステロイド減量効果・成長改善効果・関節機能障害改善効果が、カナキマブにおいて副腎皮質ステロイド減量効果が確認された。再発抑制・マクロファージ活性化症候群・薬剤フリー寛解・医療費・併用する免疫抑制剤の減量については確認されていない。TNF 阻害薬は発熱などの全身症状に対し効果が乏しく、アバタセプトでは全身症状に対し投与された報告がなかった。一方トシリズマブのメタアナリシスにおいて  $p = 0.0001$ 、RR2.25 (95% CI: 1.48-3.41) と、プラセボ群と比較して有意な感染症増加が認められた。ただし他の薬剤では同様のメタアナリシスはなされておらず、併用薬の影響も検討されていないため、トシリズマブのみが有意に感染症リスク上昇因子とは結論できない。副腎皮質ステロイドによる成長障害が大きな問題である小児期では、副腎皮質ステロイド減量効果は症状・病態改善効果と同等の重要性をもつ。以上より、従来治療に反応が乏しい全身型 JIA の治療において、トシリズマブおよびカナキマブは症状・病態の改善とステロイド減量効果・成長改善効果に有用と考える。ただし感染症の発生には注意を要する。

全身型 JIA では、全身症状が落ち着いた後に関節炎のみが遷延する病態がある。エタネルセプトで治療を開始し、無効例ではインフリキシマブまたはアダリムマブにスイッチした症例集積研究では TNF 阻害薬の投与は症状・病態の改善に効果があり、特に全身症状を伴わない症例で改善効果が高かった。別のエタネルセプトを投与された症例集積研究では副腎皮質ステロイドの減量効果が見られた。再発抑制・マクロファージ活性化症候群・薬剤フリー寛解・医療費・併用する免疫抑制剤の減量・関節機能障害については確認されていない。インフリキシマブおよびアダリムマブをエタネルセプトと同じ条件で比較した文献はなく、前 2 者の有効性に関する評価は限定的と考える。全身症状を伴わず関節炎が主体の症例に対しアバタセプトを投与した研究では、プラセボ群との比較はないものの、症状・病態の改善に効果が見られた。再発の有無をみた研究では、プラセボ群と比較してアバタセプト群で有意に再発率が低かった。マクロファージ活性化症候群・薬剤フリー寛解・医療費・併用する免疫抑制剤の減量・関節機能障害については確認されていない。以上を纏めると、従来治療に反応が乏しい全身型の治療において、全身症状が落ち着いた後に関節炎が遷延する場合、エタネルセプトおよびアバタセプトは治療の選択肢の一つになりうると考える。

なお全身型 JIA の全身症状と関節炎の両方に保険適応を有するのはトシリズマブ(点滴)のみである。多関節に活動性を有する JIA に対して保険収載されているエタネルセプトとアダリムマブは、全身型 JIA では全身症状が安定し多関節炎が主症状の場合に限り投与が認められているが、全身症状に対しては保険未収載である。またこれら以外の生物学的製剤については、全身型 JIA に対しては保険未収載であるため、その使用にあたっては、リスクとベネフィットを熟慮したうえで、患者・家族のインフォームド・コンセントを得るなど現場での慎重な判断が必要である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

文献検索から得られた文献に加えて、2013年に発表された米国ウマチ学会(ACR)のJIAに関する改訂 recommendation[採用論文 1]において全身症状と認める全身型JIAに対する生物学的製剤の検討に使用された27本の論文についてスクリーニングを行い、最終的にIL-6阻害薬としてトシリズマブに関する7本の論文[採用論文 2-8]、IL-1阻害薬としてアナキンラに関する7本の論文[採用論文 9-15]、カナキヌマブに関する2本の論文[採用論文 16-17]、リロナセプトに対する1本の論文[採用論文 18]、TNF阻害薬に関する2本の論文[採用論文 19-20]、T細胞標的製剤としてアバタセプトに関する2本の論文[採用論文 21-22]について薬剤ごとにSRを実施した。

抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブについては、3本のRCT[採用論文 2-4]、1本の準RCT[採用論文 5]、3本のコホート研究[採用論文 6-8]について検討した。ACR pediatrics 30改善率を指標とした症状、病態の改善効果については、特にRCTにおいてプラセボ群に対してトシリズマブ投与による有意な改善を認めており、2本のRCTを用いた12週時点でのACR pediatrics 30改善率に関するメタアナリシスにおいても $p < 0.00001$ 、RR3.93(95% CI: 2.42-6.40)で有意な改善効果が確認された[採用論文 2-3]。1本のRCTでは、トシリズマブによるステロイドの減量効果が検討されており、有意な減量効果が確認された[採用論文 4]。1本のRCTでは、トシリズマブが成長に与える影響が評価されており、全身型JIAの症例ではbaselineにおいて平均-2.2SDの成長遅延を認めていたが、トシリズマブ投与によって健常児平均の身長増加に比して有意な身長増加が確認された[採用論文 4]。2つの観察研究では、トシリズマブによる関節機能障害の改善も確認されている[採用論文 7-8]。一方で、感染症については2つのRCTにおいてトシリズマブ投与による有意な感染症の増加が確認され、メタアナリシスにおいて $p = 0.0001$ 、RR2.25(95% CI: 1.48-3.41)と有意なリスク増加が認められた[採用論文 2-3]。今回評価対象とした論文において再発抑制、薬剤フリー寛解、マクロファージ活性化症候群、医療費、併用する免疫抑制剤の中止に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、トシリズマブは全身型JIAの症状、病態改善に有効であり、ステロイドの減量効果、成長遅延からの改善効果、関節機能障害の改善効果などを有していると考えられるが、一方で感染症を増加させることが示唆された。

IL-1阻害薬としては、アナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプトについて検討した。IL-1受容体アンタゴニストであるアナキンラについては1本のRCT[採用論文 9]、6本の症例集積研究[採用論文 10-15]について検討した。1本のRCTでは、ACR pediatrics 30改善に体温 $38^{\circ}\text{C}$ 未満1週間以上を加えたmodified ACR pedi 30改善率を指標とした症状、病態の完全効果については、プラセボ群と比較して有意な改善を認めた[採用論文 9]。2本の症例集積研究では、対照群は設定されていないが、全身型JIAに合併したマクロファージ活性化症候群に対してアナキンラが奏功しており、有効性が示唆された[採用論文 14-15]。またRCTでは、プラセボとの間で感染症の発症に関して有意な増加は認められなかった[採用論文 9]。アナキンラに

において再発抑制、ステロイド減量、薬剤フリー寛解、成長、医療費、免疫抑制剤中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。抗 IL-1  $\beta$  抗体であるカナキヌマブについては、1 本の RCT [採用論文 16]、1 本の症例集積研究 [採用論文 17] について検討した。1 本の RCT では、上記の modified ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の完全効果については、プラセボに対して有意な改善を認め、プラセボとの比較は無いが CRP、フェリチンなどの血液検査所見の改善も認めた [採用論文 16]。1 本の RCT では、ACR30 改善達成後にカナキヌマブ継続群とプラセボ群を比較しており、カナキヌマブ群での有意な再発の減少を認めた [採用論文 16]。1 本の RCT および 1 本の症例集積研究において、プラセボとの比較は無いが、カナキヌマブ開始後のステロイドの減量が確認された [採用論文 16・17]。一方、1 本の RCT では感染症についてはカナキヌマブ群で感染症合併が高頻度であったが、統計学的な有意差は認めなかった [採用論文 16]。カナキヌマブにおいて薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、医療費、免疫抑制剤の中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。IL-1 受容体-Fc 融合蛋白であるリロナセプトについては、1 本の準 RCT [採用論文 18] について検討した。ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の改善効果については、プラセボと比較して有意な改善を認め、ACR30 改善に解熱、ステロイドの減量を加えた治療反応性の評価はプラセボ群と比較して有意に早期に達成され、また統計学的な検討は実施されていないが、CRP、フェリチンなどの低下が確認された [採用論文 18]。一方、感染症についてはプラセボとの間に有意な差は認められなかった [採用論文 18]。リロナセプトにおいて再発抑制、薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、医療費、免疫抑制剤の中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、IL-1 阻害薬は全身型 JIA の症状、病態改善に有効であり、再発抑制効果、ステロイドの減量効果、マクロファージ活性化症候群に対する有効性を有している可能性が考えられ、感染症の有意な増加も認められなかった。

TNF 阻害薬については、エタネルセプトで治療を開始して無効例についてはインフリキシマブもしくはアダリムマブへの変更した症例を含めて解析した 1 本の症例集積研究 [採用論文 19] と、エタネルセプトについて解析した 1 本の症例集積研究 [採用論文 20] について検討した。1 本の症例集積研究では、TNF 阻害薬投与により ACR pedi 30 達成率が 78%、臨床的寛解達成症例が 24% であったが、開始前に全身症状を伴う症例では有意に寛解達成率が低かった [採用論文 19]。また 1 本の症例集積研究ではエタネルセプト開始前と投与後最終観察時との間で全身症状、関節痛について統計学的に有意な改善が確認されなかった [採用論文 20]。1 本の研究では、ステロイド投与量の有意な減量が確認された [採用論文 20]。TNF 阻害薬において再発、薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、感染症、医療費、免疫抑制剤の中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、TNF 阻害薬は全身型 JIA の症状、病態を改善させる可能性はあるが、特に全身症状を伴う場合には有効性が限定的である可能性が示唆された。

T 細胞標的製剤としては、CTLA4-Fc 融合蛋白であるアバタセプトに関する 1 本の RCT [採用論文 21] および 1 本の症例集積研究 [採用論文 22] をもとに検討したが、両研究とも全身型



JIA 症例は全体の約 20%であり、さらに RCT では全身症状を有していないことが組み入れ条件となっているため、全身型 JIA の評価としては非直接性が高度の研究である。RCT、症例集積研究では、ともにプラセボとの比較は無いが、ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の改善効果が確認され、RCT では治療前との比較で有意な CRP の減少が確認された[採用論文 21・22]。RCT では、アバタセプトで改善が見られた症例について、アバタセプト継続群とプラセボ群で再発の有無を検討し、アバタセプト群で有意な再発抑制効果が確認された[採用論文 21]。また感染症の発症については、プラセボ群との間で有意な差は認められなかった[採用論文 21]。アバタセプトにおいて、ステロイド減量、薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、医療費、免疫抑制剤中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、アバタセプトは関節症状を主体とする全身型 JIA において症状、病態の改善、および再発抑制の効果を有している可能性が示唆されたが、全身症状を有する場合のエビデンスは評価できなかった。

【4-4 引用文献リスト】		
採用論文	Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499-512, 2013 [1]	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications
	Yokota S. Lancet 371:998-1006, 2008 [2]	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial
	De Benedetti F. N Engl J Med 367:2385-95, 2012 [3]	Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	De Benedetti F. Arthritis Rheumatol 67:840-8, 2015 [4]	Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial.

Woo P. Arthritis Res Ther 7:R1281-8, 2005 [5]	Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement.
Yokota S. Arthritis Rheum 52:818-25, 2005 [6]	Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis
Inaba Y. Ann Rheum Dis 70:1693-5, 2011 [7]	Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment.
Inaba Y. Mod Rheumatol 23:667-73, 2013 [8]	Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis.
Quartier P. Ann Rheum Dis 70:747-54, 2011 [9]	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial).
Pascual V. J Exp Med 201:1479-86, 2005 [10]	Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade.
Lequerre T. Ann Rheum Dis 63:302-8, 2008 [11]	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.
Zeft A. J Clin Rheumatol 15:161-4, 2009 [12]	Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience.
Nigrovic PA. Arthritis Rheum 63:545-55, 2011 [13]	Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series.

Mietteunen PM. Rheumatology (Oxford) 50:417–9, 2011 [14]	Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients.
Bruck N. J Clin Rheumatol 17:23–7, 2011 [15]	Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids
Ruperto N. N Engl J Med 367:2396–406, 2012 [16]	Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
Ruperto N. Arthritis Rheum 64:557–67, 2012 [17]	A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features.
Ilowite NT. Arthritis Rheumatol 66:2570–9, 2014 [18]	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.
Russo RA. J Rheumtol 3:1078–82, 2009 [19]	Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents.
Kimura Y. J Rheumatol 32:935–42, 2005 [20]	Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
Ruperto N. Lancet 372:383–91, 2008 [21]	Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial
Ruperto N. Arthritis Rheum 62:1792–802, 2010 [22]	Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.

# 第4章

## 公開後の取り組み

## 1 公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	未定
ガイドライン作成グループ	未定
SR チーム	未定

## 2 導入

要約版の作成	要約版の作成は未定
多様な情報媒体の活用	印刷版として発行する
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	関連学会(日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会)を通じて、日常診療への導入と活用促進を図る

## 3 有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会(日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会)での使用状況の調査	アンケート調査等

## 4 改訂

項目	方針
実施時期	未定
実施方法	未定
実施体制	未定

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
1	Tsuboi, H., Hagiwara, S., Asashima, H., Takahashi, H., Hirota, T., Umehara, H., Kawakami, A., Nakamura, H., Sano, H., Tsubota, K., Ogawa, Y., Takamura, E., Saito, I., Inoue, H., Nakamura, S., Moriyama, M., Takeuchi, T., Tanaka, Y., Hirata, S., Mimori, T., Matsumoto, I., Sumida, T.	Comparison of the performance of new ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with former sets of criteria in Japanese patients.	Ann Rheum Dis		in press	
2	Sun, C., Molineros, J., Looger, L., Kim, K., Zhou, X-J., Kim-Howard, X., Motghore, P., Bhattarai, K., Adler, A., Bang, S-Y., Lee, H-S., Kim, T-H., Kang, Y.M., Suh, C-H., Chung, W.T., Park, Y-B., Choe, J-Y., Shim, S-C., Lee, S-S., Han, B-G., Dozmorov, M., Wren, J., Harley, J., Chua, K.H., Zhang, H., Bae, S-X., Kim, Y.J., Okada, Y., Kochi, Y., Suzuki, A., Kubo, M., Sumida, T., Yamamoto, K., Shen, N., Ma, J., Qi, Y-Y., and Kaufman, K.	High-density genotyping of immune-related loci identifies new SLE risk variants in individuals with Asian ancestry.	Nat Genet	48(3)	323-330	2016
3	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., Dörner, 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, A.A., Vollenweider, C., Ravaud, P., Meiners, P., Brito-Zeron, P., Vitali, C., Mariette, X.	Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAD) and patient-reported indexes (ESSPRI).	Ann Rheum Dis	75(2)	382-389	2016
4	Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H, Yokosawa M, Yagishita M, Takahashi H, Kurata I, Ohyama A, Honda F, Asashima H, Miki H, Umeda N, Kondo Y, Hirata S, Saito K, Tanaka Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A, Sumida T.	Effectiveness of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. An open label, multicenter, one-year, prospective study: ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy) trial.	Mod Rheumatol	26(6)	891-899	2016
5	Seror, R., Theander, E., Brun, J.G., Ramos-Casals, M., Valim, V., Dörner, T., Bootsma, H., Tzioufas, A., Laque, R.S., Mandl, T., Gottenberg, J-E, Hachulla, E., Moser, K., Ng, W.-F., Fauchais, A.-L., Bombardieri, S., Valesini, G., Gerli, R., Bartoloni, E., Saraux, A., Praprotnik, S., Tomsic, M., Sumida, T., Nishiyama, S., Caporali, R., Kruize, A.A., Vooenweider, C., Ravaud, P., Vitali, C., Mariette, X., Bowman, S.J.	Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity and patient indexes.	Ann Rheum Dis	74(5)	859-866	2015
6	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)	158-160	2015
7	Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Iwakura Y, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T.	Pathogenic role of ROR $\gamma$ t in spontaneous sialoadenitis-like Sjögren's syndrome through downregulation of Foxp3 in CD4+CD25+ regulatory T cells.	J Immunol	194(1)	56-67	2015
8	Asashima H, Tsuboi H, Takahashi H, Hirota T, Iizuka M, Kondo Y, Matsui M, Matsumoto I, Sumida T.	The anergy induction of M3 muscarinic acetylcholine receptor-reactive CD4+ T cells suppresses experimental sialadenitis-like Sjögren's syndrome.	Arthritis Rheumatol	67(8)	2213-25	2015
9	Tahara M, Kondo Y, Yokosawa M, Tsuboi H, Takahashi S, Shibayama S, Matsumoto I, Sumida T.	T-bet regulates differentiation of forkhead box protein 3+ regulatory T cells in programmed cell death-1-deficient mice.	Clin Exp Immunol	179(2)	197-209	2015
10	Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Hirota T, Asashima H, Matsumoto I.	The role of M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells in Sjögren's syndrome. (REVIEW)	J Autoimmun	51	44-50	2014
11	Tsuboi H, Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Hagiya C, Yokosawa M, Hirota T, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Yoshifuji H, Ohta A, Matsumoto I, Sumida T.	Primary and secondary survey on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan.	Mod Rheumatol	24(3)	464-470	2014
12	Kimura N, Hirata S, Miyasaka N, Kawahata K, Kohsaka H.	Injury and subsequent regeneration of muscles activate local innate immunity to facilitate development and relapse of autoimmune myositis.	Arthritis Rheumatol	67(4)	1107-1116	2015
13	Hosoya T, Iwai H, Yamaguchi Y, Kawahata K, Miyasaka N, Kohsaka H.	Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances anti-arthritis effects without increase of immune suppression.	Ann Rheum Dis	75(1)	253-259	2016
14	Tomimitsu H, Ohta A, Nagai M, Nishina M, Ishihara S, Kohsaka H.	Epidemiologic analysis of the clinical features of Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis.	Mod Rheumatol	26(3)	398-402	2016
15	Yoshihashi-Nakazato Y, Kawahata K, Kimura N, Miyasaka N, Kohsaka H.	Interferon-gamma but not interleukin-4 restrains experimental polymyositis.	Arthritis Rheumatol	68(6)	1505-1510	2016
16	Ohta A, Nagai N, Nishina M, Tomimitsu H, Kohsaka H.	Prevalence and Incidence of Polymyositis and Dermatomyositis in Japan.	Mod Rheumatol	24(3)	477-480	2014
17	Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K.	Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy.	Mod Rheumatol	26(1)	80-86	2016
18	Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ.	Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Ann Rheum Dis	75(2)	323-231	2016
19	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 (Oxford)	54(8)	1488-1497	2015
20	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(7)	695-704	2015
21	Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoka K, Hasegawa H, Tanaka Y.	Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus.	Rheumatology (Oxford)	54(3)	405-412	2015

22	Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, <a href="#">Tanaka Y.</a>	The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells.	Ann Rheum Dis	73(12)	2192-2198	2014
23	Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, Oku K, Favas C, Delgado Alves J, Zigon P, Ambrožič A, Tomšič M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Irasterza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, Murashima A, Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodríguez-Piñó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, <a href="#">Atsumi T.</a>	Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study.	Lupus	26(3)	266-276	2017
24	Shimizu Y, Yasuda S, Kako Y, Nakagawa S, Kanda M, Hisada R, Ohmura K, Shimamura S, Shida H, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Kusumi I, <a href="#">Atsumi T.</a>	Post-steroid neuropsychiatric manifestations are significantly more frequent in SLE compared with other systemic autoimmune diseases and predict better prognosis compared with de novo neuropsychiatric SLE.	Autoimmun Rev	15(8)	786-794	2016
25	Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Amengual O, <a href="#">Atsumi T.</a>	Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome.	Autoimmun Rev	15(10)	1001-1004	2016
26	Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, <a href="#">Atsumi T.</a>	Autoantibodies against a component of complement one contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome.	Rheumatology (Oxford)	55(8)	1403-1411	2016
27	Yasuda S, <a href="#">Atsumi T.</a> , Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, Mori M, Takei S, Kawaguchi S, Tamura N, Takasaki Y.	Surveillance for the use of mycophenolate mofetil for adult patients with lupus nephritis in Japan.	Mod Rheumatol	25(6)	854-857	2015
28	Terada A, <a href="#">Yamada R.</a> , Tsuda K, Sese J.	LAMPLINK: detection of statistically significant SNP combinations from GWAS data.	Bioinformatics	32(22)	3513-3515	2016
29	Morimoto C, Manabe S, Kawaguchi T, Kawai C, Fujimoto S, Hamano Y, <a href="#">Yamada R.</a> , Matsuda F, Tamaki K.	Pairwise Kinship Analysis by the Index of Chromosome Sharing Using High-Density Single Nucleotide Polymorphisms.	PLoS One	11(7)	e0160287	2016
30	Fujii Y, Narita T, Tice RR, Takeda S, <a href="#">Yamada R.</a>	Isotonic Regression Based-Method in Quantitative High-Throughput Screenings for Genotoxicity.	Dose Response	13(1)	13-045	2015
31	Terao C, <a href="#">Yamada R.</a> , <a href="#">Mimori T.</a> , <a href="#">Yamamoto K.</a> , <a href="#">Sumida T.</a>	A nationwide study of SLE in Japanese identified subgroups of patients with clear signs patterns and associations between signs and age or sex.	Lupus	23(13)	1435-1442	2016
32	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, <a href="#">Takeuchi T.</a> , Kubo M, <a href="#">Yamada R.</a> , Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S, <a href="#">Yamamoto K.</a> , <a href="#">Mimori T.</a> , 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	2015
33	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, <a href="#">Yamada R.</a> , <a href="#">Mimori T.</a> , 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
34	Narahara M, Higasa K, Nakamura S, Tabara Y, Kawaguchi T, Ishii M, Matsubara K, Matsuda F, <a href="#">Yamada R.</a>	Large-scale East-Asian eQTL mapping reveals novel candidate genes for LD mapping and the genomic landscape of transcriptional effects of sequence variants	PLoS One	9(6)	e100924	2014
35	Minowa K, <a href="#">Amano H.</a> , Ando S, Watanabe T, Ogasawara M, Kawano S, Kaneko T, Morimoto S, Yamaji K, Tamura N, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y.	Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study.	Mod Rheumatol	27(1)	72-76	2017
36	Hachiya Y, Kawasaki A, Oka S, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, <a href="#">Amano H.</a> , Suda A, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Kono H, Hirohata S, Takasaki Y, Hashimoto H, <a href="#">Sumida T.</a> , Nagaoka S, Tohma S, Furukawa H, Tsuchiya N.	Association of HLA-G 3' Untranslated Region Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population: A Case-Control Association Study.	PLoS One	11(6)	e0158065	2016
37	Doe K, Nozawa K, Hirai T, Tsushima H, Hayashi E, Hiruma K, Ando S, Nakano S, Kon T, <a href="#">Amano H.</a> , Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y.	Second-to-fourth Digit Ratio in Systemic Lupus Erythematosus.	J Rheumatol	42(5)	826-828	2015
38	Ohtsui M, Lin Q, Nishikawa K, Ohtsui N, Okazaki H, Tsurui H, <a href="#">Amano H.</a> , 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 $\gamma$ RIIb-deficient rheumatoid arthritis mouse model.	Mod Rheumatol	25(2)	270-277	2015
39	Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, <a href="#">Amano H.</a> , Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Okamoto A, Kono H, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, <a href="#">Sumida T.</a> , Tohma S, Tsuchiya N.	Association of Functional Polymorphisms in Interferon Regulatory Factor 2 (IRF2) with Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Association Study.	PLoS One	9(10)	10e109764	2014
40	Okazaki H, Lin Q, Nishikawa K, Ohtsui N, Tsurui H, Ohtsui M, <a href="#">Amano H.</a> , Tada N, Sudo K, Nishimura H, Shirai T, Hirose S.	TNF $\alpha$ but not IL-17 is critical in the pathogenesis of rheumatoid arthritis spontaneously occurring in a unique Fc $\gamma$ RIIb-deficient mouse model.	Mod Rheumatol	24(6)	931-938	2014
41	Doe K, Nozawa K, Hiruma K, Yamada Y, Matsuki Y, Nakano S, Ogasawara M, Nakano H, Ikeda T, Ikegami T, Fujishiro M, Kawasaki M, Ikeda K, <a href="#">Amano H.</a> , Morimoto S, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I, Takasaki Y.	Antibody against chromatin assembly factor-1 is a novel autoantibody specifically recognized in systemic lupus erythematosus.	Lupus	23(10)	1031-1041	2014
42	Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Ito I, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, <a href="#">Amano H.</a> , Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Migita K, Suda A, Ohno S, Hashimoto H, Takasaki Y, <a href="#">Sumida T.</a> , Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.	Human Leukocyte Antigens and Systemic Lupus Erythematosus: A Protective Role for the HLA-DR6 Alleles DRB1*13:02 and *14:03.	PLoS One	9(2)	2e87792	2014
43	Kaneko T, <a href="#">Amano H.</a> , Kawano S, Minowa-K, Ando S, Watanabe T, Nakano S, Suzuki J, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y.	Increased serum concentration of BAFF/APRIL and IgA2 subclass in patients with mixed connective tissue disease complicated by interstitial lung disease.	Mod Rheumatol	24(2)	310-315	2014
44	Saito, S., <a href="#">Ishii, T.</a> , Kamogawa, Y., Watanabe, R., Shirai, T., Fujita, Y., Shiota, Y., Fujii, H., Ito, K., Shimokawa, H., Yamaguchi, T.	Extracorporeal Shock Wave Therapy for Digital Ulcers of Systemic Sclerosis: A Phase 2 Pilot Study.	Tohoku J Exp Med	238(1)	39-47	2016

45	Yoshida, M., Watanabe, R., <u>Ishii, T.</u> , 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
46	Inui M., Sugahara-Tobinai A., Fujii H., Itoh-Nakadai A., Fukuyama H., Kurosaki T., <u>Ishii T.</u> , Harigae H., Takai T.	Tolerogenic immunoreceptor ILT3/LILRB4 paradoxically marks pathogenic auto-antibody-producing plasmablasts and plasma cells in non-treated SLE.	Int Immunol	28(12)	597-604	2016
47	Tomiyama F., Watanabe R., <u>Ishii T.</u> , Kamogawa Y., Fujita Y., Shirota Y., Sugimura K., Fujii H., Harigae H.	High Prevalence of Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Systemic Sclerosis.	Tohoku J Exp Med	239(4)	297-305	2016
48	Watanabe, R., <u>Ishii, T.</u> , Kobayashi, H., Asahina, I., Takemori, H., Izumiya, T., Oguchi, Y., Urata, Y., Nishimaki, T., Chiba, K., Komatsuda, A., Chiba, N., Miyata, M., Takagi, M., Kawamura, O., Kanno, T., Hirabayashi, Y., Konta, T., Ninomiya, Y., Abe, Y., Murata, Y., Saito, Y., Ohira, H., Harigae, H., Sasaki, T.	Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases in Tohoku area: a retrospective multicenter survey.	Tohoku J Exp Med	233(2)	129-133	2014
49	Hosono Y, Nakashima R, Serada S, Murakami K, Imura Y, Yoshifuji H, Ohmura K, Naka T, <u>Mimori T.</u>	Splicing factor proline/glutamine-rich is a novel autoantigen of dermatomyositis and associated with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody.	J Autoimmun	77	116-122	2017
50	Hida A, Yamashita T, Hosono Y, Inoue M, Kaida K, Kadoya M, Miwa Y, Yajima N, Maezawa R, Arai S, Kurasawa K, Ito K, Shimada H, Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, Murayama S, Uchibori A, Chiba A, Aizawa H, Momoo T, Nakae Y, Sakurai Y, Shiio Y, Hashida H, Yoshizawa T, Sakiyama Y, Oda A, Inoue K, Takeuchi S, Iwata NK, Date H, Masuda N, Mikata T, Motoyoshi Y, Uesaka Y, Maeda MH, Nakashima R, Tsuji S, Kwak S, <u>Mimori T.</u> , Shimizu J.	Anti-TIF1- $\gamma$ antibody and cancer-associated myositis: A clinicohistopathologic study.	Neurology	87(3)	299-308	2016
51	Sato S, Murakami A, Kuwajima A, Takehara K, <u>Mimori T.</u> , Kawakami A, Mishima M, Suda T, Seishima M, Fujimoto M, Kuwana M.	Clinical Utility of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detecting Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Autoantibodies.	PLoS One	11(4)	e0154285	2016
52	Shiomi A, Usui T, Ishikawa Y, Shimizu M, Murakami K, <u>Mimori T.</u>	GM-CSF but not IL-17 is critical for the development of severe interstitial lung disease in SKG mice	J Immunol	193(2)	849-859	2014
53	<u>Muro Y.</u> , Nakashima R, Hosono Y, Sugiura K, <u>Mimori T.</u> , Akiyama M.	Autoantibodies to DNA mismatch repair enzymes in polymyositis/dermatomyositis and other autoimmune diseases: A possible marker of favorable prognosis.	Arthritis Rheumatol	66(12)	3457-3462	2014
54	Sano H, Sano Y, Ishiguchi E, Shimizu F, Omoto M, Maeda T, Nishihara H, Takeshita Y, Takahashi S, Oishi M, <u>Kanda T.</u>	Establishment of a New Conditionally Immortalized Human Skeletal Muscle Microvascular Endothelial Cell Line.	J Cell Physiol	in press		
55	Shimizu F, Nishihara H, Sano Y, Takeshita Y, Takahashi S, Maeda T, Takahashi T, Abe M, Koga M, <u>Kanda T.</u>	Markedly increased IP-10 production by blood-brain barrier in neuromyelitis optica.	PLoS One	10(3)	e0122000	2015
56	Nishihara H, Shimizu F, Sano Y, Takeshita Y, Maeda T, Abe M, Koga M, <u>Kanda T.</u>	Fingolimod prevents blood-brain barrier disruption induced by the sera from patients with multiple sclerosis.	PLoS One	10(3)	e0121488	2015
57	Shimizu, F., Omoto, M., Sano, Y., Mastui, N., Miyashiro, A., Tasaki, A., Maeda, T., Koga, M., Kajii, R., <u>Kanda, T.</u>	Sera from patients with multifocal motor neuropathy disrupt the blood-nerve barrier.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85(5)	526-537	2014
58	Shimizu, F., Sawai, S., Sano, Y., Beppu, M., Misawa, S., Nishihara, H., Koga, M., Kuwabara, S., <u>Kanda, T.</u>	Severity and patterns of blood-nerve barrier breakdown in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: correlations with clinical subtypes.	PLoS One	9(8)	e104205	2014
59	Ang CC, Anyanwu CO, Robinson E, Okawa J, Feng R, <u>Fujimoto M.</u> , Hamaguchi Y, Werth VP	Clinical signs associated with an increased risk of interstitial lung disease: a retrospective study of 101 patients with dermatomyositis.	Br J Dermatol	176(1)	231-233	2017
60	<u>Fujimoto M.</u> , Murakami A, Kurei S, Okiyama N, <u>Kawakami A.</u> , Mishima M, Sato S, Seishima M, Suda T, <u>Mimori T.</u> , Takehara K, Kuwana M.	Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of anti-transcriptional intermediary factor-1 gamma and anti-Mi-2 autoantibodies in dermatomyositis.	J Dermatol Sci	84(3)	272-281	2016
61	<u>Fujimoto M.</u> , Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N.	Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies.	Curr Opin Rheumatol	28(6)	636-644	2016
62	Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, Yagi N, Tennichi M, Takeuchi A, Okamoto Y, Hamaguchi Y, Murakami A, Hasegawa M, Kuwana M, <u>Fujimoto M.</u> , Takehara K.	Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis.	Br J Dermatol	Epub ahead of print		2016
63	Oishi K, Hamaguchi Y, Matsushita T, Hasegawa M, Okiyama N, Dermedde J, Weinhart M, Haag R, Tedder TF, Takehara K, <u>Kohsaka H.</u> , <u>Fujimoto M.</u>	A crucial role of L-selectin in C protein-induced experimental polymyositis of mice.	Arthritis Rheumatol	66(7)	1864-1871	2014
64	Hemmi S, Kurokawa K, Nagai T, Kushida R, Okamoto T, Murakami T, <u>Sunada Y.</u>	Variations in the distal branches of the superficial fibular sensory nerve.	Muscle Nerve	55(1)	74-76	2017
65	Imamura K, Sahara N, Kanaan NM, Tsukita K, Kondo T, Kutoku Y, Ohsawa Y, <u>Sunada Y.</u> , Kawakami K, Hotta A, Yawata S, Watanabe D, Hasegawa M, Trojanowski JQ, Lee VM, Suhara T, Higuchi M, Inoue H.	Calcium dysregulation contributes to neurodegeneration in FTLD patient iPSC-derived neurons.	Sci Rep	6	34904	2016
66	Ohsawa Y, Takayama K, Nishimatsu S, Okada T, Fujino M, Fukai Y, Murakami T, Hagiwara H, Itoh F, Tsuchida K, Hayashi Y, <u>Sunada Y.</u>	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
67	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(2)	205-208	2015
68	Takayama K, Noguchi Y, Aoki S, Takayama S, Yoshida M, Asari T, Yakushiji F, Nishimatsu SI, 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)	1544-1549	2015
69	Kawasumi H, Gono T, Tanaka E, Kaneko H, <u>Kawaguchi Y.</u> , Yamanaka H	Clinical characteristics and cytokine profiles of organizing pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with or without biologics.	Mod Rheumatol	43	738-744	2016
70	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	441-448	2015
71	Higuchi T, <u>Kawaguchi Y.</u> , Takagi K, Tochimoto A, Ota Y, Katsumata Y, Ichida H, Hanaoka M, Kawasumi H, Tochihara M, Yamanaka H	Sildenafil attenuates the fibrotic phenotype of skin fibroblasts in patients with systemic sclerosis	Clin Immunol	161	333-338	2015
72	Gono T, Kaneko H, <u>Kawaguchi Y.</u> , Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, Takagi K, Katsumata Y, Ota Y, Kawasumi H, Yamanaka H.	Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated with rapidly progressive or chronic interstitial lung disease.	Rheumatology	53	2196-2203	2014



73	Sugiura T, <a href="#">Kawaguchi Y</a> , Goto K, Hayashi Y, Gono T, Furuya T, Nishino I, Yamanaka H	Association between C8orf13-BLK polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in the Japanese population.	PLoS One	9	e90019	2014
74	Murase C, <a href="#">Muro Y</a> , Akiyama M.	Rapid increase of serum anti-MDA-5 antibodies and exacerbation of clinically amyopathic dermatomyositis/interstitial lung disease.	J Eur Acad Dermatol Venereol	31(1)	e43-e44	2017
75	<a href="#">Muro Y</a> , 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)	1745-1747	2015
76	<a href="#">Muro Y</a> , Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, <a href="#">Mimori T</a> , Akiyama M.	Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma.	Arthritis Res Ther	17	57	2015
77	Hane H, <a href="#">Muro Y</a> , Watanabe K, Ogawa Y, Sugiura K, Akiyama M.	Establishment of an ELISA to detect anti-glycyl-tRNA synthetase antibody (anti-EJ), a serological marker of dermatomyositis/polymyositis and interstitial lung disease.	Clin Chim Acta	431	9-14	2014
78	Nakayama, W., <a href="#">Jinnin M</a> , Tomizawa, Y., Nakamura, K., Kudo, H., Inoue, K., Makino, K., Honda, N., Kajihara, I., Fukushima, S., Ihn, H.	Dysregulated interleukin-23 signalling contributes to the increased collagen production in scleroderma fibroblasts via balancing microRNA expression.	Rheumatology (Oxford)	56(1)	145-155	2017
79	Nakamura, K., <a href="#">Jinnin M</a> , 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	174(5)	1030-1041	2016
80	Shimozono, N., <a href="#">Jinnin M</a> , Masuzawa, M., Wang, Z., Hirano, A., Tomizawa, Y., Etoh-Kira, T., Kajihara, I., Harada, M., Fukushima, S., Ihn, H.	NUP160-SLC43A3 Is a novel recurrent fusion oncogene in angiosarcoma.	Cancer Res	75(21)	4458-4465	2015
81	Nakamura H, <a href="#">Kawakami A</a> .	What is the evidence for Sjögren's syndrome being triggered by viral infection? Subplot: infections that cause clinical features of Sjögren's syndrome.	Curr Opin Rheumatol	28(4)	390-397	2016
82	Yoshimura S, Nakamura H, Horai Y, Nakajima H, Shiraihi H, Hayashi T, Takahashi T, <a href="#">Kawakami A</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	26(3)	384-90	2016
83	Mukaino A, Nakane S, Higuchi O, Nakamura H, Miyagi T, Shiroma K, Tokashiki T, Fuseya Y, Ochi K, Umeda M, Nakazato T, Akioka S, Maruoka H, Hayashi M, Igarashi SI, Yokoi K, Maeda Y, Sakai W, Matsuo H, <a href="#">Kawakami A</a> .	Insights from the ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome.	Mod Rheumatol	26(5)	708-15	2016
84	Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Sato S, <a href="#">Kawakami A</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)	237-245	2016
85	Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, <a href="#">Kawakami A</a> , Nakamura T.	Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.	Rheumatology (Oxford)	53(11)	1977-1983	2014
86	Azuma N, Katada Y, Kitano S, Sekiguchi M, Kitano M, Nishioka A, Hashimoto N, Matsui K, Iwasaki T, <a href="#">Sano H</a> .	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
87	Azuma N, Katada Y, Kitano S, Sekiguchi M, Kitano M, Nishioka A, Hashimoto N, Matsui K, Iwasaki T, <a href="#">Sano H</a> .	Correlation between salivary epidermal growth factor levels and refractory intraoral manifestations in patients with Sjögren's syndrome.	Mod Rheumatol	24(4)	626-632	2014
88	<a href="#">Tsubota K</a> , Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, Kinoshita S, Kim HM, Tchah HW, Hyon JY, Yoon KC, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Li M, Liu Z; Asia Dry Eye Society.	New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society.	Ocul Surf	15(1)	65-76	2017
89	Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, Argu'eso P, Kinoshita S, <a href="#">Tsubota K</a> .	Impact of Cigarette Smoking on Tear Function and Correlation between Conjunctival Goblet Cells and Tear MUC5AC Concentration in Office Workers.	Sci Rep	6	27699	2016
90	Liu Y, Hirayama M, Cui X, Connell S, Kawakita T, <a href="#">Tsubota K</a> .	Effectiveness of Autologous Serum Eye Drops Combined With Punctal Plugs for the Treatment of Sjögren Syndrome-Related Dry Eye.	Cornea	34(10)	1214-20	2015
91	Yamane M, Ogawa Y, Fukui M, Kamoi M, Saijo-Ban Y, Yaguchi S, Mukai S, Kawakita T, Simmura S, <a href="#">Tsubota K</a> .	Long-term rebamipide and diquafosol in two cases of immune-mediated dry eye	Optom Vis Sci	92	S25-32	2015
92	Inoue, H., Kishimoto, A., Ushikoshi-Nakayama, R., Hasaka, A., Takahashi, A., Ryo, K., Muramatsu, T., Ide, F., Mishima, K., and <a href="#">Saito I</a> .	Resveratrol improves salivary dysfunction in a non-obese diabetic (NOD) mouse model of Sjögren's syndrome.	J Clin Biochem Nutr	59(1)	107-112	2016
93	Kusakabe, Y., Shindo, Y., Kawai, T., Takahashi, Y., Koori, M., Inoue, H., and <a href="#">Saito I</a> .	Sex-Based Differences in Smgc Expression in the Submandibular Gland of C57BL/6 Mice.	Pathobiology	83(6)	287-294	2016
94	Takahashi, A., Inoue, H., Mishima, K., Ide, F., Nakayama, R., Hasaka, A., Ryo, K., Ito, Y., Sakurai, T., Hasegawa Y., <a href="#">Saito I</a> .	Evaluation of the effects of quercetin on damaged salivary secretion.	PLoS One	10(1)	e0116008	2015
95	Matsuoka, H., Chiba, I., Sakano, Y., <a href="#">Saito I</a> , and Abiko, Y.	The effect of cognitive appraisal for stressors on the oral health-related QOL of dry mouth patients.	Biopsychosoc Med	8(24)	eCollection 1-5	2014
96	Niikura A.J., Yamachika, S., Yamamoto, K., Okamoto M.R., Ikeda Y. F., Nakamura, S., Oda, E., Imamura T.K., <a href="#">Saito I</a> , and Nakagawa, Y.	Efficient diagnosis of Sjögren's syndrome to reduce the burden on patients.	Mod Rheumatol	25(1)	100-104	2014
97	Furukawa S, Moriyama N, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, <a href="#">Tsuboi H</a> , Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, <a href="#">Sumida T</a> , <a href="#">Nakamura S</a> .	Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease.	Sci Rep	7	42413	2017
98	Ohyama K, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, Furukawa S, Ohta M, Imabayashi Y, <a href="#">Nakamura S</a> .	Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome.	Oral Dis	21(2)	224-231	2015
99	Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohyama Y, Furukawa S, <a href="#">Nakamura S</a> , 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
100	Hayashida JN, Minami S, Moriyama M, Toyoshima T, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, <a href="#">Nakamura S</a> .	Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in the patients with dry mouth.	J Oral Maxillofac Surg Med Pathol	27	96-101	2015

101	Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, <u>Nakamura S</u> .	T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review.	J Autoimmun	51	81-88	2014
102	Shoji J, Sakimoto T, Inada N, Kamei Y, Matsubara M, <u>Takamura E</u> , Sama M.	A diagnostic method for herpes simplex keratitis by simultaneous measurement of viral DNA and virus-specific secretory IgA in tears: an evaluation.	Jpn J Ophthalmol	60(4)	294-301	2016
103	Fujishima H, Ohashi Y, <u>Takamura E</u> .	Efficacy of epinastine hydrochloride ophthalmic solution in allergic conjunctivitis by conjunctival cedar pollen allergen challenge.	Ann Allergy Asthma Immunol	133(4)	476-481	2014
104	Fukushima A, Ohashi Y, Nobuyuki E, Uchio E, Okamoto S, Kumagai N, Shoji J, <u>Takamura E</u> , Nakagawa Y, Namba K, Fujishima H, Miyazaki D.	Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement.	Br J Ophthalmol	98(8)	1023-1027	2014
105	Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, <u>Takamura E</u> , Yokoi N, Watanabe H, Ohshi Y	Clinical usefulness of diquafosol for real-world dry eye patients: a prospective, open-label, non-interventional, observational study.	Adv Ther	31(11)	1169-1181	2014
106	Araki Y, Wada TT, Aizaki Y, Sato K, Yokota K, Fujimoto K, Yoon-Tae, 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	68(5)	1111-1123	2016
107	Miyoshi F, Honne K, Minota S, Okada M, Ogawa N, <u>Mimura T</u> .	A novel method predicting clinical response using only background clinical data in RA patients before treatment with infliximab.	Mod Rheumatol	26(6)	813-816	2016
108	Asanuma YF, <u>Mimura T</u> , Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, <u>Sumida T</u> .	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.	Mod Rheumatol	25(3)	393-400	2015
109	Yokota K, Sato K, Miyazaki T, Kitaura H, Kayama H, Miyoshi F, Araki Y, Akiyama Y, Takeda K, <u>Mimura T</u> .	Combination of tumor necrosis factor $\alpha$ and interleukin 6 induces mouse osteoclast-like cells with bone-resorption activity both in vitro and in vivo.	Arthritis Rheumatol	66(1)	121-129	2014
110	Wada TT, Araki Y, Sato K, Aizaki Y, Yokota K, Kim YT, Oda H, Kurokawa R, <u>Mimura T</u> .	Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.	Biochem Biophys Res Commun	444(4)	682-686	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(平成26-28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
自己免疫疾患に関する調査研究班	多発性筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン	多発性筋炎皮膚筋炎分科会 編集	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	-
Amengual O, Atsumi T.	Pathogenesis of Antiphospholipid Syndrome.	Tsokos G	Academic Press	2016
		Systemic Lupus Erythematosus.	San Diego,USA	487-494
Amengual O, Bertolaccini ML, Atsumi T.	Laboratory markers with clinical significance in the antiphospholipid syndrome.	Cervera R	Academic Press	2016
		Antiphospholipid Syndrome.	San Diego,USA	45-67
瀧美達也	全身性エリテマトーデス	日本リウマチ財団教育研修委員会・日本リウマチ学会生涯教育委員会	診断と治療社	2016
		リウマチ病学テキスト	東京	176-197
加藤将, 瀧美達也	全身性エリテマトーデス	上阪等 責任編集	診断と治療社	2016
		膠原病・リウマチ・アレルギー	東京	315-318
大西直樹, 瀧美達也	抗リン脂質抗体症候群	田中良哉	最新医学社	2016
		全身性エリテマトーデス	東京	235-242
三森経世	全身性エリテマトーデス	山口徹, 北原光夫 監修	東京	2017
		今日の治療指針2017私はこう治療している	医学書院	825-827
三森経世	多発性筋炎・皮膚筋炎	泉 孝英 編集	東京	2016
		ガイドライン外来診療2016	日経メディカル開発	462-466
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	740-742
三森経世	膠原病および類縁疾患ー最近の動向ー	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	794-797
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	567-573
室 慶直	抗核抗体陽性患者を紹介されたら?	山岡邦宏, 五野貴久, 三森経世, 桑名正隆	文光堂	2016
		リウマチ・膠原病診療ハイグレード リウマチ・膠原病の合併症や諸問題を解く	東京	2-11
室 慶直	凍瘡	福井次矢, 高木誠, 小室一成	医学書院	2017
		今日の治療指針 2017	東京	1193
古田 英司, 柴崎 佳幸, 福田 泰彦, 坪田 一男, 大橋 裕一, 木下 茂	レセプトデータベースを用いたレバミピド懸濁点眼液による涙嚢炎・涙道閉塞関連事象の発生状況に関する検討	稗田 牧・木下 茂	メディカル葵出版	2016
		あたらしい眼科	東京	1489-1492
坪田一男, 小沢洋子	慢性炎症と疾患.	坪田一男, 小沢洋子	北隆館	2015
		別冊BIO Clinica.	東京	14-19
坪田一男, 木下茂	眼とアンチエイジング 序説.	坪田 一男・木下 茂	メディカル葵出版	2014
		あたらしい眼科	東京	479-80
坪田一男, 島崎潤, 横井則彦, 渡辺仁, 大橋裕一, 木下茂.	第3版ドライアイ診断基準改定の提言 総説.	坪田 一男・木下 茂	メディカル葵出版	2014
		あたらしい眼科	東京	523-525
小川葉子, 坪田一男.	6 涙腺生検病理診断	監修 住田孝之, 川上純編集	診断と治療社	2014
		シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル改訂第2版	東京	86-93
斎藤 一郎	唾液および唾液腺検査	山根源之, 草間幹夫, 久保田英朗, 北川善政, 里村一人, 片倉 朗	永末書店	2016
		口腔内科学	京都	123-127
斎藤 一郎	ドライマウスから考えるドライシンドローム	坪田一男, 斎藤一郎 (監修)	メディカルレビュー社	2016
		ドライシンドロームの基礎と臨床	大阪	27-30
斎藤 一郎	口腔乾燥症	内山健志・近藤壽郎・久保田英郎	医学書院	2015
		標準口腔外科学	東京	353-356
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	151-57

斎藤 一郎	アンチエイジング医学と唾液検査	榎木恵一(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	111-116
中村誠司	他のドライマウスとどう違う? どう気をつける? シェーグレン症候群	小川悦子	クインテッセンス	2015
		歯科衛生士	東京	70-80
中村誠司	ドライマウスはどのような病気か? 鑑別すべき疾患とは? ~原因別に考えるドライマウスの診断		ヒョーロン・パブリッシャー	2015
		日本歯科評論	東京	37-46
森山 雅文、中村誠司	ミクリツ病/IgG4関連疾患とシェーグレン症候群の新しい理解		金原出版	2014
		臨床放射線	東京	1033-1043
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	752-754
坪井洋人、浅島弘充、廣田智哉、住田孝之	Sjögren症候群 病態と治療アプローチ(概略)	松本功、保田晋助、三村経世、桑名正隆	文光堂	2015
		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	272-281
坪井洋人、浅島弘充、住田孝之	自己抗体	住田孝之、川上純	診断と治療社	2014
		シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第2版	東京	94-103
三村俊英	14. 膠原病および類縁疾患. 成人発症ステイル病(成人発症ステイル病)	福井次矢・高木誠・小室一成	医学書院	2016
		今日の治療指針2016年版-私はこう治療している	東京	884-885
三村俊英	X 膠原病・類縁疾患. 9. 成人ステイル病.	門脇孝・小室一成・宮地良樹	メディカルレビュー社	2016
		診療ガイドラインUP-TO-DATE	大阪	614-618
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	2107-2109
三村俊英	成人ステイル病	沼田 稔	医薬ジャーナル社	2015
		アレルギー・免疫	東京	1764-1771
三村俊英	B型肝炎ウイルス再活性化 3章ウイルス感染症	賀来満夫・山本一彦・越智隆弘	医薬ジャーナル社	2014
		「関節リウマチ治療中における感染症のマネジメント」	東京	63-73