

Ⅱ. 総合研究報告

令和 2～4 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
総合研究報告書

自己免疫疾患に関する研究

研究代表者 森 雅亮
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 寄附講座教授

研究要旨

主要な全身性自己免疫疾患である、原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS) (疾患番号 48)、全身性エリテマトーデス(SLE) (同 49)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM) (同 50)、混合性結合組織病(MCTD) (同 52)、シェーグレン症候群(SS) (同 53)、成人スチル病(ASD) (同 54)、若年性特発性関節炎(JIA) (同 107) の 7 疾病に関し、1) 診断基準や重症度分類の検証と改訂、国際分類基準の検証、及び関連学会承認獲得、2) 診療ガイドライン(GL)の策定と改訂、関連学会承認獲得、3) 臨床個人調査票の解析や検証を通じた指定難病データベース構築への協力、4) 早期診断や診療施設紹介のための自己免疫疾患難病診療ネットワークの構築、5) 難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの確立、6) レジストリを活用した AMED 実用化研究事業との連携、7) 血管炎班との共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成、等を小児・成人一体的に行った。

A. 研究目的

原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS) (疾患番号 48)、全身性エリテマトーデス(SLE) (同 49)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM) (同 50)、混合性結合組織病(MCTD) (同 52)、シェーグレン症候群(SS) (同 53)、成人スチル病(ASD) (同 54)、若年性特発性関節炎(JIA) (同 107) の 7 疾病に関し、1) 診断基準や重症度分類の検証と改訂、国際分類基準の検証、関連学会承認獲得、2) 診療ガイドライン(GL)の策定と改訂、関連学会承認獲得、3) 臨床個人調査票の解析や検証による指定難病データベースの再構築、4) 早期診断や診療施設紹介のための自己免疫疾患難病および移行期診療ネットワークの構築、5) 難病プラットフォーム(PF)を利用した疾患レジストリの確立、6) レジストリを活用した AMED 実用化研究事業の獲得、7) 血管炎班との共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成、8) 患者会協同による公開講座の開催、等を小児・成人一体的に行うことを目的とした。

B. 研究方法

多臓器病変を伴う全身性自己免疫疾患を小児・成人

まで一体的に政策研究するため、膠原病内科、小児科、腎臓内科、神経内科、皮膚科、眼科、口腔外科における専門家が参画し全日本の研究組織を形成した。本研究班で担当する指定難病 7 疾患を、(1)PAPS/SLE、(2)PM/DM、(3)MCTD、(4)SS、(5)ASD/JIA の 5 分科会に分け、それぞれ渥美、藤本、田中、川上、森/三村が分科会長を務めることとし、研究代表者の森は「分科会長会議」を適宜主催し、各分科会活動を調和させつつ統括して進捗を把握した。各分科会分担者は、所属分科会での研究を行う他、他分科会長の要請に応じて所属外の分科会でも研究に参画し、縦断/横断自在な研究体制を担保した。また、各分科会から 2～4 名を選抜し、難病プラットフォーム活用戦略チームを構成し、難病プラットフォームへの登録疾患ベースを利用して実用化研究の推進を図ることとした。

(倫理面への配慮)

1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して、研究を行う。研究内容は、研究代表者および分担研究者の施設での倫理審査の承認後、診療録の後方視学的解析および患者あるいは保護者の同意済の保存血清を使用する。各施設で貼

付するポスターに記載する等して倫理的配慮を行っていく。

- 2) 個人情報の保護に関する法律(平成15年5月法律第57号)第50条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理した。研究結果の公表に際しては、個人の特が不可能であるよう配慮した。

C. 研究結果

5つの分科会(①～⑤)において、各対象疾患で以下のような研究を行い、実臨床に還元でき、患者に有益な様々な成果を得た。

① 原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS)/全身性エリテマトーデス(SLE)

1) PAPS : a. 診療の手引きの作成と評価、b. 疾患レジストリの作成・運営、c. 国内診断基準の検討、d. 疫学調査による患者数の把握

2) SLE : a. 疾患レジストリの作成・運営、b. 診療ガイドラインの評価、c. 国際診断基準の検証および国内診断基準の検討、d. ループス腎炎のQOL調査、e. ループス腎炎 Class V および一次治療無効例の診療実態調査、f. ループス腎炎の医療経済解析、g. 市民公開講座の実施、h. 診療ガイドライン改訂作業

② 多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM) : a. 診療ガイドラインの改訂、b. レジストリの作成および症例収集の開始、c. 患者向けの公開講座のWEB開催

③ 混合性結合組織病(MCTD) : a. 2019年の診断基準の妥当性の検証、b. 重症度分類(2019)の妥当性の検証、c. 診療ガイドライン(診断+治療)の策定、公表と検証、d. 臨床個人調査票の策定と検討、e. 体系的な疫学調査の実施、f. 難病情報センター・膠原病友の会・学会を通じた積極的な啓発活動

④ シェーグレン症候群(SS) : a. 新国際診断基準の提唱、b. 重症度分類の検証・改訂、c. 診療ガイドライン2017年版の検証・改訂、d. 疫学調査と臨床調査個人票の比較、e. 小児発症SSと成人SSの移行期医療体制の検討

⑤ 成人スチル病(ASD)/若年性特発性関節炎(JIA) : a. 重症度分類の見直し、b. ASDおよびJIAの診療ガイドラインの作成や改訂、c. 全国規模の患者レジストリの作成および治療成績の改善状況の把握と患者の合併症・後遺症・介護度・QOLの把握、d. 患者への情報伝達方法の整備および患者向け講演会の開催、e. 小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築、f. AMED研究を含めた関連研究との連携

本研究班全体では、患者およびその家族に向けたWEB講演会を開催し、実際に患者・家族の要望や疑問点の解決を図ることで好評を博した。

D. 考察

本研究班で、3年間にわたって掲げてきた目標はほぼ完遂することが出来た。

具体的には、1) 関連学会との連携体制の構築及び関連学会から承認された診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成や改訂、2) 診療ガイドラインの作成や改訂、3) 国内外の診断・治療方法の開発状況及び国内の治療成績の改善状況の把握、4) 全国規模の疫学調査による患者実態把握、5) 関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発、6) AMED研究を含めた関連研究との連携・取りまとめ、7) 小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築、8) 患者の療養生活環境整備やQOL向上に資する成果、9) 良質かつ適切な医療の確保を目指す診療提供体制の構築、10) 指定難病患者データベース等の各種データベース構築への協力、等について、各分科会が精力的に挑み、先進的な成果を挙げることが出来た。特に、小児・成人を一体化して検討を行えていることで、難病対策として重要視されている移行医療を十分意識した成果となった。

E. 結論

本研究体制は、PAPS/SLE、PM/DM、MCTD、SS、JIA/ASDの5つの分科会に、成人内科医と小児科医が配置された形態で行われた小児・成人一体化研究である。それぞれの分科会は、必要に応じて他の分科会メンバーを動員して各分科会を開催して、様々な課題に取り組んだ。詳細については、各班の分担研究報告書をご参照頂きたい。

今後も患者像の把握や一般への啓発が進むことが期待して止まない。

F. 健康危険情報

特記すべき事項無し

G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表(令和2～4年度)参照

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

各分担研究報告書参照

研究成果申告書（難治性疾患政策研究事業）

A. 総括票

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究（20FC1050）			
研究代表者名 森 雅亮（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授）			
研究分担者の人数： 38人		研究期間： 令和 2年度 ～ 令和 4年度	
研究課題の概要 本研究班の対象となる指定難病7疾患について、小児・成人まで一体的に政策研究するため、膠原病内科、小児科、腎臓内科、神経内科、皮膚科、眼科、口腔外科における専門家が参画し全日本の研究組織を形成し、縦断/横断自在な研究体制をとることで、難病プラットフォームを使用した指定難病データベースを活用したネットワーク構築、診断基準、重症度分類の改訂・検証、診療ガイドラインの改訂・検証に資するエビデンスの構築、公開講座による患者への還元が期待される。			
(流れ図)			
全分科会	R2	R3	R4
1. 難病プラットフォームへの参画を 目指した登録項目の抽出と整備	←→		
2. 難病プラットフォームのレジストリ登録	←→		
3. 難病プラットフォームレジストリを 利用した実用化研究への発展・応用	←→		
4. 指定難病データベースを活用したネットワーク構築	←→		
5. 各分科会での医療相談会・公開講座の開催	←→	←→	
6. 研究班全体の医療相談会・公開講座の開催			←→

PAPS/SLE	R2	R3	R4
1. PAPSの実態調査	←→		
2. ループス腎炎管理ガイドライン策定	←→		
3. 免疫抑制薬使用ガイドライン策定	←→		
4. 診療ガイドラインの検証	←→		
5. 臨床調査個人票検討	←→		
6. 診療費用対効果に関する疫学調査	←→		
7. PLEASURE-J&難病プラットフォームによる レジストリ構築	←→		
PM/DM	R2	R3	R4
1. 新国際診断基準の検証	←→		
2. 国内診断基準の検討	←→		
3. 重症度分類の改訂	←→		
4. 診療ガイドライン作成	←→		
5. 臨床調査個人票検討	←→		
6. 筋炎診療ネットワークの強化	←→		
MCTD	R2	R3	R4
1. 診断基準の検証	←→		
2. 重症度分類の検証	←→		
3. 診療ガイドラインの検証	←→		
4. 臨床調査個人票の検討	←→		
5. 体系的な疫学的調査の実施	←→		
6. 患者会・学会を通じた啓発活動	←→		
SS	R2	R3	R4
1. 新国際診断基準の提唱	←→		
2. 重症度分類の検証・改訂	←→		
3. 診療ガイドライン2017年版の検証・改訂	←→		
4. 疫学調査と臨床調査個人票の比較	←→		
5. 小児発症SSと成人SSの移行期医療体制の検討	←→		

ASD/JIA	R2	R3	R4
1. ASD診断基準・重症度分類を含む 診療GLの検証	←→		
2. MAS国際分類のASDにおける評価	←→		
3. ASD/AOSD/sJIAの概念および用語の整理	←→		
4. 関節炎型JIAの診断基準・重症度分類の検証	←→		
5. 臨床個人調査票による疫学調査	←→		
6. GRADE法によるJIA診療GLの作成	←→		

対象疾患と研究の最終の目標・成果物の総括

通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
1.	原発性抗リン脂質抗体症候群 (PAPS)/ 全身性エリテマトーデス (SLE)	48/49	<p>原発性抗リン脂質抗体症候群</p> <p>a. 診療の手引きの作成と評価 (令和5年3月まで)</p> <p>b. 疾患レジストリを作成、運営する (令和5年3月まで)</p> <p>c. 国内診断基準の検討 (令和3年3月まで)</p> <p>d. 疫学調査による患者数の把握 (令和5年3月まで)</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>a. 疾患レジストリを作成 (令和5年3月まで)、運営する</p> <p>b. 診療ガイドラインの評価を行う (令和4年3月まで)</p> <p>c. 国際診断基準の検証および国内診断基準の検討 (令和3年3月まで)</p> <p>d. ループス腎炎の QOL 調査を行う (令和4年3月まで)</p> <p>e. ループス腎炎 Class V および一次治療無効例の診療実態調査を行う (令和4年3月まで)</p> <p>f. ループス腎炎の医療経済解析を行う (令和5年3月まで)</p> <p>g. 市民公開講座を行う (令和4年3月まで)</p> <p>h. 診療ガイドライン改訂作業 (令和5年3月までに開始)</p>

2.	多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM)	50	<ul style="list-style-type: none"> a. 診療ガイドラインを改訂する (令和 5 年 3 月までに) b. レジストリを作成し、症例の収集を開始する (令和 5 年 3 月までに)。 c. 患者向けの公開講座を WEB で開催する (令和 4 年 3 月までに)
3.	混合性結合組織病 (MCTD)	52	<ul style="list-style-type: none"> a. 2019 年の診断基準の妥当性の検証 (令和 4 年 3 月まで) b. 重症度分類 (2019) の妥当性の検証 (平成 4 年 3 月まで) c. 診療ガイドライン (診断+治療) の策定、公表と検証 (令和 5 年 3 月まで) d. 臨床個人調査票の策定と検討 (令和 4 年 3 月まで) e. 体系的な疫学調査の実施 (令和 5 年 3 月まで) f. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動 (令和 5 年 3 月まで)
4.	シェーグレン症候群 (SS)	53	<ul style="list-style-type: none"> a. 新国際診断基準の提唱 (令和 5 年 3 月まで) b. 重症度分類の検証・改訂 (令和 5 年 3 月まで) c. 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂 (令和 5 年 3 月まで) d. 疫学調査と臨床調査個人票の比較 (令和 5 年 3 月まで) e. 小児発症 SS と成人 SS の移行期医療体制の検討 (令和 5 年 3 月まで)
5.	成人スチル病 (ASD)/若年性特発性関節炎 (JIA)	54/107	<ul style="list-style-type: none"> a. 重症度分類の見直しを行う。(令和 5 年 3 月まで) b. ASD および JIA の診療ガイドラインの作成や改訂を行う。(令和 5 年 3 月まで) c. 全国規模の患者レジストリを作成し、治療成績の改善状況の把握と患者の合併症、後遺症、介護度、QOL を把握する。(令和 5 年 3 月まで) d. 患者への情報伝達方法を整備し、患者向け講演会を開催する。(令和 5 年 3 月まで) e. 小児・成人を一体的に研究・診療できる体制を構築する。(令和 5 年 3 月まで) f. AMED 研究を含めた関連研究との連携を行

			う。(令和5年3月まで)
目標・成果物の達成状況(1年目評価時点)の総括			
<p>・関連学会との連携体制の構築及び関連学会から承認された診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成や改訂</p>			
<p><u>診断基準、重症度分類の作成や改訂</u></p>			
<p>PAPS(1)は国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある。SLE(1)では国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある。PM/DM(2)では除外診断の追加や最近の診断技術の進歩、新しい疾患概念を取り入れて、診断に関する問題や疑義を解消するため診断基準の改定を行い学会承認を得て厚生労働省難病対策課に改定案を提出した。MCTD(3)では、世界的に疾患概念が十分に認知されていないことを受け、本疾患に対する共通認識を目的に、MCTD分科会でMCTDの定義を再考し、診断基準の改訂を行い、学会承認を得て今年度申請した。また、診断基準改訂に伴い、重症度分類の用語を整備して改訂の申請をした。SS(4)は前向き研究による本邦の診断基準とACR/EULAR基準との比較を基盤とする新しい診断基準の提唱について議論し、難病プラットフォームにおけるレジストリ研究の中で評価可能になるようにした。また、SSの重症度分類については、編纂中のシェーグレン症候群白書2020(編集 日本シェーグレン症候群患者の会、発行 NPO法人シェーグレンの会)からシェーグレン症候群患者が治療に一番期待する点は、口腔乾燥症状の改善と眼乾燥症状の改善にあることを確認し、方向性を議論中である。ASD(5)は現在、16歳以上で発症した「成人発症スチル病」と「JIA(5)の成人移行例」が混在しているため、成人スチル病を成人発症スチル病と変更することを難病対策課に申請した。JIA(5)の重症度分類の項目内で、国際的な評価方法に準じて「活動性関節炎」の定義を変更するように申請した。</p> <p>また1-5の疾患すべてで、本邦の重症度分類や国際的な重症度評価方法を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価可能になるように準備した。</p>			
<p><u>診療ガイドラインの作成や改訂</u></p>			
<p>PAPS(1)は診療の手引きを作成し、令和3年1月に出版・公表予定である。SLE(1)についてはGRADE法に準拠して行ったガイドラインが2019年10月に発行され、医療経済、患者のQOL評価、ガイドラインにおける推奨と実臨床との乖離の有無や程度を検討するため、Quality Indicatorとそれをもとにしたアンケートについてアプリ作成を行い、倫理審査書類の整備や各学会を介した研究の開始を準備した。PM/DM(2)は、診療ガイドライン改訂にむけてクリニカルクエスション(Clinical Question: CQ)を作成した。図書館協会が現在文献サーチの受付を停止しており、再開され次第(令和3年1月の見込み)、文献サーチを依頼して、システマティックレビュー(SR)を開始する。MCTD(3)は、診断と治療に関して14のCQを設定し、SRを行い、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017に準拠し、設定した14のCQに対して、それぞれのエビデンスレベル、推奨文、推奨度、同意度を策定し、SRに基づく推奨文作成を完了した。本ガイドラインは、日本リウマチ学会によるパブリックコメント、承認を得た。現在、Mindsへの登録、</p>			

出版（南山堂、著者校正中）の準備中である。SS(4)は、国際基準を参考に、診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂にむけた議論を開始した。ASD(5)は 2017 年に成人ステル病の診療ガイドライン作成後に新たに新規治療薬について CQ 作成、SR を開始した。JIA(5)はガイドライン作成メンバーで CQ を決定し、SR チームで SR が開始された。なお、ASD と JIA の SR チームについては、血管炎班と共同で企画した SR 勉強会にて若手育成のプロジェクトを兼ねている。

・ 国内外の診断・治療方法の開発状況及び国内の治療成績の改善状況の把握

全国規模の疫学調査による患者実態把握

本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA) を対象に、各分科会のコアメンバーで構成されるチームを作成して互いに連携をとりながら、難病プラットフォームを使用したレジストリを構築する準備を行った。コアメンバーで定期的に会議を行いながら、疾患横断的な評価と、疾患にフォーカスした評価の両方を可能とする、臨床情報データを電子的に収集可能となるようなシステムの構築を行った。同時に倫理審査も 12 月時点で終了し、一括審査承認を得た。令和 3 年 2 月から新規発症患者の登録が開始されることで、患者レジストリが構築され、新規に承認される薬剤も含めて治療の現状と安全性評価が可能となり、患者の後遺症、QOL、生命予後も明らかとなる。SLE(1)ではループス腎炎の QOL 調査、ループス腎炎 Class V および一次治療無効例の診療実態調査に向けて、腎臓学会・リウマチ学会合同のループス腎炎合同の第 1 回予備会議が開かれ今後の研究の方向性について議論した。

・ 関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発

膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動を検討したが、新型コロナ禍に伴う行動制限のために、できていない。現在、研究班全体で WEB 開催による患者向け講演会を検討中である。令和 3 年から患者登録が開始されると、登録された患者に向けた情報提供も可能となる。

・ AMED 研究を含めた関連研究との連携・取りまとめ

本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA) を対象に、難病プラットフォームを使用したレジストリを令和 3 年 2 月から開始する。派生する治療薬開発の萌芽に関してチームを組んで AMED 実用化研究事業への申請を行う。

・ 小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築

PM/DM(2)では小児慢性疾患特定疾病の認定に用いられている小児用の診断基準との統一を行い、移行期医療において齟齬が生じないように診断基準の改定を提案した。SS(4)では、日本小児リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会、日本小児リウマチ学会が連携して構築したシェーグレン症候群レジストリ PRICURE SOALA と、本研究班で開始

する難病プラットフォームを使用したレジストリで共通項目を評価することで、移行期医療体制構築を可能とするよう準備した。また、ASD/JIA(5)では本研究班で開始する難病プラットフォームを使用したレジストリで同時に評価することで、小児と成人の類似点、相違点を明らかにできるよう、また、PM/DM(2)、SS(4)においても小児・成人を一体的に評価するレジストリを構築した。

・患者の療養生活環境整備や QOL 向上に資する成果

本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA) を対象に、難病プラットフォームを使用したレジストリを令和 3 年 2 月から開始する。疾患横断的に患者の臓器症状を評価するため、後遺症、介護状況、QOL、生命予後が明らかとなることで、患者の予後を改善に資する成果が期待される。

・良質かつ適切な医療の確保を目指す診療提供体制の構築

都道府県の難病センターと移行期支援施設へのリウマチ診療の実態調査。厚生労働省の許可をもらい、来年 1 月以降に難病診療連携拠点病院にアンケートを送り、連携拠点病院におけるリウマチ膠原病疾患の診療状況と移行期診療に関して確認する。連携拠点病院にリウマチ膠原病に関する診療科がない場合の問題点を把握し、難病診療体制構築の改善を目指す。

・指定難病患者データベース等の各種データベース構築への協力

各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。SLE、PM/DM、MCTD、ASD (1, 2, 3, 5) 改訂案を厚生労働省難病対策課に提出した。引き続き各疾患とも協力体制を継続する。

目標・成果物の達成状況(2 年目評価時点)の総括

・関連学会との連携体制の構築及び関連学会から承認された診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成や改訂

診断基準、重症度分類の作成や改訂

PAPS(1)は国内診断基準の改訂作業を終え、リウマチ学会、小児リウマチ学会では承認された。SLE(1)では国内診断基準の改訂作業を終え、リウマチ学会、小児リウマチ学会、皮膚科学会の承認を得た。PM/DM(2)では昨年度作成し学会承認を得た診断基準の改定案を提出した。MCTD(3)では、本分科会で策定した「混合性結合組織病(MCTD)改定診断基準 2019」を論文化し、Modern Rheumatology に 2021 年 1 月号(31 巻 29-33 頁)に掲載され、厚生労働省診断基準として最終版を確定した。今後、診断基準の検証を予定している。診断基準改訂に伴い、重症度分類の用語を整備して、厚生労働省重症度分類として最終版を確定した。今後難病プラットフォームを用いた長期的なデータベースで検証する。

SS(4)は口腔乾燥と眼乾燥は生命予後よりも QOL に直結するが、指定難病の重症度基準(ESSDAI5 点以上)は乾燥症状が主体の場合は重症と認定されないため、重度の乾燥症状が含まれる重症度基準を提案した。ASD(5)は昨年度に 16 歳以上で発症した「成

人発症スチル病」と「JIA(5)の成人移行例」が混在しているため、成人スチル病を成人発症スチル病と変更することを議論し、難病対策課に今年度申請した。JIA(5)の重症度分類の項目内で、国際的な評価方法に準じて「活動性関節炎」の定義を変更するように臨床調査個人票の改訂を申請した。本邦の JIA/ASD 重症度分類や、JIA/ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の国際的な診断と重症度評価を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価し、今後の改訂を検討する。

今後、1-5 の疾患すべてで、本邦の重症度分類や国際的な重症度評価方法を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価していく。

診療ガイドラインの作成や改訂

PAPS(1)は診療の手引きを作成し、各学会の承認を受け令和3年3月に治療の手引きを出版・公表した。SLE(1)については GRADE 法に準拠して行ったガイドラインが2019年10月に発行され、医療経済、患者の QOL 評価、ガイドラインにおける推奨と実臨床との乖離の有無や程度を検討するため、Quality Indicator とそれをもとにしたアンケートについてアプリ作成を行い、ガイドライン改訂の際の参考にする予定である。PM/DM(2)は、CQ に対する文献検索を行い、各 CQ に対して推奨文および解説文を作成した。これらの推奨文および解説文に対して、ガイドライン作成委員全員によるレビューを行い、修正を加えた。今後、最終案に対して作成委員による投票を行って推奨度を決定し、関連各学会にパブリックコメントを求める予定である。MCTD(3)は、GRADE 法に準拠して「混合性結合組織病 (MCTD) 診療ガイドライン 2021」を策定した。日本リウマチ学会などの承認を得て、2021年4月に、南山堂から発刊した。Minds ガイドラインライブラリに「選定」され、令和4年4月に公表予定である。SS(4)は、診療ガイドライン2017年版の検証・改訂にむけた議論を行い、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0 に準拠し、2017年版と同一の37のCQに対して、文献検索を開始することとなった。また、2017年度版に対する Minds フィードバックのコメントに従い、日本シェーグレン白書2020の内容を中心に、患者・市民の価値観や意向を反映させるための取り組みを実施することとなった。ASD(5)は2017年に成人スチル病の診療ガイドライン作成後の追補版としてCQを追加、JIA(5)は昨年度決定したCQに対するシステマティックレビュー(SR)を行った。新たな試みとして、難治性血管炎に関する調査研究班と協力して、日本リウマチ学会を介してSRメンバーを選抜し、コクランジャパンから派遣された講師からGRADE法に準拠したSRと診療ガイドライン作成について系統的に講義を受け、SR結果についても専門家からの評価をうけつつ、SRをほぼ完成させた(資料1)。

・国内外の診断・治療方法の開発状況及び国内の治療成績の改善状況の把握

全国規模の疫学調査による患者実態把握

本研究班の対象となる指定難病7疾患(1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA)を対象に、各分科会のコアメンバーで構成されるチームを作成して互いに連携をとりながら、難病プラットフォームを使用し臨床情報データを電子的に収集可能となるよ

うなシステムの構築を終えるとともに、参加 70 施設での倫理審査も承認を得た。今回のレジストリでは疾患横断的な臓器障害の評価と、疾患にフォーカスした評価の両方が可能。新規に承認される薬剤も含めて治療の現状と安全性評価が可能となり、患者の後遺症、QOL、生命予後も明らかとなる。MCTD(3)は疫学的調査が国際的にも不十分であり、新たなエビデンス構築が期待される。全身性エリテマトーデス/全身性強皮症/特発性炎症性筋疾患などの他疾患との比較も重要であるが、本コホートでは可能となる。令和 3 年 3 月から新規発症患者の登録が開始され、登録患者数は 7 疾患の合計が 69 名まで増加した(資料 2)。SLE(1)では日本リウマチ学会と共同で現在進行中のコホート研究と連携している。ループス腎炎 Class V および一次治療無効例の診療実態調査に関して、腎臓学会・リウマチ学会合同のループス腎炎合同の予備会議での議論を継続している。

・関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発

膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動を検討したが、新型コロナ禍に伴う行動制限のために施行できなかった。そこで、令和 3 年 11 月から 12 月にかけて、本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA) を対象に、Web により市民公開の医療講演会を行った(資料 3)。2021 年 11 月 8 日～ 12 月 5 日オンデマンド配信を行った。事前登録された視聴者は 909 名 総視聴回数 2512 回全国の都道府県から参加された。事前に講演内容の希望を募り講演内容に活かした。講演会終了後の事後アンケートに関しては大多数より高評価をいただいた。講演の事前の案内が十分に届いていなかった可能性が参加者より指摘され、次年度以降の患者講演会に役立てることとした。また、令和 3 年から自己免疫班の難病プラットフォームを活用したコホートに登録された患者に向けた情報提供を研究班から行うことが可能となるように体制を整えている。併せて自己免疫研究班のホームページを使用した疾患啓発、難病情報センターの患者向け説明文の改定を実施中である。

・AMED 研究を含めた関連研究との連携・取りまとめ

本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA) を対象に、難病プラットフォームを使用したレジストリを令和 3 年 2 月から開始した。今年度も派生する治療薬開発の萌芽に関してチームを組んで AMED 実用化研究事業への申請を行う。

・小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築

PM/DM(2)では小児慢性疾患特定疾病の認定に用いられている小児用の診断基準との統一を行い、移行期医療において齟齬が生じないように昨年度診断基準の改定案を作成し、学会承認を得て、厚生労働省に提出中。PM/DM(2)、SS(4)、ASD/JIA(5)では本研究班で今年度開始した難病プラットフォームを使用したレジストリで、小児と成人の類似点、相違点を明らかにしていく。

・患者の療養生活環境整備や QOL 向上に資する成果

本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA) を対象に、難病プラットフォームを使用したレジストリを令和 3 年 2 月から開始する。疾患横断的に患者の臓器症状を評価するため、後遺症、介護状況、QOL、生命予後が明らかとなることで、患者の予後を改善に資する成果が期待される。SLE (1) では日本リウマチ学会と共同で現在進行中のコホート研究と連携してループス腎炎の QOL 調査実施をすすめている。

・良質かつ適切な医療の確保を目指す診療提供体制の構築

都道府県の難病センターと移行期支援施設を対象にアンケート調査を行い、連携拠点病院におけるリウマチ膠原病疾患の移行期診療の全国実態を把握することができた(資料 4)。連携拠点病院にリウマチ膠原病に関する診療科がない場合の問題点を把握し、難病診療体制構築の改善を目指す。

・指定難病患者データベース等の各種データベース構築への協力

各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。SLE、PM/DM、MCTD、ASD (1, 2, 3, 5) 改訂案を厚生労働省難病対策課に提出した。引き続き各疾患とも協力体制を継続する。今後は、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン、および、難病プラットフォームのデータに基づき、適宜必要時に臨床個人調査票の改定を行う。

目標・成果物の達成状況(3 年目評価時点)の総括

・関連学会との連携体制の構築及び関連学会から承認された診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成や改訂

診断基準、重症度分類の作成や改訂

PAPS (1) は国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある。SLE (1) では国内診断基準の改訂作業を終え、リウマチ学会、小児リウマチ学会、皮膚科学会の承認を得た。PM/DM (2) では学会承認を得た診断基準の改定案を提出した。MCTD (3) では、本分科会で策定した「混合性結合組織病 (MCTD) 改定診断基準 2019」を論文化し、Modern Rheumatology に 2021 年 1 月号 (31 巻 29-33 頁) に掲載され、厚生労働省診断基準として最終版を確定し臨床調査個人票にも反映した(資料 1)。診断基準の検証については他疾患との比較が必要であり、難病プラットフォームを活用し、診断基準の検証を予定している。診断基準改訂に伴い、重症度分類の用語を整備して、厚生労働省重症度分類として最終版を確定し(資料 2)、臨床調査個人票にも反映した。今後難病プラットフォームを用いた長期的なデータベースで検証する。SS (4) は ACR/EULAR の一次性 SS 分類基準 (2016) と厚労省改定診断基準 (1999) との整合性を中心に検討し、その中で、唾液腺画像検査と眼科検査の内容精査を実施し、それを踏まえて、新たな基準を策定する骨子を決定した。重症度に関しては口腔乾燥と眼乾燥は生命予後よりも QOL に直結するが、指定難病の重症度基準 (ESSDAI5 点以上) は乾燥症状が主体の場合は重症と認定されないため、ESSDAI5 点以上もしくは ESSPRI5 点以上かつ Saxon テスト 2 分間で 2g 以下、Schimer テストが 5 分間で 5mm 以下、眼染色検査で van Bijsterveld スコアが 3 点以上のいずれか 1 項目が陽性を重症とする重症度基準を提案した。難病プラットフォ

ームレジストリや研究班員のコホートでそれを評価することを計画している。ASD (5) は 16 歳以上で発症した「成人発症スチル病」と「JIA(5)の成人移行例」が混在しているため、成人スチル病を成人発症スチル病と変更することを議論し、指定難病検討委員会に審議を依頼した。JIA(5)の重症度分類の項目内で、国際的な評価方法に準じて「活動性関節炎」の定義を変更するように臨床調査個人票の改訂を申請した。本邦の JIA/ASD 重症度分類や、JIA/ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の国際的な診断と重症度評価を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価し、今後の改訂を検討する。また、今後、(1)－(4)の疾患においても、本邦の重症度分類や国際的な重症度評価方法を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価していく。

診療ガイドラインの作成や改訂

PAPS(1)は診療の手引きを作成し、各学会の承認を受け令和3年3月に診療の手引きを出版・公表した。APS 合併妊娠の診療ガイドラインワーキンググループを発足し、診療ガイドライン作成班とシステマティックレビュー (SR) 班のメンバーを選定し臨床クエスチョンを作成し、システマティックレビュー (SR)を開始した。SLE(1)については GRADE 法に準拠して行ったガイドラインが 2019 年 10 月に発行された。SLE ガイドラインに対する評価を Google forms を用いて日本リウマチ学会リウマチ専門医から回答を収集し、比較的高い浸透度、同意度が得られた。いただいた要望などについてはガイドライン改訂の際の参考にする予定で、ガイドライン改訂委員会を設立し、議論を開始した。PM/DM(2)は、CQ を作成し、それに対する推奨文・推奨度・解説を作成した。治療に関する CQ でエビデンスの比較的高いものについてはシステマティックレビュー (SR) を行い、推奨文・推奨度の決定は修正デルファイ法に基づいて行い、推奨の強さ・合意度を示した。今後学会承認を得てPM/DM 診療ガイドライン (2023 年版)として刊行予定である(資料 3)。MCTD(3)は、GRADE 法に準拠して「混合性結合組織病 (MCTD) 診療ガイドライン 2021」を策定した。日本リウマチ学会などの承認を得て、2021 年 4 月に、南山堂から発刊した。Minds ガイドラインライブラリに「選定」され、令和 4 年 4 月に公表された。SS(4)は、診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂にむけた議論を行い、EULAR が発表した治療に関するリコメンデーション (Ann Rheum Dis 2020; 79: 3-18.) も考慮、2017 年度版に対する Minds フィードバックのコメントを参考に、2017 年版と同一の 38 の CQ に対して SR を行った。日本シェーグレン白書 2020 の内容を中心に患者・市民の価値観や意向を反映させるための取り組みを実施し、SR による推奨文、解説文とは別に、その内容を示すことになった。JIA(5)は昨年度決定した CQ に対するシステマティックレビュー (SR) を行い、推奨度を決定して、令和 4 年度中の完成を目指している(資料 4)。ASD(5)は 2017 年に成人スチル病の診療ガイドライン作成後の改訂版として、新たに開発された新規治療薬について CQ を追加し、SR を行い推奨度を決定し推奨文を作成した(資料 4)。令和 4 年 12 月に上梓できた。SR メンバーは血管炎に関する調査研究班と協力して選抜され、コクランジャパンから派遣された講師による勉強会を通じて学び、SR 経験のある指導者とともに SR を行った(資料 5)。

・国内外の診断・治療方法の開発状況及び国内の治療成績の改善状況の把握

全国規模の疫学調査による患者実態把握

本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA) を対象に、各分科会のコアメンバーで構成されるチームを作成して互いに連携をとりながら、難病プラットフォームを使用し臨床情報データを電子的に収集可能となるようなシステムの構築を行い、令和 3 年 3 月から新規発症患者の登録が開始され、登録患者数は 7 疾患の合計が PAPS/SLE(1)44 名、PM/DM(2)49 名、MCTD(3)21 名、SS(4)23 名、JIA/ASD(5)19 名まで増加した(資料 6)。今回のレジストリでは疾患にフォーカスした評価と、疾患横断的な臓器障害の評価として間質性肺疾患、腎病変、肺高血圧、マクロファージ活性化症候群の評価が可能である(資料 7)。今後、新規に承認される薬剤も含めて治療の現状と安全性評価が可能となり、重症度評価、患者の後遺症、QOL、生命予後も明らかとなる。MCTD(3)は疫学的調査が国際的にも不十分であり、病態の変化(MCTDの約 20%は別の疾患の診断が既についている)を検討することで新たなエビデンス構築が期待される。今後、SLE(1)、PM/DM(2)などの他疾患との比較により、疫学的調査、診断基準の検証、自己抗体、地域別、高齢者などの臨床情報に基づくサブ解析と病態・臨床への意義付けを検討していく。難病プラットフォームのレジストリ以外に、SLE(1)では日本リウマチ学会と共同で現在進行中のコホート研究と連携している。APS(1)についても疾患レジストリを開始し、令和 4 年 12 月時点で 190 例超の登録があり、登録数 300 例を目標とし最終解析を行う予定である。SS(4)では成人科と小児科で合同で若年発症 SS を対象としたレジストリ(PRICURE SOALA)を作成しており、その情報が難病プラットフォームにも連動することを計画し進捗中である。

・関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発

令和 3・4 年度(令和 3 年度：11 月 8 日～12 月 5 日、令和 4 年度：9 月 7 日～10 月 6 日)と 2 年連続で、本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA) を対象に、オンライン開催による患者向け市民公開の医療講演会を行った(資料 8)。WEB 講演会はオンデマンドで発信され、登録者数 1795 名、視聴回数 2544 回であった。その際、事前に講演内容の希望を募り講演に活かし、講演会終了後には今後の講演会の在り方を検討するため事後アンケートを行い、次年度以降の患者講演会に役立てることとした。また、令和 3 年から患者登録が開始されたので、登録された患者に向けた情報提供を研究班から行うことが可能となるように体制をととのえた。また、研究班のホームページを更新し、患者に向けた情報発信をより良く行えるようにした。MCTD(3)は日本臨床免疫学会、読売新聞と共催市民公開講座を行い、読売新聞の情報サイトで収録した動画配信を行う予定である。

・AMED 研究を含めた関連研究との連携・取りまとめ

本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA) を対象に、難病プラットフォームを使用したレジストリを令和 3 年 2 月から開始した。現在登録患者の治療開始前後の血清についてバイオバンクをつくり管理しているが、今年度は本レジストリ登録患者を用いたゲノム研究を開始するための研究計画書を作

成し、申請を開始した。今後は、疾患活動性や治療反応性予測に有用なバイオマーカーの開発、派生する治療薬開発の萌芽に関してチームを組んでAMED 実用化研究事業への申請を行う。

・小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築

PM/DM(2)では小児慢性疾患特定疾病の認定に用いられている小児用の診断基準との統一を行い、移行期医療において齟齬が生じないように昨年度診断基準の改定案を作成し、学会承認を得て、厚生労働省に提出中。PM/DM(2)、MCTD(3)、SS(4)、ASD/JIA(5)では本研究班で今年度開始した難病プラットフォームを使用したレジストリで、小児と成人の類似点、相違点を明らかにしていく。SS(4)では若年発症SSを対象としたレジストリ(PRICURE SOALA)も活用する。

・患者の療養生活環境整備やQOL向上に資する成果

本研究班の対象となる指定難病7疾患(1. PAPS/SLE、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA)を対象に、難病プラットフォームを使用したレジストリを令和3年2月から開始し、後遺症、介護状況、QOL、生命予後が明らかとなる。SLE(1)では日本リウマチ学会と共同で現在進行中のコホート研究と連携してループス腎炎のQOL調査実施をすすめている。

・良質かつ適切な医療の確保を目指す診療提供体制の構築

都道府県の難病センターと移行期支援施設を対象にアンケート調査を行い、連携拠点病院におけるリウマチ膠原病疾患の移行期診療の全国実態を把握することができた(資料9)。連携拠点病院にリウマチ膠原病に関する診療科がない場合の問題点を把握し、難病診療体制構築の改善を目指す。

・指定難病患者データベース等の各種データベース構築への協力

各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。SLE、PM/DM、MCTD、JIA/ASD(1, 2, 3, 5)改訂案を厚生労働省難病対策課に提出した。引き続き各疾患とも協力体制を継続する。今後は、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン、および、難病プラットフォームのデータに基づき、適宜必要時に臨床個人調査票の改定を行う。

B. 疾患票

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究 (R 2-難治等(難)-一般-20FC1050)			
研究代表者名 森 雅亮 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授)			
通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
1.	原発性抗リン脂質抗体症候群 (PAPS)/全身性エリテマトーデス (SLE)	48/49	<p>原発性抗リン脂質抗体症候群</p> <p>a. 診療の手引きの作成と評価 (令和5年3月まで)</p> <p>b. 疾患レジストリを作成、運営する(令和5年3月まで)</p> <p>c. 国内診断基準の検討 (令和3年3月まで)</p> <p>d. 疫学調査による患者数の把握 (令和5年3月まで)</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>a. 疾患レジストリを作成(令和5年3月まで)、運営する</p> <p>b. 診療ガイドラインの評価を行う(令和4年3月まで)</p> <p>c. 国際診断基準の検証および国内診断基準の検討 (令和3年3月まで)</p> <p>d. ループス腎炎の QOL 調査を行う(令和4年3月まで)</p> <p>e. ループス腎炎 Class V および一次治療無効例の診療実態調査を行う (令和4年3月まで)</p> <p>f. ループス腎炎の医療経済解析を行う(令和5年3月まで)</p> <p>g. 市民公開講座を行う (令和4年3月まで)</p> <p>h. 診療ガイドライン改訂作業(令和5年3月までに開始)</p>
疾患 の 現 状 PAPS	患者数	疫学調査が行われていないため正確な人数が把握されていないが、約 10,000 人と研究班により推定されている。	
	診断 基準	策定 [あり (令和2年策定)] 学会承認 [あり (令和2年承認)] 承認した学会名 (日本血栓止血学会、日本リウマチ学会) 国際基準との整合性 [あり]	
	重症度 分類	策定 [あり (平成27年策定)] 学会承認 [なし] 承認した学会名 (該当なし) 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	

	診療ガイドライン	策定 [あり (令和2年策定)] 学会承認 [あり (令和2年承認)] 承認した学会名 (日本血栓止血学会、日本リウマチ学会) Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 公開の有無 [なし] (Minds掲載 [なし]) ※ありの場合、別添調査表を記載ください。 国際基準との整合性 [あり]
	レジストリ	レジストリ [あり (平成30年構築)] 登録症例数 193人 (令和4年時点:但し疑い例含む)
	その他	なし
疾患の現状 SLE	患者数	64,468人 (令和2年時点) (出典:(令和2年度医療受給者証保持者数))
	診断基準	策定 [あり (令和2年策定)] 学会承認 [あり (令和2年度承認見込み)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会) 国際基準との整合性 [あり]
	重症度分類	策定 [あり (平成27年策定)] 学会承認 [該当せず] 承認した学会名 (該当せず) 国際基準との整合性 [あり]
	診療ガイドライン	策定 [あり (令和1年策定)] 学会承認 [あり (令和1年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本皮膚科学会、日本小児リウマチ学会) Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 公開の有無 [あり] (Minds掲載 [あり]) ※ありの場合、別添調査表を記載ください。 国際基準との整合性 [あり]
	レジストリ	レジストリ [あり (令和1年構築) ・ なし] 登録症例数 234人 (令和4年時点)
	その他	PLEASURE-J。若年SLE対象のレジストリがあり、日本リウマチ学会が運営し、当分科会も後援している
研究開発の状況	病態解明の進展	○実用化につながりうる病態解明に関する知見の有無 [SLE, PAPS あり] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	診断法の進展	○直近1年で開発された新たな診断法 [なし] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	治療法の進展	○直近1年で開発された新たな疾患特異的な治療法 [SLE あり] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	研究	○AMED研究との連携 [なし]

	の連携	※ありの場合、別添調査表を記載ください。
年度別目標・成果物	令和2年度（1年目）の目標	
	<p>原発性抗リン脂質抗体症候群</p> <p>a. 診療の手引きを作成する（令和2年12月まで）</p> <p>b. 疾患レジストリを運営し100例を目処に登録を行う（令和3年3月まで）</p> <p>c. 国内診断基準の改訂作業（令和3年3月まで）</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>a. 疾患レジストリの作成を開始する（令和3年3月まで）</p> <p>b. 診療ガイドラインの評価を行う（令和4年3月まで）</p> <p>c. 国際診断基準の検証および国内診断基準の検討（令和3年3月まで）</p> <p>d. ループス腎炎のQOL調査を行う（令和4年3月まで）</p> <p>日本リウマチ学会・日本腎臓学会合同準備委員会を令和2年11月に開催して今後の研究の方向性を討議している。令和3年度中に研究の具体的目標の策定を行う</p> <p>e. ループス腎炎 Class V および一次治療無効例の診療実態調査を行う（令和4年3月まで）日本リウマチ学会・日本腎臓学会合同準備委員会を令和2年11月に開催して今後の研究の方向性を討議している。</p>	
	令和3年度（2年目）の目標	
	<p>原発性抗リン脂質抗体症候群</p> <p>a. 診療の手引きの評価を行う（令和4年3月まで）</p> <p>b. 疾患レジストリの登録数200例を目標として中間解析を行う（令和4年3月まで）</p> <p>c. 国内診断基準の改訂作業（達成済みの見込み）</p> <p>一次疫学調査の準備を行う（施設抽出など；令和4年3月まで）</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>a. 疾患レジストリを作成（令和5年3月まで）、運営する</p> <p>50例の登録を目標とする（令和4年3月まで）</p> <p>b. 診療ガイドラインの評価を行う（令和4年3月まで）</p> <p>QI評価を1-2回、期間をあけて全国の施設に対してアンケート調査にて行う</p> <p>c. 達成済み</p> <p>d. ループス腎炎のQOL調査を行う（令和4年3月まで）</p> <p>QOL調査を目標50-100例に対して行う</p> <p>e. ループス腎炎 Class V および一次治療無効例の診療実態調査を行う（令和4年3月まで）</p> <p>診療データを後ろ向きに解析する</p> <p>f. ループス腎炎の医療経済解析を行う（令和5年3月まで）</p> <p>CのQOLデータを元に実際の解析を開始する</p> <p>g. 市民公開講座を行う（令和4年3月まで）</p> <p>Webもしくは対面（会場）による市民公開講座を開催する</p>	

	<p>令和4年度（3年目）の目標</p> <p>原発性抗リン脂質抗体症候群</p> <p>a. 診療の手引きの評価（令和5年3月）</p> <p>b. 疾患レジストリ登録数300例を目標とし最終解析を行う（病態評価、QOL評価：令和5年3月）</p> <p>c. 達成済みの見込み</p> <p>d. 一次疫学調査施行・解析（令和5年3月）</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>a. 疾患レジストリを作成（令和5年3月まで）、運営する100例の登録を目標とする（令和5年3月まで）</p> <p>b. 診療ガイドラインの評価を行う（令和4年3月まで） QI評価結果について公表する</p> <p>c. 達成済み</p> <p>d. ループス腎炎のQOL調査を行う（令和4年3月まで） 2年目までの研究で不足であった場合、追加的に調査を行う e. ループス腎炎 Class V および一次治療無効例の診療実態調査を行う（令和4年3月まで） 解析データの公表を行う</p> <p>f. ループス腎炎の医療経済解析を行う（令和5年3月まで）</p> <p>h. ガイドライン改訂委員会の設立（令和5年3月まで）</p>
目標・成果物の達成状況	<p>目標・成果物の達成状況(1年目評価時点)</p> <p>原発性抗リン脂質抗体症候群</p> <p>a. [達成済み（令和2年12月）] すでに手引きを作成し、出版準備中である。令和3年1月に出版・公表予定である。</p> <p>b. [達成見込み（令和2年3月）] <達成状況の説明> 令和2年12月時点で、見込例を含めて100例超の登録があり、年度内に登録可能と思われる。</p> <p>c. [達成見込み（令和3年1月）] <達成状況の説明> すでに国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>a. [達成見込み（令和5年3月）] 難病レジストリをもちいた項目の設定が終わりβ版の検証予定である。 令和3年2月から患者登録を開始予定。</p> <p>b. [達成見込み（令和3年3月）] <達成状況の説明> QI評価を行うアンケートについてアプリ作成を行い、今後は倫理審査書類の整備</p>

<p>や各学会を介した研究の開始を予定している</p> <p>c. [達成見込み (令和 3 年 1 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>すでに国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある</p> <p>d, e [達成見込み (令和 3 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>令和 2 年 11 年 9 月 Web にて腎臓学会・リウマチ学会合同のループス腎炎合同の第 1 回予備会議が開かれ今後の研究の方向性について議論した。</p>
<p>目標・成果物の達成状況(2 年目評価時点)</p>
<p>原発性抗リン脂質抗体症候群</p> <p>a. [達成済み (令和 3 年 3 月)]</p> <p>令和 3 年 3 月に治療の手引きを出版・公表した。</p> <p>b. [達成見込み (令和 4 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>令和 3 年 12 月時点で、見込例を含めて 150 例超の登録があり、年度内に登録可能と思われる。</p> <p>c. [達成見込み (令和 4 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>すでに国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>a. [達成見込み (令和 5 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>難病レジストリの患者登録が開始され、SLE、PAPS で令和 3 年 11 月現在 18 例が登録されている。</p> <p>b. [達成見込み (令和 4 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>QI 評価を行うアンケートについてアプリ作成を行い、ガイドライン改訂の際の参考にする予定である。</p> <p>c. [達成見込み (令和 4 年 1 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>すでに国内診断基準の改訂作業を終え、リウマチ学会、小児リウマチ学会、皮膚科学会の承認を得た。</p> <p>d. [達成見込み (令和 4 年 9 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>日本リウマチ学会と共同で現在進行中のコホート研究と連携のもと、年度内には QOL 調査をすすめていく見込みである。</p> <p>e. [達成見込み (令和 4 年 9 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>日本腎臓学会・日本リウマチ学会と合同の予備会議が開かれ、今後の研究の方向性</p>

<p>について年度内に再度議論が行われる予定である。</p> <p>f [達成見込み (令和 5 年 3 月)]</p> <p>d で作成した QOL 調査をもとに今後の方針について議論を継続していく。</p> <p>g [達成済 (令和 3 年 12 月)]</p> <p>令和 3 年 11 月から 12 月にかけて Web により市民講座を行った。</p>
<p>目標・成果物の達成状況(3 年目評価時点)</p>
<p>原発性抗リン脂質抗体症候群</p> <p>a. [達成済み (令和 3 年 3 月)]</p> <p>令和 3 年 3 月に治療の手引きを出版・公表した。</p> <p>b. d [達成見込み (令和 5 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>令和 4 年 12 月時点で、見込例を含めて 190 例超の登録があり、年度内に登録可能と思われる。</p> <p>c. [達成見込み (令和 5 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>すでに国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある</p> <p>e. [達成見込み (令和 5 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>すでにクリニカルクエスションの作成を終え、文献検索を行ないシステムティックレビューの準備を行っている</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>a. [達成見込み (令和 5 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>難病レジストリの患者登録が開始され、SLE、PAPS で令和 4 年 11 月現在 44 例が登録されている。引き続き登録をすすめていく。</p> <p>b. [達成済み (令和 4 年 11 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>SLE 診療ガイドライン 2019 に対する評価を Google forms を用いて行い、比較的高い浸透度、同意度が得られた。いただいた要望などについてはガイドライン改訂の際の参考にする予定である。</p> <p>c. [達成済み (令和 4 年 1 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>すでに国内診断基準の改訂作業を終え、リウマチ学会、小児リウマチ学会、皮膚科学会の承認を得た。</p> <p>d. [達成見込み (令和 5 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>日本リウマチ学会と共同で現在進行中のコホート研究と連携のもと、QOL 調査をすすめていく見込みである。</p> <p>f [達成見込み (令和 5 年 3 月)]</p> <p>d で作成した QOL 調査をもとに今後の方針について議論を継続していく。</p>

	<p>h [達成済み（令和 4 年 12 月）]</p>
--	-------------------------------------

ガイドライン改訂委員会を設立し、議論を開始した。

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究 (20FC1050)			
研究代表者名 森 雅亮 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授)			
通し番号	疾患名	指定難病告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
2.	多発性筋炎/皮膚筋炎	50	a. 診療ガイドラインを改訂する (令和5年3月までに) b. レジストリを作成し、症例の収集を開始する (令和5年3月までに)。 c. 患者向けの公開講座をWEBで開催する (令和4年3月までに)
疾患の現状	患者数	17,000人 (平成26年時点) (出典: Ohta A et al. Mod Rheumatol. 2014;24:447.)	
	診断基準	策定 [あり (令和2年策定)] 学会承認 [あり (令和2年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本神経学会、日本皮膚科学会、日本小児科学会、日本小児リウマチ学会) 国際基準との整合性 [なし]	
	重症度分類	策定 [あり (平成27年策定)] 学会承認 [あり (平成27年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本神経学会、日本皮膚科学会) 国際基準との整合性 [なし]	
	診療ガイドライン	策定 [あり (令和2年策定)] 学会承認 [なし] 承認した学会名 () Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 公開の有無 [あり] (Minds掲載 [なし]) ※ありの場合、別添調査表を記載ください。 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	レジストリ	レジストリ [あり (難病プラットフォームを令和2年構築)] 登録症例数 49人 (令和4年11月時点)	
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。	
	研究開発の状況	病態解明の進展	○実用化につながりうる病態解明に関する知見の有無 [あり] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	診断法の進展	○直近1年で開発された新たな診断法 [なし] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。	
	治療法の進展	○直近1年で開発された新たな疾患特異的な治療法 [あり] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。	
	研究の連携	○AMED研究との連携 [なし] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。	

年度別目標・成果物	令和2年度（1年目）の目標
	a. CQを作成し、システマティックレビューを開始する。 b. 登録項目を作成する。 c. 令和3年度に開催する患者向けの公開講座を準備する。
	令和3年度（2年目）の目標
	a. システマティックレビューに基づき、推奨文と解説文を作成する。 b. 登録システムの運用を開始し、患者登録を開始する。 c. 令和3年度に開催する患者向けの公開講座を準備する。
	令和4年度（3年目）の目標
	a. 推奨文・解説文を完成し、学会承認を得る。 b. 難病プラットフォームを使用したレジストリに登録された新規発症のPM/DM患者の治療開始後の患者の改善状況の把握と合併症、QOLを評価する。 c. 令和3年度に開催する患者向けの公開講座を準備する。
目標・成果物の達成状況	目標・成果物の達成状況(1年目評価時点)
	a. [達成見込み（令和3年3月）] ＜達成状況の説明＞ CQを作成した（資料1）。図書館協会が現在文献サーチの受付を停止しており、再開され次第（令和3年1月の見込み）、文献サーチを依頼して、システマティックレビューを開始する。
	b. [達成済み達成見込み（令和5年3月）] ＜達成状況の説明＞ 新規に承認される薬剤も含めて治療の現状、患者の合併症、QOL、生命予後も明らかにするため、難病プラットフォームを使用したレジストリを構築した。本研究班の対象となる指定難病7疾患（1. SLE/PAPS、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. ASD/JIA）を対象に、各分科会のコアメンバーで構成されるチームを作成して互いに連携をとりながら、コアメンバーで定期的に会議を行い、疾患横断的な評価と、疾患にフォーカスした評価の両方を可能とする、臨床情報データを電子的に収集可能となるようなシステムの構築、PM/DMに関する登録項目を作成した（資料2）。同時に倫理審査も12月時点で終了し、1月に承認を受ける予定である。令和3年2月から新規発症患者の登録が開始される予定。
	c. [達成見込み（令和5年3月）] ＜達成状況の説明＞ 新型コロナウイルス感染症のため、会場に集まる形態での講演会の開催の目途が立たず、計画の変更を余儀なくされた。現在、WEB開催に切り替えて検討中である。
	目標・成果物の達成状況(2年目評価時点)
	a. [達成見込み（令和5年3月）] ＜達成状況の説明＞ CQに対する文献検索を行い、各CQに対して推奨文および解説文を作成した。これらの推奨文および解説文に対して、ガイドライン作成委員全員によるレビューを行い、修正を加えた。今後、最終案に対して作成委員による投票を行って推奨度を

<p>決定し、関連各学会にパブリックコメントを求める予定である。</p> <p>b. [達成済み] <達成状況の説明> レジストリに新規発症患者の登録が開始した。</p> <p>c. [達成済み] <達成状況の説明> 本年 11 月に WEB にて患者講演会を配信した。</p>
<p>目標・成果物の達成状況(3年目評価時点)</p>
<p>a. [達成見込み(令和5年3月)] <達成状況の説明> CQを作成し、それに対する推奨文・推奨度・解説を作成した。治療に関するCQでエビデンスの比較的高いものについてはシステマティックレビュー(SR)を行っている。推奨文・推奨度の決定は修正デルファイ法に基づいて行い、推奨の強さ・合意度を示した。今後学会承認を得てPMDM診療ガイドライン(2023年版)として刊行予定である(資料1)。</p> <p>b. [達成済み] <達成状況の説明> 難病プラットフォームを使用したレジストリを構築し、臨床情報データを電子的に収集可能となるようなシステムの構築、PM/DMに関する登録項目を作成し、倫理審査の承認を受け、令和3年2月から新規発症患者の登録を開始した。徐々に登録患者数が増えており、令和4年11月までのPMDM登録症例数は、49例となっている。今後も可能であれば継続して登録症例を集積する。新規発症のPM/DM患者の治療開始後の患者の改善状況の把握と合併症、QOLの評価については、症例数および追跡年数が十分と判断された時点で行うことを検討する。</p> <p>c. [達成済み(令和4年10月)] <達成状況の説明> 新型コロナウイルス感染症のため、会場に集まる形態での講演会の開催の目途が立たず、令和3年と同様、WEB開催とした。令和4年9月7日～10月6日、Web開催オンデマンド配信で、自己免疫疾患に関する調査研究班の他の分科会とともに患者向けの医療講演会を開催した。講演会終了後にアンケートを行い、調査の結果、高い満足度が得られたが、一方で最新の情報が少ないなどの意見もあり、次年度以降の患者講演会に役立てることとした。</p>

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究 (R 2-難治等(難)-一般-20FC1050)			
研究代表者名 森 雅亮 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授)			
通し番号	疾患名	指定難病告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
3.	混合性結合組織病	52	a. 2019 年の診断基準の妥当性の検証 (令和 4 年 3 月まで) b. 重症度分類 (2019) の妥当性の検証 (平成 4 年 3 月まで) c. 診療ガイドライン (診断+治療) の策定、公表と検証 (令和 5 年 3 月まで) d. 臨床個人調査票の策定と検討 (令和 4 年 3 月まで) e. 体系的な疫学調査の実施 (令和 5 年 3 月まで) f. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動 (令和 5 年 3 月まで)
疾患の現状	患者数	10,182 人 (令和 2 年時点) (出典: 令和 2 年度医療受給者証保持者数)	
	診断基準	策定 [あり (令和元年策定)] 学会承認 [あり (令和元、2 年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本皮膚科学会、日本小児リウマチ学会) 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	重症度分類	策定 [あり (令和 3 年改訂)] 学会承認 [なし] 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	診療ガイドライン	策定 [あり (令和 2 年策定)] 学会承認 [あり (令和 3 年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本皮膚科学会、日本小児リウマチ学会) Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 公開の有無 [出版準備中] (Minds 掲載 [令和 3 年 9 月に Minds ガイドラインライブラリに「選定」、令和 4 年 4 月に公開予定]) ※ありの場合、別添調査表を記載ください。 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	レジストリ	レジストリ [あり (令和 2 年構築)] 登録症例数 23 件 (令和 4 年 11 月現在)	
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。	
研究開	病態解明の進展	○実用化につながりうる病態解明に関する知見の有無 [あり] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。	
	診断法	○直近 1 年で開発された新たな診断法 [あり]	

発 の 状 況	の進展	※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	治療法の進展	○直近1年で開発された新たな疾患特異的な治療法[あり] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	研究の連携	○AMED 研究との連携 [なし] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
年 度 別 目 標	令和2年度(1年目)の目標	
	c. 診療ガイドライン(診断+治療)の策定、公表を行う	
	d. 臨床個人調査票の策定を行う	
	f. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動を行う	
	令和3年度(2年目)の目標	
成 果 物	a. 2019年の診断基準の妥当性を検証する	
	b. 重症度分類(2019)の妥当性を検証し、公表する	
	c. 診療ガイドライン(診断+治療)を公表する	
	d. 臨床個人調査票の策定を行う	
	e. 体系的な疫学調査を計画する	
f. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動を行う		
令和4年度(3年目)の目標		
c. 診療ガイドライン(診断+治療)の検証を開始する		
e. 体系的な疫学調査を実施する		
f. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動を行う		
目 標 ・ 成 果 物 の 達 成 状 況	目標・成果物の達成状況(1年目評価時点)	
	c. 診療ガイドライン(診断+治療)の策定、公表を行う[策定は達成済み(令和2年9月)・公表は達成見込み(令和3年3月)]	
	＜達成状況の説明＞ MCTDの診断と治療に関して14のCQを設定し、システマティックレビューを行い、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017に準拠し、設定した14のCQに対して、それぞれのエビデンスレベル、推奨文、推奨度、同意度を策定し、SLRに基づく推奨文作成を完了した。本ガイドラインは、日本リウマチ学会によるパブリックコメント、承認を得た。現在、Mindsへの登録、出版(南山堂、著者校正中)の準備中である。	
	b. 臨床個人調査票の策定を行う[達成見込み(令和4年3月)]	
	＜達成状況の説明＞ 自己免疫疾患研究班の分科会としてMCTDの難病プラットフォーム(診断基準関連、および、重症度関連)を策定した。2019年診断基準、および、難病プラットフォームに基づき、臨床個人調査票の改定を行う予定である。	
f. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動を行う[達成見込み(令和5年3月)]		
＜達成状況の説明＞ 新型コロナ禍に伴う行動制限のために、いずれも全くできていない。しかし、難病情報センターのホームページのMCTD関連箇所(2019診断基準を含む)などについて		

<p>ては、速やかに改定を行う予定である。また、来年度には自己免疫疾患研究班の啓発活動の一端を担うべく積極的に活動する予定である。</p>
<p>目標・成果物の達成状況(2年目評価時点)</p>
<p>a. 2019年の診断基準を改訂する [達成(令和3年12月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>本分科会で策定した「混合性結合組織病(MCTD)改定診断基準2019」を論文化し、peer reviewを経てModern Rheumatologyに2021年1月号(31巻29-33頁)に掲載された。さらに、厚生労働省からの意見を取り入れ、同省の公式の診断基準として最終版を確定した。今後、診断基準の検証については他疾患との比較が必要であり、全身性エリテマトーデス、特発性炎症性筋疾患の各分科会、全身性強皮症班との参加協力が必要であり、積極的に働きかけを行う方針となった。</p>
<p>b. 重症度分類(2019)の妥当性を検証し、公表する[達成(令和3年12月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>既に公表されている重症度分類の疾病名、語句などを中心としたマイナーな改訂に留めた。厚生労働省からの意見を取り入れ、同省の公式の重症度分類として最終版を確定した。現行の分類は医学的根拠が不十分であり、今後難病プラットフォームを用い長期的にデータベースを構築した上で改めて検討し、重症度分類を修正する方針とした</p>
<p>c. 診療ガイドライン(診断+治療)を公表する[達成(令和4年4月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>上記の診断基準を活用し、国際的に標準化されたGRADE法に準拠して、エビデンスに基づいたMCTDの診断と治療に関する全般を対象とした、「混合性結合組織病(MCTD)診療ガイドライン2021」を策定した。日本リウマチ学会などの承認を得た。その上で、2021年4月に、南山堂から発刊した。さらに、2021年9月にMindsガイドラインライブラリに「選定」され、令和4年4月に公表予定である。</p>
<p>d. 臨床個人調査票の改訂を行う[達成見込み(令和5年3月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>自己免疫疾患研究班の分科会としてMCTD難病プラットフォーム(診断基準関連、および、重症度関連)を策定した。今後は、2019年MCTD診断基準、2021年MCTDガイドライン、および、MCTD難病プラットフォームに基づき、臨床個人調査票の改定を行う予定である。</p>
<p>e. 体系的な疫学調査を計画する[達成見込み(令和5年3月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>難病プラットフォーム登録患者の対象は新規MCTD診断例から開始するが、本プロジェクトでは難病申請を取得していない軽症例も積極的に登録し、将来的に診断基準への反映も検討される旨が提案された。難病プラットフォームの活用方法について、疫学的研究にのみならず、臨床情報・血清サンプルを用いた研究、また他疾患の臨床情報・血清サンプルとも比較研究が可能である。以上より、難病プラットフォームを活用した今後の研究計画について班員より意見を収集し、まず第1に、共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器所見、混合所見の発生率などの疫学的</p>

調査、MCTD の診断基準のみを満たす症例での GWAS 解析、全身性エリテマトーデス/全身性強皮症/特発性炎症性筋疾患などの他疾患との比較とそれらを用いた診断基準の検証、自己抗体、地域別、高齢者などの臨床情報に基づくサブ解析と病態・臨床への意義付けが必要であるとした。第 2 に、着実に経過を追って記載することにより、各症例における病態の変化（MCTD の約 20%は別の疾患の診断が既についている）、小児期から成人期への移行期医療の検討が可能となり、有意義な研究につながることも確認された。第 3 に、まず分科会から登録を開始し、自己免疫班、さらに全国の機関施設へと広げていくことによって、世界に比類を見ない重要な臨床情報が蓄積するはずであり、将来に向けた基盤づくりを着実に実施することが確認された。そのためにも、MCTD 分科会の難病プラットフォーム登録可能施設の増加、さらに他疾患との連携も広げていくことを検討した。

f. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動を行う

<達成状況の説明>

令和 3 年 11 月 8 日から 12 月 5 日まで自己免疫疾患研究班全体で Web を通じた市民公開の医療講演会を実施中である。混合性結合組織病については、本分科会からは、田中良哉、亀田秀人、桑名正隆の 3 名が講演を行った。また、自己免疫研究班の HP の充実とともに、患者が最も見るとされる難病情報センターの HP の改定が急務であり、現在改定作業を行なっている。

目標・成果物の達成状況(3 年目評価時点)

c. 診療ガイドライン(診断+治療)を公表する[達成(令和 5 年 3 月)]

<達成状況の説明>

国際的に標準化された GRADE 法に準拠して、エビデンスに基づいた MCTD の診断と治療に関する全般を対象とした、「混合性結合組織病(MCTD)診療ガイドライン 2021」を策定した。日本リウマチ学会などの承認を得た。その上で、2021 年 4 月に、南山堂から発刊した。さらに、2021 年 9 月に Minds ガイドラインライブラリに「選定」され、令和 4 年 4 月に公表した。

d. 臨床個人調査票の改訂を行う[達成見込み(令和 5 年 3 月)]

<達成状況の説明>

令和 4 年度には、MCTD 改定診断基準、および、重症度分類を厚生労働省からの意見も取り入れて、最終版を確定した。これらの改訂は、臨床調査個人表にも反映し、より効率的で、記入、評価がしやすい内容とした。

e. 体系的な疫学調査を計画する[達成見込み(令和 5 年 3 月)]

<達成状況の説明>

難病プラットフォームを活用し、MCTD の共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器所見、混合所見の発生率などの疫学的調査、MCTD の診断基準のみを満たす症例での GWAS 解析、全身性エリテマトーデス/全身性強皮症/特発性炎症性筋疾患などの他疾患との比較とそれらを用いた診断基準の検証、自己抗体、地域別、高齢者などの臨床情報に基づくサブ解析と病態・臨床への意義付けを行うべく検討を開始した。また、難病プラットフォームの情報に基づきエビデンス度の高い診断基準の改訂、重症度分類の検証を検討することを決定した。同時に、着実に経過を追って記

載することにより、各症例における病態の変化（MCTD の約 20%は別の疾患の診断が既についている）、小児期から成人期への移行期医療などを検討できることを確認した。さらに、MCTD 分科会の難病プラットフォームは、まず分科会から登録を開始し、自己免疫班、さらに全国の機関施設へと広げていくことによって、世界に比類を見ない重要な臨床情報が蓄積するはずであり、将来に向けた基盤づくりを着実に実施する。登録可能施設の増加、さらに他疾患との連携も広げていくことを検討することとした。

f. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動を行う

<達成状況の説明>

令和 4 年 9 月 7 日から 10 月 6 日まで自己免疫疾患研究班全体で Web を通じた市民公開の医療講演会を実施した。混合性結合組織病については、本分科会からは、田中良哉、亀田秀人、桑名正隆の 3 名が講演を行った。令和 4 年 10 月には日本臨床免疫学会、読売新聞と共催でネットなどを駆使した市民公開講座を行った。田中良哉が混合性結合組織病について講演し、12 月に読売新聞全国版に掲載予定であり、12 月から 1 月まで読売新聞の情報サイトで収録した動画配信を行う予定である。さらに、自己免疫研究班の HP の充実とともに、患者が最も見るとされる難病情報センターの HP の改定が急務であり、現在改定作業を行なっている。

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究 (R 2-難治等(難)-一般-20FC1050)			
研究代表者名 森 雅亮 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授)			
通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
4.	シェーグレン症候群	53	a. 新国際診断基準の提唱 (令和 5 年 3 月まで) b. 重症度分類の検証・改訂 (令和 5 年 3 月まで) c. 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂 (令和 5 年 3 月まで) d. 疫学調査と臨床調査個人票の比較 (令和 5 年 3 月まで) e. 小児発症 SS と成人 SS の移行期医療体制の検討 (令和 5 年 3 月まで)
疾患 の 現 状	患者数	66,317 人 (平成 22 年時点) (出典:(例)平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班全国疫学一次調査)	
	診断 基準	策定 [あり (平成 11 年策定)] 学会承認 [あり (平成 11 年承認)(平成 29 年承認)] 承認した学会名 (日本シェーグレン症候群学会:平成 11 年、日本リウマチ学会:平成 29 年) 国際基準との整合性 [ACR/EULAR 基準 2016 との整合性について現在検討中]	
	重症度 分類	策定 [あり (平成 27 年策定)] 学会承認 [あり (平成 29 年承認)] 承認した学会名 (日本シェーグレン症候群学会、日本リウマチ学会) 国際基準との整合性 [あり]	
	診療 ガイド ライン	策定 [あり (平成 29 年策定)] 学会承認 [あり (平成 29 年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会) Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 公開の有無 [あり] (Minds 掲載 [あり]) ※ありの場合、別添調査表を記載ください。 国際基準との整合性 [欧州リウマチ学会が 2020 年に Ann Rheum Dis に治療に関するリコメンデーションを発表した。それと整合性あり。]	
	レジス トリ	レジストリ [難病プラットフォームが 2021 年度に開始] 登録症例数 難病プラットフォームに新規症例を順次登録	
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。	
研 究 開 発	病態解 明の進 展	○実用化につながりうる病態解明に関する知見の有無 [あり] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。	
	診断法 の進展	○直近 1 年で開発された新たな診断法 [なし] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。	

の 状 況	治療法の進展	○直近1年で開発された新たな疾患特異的な治療法[あり] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	研究の連携	○AMED研究との連携 [なし] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
年 度 別 目 標 ・ 成 果 物	令和2年度(1年目)の目標	
	<p>a. 新国際診断基準の提唱： 前向き研究による本邦の診断基準とACR/EULAR基準との比較を基盤とする新しい診断基準の提唱について議論する。難病プラットフォームにおけるシェーグレン症候群の個別調査項目として、ACR/EULAR基準(2016年)や新しい診断基準の提唱、また、お互いの比較を考慮して選定する。</p> <p>b. 重症度分類の検証・改訂： 編纂中のシェーグレン症候群白書2020(編集 日本シェーグレン症候群患者の会、発行 NPO法人シェーグレンの会)からシェーグレン症候群患者が治療に一番期待する点を確認し、それを取り入れた重症度分類の可能性を議論する。</p> <p>c. 診療ガイドライン2017年版の検証・改訂： EULARが発表したシェーグレン症候群の治療に関するリコメンデーション(Ann Rheum Dis 2020; 79: 3-18.)や多国籍多施設共同のシェーグレン症候群の臨床兆候に関する論文を参考に、診療ガイドライン2017年版の検証・改訂について議論する。</p> <p>d. 疫学調査と臨床調査個人票の比較： c.に述べた診療ガイドライン2017年版の検証・改訂を参考に、次年度からの活動に備える。</p> <p>e. 小児発症SSと成人SSの移行期医療体制の検討： 日本小児リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会と連携し、日本小児リウマチ学会が構築したレジストリと難病プラットフォームにおけるシェーグレン症候群の個別調査項目の整合性を考察し、次年度以降の活動に備える。</p>	
	令和3年度(2年目)の目標	
	<p>a. 新国際診断基準の提唱： 前向き研究による成果物を公表する。R2年度に開始された難病プラットフォームにおけるシェーグレン症候群の個別調査項目の妥当性を中間評価し、新国際診断基準を提唱する準備を完了する。</p> <p>b. 重症度分類の検証・改訂： シェーグレン症候群白書2020の内容と研究班全体の内容との整合性を議論し、シェーグレン症候群における方向性を決定する。</p> <p>c. 診療ガイドライン2017年版の検証・改訂： 前年度の成果をもとに、診療ガイドライン2017年版の検証・改訂の方向性を決定する。</p> <p>d. 疫学調査と臨床調査個人票の比較： R2年度に開始された難病プラットフォームにおけるシェーグレン症候群の個別調査項目の妥当性についての中間解析などを参考として、疫学調査と臨床調査個人</p>	

	<p>票の比較の方向性を完了する。</p> <p>e. 小児発症 SS と成人 SS の移行期医療体制の検討： R2 年度に開始されたデータ登録の状況を確認し、また、これらをもとに開始された移行期医療体制の状況の評価し、次年度における方向性を決定する。</p> <p>令和 4 年度（3 年目）の目標</p> <p>a. 新国際診断基準の提唱、もしくは骨子を策定する。 b. 重症度分類、もしくは骨子を策定する。 c. 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂の骨子を策定する。 d. 臨床調査個人票改訂における骨子を策定する。 e. 成人科からも若年発症 SS の情報が PRICURE SOALA に登録され、その情報が難病プラットフォームにも連動する。移行期医療体制構築の骨子を策定する。</p>
<p>目 標 ・ 成 果 物 の 達 成 状 況</p>	<p>目標・成果物の達成状況(1 年目評価時点)</p> <p>a. [達成見込み（令和 5 年 3 月）] ＜達成状況の説明＞ 前向き研究による本邦の診断基準（1999 年旧厚生省改訂基準）と ACR/EULAR 基準（2016 年）の比較検討は進行中である。難病プラットフォームにおけるシェーグレン症候群の個別調査項目として、ACR/EULAR 基準（2016 年）との比較や新しい診断基準の提唱に資するものを選定した。</p> <p>b. [達成見込み（令和 5 年 3 月）] ＜達成状況の説明＞ シェーグレン症候群白書 2020 の中で、シェーグレン症候群患者が治療に一番期待する点は口腔乾燥症状の改善と眼乾燥症状の改善にあることを確認した。これらを踏まえて、方向性を議論中である。</p> <p>c. [達成見込み（令和 5 年 3 月）] ＜達成状況の説明＞ EULAR が発表したシェーグレン症候群の治療に関するリコメンデーション（Ann Rheum Dis 2020; 79: 3-18.）や多国籍多施設共同のシェーグレン症候群の臨床兆候に関する論文（当分科会 中村英樹が共著者として参加、Clin Exp Rheumatol 2020、J Intern Med 2020、Rheumatology 2019）を参考に、診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂について議論した。それらをもとに難病プラットフォームにおけるシェーグレン症候群の個別調査項目を選定した。</p> <p>d. [達成見込み（令和 5 年 3 月）] ＜達成状況の説明＞ c. に述べた診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂を参考に、次年度からの活動に備える準備を行なった。</p> <p>e. [達成見込み（令和 5 年 3 月）] ＜達成状況の説明＞ 日本小児リウマチ学会が構築したシェーグレン症候群レジストリ PRICURE SOALA にある項目を出来るだけ、難病プラットフォームにおけるシェーグレン症候群の個別調査項目に取り入れた。また、可能な限り、30 歳以下に発症したシェーグレ</p>

<p>ン症候群患者の情報を PRICURE SOALA にも登録する計画であるが、お互いのデータ移行が可能な否かを検討する。</p>
<p>目標・成果物の達成状況(2年目評価時点)</p>
<p>a. [進行中(令和4年3月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>前向き研究による成果物を公表する。難病プラットフォームにおけるシェーグレン症候群の個別調査項目の妥当性の中間評価は、登録状況を確認してから考慮する。</p>
<p>b. [達成見込み(令和4年3月)]</p> <p>シェーグレン症候群特有の重症度の一部(口腔乾燥と眼乾燥)は生命予後よりもQOLに直結するが、それと班全体(疾患群)の重症度分類との整合性の方向性を決定する。指定難病の重症度基準(ESSDAI5点以上)は乾燥症状が主体の場合は重症と認定されないので、ESSDAI5点以上もしくはESSPRI5点以上かつSaxonテスト2分間で2g以下、Schimerテストが5分間で5mm以下、眼染色検査でvan Bijsterveldスコアが3点以上のいずれか1項目が陽性を重症とする重症度基準を提案した。</p>
<p>c. [進行中(令和4年3月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>診療ガイドライン2017年版の検証・改訂の方向性を決定する。EULARが発表したシェーグレン症候群の治療に関するリコメンデーション(Ann Rheum Dis 2020; 79: 3-18.)を考慮する。2017年版ガイドラインに対するMindsのフィードバックを参考に、2017年版ガイドラインメンバーで令和3年7月12日、10月20日の2回にわたり、方向性を検討した。また、11月13日の第23回診療ガイドライン作成に関する意見交換会の内容を加味した。そこで以下の方向性を考えた。1. 今回の作成はMinds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0に準拠し、2017年版と同一の37のCQに対して日本図書館協会に論文検索を依頼する(Mindsフィードバックにおいてエビデンスの検索方法や選択基準の明記は高く評価された)2. Mindsフィードバックにおいて患者・市民の価値観や意向を反映させるための取り組みについて総評においてコメントされた。この点については日本シェーグレン白書2020の内容を中心に、専門家のGood Practice Statement/エキスパートオピニオン/エキスパートコンセンサスとして、章立てを計画することで、診療ガイドラインの検証・改訂を進める。</p>
<p>d. [進行中(令和4年3月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>疫学調査と臨床調査個人票の比較の方向性を決定する。</p>
<p>e. [進行中(令和4年3月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>成人科と小児科が協働するデータ登録状況、および、それに基づく移行期医療体制の状況の評価する。</p>
<p>目標・成果物の達成状況(3年目評価時点)</p>
<p>a. [達成(令和5年3月)]</p>

<達成状況の説明>

ACR/EULAR の一次性 SS 分類基準（2016）と厚労省改定診断基準（1999）との整合性を中心に検討し、その中で、唾液腺画像検査と眼科検査の内容精査を実施し、それを踏まえて、新たな基準を策定する骨子を決定した。

b. [達成（令和 5 年 3 月）]

昨年度に達成した。それを難病プラットフォームレジストリや研究班員のコーホートで評価することを計画している。

c. [達成（令和 5 年 3 月）]

CQ 担当と SR 担当は、各々、施設が重複しないように 2 名ずつとし、2015 年 7 月から 2022 年 1 月までの追加の文献検索は、38 の CQ でトータルで、コクラン 874 文献、医中誌 1119 文献、PubMed2258 文献が抽出され、2022 年 12 月現在は SR チームが文献スクリーニング中である。Minds フィードバックにおいて指摘された、患者・市民の価値観や意向を反映させるための取り組みについては日本シェーグレン白書 2020 の内容を、SR/CQ とは別立ての章で、1. SR/CQ の内容を反映出来る項目を盛り込む 2. しかしながら、SR/CQ に含まれていないが、重要な内容も盛り込む（関節リウマチ診療ガイドライン 2020 第 4 章 2 などを参考に）方針」を決定した。

d. [達成（令和 5 年 3 月）]

本件は達成された。

e. [進行中（令和 5 年 3 月）]

成人科からも若年発症 SS の情報が PRICURE SOALA に登録され、その情報が難病プラットフォームにも連動することを計画し進捗中である。難病プラットフォームにおけるレジストリ登録状況を評価して、移行期医療体制構築の骨子を策定する。

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究 (R 2-難治等(難)-一般-20FC1050)			
研究代表者名 森 雅亮 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授)			
通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
5.	成人スチル病 (ASD) / 若 年性特発性関節炎 (JIA)	54/107	a. 重症度分類の見直しを行う。(令和 5 年 3 月 まで) b. ASD あるいは JIA の診療ガイドラインの作 成や改訂を行う。(令和 5 年 3 月まで) c. 全国規模の患者レジストリを作成し、治療 成績の改善状況の把握と患者の合併症、後遺 症、介護度、QOL を把握する。(令和 5 年 3 月 まで) d. 患者への情報伝達方法を整備し、患者向け 講演会を開催する。(令和 5 年 3 月まで) e. 小児・成人を一体的に研究・診療できる体 制を構築する。(令和 5 年 3 月まで) f. AMED 研究を含めた関連研究との連携を行 う。(令和 5 年 3 月まで)
疾患 の 現 状 ・ 成 人 ス チ ル 病	患者数	4,800 人 (平成 22 年時点) (出典: 平成 22 年厚生労働省研究班調査)	
	診断 基準	策定 [あり (令和 4 年策定)] 学会承認 [あり] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会) 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	重症度 分類	策定 [あり (令和 4 年策定)] 学会承認 [あり] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会) 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	診療 ガイド ライン	策定 [あり (令和 4 年策定)] 学会承認 [あり (令和 4 年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会) Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	レジス トリ	レジストリ [難病プラットフォームが令和 2 年に構築された] 登録症例数 13 人 (令和 4 年時点)	

	その他	※特記事項があれば記載して下さい。
疾患の現状… 若年性特発性関節炎	患者数	全年齢：約 8,000 人（平成 31 年時点） （出典：難病情報センター） 20 歳まで：2,700 人（平成 28 年時点） （出典：平成 27・28 年度厚労省研究班疫学調査）
	診断基準	策定 [あり（令和 4 年策定）] 学会承認 [あり] 承認した学会名（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会） 国際基準との整合性 [あり]
	重症度分類	策定 [あり（令和 4 年策定）] 学会承認 [あり] 承認した学会名（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会） 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]
	診療ガイドライン	策定 [あり（平成 27 年策定、令和 4 年度中の完成を目指し策定中）] 学会承認 [あり（平成 27 年承認）] 承認した学会名（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会） Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 国際基準との整合性 [あり]
	レジストリ	レジストリ [難病プラットフォームが令和 2 年に項構築された] 登録症例数 6 人（令和 4 年時点）
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。
研究開発の状況	病態解明の進展	○実用化につながりうる病態解明に関する知見の有無 [ASD あり] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	診断法の進展	○直近 1 年で開発された新たな診断法 [なし] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	治療法の進展	○直近 1 年で開発された新たな疾患特異的な治療法 [なし] ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
	研究の連携	○AMED 研究との連携 [なし] 今年度申請中。 ※ありの場合、別添調査表を記載ください。
年度別目標・成果物	令和 2 年度（1 年目）の目標	
	a. 文献的に国際的な評価方法を up date して、本邦の重症度分類の問題点を把握する。本邦の JIA/ASD 重症度分類や、JIA/ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の国際的な診断と重症度評価を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価可能になるよう症例報告書を作成する。 b. JIA は分科会メンバーを中心に診療ガイドライン作成メンバーを決定し、Delphi 法を用いて重要なアウトカムと CQ を決定する。ASD は 2017 年に成人スチル病の診療ガイドライン作成後に開発された新規治療薬について CQ を作成する。	

システマティックレビュー(SR)チームを日本リウマチ学会と血管炎に関する調査研究班と協力して育成する。

c. 新規に承認される薬剤も含めて治療の現状と安全性評価を行い、患者の後遺症、介護度、QOL、生命予後も明らかにするための、難病プラットフォームを使用したレジストリ構築に向けた、倫理審査と電子症例報告書の構築を行う。

d. 令和3年度に研究班全体でWEB開催による患者向け講演会を行えるように検討。また、難病プラットフォームによるレジストリに登録された患者に向けた情報提供を研究班から行うことが可能となるように体制を整備する。研究班のホームページを作成して患者に向けた情報発信を行えるようにする。

e. JIA/ASDでは本研究班で開始する難病プラットフォームを使用したレジストリで両疾患を同時に評価することで、小児と成人の類似点、相違点を明らかにするためのレジストリ構築の準備をする。また、都道府県の難病センターと移行期支援施設を対象にアンケート調査を行い、連携拠点病院におけるリウマチ膠原病疾患の移行期診療の実態を把握できるように、アンケート項目を決定する。

f. JIA/ASDを対象とした難病プラットフォームを使用したレジストリデータと治療前後の患者血清を利活用して、国際的にも定まっていないJIA/ASDの寛解基準と寛解達成にむけた治療アルゴリズムの作成、疾患活動性や治療反応性予測に有用なバイオマーカーの開発を目指し、AMED実用化研究事業への申請を行う。

令和3年度(2年目)の目標

a. 難病プラットフォームによるレジストリに初発JIA/ASD患者を全例登録する。

b. JIA、ASDの診療ガイドライン作成メンバーが決定した重要なアウトカムとCQからSRを行い、エビデンステーブルを作成する。

c. 令和3年2月から新規発症患者の登録が開始できるように準備し、初発JIA/ASD患者を全例登録する。

d. 令和3年度に研究班全体でWEB開催による患者向け講演会を行えるように準備する。

e. 難病プラットフォームによるレジストリに初発JIA/ASD患者を全例登録する。アンケート調査結果を解析する。

f. 申請が通れば、本研究班との連携体制を構築し、JIA/ASDの寛解基準と寛解達成にむけた治療アルゴリズムをエキスパートオピニオンによるdelphi法で作成する。疾患活動性や治療反応性予測に有用と考えられるバイオマーカーの測定を行

	う。
	令和4年度（3年目）の目標
	<p>a. 本邦の JIA/ASD 重症度分類や、JIA/ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の国際的な診断と重症度評価を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価する。</p> <p>b. JIA、ASD の診療ガイドライン作成メンバーはエビデンステーブルをもとに GRADE 法により推奨文を作成し、ガイドラインの関連学会への承認を発行を行う。</p> <p>c. 難病プラットフォームを使用したレジストリに登録された新規発症の JIA ASD 患者の治療開始1年後の患者の改善状況の把握と合併症、後遺症、介護度、QOL を評価する。</p> <p>d. 令和3年度に研究班全体で WEB 開催による患者向け講演会を行えるように検討し、その評価を行い追加の講演について検討する。難病プラットフォームを使用したレジストリに登録された患者に向けた情報提供を行う。</p> <p>e. JIA/ASD に対する難病プラットフォームを使用したレジストリの1年間のデータから、マクロファージ活性化症候群などの臨床像や治療成績、合併症について小児と成人の類似点、相違点を明らかにする。</p> <p>f. 申請が通れば、作成した JIA/ASD の寛解基準と寛解達成にむけた治療アルゴリズムを難病プラットフォームを使用したレジストリで検証する。疾患活動性や治療反応性予測に有用と考えられるバイオマーカーの測定結果を解析する。</p>
目 標 ・ 成 果 物 の 達 成 状 況	目標・成果物の達成状況(1年目評価時点)
	<p>a. [達成見込み(令和5年3月)]</p> <p>JIA 重症度分類の項目内で、国際的な評価方法に準じて「活動性関節炎」の定義を変更するように臨床調査個人票の改訂を申請した。本邦の JIA/ASD 重症度分類や、JIA/ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の国際的な診断と重症度評価を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価可能になるように準備した。</p> <p>b. [達成見込み(令和5年3月)]</p> <p>JIA は分科会メンバーを中心に診療ガイドライン作成メンバーを決定し、Delphi 法を用いて重要なアウトカムと CQ を決定した(資料3)。ASD は2017年に成人スチル病の診療ガイドライン作成後に開発された新規治療薬について CQ を作成した(資料3)。SR チームは日本リウマチ学会と血管炎に関する調査研究班と協力して SR のメンバーを公募し、コクランジャパンおよび Minds から派遣される講師の指導を受け、SR の経験を有する指導者のもとで、ガイドライン作成メンバーの決定した CQ に関して SR を開始した。</p>

c. 【達成見込み（令和 5 年 3 月）】

新規に承認される薬剤も含めて治療の現状と安全性評価を行い、患者の後遺症、介護度、QOL, 生命予後も明らかにするため、難病プラットフォームを使用したレジストリを構築した。本研究班の対象となる指定難病 7 疾患（1. SLE/PAPS、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. JIA/ASD）を対象に、各分科会のコアメンバーで構成されるチームを作成して互いに連携をとりながら、コアメンバーで定期的に会議を行い、疾患横断的な評価と、疾患にフォーカスした評価の両方を可能とする、臨床情報データを電子的に収集可能となるようなシステムの構築を行った(資料 4, 5)。同時に倫理審査も 12 月時点で終了し、1 月に承認を受ける予定である。令和 3 年 2 月から新規発症患者の登録が開始される予定。

d. 【達成見込み（令和 4 年 3 月）】

令和 3 年度に研究班全体で WEB 開催による患者向け講演会を行えるように検討中である。また、令和 3 年から患者登録が開始されたときに、登録された患者に向けた情報提供を研究班から行うことが可能となるように体制を整備した。また、研究班のホームページを作成しており、患者に向けた情報発信を行えるようにした。

e. 【達成見込み（令和 5 年 3 月）】

JIA/ASD では本研究班で開始する難病プラットフォームを使用したレジストリで両疾患を同時に評価することで、小児と成人の類似点、相違点を明らかにするためのレジストリ構築の準備を行った。また、都道府県の難病センターと移行期支援施設を対象にアンケート調査を行い、連携拠点病院におけるリウマチ膠原病疾患の移行期診療の実態を把握できるように、アンケート項目を決定した。

f. 【達成見込み（令和 5 年 3 月）】

JIA/ASD を対象とした難病プラットフォームを使用したレジストリデータと治療前後の患者血清を利活用して、国際的にも定まっていない JIA/ASD の寛解基準と寛解達成にむけた治療アルゴリズムの作成、疾患活動性や治療反応性予測に有用なバイオマーカーの開発を目指し、AMED 実用化研究事業への申請を行った。

目標・成果物の達成状況(2 年目評価時点)

a. 【達成見込み（令和 5 年 3 月）】

JIA 重症度分類の項目内で、国際的な評価方法に準じて「活動性関節炎」の定義を変更するように臨床調査個人票の改訂を申請した。本邦の JIA/ASD 重症度分類や、JIA/ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の国際的な診断と重症度評価を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価可能になるように引き続き準備を進めている。

b. 【達成見込み（令和 5 年 3 月）】

JIA は本邦初の診療ガイドラインの作成に携わっているが、昨年度決定した CQ のうちエビデンスの比較的高いものについてはシステマティックレビュー(SR)を行

っている。ASD は 2017 年に成人スチル病の診療ガイドライン作成後に開発された新規治療薬について CQ を作成したが、同様にエビデンスの比較的高い CQ については SR を行っている。血管炎に関する調査研究班と協力して選抜した SR メンバーは、コクランジャパンから派遣された講師による勉強会を通じて学び、SR 経験のある指導者のもとで SR をほぼ完成させた(資料 5)。

c. **【達成見込み（令和 5 年 3 月）】**

新規に承認される薬剤も含めて治療の現状と安全性評価を行い、患者の後遺症、介護度、QOL, 生命予後も明らかにするため、難病プラットフォームを使用したレジストリを構築し、令和 3 年 2 月から新規発症患者の登録が進んでいる。本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. SLE/PAPS、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. JIA/ASD) を対象に、各分科会のコアメンバーで構成されるチームを作成して互いに連携をとりながら、コアメンバーで定期的に会議を行い、疾患横断的な評価と、疾患にフォーカスした評価の両方を可能とする、臨床情報データを電子的に収集可能となるようなシステムを運営している。本年度患者登録を開始したが、ASD が希少疾患であることを勘案して、難病プラットフォームを用いた全国多施設での解析の参考データとして、単施設での後ろ向きのデータも検討し、現在論文投稿中である。

d. **【達成見込み（令和 4 年 3 月）】**

令和 3 年度に研究班全体で WEB 開催による患者向け WEB 講演会をオンデマンドで発信した。その際、事前に講演内容の希望を募り講演に活かし、講演会終了後には今後の講演会の在り方を検討するため事後アンケートを行い、次年度以降の患者講演会に役立てることとした。また、令和 3 年から患者登録が開始されたので、登録された患者に向けた情報提供を研究班から行うことが可能となるように体制を改めて整えている。また、研究班のホームページを更新し、患者に向けた情報発信をより良く行えるようにした。

e. **【達成見込み（令和 5 年 3 月）】**

JIA/ASD では難病プラットフォームを使用したレジストリで両疾患を同時に評価することで、小児と成人の類似点、相違点を明らかにするためのレジストリ構築の準備を進めている。また、都道府県の難病センターと移行期支援施設を対象にアンケート調査を行い、連携拠点病院におけるリウマチ膠原病疾患の移行期診療の全国実態を把握することができた。

f. **【達成見込み（令和 5 年 3 月）】**

JIA/ASD を対象とした難病プラットフォームを使用したレジストリデータと治療前後の患者血清を利活用して、JIA/ASD の寛解基準と寛解達成にむけた治療アルゴリズムの作成、疾患活動性や治療反応性予測に有用なバイオマーカーの開発に挑戦すべく、AMED 実用化研究事業へ再申請を行っている。

目標・成果物の達成状況(3 年目評価時点)

a. [達成見込み（令和 5 年 3 月）]

JIA 重症度分類の項目内で、国際的な評価方法に準じて「活動性関節炎」の定義を変更するように臨床調査個人票の改訂を申請した。本邦の JIA/ASD 重症度分類や、JIA/ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の国際的な診断と重症度評価を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価可能になるように準備を継続して行っている。

b. [JIA については達成見込み（令和 5 年 3 月）、ASD については達成（令和 4 年 12 月）]

JIA は本邦初の診療ガイドラインの作成に携わっているが、エビデンスレベルの高い CQ についてはシステマティックレビュー (SR) を行い、推奨度を決定して、令和 4 年度中の完成を目指している。ASD は 2017 年に成人スチル病の診療ガイドライン作成後に開発された新規治療薬について CQ を作成したが、同様にエビデンスの比較的高い CQ については SR を行い、ガイドラインが完成し、改訂版として令和 4 年 12 月に上梓できた(資料 4)。血管炎に関する調査研究班と協力して選抜した SR メンバーは、コ克蘭ジャパンから派遣された講師による勉強会を通じて学び、SR 経験のある指導者のもとで SR をほぼ完成させることが出来た(資料 5)。

c. [達成見込み（令和 5 年 3 月）]

新規に承認される薬剤も含めて治療の現状と安全性評価を行い、患者の後遺症、介護度、QOL、生命予後も明らかにするため、難病プラットフォームを使用したレジストリを構築し、令和 3 年 2 月から新規発症患者の登録が進んでいる。本研究班の対象となる指定難病 7 疾患 (1. SLE/PAPS、2. PM/DM、3. MCTD、4. SS、5. JIA/ASD) を対象に、各分科会のコアメンバーで構成されるチームを作成して互いに連携をとりながら、コアメンバーで定期的に会議を行い、疾患横断的な評価と、疾患にフォーカスした評価の両方を可能とする、臨床情報データを電子的に収集可能なシステムを運営している。

d. [達成（令和 4 年 3 月）]

令和 3・4 年度と 2 年連続で、研究班全体でオンライン開催による患者向け WEB 講演会をオンデマンドで発信した。その際、事前に講演内容の希望を募り講演に活かし、講演会終了後には今後の講演会の在り方を検討するため事後アンケートを行い、次年度以降の患者講演会に役立てることとした。また、令和 3 年から患者登録が開始されたので、登録された患者に向けた情報提供を研究班から行うことが可能となるように体制をととのえることができた。また、研究班のホームページを更新し、患者に向けた情報発信をより良く行えるようにした。

e. [達成見込み（令和 5 年 3 月）]

JIA/ASD では難病プラットフォームを使用したレジストリで両疾患を同時に評価することで、小児と成人の類似点、相違点を明らかにするためのレジストリ構築の

準備を進めている。また、都道府県の難病センターと移行期支援施設を対象にアンケート調査を行い、連携拠点病院におけるリウマチ膠原病疾患の移行期診療の全国実態を把握することができた。

f. **【達成見込み（令和5年3月）】**

JIA/ASD を対象とした難病プラットフォームを使用したレジストリデータと治療前後の患者血清を利活用して、JIA/ASD の寛解基準と寛解達成にむけた治療アルゴリズムの作成、疾患活動性や治療反応性予測に有用なバイオマーカーの開発に挑戦すべく、AMED 実用化研究事業へ再申請を行っている。

C. 資料集

目標・成果物の達成状況を証明する資料集

- 資料 1 MCTD 診断基準
- 資料 2 MCTD 重症度分類
- 資料 3 多発性筋炎／皮膚筋炎診療ガイドライン 2023 年版（予定）表紙
- 資料 4 ASD および JIA 診療ガイドライン、CQ
- 資料 5 システマティックレビュー勉強会プログラム一部抜粋
- 資料 6 自己免疫疾患における患者レジストリを包含した難病プラットフォーム体制の構築と、それを利活用した長期にわたる全国規模の多施設共同研究：疾患別の登録症例数
- 資料 7 自己免疫疾患における患者レジストリを包含した難病プラットフォーム体制の構築と、それを利活用した長期にわたる全国規模の多施設共同研究：臓器病変別の登録数
- 資料 8 令和 4 年度 医療講演会プログラム
- 資料 9 都道府県難病拠点へのアンケート調査結果について

資料 1 MCTD 診断基準

<診断基準> (厚生労働省最終版)

Definite1、2を対象とする。

1. 共通所見

- ① レイノー現象 ② 指ないし手背の腫脹

2. 免疫学的所見

抗U1-RNP抗体陽性

・抗U1-RNP抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法(ELISA)のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性で ELISAの結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。

※ 以下の予後、および臓器障害と関連する疾患標識抗体が陽性の場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う。

- a. 抗二本鎖DNA抗体、抗Smith抗体
b. 抗トポイソメラーゼI抗体(抗Scl-70抗体)、抗RNAポリメラーゼIII抗体
c. 抗ARS抗体、抗MDA5抗体

3. 特徴的な臓器所見

- ① 肺動脈性肺高血圧症 ② 無菌性髄膜炎 ③ 三叉神経障害

4. 混合所見

(1) 全身性エリテマトーデス様所見

- ① 多発関節炎
② リンパ節腫脹
③ 顔面紅斑
④ 心膜炎又は胸膜炎
⑤ 白血球減少(4,000/ μ L以下)又は血小板減少(10 万/ μ L以下)

(2) 全身性強皮症様所見

- ① 手指に限局した皮膚硬化
② 間質性肺疾患
③ 食道蠕動低下又は拡張

(3) 多発性筋炎/皮膚筋炎様所見

- ① 筋力低下
② 筋原性酵素上昇
③ 筋電図における筋原性異常所見

5. 診断のカテゴリー

・Definite1: 1の1所見以上が陽性、2が陽性、3の1 所見以上が陽性、以上3つをいずれも満たす場合。

・Definite2: 1の1所見以上が陽性、2が陽性、4の(1)、(2)、(3)項より2項目以上からそれぞれ1所見以上が陽性、以上3つをいずれも満たす場合。

・小児(16歳未満の場合): 1の1所見以上が陽性、2の所見が陽性、4の(1)、(2)、(3)項より1項目以上からそれぞれ1所見以上が陽性、以上3つをいずれも満たす場合。

資料 2 MCTD 重症度分類

<重症度分類> (厚生労働省最終版)

MCTDの障害臓器別の重症度分類

中等症以上を対象とする。

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

※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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。

資料3

多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン（2023年版）

編集

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

自己免疫疾患に関する調査研究班

多発性筋炎・皮膚筋炎分科会

執筆者一覧

診療ガイドライン作成委員会

●委員長（五十音順）

藤本 学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室
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

○2015年版ガイドライン委員長（五十音順，2015年版ガイドライン作成当時）

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・リウマチ内科学
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

●委員（五十音順）

秋岡 親司 京都府立医科大学小児科学教室
植田 郁子 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室
梅澤 夏佳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野
太田 晶子 埼玉医科大学医学部社会医学
沖山 奈緒子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学
川口 鎮司 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野
神田 隆 山口大学 医学部神経・筋難病治療学講座
岸 崇之 東京女子医科大学小児科，茨城県小児地域医療学寄附研究部門
木村 直樹 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
幸原 伸夫 神戸市立医療センター脳神経内科
五野 貴久 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科分野
小林 一郎 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室
小林 法元 信州大学小児科
佐藤 亮太 山口大学医学部附属病院脳神経内科
神人 正寿 和歌山県立医科大学医学部皮膚科
杉江 和馬 奈良県立医科大学脳神経内科
富満 弘之 JA とりで総合医療センター神経内科
笹井（中嶋）蘭 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
室 慶直 名古屋大学医学部附属病院皮膚科
桃原 真理子 名古屋大学医学部附属病院皮膚科
保田 晋助 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野
山口 由衣 横浜市立大学大学院医学系研究科環境免疫病態皮膚科学

○2020年暫定版ガイドライン委員（五十音順，2020年暫定版作成当時）

逸見 祥司 川崎医科大学脳神経内科
植木 将弘 室蘭日鋼記念病院小児科
大内 一孝 綾部市立病院小児科
川澄 日出長 東京都立大塚病院リウマチ膠原病科
清水 潤 東京工科大学医療保健学部理学療法学

砂田 芳秀 川崎医科大学脳神経内科
本田 真也 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座

●協力者（五十音順）

前川 亜耶 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室
山下 雄太 名古屋大学医学部附属病院皮膚科

○2020年暫定版ガイドライン協力者（五十音順，2020年暫定版作成当時）

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

略語一覧

略語名	正式名称
ACR	American College of Rheumatology
ADL	activities of daily living (日常生活動作)
ADM	amyopathic dermatomyositis (無筋症性皮膚筋炎)
ALS	amyotrophic lateral sclerosis (筋萎縮性側索硬化症)
ARS	aminoacyl-tRNA synthetase (アミノアシル tRNA 合成酵素)
AZA	azathioprine (アザチオプリン)
BAL	bronchoalveolar lavage (気管支肺胞洗浄液)
CADM	clinically amyopathic dermatomyositis (臨床的無筋症性皮膚筋炎)
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (北米小児リウマチ研究グループ)
CAT	Cutaneous Assessment Tool
CDASI	Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index
CHQ	Child Health Questionnaire
CMAP	compound muscle action potential (複合筋活動電位)
CMAS	Childhood Myositis Assessment Scale
CLE	cutaneous lupus erythematosus (皮膚エリテマトーデス)
CPA	cyclophosphamide (シクロホスファミド)
CSMsCT	computed tomography
CyA	Cyclosporine A (シクロスポリン)
DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (一酸化炭素肺拡散能)
DM	dermatomyositis (皮膚筋炎)
DOI	definition of improvement
DSSI	Dermatomyositis Skin Severity Index
EMG	electromyography (筋電図)
EULAR	The European League Against Rheumatism
FDG	fluorodeoxyglucose
Fib	fibrillation potential (線維性収縮電位)
FVC	forced vital capacity (努力性肺活量)
HAQ	Health Assessment Questionnaire (健康評価質問票)
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index (健康評価質問票による機能障害インデックス)
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA 還元酵素)
HRCT	high-resolution computed tomography (高分解能断層撮影 X 線写真)
IBM	inclusion body myositis (封入体筋炎)
IIM	idiopathic inflammatory myopathies (特発性炎症性筋疾患)

IMACS	International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (国際筋炎評価臨床研究グループ)
IMNM	immune-mediated necrotizing myopathy (免疫介在性壊死性ミオパチー)
ILD	interstitial lung disease (間質性肺疾患)
IVCY	intravenous cyclophosphamide (シクロホスファミド静注療法)
IVIG	intravenous immunoglobulin (大量免疫グロブリン静注療法)
JAK	Janus kinase (ヤーススキナーゼ)
JDM	juvenile dermatomyositis (若年性皮膚筋炎)
JIIM	juvenile idiopathic inflammatory myopathies (若年性特発性炎症性筋疾患)
JPM	juvenile polymyositis (若年性多発性筋炎)
MAAs	myositis-associated autoantibody (筋炎関連自己抗体)
MCTD	mixed connective tissue disease 混合性結合組織病
MDA5	melanoma differentiation-associated gene 5
MMF	mycophenolate mofetil (ミコフェノール酸モフェチル)
MMT	manual muscle testing (徒手筋力テスト)
MRI	magnetic resonance imaging (核磁気共鳴画像)
MSAs	myositis-specific autoantibody (筋炎特異的自己抗体)
MTX	methotrexate (メトトレキサート)
MUP	motor unit potential (運動単位電位)
NXP2	nuclear matrix protein 2
PAN	polyarteritis nodosa (結節性多発動脈炎)
PCR	polymerase chain reaction
PET	positron emission tomography
PGA	Physician Global Assessment
PM	polymyositis (多発性筋炎)
PMX-DHP	direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber
PRINTO	Paediatric Rheumatology International Trials Organization (小児リウマチ国際研究機関)
PSL	prednisolone (プレドニゾロン)
PSW	positive sharp wave (陽性鋭波)
QOL	quality of life (生活の質)
RARCT	randomized controlled trial (ランダム化比較試験)
SAE	small ubiquitin-like modifier 1 activation enzyme
SHARE	Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe
SLE	systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)
SRP	signal recognition particle (シグナル認識粒子)
SSc	systemic sclerosis (全身性強皮症)
STIR	short T1 inversion recovery
Tac	tacrolimus (タクロリムス)

TBLB	transbronchial lung biopsy (經氣管支肺生檢)
TIF1	transcriptional intermediary factor 1
TNF	tumor necrosis factor (腫瘍壞死因子)
UCTD	undifferentiated connective tissue disease (分類不能型結合組織病)
VAS	visual analog scale

第1章 作成組織

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政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班 多発性筋炎・皮膚筋炎分科会			
	関連学会名		日本リウマチ学会			
			日本神経学会			
			日本皮膚科学会			
			日本小児リウマチ学会			
診療ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関／専門分野	所属学会	調査研究班上の役割	
	○	森 雅亮	東京医科歯科大学／小児科	日本リウマチ学会・日本小児リウマチ学会	研究代表者	
		藤本 学	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究分担者	
		住田 孝之	筑波大学／膠原病リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者	
		上阪 等	千葉西総合病院／膠原病リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者	
診療ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関／専門分野	所属学会	調査研究班上の役割	
		植田 郁子	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者	
		吉永 美緒	大阪大学／皮膚科	秘書	事務局	
診療ガイドライン 作成委員会	診療ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関／専門分野	所属学会	調査研究班上の役割
		○	藤本 学	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究分担者
			太田 晶子	埼玉医科大学／社会医学	日本公衆衛生学会	研究分担者
			川口 鎮司	東京女子医科大学／膠原病リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者
			神田 隆	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究分担者
			五野 貴久	日本医科大学／アレルギー膠原病内科	日本リウマチ学会	研究分担者
			小林 一郎	北海道大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究分担者
			神人 正寿	和歌山県立医科大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究分担者
			笹井（中嶋）蘭	京都大学／免疫・膠原病内科	日本リウマチ学会	研究分担者
			室 慶直	名古屋大学／皮膚科	日本皮膚科学会	研究分担者
	保田 晋助	東京医科歯科大学／膠原病・リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者		
	秋岡 親司	京都府立医科大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者		

		植田 郁子	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者
		梅澤 夏佳	東京医科歯科大学／膠原病・リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究協力者
		沖山 奈緒子	東京医科歯科大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者
		岸 崇之	東京女子医科大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
		木村 直樹	東京医科歯科大学／膠原病・リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究協力者
		幸原 伸夫	神戸市立医療センター／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
		小林 法元	信州大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
		佐藤 亮太	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
		清水 潤	東京工科大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
		杉江 和馬	奈良県立医科大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
		富満 弘之	JA とりで総合医療センター／神経内科	日本神経学会	研究協力者
		山口 由衣	横浜市立大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者
システムレビューチーム		秋岡 親司	京都府立医科大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
		逸見 祥司	川崎医科大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
		植木 将弘	室蘭日鋼記念病院／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
		大内 一孝	綾部市立病院／小児科	日本小児リウマチ学会	研究協力者
		沖山 奈緒子	東京医科歯科大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究協力者
		川口 鎮司	東京女子医科大学／膠原病リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究分担者
		川澄 日出長	東京都立大塚病院／リウマチ膠原病内科	日本リウマチ学会	研究協力者
		神田 隆	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究分担者
		木村 直樹	東京医科歯科大学／膠原病・リウマチ内科	日本リウマチ学会	研究協力者
		小林 一郎	北海道大学／小児科	日本小児リウマチ学会	研究分担者
		砂田 芳秀	川崎医科大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
		神人 正寿	和歌山県立医科大学／皮膚科	日本皮膚科学会・日本リウマチ学会	研究分担者
		富満 弘之	JA とりで総合医療センター／神経内科	日本神経学会	研究分担者
	笹井 (中嶋)	京都大学／免疫・膠原病内科	日本リウマチ学会	研究分担者	

			蘭			
			本田 真也	山口大学／脳神経内科	日本神経学会	研究協力者
			前川 亜耶	大阪大学／皮膚科	日本皮膚科学会	研究協力者
			桃原 真理子	名古屋大学／皮膚科	日本皮膚科学会	研究協力者

第2章 スコープ

(1) 診断基準

●小児・成人統一診断基準

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

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

その後追加して、ADMの診断に関し、2019年の統一基準では、皮膚症状がみられる例のうち、皮膚病理学的所見が合致する例はADMとしてDMに含むとされていたが、診療ガイドライン2020年暫定版では、皮膚症状がみられる例のうち、皮膚病理学的所見が合致するか、もしくは診断基準項目に含まれている筋炎特異的自己抗体陽性例はADMとしてDMに含む、と改められた。

〈診断基準〉

1. 診断基準項目

(1) 皮膚症状

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

(2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

(3) 筋肉の自発痛又は把握痛

(4) 血清中筋原性酵素（クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ）の上昇

(5) 筋炎を示す筋電図変化*1

(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7) 全身性炎症所見（発熱，CRP上昇，又は赤沈亢進）

(8) 筋炎特異的自己抗体陽性*2

(9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性および細胞浸潤

2. 診断のカテゴリー

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

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

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

3. 鑑別診断を要する疾患

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

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

- 註 *1：若年性皮膚筋炎および若年性多発性筋炎で筋電図の施行が難しい場合は、MRIでの筋炎を示す所見（T2強調/脂肪抑制画像で高信号、T1強調画像で正常信号）で代用できるものとする。
- *2：ア）抗ARS抗体（抗Jo-1抗体を含む）、イ）抗MDA5抗体、ウ）抗Mi-2抗体、エ）抗TIF1-γ抗体、オ）抗NXP2抗体、カ）抗SAE抗体、キ）抗SRP抗体、ク）抗HMGCR抗体。
- *3：角質増加、表皮の萎縮（手指の場合は肥厚）、表皮基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、組織学的色素失調、リンパ球を主体とした血管周囲性あるいは帯状の炎症細胞浸潤、真皮の浮腫増加、ムチン沈着、脂肪織炎あるいは脂肪変性、石灰沈着などの所見の中のいくつか認められ、臨床像とあわせて合致するかどうかを判断する。

<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
又は、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.）。

●国際診断基準

国際筋炎診断基準策定プロジェクト（International Myositis Classification Criteria Project）において炎症性筋疾患の国際的な新診断基準案が策定され、ヨーロッパリウマチ学会およびアメリカリウマチ学会によって2017年に承認された（表1）^{1) 2)}。

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

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

さらに、分類ツリーを用いて PM (IMNM) , IBM, ADM, DM, 若年性 DM [Juvenile DM (JDM)] 以外の若年性筋炎, JDM の 6 種類に分類することも可能である (図 1) . すでに上記のスコア計算をインターネット上で行うことのできるウェブサイトが公開されており, 日本語版も用意されている (<http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/>) . また, わが国の患者における国際基準の感度・特異度は 2016 年度版厚労省診断基準に比べても高い可能性が示されている³⁾ .

表 1 炎症性筋疾患の国際診断基準

	筋生検なし	筋生検あり
18 ≤ 初発症状の生じた年齢 < 40	1.3	1.5
初発症状の生じた年齢 ≥ 40	2.1	2.2
筋力低下		
通常は進行性の上肢近位の他覚的対称性筋力低下	0.7	0.7
通常は進行性の下肢近位の他覚的対称性筋力低下	0.8	0.5
頸部屈筋群筋力が伸筋群よりも低下	1.9	1.6
下肢近位筋群筋力が遠位筋群よりも低下	0.9	1.2
皮膚症状		
ヘリオトロープ疹	3.1	3.2
ゴットロン丘疹	2.1	2.7
ゴットロン徴候	3.3	3.7
その他		
嚥下障害または食道運動障害	0.7	0.6
検査所見		
抗 Jo-1 抗体 (抗ヒステジル tRNA 合成酵素抗体) 陽性	3.9	3.8
血清 CK, LDH, AST, ALT のうち少なくとも 1 つの上昇	1.3	1.4
筋生検		
筋内膜 (endomysium) における筋線維侵入を伴わない筋線維周囲の単核球浸潤		1.7
筋鞘 (perimysium) または血管周囲の単核球浸潤		1.2
筋束周囲萎縮		1.9
縁取り空胞 (rimmed vacuole)		3.1

[Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol 2017; 69: 2271-2282 より一部改変]

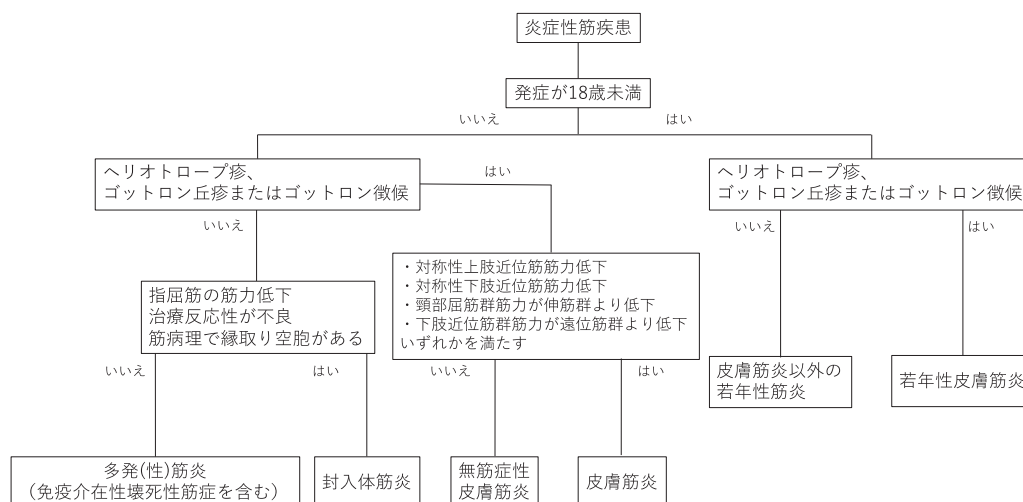


図1-1 国際分類基準における炎症性筋疾患の分類フローチャート

[Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol 2017; 69: 2271-2282 より一部改変]

文献

- 1) Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 2271-2282..
- 2) Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open* 2017; 3: e000507.
- 3) Jinnin M, Ohta A, Ishihara S, et al. First external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 387-392.

(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	多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン 2023 年版	
(2) 目的	PM/DM の診断, 治療の向上を目的とする	
(3) トピック	PM/DM	
(4) 想定される利用者, 利用施設	PM/DM の診療にかかわるすべての医療従事者(膠原病内科医, 神経内科医, 皮膚科医, 小児科医など, 専門医だけでなく, 一般臨床医, かかりつけ医も対象とする)	
(5) 既存ガイドラインとの関係	2020 年発行「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班多発性筋炎皮膚筋炎分科会編集 多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン (2020 年暫定版)」の改訂を基盤として作成	
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題 1	臨床症状 (筋病変, 皮膚病変, 肺病変など), 検査所見 (血液検査, 画像検査, 生理機能検査), 合併症, 若年性 PM/DM の特徴を明らかにする
	重要臨床課題 2	筋炎・筋力低下の治療, 皮膚症状の治療, 間質性肺疾患の治療, 局所療法, 全身治療 (ステロイド, 免疫抑制薬, 生物学的製剤など), リハビリなど, 成人・若年性 PM/DM に対する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	PM/DM を有する成人, 小児	
(8) クリニカルクエスチョン (CQ) リスト	エキスパートオピニオンにて記述した CQ1~42, SR を行った CQ1~4 (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	<p>文献検索：3 か月 文献スクリーニング：3 か月 エビデンス総体の評価と統合：7 か月 (CQ ごとに並行して行い、全体として 13 か月)</p>
(2) エビデンス検索	<ul style="list-style-type: none"> • エビデンスタイプ：既存のガイドライン，SR 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，ランダム化比較試験 (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． • データベース：既存のガイドラインについては，National Guideline Clearinghouse (NGC)，NICE Evidence Search, Minds ガイドラインセンターを検索．SR 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． • 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． • 検索対象期間：前回の 2020 年暫定版作成時に用いた検索期間が 1990 年～2017 年であったため，2018 年～2021 年 3 月を検索期間とした．検索結果によっては，検索期間の延長可能． <p>*：文献検索は日本医学図書館協会に依頼した．</p>
(3) 文献の選択基準，除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 採用条件を満たす既存のガイドライン，SR 論文が存在する場合には，それを第一優先とする． • 採用条件を満たす既存のガイドライン，SR 論文がない場合には，個別研究論文を対象として，<i>de novo</i> で SR を実施する． • <i>de novo</i> の SR では，採用条件を満たす RCT を優先して実施する． • 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． • CQ によっては，症例集積研究，症例報告も対象とする．
(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> • 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マニュアル 2020 ver. 3.0」の方法に基づく． • 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． <p style="text-align: center;"><u>エビデンス総体のエビデンスの確実性 (質)</u></p> <p>A (強)：効果の推定値に強く確信がある B (中)：効果の推定値に中等度の確信がある C (弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である D (非常に弱い)：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，症例対象研究) のみでまとめられたエビデンス総体の初期評</p>

	<p>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>
--	---

(4) 推奨作成から最終化，公開までに関する事項

<p>(1) 推奨作成の基本方針</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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，アウトカムごと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。 <p style="text-align: center;"><u>推奨決定のための，アウトカム全般のエビデンスの強さ</u></p> <p>A（強）：効果の推定値に強く確信がある B（中）：効果の推定値に中等度の確信がある C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である D（非常に弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない</p> <hr/> <p style="text-align: center;"><u>推奨の強さ</u></p> <p>1：「実施する」ことを強く推奨する 2：「実施する」ことを弱く推奨する（提案する） 3：「実施しない」ことを弱く推奨する（提案する） 4：「実施しない」ことを強く推奨する</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨の強さの決定は，ガイドライン作成委員会の投票（修正 Delphi〈デルファイ〉法）による。ガイドライン作成委員会の 60 %以上（14/22 人以上）の一致で推奨の強さを決定する。60 %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。 ・ 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。 ・ SR を行わず，エキスパートオピニオンにて記述した CQ についても同様に，ガイドライン作成委員会の投票によって推奨文・推奨度を決定する。
<p>(2) 最終化</p>	<p>関連学会からのパブリックコメントを募集して，ガイドライン作成委員会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し，結果を最終版に反映させる予定である。</p>

第3章 重要なクリニカルクエスチョン

本章には，診断もしくは治療において重要な CQ を 42 個あげ，それぞれについて，ガイドライン作成委員会にて重要な参考文献を検索して，記述した．推奨文について，推奨度は委員の投票にて決定した．

cq1 PM/DMはどのように分類されるか？

推奨

PM, DM, ADM, 免疫介在性壊死性ミオパチー, 抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群に細分類することを推奨する.

[推奨度 1]

[合意度 8.6]

解説

PM/DMは、BohanとPeterによって提唱された基準¹⁾(表1-1)に基づいて診断されてきた。この基準は単純明快である一方で、CQ14で解説する封入体筋炎や一部の筋ジストロフィーを鑑別できないという問題があった。2017年に策定された国際分類基準²⁾によって、炎症性筋疾患はPM, DM, 無筋症性皮膚筋炎(amyopathic dermatomyositis: ADM), 封入体筋炎, 若年性皮膚筋炎(juvenile dermatomyositis: JDM, JDM以外の若年性筋炎の6つに分類され, 封入体筋炎がPM/DMから明確に区別された(p.12 図1参照)。国際分類基準が策定されている間に、炎症性筋疾患のなかで病態が異なる一群として免疫介在性壊死性ミオパチーや抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群が同定された。したがって、現在の国際分類基準によるPM/DMは、PM, DM, ADM, 免疫介在性壊死性ミオパチー, 抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群を含んだ概念である。今後、免疫介在性壊死性ミオパチーや抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群はPM/DMから区別されていく可能性が高い。

PM/DMは小児慢性特定疾病制度と指定難病制度による助成対象疾患であり、2019年に小児・成人の統一診断基準が作成された(第2章(1)診断基準参照)。現時点では、本基準を満たす免疫介在性壊死性ミオパチーや抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群はPM/DMに含めてよいことになっている。

表1-1 BohanとPeterの診断基準

- 1) 四肢近位筋, 頸部屈筋の対称性筋力低下
- 2) 筋原性酵素の上昇
- 3) 定型的筋電図所見
 - ①polyphasic, short, small motor unit potentials
 - ②fibrillation, positive sharp waves, increased insertional irritability
 - ③bizarre high-frequency repetitive discharge
- 4) 定型的筋病理組織所見(筋線維の変性, 壊死, 貧食像, 萎縮, 再生, 炎症性細胞浸潤)
- 5) 定型的皮膚症状

[判定]

- ・ 確実例: 4項目該当 [DMは5)を含む]
- ・ 疑い例: 3項目 [DMは5)を含む]
- ・ 可能性のある例: 2項目 [DMは5)を含む]

[Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-407 より一部改変]

文献

- 1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-407.

- 2) Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 2271-2282.

cq2 筋力評価は PM/DM の診療に有用か？

推奨

筋力評価は診断だけでなく、治療効果判定においても有用であり、評価することを推奨する。

【推奨度 1】 【同意度 9.0】

解説

PM/DM の主要症状として筋力低下があげられ、その頻度は 9 割以上であるとされている¹⁾。また、筋力低下が初発症状として出現することは多く、CQ3 で記載されているような頸部屈筋や大胸筋といった体幹筋および左右対称性の四肢近位筋優位の筋力低下を認める場合には PM/DM を積極的に疑う必要がある。一見、無筋症性皮膚筋炎と考えられる症例においても、頸部屈筋や大胸筋といった体幹筋には軽度の筋力低下が存在していることがあり²⁾、これらの筋力評価は PM/DM の診断に重要である。

筋力低下の評価指標として、徒手筋力テスト (manual muscle testing : MMT) が広く用いられており、0 から 5 までの 6 段階で評価される。最近では、頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、手関節伸筋、大殿筋、中殿筋、大腿四頭筋、前脛骨筋の 8 つの筋を 0 から 10 の 11 段階でそれぞれ評価し、合計した数値を指標とする MMT-8 が臨床試験でよく用いられている³⁾。

国際的な筋炎の臨床研究グループである International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) は①MMT による筋力評価、②visual analogue scale (VAS) を用いた医師による疾患の全般的評価、③VAS を用いた患者による疾患の全般的評価、④Health Assessment Questionnaire (HAQ) による身体機能障害の評価、⑤血清筋原性酵素 [creatin kinase (CK), アルドラーゼ, LDH, AST, ALT], ⑥筋外病変 (全身症状および皮膚, 消化管, 呼吸器, 心病変) に関する全般的評価の 6 項目をコアセットとして、筋炎の疾患活動性評価に用いることを推奨している⁴⁾。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、上記の IMACS が定めた 6 項目のうち 3 項目で 20 %以上の改善がみられ、かつ 25 %以上悪化した項目が 2 つを超えない場合を PM/DM の改善と判断する、と定義されたが、6 項目のなかで最も重視されているのは筋力であり、悪化項目に筋力が入った場合は改善とみなさない、と判断される⁵⁾。

また、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 か月後の機能または障害グレードの変化、②6 か月後の 15 %以上の筋力の改善の 2 つである⁶⁾。

文献

- 1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-407.
- 2) El-Azhary R, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 560-565.
- 3) Harris-Love MO, Shrader JA, Koziol D, et al. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 134-139.
- 4) Miller FW, Rider LG, Chung YL, et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 1262-1273.
- 5) Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. Arthritis Rheum 2004; 50: 2281-2290.

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

ca3 どのような筋力低下がみられた場合に PM/DM を疑うか？

回答

頸部屈筋や大胸筋といった体幹筋および左右対称性の四肢近位筋優位の筋力低下が特徴である。

解説

PM/DM では体幹筋および四肢近位筋優位の筋力低下がみられ、一般的に数週から数か月かけて緩徐に進行する^{1) 2)}。

体幹筋としては頸部筋や大胸筋の筋力低下が目立ち、通常、四肢近位筋の筋力低下より顕著であり、頸部筋は伸筋より屈筋の障害が強いことが特徴である^{1) 3)}。頸部屈筋の筋力評価は必ず仰臥位で評価し、頸部屈筋の障害が強い場合には仰臥位からの頭部挙上が困難となる。また、仰臥位からの起き上がり時にいったん横を向いたうえで手の力を利用して起き上がる動作が PM/DM ではよくみられ、これは体幹筋の筋力低下を反映した所見である。

四肢の筋力低下は近位筋優位であり、基本的には左右対称性である。顔や髪が洗いにく、戸棚のものを取りにくい、洗濯物を物干し竿にかけにくい、しゃがんだ状態から立ち上がりにくい等の訴えは、四肢近位筋の筋力低下によるものと考えてよい。遠位筋の筋力低下は進行例ではありうるが、初期にみられることはない。

PM/DM では顔面筋や眼筋は基本的に障害されることはない。一方で、PM/DM の重症例や進行例では咽頭筋や呼吸筋の障害がみられることがあり、特に壊死性筋症では嚥下障害を伴うことが多い。Watanabe らは 68 例の抗 SRP 抗体陽性筋症と 45 例の抗 HMGCR 抗体陽性筋症の嚥下障害は抗 SRP 抗体陽性で 46 例 (68%)、抗 HMGCR 抗体陽性で 20 例 (44%) であったと報告している⁴⁾。

文献

- 1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 344-347.
- 2) Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med 1991; 325: 1487-1498.
- 3) Harris-Love MO, Shrader JA, Koziol D, et al. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 134-139.
- 4) Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87: 1038-1044.

CQ4 PM/DM の診療に有用な血液検査は何か？

推奨

PM/DM 診療において血液検査は重要であり、筋疾患の確認のために CK の上昇を確認することを推奨する。

[推奨度 1]

[同意度 8.7]

解説

PM/DM は骨格筋の炎症によって筋線維が壊死する病態である。骨格筋が壊死を起こすと筋線維内から血液中に筋逸脱酵素が移行する。筋逸脱酵素にクレアチンキナーゼ (CK) とアルドラーゼ (aldolase : ALD) があり、PM/DM では血清中の CK 値や ALD 値が上昇する。その他、筋線維が崩壊すると LDH, AST や ALT の上昇が認められ、CK 上昇のない症例でも異常を呈して診断の手掛かりとなるため、血液検査にて測定する価値がある^{1) ~3)}。

上記のなかでも血清 CK 値は特に重要である。それは CK 上昇が筋線維異常についての感度、特異度とも非常に高いことや、筋疾患の活動性や筋力低下の度合いとよく相関することが報告されているためである^{1) 2) 4)}。

血清 CK 値は治療の効果判定にも利用できる。治療が奏功して筋力改善が認められる数週間前から CK 値は低下し始めている。また再燃する場合も筋力低下よりも先に CK 値の上昇が始まると報告されている^{2) 5)}。

炎症性疾患の病態機序を確認するために、赤血球沈降速度 (ESR) や CRP を測定することが多い。ESR は PM/DM の約半数で亢進するが、疾患特異性はなく、疾患の活動度や治療反応性とも相関しないといわれる。CRP について、著明な上昇を示す症例はむしろ少ないとされる²⁾。しかし、ESR 値や CRP 値が高い症例は、皮膚症状が著明な症例と同様に治療中に癌を合併する可能性が高いと報告されているために注意が必要である^{6) 7)}。

自己免疫性の病態機序を確認するために、抗核抗体 (anti-nuclear antibody:ANA) の測定が有用である。疾患特異性はないが、60~90 %の症例で ANA 陽性となり、染色パターンと筋炎特異抗体や筋炎関連抗体の関係が解析されている^{2) 8)}。筋炎に関係する種々の自己抗体については CQ13 で述べられているので参照いただきたい。

最後に PM/DM の合併症として悪性腫瘍と間質性肺疾患、心筋炎が重要である。悪性腫瘍は画像で検出できないときから筋症状が出現することがあり、指標となる腫瘍マーカー値でのフォローは治療評価や早期の悪性腫瘍検出に有用である。さらに間質性肺疾患では KL-6, 心筋炎ではトロポニン T の上昇が認められ、これらは病勢をよく反映するために治療において有用である^{9) 10)}。

文献

- 1) Dalakas MC, Karpati G. Inflammatory myopathies. In: Disorders of voluntary muscle. 7th ed. Cambridge: Cambridge University Press. 2001
- 2) Rider LG, Miller FW. Laboratory evaluation of the inflammatory myopathies. Clin Diagn Lab Immunol 1995; 2: 1-9.
- 3) Mathur T, Manadan AM, Thiagarajan S, et al. Serum transaminases are frequently elevated at time of diagnosis of idiopathic inflammatory and normalize with creatine kinase. J Clin Rheumatol 2014; 20: 130-132.
- 4) Targoff IN. Laboratory manifestations of polymyositis/dermatomyositis. Clin Dermatol 1988; 6: 76-92.

- 5) Oddis CV, Medsger TA Jr. Relationship between serum creatine kinase level and corticosteroid therapy in polymyositis-dermatomyositis. *J Rheumatol* 1988; 15: 807-811.
- 6) Jakubaszek M, Kwiatkowska B, Maslinska M. Polymyositis and dermatomyositis as a risk of developing cancer. *Rheumatologia* 2015; 53: 101-105.
- 7) Lu X, Yang H, Shu X, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e94128.
- 8) Infantino M, Manfredi M, Grossi V, et al. An effective algorithm for the serological diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies: The key role of anti-Ro52 antibodies. *Clin Chim Acta* 2017; 475: 15-19.
- 9) Ye Y, Fu Q, Wang R, et al. Serum KL-6 level is a prognostic marker in patients with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis associated with interstitial lung disease. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22978.
- 10) Lilleker JB, Diederichsen ACP, Jacobsen S, et al. Using serum troponins to screen for cardiac involvement and assess disease activity in the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1041-1046.

CO5 PM/DM の診療に有用な画像検査は何か？

推奨

PM/DM 診療において画像検査で骨格筋を評価することは重要であり，MRI は骨格筋の炎症や浮腫を鋭敏にとらえられるため，MRI 検査を行うことを提案する。 [推奨度 2] [同意度 8.4]

解説

これまでの侵襲性の高い筋生検や針筋電図による骨格筋の評価にかわり，最近では画像検査での評価が行われている。CT，MRI，超音波検査，核医学検査が行われているが，MRI の感度が高く，PM/DM の骨格筋評価に非常に有用である 1) ~3) 。

MRI は様々な条件で撮影可能だが，造影剤を使用しない単純 T1 強調画像と T2 強調画像，それに加えて STIR (short T1 inversion recovery) 画像を撮影することを勧める。T2 強調画像で炎症性浮腫が高信号として描出されるが，脂肪組織との判別が難しいことも多く，脂肪組織が低信号となる STIR 画像を追加して評価する。また T1 強調画像では筋萎縮や筋組織の脂肪置換が低信号として描出される 1) 。

MRI は被曝もなく非侵襲的な検査のため，筋生検部位の決定に有用で，さらに繰り返し撮影できるため，治療効果判定にも用いられる。問題点は感度が高すぎるために運動負荷でも信号変化が出現すること，検査部位が狭いことなどがあげられてきたが，最近では whole-body MRI も可能となり，今後の評価が待たれる 1) 2) 4) ~6) 。

CT は放射線被曝を伴う検査で，筋腫大や筋萎縮，脂肪置換などは評価可能であるが，骨格筋の炎症性変化をとらえることは難しいため，PM/DM 診療では骨格筋以外の間質性肺疾患の評価や悪性腫瘍の検出に有用である 1) 3) 。

近年，骨格筋評価に超音波検査の有用性が報告されている。超音波検査はリアルタイムの筋評価や，エコーガイド下での筋生検，繰り返し検査しての治療効果判定に利用可能である。炎症部位は輝度が上がることで検出できるが，慢性変化や脂肪置換も輝度が上がるために判定が困難なことも多く，感度，特異度は MRI に劣ると報告されている 1) ~3) 7) 。

核医学検査の有用性も検討されている。¹⁸F-FDG を用いた PET/CT 検査の有用性が報告されている。骨格筋内の FDG 集積が血清 CK 値上昇や筋力低下と相関するという報告もあるが，空間分解能が低いこともあり，骨格筋の評価より間質性肺疾患の評価や悪性腫瘍の検出に有用と考えられる 1) 3) 8) 。

文献

- 1) Jia Y, Tian H, Deng J, et al. Multimodal imaging for the clinical assessment of dermatomyositis and polymyositis: A systematic review. *Radiol Infect Dis* 2017; 4: 81-87.
- 2) Oldroyd A, Chinoy H. Recent development in classification criteria and diagnosis guidelines for idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 606-613.
- 3) Schiffenbauer A. Imaging: Seeing muscle in new ways. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 712-716.
- 4) Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 642-649.
- 5) Nygren AT, Kaijser L. Water exchange induced by unilateral exercise in active and inactive skeletal muscles. *J Appl Physiol* 2002;93: 1716-1722.

- 6) Huang Z-G, Gao B-X, Chen H, et al. An efficacy analysis of whole-body magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow-up of polymyositis and dermatomyositis. *PLoS One* 2017; 12: e0181069.
- 7) Albayda J, van Alfen N. Diagnostic value of muscle ultrasound for myopathies and myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22: 82.
- 8) Li Y, Zhou Y, Wang Q. Multiple values of ¹⁸F-FDG PET/CT in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 2297-2305.

推奨

針筋電図は筋炎の活動性評価，病態の評価に有用であり，筋生検の適応や部位を考えるのにも役立つため，可能であれば施行することを推奨する。

【推奨度 1】

【同意度 8.5】

解説

広義の筋電図は神経伝導検査と針筋電図に分けられる。神経伝導検査は例えば母指球に表面電極を置いて，正中神経を手首や肘で刺激して出現する筋の電位〔これを複合活動電位（compound muscle action potential : CMAP）とよぶ〕を計測する。神経に十分な刺激（最大上刺激）を加えても CMAP の振幅が小さいときには筋線維の数が減少していることを意味する。筋線維の数が減る原因としては筋線維そのものの変性（筋ジストロフィーなど）と神経軸索の減少の2つの可能性がある。運動ニューロン疾患やニューロパチーでは軸索が消失する結果，その支配領域の筋線維が変性する。初期の筋炎では CMAP が小さくなることは少なく神経伝導検査での異常検出感度は高くない。ただし末梢神経疾患との鑑別が必要な時には神経伝導検査は有用である。

針筋電図は針の形をした細い電極を直接筋に挿入して，筋線維に生じる活動電位を計測する検査で，記録面積が小さいために電極に近接する個々の筋線維の活動電位のみを記録することができる。検査ではまず針を挿入して刺入時および安静時の状態をみたあと，力を少し入れたときの電位変化をみていく。画面上での波形確認と同時にスピーカーから波形を音としても聴きながら検査を進める。正常の場合安静時には筋線維は弛緩しており電位変化（活動電位）は記録されない。少し力を入れるとゆらぎをもった 5～10 Hz 程度の比較的規則的な放電パターンを示しながら運動単位電位（motor unit potential : MUP）が出現する。運動単位とは1つの脊髄の運動ニューロンが支配する筋線維の集団のことで，1本の軸索は筋内で多数に枝分かれして終板を介して数十本から数百本の筋線維と接合している。MUP は針電極近辺（おおよそ 1 mm 以内）にある個々の筋線維が生じる活動電位の総和を記録したものである（図 6-1）。力を入れていくことにより MUP が画面上に多数出現してくる。これを MUP の動員（recruitment）とよぶ。力を入れるために多数の運動単位の動員が必要となるためである。

詳しくは CQ7 で述べるが，炎症性のミオパチーでは大きくいって2つの変化がみられる。1つは安静時の fibrillation potential (Fib) と positive sharp wave (PSW) で，もう1つは MUP の形態の異常，動員の異常である。Fib/PSW は筋と神経の接合が途絶えたときに，筋線維膜が不安定になり自律的周期的な放電を生じるものである（図 6-2）。したがって，炎症の強い時期に出現しやすく筋炎の活動性を示している。MUP の形態の変化は各運動単位に属する筋線維変性の程度を反映しており，発症から時間が経過するほどより顕著となる。針筋電図は筋炎の診断と病態を知る上で欠くことのできない検査であり，また筋生検の適応や部位を考えるうえでも重要である。現在は画像診断（筋超音波検査や MRI）と併用することより精度の高い検査が可能となっている。

針電極では検査時の痛みを避けることはできないので，理解の得られない患者，特に小児では困難であるが，習熟した検者が行えば他の検査では得られないリアルタイムの機能異常を得ることができる有用な検査である 1) 2) 。

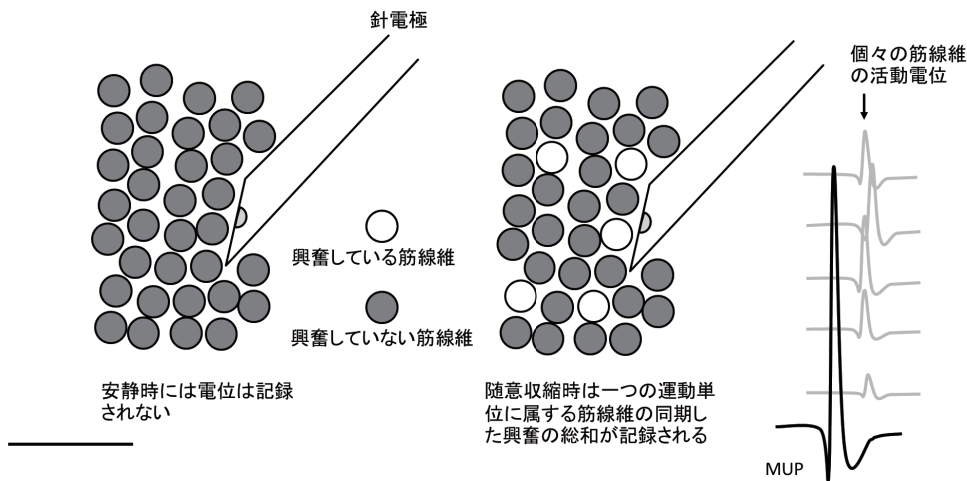


図 6-1 安静時と随意収縮時の針筋電図（正常）

同芯型針電極は中心の導線の先端部と外筒との間の電位差を記録しており、先端部から半径 1mm 程度の範囲にある筋線維の活動電位が記録される。正常では安静時に筋線維が自律的に興奮することはない（図左）。弱い随意収縮を行うと閾値の低い 1 つの運動単位に属する筋線維が同期して興奮する（図右○）。このとき針電極では近接する同期した数本の筋線維の活動電位が記録されることになる。これを運動単位電位（MUP）とよび、個々の筋線維の電位の総和になる。

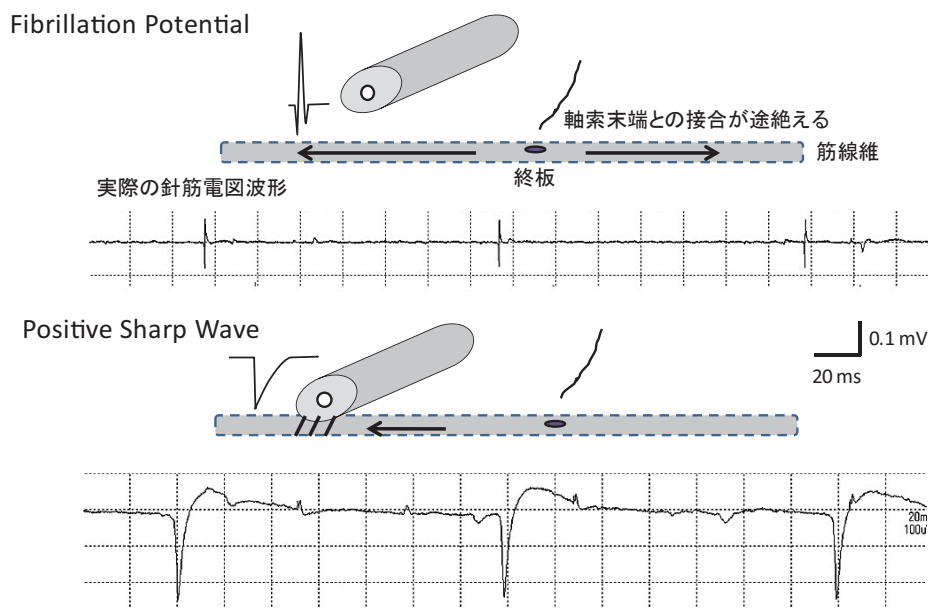


図 6-2 fibrillation potential (Fib) と positive sharp wave (PSW)

Fib と PSW はいずれも軸索末端と終板との接合を絶たれた筋線維が自律的周期的に放電する（1～30 回/秒）もので、現在進行形の変性を反映している。PSW は針電極が筋線維に触れて筋線維が一部損傷した場合に記録され、Fib と同一の現象をみていると考えられている。いずれも放電間隔は時計のように正確である。疾患特異性は低いが、活動性の筋炎では大多数に認められる重要な所見である。

文献

- 1) 関口兼司, 幸原伸夫. 症例から考える針筋電図. 診断と治療社, 2017.
- 2) Daube JR, Rubin DI. Needle electromyography. Muscle Nerve 2009; 39: 244-270.

cq7 PM/DM を示唆する重要な筋電図所見は何か？

回答

①刺入時・安静時にみられる線維性収縮電位/陽性鋭波 (Fib/PSW) と、②随意収縮時の運動単位電位 (MUP) の形態 (スパイク状、短持続・多相性など) や動員パターンの異常 (early/rapid recruitment) が重要な所見である。

解説

CQ6 に記載したように正常の筋では安静時に針電極から筋線維の活動電位は記録されないが、炎症・変性により終板での軸索末端と筋線維の接合が途絶えると筋線維が自律的に周期的な収縮を始める。このときに生じる活動電位が線維性収縮電位/陽性鋭波 (fibrillation potential/positive sharp wave : Fib/PSW) である。このとき針電極先端部が筋線維からわずかに離れていると Fib として記録され、筋線維膜に密着していると PSW の形になると考えられている。すなわち両者とも単一の筋線維が自律的規則的に放電するという本態は同じである。この放電が数週間続き、やがて筋線維は完全に変性する。Fib/PSW は極めて規則的な放電パターン (リズム) をとることが特徴で、診断上重要である。Fib/PSW は筋炎、筋ジストロフィーなどの筋疾患でも、また筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) など脱神経を生じる疾患でも神経軸索と筋線維の接合が途絶えれば出現する。したがって疾患特異性はないが、これらが出現していれば現在活動性の病態があることを示す。炎症性ミオパチーの急性期には脱力のある筋では高率 (約 80 %) に認められる重要な所見である。治療により症状が改善すると消失する (図 7-1)。

炎症の結果、運動単位を構成する筋線維の一部が変性、脱落すると MUP の形態も変化する。発症初期や脱力のない軽症例では運動単位電位 (motor unit potential : MUP) に変化を認めないこともあるが、時間とともに多くの筋線維が変性すると、筋線維の大小不同や断裂、一部の筋線維の脱落などを生じ、運動単位を構成する筋線維数の減少 (密度の低下) と筋線維の活動電位伝導時間のばらつきを生じる。この結果、筋電図では線維密度が極端に低下したスパイク状の MUP や持続時間の比較的短い多相性の MUP が多数認められるようになる。また個々の運動単位が生み出す力が弱くなるために少し力を入れるにも多数の MUP の動員がみられるようになる (early/rapid recruitment) (図 7-2)。これらの変化は筋生検所見ともある程度相関する^{1) 2)}。

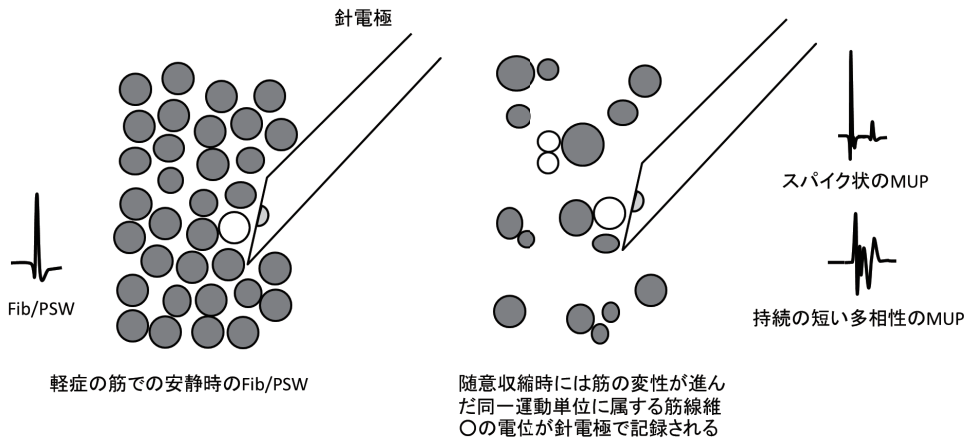


図 7-1 筋炎疾患の針筋電図 (CQ6 の正常と比較)

筋炎の初期や軽症の場合にも大多数の患者に刺入時・安静時の Fib/PSW が記録される。このような筋では全体の筋線維の構築は比較的保たれているために MUP の異常はあまり目立たない (図左)。筋炎がある程度進行すると筋線維の変性がすすみ、筋線維の消失や大小不同などを生じる。その結果、安静時の Fib/PSW に加えて運動単位を構成する筋線維数は減少するため、線維密度の低い小さな運動単位が目立つようになる (図右)。1 本の筋線維の電位のみが目立つスパイク状の MUP も多くみられる。またある程度筋線維が残っている運動単位では筋線維の大小不同のために伝導がばらつき、波形の同期性も悪くなる (持続の短い多相性の MUP)、さらに個々の運動単位の生み出す力が弱くなるために、わずかの力を入れるだけで多くの運動単位が動員されるようになる (early or rapid recruitment)。



図 7-2 筋炎患者慢性期の運動単位電位

安静から最弱収縮の筋電図記録。上から下へ掃引が続いている。最初は単一筋線維で構成されている小さなスパイク状の MUP が認められ (黒矢印)、少し力を入れると多相性の MUP が重なり (白矢印) すぐに基線が複数の多相性の運動単位で埋め尽くされてしまう (rapid recruitment)。

文献

- 1) Naddaf E, Milone M, Mauermann ML, et al. Muscle Biopsy and Electromyography Correlation. Front Neurol 2018; 9: 839.
- 2) Sener U, Martinez-Thompson J, Laughlin RS, et al. Needle Electromyography and Histopathologic Correlation in Myopathies Muscle Nerve 2019; 59: 315-320.

推奨

1. 特徴的な筋病理所見を確認することで PM/DM の診断精度が上がるため、筋生検は有用であり、行うことを提案する。 [推奨度 2] [同意度 8.5]
2. 皮疹のない筋炎の場合や封入体筋炎の鑑別には、筋生検は有用であり、行うことを提案する。 [推奨度 2] [同意度 8.8]

解説

PM/DM の診断において、多数の筋炎特異自己抗体が発見され、MRI の普及と画像診断技術が進歩している現在でも、筋生検は依然臨床の現場で重要な役割を果たしている。そのため、筋生検の適応、診断における可能性と限界、留意点などを知っておく必要がある。

1975 年、Bohan & Peter による特発性炎症性筋疾患の診断基準は、皮疹の有無により PM と DM に大別し、現在も広く用いられる^{1) 2)}。しかし、本基準には筋病理所見の項目がないため、封入体筋炎やその他のミオパチーを PM/DM から除外することができない。また、皮疹がないため PM に分類された症例で、DM に特徴的な病理像を呈する場合があります、混乱がみられる。1992 年、わが国で作成された厚生省診断基準³⁾、そして 2014 年に改訂された厚生労働省診断基準（厚生労働省指定難病ホームページ、難病情報センター：皮膚筋炎／多発性筋炎 [指定難病 50]）のいずれでも、筋生検は診断基準項目の 1 つであるが必須ではない。一方で、筋ジストロフィーや代謝性ミオパチーなど他の筋疾患の鑑別が必須であるため、必然的に筋生検が必要とされる症例は多い。

2003 年、Dalakas & Hohlfeld による PM/DM の診断基準では、筋病理所見が主要項目とされた⁴⁾。また、2004 年および 2014 年の European Neuromuscular Centre (ENMC) ワークショップで提唱された特発性炎症性筋疾患の診断基準では、PM/DM の範疇に含まれながら PM と DM 以外の臨床病型と考えられる免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy : IMNM) と抗 ARS 抗体症候群・抗合成酵素 (抗体) 症候群 (anti-synthetase syndrome : ASS) の鑑別に、筋病理所見が有用である^{5) 6)}。さらに 2017 年の新国際分類基準では、PM と封入体筋炎の鑑別に筋病理所見が必須となっている⁷⁾。DM においても、特徴的な臨床症状と筋炎特異的自己抗体のいずれも共存している場合以外は、筋生検を考慮する必要がある。

コンコトーム筋生検は、副鼻腔手術で使用される鉗子の一つであるコンコトームを用いた低侵襲の筋生検法である⁸⁾。簡便で安全性が高いとされるが、対象となる筋に限られ、他の筋疾患の鑑別に必要な検体量の採取は見込めないこともあり、国内では十分普及していない。ただ、既存の開放筋生検とは異なり、繰り返し実施可能なため、治療効果判定には有用かもしれない。

文献

- 1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 344-347.
- 2) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-407.
- 3) Tanimoto K, Nakano K, Kano S, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 1995; 22: 668-674.
- 4) Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003; 362: 971-982.
- 5) Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2004; 14: 337-345.

- 6) De Bleecker JL, De Paepe B, Aronica E, et al. 205th ENMC International Workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies part II 28-30 March 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 268-272.
- 7) Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1955-1964.
- 8) Dorph C, Nennesmo I, Lundberg IE. Percutaneous conchotome muscle biopsy. A useful diagnostic and assessment tool. *J Rheumatol* 2001; 28: 1591-1599.

CQ9 PM/DM を示唆する重要な筋病理所見は何か？

推奨

1. 壊死・再生筋線維と炎症細胞浸潤の存在に加え、筋細胞膜での MHC クラス I 抗原の発現亢進を評価することを推奨する。 [推奨度 1] [同意度 8.5]
2. DM に特徴的な所見として、筋束周囲萎縮 (perifascicular atrophy) を評価することを推奨する。 [推奨度 1] [同意度 8.6]

解説

PM/DM で認められる筋病理所見として、壊死・再生筋線維と筋組織内への炎症細胞浸潤像の存在が重要である¹⁾。血管周囲や筋束内への単核球の浸潤や集簇に加えて、マクロファージによる壊死線維への浸潤がみられることもある¹⁾。ただし、一部の筋ジストロフィーやミオパチーで強い炎症細胞浸潤を認めることがあり、鑑別に留意する必要がある。非壊死筋線維の筋細胞膜に高頻度に主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex : MHC) クラス I 発現の上昇も、PM/DM に共通する重要な所見である。特発性炎症性筋疾患の診断に用いた場合、感度 78%、特異度 95%と報告されている²⁾。

PM/DM は、近年、筋病理学および血清学的な知見に基づき、PM、DM に加えて、免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy : IMNM)、抗 ARS 抗体症候群・抗合成酵素 (抗体) 症候群 (anti-synthetase syndrome : ASS) の臨床病型が認められつつある。

まず、DM に特徴的な所見として、筋束周囲萎縮 (perifascicular atrophy) があげられる³⁾。また、筋内鞘の毛細血管への補体 C5b-9 沈着も診断的に有用とされる⁴⁾。さらに、DM の筋障害の機序に I 型インターフェロンの関与が示唆されていることから、このマーカーであるミクソウイルス耐性蛋白 (myxovirus-resistance protein A : MxA) の筋線維内での発現がみられる。近年、MxA の発現が筋束周囲萎縮や補体 C5b-9 沈着のいずれよりも、感度・特異度が高いと指摘されている⁵⁾。DM では、MHC クラス I 発現は筋束周囲の筋線維でより強くみられる。また、最近報告されている皮膚症状のない DM (dermatomyositis sine dermatitis) でも、通常の DM と同様の病理所見を認める⁶⁾。

アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl-tRNA synthetase : ARS) に対する抗体が陽性となる ASS では、筋束周囲主体に壊死・再生線維が見出される筋束周囲壊死 (perifascicular necrosis) が病理学的に特徴ある所見とされる⁷⁾。DM に特異的に発現する MxA は、ASS の筋線維では発現しないことから、DM と ASS は異なる機序による疾患と考えられる⁸⁾。

抗 SRP 抗体や抗 HMGCR 抗体が特異的自己抗体として知られる IMNM では、病理学的に活動性の高い壊死・再生筋線維を認めるが、炎症細胞浸潤像には乏しい。筋線維膜上では補体 C5b-9 の沈着がみられる。病理学的には筋ジストロフィーと類似する点もあり、鑑別に細心の注意が必要である。

一方、PM に特徴的な病理所見として、MHC クラス I の発現が上昇した非壊死筋線維を CD8 陽性 T 細胞が取り囲み、内部へ浸潤する像 (CD8/MHC-I complex) が高頻度にみられ、DM とは異なる機序であることが報告された⁴⁾。しかし、実臨床では病理学的に分類される PM は多くなく、ASS や IMNM を包含する概念と考えられる。

PM/DM の鑑別に重要な封入体筋炎では、自己貪食空胞である縁取り空胞が特徴的な病理所見であるが、そのほかの筋疾患でも観察される⁹⁾。縁取り空胞の縁の部分は赤～赤紫色に染色される。縁取り空胞の空隙は、多数の自己貪食空胞が凍結標本の作製段階で抜けてしまうためにできる人工産物である。

文献

1) Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003; 362: 971-982.

- 2) van der Pas J, Hengstman GJD, ter Laak HJ, et al. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 136-139.
- 3) Uruha A, Suzuki S, Nishino I. Diagnosis of dermatomyositis: autoantibody profile and muscle pathology. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2017; 8: 302-312.
- 4) Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984; 16: 193-208.
- 5) Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al. Sarcoplasmic MxA expression: A valuable marker of dermatomyositis. *Neurology* 2017; 88: 493-500.
- 6) Inoue M, Tanboon J, Hirakawa S, et al. Association of Dermatomyositis Sine Dermatitis With Anti-Nuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies. *JAMA Neurol* 2020; 77: 872-877.
- 7) Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, et al. Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome. *JAMA Neurol* 2017; 74: 992-999.
- 8) Inoue M, Tanboon J, Okubo M, et al. Absence of sarcoplasmic myxovirus resistance protein A (MxA) expression in antisynthetase syndrome in a cohort of 194 cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019; 45: 523-524.
- 9) Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A. *Muscle biopsy: A practical approach. The fourth edition.* Philadelphia: Saunders, 2014.

cq10 PM/DMの診断に有用な皮膚病変は何か？

推奨

1. DMの診断にヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹およびゴットロン徴候を確認することを強く推奨する。 [推奨度 1] [同意度 8.9]
2. その他のDMに特徴的な皮疹の出現を確認することを提案する。 [推奨度 2] [同意度 8.5]

解説

DMの診断に有用な皮膚症状としては、ヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹およびゴットロン徴候が知られており、1975年に報告されたBohan & Peterによる診断基準^{1) 2)}から、わが国では2019年厚生労働省の診断基準、海外では2017年The European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR)による国際分類基準³⁾に至るまで、DMの診断項目に含まれている。

DMにおいて様々な皮膚病変が出現するが、その疾患特異性はそれぞれの皮疹によって異なる。疾患特異性と頻度による分類にはいまだ統一された見解はないが^{4) ~8)}、DMの診断に有用な皮疹を、DMに特異的な皮疹 (pathognomonic) と、そのほかのDMに特徴的な皮疹 (characteritic) や合致する皮疹 (compatible) とに大きく分けて説明する。

DMに特異的な皮疹 (pathognomonic)

DMに特異的な皮疹 (pathognomonic) としては、ゴットロン丘疹およびゴットロン徴候があげられる。ゴットロン丘疹/徴候は手指の関節背面、特に近位指節間関節や中手指節関節に好発する紫紅色～紅色丘疹もしくは紫紅色～紅色斑、角化性紅斑である。四肢の関節背面 (肘頭や膝蓋) にも角化性紅斑として生じる。ヘリオトロープ疹は上眼瞼のやや紫紅色の浮腫性紅斑である。色調が目立たず眼瞼浮腫のみを呈することもある。通常両側性だが、左右均等でないことや、片側性のこともある⁵⁾。ヘリオトロープ疹はEuwer & Sontheimerらによる提案⁴⁾では特異的な皮疹ではなく、DMに特徴的な皮疹 (characteristic) とされているが、全身性エリテマトーデスや全身性強皮症でみることはほとんどなく“DMに特に特徴的な皮疹 (highly characteristic) ^{5) 7)}”や“DMに特異的な皮疹 (pathognomonic) ^{8) 9)}”に分類されることもある。

DMに特徴的な皮疹 (characteristic) もしくは合致する皮疹 (compatible)

DMに特異的ではないが、DMに特徴的 (characteristic) もしくは合致する皮疹 (compatible) として様々な皮疹があげられる。DMにみられる皮疹は、体の部位によって特徴的な分布や皮疹を呈し、特異的な名称がつけられていることが多い。したがってこれらの皮疹を部位別に概説する。

顔面では、ヘリオトロープ疹のほか、頬部、前額、耳介、側頬～頸部にも紅斑がしばしばみられる。鼻根部から内眼角部も好発部位であり、頬にかけて蝶形紅斑を呈することもある¹⁰⁾。全身性エリテマトーデスでは鼻唇溝の皺は避けるように紅斑が出現するのに対し、DMでは鼻唇溝にも紅斑がみられる^{10) 11)}。進行例では顔面全体が紅皮症様を呈することもある¹⁰⁾。頭部では、紅斑と痒疹を伴い脱毛をきたすことや¹⁰⁾、紅斑を伴わない非瘢痕性脱毛をみることもある⁹⁾。口腔内では口腔内の潰瘍や痛みが出現する¹²⁾。歯肉に血管拡張を生じ、歯肉出血を伴う^{13) 14)}。また硬口蓋に ovoid palatal patch として類円形紅斑がみられる¹⁵⁾。

体幹では前胸部，上背部・肩から上腕にかけて紅斑が現れ，それぞれ V 徴候やショール徴候とよばれる¹⁶⁾．光線過敏を伴うことが多く，とくに V 徴候やショール徴候は光線による影響が考えられる．DM の体幹部皮疹は一般に癢痒を伴うことから，¹⁷⁾ によって線状の紅斑が生じることもある．これはむち打ち様紅斑あるいは scratch dermatitis とよばれる^{17) 18)}．肩甲骨部を避けてびまん性の紅斑を示す際には“angel wings”徴候として報告されている¹⁹⁾．もともとは抗 SAE 抗体陽性例において報告された¹⁹⁾ が，かゆみから搔破によってそのような分布を示す可能性が高く，その他の抗体陽性例でもみられる所見である¹⁰⁾．色素沈着，色素脱失，血管拡張，表皮萎縮などの多彩な皮膚病変が混在するものを多形皮膚萎縮（ポイキロデルマ）とよぶ．多形皮膚萎縮は V 徴候やショール徴候のみられる部位や四肢伸側など光線のあたる部位に分布することが多い⁹⁾．また全身の浮腫をきたし，まれにびらんや水疱が形成されることもある^{10) 20) ~22)}．

四肢では，主に四肢の伸側や手指の伸側に線状もしくは帯状の紅斑を生じ，特に大腿や殿部側面にはホルスター徴候とよばれる紅斑が生じることがある．皮下の病変としては脂肪織炎や皮下石灰化^{12) 23) ~25)}があり，特に小児では皮下石灰化の頻度が高い²⁶⁾．また，石灰化は関節背面など四肢以外に体幹にも生じる²⁷⁾．

手足においては，手指の背側や手背にみられるゴットロン丘疹/徴候以外に，同様な皮疹が手指の屈側や手掌にも生じ，鉄棒まめ様を呈し，逆ゴットロン徴候もしくは掌の丘疹とよぶ²²⁾．メカニックスハンド（機械工の手）は母指尺側側面や示指・中指攣側面から指腹にかけて生じる角化性の皮疹であり，もともとは抗 ARS 抗体症候群に多くみられると報告されたが^{16) 28) 29)}，その他の自己抗体陽性の DM 患者においても出現することが確認されている³⁰⁾．また，メカニックスハンドと同様の皮疹が足の側縁に出現することも知られている¹⁰⁾．爪囲紅斑と爪上皮出血点は全身性エリテマトーデスや強皮症，他の膠原病でも認められるが，DM でも高率に認められる^{9) 10) 31) 32)}．

DM の診断において 3 つの皮膚症状，すなわちゴットロン徴候，ゴットロン丘疹，ヘリオトロープ疹が最も重視され，最新の 2017 年 EULAR/ACR 特発性炎症性筋疾患診断基準³⁾にも含まれている．一方でこの 2017 年 EULAR/ACR による特発性炎症性筋症の診断基準において，約 25% の患者で，3 項目中 2 項目の皮膚所見を満たさず，診断に至らなかったとの報告がある^{33) 34)}．現在，皮膚症状が主である DM 患者における Delphi（デルファイ）法による皮疹の分類基準について世界的に皮膚科専門家により検討されている³³⁾．DM では通常，身体の複数の部位に上記のような複数の皮疹が混在するため，一見ヘリオトロープ疹やゴットロン徴候のような皮疹に見えても，その他の所見が全く存在しない場合は他の疾患の可能性を検討する必要がある．

文献

- 1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 344-347.
- 2) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-407.
- 3) Lundberg IE, Tjárnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol 2017; 69: 2271-2282.
- 4) Euwer RL, Sontheimer RD. Dermatologic aspects of myositis. Curr Opin Rheumatol 1994; 6: 583-589.
- 5) Santmyre-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 714-722.
- 6) Mainetti C, Beretta-Piccoli BT, Selmi C. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol 2017; 53: 337-356.

- 7) Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 122-127.
- 8) DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 267-281.
- 9) Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000; 355: 53-57.
- 10) Connolly A, Gordon PA, Hannah J, et al. The chameleon rash: a review of the polyphenotypic dermatoses of dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46: 1016-1022.
- 11) Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 339-353.
- 12) Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 25-34.
- 13) Ghali FE, Stein LD, Fine JD, et al. Gingival telangiectases: an underappreciated physical sign of juvenile dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1370-1374.
- 14) Márton K, Hermann P, Dankó K, et al. Evaluation of oral manifestations and masticatory force in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 164-169.
- 15) Bernet LL, Lewis MA, Rieger KE, et al. Ovoid Palatal Patch in Dermatomyositis: A Novel Finding Associated With Anti-TIF1 γ (p155) Antibodies. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 1049-1051.
- 16) Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 360-374.
- 17) Jara M, Amérigo J, Duce S, et al. Dermatomyositis and flagellate erythema. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 440-441.
- 18) Eichenfield DZ, Paravar T. Zebra Stripes in Dermatomyositis: Case Report and Review of Flagellate Erythema-Associated Dermatomyositis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e7-e9.
- 19) Inoue S, Okiyama N, Shobo M, et al. Diffuse erythema with 'angel wings' sign in Japanese patients with anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-associated dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2018; 179: 1414-1415.
- 20) Jung KD, Kim PS, Park HY, et al. Dermatomyositis associated with generalized subcutaneous edema and Evans syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 144-147.
- 21) Milisenda JC, Doti PI, Prieto-González S, et al. Dermatomyositis presenting with severe subcutaneous edema: five additional cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 228-233.
- 22) Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous Manifestations in Dermatomyositis: Key Clinical and Serological Features-a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 293-302.
- 23) Santos-Briz A, Calle A, Linos K, et al. Dermatomyositis panniculitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 18 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1352-1359.
- 24) Labrador-Horrillo M, Martínez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 290797.
- 25) Janis JF, Winkelmann RK. Histopathology of the skin in dermatomyositis. A histopathologic study of 55 cases. *Arch Dermatol* 1968; 97: 640-650.
- 26) Eidelman N, Boyde A, Bushby AJ, et al. Microstructure and mineral composition of dystrophic calcification associated with the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R159.
- 27) Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, et al. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 724-729.
- 28) Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. A cutaneous lesion associated with myositis. *Ann Intern Med* 1979; 91: 577-579.
- 29) Gusdorf L, Morrucci C, Goetz J, et al. Mechanics hands in patients with antisynthetase syndrome: 25 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2019; 146: 19-25.
- 30) Concha JSS, Merola JF, Fiorentino D, et al. Re-examining mechanic's hands as a characteristic skin finding in dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 769-775.e2.
- 31) Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 475-482.

- 32) Ohtsuka T. The relation between nailfold bleeding and capillary microscopic abnormality in patients with connective tissue diseases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 23-26.
- 33) Concha JSS, Pena S, Gaffney RG, et al. Developing classification criteria for skin-predominant dermatomyositis: the Delphi process. *Br J Dermatol* 2020; 182: 410-417.
- 34) Patel B, Khan N, Werth VP. Applicability of EULAR/ACR classification criteria for dermatomyositis to amyopathic disease. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 77-83.e1.

ca11 DMの皮膚病変の生検は有用か？

推奨

皮膚病変の生検は必須ではないが、診断が不確実な場合や他の疾患を鑑別する必要がある場合には生検を行うことを推奨する。

[推奨度 1]

[同意度 8.3]

解説

DMの皮膚病変の病理組織学的所見には特異的なものではなく¹⁾、皮膚生検による皮膚病理組織像のみから皮膚筋炎と確定診断することは不可能である。特に皮膚エリテマトーデスの病理組織学的所見とは多くの点で共通しており、両者を病理組織像のみから鑑別することはできない^{2) 3)}。しかしながら、DMに似た臨床像を呈するものには様々な疾患がある。湿疹・皮膚炎、乾癬、サルコイドーシス、皮膚リンパ腫、多中心性細網組織球症などがあげられる。これらの疾患を鑑別するうえでは病理組織学的所見が参考となるため、特に無筋症性皮膚筋炎（amyopathic dermatomyositis : ADM）をはじめとして他の所見だけからは診断が不確実であるような例では、皮膚生検を施行して病理組織像を確認したほうがよい²⁾。

皮膚生検は、一般的には、皮疹の認められる部位からメスやトレパンを用いて施行する。生検する部位は、多くの場合、もっとも変化の強い部位や辺縁の活動性病変など新鮮な皮疹の部位を選択する。無疹部に比べて皮疹部のほうが有意な所見が得られやすいが、身体の中の部位ごとの所見の得られやすさには大きな差はなかったという報告がある⁴⁾。指の生検時など、神経や脈管の損傷には十分留意する必要がある。生検標本は、ホルマリン固定をして、ヘマトキシリン・エオジン染色のほか、アルシアン青染色（ムチン沈着）なども行う、また、可能であれば、凍結標本も作製して、免疫グロブリンや補体の沈着も検討するとよい。

DMでは、病理組織的に苔癬反応（lichenoid tissue reaction : interface dermatitisともよばれる）を呈するが、円板状エリテマトーデスほどの強い変化を伴うことは少ない¹⁾。苔癬反応とは、真皮上層の血管周囲性あるいは帯状のリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を伴う、表皮基底層の液状変性や表皮異常角化細胞（シバット小体）がみられることを特徴とする。苔癬反応を示す他の皮膚疾患に、皮膚エリテマトーデス、扁平苔癬、苔癬型薬疹、移植片対宿主病、急性痘瘡状苔癬状皰瘡疹、菌状息肉症などがある。またDMでは、真皮の間質にムチン沈着を伴うことが多い。抗MDA5抗体陽性例では、血管傷害が強く認められるとする報告がある^{5) 6)}。機械工の手（メカニクスハンド）では、過角化・錯角化、表皮肥厚、個細胞壊死が特徴的である^{6) ~8)}。

陳旧性の皮疹では、基底膜の肥厚や、真皮の色素失調や血管拡張が目立つようになる¹⁾。紅斑部では通常、表皮は萎縮するが、ゴットロン丘疹では、表皮はむしろ角質増加（肥厚）や軽度の乳頭腫症などの過形成を示す。脂肪織炎や脂肪変性の病理組織像でもDMに特異的なものはないが、隔壁性より小葉性の脂肪織炎を認めることが多く、石灰沈着を病理組織学的に認めることもある。

蛍光抗体直接法では、基底膜部への免疫グロブリンや補体の沈着が認められる例もあるが、認められないことも多く、その結果は一定しない⁹⁾。

文献

1) Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, et al.(ed.) Lever's Histopathology of the Skin. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015: 343-345.

- 2) Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 269-278. d
- 3) Smith ES, Hallman JR, DeLuca AM, et al. Dermatomyositis: a clinicopathological study of 40 patients. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 61-67.
- 4) Wolstencroft PW, Rieger KE, Leatham HW, et al. Clinical factors associated with cutaneous histopathologic findings in dermatomyositis. *J Cutan Pathol* 2019; 46: 401-410.
- 5) Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 25-34.
- 6) Okiyama N, Yamaguchi Y, Koderu M, et al. Distinct Histopathologic Patterns of Finger Eruptions in Dermatomyositis Based on Myositis-Specific Autoantibody Profiles. *JAMA Dermatol* 2019; 155: 1080-1082.
- 7) Mii S, Kobayashi R, Nakano T, et al. A histopathologic study of mechanic's hands associated with dermatomyositis: a report of five cases. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1177-1182.
- 8) Concha JSS, Merola JF, Fiorentino D, et al. Re-examining mechanic's hands as a characteristic skin finding in dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 769-775, e2.
- 9) Magro CM, Crowson AN. The immunofluorescent profile of dermatomyositis: a comparative study with lupus erythematosus. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 543-552.

ca12 PM/DM の診療における皮膚病変評価ツールは何か？

推奨

DM を含む炎症性筋疾患の皮膚病変の活動性を評価する方法として、PGA, CDASI, CAT, DSSI などを使用することを提案する。

[推奨度 2]

[合意度 8.3]

解説

1. PGA (Physician Global Assessment)

医師が行う疾患重症度の総合的な評価であり、皮膚の疾患活動性や皮膚損傷を 0 (疾患の証拠なし) から 10 (非常に重篤な疾患) の範囲の 10 cm の線形視覚アナログスケール、5 段階のリッカート尺度で評価、毎回の受診時ごとに比較して評価する方法である¹⁾。医師の主観で評価するため、評価者間に差が生じる。

2. CDASI (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index)

DM 患者の皮膚病変の範囲と重症度を評価する指標である。解剖学的に 15 の項目に区分し、それぞれの項目に対して活動性の評価として紅斑、鱗屑、びらん/潰瘍について、および皮膚損傷の評価として多形皮膚萎縮、石灰化についてスコア付けをし、皮膚病変の分布と重症度の評価を行う。解剖学的区分による評価に加え、手のゴットロン徴候、爪周囲変化、最近の脱毛があれば合計スコアに加算することができ、活動性は 0 点から 100 点、皮膚障害は 0 点から 32 点で評価する。PGA と比較して評価項目が細分化されており、評価方法も比較的明瞭である。そのため、同一科内だけでなく各診療科間でも評価の差が少なくなっており、リウマチ科医と皮膚科医が使用した場合の CDASI の信頼性が認められている²⁾。

3. CAT (Cutaneous Assessment Tool)

小児および成人における特発性炎症性筋疾患の広範な皮膚症状を包括的に評価するために CAT³⁾ が 2007 年に発表され、現在はそれを簡略化した abbreviated CAT (aCAT) を使用することが推奨されている⁴⁾。CAT は皮膚疾患活動性スコアと皮膚損傷スコアで構成され、10 項目の活動性病変、4 項目の皮膚損傷病変、7 項目は両者に共通する病変の計 21 項目で評価し、皮膚疾患活動性スコアを 0 点から 96 点、皮膚損傷スコアを 0 点から 20 点で評価する。各項目の合計点で評価をするが、CAT はその点数付けが各項目で異なり煩雑であるため、aCAT では簡略化され、それぞれの所見があるかないかの 2 択で評価する。所見ありで 1 点、所見なしで 0 点となり、皮膚疾患活動性スコアは最大 17 点、皮膚損傷スコアは最大 11 点になる。

4. DSSI (Dermatomyositis Skin Severity Index)

DSSI は DM の皮膚病変の疾患活動性を評価する指標で、全身を頭部、体幹部、上肢、下肢の 4 領域に分割し、各領域内での発赤、硬結、鱗屑を認める面積に応じた点数を掛け合わせて計算される⁵⁾。皮疹面積は面積の広さに応じて 0 点から 6 点で、紅斑、硬結、鱗屑はいずれも重症度に応じて 0 点から 4 点

で評価し、その合計点は最大で 72 点になる。

文献

- 1) Yeung H, Farber S, Birnbaum BK, et al. Reliability and validity of cutaneous sarcoidosis outcome instruments among dermatologists, pulmonologists, and rheumatologists. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1317-1322.
- 2) Tiao J, Feng R, Bird S, et al. The reliability of the Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) among dermatologists, rheumatologists and neurologists. *Br J Dermatol* 2017; 176: 423-430.
- 3) Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA, et al. Preliminary validation and clinical meaning of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 214-221.
- 4) Huber AM, Lachenbruch PA, Dugan EM, et al. Alternative scoring of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis: results using abbreviated formats. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 352-356.
- 5) Carroll CL, Lang W, Snively B, et al. Development and validation of the Dermatomyositis Skin Severity Index. *Br J Dermatol* 2008; 158: 345-350.

ca13 自己抗体は PM/DM の診断および病勢評価に有用な指標となるか？

推奨

1. 筋炎特異（関連）自己抗体は筋炎の病型，病態，治療反応性と密接に関連しており，抗 Jo-1 抗体を含む抗 ARS 抗体，抗 Mi-2 抗体，抗 TIF1- γ 抗体，抗 MDA5 抗体だけでなく，可能であれば種々の特異（関連）自己抗体の検索を行うことを推奨する。

[推奨度 1]

[合意度 8.8]

2. 抗 MDA5 抗体の抗体価は病勢を反映するため，経時的に測定することを提案する。

[推奨度 2]

[同意度 8.2]

解説

筋炎に見出される筋炎特異自己抗体あるいは筋炎関連自己抗体の一部は筋炎および筋外合併症の出現や治療反応性を予測できる可能性がある。主な筋炎特異的自己抗体（myositis-specific autoantibodies : MSAs）/筋炎関連自己抗体（myositis-associated autoantibodies : MAAs）を表 13-1 にまとめた。これらは従来の症候学・病理学的病型分類と照らし合わせると図 13-1 のように示される。

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よいことが報告されている。ただし，後 2 者は筋炎オーバーラップ症候群で認められる^{1) ~7)}。

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

抗 ARS 抗体の種類によっては臨床像・臨床経過・予後に若干の差違が報告されている。抗 Jo-1 抗体陽性例では筋症状の頻度が多いのに対し，非 Jo-1 抗 ARS 抗体陽性例では筋症状が比較的少ない^{13, 14)}。予後も抗 Jo-1 抗体陽性例よりも非 Jo-1 抗 ARS 抗体陽性例のほうが悪く，特に抗 PL-7 抗体が抗 ARS 抗体のなかで最も予後不良因子であることが示唆されている^{11) 13) ~18)}。抗 Jo-1 抗体の抗体価は，CK 値，筋症状，関節症状と相関するという報告がある¹⁹⁾。

抗 MDA5 (CADM-140) 抗体は皮膚筋炎に特異的な自己抗体であり，日本人においては臨床的無筋症性皮膚筋炎 (clinically amyopathic dermatomyositis : CADM) に多く認められ，高頻度に間質性肺疾患を合併する。特に急速進行性間質性肺疾患を合併する頻度が高いため，生命予後不良因子として数多く報告されている^{20) ~25)}。同抗体陽性例では早期から高用量副腎皮質ステロイドとともに免疫抑制薬を同時に導入することが勧められる^{26) 27)}。抗 MDA5 抗体の抗体価が高い例は，重症や難治であると報告されている^{28) 29)}。また，抗体価の推移が間質性肺疾患の病勢に相関し，治療により低下することが示されており^{28) 30) 31)}，抗体価が重症度や病勢の指標になると考えられる。

抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体は，筋生検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（免疫介在性壊死性ミオパチー）を示しやすいことが報告されている^{32) 33)}。さらに抗 SRP 抗体は重症あるいは治療抵抗性，再発性筋炎のマーカーとされ，血清 CK 値も非常に高値を示しやすい。

抗 SRP 抗体陽性筋炎は副腎皮質ステロイドに抵抗性で、早期から免疫抑制薬や大量免疫グロブリン静注療法を必要とする場合が多い^{33)~35)}。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³⁶⁾。抗 HMGCR 抗体陽性筋炎の一部はスタチン内服との関連が示唆されている³²⁾。

抗 TIF1- γ 抗体は DM に検出され、悪性腫瘍に強く関連する^{32)~39)}。ただし、その関連は 40 歳以上の成人症例において当てはまる^{37) 39)}。同抗体陽性成人例の筋炎診断時には悪性腫瘍の徹底した検索が推奨され、発症時に悪性腫瘍が見つからない場合も病初期 3 年以内は慎重な経過観察を行うことが推奨される^{7) 37) 39)}。また、同抗体陽性例は嚥下障害とも関連する^{40) 41)}。抗 TIF1- γ 抗体の抗体価は血清 CK 値や病勢と相関し、悪性腫瘍の再発や筋炎の再燃に伴って再上昇することがあることが報告されている^{42) 43)}。

抗 NXP2 抗体も DM に検出され、皮膚石灰化⁴⁴⁾、皮下浮腫⁴⁵⁾、嚥下障害⁴⁰⁾、悪性腫瘍⁴⁶⁾との関連が示唆され、間質性肺疾患は少ないとされる^{40) 44)}。

抗 SAE 抗体も DM に検出され、全身の紅斑、嚥下障害、間質性肺疾患、悪性腫瘍との関連が示唆される^{47)~49)}。

若年性 DM/PM においても、筋炎特異的自己抗体は高率に検出される^{50)~52)}。それぞれの抗体ごとの頻度や臨床的特徴は成人と異なり、人種差も存在する。小児期は、抗 ARS 抗体が陽性となることはまれである。抗 MDA5 抗体はわが国での陽性率 (32%) は海外 (7~8%) より高い^{52)~54)}。間質性肺疾患を合併するが急速進行性の経過をとることは成人より少なく、発熱や関節症状と関連する⁵²⁾。抗 TIF1- γ 抗体 (陽性率 20~30%) は、広範囲の皮疹が特徴であり慢性経過と関連するが、悪性腫瘍とは関連しない^{50)~52)}。抗 NXP2 抗体は小児の陽性率が高く (15~25%)、比較的強い筋症状を認め慢性に経過することが多い^{50)~52)}。抗 Mi-2 抗体は 4% で陽性となり、強い筋症状と関連する^{50) 51)}。抗 Mi-2 抗体の抗体価は重症度や病勢と相関があったという報告がある⁵⁵⁾。

表 13-1 特発性炎症性筋疾患で検出される筋炎特異的自己抗体

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

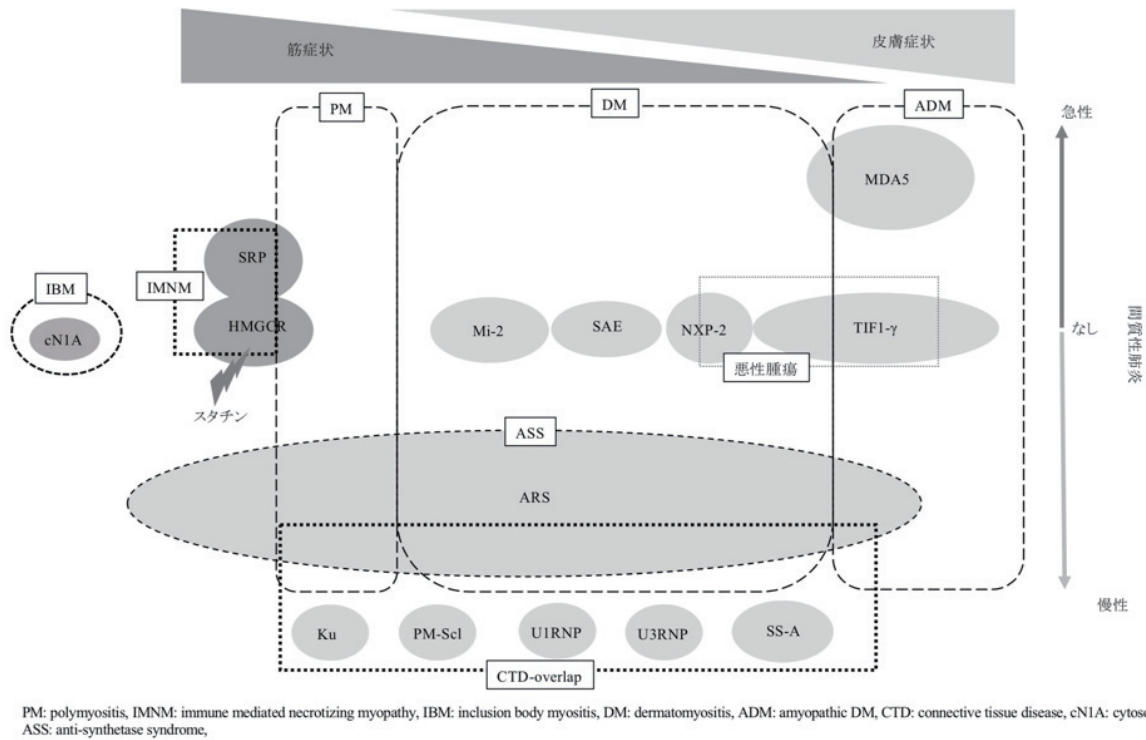


図 13-1 MSAs/MAAs と従来の症候学・病理学的病型分類

文献

- 1) Cooley HM, Melny BJ, Gleeson R, et al. Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. J Rheumatol 1999; 26: 563-567.
- 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: 22-28.
- 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: 242-245.
- 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: 215-217.
- 5) Rigolet A, Musset L, Dubourg O, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. Medicine (Baltimore) 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: 1412-1422.
- 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: 391-398.
- 8) Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmunity 2006; 39: 233-241.
- 9) Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, et al. Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-positive Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-matched Analysis. J Rheumatol 2019; 46: 509-517.
- 10) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. The long-term outcome of interstitial lung disease with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies. Respir Med 2017; 127: 57-64.

- 11) Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol* 2011; 37: 100-109.
- 12) 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: 361-369.
- 13) Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 227-232.
- 14) Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PloS One* 2013; 8: e60442.
- 15) Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 210-217.
- 16) Hozumi H, Enomoto N, Kono M, et al. Prognostic significance of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *PloS One* 2015; 10: e0120313.
- 17) Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al. Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases. *Respir Investig* 2017; 55: 130-137.
- 18) Shi J, Li S, Yang H, et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *J Rheumatol* 2017; 44: 1051-1057.
- 19) Stone KB, Oddis CV, Fertig N, et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3125-3131.
- 19) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1571-1576.
- 20) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 433-440.
- 21) Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016; 121: 91-99.
- 22) Kiely PDW, Chua F. Interstitial lung disease in inflammatory myopathies: clinical phenotypes and prognosis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 359.
- 23) Yoshida N, Okamoto M, Kaieda S, et al. Association of anti-aminoacyl-transfer RNA synthetase antibody and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody with the therapeutic response of polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Investig* 2017; 55: 24-32.
- 24) Li L, Wang Q, Yang F, et al. Anti-MDA5 antibody as a potential diagnostic and prognostic biomarker in patients with dermatomyositis. *Oncotarget* 2017; 8: 26552-26564.
- 25) Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 436-439.
- 26) Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, et al. Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy with High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 72: 488-498.
- 28) 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.
- 29) Kobayashi I, Okura Y, Yamada M, et al. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is a diagnostic and predictive marker for interstitial lung diseases associated with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2011; 158: 675-677.
- 30) 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 (Oxford)* 2012; 51: 1563-1570.
- 31) Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2017; 176: 395-402.

- 32) Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 713-721.
- 33) Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1038-1044.
- 34) Hengstman GJD, ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1635-1638.
- 35) 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: 420-428.
- 36) 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 (Hoboken)* 2010; 62: 1328-1334.
- 37) Collison J. Cancer risk associated with anti-TIF1 antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 64.
- 38) Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2954-2962.
- 39) Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 513-522.
- 40) Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun* 2019; 101: 48-55.
- 41) Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, et al. Oropharyngeal Dysphagia in Dermatomyositis: Associations with Clinical and Laboratory Features Including Autoantibodies. *PloS One* 2016; 11: e0154746.
- 42) Ikeda N, Yamaguchi Y, Kanaoka M, et al. Clinical significance of serum levels of anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody in patients with dermatomyositis. *J Dermatol* 2020; 47: 490-496.
- 43) Shimizu K, Kobayashi T, Kano M, et al. Anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody as a biomarker in patients with dermatomyositis. *J Dermatol* 2020; 47: 64-68.
- 44) Zhong L, Yu Z, Song H. Association of anti-nuclear matrix protein 2 antibody with complications in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A meta-analysis of 20 cohorts. *Clin Immunol* 2019; 198: 11-18.
- 45) Rogers A, Chung L, Li S, et al. Cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein 2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1909-1914.
- 46) Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 710-713.
- 47) Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1621-1625.
- 48) Jia E, Wei J, Geng H, et al. Diffuse pruritic erythema as a clinical manifestation in anti-SAE antibody-associated dermatomyositis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 2189-2193.
- 49) Peterson LK, Jaskowski TD, La'ulu SL, et al. Antibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzyme are associated with a diagnosis of dermatomyositis: results from an unselected cohort. *Immunol Res* 2018; 66: 431-436.
- 50) Rider LG, Shah M, Mamyrova G, et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 223-243.
- 51) Tansley SL, Simou S, Shaddick G, et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J Autoimmun* 2017; 84: 55-64.
- 52) Yamasaki Y, Kobayashi N, Akioka S, et al. Clinical impact of myositis-specific autoantibodies on long-term prognosis of juvenile idiopathic inflammatory myopathies: multicenter study. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 4821-4831.
- 53) Mamyrova G, Kishi T, Shi M, et al. Anti-MDA5 autoantibodies associated with juvenile dermatomyositis constitute a distinct phenotype in North America. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 1839-1849.
- 54) Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R138.

55) Matsuda T, Ueda-Hayakawa I, Kambe N, et al. Four cases of anti-Mi-2 antibody-positive dermatomyositis: relationship between anti-Mi-2 antibody titre and disease severity and activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: e233-e234.

cq14 PM/DMの重要な鑑別疾患は何か？

CQ14-1 膠原病内科

推奨

PM/DMの診断に対して、膠原病での鑑別として全身性強皮症、混合性結合組織病、結節性多発動脈炎、関節リウマチを鑑別することを推奨する。 [推奨度 1] [合意度 8.7]

解説

PM/DMは、特発性炎症性筋疾患（idiopathic inflammatory myopathies：IIM）に分類される。共通して認められる重要な臨床症状は、筋炎である。筋組織に対する自己免疫反応の結果、筋組織の炎症および組織傷害が惹起される。詳細な自己免疫機序はPMとDMでは異なっていることが推測されている。また、筋炎特異的自己抗体の発現もPMとDMでは異なっている。膠原病のなかで、臨床症状として筋炎を呈する疾患は、全身性強皮症（systemic sclerosis：SSc）、混合性結合組織病（mixed connective tissue disease：MCTD）、結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa：PAN）である。また、IIMの1亜型と考えられている抗ARS抗体症候群・抗合成酵素（抗体）症候群では、筋炎症状が軽度で、手指の多関節炎症状が先行することもしばしばみられる。この時期では、関節炎症状から関節リウマチと診断されることがある。

SScは、筋症を高頻度に合併することが知られている¹⁾。この場合に、SScに関連した筋症と診断されることと、PMの合併で重複症候群と診断されることがある。筋病理の研究が行われており、そのメタ解析の報告においても、SSc固有の筋炎であるか、PMの合併であるかを診断することは困難であった²⁾。SScに発現する自己抗体のうち、抗Ku抗体、抗PM-Scl抗体、抗U1RNP抗体陽性の症例では、SSc-PMの重複症候群と診断される。つまり、皮膚線維化症状があり、SSc特異的自己抗体が出現している場合は、SScの筋炎症状と診断され、重複症候群と診断されることが多い。

MCTDでは、その40～50%に筋症が認められたと報告されていた^{3) 4)}。MCTDは、SLE、PM/DM、SScの3つの疾患のうち2つ以上の疾患が重複し、特徴的な臨床症状を呈し、抗U1RNP抗体が陽性となる疾患である。筋症以外にSLE様症状あるいはSSc様症状があるかどうか鑑別に重要である。また、MCTDに特徴的な臓器障害として、肺動脈性肺高血圧症、無菌性髄膜炎、三叉神経障害の3つがあり、これらのどれかの症状が認められれば、筋症があってもMCTDと診断される⁵⁾。

PANは、中型血管または小動脈の壊死性血管炎で有り、種々の臓器に病変を呈する。筋力低下を呈することは、24～80%と高頻度に認められる⁶⁾。その病態は、筋組織内の血管炎に伴う筋炎と、単神経炎により筋力低下が生じる場合がある。確定診断には病変部の組織検査にて壊死性血管炎を確認することである。筋電図、あるいは筋生検が診断に役立つ。PANでは、特異的な自己抗体は同定されていない。

関節リウマチ（RA）は、筋力低下が生じる場合は関節痛あるいは腱鞘炎により、上肢、下肢の筋力低

下が生じる。また、関節拘縮を呈するまで進行が認められれば、筋力低下は著明となってくる。しかし、筋炎が生じることはないと考えられている。血管炎を伴う RA を日本では悪性関節リウマチと呼称しており、この場合は、筋痛が生じることがあるが、筋組織に血管炎を認めることは極めてまれである。RA と類似した多関節炎症状が初発症状であり、レイノー現象や機械工の手（メカニックスハンド）とよばれる皮疹が生じ、間質性肺疾患を伴う筋炎が生じる疾患に、抗ARS抗体陽性のPM/DMがある⁷⁾。関節所見とは関係のない筋力低下や筋痛が遅れて認められて、筋生検での病理組織検査で筋炎を認める。多関節炎の症状のみが初発症状である場合に、RA に特異的なリウマトイド因子や抗CCP抗体が陽性であればRA と診断できる。一方、抗ARS抗体陽性であれば、抗ARS抗体症候群・抗合成酵素（抗体）症候群と考えられるPM/DM と診断でき、筋炎、間質性肺疾患の出現に注意する必要がある。特異的自己抗体が陰性の症例では、多関節炎が明らかであれば、RA と診断して、抗リウマチ薬での治療となるが、現在の市販の抗ARS抗体では検定できない抗ARS抗体があり、筋炎の発現には注意し経過観察が必要である。

文献

- 1) Ranque B, Authier F-J, Berezne A, et al. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 268-282.
- 2) Lefebvre F, Giannini M, Ellezam B, et al. Histopathological features of systemic sclerosis-associated myopathy: A scoping review. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102851.
- 3) 近藤啓文, 高橋道雄, 宮原英夫, ほか. プロジェクト臨床研究: MCTD の自然歴. 厚生省特定疾患 混合性結合組織病 研究班 平成7年度研究報告書. 1996: 20-23.
- 4) Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 95-111.
- 5) 田中良哉, ほか. 第1章: 混合性結合組織病 (MCTD) の診断・評価. 厚生労働省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 自己免疫疾患研究班 混合性結合組織病分科会 編. MCTD (混合性結合組織病) 診療ガイドライン. 南山堂, 2021: 2-5.
- 6) 高田秀人, 針谷正祥. 結節性多発動脈炎. 針谷正祥 編. 第4版 Evidence Based Medicine を活かす膠原病リウマチ診療. メディカルビュー社, 2020: 488-495.
- 7) Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e60442.

CQ14 PM/DMの重要な鑑別疾患は何か？

CQ14-2 脳神経内科

推奨

1. PMと封入体筋炎を鑑別することを推奨する。 [推奨度 1] [合意度 8.8]
2. また感染症、電解質異常、内分泌・代謝異常、薬剤・中毒による筋症・筋炎、好酸球性筋炎、肉芽腫性筋症、筋ジストロフィー、神経筋接合部疾患、運動ニューロン疾患を鑑別に考慮することを推奨する。 [推奨度 1] [合意度 8.9]

解説

①封入体筋炎

封入体筋炎は、主に50歳以上で発症する慢性進行性の筋疾患である。左右非対称の筋力低下と筋萎縮が指屈筋と大腿四頭筋に目立つことが特徴である¹⁾。高CK血症を呈するが、安静時のCK値は高くても2,000 IU/L程度にとどまることが多い。一部の症例にCytosolic 5'-nucleotidase 1Aに対する自己抗体(NT5C1A抗体)が検出され、診断の参考になる。針筋電図では、低振幅・多相性の運動単位電位、早期動員といった筋原性変化に加え、安静時自发放電(線維自発電位や陽性鋭波)が観察されることが多く、神経原性変化と混同しうる線維束電位(fasciculation potential)、高振幅・多相性の運動単位電位もしばしば観察される。封入体筋炎の確定診断には筋生検が必須である。封入体筋炎の筋病理所見は、PMで観察される病理所見(細胞傷害性Tリンパ球が筋線維に集簇・浸潤する所見)に加えて、多数の筋線維に縁取り空胞が観察され、縁取り空胞にユビキチン、p62、アミロイドβ、43 kDa TAR DNA binding protein (TDP-43)などの蛋白が局在していることが特徴である。PM/DMと比べて免疫治療の効果は乏しく、進行性の経過を示すことが多い。

②感染症

感染(ウイルス、細菌、真菌、寄生虫)によって筋炎を発症する。感染症による筋炎では筋痛を伴うことが多い²⁾。筋組織内にウイルスの存在は確認されていないが、様々なウイルスが原因として報告されている³⁾。免疫不全状態にある患者では、グラム陽性球菌やカンジダによる筋炎が多い^{2) 3)}。トキソプラズマやマラリア、有鉤条虫や有鉤囊虫なども筋炎の原因となる³⁾。

③電解質異常、内分泌代謝異常

電解質異常(Na, K, Ca, Mg)によって筋力低下をきたす。内分泌代謝異常や使用薬剤の有無を確認することが重要である。甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、副腎皮質機能亢進症はミオパチーをきたす代表的な疾患である。また、糖原病、脂質代謝異常症などの先天性代謝異常では筋力低下をきたす。代表的な糖原病であるポンペ病(糖原病II型)では、幼少期だけでなく、成人以降に筋力低下で発症する。筋力低下の分布が頸部・体幹筋や四肢近位筋よりも呼吸筋に目立つことが特徴である。

④薬剤・中毒

多くの薬剤が筋障害の原因となる⁴⁾。特にスタチン製剤による筋症は、内服中止後も筋症状は遷延するため、過去まで遡って服薬歴を確認する必要がある。最近では免疫チェックポイント阻害薬による筋炎例が増加傾向にある。アルコールやトルエンなどの中毒患者では筋力低下やCK上昇をきたしうる。

⑤好酸球性筋炎，肉芽腫性筋症

好酸球性筋炎は筋組織以内に好酸球浸潤がみられる。肉芽腫性筋症は、筋組織内に肉芽腫の形成を認める。どちらも筋肉内のみに病変が局限している場合と、好酸球増加疾患やサルコイドーシスの部分症状である場合がある。PM/DMとの鑑別には筋生検が有効である。

⑥筋ジストロフィー

病歴聴取が重要である。幼少期から運動が苦手であることが多く、緩徐進行性の経過を示し、原因遺伝子によって様々な臨床病型を呈する。一般的には、体幹筋や四肢近位筋に筋力低下が目立ち、動揺性歩行、登攀性起立、翼状肩甲などがみられることが多い。多数の原因遺伝子が同定されており、筋ジストロフィーの診断には遺伝子解析が有用である。

⑦神経筋接合部疾患

神経筋接合部疾患では頸部・体幹筋や四肢近位筋の筋力低下を示すことがある。重症筋無力症では易疲労性に加えて、眼瞼下垂や筋力低下がみられることが特徴である。アセチルコリンレセプター抗体や筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体が診断の参考になる。ランバート・イートン筋無力症症候群では、筋力低下に加えて易疲労性、腱反射低下、口渇などを呈することが多い。P/Q型カルシウムチャンネル抗体が診断の参考になる。

⑧運動ニューロン疾患

代表的な運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症は、運動ニューロン障害による進行性の筋力低下と筋萎縮を示し、感覚障害はない。CK値は軽度上昇することがある。筋線維束攣縮、腱反射亢進、病的反射を確認し、針筋電図による活動性の神経原性変化の有無を調べることで鑑別に重要である。

文献

- 1) 難治性疾患等政策研究事業 希少難治性筋疾患に関する調査研究班 封入体筋炎分科会「封入体筋炎・診療の手引き」作成委員会. 封入体筋炎 診療の手引き. 2017 : 4.
- 2) Radcliffe C, Gisriel S, Niu YS, et al. Pyomyositis and Infectious Myositis: A Comprehensive, Single-Center Retrospective Study. Open Forum Infect Dis 2021; 8: ofab098.
- 3) Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 473-494.
- 4) Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, et al. Muscle Toxicity of Drugs: When Drugs Turn Physiology into Pathophysiology. Physiol Rev 2020; 100: 633-672.

CQ14-3 皮膚科

推奨

DM の皮膚症状と鑑別が重要な疾患として、SLE, CLE, UCTD などの他の膠原病、乾癬、酒皸、湿疹、脂漏性皮膚炎、接触皮膚炎などを考慮することを推奨する。 [推奨度 1] [同意度 8.9]

解説

DM の皮膚症状は多彩であるが特徴的で、特に無筋症性 DM の場合には診断根拠において重要な所見となる。皮疹の分布や性状を評価し、複数の皮膚所見を総合して判断することで DM 診断の正確性が増す。一方、類似する他の皮膚疾患との鑑別が必須である。DM と診断される前に異なる診断をされていた症例に関する解析が少数報告されており、鑑別すべき疾患として理解できる。

Da Silva DM らは、DM と診断した 232 名のうち、前医で DM と診断されていなかった患者 129 名 (55.6%) の以前の診断を後ろ向きに調査し、37.2% は全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) または皮膚エリテマトーデス (cutaneous lupus erythematosus : CLE) , 29.5% は、分類不能型結合組織病 (undifferentiated connective tissue disease : UCTD) と診断されていたことを報告している¹⁾。また、それ以外には、湿疹・皮膚炎、酒皸、乾癬などが含まれており、全体として筋症状の乏しい無筋症性 DM (CADM/ADM) 患者では誤診の頻度が高かった¹⁾。同様に同グループより、CADM 患者の 41% が、診断以前に lupus erythematosus (LE) または UCTD と分類されていた²⁾という報告や、ADM 患者が前医でされていた診断として、LE、接触性皮膚炎、扁平苔癬、乾癬、脂漏性皮膚炎などがあげられている³⁾。

特に CADM/ADM 患者では、皮膚症状が診断に影響を与える最も重要な所見となる。先述の Da Silva DM らの報告¹⁾において、DM 患者の診断時には、86% にゴットロン徴候/丘疹があり、それらがなかった患者のうち 92.6% には、V 徴候やショール徴候、ホルスターサイン、ヘリオトロープ疹、メカニックスハンド、爪囲紅斑や爪郭毛細血管拡張のうち、少なくとも 1 つ以上を伴っており、DM の多彩な皮膚症状を総合的に診察し判断することの重要性が示唆されている¹⁾⁴⁾。

文献

- 1) Da Silva DM, Patel B, Werth VP. Dermatomyositis: a diagnostic dilemma. J Am Acad Dermatol 2018; 79: 371-373.
- 2) Ghazi E, Sontheimer RD, Werth VP. The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 128-134.
- 3) Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 959-966.
- 4) Concha JSS, Tarazi M, Kushner CJ, et al. The diagnosis and classification of amyopathic dermatomyositis: a historical review and assessment of existing criteria. Br J Dermatol 2019; 180: 1001-1008.

cq14 PM/DMの重要な鑑別疾患は何か？

CQ14-4 小児科

推奨

特徴的な皮疹や近位筋優位の筋力低下等を認めない場合、鑑別診断が重要となる。発症年齢や筋力低下の分布、症状の進行度を把握の上、感染性ミオパチー、筋ジストロフィー、代謝性ミオパチー、内分泌障害、薬剤性ミオパチー、また他の炎症性筋疾患を鑑別することを推奨する。

[推奨度 1]

[合意度 8.9]

解説

若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) の診断は、近位筋優位の筋力低下と特徴的な皮疹を呈する場合、比較的容易である。しかし、典型的な皮疹を欠いている場合は難しい。感染性ミオパチー、筋ジストロフィー、代謝性ミオパチー、内分泌障害、薬剤性ミオパチーおよびオーバーラップ症候群を含めた他の膠原病、自己炎症疾患、原発性免疫不全症が鑑別すべき疾患にあげられる。

感染性ミオパチーは小児に多いとされ、ブドウ球菌および連鎖球菌をはじめとした細菌、ウイルス、寄生虫、または真菌により引き起こされる。急性、亜急性、または慢性の経過をとる。ウイルス性筋炎の多くは急性の経過をとり、通常、びまん性または多発性で、筋肉痛または横紋筋融解症を呈する。インフルエンザウイルス、特にB型によるものが最も多く^{1) 2)}、症状は通常、腓腹筋とヒラメ筋に局限する。1週間以内に軽快するが、1か月ほど遷延することもある¹⁾。その他、コクサッキーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、アデノウイルス、パルボウイルス B19、デングウイルスなどが筋炎を起こす³⁾。マイコプラズマ⁴⁾ やサルモネラ⁵⁾、エルシニア⁶⁾ は筋炎の原因となりうる。トキソプラズマの後天性感染による筋炎の報告もある⁷⁾。

筋ジストロフィー、特にデュシェンヌ型とベッカー型は近位筋優位の筋力低下を示すため、PM、壊死性筋炎の鑑別で重要である⁸⁾。デュシェンヌ型の臨床的発症は2~3歳、ベッカー型は青年期で、男児出生の3,000名に1名の頻度で発症、ふくらはぎの筋力低下と仮性肥大を示す。ジストロフィン遺伝子の変異を認めない例では積極的な鑑別が必要である。

代謝性ミオパチーの患者はしばしば症状の変動を示し、運動による筋痛とけいれんを起こす。一部の患者は、主に近位筋の進行性の筋力低下で発症する。カルニチン欠乏症⁹⁾、脂肪酸代謝異常症、β酸化異常症、ミトコンドリア障害、プリンの異化障害等が該当する。内分泌障害もミオパチーを呈する。甲状腺機能低下症の患者は、しばしば筋肉痛を患い、筋の腫脹と血清CK上昇を示す¹⁰⁾。甲状腺機能亢進症では、痛みのない近位筋力低下を示すことがある。副甲状腺機能低下症または副甲状腺機能低下症や糖尿病などの他の内分泌状態も、ミオパチーを呈する可能性がある¹¹⁾。

薬剤による筋障害は近位筋優位の筋力低下、易疲労感、筋痛を示す。なかでもステロイドミオパチーは頻度が高く、いかなる時期でも生じうる。筋痛を示すことは少ない。グリチルリチン等では低カリウム血症により脱力感を来す。スタチン等の脂質異常症治療薬と壊死性ミオパチーの関連は明らかではない。

オーバーラップ症候群は、小児期に発症する筋炎の6~11%を占める¹²⁾。レイノー現象、関節痛、頬部紅斑の頻度が皮膚筋炎より高く、しばしば抗PM-Scl、抗Ro、抗Sm、および抗RNP抗体などのMAA

(myositis-associated antibody)を認める。自己炎症疾患の TNF 受容体関連周期性症候群は発熱発作時に筋痛を示す¹³⁾。また、プロテオソームサブユニットをコードする PSMB8 (proteasome subunit β -type 8) 遺伝子の変異による中條・西村症候群では、筋炎症状に加え、結節性紅斑および眼瞼のヘリオトロープ様紅斑、リポジストロフィーを認める¹⁴⁾。X連鎖無ガンマグロブリン血症ではウイルスの持続感染が原因と考えられる DM-like syndrome をきたす¹⁵⁾。

DM と悪性腫瘍のリスク増加との関連は、成人では十分に立証されているが、小児期には認められていない¹⁶⁾。台湾での調査¹⁷⁾では、JDM 患者の 1.4% に悪性腫瘍を認めた。白血病、中枢神経系腫瘍およびリンパ腫という小児期に多い悪性腫瘍であり、JDM との関連は不明である。

皮膚病変のみを呈する患者は肉眼的に診断が難しいため、生検を積極的に行うべきである。DM では皮膚ムチン沈着を伴う表皮真皮接合部皮膚炎を示す。ゴットロン丘疹は、乾癬、扁平疣贅、扁平苔癬、サルコイドーシス、黒色表皮腫、持久性隆起性紅斑（まれな形態の壊死性血管炎）、および多中心性細網組織球症と混同される可能性がある¹⁸⁾¹⁹⁾。多形皮膚萎縮はループス様皮疹、放射線皮膚炎、および皮膚 T 細胞リンパ腫で認める¹⁹⁾。顔面の紅斑および頭皮の病変は、脂漏性皮膚炎および乾癬と似る。

文献

- 1) Agyeman P, Duppenhaler A, Heininger U, et al. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004; 32: 199-203.
- 2) Hu J-J, Kao C-L, Lee P-I, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 7: 95-98.
- 3) Crum-Cianflone NF. Nonbacterial myositis. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 374-382.
- 4) Aihara Y, Mori M, Kobayashi T, et al. A pediatric case of polymyositis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 480-481.
- 5) Minami K, Sakiyama M, Suzuki H, et al. Pyomyositis of the vastus medialis muscle associated with *Salmonella enteritidis* in a child. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 492-494.
- 6) Gautier E, Carniel E, Génin J, et al. Tumor-like pyomyositis of the thigh caused by *Yersinia enterocolitica*. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 658-659.
- 7) Cuomo G, D'Abrosca V, Rizzo V, et al. Severe polymyositis due to *Toxoplasma gondii* in an adult immunocompetent patient: a case report and review of the literature. *Infection* 2013; 41: 859-862.
- 8) Ikeda K, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, et al. Chronic myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies can be misdiagnosed as facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2016; 17: 197-206.
- 9) Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, et al. Carnitine-acylcarnitine traslocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 521-532.
- 10) Zürcher RM, Horber FF, Grünig BE, et al. Effect of thyroid dysfunction on thigh muscle efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1082-1086.
- 11) Finsterer J, Loscher WN, Wanschitz J, et al. Secondary myopathy due to systemic diseases. *Acta Neurol Scand* 2016; 134: 388-402.
- 12) Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, et al. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 25-41.
- 13) Ida H, Aramaki T, Arima K, et al. Successful treatment using tacrolimus (FK506) in a patient with TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by monocytic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1171-1173.
- 14) 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明, ほか. 中條-西村症候群. *日本臨床免疫学会雑誌* 2011; 34: 388-400.
- 15) Thyss A, el Baze P, Lefebvre JC, et al. Dermatomyositis-like syndrome in X-linked hypogammaglobulinemia. Case-report and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 309-313.
- 16) Yang Z, Lin F, Qin B, et al. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol* 2015; 42: 282-291.

- 17) Huang YL, Chen YJ, Lin MW, et al. Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 854-860.
- 18) Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous manifestations in dermatomyositis: key clinical and serological features-a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 293-302.
- 19) Callen JP. Cutaneous manifestations of dermatomyositis and their management. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 192-197.

cq15 PM/DM による筋力低下とステロイドミオパチーによる筋力低下は臨床的にあるいは何らかの検査〔血液, EMG, MRI, 筋生検など〕で鑑別可能か？

回答

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

解説

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

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

筋力低下は、近位筋優位で遠位に生じることはまれで、上肢よりも腰帯筋にめだつ傾向がある^{3) 6)}。

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

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

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

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

文献

- 1) Askari A, Vignos PJ Jr., Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. Am J Med 1976; 61: 485-492.
- 2) Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med 1991; 325: 1487-1498.
- 3) Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. J Allergy Clin Immunol 1985; 76: 234-242.
- 4) Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. Johns Hopkins Med J 1968; 123: 158-173.
- 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, et al. Corticosteroid myopathy. Ann Phys Med 1961; 6: 171-177.

- 8) Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18: 155-166.
- 9) Kagen LJ. *The inflammatory myopathies*. 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: 486-495.
- 11) Minetto MA, Caresio C, Salvi M, et al. Ultrasound-based detection of glucocorticoid-induced impairments of muscle mass and structure in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 757-768.

cq16 PM/DMはどのような機能予後や生命予後をたどるか？

回答

1. PM/DMの生命予後は悪くないが、急速進行性間質性肺疾患や悪性腫瘍を合併する場合には予後が悪化する。
2. 筋力や身体機能は短期的には改善が期待できるが、長期的には病前レベルまでの十分な回復には至らないことが多い。

解説

PM/DM患者の長期的予後に関するエビデンスは多くないが、治療法の進歩による改善もみられるため、ここでは最近10年以内の報告を中心に紹介する。

生命予後について、Ishizukaらによる単施設124例の観察によれば、診断後1年、5年、10年生存率はそれぞれ、93%、86%、78%であった¹⁾。予後不良因子として、発症年齢が高いこと、血清フェリチン値が高いことが多変量解析により抽出された。死因で最も多かったのは悪性腫瘍で、次いで間質性肺疾患(interstitial lung disease: ILD)、日和見感染症と続いた。Danieliらによる単施設91例の観察では、PMの5年、10年生存率がそれぞれ96%、88%、DMは95%、92%であったが、Ishizukaらの報告と異なり臨床的無筋症性DM(CADM)と分類される例は含まれていない²⁾。

ILDの合併の有無による生命予後の違いについて、Johnsonらは、ILD合併例は非合併例と比較し有意に死亡リスクが上昇する(HR 2.13, 95%CI 1.06-4.25, $p=0.03$)と報告した³⁾。FujisawaらはILDの進行速度で分け、acute/subacute form(3か月以内に増悪を示す急速進行性間質性肺疾患)で5年生存率52%、chronic formで87%と報告している⁴⁾。Hozumiらは自己抗体の違いで分け、90日生存率は抗MDA5抗体陽性例66.7%、抗ARS抗体陽性例100%、筋炎特異的自己抗体陰性例100%、5年生存率はそれぞれ66.7%、96%、68.3%と報告し、抗MDA5抗体陽性は予後が悪いことを示した⁵⁾。

抗ARS抗体の種類による違いについて、Aggarwalらは抗Jo-1抗体陽性例と非Jo-1抗ARS(PL-12, PL-7, EJ, KS, OJ)抗体陽性例を比較し、5年生存率はそれぞれ90%、75%、10年生存率は70%、47%と非Jo-1抗ARS抗体陽性のほうが、予後が悪いことを示した⁶⁾。ただし、この研究では対象者は自己抗体のみで分類されており、PM/DM以外も含まれている。

悪性腫瘍合併の場合の生命予後について、Motomuraらは134例のPM/DMのうち、29例(21.6%)で筋炎の診断前後3年以内に悪性腫瘍の診断となり、悪性腫瘍の合併がないPM/DMの1年、5年生存率が89.6%、86.4%に対し、悪性腫瘍を合併した場合は68.2%、31.0%であったと報告している⁷⁾。

筋力低下の予後に関する報告は多くはないが、PM/DM発症から治療開始までの期間と治療効果を解析した報告では、発症から6か月以内に治療を開始した群では51%に筋力改善が確認されたのに対し、6か月以降に治療を開始した群で筋力改善が確認されたのは20%に過ぎなかった⁸⁾。

最近では筋力も含めた患者全般評価に関する報告が主流となっている。FeldonらのPM 481例、DM 702例の横断的研究によれば、診断時平均年齢PM 47.8歳、DM 46.4歳、平均罹病期間9.2年の集団で、SF-12スコアはすべてのdomainで一般集団より有意に低く、特にphysical functioningとrole-physicalで大きな差を認めた⁹⁾。PoulsenらはPM/DM患者と健常者を比較する症例対照研究を行い、筋炎患者のSF-36スコアはすべてのdomainで健常者より低く、physical domainで最も差異が大きいことを示した¹⁰⁾。患者のmanual muscle testing(MMT)-8(0~80)は右が平均76、左が平均75で、SF-36の

physical functioning と MMT-8 の間に相関を認めた. van de Vlekkert らは 62 人の筋炎患者を平均 3 年間前向きに観察し, 診断後 18 か月の SF-36 スコアはすべての domain で改善傾向がみられるが, それ以降の改善がみられず, 特に general health perceptions, physical functioning, role-physical が低いままであったと報告した¹¹⁾. このように PM/DJM 患者の health-related quality of life (HRQOL) は長期にわたって低いままであり, そこには筋機能が病前レベルまで回復しにくいという問題がある.

若年性特発性炎症性筋疾患 (juvenile idiopathic inflammatory myopathies : JIIM) の予後について Tsaltskan らは 49 人の JIIM 成人を対象にした横断的観察を行い, 診断後経過年の中央値 11.5 年で, HAQ スコア中央値 0.4 (上限 3), MMT スコア中央値 229 (上限 260), 平均 Myositis Damage Index (MDI) スコア中央値 6.0 であったと報告した¹²⁾. Ravelli らは, 27 施設, 490 人の若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) 患者の横断的観察を行い, 平均罹病期間 7.7 年で 41.2~52.8 %に筋力ないし筋持久力の低下を認め, 41.2~60.5 %で疾患活動性を認め, 67 %でダメージの蓄積を認め, 特に石灰化を 23.6 %, 脂肪異栄養症を 9.7 %に認め, 40.7 %に機能障害を認めたと報告した¹³⁾. 死亡率は 3.1 %であった. Sanner らは JDM 患者と健常コントロールとを比較する症例対照研究を行い, 発症から中央値 16.8 年で筋機能, 身体機能は有意に低く, 42 %で MMT-8 スコア 78 未満 (上限 80), 31 %で Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) スコア 48 未満 (上限 52) であった¹⁴⁾. また同じコホートを対象に Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) criteria に基づく疾患活動性の評価を行い, 51 %で活動性を認め, Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT) では 73 %で活動性を認めた¹⁵⁾. さらに, 上述の症例対象研究において, 肺活量, 肺拡散能力検査 (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide : DLCO) はコントロールと比較し有意に低く, 肺活量の低下を 26 %に, DLCO の低下を 49 %に認め, 高分解能 (high-resolution : HR) CT にて間質性肺疾患を 14 %, 胸壁石灰化を 14 %, 気道病変を 15 %に認めたと報告している¹⁶⁾. Mathiesen らの報告では, JDM 患者の横断的観察にて, 平均フォローアップ期間 14.3 年で, 82 %は肺機能正常であった¹⁷⁾.

JDM の長期予後に関しては [CQ24](#) も参照されたい.

文献

- 1) Ishizuka M, Watanabe R, Ishii T, et al. Long-term follow-up of 124 patients with polymyositis and dermatomyositis: Statistical analysis of prognostic factors. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 115-120.
- 2) Danieli MG, Gambini S, Pettinari L, et al. Impact of treatment on survival in polymyositis and dermatomyositis. A single-centre long-term follow-up study. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1048-1054.
- 3) Johnson C, Pinal-Fernandez I, Parikh R, et al. Assessment of Mortality in Autoimmune Myositis With and Without Associated Interstitial Lung Disease. *Lung* 2016; 194: 733-737.
- 4) Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al. Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. *PLoS One* 2014; 9: e98824.
- 5) Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016; 121: 91-99.
- 6) Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 227-232.
- 7) Motomura K, Yamashita H, Yamada S, et al. Clinical characteristics and prognosis of polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 25-year retrospective study. *Rheumatol Int* 2019; 39: 1733-1739.
- 8) Fafalak RG, Peterson MG, Kagen LJ. Strength in polymyositis and dermatomyositis: best outcome in patients treated early. *J Rheumatol* 1994; 21: 643-648.

- 9) Feldon M, Farhadi PN, Brunner HI, et al. Predictors of Reduced Health-Related Quality of Life in Adult Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1743-1750.
- 10) Poulsen KB, Alexanderson H, Dalgård C, et al. Quality of life correlates with muscle strength in patients with dermato- or polymyositis. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 2289-2295.
- 11) van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Visser M. Long-term follow-up of 62 patients with myositis. *J Neurol* 2014; 261: 992-998.
- 12) Tsaltskan V, Aldous A, Salafi S, et al. Long-term outcomes in Juvenile Myositis patients. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 149-155.
- 13) Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 63-72.
- 14) Sanner H, Kirkhus E, Merckoll E, et al. Long-term muscular outcome and predisposing and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: A case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1103-1111.
- 15) Sanner H, Sjaastad I, Flatø B. Disease activity and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a long-term follow-up study applying the Paediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for inactive disease and the myositis disease activity assessment tool. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1578-1585.
- 16) Sanner H, Aaløkken TM, Gran JT, et al. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 86-91.
- 17) Mathiesen PR, Buchvald F, Nielsen KG, et al. Pulmonary function and autoantibodies in a long-term follow-up of juvenile dermatomyositis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53, 644-649.

cq17 筋力低下の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

筋力低下による機能予後や治療反応性の悪い臨床型として、悪性腫瘍関連筋炎、高度な筋力低下を伴う例、嚥下障害の存在、筋病理所見で筋壊死の強い症例があげられる。血清 CK 値などの筋逸脱酵素、MMT、嚥下機能評価、自己抗体検査などを参考に、予後や治療反応性に係る要因の評価を行うことを提案する。

[推奨度 2]

[合意度 8.5]

解説

臨床症状や一般検査で筋炎の予後や治療反応性を正確に予測することは困難であるが、多くのコホート研究において予後や治療反応性を規定する要因がいくつか報告されている。生命予後不良に関与する臨床背景・症状として、高齢^{1)~4)}、男性⁵⁾、人種（非白人）^{5) 6)}、症状発現から治療までの期間^{7) 8)}、筋炎病型（癌関連筋炎、臨床的無筋症性皮膚筋炎）^{1) 7) 9)}、皮膚潰瘍^{9) 10)}、嚥下障害^{6) 11)}、呼吸障害（呼吸筋力低下・間質性肺炎）^{1) 11) ~13)}、心病変¹¹⁾、重篤感染症¹⁾があげられる。逆に手の浮腫、女性は生命予後良好と関連するという報告がある¹⁾。

高度の筋力低下を呈する場合、嚥下障害を伴う場合は一般に治療反応性は悪く、特に嚥下障害は生命予後を規定する要因の1つである^{6) 11)}。また、悪性腫瘍合併筋炎では治療反応性は悪いことが多いとされている一方で、悪性腫瘍の摘出のみで筋炎が改善することも報告されているが、必ずしも当てはまらない場合もある。

検査に関しては、血清 CK 値と治療反応性の関連については一定の見解はない。ただし、CK 値が異常高値を示す場合には正常化までに長期を要するために、反応性不良とされる可能性はある。近年では、治療前に高炎症（赤沈や C 反応性蛋白の高値）を認めることや血清フェリチン値が高値であることが予後不良に関与することが示唆されている^{1) 2)}。これら、筋炎全般における予後予測だけでなく、筋炎に伴う間質性肺疾患病態に焦点を当てた予後解析が近年多く報告されるようになっており、年齢¹⁴⁾、急速進行性間質性肺疾患^{14) 15)}、重篤感染症^{15) 16)}、ヘリオトロープ疹¹⁵⁾、診断の遅れ¹⁵⁾、レイノー現象¹⁵⁾、画像上の陰影の広がり^{14) 16) 17)}、KL-6 の高値¹⁶⁾、低肺機能（低炭酸ガス血症、低%FVC）^{14) 16) 18)}、血清フェリチン値の高値¹⁷⁾、末梢血好中球/リンパ球比の高値¹⁹⁾、血清 sCD206 値の高値²⁰⁾、AST/ALT 比の高値²¹⁾、血清 leucine-rich α2-glycoprotein (LRG) 値の高値²²⁾が報告されている。さらに FLAIR スコア²³⁾や MCK モデル²⁴⁾等、複数の因子を組み合わせることで精度高く予測可能なモデルが提唱されている。これら間質性肺疾患による予後予測に関しては、CQ20 を参照にしていきたい。

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^{25) 26)}。筋炎の予後予測においては自己抗体の重要性が示唆されており、CQ13 や CQ16 で取り上げる。

若年性皮膚筋炎（juvenile dermatomyositis : JDM）においても、成人例と同様、年齢^{27) 28)}、人種（ヒスパニック）²⁹⁾、急速進行性間質性肺疾患、筋病理所見³⁰⁾、筋炎関連自己抗体^{30) 31)}が予後に影響する。JDM は発症後 3 年で半数以上の患者が寛解に至り、5 年以降に半数の患者が治療なし寛解を達成することから、臨床経過をもとに病型を単相型（発症後 3 年以内に寛解に達し再発しない）、多相型

(発症後3年以内に寛解に達するも再発する), 慢性型(発症後3年以内に寛解に達しない)の3つに分け, 予後を評価する。3歳未満発症例は单相型が多く, 投与薬剤の総量および種類が少なく, 投与期間も短い²⁷⁾。発症3か月時点のゴットロン丘疹の持続および6か月時の爪郭異常の残存は, 寛解に要する期間が長くなることを意味する³²⁾。石灰化の既往²⁸⁾や6か月時の高疾患活動性は皮膚, 筋および骨格の累積臓器損傷を予測させ³³⁾, 継続的な治療にもかかわらず難治性を示唆する。最近, わが国のJDMに関し, 抗MDA5抗体陽性例が单相型を示し, 治療なし寛解を達成しやすく, 再発しにくいことが示された³¹⁾。

文献

- 1) Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, et al. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. *Rheumatol Int* 2017; 37: 1853-1861.
- 2) Ishizuka M, Watanabe R, Ishii T, et al. Long-term follow-up of 124 patients with polymyositis and dermatomyositis: Statistical analysis of prognostic factors. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 115-120.
- 3) 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: 857-861.
- 4) Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 139-147.
- 5) 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.
- 6) Medsger TA, Jr., Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 249-258.
- 7) Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 234-239.
- 8) 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: 2230-2237.
- 9) Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol* 2011; 38: 1636-1643.
- 10) Ishigaki K, Maruyama J, Hagino N, et al. Skin ulcer is a predictive and prognostic factor of acute or subacute interstitial lung disease in dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2381-2389.
- 11) Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 35-42.
- 12) Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3439-3447.
- 13) Yu K-H, Wu Y-J, Kuo C-F, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1595-1601.
- 14) Kamiya H, Panlaqui OM, Izumi S, et al. Systematic review and meta-analysis of prognostic factors for idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease. *BMJ Open* 2018; 8: e023998.
- 15) Cobo-Ibáñez T, López-Longo FJ, Joven B, et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 803-815.
- 16) Sugiyama Y, Yoshimi R, Tamura M, et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 7.
- 17) Zou J, Guo Q, Chi J, et al. HRCT score and serum ferritin level are factors associated to the 1-year mortality of acute interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis patients. *Clin Rheum* 2015; 34: 707-714.

- 18) Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al. Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases. *Respir Investig* 2017; 55: 130-137.
- 19) Ha Y-J, Hur J, Go DJ, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study. *PLoS One* 2018; 13: e0190411.
- 20) Horiike Y, Suzuki Y, Fujisawa T, et al. Successful classification of macrophage-mannose receptor CD206 in severity of anti-MDA5 antibody positive dermatomyositis associated ILD. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 2143-2152.
- 21) Li R, Zhu W-J, Wang F, et al. AST/ALT ratio as a predictor of mortality and exacerbations of PM/DM-ILD in 1 year-a retrospective cohort study with 522 cases. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 202.
- 22) Ishida T, Kotani T, Serada S, et al. Correlation of increased serum leucine-rich α 2-glycoprotein levels with disease prognosis, progression, and activity of interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis: A retrospective study. *PLoS One* 2020; 15: e0234090.
- 23) Lian X, Zou J, Guo Q, et al. Mortality Risk Prediction in Amyopathic Dermatomyositis Associated With Interstitial Lung Disease: The FLAIR Model. *Chest* 2020; 158: 1535-1545.
- 24) Gono T, Masui K, Nishina N, et al. Risk Prediction Modeling Based on a Combination of Initial Serum Biomarker Levels in Polymyositis/Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 677-686.
- 25) Hengstman GJD, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1635-1638.
- 26) 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: 420-428.
- 27) Patwardhan A, Rennebohm R, Dvorchik I, et al. Is juvenile dermatomyositis a different disease in children up to three years of age at onset than in children above three years at onset? A retrospective review of 23 years of a single center's experience. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10: 34.
- 28) Sanner H, Sjaastad I, Flatø B. Disease activity and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a long-term follow-up study applying the Paediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for inactive disease and the myositis disease activity assessment tool. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1578-1585.
- 29) Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 63-72.
- 30) Deakin CT, Yasin SA, Simou S, et al. Muscle Biopsy Findings in Combination With Myositis-Specific Autoantibodies Aid Prediction of Outcomes in Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2806-2816.
- 31) Yamasaki Y, Kobayashi N, Akioka S, et al. Clinical impact of myositis-specific autoantibodies on long-term prognosis of juvenile idiopathic inflammatory myopathies: multicenter study. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 4821-4831.
- 32) Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3585-3592.
- 33) Sanner H, Gran J-T, Sjaastad I, et al. Cumulative organ damage and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a cross-sectional study median 16.8 years after symptom onset. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1541-1547.

ca18 治療強化の検討を要する筋炎再燃の指標は何か？

推奨

血清筋原性酵素，筋力評価，VAS，骨格筋 MRI，EMG 検査を筋炎再燃の指標として用いることを推奨する。症例に応じて，これらの指標を総合的に考慮する必要がある。

[推奨度 1]

[合意度 8.8]

解説

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

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

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

若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) においては，小児リウマチ国際研究機関 (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation : PRINTO) から，上記 IMACS のコアセットの項目について，筋力評価として MMT の代替で小児筋炎評価尺度 (Childhood Myositis Assessment Scale : CMAS) を使用し，また⑤血清筋原性酵素と⑥筋外病変に関する全般的評価の 2 項目の代替として，Disease Activity Scale (DAS) による疾患活動性の評価と，Child Health Questionnaire (CHQ) を用いた健康関連 QOL 評価を加えた 6 項目をコアセットとして評価することも推奨されている^{8) 9)}。

文献

- 1) Miller FW, Rider LG, Chung YL, et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1262-1273.

- 2) Oddis CV, Rider LG, Reed AM, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2607-2615.
- 3) Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 642-649.
- 4) Sandstedt PE, Henriksson KG, Larrsson LE. Quantitative electromyography in polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 110-121.
- 5) Adams EM, Chow CK, Premkumar A, et al. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiographics* 1995; 15: 563-574.
- 6) Streib EW, Wilbourn AJ, Mitumoto H. Spontaneous electrical muscle fiber activity in polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 1979; 2: 14-18.
- 7) Wilbourn AJ. The electrodiagnostic examination with myopathies. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 132-148.
- 8) Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, et al. The provisional Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Disease activity core set for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis: a prospective validation study. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 4-13.
- 9) Rider LG, Aggarwal R, Pistorio A, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 911-923.

cq19 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

血清 CK 値と筋力はいずれも筋炎の病勢を反映する有用な指標であり，両方を評価することを推奨する。

[推奨度 1]

[合意度 8.7]

解説

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

成人 102 例，小児 102 例の PM/DM 文献例をもとに，29 人の専門家によって定義された改善の指標として，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 つを超えない場合を PM/DM の改善と判断する，としているが，6 項目のなかで最も重視されているのは③筋力で，悪化項目に筋力が入った場合は改善とみなさない，と定義されている。筋炎の治療効果のモニター指標として 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 & Hohlfeld は，副腎皮質ステロイド薬治療に反応する場合は筋力より先に CK が低下し，悪化する場合は CK 上昇が筋力の増悪に先行すると記載し，CK 測定の有用性を述べている⁴⁾。一方，Dalakas は炎症性筋疾患の治療のゴールは筋力と筋外症状 (嚥下障害，発熱，呼吸困難など) の改善であり，筋力改善があっても CK が相関しない場合，CK が低下しても筋力が改善しない場合があることを指摘している⁵⁾。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 か月後の機能または障害グレードの変化，② 6 か月後の 15 %以上の筋力の改善の 2 つである⁶⁾。

文献

- 1) Maillard SM, Jones R, Owens C, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 603-608.
- 2) Hernandez RJ, Sullivan DB, Chenevert TL, et al. MR imaging in children with dermatomyositis: musculoskeletal findings and correlation with clinical and laboratory findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 359-366.
- 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: 2281-2290.
- 4) Engel AG, Hohlfeld R. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (ed). *Myology: Basic and Clinical*. 3rd ed., New York: McGraw-Hill, 2004.
- 5) Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-982.

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

cq20 PM/DM に合併する間質性肺疾患の診断に画像診断，血液検査，呼吸機能検査，気管支鏡検査，肺生検は有用か？

推奨

1. 肺病変合併のスクリーニング検査として，胸部単純 X 線，胸部 CT，呼吸機能検査，血液検査（KL-6 または SP-D または SP-A，血液ガス）の測定を推奨する。 [推奨度 1] [合意度 8.9]
2. 肺病変を合併した PM/DM 患者において，他疾患の鑑別が必要な場合に気管支鏡検査ならびに肺生検を考慮することを提案する。 [推奨度 2] [合意度 8.3]

解説

間質性肺疾患の合併頻度は約 20～80%と報告によってばらつきがある^{1)～3)}が，おおむね半数程度の患者で合併があると想定され，生命予後に関連する重要な合併症である^{2) 4)}。皮膚症状や筋症状で発症した例においても，新規に PM/DM と診断した例では乾性咳嗽や労作時呼吸困難の有無を聴取し，胸部聴診で呼気終末の捻髪音の有無を確認する。また，無症候性の肺病変がありうる^{2) 3)}ことから，画像検査，呼吸機能検査，血液検査による間質性肺疾患の検索が重要である。

画像検査では，胸部単純 X 線および胸部 CT 検査を施行し，肺病変の有無，病変の分布と性状を評価する。呼吸機能検査では，肺活量 (%VC) の低下で判定される拘束性障害，ならびに肺拡散能 (%DLCO) の低下で判定される拡散障害の有無を評価する。間質性肺疾患に特異的な血液検査所見は存在しないが，肺胞上皮由来蛋白である Krebs von den Lungen-6 (KL-6)，肺サーファクタント蛋白 A (SP-A)，肺サーファクタント蛋白 D (SP-D) は種々の間質性肺疾患で高値を示すため，スクリーニングとして有用である⁵⁾。ただし，わが国の診療報酬ではこれらのうちいずれかを複数測定した場合，主たるもののみ算定されるため注意が必要である。また，症例によって病勢評価，経過観察にも有用である。間質性肺疾患に関連する血清学的所見として，LDH やフェリチンの上昇も認めるが，詳細は CQ21 を参照する。安静時の血液ガス検査は正常であることがしばしばあるため，労作時の低酸素血症ならびに肺胞気動脈血酸素分圧較差の拡大の有無を評価する。

気管支鏡検査では，気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) 液の回収，ならびに経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) が可能であるが，検査による合併症も考慮し，適応は症例ごとに検討する²⁾。BAL での回収総細胞数，細胞分画，CD4/CD8 比等のパターンが評価可能だが，これらは，PM/DM に限らず間質性肺疾患全般の診断において補助的な位置づけである⁶⁾。感染症や悪性腫瘍の鑑別を要する例では，BAL 液の各種の染色や細胞診での追加検索が有用である。TBLB では細胞浸潤や線維化等を組織学的に評価可能であるが，PM/DM に特異的な所見はなく，悪性腫瘍や肉芽種性疾患の鑑別除外もしくは抗酸菌症合併有無判定等の目的がある場合に考慮される。さらに，気管支鏡検査を契機とした間質性肺疾患の急性増悪をきたしうるため，試行例では検査後に注意が必要である。組織学的検索の方法として開胸あるいは胸腔鏡下での外科的肺生検も存在するが，TBLB より高い侵襲を伴うため適応は慎重に考慮される。

文献

- 1) Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 30-39.
- 2) Morisset J, Johnson C, Rich E, et al. Management of Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest* 2016; 150: 1118-1128.

- 3) Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 264-274.
- 4) Dankó 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 (Baltimore)* 2004; 83: 35-42.
- 5) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会, 厚生労働科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班. 特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン. 2014.

co21 間質性肺疾患（急性／亜急性，慢性）の発症および予後を予測できる因子は何か？

推奨

1. 高齢，発熱，関節炎/関節痛，CRP 高値， ESR 亢進，抗 ARS 抗体陽性，抗 MDA5 抗体陽性の場合には，ILD の発症を考慮することを推奨する。 [推奨度 1] [合意度 8.5]
2. 高齢発症，急性/亜急性 ILD，DM/ADM，酸素化不良/肺機能低下，抗 MDA5 抗体陽性，CRP 高値や KL-6 高値の場合には，予後不良である可能性を考慮することを推奨する。 [推奨度 1] [合意度 8.6]

解説

間質性肺疾患（interstitial Lung disease : ILD）の発症および予後を予測する因子として，症候とバイオマーカーによるものがあげられる。

ILD 発症と関連する症候は，高齢発症，発熱，機械工の手（メカニックスハンド），関節炎/関節痛，レイノー現象，無筋症性皮膚筋炎（amyopathic dermatomyositis : ADM）があげられている^{1)~3)}。ILD 合併 38 症例を含む DM/ADM 101 症例（DM 53 例，ADM 48 例）の皮膚所見の解析研究では，ILD 合併群では機械工の手（メカニックスハンド）が 28 例（74%）と有意に多かった¹⁾。また，ILD 合併 83 症例を含む PM/DM/ADM 134 症例（PM 58 例，DM 58 例，ADM 18 例）のコホート研究では，多変量解析にて関節炎/関節痛，レイノー現象，ADM がそれぞれ ILD 併発と関連していた²⁾。23 の研究に対する meta-analysis では，ILD 併発と関連因子として，高齢，発熱，関節炎/関節痛が見出された³⁾。これらの症候は，抗 ARS 抗体陽性症例や抗 MDA5 抗体陽性症例の特徴的症候と合致している可能性がある。

ILD 発症と関連するバイオマーカーは，C 反応性蛋白（CRP）高値，赤血球沈降速度（ESR）亢進，抗 ARS 抗体陽性，抗 MDA5 抗体陽性，抗 Ro52 抗体陽性があげられている^{3)~5)}。DM/ADM 患者の ILD 併発率は，抗 MDA5 抗体陽性 43 症例の 93%と高確率に ILD を併発したのに対して，抗 Mi-2 抗体陽性 9 症例と抗 TIF1- γ 抗体陽性 25 症例でおのおの 11%，12%と ILD の併発率は低かった⁶⁾。また，抗 ARS 抗体陽性 165 症例の解析では，133 症例（81%）に ILD を併発した⁷⁾。近年の日本や中国といったアジア諸国からの報告では，抗 SAE 抗体陽性症例の 64~71%に ILD 併発がみられ，抗 SAE 抗体も ILD 発症関連バイオマーカーとして指摘される^{8)~11)}。

また，ILD の発症形式については，抗 MDA5 抗体陽性例の 8 割が急性/亜急性 ILD を呈するが，抗 ARS 抗体陽性例の 31%，両抗体陰性例の 16%においても，急性/亜急性 ILD が認められる¹²⁾。また，高フェリチン血症，CRP 高値，リンパ球減少は，急性/亜急性 ILD の発症と関連があった^{13) 14)}。

ILD の予後不良症候としては，高齢発症，男性，急性/亜急性 ILD，DM/ADM（DM 皮疹あり），腫瘍関連筋炎，診断の遅れ，経皮動脈血酸素飽和度（saturation of percutaneous oxygen : SpO₂）低値，%努力性肺活量（forced vital capacity : %FVC）低値，症候性 ILD，CT 画像での上葉への肺病変の広がり，usual interstitial pneumoniae（UIP）パターンないし下葉の浸潤影/すりガラス影，ステロイド抵抗性，感染症の併発があげられている^{15)~24)}。なお，皮膚潰瘍に関しては，当初の報告では ILD の予後不良と

関連性を指摘されていたが、抗 MDA5 抗体陽性との交絡因子の可能性が考えられる 16) 25) 26) 。

また、予後不良と関連するバイオマーカーは、抗 MDA5 抗体陽性、抗 PL-7 抗体陽性、抗 Ro52 抗体陽性、CK 低値、血清フェリチン/CRP/ESR/KL-6/抗 MDA5 抗体価の高値があげられている 13) 16) 22) 24) 27) ~33) 。

多施設コホート研究である JAMI において、全例で抗 ARS 抗体と抗 MDA5 抗体の有無を明らかにしたうえで、年齢、性別、筋炎病型、呼吸機能、肺画像所見、バイオマーカーなどすべての臨床情報を投入し、多変量解析により同定された ILD による死亡に関連する有意な 4 つの因子は、①抗 MDA5 抗体陽性 [Hazard Ratio (HR) 7.5, 95%Confidence Interval (CI) 2.8-20.2]、②60 歳以上 (HR 4.3, 95%CI 2.4-7.5)、③CRP 1 mg/dL 以上 (HR 2.6, 95%CI 1.4-4.8)、④SpO₂95%未満 (HR 2.0, 95%CI 1.2-3.4) であった 16) 。

なかでも、抗 MDA5 抗体陽性が予後不良と最も密接に関連していた。

また、抗 ARS 抗体陽性 ILD 症例のコホート研究では、抗 PL-7 抗体陽性もしくは抗 PL-12 抗体陽性症例が、他の抗 ARS 抗体陽性症例と比較し、肺機能障害が進行し予後不良であった 33) 34) 。

他に、実験室レベルで測定可能なバイオマーカーとして、CCL2, CXCL10, CXCL11, high mobility group box 1, LIGHT, Neopterin, Progranulin, Soluble CD206, YKL-40 といったケモカインやマクロファージ活性化関連マーカーが、予後との関連性について報告されている。

文献

- 1) Ang CC, Anyanwu CO, Robinson E, et al. Clinical signs associated with an increased risk of interstitial lung disease: a retrospective study of 101 patients with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2017; 176: 231-233.
- 2) Cen X, Zuo C, Yang M, et al. A clinical analysis of risk factors for interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 648570.
- 3) Zhang L, Wu G, Gao D, et al. Factors Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0155381.
- 4) Gono T, Kuwana M. Inflammatory myopathies: Choosing the right biomarkers to predict ILD in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 504-506.
- 5) Xing X, Li A, Li C. Anti-Ro52 antibody is an independent risk factor for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Respir Med* 2020; 172: 106134.
- 6) 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: 391-398.
- 7) Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e60442.
- 8) Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 151-153.
- 9) Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Low prevalence of anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. *Autoimmunity* 2013; 46: 279-284.
- 10) Muro Y, Sugiura K, Nara M, et al. High incidence of cancer in anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1745-1747.
- 11) Ge Y, Lu X, Shu X, et al. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep* 2017; 7: 188.
- 12) Gono T, Kuwana M. *Role of Myositis Autoantibodies in Management and Prognosis*. In Aggarwal R, Oddis CV. ed. *Managing Myositis: A Practical Guide*. London: Springer, 2019: 175-180.

- 13) 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 (Oxford)* 2010; 49: 1354-1360.
- 14) Xu Y, Yang CS, Li YJ, et al. Predictive factors of rapidly progressive-interstitial lung disease in patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 113-116.
- 15) Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al. Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. *PLoS One* 2014; 9: e98824.
- 16) Sato S, Masui K, Nishina N, et al. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1212-1221.
- 17) 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: 3439-3447.
- 18) Cobo-Ibáñez T, López-Longo F-J, Joven B, et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 803-815.
- 19) Kamiya H, Panlaqui OM, Izumi S, et al. Systematic review and meta-analysis of prognostic factors for idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease. *BMJ Open* 2018; 8: e023998.
- 20) Zamora AC, Hoskote SS, Abascal-Bolado B, et al. Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome. *Respir Med* 2016; 118: 39-45.
- 21) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2013; 107: 745-752.
- 22) Sugiyama Y, Yoshimi R, Tamura M, et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 7.
- 23) Isoda K, Takeuchi T, Kotani T, et al. Pre-treatment ferritin level and alveolar-arterial oxygen gradient can predict mortality rate due to acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis treated by cyclosporine a/glucocorticosteroid combination therapy: a case control study [corrected]. *PLoS One* 2014; 9: e89610.
- 24) Kaneko Y, Nunokawa T, Taniguchi Y, et al. Clinical characteristics of cancer-associated myositis complicated by interstitial lung disease: a large-scale multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 112-119.
- 25) Ishigaki K, Maruyama J, Hagino N, et al. Skin ulcer is a predictive and prognostic factor of acute or subacute interstitial lung disease in dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2381-2389.
- 26) Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, et al. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 667-672.
- 27) 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 (Oxford)* 2012; 51: 1563-1570.
- 28) 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.
- 29) Go DJ, Lee EY, Lee EB, et al. Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate Is Predictive of Interstitial Lung Disease and Mortality in Dermatomyositis: a Korean Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 389-396.
- 30) Wu C, Wang Q, He L, et al. Hospitalization mortality and associated risk factors in patients with polymyositis and dermatomyositis: A retrospective case-control study. *PLoS One* 2018; 13: e0192491.
- 31) Chen F, Lu X, Shu X, et al. Predictive value of serum markers for the development of interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a comparative and prospective study. *Intern Med J* 2015; 45: 641-647.
- 32) Shi J, Li S, Yang H, et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *J Rheumatol* 2017; 44: 1051-1057.
- 33) Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al. Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases. *Respir Investig* 2017; 55: 130-137.

- 34) Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 999-1007.

co22 PM/DM にみられる筋症状，皮膚症状，間質性肺疾患以外の全身症状には何があるか？

回答

PM/DM にみられる，筋・皮膚・肺以外の全身症状としては，発熱，全身倦怠感，易疲労感，食欲不振，体重減少，関節炎/関節痛，心血管病変，胸膜炎・心膜炎がある。

解説

発熱は抗ARS抗体を有する症例においては約40%程度に認められる^{1) 2)}。関節炎/関節痛はPM/DMの20～46%に認められ，しばしば初発症状となることもある^{3) 4)}。最大規模の国際炎症性筋疾患レジストリー（EuroMyositis Registry）の3,067例の解析では28%に関節炎を認めた⁴⁾。わが国の厚生労働省特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の2011年度のデータを解析した結果では，新規登録患者（発病後1年未満）における発熱は49.2%，骨破壊を伴わない関節炎/関節痛症例の割合は43.4%，C-反応性蛋白（CRP）上昇66.7%，赤沈亢進57.9%であった⁵⁾。

PM/DMに伴う心血管病変として心不全・冠動脈病変・心膜炎・心筋炎・不整脈・肺高血圧があげられる⁶⁾。EuroMyositis Registryにおける心血管病変（心膜炎・心筋炎・不整脈/洞性頻脈）の呈する率は9%（156/1,715例）と報告されているが⁴⁾，心電図異常はPM/DMの32～52%に認められたり^{7) ~9)}，心臓超音波における異常（心拡大・収縮/拡張機能異常・心膜炎）は10～76%^{8) ~10)}，遅延ガドリニウム造影MRIにおける増強効果は約40%など¹¹⁾，サブクリニカルな異常所見はさらに高頻度であるとされている。英国の人口ベースの経時コホート研究においてはPM/DMにおける心血管イベント（急性冠症候群，不安定狭心症，脳卒中）の頻度は健常人に比べて有意に高く〔hazard ratio（HR）1.47，95% confidence interval（CI）1.18–1.83〕，関節リウマチにおける心血管リスクと同等であった¹²⁾。

文献

- 1) Nakashima R, Imura Y, Hosono Y, et al. The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminoacyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia. *PloS One* 2014; 9: e85062.
- 2) Baccaro ACCD, Behrens Pinto GL, Carboni RCS, et al. The clinical manifestations at the onset of antisynthetase syndrome: A chameleon with multiple faces. *Reumatismo* 2020; 72: 86-92.
- 3) Ungprasert P, Leeaphorn N, Hosiriluck N, et al. Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: a systematic review in asian population. *ISRN rheumatol* 2013; 2013: 509354.
- 4) Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 30-39.
- 5) 太田晶子，石原正一郎，神人正寿，ほか．多発性筋炎/皮膚筋炎患者の有所見割合—臨床調査個人票の解析—．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）自己免疫疾患に関する調査研究 平成25年度総括・分担研究報告書 2014：42-44.
- 6) Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, et al. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open* 2016; 2: e000291.
- 7) Stern R, Godbold JH, Chess Q, et al. ECG abnormalities in polymyositis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2185-2189.
- 8) Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 168-178.
- 9) Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Sanchez L, et al. Cardiac manifestations in dermato-polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 373-379.

- 10) Wang H, Liu H-X, Wang Y-L, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with dermatomyositis without clinically evident cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2014; 41: 495-500.
- 11) Sun J, Yin G, Xu Y, et al. Phenotyping of myocardial involvement by cardiac magnetic resonance in idiopathic inflammatory myopathies. *Eur Radiol* 2021; 31: 5077-5086.
- 12) Párraga Prieto C, Ibrahim F, Campbell R, et al. Similar risk of cardiovascular events in idiopathic inflammatory myopathy and rheumatoid arthritis in the first 5 years after diagnosis. *Clin Rheum* 2021; 40: 231-238.

CO23 PM/DM に合併する悪性腫瘍の検索はどのように行うか？

推奨

身体診察や問診に加えて、血液検査、尿検査、便潜血検査、画像検査、内視鏡検査などを用いて、リスクに応じた悪性腫瘍のスクリーニングの実施を提案する。

[推奨度 2]

[合意度 8.5]

解説

悪性腫瘍の標準化罹患比は DM では 1.7～7.7, PM では 1.0～3.8 であり DM より顕著なものの, PM でも悪性腫瘍の合併頻度がやや高くなる¹⁾。そのため, DM のみならず PM でも悪性腫瘍のスクリーニングを勧める意見が存在する^{1) 2)}。一方で抗 TIF1- γ 抗体陽性例, あるいは高齢者, より強い皮疹, 筋症状, そして炎症所見が激しい例ではより高頻度に悪性腫瘍がみられるため, 詳細な検索を行う必要がある^{3) 4)}。悪性腫瘍合併例では治療抵抗性を示すことがあること²⁾, ステロイドや免疫抑制薬の投与により外科手術の合併症リスク増加や腫瘍の進展を促進しうることを考慮しても, PM/DM ではリスクに応じた悪性腫瘍の精査の検討が望ましいと考える。

随伴する悪性腫瘍の発生臓器や組織型については数多くの報告が存在するが, 現在は PM/DM 全体においても抗 TIF1- γ 抗体陽性例においても, 一般の癌種の特徴と同等であり, 特別な傾向はないと考えられている^{5) 6)}。したがって, その検索の手法には特異的な, あるいは十分なエビデンスを有するものは存在せず, 例えば原発不明癌における原発巣のスクリーニングの手法が参考になると考える。

まず, 何らかの身体所見や症状の有無, さらには既往歴や家族歴の問診を通じて手がかりとなる情報を得る。さらに比較的侵襲の少ないスクリーニング検査としては乳房・婦人科・泌尿器科領域の診察や直腸診, さらには腫瘍マーカーを含む血液検査や尿検査, 便潜血検査, さらには X 線や CT を用いた画像検査があげられる。内視鏡検査(胃カメラや大腸カメラ)も一般に行われることが多いと思われる。PM/DM における PET/CT 検査については, 従来の複数の検査を組み合わせたスクリーニングと同程度に有用な one-stop の検査であるという報告⁷⁾と, 従来のスクリーニングでは検出できた悪性腫瘍を検出できず有用ではない⁸⁾という報告があり, またわが国ではスクリーニングとしては保険適用されない。

実際にこれらの検査が有用であった症例報告が多数存在し, 検査結果を参考に, 必要に応じてさらなる侵襲的な精査を追加する。なお, 筋炎の発症に遅れて悪性腫瘍が発見されるケースも一定数みられることから, 初診時のスクリーニングで悪性腫瘍が発見されなくても 1～2 年は定期的な検査が必要である。

文献

- 1) Ungprasert P, Bethina NK, Jones CH. Malignancy and idiopathic inflammatory myopathies. *N Am J Med Sci* 2013; 5: 569-572.
- 2) Jakubaszek M, Kwiatkowska B, Maslinska M. Polymyositis and dermatomyositis as a risk of developing cancer. *Reumatologia* 2015; 53: 101-105.
- 3) Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 208-215.
- 4) András C, Ponyi A, Constantin T et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008; 35: 438-444.
- 5) Dorph C, Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies-myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 817-832.
- 6) 吉岡華子, 藤本学. 抗 MDA5 抗体, 抗 TIF1- γ 抗体, 抗 Mi-2 抗体: 皮膚筋炎/多発性筋炎の診断における有用性. *モダンメディア* 2017; 63: 89-92.

- 7) Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gámez-Cenzano C, et al. Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis. *Am J Med* 2010; 123: 558-562.
- 8) Maliha PG, Hudson M, Abikhzer G, et al. 18F-FDG PET/CT versus conventional investigations for cancer screening in autoimmune inflammatory myopathy in the era of novel myopathy classifications. *Nucl Med Commun* 2019; 40: 377-382.

CQ24 JPM/JDM 患者の成人期合併症は何か？

回答

JPM/JDM 患者は成人期においても、筋炎の活動性そのものによる症状だけではなく、何らかの機能障害が長期に残存することが多い。機能障害に影響する要因として皮膚癒痕・異所性石灰化・リポジストロフィー・筋萎縮・筋機能障害・関節拘縮・心機能障害・呼吸機能障害があげられる。

解説

ノルウェーのレジストリーにおける若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) 60 例 (診断期間 1970~2006 年), 発症後中央値 16.8 年 (2.0~38.1 年, 調査時 18 歳以上 66%) の検討では, 61% で disease activity score ≥ 3 , 53% で徒手筋力テスト (manual muscle testing : MMT) による筋力低下, 42% で筋原性酵素上昇, 37% で石灰化, 45% で関節拘縮がみられ, 機能的にも観察時 18 歳以上の 39 例中 14 例 (36%) で何らかの機能障害 [Health Assessment Questionnaire (HAQ) >0] があった¹⁾。また MRI 上, 筋・筋膜・皮下組織・皮膚の何らかの異常を認めたものは 52%, 筋の急性炎症を示唆する浮腫性変化は 9% に認めた²⁾。同一コホートを小児リウマチ国際研究機関 (Paediatric Rheumatology International Trials Organization : PRINTO) criteria と Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT) で評価した結果, それぞれ 51%, 72% (皮膚症状が 59%, 筋症状は 27%) が活動性ありと評価された³⁾。呼吸器合併症に関しては肺容量の低下を 26%, 肺拡散能 (DLCO) 低下を 49%, 間質性肺疾患を 14% に認めた⁴⁾。心血管合併症については, 対照群と比較して心収縮および拡張機能の低下, 心拍変動の低下を認め, 心機能障害は発症 1 年後の Disease Activity Score (DAS)-skin で評価した皮膚病変と相関を認めた^{5) 6)}。

デンマークのレジストリーにおける JDM 53 例 (診断期間 1977~2007 年, 発症後平均 13.9 年) の調査では疾患による何らかの障害が 60.4% にみられ, 内訳は皮膚癒痕 (39.6%), 筋機能障害 (34%), 筋萎縮 (18.3%), 関節拘縮 (20.8%), 異所性石灰化 (20%), リポジストロフィー (13%) などであった⁷⁾。また, 8% にスパイロメトリーまたは胸部 CT で異常所見を認めた⁸⁾。

欧州と南米の JDM 490 例 (診断期間 1980~2004 年) の長期予後に関する多施設共同研究は平均観察期間が 7.7 年と短い, 死亡率 3.1%, 異所性石灰化 23.6%, リポジストロフィー 9.7%, 何らかの機能障害を残すものは 40.7% であったが, 重度の機能障害を残すものは 6.3% であった⁹⁾。

カナダの JDM 65 例 (診断期間 1984~1996 年) の発症後平均 7.2 年 (3.2~13.9 年) における中長期機能予後の横断的検討では 18 例が Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) >0 , うち 5 例は重度の障害 (CHAQ >1) を残していた。異所性石灰化は 22 例 (34%) で発症し, 観察期間中 14 例で残存した。観察時に 26 例 (40%) に皮疹, 15 例 (23%) で筋力低下, 23 例 (35%) が診断後 3 年以上たっているにもかかわらず薬物治療中であった¹⁰⁾。

米国の多施設共同研究 (Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group) による JDM 353 例の検討では, そのうちの 28 例 (7.9%) でリポジストロフィーがみられ, 重症で遷延する経過と異所性石灰化が危険因子であった¹¹⁾。

シカゴの 2 施設 400 例のデータベースから 24~44 歳に達した JDM 患者を抽出し, 調査可能であった 8 例 (発症後中央値 29 年 : 9~38 年) を検討したところ, 7 例で皮膚に, 4 例で筋肉に活動性を認め, 2 例で CK が高値であった¹²⁾。これらの患者では健常コントロールに比較して Body Mass Index (BMI) 低値, HDL-コレステロール低値であり, 頸動脈内膜厚増加, brachial arterial reactivity 低下, 収縮期

および拡張期より内皮細胞機能異常が示唆された。

悪性腫瘍の合併については、症例報告が散見されるのみであり^{13) 14)}，成人期に発症した悪性腫瘍と JDM との関連を追求した研究はない。

これらの報告は評価法が異なるなどの理由で単純に比較はできないが，皮膚萎縮・皮疹が 40～60 %，異所性石灰化が 20～37 %，筋力低下・関節拘縮もしくはそれに伴う機能障害が 23～36 %と，JDM の病変が長期的に残ることを示している．CT 上で明らかな間質性肺疾患がなくても肺拡散能の低下がみられること，高血圧や血管内皮障害がみられる可能性があることは注意を要する．成人期まで含む報告の多くはステロイド単剤による治療が主流であった 1970～1980 年代に発症した患者が含まれており，その後の免疫抑制薬併用が標準となっている現在治療中の患者の長期予後に関しては今後の検討を要する．また，筋炎特異的自己抗体の種類による長期予後の違いも今後の検討課題である。

文献

- 1) Sanner H, Gran J-T, Sjaastad I, et al. Cumulative organ damage and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a cross-sectional study median 16.8 years after symptom onset. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009; 48: 1541-1547.
- 2) Sanner H, Kirkhus E, Merckoll E, et al. Long-term muscular outcome and predisposing and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: A case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1103-1111.
- 3) Sanner H, Sjaastad I, Flatø B. Disease activity and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a long-term follow-up study applying the Paediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for inactive disease and the myositis disease activity assessment tool. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1578-1585.
- 4) Sanner H, Aaløkken TM, Gran JT, et al. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 86-91.
- 5) Schwartz T, Sanner H, Gjesdal O, et al. In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1805-1810.
- 6) Barth Z, Nomeland Witczak B, Schwartz T, et al. In juvenile dermatomyositis, heart rate variability is reduced, and associated with both cardiac dysfunction and markers of inflammation: a cross-sectional study median 13.5 years after symptom onset. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 535-543.
- 7) Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, et al. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 50-58.
- 8) Mathiesen PR, Buchvald F, Nielsen KG, et al. Pulmonary function and autoantibodies in a long-term follow-up of juvenile dermatomyositis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 644-649.
- 9) Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 63-72.
- 10) Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 541-549.
- 11) Bingham A, Mamurova G, Rother KI, et al. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 70-86.
- 12) Eimer MJ, Brickman WJ, Seshadri R, et al. Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2011; 159: 795-801.
- 13) Cannon L, Dvergsten J, Stingl C. Juvenile Dermatomyositis and Development of Malignancy: 2 Case Reports and a Literature Review. *J Rheumatol* 2020; 47: 479.
- 14) Morris P, Dare J. Juvenile dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon: an update. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 189-191.

推奨

副腎皮質ステロイドを第一選択薬として使用することを推奨する。

[推奨度 1]

[合意度 8.9]

解説

PM/DM の治療の第一選択薬としては、多くの専門家がプレドニゾロンを第一次治療薬として推奨しており、このことに関して、現在のところ異論は少ない。臨床の場では、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、現在までプレドニゾロンの第一選択薬としての使用は経験的なものであり、有効性を前方視的なランダム化比較試験で示した報告はない^{1)~4)}。

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

若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) では、副腎皮質ステロイドとメトトレキサートを初期治療から使用することで、副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示されている^{5) 6)}。またランダム化比較試験において、ステロイドパルス療法 1 コースの後、副腎皮質ステロイドにメトトレキサートもしくはシクロスポリンを併用した場合に副腎皮質ステロイドの減量効果が示されている⁷⁾。

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⁸⁾。

炎症性筋疾患には PM, DM, 免疫介在性壊死性ミオパチーを含めさまざまなグループが存在し、病態機序も異なると考えられる。また、副腎皮質ステロイドの有効性が乏しい状態として、高齢者、筋以外の臓器障害例 (間質性肺疾患, 悪性腫瘍合併例)^{1)~4)}、抗 SRP 抗体陽性^{9) 10)} または抗 HMGCR 抗体陽性^{11) 12)} 免疫介在性壊死性ミオパチーなどが知られている。今後サブグループごと、患者の状態ごとに第一選択薬を検討していく必要がある。

なお、間質性肺疾患を合併する場合は **CQ20** を、悪性腫瘍合併筋炎の場合は **CQ23** を参照する。

文献

- 1) Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 129-137.
- 2) Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 311-323.
- 3) Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 119-130.
- 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: 665-678.
- 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: 1825-1830.
- 7) Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomized trial. *Lancet* 2016; 387: 671-678.
- 8) 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.
- 9) Hengstman GJD, ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1635-1638.

- 10) 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: 420-428.
- 11) Alleenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 150-157.
- 12) Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1038-1044.

ca26 妥当な副腎皮質ステロイドの初期投与量はいくらか？

推奨

1. PM/DM の治療では、体重 1 kg あたりプレドニゾン換算 0.75~1 mg で治療を開始することを推奨する。 [推奨度 1] [合意度 8.7]
2. JDM においては体重 1kg あたりプレドニゾン換算 2 mg で治療を開始することを提案する。 [推奨度 2] [合意度 7.9]
3. 寛解導入として、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン体重 1 kg あたり 30 mg/日，最大量 1,000 mg/日，3 日間）を考慮してもよい。 [推奨度 2] [合意度 8.7]

解説

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

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

副腎皮質ステロイド減量の時期に関するランダム化比較試験はないが，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 5~10 mg 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ほうが，副腎皮質ステロイド減量が容易である場合が多い⁴⁾。

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

文献

- 1) Nzeusseu A, Brion F, Lefèbvre C, et al. Functional outcome of myositis patients: can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 441-446.
- 2) Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomized trial. *Lancet* 2016; 387: 671-678.
- 3) Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, et al. Protocol for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 219-225.
- 4) Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 329-340.

cc27 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

治療前に比べて、いったん萎縮した筋量が回復することは期待される。

解説

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

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

文献

- 1) Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 225-229.
- 2) Engel AG, 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: 379-387.

ca28 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らの報告では、PM 9例、DM 23例、オーバーラップ 18例の経過についての後ろ向きの検討で、再燃はPM 67%、DM 65%、オーバーラップ 50%にみられ、複数回の再燃はPM 33%、DM 60%、オーバーラップ 67%であった³⁾。各疾患群で再燃がもっとも多かったのは低用量の維持療法の時期であったが（PM 46%、DM 38%、オーバーラップ 77%）、治療終了後に起きた例も多かった（PM 23%、DM 18%、オーバーラップ 5%）。

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

これらの報告から低用量が投与されていても再燃する症例が存在することは明らかであるが、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/日以上プレドニゾロンまたは免疫抑制薬の治療中であり、抗Jo-1抗体陽性は治療継続のオッズ比が有意に高かったと報告している⁴⁾。したがって、抗Jo-1抗体を含む抗ARS抗体症候群では、治療継続の必要性がある症例の比率が高い可能性がある。Marieらは、86例の抗Jo-1抗体陽性抗ARS抗体症候群を中央値45か月の観察にて、13例（15%）は臨床的に寛解を達成し、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の両方とも中止できた例が4例（4.7%）であり、ほかに3例はメトトレキサート、2例はアザチオプリンのみの治療となったこと、ほかに改善した群（55例）の中で2例は副腎皮質ステロイドが中止できたことを報告している⁵⁾。また、彼らは別の報告で、抗Jo-1抗体陽性群と抗PL-7/PL-12抗体陽性群とで比較を行い、筋炎の寛解率は抗Jo-1抗体陽性群で21.3%、抗PL-7/PL-12抗体陽性群で46.2%であったが、間質性肺疾患の寛解率は抗Jo-1抗体陽性群で29.4%、抗PL-7/PL-12抗体陽性群で5.6%であったと報告している⁶⁾。したがって、自己抗体の違いによって、治療継続の対象となる病態が異なる可能性がある。

若年性皮膚筋炎（juvenile dermatomyositis : JDM）の22～60%は単相性の経過をとり、副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制薬の中止が可能である^{7) ~10)}。また多相性の経過をとる場合にも治療終了可能なことがある。Kishiらは治療開始から60か月後の副腎皮質ステロイドを中止できる確率は56%、

無投薬寛解は30%の確率と報告している¹¹⁾。Kimらは大量副腎皮質ステロイドとメトトレキサート併用による寛解導入療法によって49例中28例で長期観察期間中(36±19.7か月)の無投薬寛解が維持できたと報告している¹²⁾。こうした背景に加え、副腎皮質ステロイドへの長期曝露は成長発達障害など大きな問題を生じることから、十分な治療効果と早期離脱を図る必要がある。最近、小児では副腎皮質ステロイドを終了できることを前提に、Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)は約1年、Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)は2年かけてステロイドを漸減中止するプロトコルを提案している^{13) 14)}。また自己抗体の違いによる治療継続の必要性の違いについて、Yamasakiらによる日本国内の調査では抗MDA5抗体陽性群が他の自己抗体群と比較して、無投薬寛解に至り易く、再燃が少ないと報告している¹⁵⁾。

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: 275-285.
- 3) Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, et al. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1668-1672.
- 4) Bronner IM, van der Meulen MFG, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1456-1461.
- 5) Marie I, Hatron P-Y, Cherin P, et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R149.
- 6) Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 739-745.
- 7) Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3585-3592.
- 8) Ponyi A, Constantin T, Balogh Z, et al. Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 50-56.
- 9) Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 541-549.
- 10) Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, et al. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 50-58.
- 11) Kishi T, Warren-Hicks W, Bayat N, et al. Corticosteroid discontinuation, complete clinical response and remission in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 2134-2145.
- 12) Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, et al. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1825-1830.
- 13) Huber AM, Robinson AB, Reed AM, et al. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 546-553.
- 14) Giancane G, Lavarello C, Pistorio A, et al. The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 24.
- 15) Yamasaki Y, Kobayashi N, Akioka S, et al. Clinical impact of myositis-specific autoantibodies on long-term prognosis of juvenile idiopathic inflammatory myopathies: multicenter study. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 4821-4831.

cq29 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

1. 副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の PM/DM, JDM に対して免疫抑制薬を併用することを推奨する。 [推奨度 1] [合意度 8.8]
2. また、早期から副腎皮質ステロイド薬単独ではなく、メトトレキサート (MTX), アザチオプリン (AZA), タクロリムス (Tac), シクロスポリン (CyA), ミコフェノール酸モフェチル (MMF) のどれかの免疫抑制薬を併用して治療することも提案する。

[推奨度 2] [合意度 8.8]

解説

1950年代から、PM/DMの標準的な治療は、副腎皮質ステロイドの高用量投与である¹⁾。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、有効でない症例もあり、また有効性が認められた症例でも、副腎皮質ステロイド減量に伴い再燃が認められる症例が少なくない。2010年の van de Vlekkert らの論文では、45%程度の症例で、副腎皮質ステロイドの単独治療後の再発が認められた²⁾。これらの症例では、副腎皮質ステロイドの増量や免疫抑制薬の併用を考慮する必要性が生じる³⁾。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が引き起こされ、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。

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 (methotrexate : MTX) (保険適用外)⁴⁾、アザチオプリン (azathioprine : AZA)、タクロリムス (tacrolimus : Tac)⁵⁾、シクロスポリン (cyclosporin A : CyA)⁶⁾ (保険適用外)、ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF)^{7) ~9)} (保険適用外) のいず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減量に伴う再燃率を低下させると考える。第4章 SR-CQ1~2を参照する。

若年性多発性筋炎 (juvenile polymyositis : JPM/若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) においても同様で、全例でステロイドパルス療法1コース(3回)を行い、その後プレドニゾロン2 mg/体重 kg 単独、プレドニゾロン+MTX、プレドニゾロン+CyAの3群に分けたランダム化比較試験では、MTX または CyA 併用群の治療の有効性とステロイド減量効果が示されている¹⁰⁾。ただし、副作用はMTXに比較してCyA群で多かったことから、MTXが第一選択として推奨される¹⁰⁾。第4章 SR-CQ4を参照する。

文献

- 1) Walton J, Adams RD. Polymyositis. Edinburgh: E & S Livingstone, 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: 382-389.
- 3) Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 8: CD003643.
- 4) Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. J Neurol Sci 2002; 199: S53.

- 5) Oddis CV, Sciarba FC, Elmagd KA, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999; 353: 1762-1763.
- 6) Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol* 2000; 27: 2855-2859.
- 7) Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 65-69.
- 8) Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1446-1451.
- 9) Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1496-1501
- 10) Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomized trial. *Lancet* 2016; 387: 671-678.

cq30 副腎皮質ステロイドの早期減量に免疫抑制薬の併用は有用か？

推奨

副腎皮質ステロイドの早期減量には免疫抑制薬を併用することを推奨する。

[推奨度 1]

[合意度 8.7]

解説

副腎皮質ステロイドの使用量に言及している比較的エビデンスの高い研究として、Bunch らが筋症状に対してプレドニゾン投与中の PM 16 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/日 vs 8.7 mg/日) というものがある¹⁾。さらに Ruperto らは若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) 患者 139 名をプレドニゾン単独治療群、メトトレキサート (methotrexate : MTX ; 保険適用外) 併用群、シクロスポリン

(cyclosporin A : CyA ; 保険適用外) 併用群の 3 群に分けてのランダム化比較試験を行い、MTX と CyA のステロイド減量効果を明らかにした²⁾。

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

また、Wilkes らは 13 例の間質性肺疾患を伴う抗合成酵素抗体症候群に対してタクロリムスタクロリムス (tacrolimus : Tac ; PM/DM に伴う間質性肺疾患治療に保険適用) を約 51 か月投与し、筋症状や肺症状の改善とともに平均 67 %の副腎皮質ステロイド減量を可能にしている⁵⁾。

ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF ; 保険適用外) についても、50 例の JDM で筋症状や皮膚症状の改善とともに副腎皮質ステロイドの投与量を有意に減量させている⁶⁾。さらには 12 例の 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⁷⁾、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⁸⁾。

MTX に関しては、31 例の JDM の筋症状に対して併用した場合に併用しなかった 22 例と比べて副腎皮質ステロイドの投与期間・量を有意に減少させている⁹⁾。あるいは 13 例の 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¹⁰⁾、さらに無筋症性 DM においても 2 例で MTX の併用により平均 13 週後に副腎皮質ステロイド投与量が約半分になったという報告もある¹¹⁾。

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

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

文献

1) Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. Arthritis Rheum 1981; 24: 45-48.

- 2) Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 671-678.
- 3) Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol* 2000; 27: 2855-2859.
- 4) Heckmatt J, Hasson N, Saunders C, et al. Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet* 1989; 1: 1063-1066.
- 5) Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2439-2446.
- 6) Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1446-1451.
- 7) Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 65-69.
- 8) Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* 2006; 66: 1245-1247.
- 9) Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3570-3578.
- 10) Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 67-71.
- 11) Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 754-757.
- 12) Deakin CT, Campanilho-Marques R, Simou S, et al. Efficacy and Safety of Cyclophosphamide Treatment in Severe Juvenile Dermatomyositis Shown by Marginal Structural Modeling. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 785-793.

ca31 副腎皮質ステロイド以外に用いる免疫抑制薬は何か？

回答

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

解説

アザチオプリン（azathioprine：AZA）

1980年ごろに、副腎皮質ステロイド薬との併用療法での有効性が報告された^{1) 2)}。若年性皮膚筋炎（juvenile dermatomyositis：JDM）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。治療抵抗性PM/DMに保険適用。第4章SR-CQ1~2を参照する。

◆投与量：50~100 mg/日、分1~2投与

メトトレキサート（methotrexate：MTX）

筋炎再燃に対してMTXの有用性が報告されている^{3) 4)}。JDM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。わが国では保険適用ではないが、MTXの有用性はよく経験されることである。第4章SR-CQ1,4を参照する。

◆投与量：7.5~15 mg/週に1日投与

タクロリムス（tacrolimus：Tac）

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

◆投与量：至適トラフ濃度 5~10 ng/mLに達するように分2投与

シクロスポリン（cyclosporine A：CyA）

1つのランダム化比較試験があり、CyAは副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示されており⁸⁾、筋炎再燃時の治療の選択肢となりえる。なお、間質性肺疾患合併例についても、CyAと副腎皮質ステロイドの併用は副腎皮質ステロイド単独治療に比べ、筋炎に合併した間質性肺疾患の予後を改善させることが知られている^{9) 10)}。保険適用外。第4章SR-CQ1~2, 4を参照する。

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

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

筋炎再燃に対する MMF の有効性が報告されている ¹¹⁾ ¹²⁾ . また JDM 50 症例の検討では皮膚炎および筋炎の活動性指標, 筋炎の活動性を有意に低下させた ¹³⁾ . 16 症例の DM に合併した間質性肺疾患に対する MMF の有効性が検討された ¹⁴⁾ . ステロイドの減量効果や呼吸機能検査の改善が認められ, 有効性が示唆された. したがって, MMF は筋炎再燃時の有効な薬剤の 1 つと考えられる. 保険適用外.

◆投与量 : 1~3 g/日, 分 2 投与

シクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA)

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まれである. しかし, 再発性筋炎の治療に CyA の代用薬として有効と報告され, 合併する間質性肺疾患にも用いられる ¹⁵⁾ . したがって, 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. 治療抵抗性 PM/DM に保険適用. **第 4 章 SR-CQ2, 4** を参照する.

◆投与量 : 50~100 mg/日, 分 1~2 投与

ないし, 体表面積 m² あたり 500 mg 程度/回を 4 週ごとに点滴静注

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: 365-369.
- 2) Bunch TW. Prednisolone and azathioprine for polymyositis: long-term follow up. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 45-48.
- 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: 392-399.
- 5) Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2439-2446.
- 6) Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S, et al. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. *Acta Neurol Belg* 2011; 111: 188-194.
- 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: 443-445.
- 8) Vencovský J, Jarsová K, Macháček 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 2-h postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008; 35: 254-259.
- 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: 1021-1028.
- 11) Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* 2006; 66: 1245-1247.
- 12) Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 386-389.

- 13) Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1446-1451.
- 14) Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1496-1501.
- 15) Riley P, Maillard SM, Wdderburn LR, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 491-496.

CO32 治療抵抗性の症例では大量免疫グロブリン静注療法による治療を考慮すべきか？

推奨

治療抵抗性の PM/DM 皮膚筋炎の治療に大量免疫グロブリン静注療法を追加することを提案する。

[推奨度 2]

[合意度 8.7]

解説

PM/DM を対象とした 2 つのランダム化比較試験がある。Dalakas らは筋生検で確定診断¹⁾したステロイド抵抗性の 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+大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) 群 (8 例, 1 g/kg/日 2 日間投与, 月 1 回で 3 か月間) 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 か月後の筋力 (Medical Research Council (MRC) スコア)、皮疹、血清 CK 値、筋生検所見で有意な改善が得られた²⁾。Miyasaka らは Bohan and Peter の診断基準^{3) 4)}を満たすステロイド抵抗性 PM/DM 26 例を IVIG 群 (12 例, 0.4 g/kg/日 5 日間投与) とプラセボ群 (14 例) の 2 群に無作為に割り付けた二重盲検クロスオーバー試験を行った。IVIG 群で MMT、血清 CK 値、日常生活動作 (ADL) スコアで有意な改善が得られたが、プラセボ群でも有意な改善があり、2 群間の有意差は見い出せなかった⁵⁾。

Danieli らによる症例対照研究では、プレドニゾンとシクロスポリンで加療されている PM 8 例、DM 12 例を対象とし、併用治療なし 7 例、IVIG (1 g/kg/日 2 日間投与, 12 か月継続) 併用 (7 例)、IVIG (1 g/kg/日 2 日間投与, 12 か月継続) プラス血漿交換療法を併用 (6 例)、の 3 群に分けた比較検討が施行された⁶⁾。4 年間の経過観察で IVIG 併用群は非併用群と比較して高い寛解率が得られた。血漿交換療法の上乗せ効果はなかった。IVIG 療法の効果を検討したケースシリーズ、1 例報告は多数あり、多くの報告で筋力スコア、血清 CK、ADL スコアの改善をみている。いくつかのケースシリーズは嚥下障害の改善に言及しており^{7) 8)}、IVIG 療法が行われた患者の完全寛解率は 34.3%⁸⁾から 100% (ミコフェノール酸モフェチルを併用)⁹⁾である。米国神経学会が 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。

小児の DM/PM における IVIG についてのエビデンスレベルが高い報告はない。北米やヨーロッパのエキスパートオピニオンでは、治療抵抗性または皮膚症状が遷延する症例において考慮すべき治療の 1 つとしている^{11) 12)}。第 4 章 SR-CQ3 を参照する。

文献

- 1) Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med 1991; 325: 1487-1498.
- 2) 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.
- 3) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 344-347.
- 4) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-407.
- 5) Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Mod Rheumatol 2012; 22: 382-393.

- 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 J-F, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1748-1755.
- 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: 344-348.
- 9) 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: 467-474.
- 10) Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, et al. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 124-127.
- 11) 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: 1009-1015.
- 12) Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 329-340.
- 13) Huber AM, Kim S, Reed AM, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Persistent Skin Rash. *J Rheumatol* 2017; 44: 110-116.

cq33 筋炎再燃の場合に選択される治療方法は何か？

回答

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

解説

副腎皮質ステロイドの増量

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

免疫抑制薬

詳細は，CQ30 を参照

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

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

皮下注射用免疫グロブリン製剤についても PM/DM^{11) 12)} や若年性皮膚筋炎（juvenile dermatomyositis：JDM）¹³⁾ に対するケースシリーズや一例報告にて有効性の報告がある．

リツキシマブ

重症例や治療抵抗性の症例が含まれた，複数のケースレポートやケースシリーズ PM/DM 患者に対する有効性が報告されている^{14)～19)}．抗 SRP 抗体陽性の壊死性筋症を対象としたケースシリーズでは 8 例中 6 例で MMT と血清 CK 値の改善が認められた²⁰⁾．しかしながら，200 例の治療抵抗性の PM/DM/JDM を対象にリツキシマブの有効性を検討したランダム化比較試験²¹⁾において，初めからリツキシマブを投与する群と，初めはプラセボで 8 週間後よりリツキシマブを投与する群の 2 群間では，主要評価項目である改善基準に到達するまでの日数に有意差が認められなかった．その後のサブ解析²²⁾において，疾患によるダメージが軽度であった症例に加え，抗 Jo-1 抗体や抗 Mi-2 抗体陽性例や，JDM 例において改善基準を早期に達成しやすいことが明らかにされた．本薬剤については，第 4 章 SR-CQ1, 4 を参照する．

アバタセプト

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

TNF 阻害薬

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

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

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

本薬剤については，**第 4 章 SR-CQ1** を参照する．

トシリズマブ

難治性 PM 患者と，DM と強皮症の合併例の筋症状や皮膚硬化にトシリズマブが有効であった報告⁴¹⁾がある．

血漿交換

いくつかの非対照試験や記述的研究にて副腎皮質ステロイド治療に抵抗性の症例における有効性が報告されているが^{42)~44)}，副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬非併用下で行われたランダム化試験では血漿交換非施行群と比較して血漿交換群は筋力や ADL に関する指標に対する有効性が認められなかった⁴⁵⁾．一方，抗 MDA5 抗体陽性の間質性肺疾患合併 DM 症例に対して，副腎皮質ステロイド，タクロリムス，シクロホスファミド併用後の病態悪化時の血漿交換の併用は，血漿交換非併用のヒストリカルコントロールと比較して 6，12 か月後の生命予後が改善したと報告されている⁴⁶⁾．詳細は，**第 4 章 SR-CQ2** を参照．

文献

- 1) Brandão M, Marinho A. Idiopathic inflammatory myopathies: definition and management of refractory diseases. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 720-724.
- 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: 3142–3152.
- 4) Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 279-289.
- 5) Barsotti S, Lundberg IE. Current Treatment for Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2018; 4: 299-315.
- 6) 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.
- 7) Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 467-474.
- 8) Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 37-41.
- 9) Marie I, Menard J-F, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1748-1755.
- 10) Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest* 2011; 139: 441-443.
- 11) Danieli MG, Pettinari L, Moretti R, et al. Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 144-149.
- 12) Cherin P, Belizna C, Cartry O, et al. Long-term subcutaneous immunoglobulin use in inflammatory myopathies: A retrospective review of 19 cases. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 281-286.
- 13) de Inocencio J, Enríquez-Merayo E, Casado R, et al. Subcutaneous Immunoglobulin in Refractory Juvenile Dermatomyositis. *Pediatrics* 2016; 137: e20153537.
- 14) Rios Fernández R, Callejas Rubio J-L, Sánchez 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: 1009-1016.
- 15) Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 763-767.
- 16) Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 601-607.
- 17) Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3107-3111.
- 18) Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol* 2011; 28: 357-367.
- 19) Mahler EAM, Blom M, Voermans NC, et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2206-2213.
- 20) Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1328-1334.
- 21) Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314-324.
- 22) Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 740-749.
- 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: 520-522.
- 24) Kerola AM, Kauppi MJ. Abatacept as a successful therapy for myositis—a case-based review. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 609-612.
- 25) Maeshima K, Kiyonaga Y, Imada C, et al. Successful treatment of refractory anti-signal recognition particle myopathy using abatacept. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 379-380.
- 26) Musuruana JL, Cavallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 431-432.

- 27) Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr* 2012; 160: 520-522.
- 28) Tjärnlund A, Tang Q, Wick C, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 55-62.
- 29) Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70: 427-436.
- 30) Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, et al. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol* 2006; 33: 1802-1804.
- 31) Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1233-1236.
- 32) Anandacoomarasamy A, Howe G, Manolios N. Advanced refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 562-563.
- 33) Hengstman GJD, van den Hoogen FHJ, Barrera P, et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol* 2003; 50: 10-15.
- 34) Selva-O'Callaghan A, Martínez-Costa X, Solans-Laqué R, et al. Refractory adult dermatomyositis with pneumatosis cystoides intestinalis treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1196-1197.
- 35) Hengstman GJD, 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: 159-163.
- 36) Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1670-1677.
- 37) Schiffenbauer A, Garg M, Castro C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab in refractory polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47: 858-864.
- 38) Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 563-566.
- 39) Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, et al. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2010; 146: 780-784.
- 40) Riolo G, Towheed TE. Anti-tumor necrosis factor inhibitor therapy-induced dermatomyositis and fasciitis. *J Rheumatol* 2012; 39: 192-194.
- 41) Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1344-1346.
- 42) Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch Neurol* 1981; 38: 544-552.
- 43) Bennington JL, Dau PC. Patients with polymyositis and dermatomyositis who undergo plasmapheresis therapy. Pathologic findings. *Arch Neurol* 1981; 38: 553-560.
- 44) Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, et al. Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 679-684.
- 45) Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1380-1384.
- 46) Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, et al. A Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy with High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 72: 488-498.

cq34 間質性肺疾患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

間質性肺疾患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、HBV、HCV、結核等のスクリーニング、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症への対策を行うことを推奨する。

[推奨度 1]

[合意度 8.9]

解説

使用する免疫抑制薬の種類により程度や種類は異なるが、真菌、細菌、ウイルスの活性化が報告されているため¹⁾、治療開始前にB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus : HBV)²⁾、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus : HCV)、真菌、結核³⁾のスクリーニング、対策を行う。具体的にはHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBV DNA定量検査、HCV抗体検査、 β -D-グルカン、T-SPOTなどの検査がある。

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%)⁴⁾、33例(11.8%)⁵⁾であった。原因菌は真菌類が最多で、なかでも*Candida albicans*、*Pneumocystis jirovecii*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、血清総蛋白濃度は非発症者に比べて有意に低かった。また、発症した18例中2例は副腎皮質ステロイドも免疫抑制薬も非使用例であったが、他は副腎皮質ステロイドが様々な用量で投与されており、7例は免疫抑制薬が併用されていた。

プレドニゾロン40mg/日以上投与された75例の全身性エリテマトーデスおよび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、全例が間質性肺疾患の合併例であった⁶⁾。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なかった⁷⁾。

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1か月以上使用する場合、特に免疫抑制薬を併用する場合は、ST合剤の1日1錠連日ないし2錠を週3日投与することが推奨されており⁸⁾、間質性肺疾患治療に際しては、ニューモシスチス肺炎予防を目的として上記投与が推奨される。ST合剤が副作用等で使用できない場合は、アトバコンの内服やペンタミジンの吸入もあるが、予防としての保険適用は前者のみである。

肺結核の予防に関しては、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus : HIV)感染患者に準じた予防的措置を講じる。陳旧性肺結核病巣のある患者には、イソニアジドなどの予防投与を行う⁹⁾。

サイトメガロウイルス感染症に関しては、移植領域では移植後定期的にpolymerase chain reaction (PCR)もしくは抗原血症検査を行い、陽性となった時点で抗ウイルス薬の投与を開始する先制治療が取り入れられている¹⁰⁾が、膠原病領域でのエビデンスは存在しない。また、上述の検査の膠原病領域での保険適用はない。

ワクチンについては米国関節リウマチ治療ガイドライン¹¹⁾でも推奨されているように、肺炎球菌とインフルエンザウイルスに対するワクチン接種は筋炎に合併した間質性肺炎患者に推奨される。近年、乾燥組換え帯状疱疹ワクチンが保険適用となった。ハイリスクの患者には投与の検討も可能となっている¹²⁾。

文献

- 1) Malpica L, van Duin D, Moll S. Preventing infectious complications when treating non-malignant immune-mediated hematologic disorders. *Am J Hematol* 2019; 94: 1396-1412.
- 2) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編. B型肝炎治療ガイドライン (第4版) : 資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン. 2022.
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/B_document-3_v2.pdf
- 3) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. *Kekkaku* 2013; 88: 497-512.
- 4) Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 155-165.
- 5) Marie I, Ménard J-F, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 48-60.
- 6) 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: 1186-1188.
- 7) 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. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73: 1123-1129.
- 8) 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.
- 9) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e147-e195.
- 10) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third international Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; 102: 900-931.
- 11) Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1-26.
- 12) Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 39-52.

ca35 治療早期からリハビリテーションは有効か？

推奨

治療開始早期からのリハビリテーションは、筋力回復、日常生活動作の改善に有効である。活動期にある例でも安全であり、施行することを推奨する。

[推奨度 1]

[合意度 8.7]

解説

理学療法と作業療法は、炎症性筋疾患の治療において重要な位置を占める。治療開始早期のリハビリテーション効果や有害事象を検証した前向き研究¹⁾は少ないが、少数例でのランダム化比較試験やオープン試験の報告を分析したシステマティックレビューが行われている^{2) 3)}。ストレッチや受動的な可動域の運動は、関節拘縮の予防に役立つ。疾患活動性指標や炎症に関する遺伝子発現が運動により低下することが示され⁴⁾、さらにミトコンドリアの酵素活性が増加し筋肉の酸素消費能が改善したことが報告されている⁵⁾。また、炎症の強い状況でも筋肉の炎症を増加させず⁶⁾、安全にできることが明らかとなっている。個別に調整されたトレッドミルと筋力トレーニングを組み合わせた12週間の在宅運動プログラムが、有酸素運動の能率を上げ、筋力の回復等において効果的であり、かつ安全で実効性のあるものであることを、ランダム化比較試験は証明した⁷⁾。軽症例や慢性期にある患者にも quality of life (QOL) や疾患活動性、筋力と機能、および骨塩密度の改善がみられた¹⁾。運動トレーニングの利点は潜在的なリスクを明らかに上回るため、活動性疾患のある若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) 患者でも理学療法を推進する必要がある。理学療法士のもとで、低強度の負荷から開始し、状態に合わせて強度を上げていくことが推奨されている⁸⁾。

文献

- 1) Omori CH, Silva CA, Sallum AM, et al. Exercise training in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1186-1194.
- 2) Alexanderson H. Physical exercise as a treatment for adult and juvenile myositis. *J Intern Med* 2016; 280: 75-96.
- 3) Alexanderson H, Boström C. Exercise therapy in patients with idiopathic inflammatory myopathies and systemic lupus erythematosus - A systematic literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 34: 101547.
- 4) Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H, et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med* 2010; 16: 455-464.
- 5) Alemo Munters L, Dastmalchi M, Katz A, et al. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R83.
- 6) Maillard SM, Jones R., Owens CM, et al. Quantitative assessments of the effects of a single exercise session on muscles in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;53:558-564.
- 7) Habers GEA, Joyce Bos GJF, van Royen-Kerkhof A., et al. Muscles in motion: a randomized controlled trial on the feasibility, safety and efficacy of an exercise training program in children and adolescents with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1251-1262.
- 8) Alexanderson H. Exercise in Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2018; 4: 289-298.

ca36 慢性期の筋炎患者の筋力低下はリハビリテーションで回復するか？

推奨

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

[推奨度 1]

[合意度 8.7]

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ランダム化比較試験がいくつか行われている。Wiesinger らは、14 例の 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日常生活動作 (activities of daily living : 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¹⁾。さらに 6 か月に訓練を延長したランダム化比較試験でも、炎症の悪化、CK の上昇など有害事象を生じることなく筋力や ADL スコアの改善が示されている²⁾。

Van Thillo らは成人の炎症性筋疾患におけるリハビリテーションの効果と安全性についてシステマティックレビューを報告し、慢性期においては、耐久性を上げる訓練と筋力トレーニングは筋力と日常生活動作を改善させ、有害事象は認められなかったとしている³⁾。急性期についても同様の効果が期待できるが、研究が少なく今後の検討が必要である。

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

文献

- 1) Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. Br J Rheumatol 1998; 37: 196-200.
- 2) Wiesinger GF, Quittan M, Grainger M, et al. Benefit of 6-months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. Br J Rheumatol 1998; 37: 1338-1342.
- 3) Van Thillo A, Vulsteke J-B, Van Assche D, et al. Physical therapy in adult inflammatory myopathy patients: a systematic review. Clin Rheumatol 2019; 38: 2039-2051.
- 4) Omori CH, Silva CA, Sallum AM, et al. Exercise training in juvenile dermatomyositis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 1186-1194.

ca37 嚥下障害を伴う場合の治療法は何か？

推奨

治療抵抗性の嚥下障害に対し大量免疫グロブリン静注療法は試みられてよい治療法である。 [推奨度 2] [合意度 8.3]

解説

PM/DM の嚥下障害の治療に関するランダム化比較試験や比較対照試験はなく、ケースシリーズないし症例報告での記載がほとんどである。比較的大規模な2つのケースシリーズが報告されている。

Marie らはステロイド抵抗性の嚥下障害をきたし、大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) がなされた PM/DM 73 例 (PM 39 例, DM 34 例) を後方視的に解析した。1 g/kg/日×2 日間の IVIG を 1 コールとして毎月施行 (平均治療期間は 7 か月), 全例に嚥下リハビリテーションが併用された。27 例が 2 コール終了後 5~15 日以内に, 33 例が 5~15 日以内に経口摂取可能となった¹⁾。4 例は治療に反応したが軽度の嚥下困難が間欠的に出現, 1 例は輪状咽頭筋切断術を要した。8 例は IVIG に反応せず, 誤嚥性肺炎 (6 例) と癌 (2 例) で死亡した。Oh らは嚥下障害をきたした Mayo Clinic の筋炎患者 62 人 (1997~2001 年, 封入体筋炎 26 例, DM 18 例, PM 9 例, オーバーラップ症候群 9 例) を後方視的に解析した。封入体筋炎 20 例, DM 17 例, PM とオーバーラップ症候群全例でステロイド, アザチオプリン (azathioprine : AZA), メトトレキサート (methotrexate : MTX) などの免疫抑制療法が施行されており, IVIG は封入体筋炎 1 例, DM 4 例, PM 2 例, オーバーラップ症候群 1 例に施行された。封入体筋炎では輪状咽頭筋切断術などの外科的治療介入が施行された例が多かったが嚥下障害が寛解した例はなく, DM 6 例, PM 1 例, オーバーラップ症候群 4 例で嚥下障害は寛解した²⁾。Palace らは 3 年間にわたって嚥下困難のみが症状で, プレドニゾロン 40 mg の内服が有効であった 69 歳 PM 女性例を報告している³⁾。

小規模なケースシリーズ, 症例報告レベルでは, IVIG^{4)~6)}, シクロスポリン (cyclosporin A : CyA)⁷⁾, シクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) + MTX⁸⁾, 輪状咽頭筋切断術^{9) 10)}, 内視鏡下バルーン拡張術¹¹⁾ などの有効性が報告されている。

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

文献

- 1) Marie I, Menard J-F, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1748-1755.
- 2) Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 441-447.
- 3) Palace J, Losseff N, Clough C. Isolated dysphagia due to polymyositis. *Muscle Nerve* 1993; 16: 680-681.
- 4) Marie I, Hachulla E, Levesque H, et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2706-2709.
- 5) 広瀬憲志, 久保宣明, 野田利紀, ほか. 嚥下障害を伴った皮膚筋炎に対し免疫グロブリン大量療法 (IVIG) が奏効した 2 例. *西日本皮膚科* 2010; 72: 344-348.
- 6) Hafejee A, Coulson IH. Dysphagia in dermatomyositis secondary to bladder cancer: rapid response to combined immunoglobulin and methylprednisolone. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 93-94.
- 7) Mii S, Niiyama S, Kusunoki M, et al. Cyclosporine A as treatment of esophageal involvement in dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2006; 27: 183-185.
- 8) Hirano F, Tanaka H, Nomura Y, et al. Successful treatment of refractory polymyositis with pulse intravenous cyclophosphamide and low-dose weekly oral methotrexate therapy. *Intern Med* 1993; 32: 749-752.
- 9) Kagen LJ, Hochman RB, Strong EW. Cricopharyngeal obstruction in inflammatory myopathy (polymyositis/dermatomyositis). Report of three cases and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 630-636.
- 10) Vencovský J, Reháč F, Pafko P, et al. Acute cricopharyngeal obstruction in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1016-1018.
- 11) Nagano H, Yoshifuku K, Kurono Y. Polymyositis with dysphagia treated with endoscopic balloon dilatation. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36: 705-708.
- 12) McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, et al. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland): clinical characteristics of children recruited within the first 5 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1255-1260.
- 13) Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 833-857.
- 14) Pachman LM, Hayford JR, Chung A, et al. Juvenile Dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatology* 1998; 25: 1198-1204.
- 15) McCann LJ, Garay SM, Ryan MM, et al. Oropharyngeal dysphagia in juvenile dermatomyositis (JDM): an evaluation of videofluoroscopy swallow study (VFSS) changes in relation to clinical symptoms and objective muscle scores. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1363-1366.
- 16) Riley P, Millard SM, Wedderburn LR, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 491-496.
- 17) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究班」若年性皮膚筋炎分担任 編. 若年性皮膚筋炎 (JDM) 診療の手引き 2018 年版. 羊土社, 2018.
- 18) Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, et al. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 2089-2094.

CO38 PM/DM に合併する間質性肺疾患に対して、寛解導入治療として副腎皮質ステロイドおよび各種免疫抑制薬・血液浄化療法は有用か？

推奨

1. 副腎皮質ステロイド治療を基本とし、早期から各種免疫抑制薬〔シクロスポリン A (CyA), タクロリムス (Tac), アザチオプリン (AZA), シクロホスファミド (CPA), ミコフェノール酸モフェチル (MMF)] を併用することを推奨する。 [推奨度 1] [合意度 8.9]
2. 難治性 ILD に対しては、血液浄化療法を併用することを提案する。 [推奨度 2] [合意度 8.0]

解説

PM/DM において間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) は約半数もの症例に合併し、重要な生命予後規定因子である。またその ILD の予後と治療反応性は筋炎の病型や画像/病理所見、自己抗体の種類によって異なるため、可能な限りこれらの情報を収集し、治療方針が検討されるべきである^{1) ~ 6)}。

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

PM/DM の ILD に対する免疫抑制薬治療に関するエビデンスは、旧ガイドラインと同様に前向きコントロールスタディは 1 つもなく、4 つの後ろ向きコホート研究があげられた^{17) ~20)}。いずれにおいても副腎皮質ステロイドによる治療は基本必須薬として使用されており、免疫抑制薬の早期併用の有用性を検討するものであった。副腎皮質ステロイド大量療法〔プレドニゾン 0.5~1 (多くは 1) mg/体重 kg/日の内服、もしくはメチルプレドニゾンパルス療法〕を速やかに開始し、検討されている併用免疫抑制薬としてはシクロスポリン (cyclosporin A : CyA)、タクロリムス (tacrolimus : Tac) が単独で検討されているものがそれぞれ 2 論文^{17) 18)} と 1 論文¹⁹⁾、アザチオプリン (azathioprine : AZA) とシクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) は CyA, Tac とあわせて「免疫抑制薬」として検討されているものが 1 論文であった²⁰⁾。Kotani らは ILD を有する DM 16 例を対象に、治療開始時から副腎皮質ステロイドと CyA を投与 2 時間後の血中濃度が 1,000 ng/mL 以上となるように投与した群 (n=9) と、治療開始後の ILD 増悪時に CyA を投与した群 (n=7) を比較し、有意な生命予後の改善を認めたことを報告した¹⁷⁾。ただし、どちらの群においても追加治療としてメチルプレドニゾンパルスまたは CPA のいずれかまたは両方を加えた例が存在した。Go らは ILD を有する DM に対し CyA で治療した 47 例を対象に、ILD 診断後 2 週間以内に副腎皮質ステロイドと CyA で治療を開始した群 (n=

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

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

また、間欠的大量シクロホスファミド静注療法 (intravenous cyclophosphamide : IVCY) も特に抗 MDA5 抗体陽性例に合併する RP-ILD に使用されており、3~4 週間間隔での点滴静注 (10~30 mg/kg または 300~800 mg/m²)^{24) 25)} や隔週での点滴静注 (750 mg/body または 500~1,000mg/m²)^{23) 26)} が試みられている。これらの場合、多くは副腎皮質ステロイド大量療法とカルシニューリン阻害薬が併用されている。なお CyA はわが国において保険適用外である。

血液浄化療法についても、PM/DM の ILD に対する前向き研究はないが、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に伴う ILD 症例に対する血漿交換療法 (plasma exchange : PE) に関して、後ろ向きコホート研究が 2 本ある。Abe らは 10 例の難治性抗 MDA5 抗体陽性急速進行性 ILD 症例 (3 剤併用治療: プレドニゾロン・カルシニューリン阻害薬・IVCY による治療開始 4 週以内に画像・呼吸状態の増悪を認めた症例) について PE (置換液 FFP, 1~23 回施行) を施行した群 ($n=6$) と非施行群 ($n=4$) で生存率を比較したところ、1 年生存率は有意に PE 施行群のほうがよかった (100 % vs. 25 %, PE vs. non-PE)²⁷⁾。Shirakashi らは 13 例の難治性抗 MDA5 抗体陽性 RP-ILD 症例 (3 剤併用治療: プレドニゾロン・カルシニューリン阻害薬・IVCY による治療を開始しても酸素化が増悪した症例) について PE 施行群 ($n=8$) と非施行群 ($n=5$) で生存率を比較したところ、やはり PE 群のほうが有意に生存率がよかった (60 % vs. 0 %, PE vs. non-PE)²⁸⁾。ただし PE は保険適用外である。ポリミキシン B 固定化ファイバーカラムを用いた直接血液還流法 (direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber : PMX-DHP) については Okabayashi らが臨床的無筋症性皮膚筋炎に合併した RP-ILD 14 例のケースシリーズを報告しており、90 日生存率は 35.7 % (5/14) であった。生存例 5 例の内訳は抗 ARS 抗体陽性例 4 例 (4 例中全例生存)、抗 MDA5 抗体陽性例 1 例 (10 例中 1 例生存) であった²⁹⁾。PMX-DHP も保険適用外である。

IVIg の併用^{30) 31)} や、生物学的製剤 (リツキシマブ³²⁾ , バシリキシマブ³³⁾) の有用性を示した報告もあるが、これらの保険適用はない。

上記は、**第 4 章 SR-CQ2** も参照する。

若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) における ILD 合併率は正確に把握されていないが成人に比較して低く、海外の報告では 8~14 % と報告されている ^{34) 35)} . 一方、ILD は JDM の主要な死亡原因であり、抗 MDA5 抗体高値陽性例は RP-ILD のリスク因子である ³⁶⁾ . わが国の小児リウマチ中核施設 9 施設における後方視的研究では、2005 年から 2017 年の間に受診した若年性特発性炎症性筋疾患 96 例 (JDM 91 例) のうち 31 例で抗 MDA5 抗体が陽性であった。そのうち 25 例に ILD が合併しており、RP-ILD は 6 例であった ³⁷⁾ . すなわち JDM の 30 % 強が抗 MDA5 抗体陽性、うち 80 % に ILD が合併していたことになり、小児では抗 ARS 抗体の頻度が著しく低いことをからわが国の JDM における ILD 合併頻度は 27.5 % 程度と推定される。

ILD 合併 JDM の治療に関するランダム化比較試験はなく、複数例を報告した論文も数少ないが、副腎皮質ステロイドパルス療法と CyA または IVCY の併用の有効性が報告されている ^{38) ~40)} . 実際には成人例に準じた治療法が選択されており、急速進行性が疑われる場合には副腎皮質ステロイドパルス療法、CyA (または Tac)、IVCY の 3 剤併用療法の早期導入が行われている。これを反映して、前述の国内症例の検討では抗 MDA5 陽性 ILD 合併 25 例中 3 例でステロイド単独、22 例でステロイドと免疫抑制薬が併用されており、1 例を除きステロイドパルス療法が行われている。併用された免疫抑制薬は MTX 単独 2 例、CyA 単独 3 例、IVCY 単独 2 例、AZA 単独 1 例、IVCY+CyA 7 例、IVCY+Tac 2 例、IVCY+AZA 3 例、IVCY+CyA+ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF) 1 例、MTX+MMF+IVCY 1 例であった。また死亡例は IVCY+CyA+MMF 併用を行った RP-ILD の 1 例のみであった ³⁷⁾ .

文献

- 1) Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 264-274.
- 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 (Oxford)* 2010; 49: 1354-1360.
- 3) Kang EH, Lee EB, Shin KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1282-1286.
- 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 (Oxford)* 2012; 51: 1278-1284.
- 5) Shi J-H, Xu W-B, Liu H-R, et al. Clinico-pathological manifestations in interstitial lung diseases associated with polymyositis-dermatomyositis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008; 31: 250-254.
- 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: 1380-1387.
- 7) Nakashima R, Hosono Y, Mimori T. Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus* 2016; 25: 925-933.
- 8) Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 2009; 136: 1341-1347.
- 9) Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1563-1570.
- 10) Arai S, Kurasawa K, Maezawa R, et al. Marked increase in serum KL-6 and surfactant protein D levels during the first 4 weeks after treatment predicts poor prognosis in patients with active interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 872-883.

- 11) Cao H, Pan M, Kang Y, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1602-1610.
- 12) Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 496-502.
- 13) Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, et al. Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 800-804.
- 14) Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2017; 176: 395-402.
- 15) Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 233-241.
- 16) Nakazawa M, Kaneko Y, Takeuchi T. Risk factors for the recurrence of interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 765-771.
- 17) Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008; 35: 254-259.
- 18) Go DJ, Park JK, Kang EH, et al. Survival benefit associated with early cyclosporine treatment for dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Rheumatol Int* 2016; 36: 125-131.
- 19) Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 39-44.
- 20) Takada K, Kishi J, Miyasaka N. Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 123-130.
- 21) Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, et al. Coadministration of cyclosporin A with prednisolone in acute interstitial pneumonia complicating polymyositis/dermatomyositis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2012; 5: 43-52.
- 22) Suzuka T, Kotani T, Takeuchi T, et al. Efficacy and safety of oral high-trough level tacrolimus in acute/subacute interstitial pneumonia with dermatomyositis. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 303-313.
- 23) Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, et al. A multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 488-498.
- 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: 1719-1726.
- 25) Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 124-130.
- 26) Suzuki A, Shoji N, Kikuchi E, et al. Successful combination therapy with corticosteroids, biweekly intravenous pulse cyclophosphamide and cyclosporin A for acute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis: report of three cases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2013; 36: 122-128.
- 27) Abe Y, Kusaoi M, Tada K, et al. Successful treatment of anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 767-771.
- 28) Shirakashi M, Nakashima R, Tsuji H, et al. Efficacy of plasma exchange in anti-MDA5-positive dermatomyositis with interstitial lung disease under combined immunosuppressive treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 3284-3292.
- 29) Okabayashi H, Ichiyasu H, Hirooka S, et al. Clinical effects of direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column in clinically amyopathic dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial pneumonias. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 134.
- 30) Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 436-439.

- 31) Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung* 2009; 187: 201-206.
- 32) So H, Wong VTL, Lao VWN, et al. Rituximab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 1983-1989.
- 33) Zou J, Li T, Huang X, et al. Basiliximab may improve the survival rate of rapidly progressive interstitial pneumonia in patients with clinically amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1591-1593.
- 34) Sanner H, Aaløkken TM, Gran JT, et al. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 86-91.
- 35) Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, et al. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 50-58.
- 36) Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 784-791.
- 37) Yamasaki Y, Kobayashi N, Akioka S, et al. Clinical impact of myositis-specific autoantibodies on long-term prognosis of juvenile idiopathic inflammatory myopathies: multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60:4821-4831.
- 38) Kobayashi I, Yamada M, Takahashi Y, et al. Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporine A. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 371-374.
- 39) Morinishi Y, Oh-Ishi T, Kabuki T, et al. Juvenile dermatomyositis: clinical characteristics and the relatively high risk of interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 413-417.
- 40) Kishi T, Miyamae T, Hara R, et al. Clinical analysis of 50 children with juvenile dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 311-317.

cq39 心筋障害が合併する場合の治療法は何か？

推奨

高用量副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬を含む治療を提案する。

[推奨度 2]

[合意度 8.5]

解説

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

治療内容に言及された心筋障害合併例の報告は，27 例^{7)~13)}を認めた．このうち，副腎皮質ステロイドは全例で使用され，16 例については副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬等が使用された．副腎皮質ステロイド以外の治療の内訳は延べ数で，メトトレキサート (methotrexate : MTX) 9 例^{5) 7)~10)}，アザチオプリン (azathioprine : AZA) 6 例^{5) 11) 13)}，リツキシマブ 5 例^{5) 9)}，シクロホスファミド静注療法 (intravenous cyclophosphamide : IVCY) 4 例^{11) 12)}，ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF) 3 例⁵⁾，シクロスポリン (cyclosporin A : CyA) 1 例¹²⁾，ヒドロキシクロロキン 1 例¹¹⁾，大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) 5 例^{5) 8)}，血漿交換療法 1 例¹²⁾であった．心筋障害についての治療効果は 22 例で言及され，改善は 10 例，不変は 7 例，悪化は 5 例であった．

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

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

文献

- 1) Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, et al. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol* 2011; 148: 261-270.
- 2) Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, et al. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010; 11: 906-911.
- 3) Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 30-39.
- 4) Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 2012; 135: 1767-1777.
- 5) Albayda J, Khan A, Casciola-Rosen L, et al. Inflammatory myopathy associated with anti-mitochondrial antibodies: a distinct phenotype with cardiac involvement. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47: 552-556.

- 6) Dankó 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 (Baltimore)* 2004; 83: 35-42.
- 7) Sénéchal M, Crête M, Couture C, et al. Myocardial dysfunction in polymyositis. *Can J Cardiol* 2006; 22: 869-871.
- 8) Karaca NE, Aksu G, Yeniay BS, et al. Juvenile dermatomyositis with a rare and remarkable complication: sinus bradycardia. *Rheumatol Int* 2006; 27: 179-182.
- 9) Touma Z, Arayssi T, Kibbi L, et al. Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 334-337.
- 10) Tahiri L, Guignard S, Pinto P, et al. Antisynthetases syndrome associated with right heart failure. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 715-717.
- 11) Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 249-252.
- 12) Jankowska M, Butto B, Debska-Slizień A, et al. Beneficial effect of treatment with cyclosporin A in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int* 2007; 27: 775-780.
- 13) Yamanaka T, Fukatsu T, Ichinohe Y, et al. Antimitochondrial antibodies-positive myositis accompanied by cardiac involvement. *BMJ Case Rep* 2017; 2017: bcr2016218469.
- 14) Diederichsen L, Cardiovascular involvement in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:598–603.

cq40 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

1. 皮膚症状のみに対しては、経過観察または副腎皮質ステロイド外用による局所治療を行うことを提案する。 [推奨度 2] [合意度 8.1]
2. 著しい皮膚症状が存在する場合には、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート (MTX)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、シクロスポリン (CyA)、あるいはタクロリムス (Tac)、大量免疫グロブリン静注療法 (IVIG)、あるいはダブソンによる全身的な治療を行うことを提案する。 [推奨度 2] [合意度 8.5]

解説

皮膚症状のみを呈する DM [無筋症性皮膚筋炎 (amyopathic dermatomyositis : ADM)] において筋症状や間質性肺疾患が續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、数か月から数十年以上にまでわたる。したがって、皮膚症状のみの皮膚筋炎でも慎重に経過観察する必要がある。また、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)}、悪性腫瘍の検索も怠ってはならない。しかしながら、ADM に対して積極的に副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を全身投与することは海外でも推奨されておらず、軽症であれば経過観察あるいは局所療法が主体となる^{3) 4)}。局所療法の有用性に関するランダム化比較試験は存在しない。

また、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⁾。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、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の全身投与をさらに増量・追加することは一般には推奨されず、軽症の場合には経過観察するか、局所療法が治療手段の主体となる⁶⁾。すなわち、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のは副腎皮質ステロイド外用薬である^{6) 7)}。顔面では mild クラスを用い、体幹・四肢では通常 very strong クラス以上が必要となるが、ステロイド外用で十分な効果を得ることは難しいことが多い。さらに、長期にわたる外用は皮膚萎縮や血管拡張などの副作用が生じるおそれがあるため、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)}、無効であったとする報告もある¹¹⁾。

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⁾、顔面や前頸部などに日光裸露部紅斑を有する場合は、念のため日光暴露に注意してサンスクリーンの使用を促す。

痒痒に対しては抗ヒスタミン薬内服も行われる^{6) 7)}。

皮膚症状が広範囲に及び、患者の quality of life (QOL) を著しく障害する場合には、遷延した皮膚症状に対して全身的な治療を考慮してもよい^{6) 7)}。全身療法に対するランダム化比較試験で有用性が示されているものはない。

海外では従来よりヒドロキシクロロキンがしばしば使用されている⁶⁾。しかしながら、ヒドロキシクロロキンは DM では薬疹が比較的高頻度であるとの報告があり、注意を要する¹³⁾。抗 SAE 抗体陽性群

では、他の抗体群に比べてヒドロキシクロロキンに関係した皮疹の有害事象が有意に高頻度であったとの症例集積研究がある¹⁴⁾。

免疫抑制薬では、メトトレキサート (methotrexate : MTX) の有用性は、症例集積研究により報告されている^{15) ~17)}。また、ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF) の有用性も、症例集積研究により報告されている^{18) 19)}。シクロスポリン (cyclosporin A : CyA), タクロリムス (tacrolimus : Tac) は皮膚筋炎の皮膚病変への有用性が症例報告により示されている^{20) ~22)}。若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) の皮膚病変に対してシクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) が有効であったとするコホート研究がある²³⁾。これらの薬剤の使用にあたっては、副作用の発現の可能性に十分注意する必要がある。

大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) の有用性は、クロスオーバー試験において示されている²⁴⁾。この試験では、12例の皮膚筋炎患者のうち8例で皮膚症状の著明な改善が認められた。このほかに、IVIGの有用性を示す症例報告がある^{25) ~27)}。

ダブソン (DDS) の内服が有用であったとする症例報告がある^{28) ~30)}。

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

無筋症性JDMに関するエビデンスレベルが高い研究はない。小児では、特に低年齢において明らかな筋力低下の所見を認めない症例を経験するが、本当の無筋症性JDMはまれであり³⁵⁾、また、無筋症性JDMと診断されても17~25%が経過中に筋症状が明らかになる^{36) 37)}と報告されていることから、筋力低下を認めない症例も、診断時に、筋原性酵素、筋MRI、筋病理検査等により筋炎の有無を注意深く確認し、その後も筋炎が発症してこないかモニタリングを行う必要がある。無筋症性JDMの治療は、成人と同様に第一選択としてサンスクリーンや副腎皮質ステロイド外用薬などの局所療法が推奨されている³⁷⁾。しかし、北米の臨床的無筋症性 (clinically amyopathic) JDMを対象とした報告では、外用療法のみでの症例は少なく、軽症例に対してヒドロキシクロロキン、難治例では副腎皮質ステロイドの全身投与を含めた多剤併用療法が用いられていた³⁶⁾。

筋症状を伴うJDMにおいて、活動性病変の残存と石灰化病変やリポジストロフィーなどの皮膚病変合併との関連が報告されており^{38) 39)}、北米小児リウマチ研究グループ (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance : CARRA) のエキスパートオピニオンでは、グルココルチコイドとMTXなどの免疫抑制薬の治療を受けており筋症状改善後3か月以上経っても皮膚症状が遷延しているまたは再燃を認めた患者に対する治療選択肢としてIVIG, MMF, CyAをあげている⁴⁰⁾。

文献

- 1) el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 560-565.
- 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: 979-984.

- 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: 1381-1385.
- 4) Jorizzo JL. Dermatomyositis: practical aspects. *Arch Dermatol* 2002; 138: 114-116.
- 5) Callen JP. Cutaneous manifestations of dermatomyositis and their management. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 192-197.
- 6) Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 341-351.
- 7) Lam C, Vleugels RA. Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatol Ther* 2012; 25: 112-134.
- 8) Lampropoulos CE, D' Cruz DP. Topical tacrolimus treatment in a patient with dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1376-1377.
- 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: 50-52.
- 10) Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 35-39.
- 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: 247-248.
- 12) Dourmishev L, Meffert H, Piazena H. Dermatomyositis: comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 230-234.
- 13) Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2002; 139: 1231-1233.
- 14) Wolstencroft PW, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Association between autoantibody phenotype and cutaneous adverse reactions to hydroxychloroquine in dermatomyositis. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 1199-1203.
- 15) Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 754-757.
- 16) Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 67-71.
- 17) Hornung T, Ko A, Tüting T, Bieber T, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of dermatomyositis skin lesions. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 139-142.
- 18) Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 65-69.
- 19) Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000; 27: 1542-1545.
- 20) Mehregan DR, Su WP. Cyclosporine treatment for dermatomyositis/polymyositis. *Cutis* 1993; 51: 59-61.
- 21) Grau JM, Herrero C, Casademont J, et al. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 381-382.
- 22) Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1469-1471.
- 23) Deakin CT, Camanillo-Marques R, Simou S, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide treatment in severe juvenile dermatomyositis shown by marginal structural modeling. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 785-793.
- 24) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
- 25) Sadayama T, Miyagawa S, Shirai T. Low-dose intravenous immunoglobulin therapy for intractable dermatomyositis skin lesions. *J Dermatol* 1999; 26: 457-459.
- 26) Peake MF, Perkins P, Elston DM, et al. Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis* 1998; 62: 89-93.
- 27) Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Kartali N, et al. Successful treatment of refractory rash in paraneoplastic amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1198-1200.

- 28) Konohana A, Kawashima J. Successful treatment of dermatomyositis with dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 367.
- 29) Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone therapy. *Int J Dermatol* 2002; 41: 182-184.
- 30) Kawachi Y, Fujisawa Y, Furuta J, et al. Pruritic poikilodermatous eruption associated with dermatomyositis: successful treatment with dapsone. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 289-290.
- 31) Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 601-607.
- 32) Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 763-767.
- 33) Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70: 427-436.
- 34) Moghadam-Kia S, Charlton D, Aggarwal R, et al. Management of refractory cutaneous dermatomyositis: potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 1011-1015.
- 35) Oberle EJ, Bayer ML, Chiu YE, et al. How Often are Pediatric Patients with Clinically Amyopathic Dermatomyositis Truly Amyopathic? *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 50-57.
- 36) Bradley F, Bayer ML, Co DO, et al. Clinical characteristics and management of clinically amyopathic juvenile dermatomyositis across four academic centers. *Pediatr Dermatol* 2021; 38: 413-419.
- 37) Walling HW, Gerami P, Sontheimer RD. Juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis: an overview of recent progress in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 23-34.
- 38) Hoeltzel MF, Oberle EJ, Robinson AB, et al. The presentation, assessment, pathogenesis, and treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 467.
- 39) Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, et al. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 50-58.
- 40) Huber AM, Kim S, Reed AM, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Persistent Skin Rash. *J Rheumatol* 2017; 44: 110-116.

CQ41 DM患者の石灰沈着に対する治療法は何か？

推奨

炎症の完全な制御が治療の基本である。各種抗炎症薬に加え、免疫グロブリン療法、ジルチアゼム塩酸塩、水酸化アルミニウム、ビスホスホネート、プロベネシド、チオ硫酸ナトリウムの投与や外科的治療を提案する。

[推奨度 2]

[合意度 8.1]

解説

石灰化は若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) の 28~40 % に合併する^{1) ~9)}。重症例、長期罹患例、再発を繰り返す症例^{2) 4) 5)}、リポジストロフィーや血管炎を伴う症例⁶⁾に多い。DM の診断より遅れて出現することが一般的で、Mayo Clinic 単施設のデータでは、JDM で発症後平均 35 か月、DM 全体で 65 か月で認められたと報告されている⁷⁾。炎症に伴う異栄養性変化であり、炎症を制御することが治療の原則である。筋症状や全身症状の軽快後に残存したり増悪したりすることがあるが、炎症の残存と考え治療の強化を行う。早期の積極的な治療は、石灰沈着の発生率を低下させる⁸⁾。

確実な治療法は確立されていない。免疫抑制薬の増量や追加でまず対応する。副腎皮質ステロイドの全身投与、メトトレキサート (methotrexate : MTX) 等の従来型合成抗リウマチ薬⁹⁾、サリドマイド¹⁰⁾、タクロリムス (tacrolimus : Tac) やミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF) 等の免疫抑制薬⁹⁾、TNF 阻害薬¹¹⁾、リツキシマブ¹²⁾、アバタセプト¹³⁾、トファシチニブ¹⁴⁾等の分子標的薬、経静脈的免疫グロブリン療法^{15) 16)}において有効性の報告がある。非免疫抑制薬では、低用量ワルファリン¹⁷⁾、Ca 拮抗薬 (ジルチアゼム塩酸塩)^{18) ~20)}、水酸化アルミニウム²¹⁾、ビスホスホネート^{22) ~24)}、プロベネシド^{25) 26)}、チオ硫酸ナトリウム^{27) 28)} (静注または局注) 等も使用例が報告されている。最近のシステマティックレビューでは、有効性と安全性の観点から低用量ワルファリンの使用に否定的見解が示されている²⁹⁾。外科的切除は、局所の可動性に著しい制限がある場合や著しい痛みを認める場合に考慮される^{30) 31)}が、疾患の活動性が制御されていない時点で行うと、皮膚との瘻孔形成や局所感染などさらなる悪化につながる可能性がある。

文献

- 1) Robinson AB, Hoeltzel MF, Wahezi DM, et al. Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 404-410.
- 2) Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 63-72.
- 3) Miyamae T, Mori M, Inamo Y, et al. Multi-center analysis of calcinosis in children with juvenile dermatomyositis. *Ryumachi* 2003; 43: 538-543 (Article in Japanese).
- 4) Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, et al. A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 1031-1038.
- 5) Hoeltzel MF, Oberle EJ, Robinson AB, et al. The presentation, assessment, pathogenesis, and treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 467.
- 6) Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, et al. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 50-58.
- 7) Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, et al. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol* 2012; 148: 455-462.

- 8) Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 329-340.
- 9) Cinar OK, Papadopoulou C, Pilkington CA. Treatment of Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis. *Cur Rheumatol Rep* 2021; 23: 13.
- 10) Blane CE, White SJ, Braunstein EM, et al. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *Am J Roentgenol* 1984; 142: 397-400.
- 11) Riley P, McCann LJ, Maillard SM, et al. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 877-880.
- 12) Vargas Lebrón C, Ruiz Montesino MD, Moreira Navarrete V, et al. Treatment with rituximab in juvenile dermatomyositis: effect on calcinosis. *Rheumatol Clin* 2020; 16: 368-370.
- 13) 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: 520-522.
- 14) Wendel S, Venhoff N, Frye BC, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib - A report of two cases. *J Autoimmun* 2019; 100: 131-136.
- 15) Peñate Y, Guillermo N, Melwani P, et al. Calcinosis cutis associated with amyopathic dermatomyositis: response to intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1076-1077.
- 16) Touimy M, Janani S, Rachidi W, et al. Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: Improvement after intravenous immunoglobulin therapy. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 108-109.
- 17) Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med* 1987; 83: 72-76.
- 18) Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1996; 23: 2152-2155.
- 19) Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 333-334.
- 20) Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, et al. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 102-104.
- 21) Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1721-1722.
- 22) 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: 70-72.
- 23) 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: 135-140.
- 24) Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, et al. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol* 2005; 32: 1837-1839.
- 25) Skuterud E, Sydnæs OA, Haavik TK. Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol* 1981; 10: 92-94.
- 26) Nakamura H, Kawakami A, Ida H, et al. Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1691-1693.
- 27) Pagnini I, Simonini G, Giani T, et al. Sodium thiosulfate for the treatment of calcinosis secondary to juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 408-409.
- 28) Mageau A, Guignon V, Ratzimbasafy V, et al. Intravenous sodium thiosulfate for treating tumoral calcinosis associated with systemic disorders: Report of four cases. *Joint Bone Spine* 2017; 84: 341-344.
- 29) Traineau H, Aggarwal R, Monfort J-B, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 317-325.
- 30) 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-458e.

31) Wu JJ, Metz BJ. Calcinosis cutis of juvenile dermatomyositis treated with incision and drainage. *Dermatol Surg* 2008; 34: 575–577.

cc42 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

PM/DM の治療を待てる場合は、悪性腫瘍の治療をまず試みることを推奨する。

[推奨度 1]

[合意度 8.7]

解説

抗 TIF1- γ 抗体と内臓悪性腫瘍の関連がよく知られるようになり、悪性腫瘍合併筋炎の報告が近年増加している。悪性腫瘍合併筋炎では基本的に悪性腫瘍と筋炎の両者の治療が必要であるが、悪性腫瘍に対する外科手術・化学療法と併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)}、腫瘍の治療後 1 か月で CK や LDH が有意に改善したという調査があり³⁾、腫瘍の治療のみで副腎皮質ステロイドを使用せずに筋炎が寛解した例も存在する^{4) ~7)}。一方で、悪性腫瘍が未治療のうちに筋炎の治療を開始した場合、筋炎の治療反応性が悪く腫瘍の治療により反応性が増したと考えられる症例が報告されていること^{8) 9)}、後日、手術・化学療法の際に副腎皮質ステロイドによる創傷治癒遅延・感染症の影響を検討する必要が出てくること、免疫抑制薬が悪性腫瘍の進展に影響を与える可能性などが考えられる。

以上を考え合わせると、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くは経験されるが、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疾患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うえ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: 212-216.
- 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: 438-444.
- 4) Hirai T, Tsujihata M, Ueda T, et al. A case of polymyositis associated with adrenal carcinoma. *Int J Urol* 2007; 14: 952-953.
- 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: 245-248.
- 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: 593-595.
- 8) Yamashita K, Hosokawa M, Hirohashi S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in a patient with dermatomyositis. *Intern Med* 2001; 40: 96-99.
- 9) Caratta PR, Mafort T, Pamplona M, et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronic prostate and tongue tumors: case report. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51: 394-396.

第4章 システマティックレビュー

本章では、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」に準拠して、6つのクリニカルクエスチョンをあげ、システマティックレビューを行って作成した。一部、第3章と重複する。

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

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

推奨

1. 副腎皮質ステロイドは、内服治療およびパルス治療ともに、PM/DM の筋症状の治療方法として推奨する。 [推奨度 1, エビデンスレベル D] [合意度 9.0]
2. 副腎皮質ステロイドとメトトレキサート (MTX) 内服治療の併用は、副腎皮質ステロイド単独治療と比較し、筋症状の治療方法として推奨する。 [推奨度 1, エビデンスレベル D] [合意度 8.5]
3. 副腎皮質ステロイドにアザチオプリン (AZA) 併用は、副腎皮質ステロイドの早期減量効果を可能にする治療方法として推奨する。 [推奨度 1, エビデンスレベル C] [合意度 8.3]
4. DM に対しては、副腎皮質ステロイドとアザチオプリン (AZA) の併用療法と比較し、シクロスポリン (CyA) の併用療法は、早く寛解を達成できる治療方法として提案する。 [推奨度 2, エビデンスレベル D] [合意度 8.1]
5. アバタセプトは、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性の症例に対して有用な治療方法として提案する。ただし、本邦における使用実態を考慮して選択することを提案する。 [推奨度 2, エビデンスレベル C] [合意度 7.9]
6. リツキシマブは、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性の症例に対して有用な治療方法として提案する。 [推奨度 2, エビデンスレベル B] [合意度 8.1]
7. DM に対して、エタネルセプトは副腎皮質ステロイドの早期減量効果と寛解維持期間の延長効果があり、有用な治療方法として提案する。ただし、本邦における使用実態を考慮して選択することを提案する。 [推奨度 2, エビデンスレベル B] [合意度 7.7]
8. PM/DM の筋症状に対して、インフリキシマブは有用な治療方法としないことを提案する。 [推奨度 3, エビデンスレベル C] [合意度 8.2]

推奨作成の経緯

副腎皮質ステロイド

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

免疫抑制薬

アザチオプリン (azathioprine : AZA) に関しては、PM 31 例に対し、1 つの RCT とその長期観察の報告があり^{2) 3)}、PSL 60 mg/日のみ 15 例 (うち 1 年間の長期投与例 8 例) を対照 (対照群) に、PSL 60 mg/日に AZA 2 mg/kg を併用 (介入群、うち長期投与例 8 例) している。筋力回復は介入群で 13 例、対照群で 10 例と介入群でやや有効に認められたが、その例数・変化値には有意差がなかった。同様に、筋原性酵素正常化も介入群で 16 例、対照群で 12 例と、介入群でやや有効ではあるものの、その例数や正常化までかかった日数には有意差がなかった。ステロイド減量効果としては、長期観察群のみで検討されており、1 年後に PSL 10 mg/日未満であったのが、介入群 8 例中 8 例、対照群 7 例中 3 例で (有意差なし)、かつその内服量平均は 1.6 mg/日と 8.7 mg/日で有意差を認めた。筋生検所見については、治療前と介入 3 か月後を比較できた、介入群 8 例中 8 例、対照群 8 例中 7 例で改善が認められ、その評価スコアにも有意差はなかった。このことより、AZA の併用は、PM の筋炎治療において、ステロイド減量効果は期待できると考えられる。

PSL 内服加療中の DM または PM 30 例を、メトトレキサート (methotrexate : MTX) 7.5~25 mg/週内服と AZA 50~150 mg 内服を併用した 15 例 (介入群) と、MTX 500 mg/cm² 隔週静注を行った 15 例 (対照群) に分けて検討した RCT がある⁴⁾。PSL 投与量は、介入開始前と同じ量を介入後 1 か月は継続することとしている。また、この介入群と対照群は、6 か月後に治療をクロススイッチしている。最初の 6 か月間の治療効果を比較すると、筋力は徒手筋力テスト (manual muscle testing : MMT) スコアと日常生活動作 (activities of daily living : ADL) スコアで評価、また筋原性酵素 CK 変化も評価し、介入群で 8 例、対照群で 4 例回復しており、介入群でより回復した症例が多いものの、群間に統計学的有意差はなかった。副作用は、死亡 1 例を含む重篤なものはクロススイッチ後に発症しており、クロススイッチ前の時期では、非重篤なものが介入群 2 例、対照群 10 例で報告され、この発現率には有意差が認められた。このことより、PSL 加療中の PM/DM に併用する免疫抑制薬として、MTX 点滴静注療法よりも、MTX と AZA 内服療法のほうが安全に行えることが示唆される。

シクロスポリン (cyclosporin A : CyA) に関しては Graue らの pilot study (single-arm prospective, open label, historical control)⁵⁾ で DM 10 例に対して寛解導入として 10 mg/kg からスタート (2 例、そのうち 3 例目からは 5 mg/kg でスタートされた) し、200~300 ng/mL (トラフかは不明) を目標に調整。historical control は 45 例 [PSL±AZA±switched to CyA, 大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) またはシクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA)]。筋力回復 (Medical Research Council (MRC) スコア) と CK 半減の両方満たせば完全寛解 (complete remission : CR) ・どちらか一方で不完全寛解 (partial remission : PR) とし、CR や PR に至るまでの期間が CyA 群で短いことを示唆しているが統計学的解析が加えられていないこと、筋力回復と CK 減少の評価を分離できない問題点がある。副作用や重篤合併症の発現率に有意差はなかった。このことより、DM の寛解導入において CyA を最初から使用することは寛解を早く導入できる可能性がある。

生物学的製剤

アバタセプトの効果については 1 編の準 RCT の報告がある⁶⁾。介入群、対照群とも経験的に行うステロイド、免疫抑制薬治療に対して抵抗性を示す PM/DM を対象としたオープン試験で、群間で移動させた症例もあり、バイアスリスクがある試験である。通常治療に加えて最初からアバタセプト (~60 kg : 500 mg, 60~100 kg : 750 mg, 100 kg~ : 1,000 mg) を 2 週ごと 3 回、その後は 1 か月ごとに 4 回の計 7 回投与した群 (early 群) と、3 か月後からアバタセプトを同様に開始した群 (late 群) で比較検討

している。試験開始 3 か月後の治療レスポンス率の群間比較は、プラセボ投与ではないがアバタセプトフリーを対照とした比較になり、early 群が 10 例中 5 例で IMACS が定める DOI (definition of improvement) を達成したのに対して、アバタセプトフリー群 (対照群, late 群) は 9 例中 1 例で DOI を達成し、early 群のほうが有意差をもって高率に DOI を達成できた。内訳をみると筋力改善は得られたが、CK 値の低下は認められなかった。アバタセプト治療の副作用や合併症については重篤なものはなかった。観察期間 6 か月後の評価では全 19 例中 8 例で DOI を達成したことから、難治性 PM/DM 例の半数近くはアバタセプト治療で改善させることが可能と考えられる。

リツキシマブの効果については 1 編の RCT の報告がある⁷⁾。介入群、対照群とも経験的に行うステロイド、免疫抑制薬治療に対して抵抗性を示した PM/DM を対象としている。難治性 PM/DM が対照である点、DM には小児例が含まれている点が問題であるが、バイアスリスクは低い試験である。0, 1 週目にリツキシマブ (BSA \leq 1.5 m² : 575 mg/m², BSA $>$ 1.5 m² : 750~1,000 mg/m²) を投与した群 (early 群) と、8, 9 週目にリツキシマブを投与した群 (late 群) で効果について比較検討している。国際筋炎評価臨床研究グループ (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group : IMACS) の DOI を達成できるまでの時間は early 群で 20.2 週で、late 群でもリツキシマブを開始してから 20.0 週と有意差を認めなかった。リツキシマブ治療の有害事象として、infusion reaction がプラセボ注射に比べて有意にリツキシマブで多かった。若年性皮膚筋炎 (JDM) も含まれているが、全 200 例のうち 161 (83%) で DOI を達成でき、44 週間 DOI を維持できていることから、難治性 PM/DM においてリツキシマブは治療効果を示す可能性の高い薬剤と考えられる。

エタネルセプトに関しては Muscle Study Group の RCT (pilot trial)⁸⁾ で DM 16 例 (新規発症もしくは 2 か月以内発症 PSL のみ使用例、もしくは再燃例) を対象に 2 か月間 PSL60 mg/body を継続後、エタネルセプト 50 mg/週皮下注群 (11 例) とプラセボ皮下注群 (5 例) にランダムに割り付け (二重盲検)、PSL は 2 週ごと -5 mg の減量を行っていくというプロトコルである。筋力回復については徒手筋力テスト (manual muscle testing : MMT) スコア、筋力 MVICT (maximum voluntary isometric contraction testing) スコア、30 フィートを歩く時間、MYOACT (Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales) の筋症状活動性スコアについて評価されており、24 週・52 週ともに両群とも改善しており、2 群間の有意差はなかった。筋原性酵素の低下についても 2 群間で有意差なし。QOL も Health Assessment Questionnaire (HAQ)、Short Form-36 General Health Survey (SF-36)、Indivisualized Neuromuscular Quality of Life questionnaire (INQoL) で評価されているが有意差はなかった。ステロイド減量効果については 24 週までの PSL 減量 (2 週ごと -5 mg) はエタネルセプト群のほうが有意に継続できた (5/11 v.s. 0/5)。24 週後のステロイド量がエタネルセプト群 1.2 mg/日、プラセボ群 29.2 mg/日 ($p=0.02$)。重篤合併症の発現には有意差はなかった。これらのことから DM の寛解導入においてエタネルセプトを PSL に加えることは PSL の減量効果が期待できる (エビデンスレベル B)。また、PICO 設定のアウトカムにはないが、本論文では treatment failure を定義 (医師 VAS の 2 cm 以上増加・MMT スコア $>20\%$ ・嚙下筋力低下・FVC や DLCO の 20%低下・12 週における筋力改善なし : これら 5 項目のいずれか) し、treatment failure に至るまでの期間を 2 群で比較され、エタネルセプト群 358 日、プラセボ群 148 日 ($p=0.0002$) であり、エタネルセプトは寛解維持期間の延長効果も期待できる。

インフリキシマブに関しては、RCT が 1 つあり⁹⁾、PM もしくは DM と診断され、近位筋筋症状のみ (proximal manual muscle test <pMMT> 80~120) であり、筋原性酵素上昇か MRI で筋炎の活動性を確認されている 18 歳以上の症例 12 例を 6 名ずつの 2 群に分け、前投薬 (PSL <0.5 mg/kg, MTX 7.5

mg/週以上または AZA 100~150 mg) に加え、インフリキシマブ 5 mg/kg もしくはプラセボを 0, 2, 6, 14 週目に投与した。筋力回復に関しては pMMT が 15 %以上回復、また、IMAC criteria で改善があったことをもってレスポンド率を評価した。16 週目時点で pMMT 改善があったのはインフリキシマブ群で 1 例のみ、IMAC criteria 改善は 3 例であったのに対し、プラセボ群で MMT 改善 0 例、IMAC criteria 改善は 2 例であり、2 群間のレスポンド率に有意差はなかった ($p=0.2963$)。副作用はインフリキシマブ群で易疲労感 ($n=8$)、筋症 ($n=5$)、背部痛 ($n=1$)、infusion reaction ($n=1$) であり、プラセボ群で易疲労感 ($n=8$)、筋症 ($n=7$)、背部痛 ($n=1$)、下肢浮腫 ($n=1$) であった。筋力回復に有意差はないが、インフリキシマブ群で多い傾向にあり、一方、副作用は infusion reaction 以外は 2 群に明確な差はなかった (エビデンスレベル C)。

文献

- 1) Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, et al. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1008.
- 2) Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 92: 365-369.
- 3) Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 45-48.
- 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: 392-399.
- 5) Grau JM, Herrero C, Casademont J, et al. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 31: 381-382.
- 6) Tjärnlund A, Tang Q, Wick C, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 55-62.
- 7) Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314-324.
- 8) Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70: 427-436.
- 9) Schiffenbauer A, Garg M, Castro C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab in refractory polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47: 858-864.

SR-CQ2 成人の PM/DM に合併する間質性肺疾患に対して、寛解導入治療として副腎皮質ステロイドおよび各種免疫抑制薬、JAK 阻害薬、生物学的製剤、抗線維化薬は有用か？

推奨

1. 副腎皮質ステロイド治療を基本とし、早期から免疫抑制薬〔シクロスポリン (CyA), タクロリムス (Tac), アザチオプリン (AZA), シクロホスファミド (CPA)〕を併用することを推奨する。
[推奨度 1, エビデンスレベル C] [合意度 8.9]
2. 抗 MDA5 抗体陽性例においては診断早期から副腎皮質ステロイドと複数の免疫抑制薬 (Tac と CPA) を併用することを提案する。
[推奨度 2, エビデンスレベル C] [合意度 8.6]
3. 抗 MDA5 抗体陽性例において診断早期から副腎皮質ステロイドと JAK 阻害薬〔トファシチニブ (TOF)〕の併用をすることを提案する。ただし、わが国における使用実態を考慮して選択することを提案する。
[推奨度 2, エビデンスレベル C] [合意度 7.6]
4. 抗 MDA5 抗体陽性例において、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用治療に抵抗性の症例に対して、JAK 阻害薬 (TOF) の併用をすることを提案する。ただし、わが国における使用実態を考慮して選択することを提案する。
[推奨度 2, エビデンスレベル C] [合意度 8.0]
5. 抗 MDA5 抗体陽性例において、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用治療に抵抗性の症例に対して血漿交換療法を併用することを提案する。
[推奨度 2, エビデンスレベル C] [合意度 8.0]

推奨作成の経緯

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

今回のシステマティックレビューにおいて、PM/DM の ILD に対する治療に関するエビデンスは、前向きコントロール試験が 4 研究、後ろ向きコントロール研究が 2 研究見つかった。旧ガイドラインまでは前向き試験が 1 つも存在していなかったことを鑑みると、近年の本病態に対する注目が増し、治療法確立のニーズが高まっていることがうかがえる。しかし、抽出された研究のほとんどにおいて用いられたコントロールは historical control である。これは PM/DM に伴う ILD が時に生命の危機や重篤な後遺症にかかわる問題を生じる病態であり、前向き研究のコントロールとして治療薬を投じない群を設けることに倫理的問題が生じることが一因であると言える。また近年、PM/DM-ILD においては自己抗体 (抗 ARS 抗体と抗 MDA5 抗体) による層別化の重要性が広く認識されつつあり、抽出された研究の多くが抗 MDA5 抗体陽性 (急速進行性 ILD のリスクの高い) 集団を対象にしたものであるため、得られるエビデンスの解釈もそうした層別化を前提にする必要がある。

Takada ら¹⁾ は活動性の ILD を有する PM/DM 34 例を対象に、治療開始時から副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬〔シクロスポリン (cyclosporin A : CyA) ($n=6$), シクロホスファミド〔cyclophosphamide : CPA) ($n=3$), アザチオプリン (azathioprine : AZA) ($n=2$), タクロリムス (tacrolimus : Tac) ($n=$

3)]を併用した群($n=14$)と、副腎皮質ステロイド単独で開始し治療反応が乏しい場合に免疫抑制薬[CyA($n=4$), CPA($n=7$)]を追加した群($n=20$)で比較したところ、前者で生存率の有意な改善を認めた。また progression free survival や%努力性肺活量(%forced vital capacity : %FVC)の改善が良好であることも示唆されている。死亡例は前者で1例、後者で10例であったが、感染症死は後者の2例のみであった。Kotaniら²⁾はILDを有するDM 16例を対象に、治療開始時から副腎皮質ステロイドとCyAを投与2時間後の血中濃度が1,000 ng/mL以上となるように投与した群($n=9$)と、治療開始後のILD増悪時にCyAを投与した群($n=7$)を比較し、有意な生命予後の改善を認めたことを報告した。ただし、どちらの群においても追加治療として副腎皮質ステロイドパルス療法またはCPAのいずれかまたは両方を加えた例が存在した。Kuritaら³⁾はILDを有するPM/DM 49例を対象に、Tacを併用して治療した群($n=25$, うち9例はCPA併用)と、Tacを併用しないで治療した群($n=24$, うち7例はCyA, 2例はCPA使用)で比較したところ、event-free survival と disease-free survival は前者で有意に良好であった。また重篤な有害事象はいずれの群もなく、前者の群で1例のサイトメガロウイルス感染症と2例の帯状疱疹を認め、後者では2例の腎機能障害を認めた。Goら⁴⁾はILDを有するDMに対しCyAで治療した47例を対象に、ILD診断後2週間以内に副腎皮質ステロイドとCyAで治療を開始した群($n=16$)と、副腎皮質ステロイド治療を開始した後からCyAを投与した群($n=31$)に分け、前者で生存率が有意によく、有害事象の頻度に有意差はなかったことを報告した。また、high-resolution computed tomography (HRCT)のスコアにおいて、両群ともにCyA導入後のスコアの増悪が抑制されていた。

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

Tsujiら⁵⁾はわが国の5施設において、2014~2017年に抗MDA5抗体陽性でILDを合併する初発のDM/無筋症性皮膚筋炎(amyopathic DM : ADM)と診断された患者を29例前向きにエントリーし、高用量グルココルチコイド(glucocorticoid : GC) + Tac + CPA 静注療法(intravenous cyclophosphamide : IVCY)の3剤併用療法を行った。対照として2001~2008年にstep-up療法(高用量GCで開始し、免疫抑制薬を逐次追加)で治療されたhistorical control 15例を設定した。その結果、3剤併用療法群では6か月生存率・12か月生存率が有意に改善したことを示した。ただし3剤併用療法群では治療開始後も病状が進行する場合、主治医判断で血漿交換療法(plasma exchange : PE)も併用された。重篤な副作用に関しては両群に有意な差は認めなかったが、3剤併用療法群ではサイトメガロウイルスの再活性化率が有意に高く、日和見感染症に関して慎重なモニタリングが必要であることが示唆された。

Chenら⁶⁾は中国(上海)の単施設において、抗MDA5抗体陽性ADM-ILD患者を2017~2018年に前向きにエントリーし($n=18$)、GC + トファシチニブ(tofacitinib : TOF) 5 mg×2回/日で治療した。対照は2014~2017年に従来治療法(GC単独またはGCと従来の免疫抑制薬の併用)で治療されたhistorical control 32例であった。その結果、TOF群では6か月生存率が有意に改善することを示した。また、TOF群のベースラインから6か月後の%FVCの変化量が平均14.19%改善していた(ただしhistorical controlとの比較なし)。有害事象はGC + TOFによる治療で16.7%に発現したが、いずれもlow gradeであった。historical control群の有害事象データは提示されていなかった。

Kurasawaら⁷⁾は、日本の単施設において、抗MDA5抗体陽性DM-ILD患者について、3剤併用免疫

抑制療法（GC+カルシニューリン阻害薬+CPA）に反応性不良の症例に対し TOF 5 mg×2 回/日を追加した（5 例）. その 5 例は同論文で同定した予後不良因子 3 つを有していたことから、対照群としてそれら 3 つの予後不良因子を有する抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 症例（historical control）6 例を設定したところ、TOF add on 群では有意に 12 か月生存率がよいことを示した（60 % vs. 0 %）.

Fujisawa ら⁸⁾ は 18 歳以上の PM/DM/ADM-ILD 患者で、わが国の 12 施設において 2014～2018 年にエントリーされた 58 例を対象に、GC+Tac か GC+CyA による初期治療に無作為割り付けされる randomized controlled trial (RCT) を行った. 52 週生存率は Tac 群 97 %, CyA 群 93 %で、CyA に対する Tac の relative risk (RR) 1.04, 95%信頼区間 0.89-1.26 で有意な差は認めなかった. ベースラインから 52 週までの%FVC の変化量（平均±標準偏差）は Tac 群で 16.9±12.1 %, CyA 群で 19.7±14.5 %であった. 有害事象として、感染症は Tac 群で 23.3 %, CyA 群で 10.7 %, CyA に対する Tac の RR 2.18, 95%信頼区間 0.68-7.24, 腎機能障害が Tac 群で 13.3 %, CyA 群で 25.0 %, CyA に対する Tac の RR 0.53, 95%信頼区間 0.18-1.53 といずれも有意差は認められなかった.

Abe ら⁹⁾ は、日本の単施設で 2008～2019 年に治療された PM/DM/ADM-ILD 患者のうち、抗 MDA5 抗体陽性で治療抵抗性であった 10 例を後ろ向きに同定し、PE を実施した 6 例と実施しなかった 4 例を比較した. 12 か月生存率は有意に PE 群がよいことを示した（100 % vs. 25 %）. PE 関連合併症としてアナフィラキシーショック 2 例、アレルギーによる高熱 1 例、カテーテル感染 1 例を認めたが、いずれも死に至るものではなく、迅速に治療された.

Shirakashi ら¹⁰⁾ は、日本の単施設で 2008～2016 年に治療された治療抵抗性の抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 患者 13 例を後ろ向きに同定し、PE を実施した 8 例と実施しなかった 5 例を比較した. 3 年生存率は PE 群で有意によいことを示した（62.5 % vs. 0 %）. また PE 群では PE 前後の KL-6 の改善を認めた. 副作用に関する比較はなかった.

上記のように、4 つの前向き研究のうち 3 つは抗 MDA5 抗体陽性という 1 つのサブタイプに対する研究であり、PM/DM-ILD 全体像を述べていない問題がある. さらにコントロールはすべて historical control であり、患者バックグラウンドの差や治療の非一貫性（評価する治療法以外に PE や大量免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin : IVIG）が主治医の判断で施行されている）があること、エントリー患者数が少ないなど様々なバイアスリスクの存在は拭えていない. こうした点からエビデンスレベルは依然として弱いものの、生存率という重要な評価項目における有意差が得られていること、重篤な有害事象に明らかな差を認めないことを考慮すると、抗 MDA5 抗体陽性 DM/ADM-ILD に対する治療において GC とともに初期から 2 種類の免疫抑制薬（Tac+IVCY）もしくは TOF を併用することは勧められる. また、GC+Tac+IVCY で加療しても治療抵抗性の場合には TOF を追加することが勧められる. ただし、TOF はわが国において保険適用外である.

残り 1 つの前向き研究⁸⁾ については PM/DM/ADM-ILD に対する GC+カルシニューリン阻害薬治療において、Tac と CyA を比較したものであった. 結果としてはどちらも有意な差はなく、旧ガイドラインの結論である GC とともに免疫抑制薬（CyA, Ta, CPA, AZA）を併用することを勧める点に変更はない. ただし、CyA はわが国において保険適用外である

最後に 2 つの後ろ向きコホート研究で示されたのは、やはり抗 MDA5 抗体陽性 DM/ADM-ILD という特定のサブタイプに対する PE の有効性である. これらは後方視であり患者バックグラウンドの差や併用治療薬とプロトコルの非一貫性、主治医による治療薬投与判断のバイアスなど、エビデンスレベルは弱いといわざるをえないが、共通して生存率という重要な評価項目における有意差が得られていること、PE による直接的な死亡に至る重篤有害事象を認めなかったことから、抗 MDA5 抗体陽性 DM/ADM-ILD

に対する治療において GC+複数の免疫抑制薬によっても難治性の場合には PE の追加治療が勧められるとした。ただし、PE はわが国において保険適用外である。

抗線維化薬については、該当する研究報告がなかった。

文献

- 1) Takada K, Kishi J, Miyasaka N. Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 123-130.
- 2) 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: 254-259.
- 3) Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 39-44.
- 4) Go DJ, Park JK, Kang EH, et al. Survival benefit associated with early cyclosporine treatment for dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Rheumatol Int* 2016; 36: 125-131.
- 5) Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, et al. Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy With High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 488-498.
- 6) Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 291-293.
- 7) Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 2114-2119.
- 8) Fujisawa T, Hozumi H, Kamiya Y, et al. Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: a randomized, open-label trial. *Respirology* 2021; 26: 370-377
- 9) Abe Y, Kusaoi M, Tada K, et al. Successful treatment of anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 767-771.
- 10) Shirakashi M, Nakashima R, Tsuji H, et al. Efficacy of plasma exchange in anti-MDA5-positive dermatomyositis with interstitial lung disease under combined immunosuppressive treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 3284-3292.

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

推奨

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

[推奨度 2, エビデンスレベル B]

[合意度 8.7]

推奨作成の経緯

大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) の PM/DM に対する使用に関しては副腎皮質ステロイドへの add on の位置づけであり、また、種々の制約が設けられているが、ステロイド抵抗例や免疫抑制薬の使用が困難な症例については強力な治療選択肢である。高額な薬剤であり、適正使用の推進のためにも重要な CQ であると考えられる。

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

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

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

文献

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

- 2) Tian J, Gao JS, Chen JW, et al. Efficacy and safety of the combined treatment with intravenous immunoglobulin and oral glucocorticoid in the elderly with dermatomyositis (in Chinese). *Chin J Geriatr* 2008; 12: 588-590.
- 3) Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 382-393.
- 4) Wang DX, Shu XM, Tian XL, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 801-806.

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

推奨

1. 小児の DM (JDM) の寛解導入治療として副腎皮質ステロイドとメトトレキサート (MTX) を併用することを推奨する。 [推奨度 1, エビデンスレベル B] [合意度 8.8]
2. MTX 不耐容もしくは不応例の場合には副腎皮質ステロイドとシクロスポリン (CyA) の併用を推奨する。 [推奨度 1, エビデンスレベル B] [合意度 8.6]
3. 重症例や難治例においては副腎皮質ステロイドとシクロホスファミド静注療法 (IVCY) の併用を推奨する。 [推奨度 1, エビデンスレベル C] [合意度 8.2]
4. 難治例においてはリツキシマブの使用を提案する。 [推奨度 1, エビデンスレベル C] [合意度 8.0]

推奨の経緯

Ruperto ら¹⁾ は初発・未治療の若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) 患者 139 名をそれぞれプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 単独治療, PSL+メトトレキサート (methotrexate : MTX) 皮下注射または筋肉内注射, PSL+シクロスポリン (cyclosporine A : CyA) 内服の 3 群にランダムに割り当て、有用性・副作用について検討を行った。筋原性酵素の正常化はいずれの群でも達成されたため有意差はなかったが、MTX 併用は筋力回復までの期間を有意に短縮し、小児リウマチ国際研究機関〈Paediatric Rheumatology International Trials Organization : PRINTO〉20 達成率を有意に上昇させた。CyA 併用は PRINTO 20 達成率を有意に上昇させたが、筋力回復までの期間は PSL 単独群と有意差はなかった。MTX と CyA はともに PSL 減量効果を認めた。一方、安全性に関しては、MTX 群では感染症が増加し、CyA 群では感染症に加え消化器症状、皮膚症状が有意に増加した。重症合併症に関しては CyA 群で可逆性後頭葉白質脳症や痙攣、敗血症が認められた。MTX 群・PSL 単独治療群では皮膚感染症が報告された。いずれも発生率が低く、統計学的な有意差は認めなかったものの、留意が必要と考えられる。以上より MTX と CyA はほぼ同等の効果を有しながら、副作用の点で PSL と MTX の併用が第一選択と考えられる。ただし、海外で行われた本研究では MTX を筋肉内注射で行っており、経口製剤しか認められていないわが国では分量の投与によって消化器症状の発現の増加が考えられる。

Giancane ら²⁾ は 18 歳以下の JDM 患者 139 名において、ランダムに割り当てられた PSL 単独治療群、MTX 併用群、CyA 併用群と PSL 中止との関連について検討した。PSL の中止が可能であった群と MTX 併用との関連が有意に認められたが、CyA 併用との関連はなかった。

Deakin ら³⁾ は 56 名の JDM 患者の情報を後方視的に収集し、シクロホスファミド静注療法 (intravenous cyclophosphamide : IVCY) を行った群と行わなかった群について有用性の検討を行った。より重症な症例に IVCY が行われていることを考慮し、marginal structural modeling (MSM) を用いた検討によりバイアスの低減を図り、IVCY が有効である可能性を示唆している。

Oddis ら⁴⁾ は成人の治療抵抗性 PM/DM 患者 152 名および治療抵抗性 JDM 患者 48 名をランダムに割り当て、8 週間のクロスオーバー試験で PSL に加えリツキシマブを投与し、有用性・副作用について検討を行った。有効性に関しては、徒手筋力テスト (manual muscle testing : MMT) や CSMs (core set measures), CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) などの項目を総合的に評価した

International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) preliminary definition of improvement (DOI) が primary outcome として検討され、quality of life (QOL) の改善が示された。また筋力回復と筋原性酵素の正常化に関して有効性が示唆された。ステロイド減量効果に関して早期投与群と後期投与群の比較はなされていなかったが、全体では治療後にステロイドの減量効果が認められた。JDM 群に限ると、早期投与群は後期投与群に比べ DOI 達成に要した期間の中央値が 8 週間短かった。また、早期投与群・後期投与群合わせた全体の 83% の患者が DOI を達成していた。以上より、リツキシマブは、筋力回復や筋原性酵素正常化、QOL 改善に有用な可能性は示唆された。8 週時点で早期投与群と後期投与群で副作用の発現に有意差はなく、infusion reaction の発生率がプラセボ投与群と比較しリツキシマブ投与群で有意に上昇したのみである。randomized controlled trial (RCT) は以上の 1 編のみであるが、筋力回復・QOL 改善・ステロイド減量効果など重要なアウトカムにおいてリツキシマブは有用と考えられたものの、医療費等の実際的な観点より第一選択とすることはできないと考えられた。

タクロリムス (tacrolimus: Tac) およびミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil: MMF) はステロイド薬との併用による有効性がケースシリーズで示され、実際に用いられているが現時点でエビデンスレベルの高い論文はない。

文献

- 1) Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 671-678.
- 2) Giancane G, Lavarello C, Pistorio A, et al. The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 24.
- 3) Deakin CT, Campanilho-Marques R, Simou S, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide treatment in severe juvenile dermatomyositis shown by marginal structural modeling. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 785-793.
- 4) 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: 314-324.

資料4 ASD および JIA 診療ガイドライン、CQ

ASD CQ

1. ASD に特徴的な熱型はあるか
2. ASD に特徴的な皮膚所見はあるか
3. ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか
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
5. ASD の診断、鑑別に有用な血液検査結果はあるか
6. ASD の活動性評価に有用な血液検査結果はあるか
7. ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か
8. 小児期発症例（全身型若年性特発性関節炎）において特徴的な血液検査所見はあるか
9. ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
10. ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
11. ASD に合併する薬剤アレルギーの臨床的特徴はなにか
12. 小児期発症例（全身型若年性特発性関節炎）に合併する臓器障害・病態にはどのようなものがあるか
13. 小児期発症例（全身型若年性特発性関節炎）のマクロファージ活性化症候群において早期診断に有用な所見はあるか
14. 非ステロイド抗炎症薬は ASD に対して有用か
15. 副腎皮質ステロイド全身投与は ASD に対して有用か
16. ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か
17. ステロイド抵抗性 ASD に対して、メトトレキサートとシクロスポリンのどちらが有用か
18. シクロスポリンは ASD に対して有用か
19. 疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs)は、ASD の関節炎に有用か
20. TNF 阻害薬は ASD に対して有用か
21. 治療抵抗性 ASD に対して、IL-6 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か
22. 治療抵抗性 ASD に対して、IL-1 阻害薬と免疫抑制薬のどちらが有用か
23. TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外に ASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
24. 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
25. 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
26. 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
27. ASD に有効な tsDMARDs はあるか

JIA CQ

1. 全身型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
2. 全身型若年性特発性関節炎に対してステロイドパルス療法は有用か
3. 全身型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドとグルココルチコイド+

メトトレキサートはどちらが有用か

4. 全身型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドとグルココルチコイド+シクロスポリンはどちらが有用か

5. 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド+トシリズマブはどちらが有用か

6. 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド+IL-1 阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か

7. 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド+その他の生物的製剤（エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ）はどちらが有用か

8. 全身型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か

9. 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はどのように診断するか

10. マクロファージ活性化症候群の診断に骨髄穿刺は有用か

11. 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に対してグルココルチコイドは有用か

12. 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に対してグルココルチコイドとグルココルチコイド+シクロスポリンはどちらが有用か

13. 関節型若年性特発性関節炎に対して非ステロイド抗炎症薬は有用か

14. 関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か

15. 関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か

16. 関節型若年性特発性関節炎に対してメトトレキサートと従来型抗リウマチ薬（非メトトレキサート）はどちらが有用か

17. 関節型若年性特発性関節炎に対して、MTX と生物的製剤（エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ）±MTX ではどちらが有用か

18. 関節型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か

19. 若年性特発性関節炎患者を眼科に紹介する適切な時期、受診間隔、また受診を促す症状はどの様なものか

20. 若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対して局所グルココルチコイド治療は有用か

21. 若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対して全身グルココルチコイド治療は有用か

22. 若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対してメトトレキサートは有用か

23. 若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対して生物学的製剤は有用か

24. 若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対して全身治療を開始する基準は何か

資料5 システマティックレビュー勉強会プログラム一部抜粋

厚生労働科学研究補助金 難治疾患政策研究事業
自己免疫疾患に関する調査研究 班 JIA/AOSD 分科会
ASD ガイドライン補遺版作成のための

システマティックレビュー勉強会グループ成果報告会

(コクランジャパン監修)

自己免疫疾患に関する研究班 JIA/AOSD 分科会は、難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班（難治性血管炎班）と共同で、昨年度から若手研究者を対象に SR 手法の web 講習会を開催し、参加者には今回の ASD ガイドライン作成のための CQ に対する実際の SR を実施して頂きました。

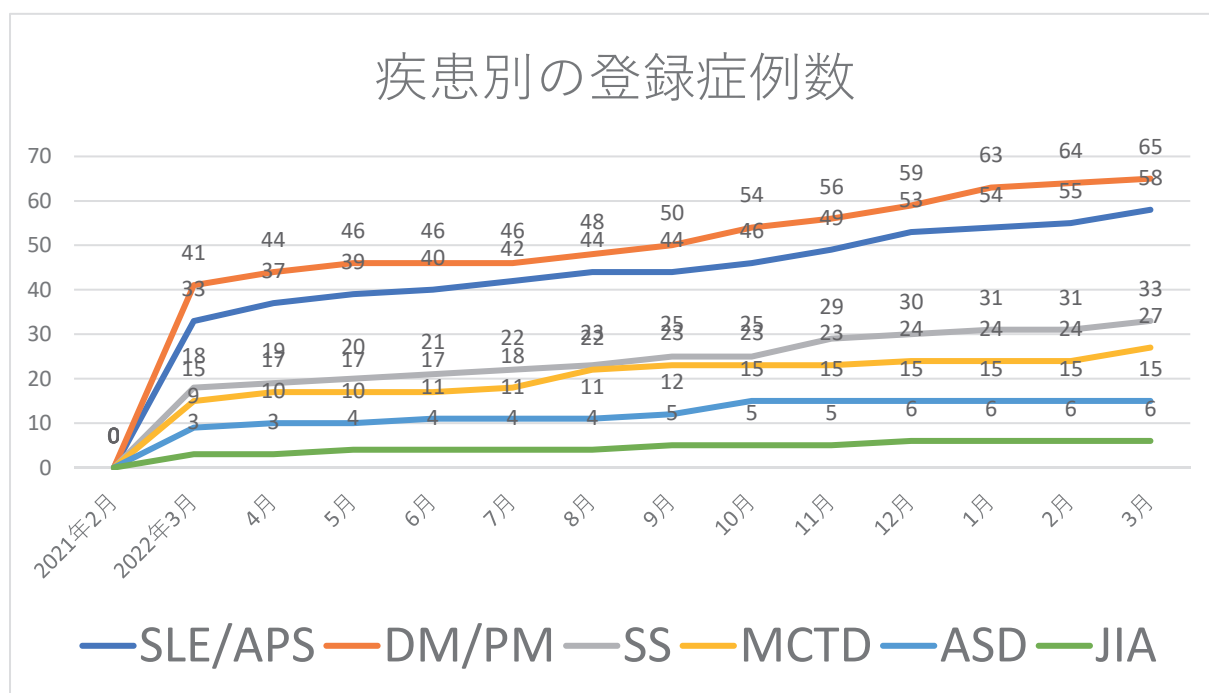
今秋からの推奨文作成・パネル会議開催に先立ち、SR の成果報告会を実施します。

記

1. 日時：2021 年 10 月 24 日（日） 13：00～15：15
2. 開催方法：WEB システムを用いたオンライン形式
3. 参加予定者：コクラン勉強会 ASD ガイドラインメンバー、勉強会参加者以外の ASD ガイドライン作成 SR チーム、難治性血管炎班メンバー、コクランジャパン
*上記以外の JIA/AOSD 研究班 研究分担者・研究協力者の先生方にもご参加いただけます。

資料6

自己免疫疾患における患者レジストリを包含した難病プラットフォーム体制の構築と、それを利活用した長期にわたる全国規模の多施設共同研究：疾患別の登録症例数（2023 年 3 月 31 日現在）



資料 7

自己免疫疾患における患者レジストリを包含した難病プラットフォーム体制の構築と、それを利活用した長期にわたる全国規模の多施設共同研究：臓器病変別の登録数

2022/11/8時点

本登録症例	168症例	
項目		本登録症例 数に占める 割合
胸部CTで確認された肺病変	64症例	38.1%
腎生検で確定あるいは検尿所見 などで臨床的に診断した腎病変	24症例	14.3%
エコーあるいはCT, MRI, 心臓カ テーテル検査で診断された心、肺 動脈病変	11症例	6.5%
マクロファージ活性化症候群 (MAS)	8症例	4.8%
未記載	13症例	

資料8 令和4年度 医療講演会プログラム

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

自己免疫疾患に関する調査研究班

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究班
合同開催

医療講演会実施報告

日時： 2022年9月7日（水）～10月6日（木）

場所： Web開催 オンデマンド配信（事前登録制、参加費無料）

登録受付： 2022年6月27日（月）～10月6日（木）

登録者は下記の講演の全てを自由に視聴可能とした。

（1）厚生労働省 難病研究班の取り組み

難病対策の現状と今後について

演者： 高橋 友香里 先生 厚生労働省 保健局 難病対策課

（2）新型コロナウイルス感染症～COVID-19～

リウマチ性疾患と COVID-19～第7波を迎えた今、わかってきたこと

演者： 堀内 孝彦 先生 九州大学病院別府病院

（3）全身性エリテマトーデス Systemic Lupus Erythematosus

講演1) 全身性エリテマトーデスの治療目標

演者： 渥美 達也 先生 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科

講演2) 抗リン脂質抗体症候群と不育症

演者： 村島 温子 先生 国立成育センター 母性内科

（4）多発性筋炎・皮膚筋炎 PolyMyositis・DermatoMyositis

ご挨拶 藤本 学 先生 大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室

講演1) 筋症状（筋症候）

演者： 杉江 和馬 先生 奈良県立医科大学 脳神経内科

講演2) 間質性肺疾患

演者： 五野 貴久 先生 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー・膠原病内科分野

講演3) 皮膚症状

演者： 沖山 奈緒子 先生 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学

講演4) 若年性筋炎

演者： 岸 崇之 先生 東京女子医科大学 小児科・茨城県小児地域医療学寄附研究部門

(5) 混合性結合組織病 Mixed Connective Tissue Disease

講演1) 5.2. 混合性結合組織病 (MCTD)

演者：田中 良哉 先生 産業医科大学医学部第1内科学講座

講演2) 混合性結合組織病の治療・管理

演者：亀田 秀人 先生 東邦大学医学部 内科学講座 膠原病学分野

講演3) 混合性結合組織病 ～各病態に対する治療～

演者：桑名 正隆 先生 日本医科大学付属病院 リウマチ・膠原病内科

(6) シェーグレン症候群 Sjögren Syndrome

講演1) 病気の成り立ちと診断 –シェーグレン症候群–

演者：中村 英樹 先生 日本大学医学部内科系 血液膠原病内科学分野

講演2) シェーグレン症候群の疾患活動性の評価

演者：西山 進 先生 倉敷成人病センター・リウマチ膠原病センター

講演3) 口腔乾燥の対処法 ～知って欲しいシェーグレン症候群の口腔症状～

演者：森山 雅文 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座
顎顔面腫瘍制御学分野

講演4) 眼乾燥への対処

演者：篠崎 和美 先生 東京女子医科大学医学部 眼科学

講演5) 腺外・全身症状と対処について (妊娠含む)

演者：東 直人 先生 兵庫医科大学 糖尿病内分泌・免疫内科

講演6) シェーグレン症候群「新たな治療法の展望2022」

演者：坪井 洋人 先生 筑波大学医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学

講演7) 小児期シェーグレン症候群患者の移行期医療

演者：冨板 美奈子 先生 千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科

(7) 若年性特発性関節炎/成人発症スチル病 Juvenile Idiopathic Arthritis / Adult Onset Still's Disease

座長：森 雅亮 先生 東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座/

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

講演1) 全身型若年性特発性関節炎

演者：清水正樹 先生 東京医科歯科大学 小児地域成育医療学講座

講演2) マクロファージ活性化症候群

演者：水田麻雄 先生 兵庫こども病院 リウマチ科

講演3) 関節型若年性特発性関節炎

演者：岡本 奈美 先生 労働者健康安全機構大阪労災病院 小児科

講演4) 移行期医療

演者：森 雅亮 先生 東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座/

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

(成人発症スチル病)

講演・総合討論

座長：三村 俊英 先生 埼玉医科大学 リウマチ膠原病科

講演 1) 病態と症状

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

講演 2) 診断と鑑別

演者：多田 芳史 先生 佐賀大学医学部 膠原病・リウマチ内科

講演 3) 合併症

演者：舟久保 ゆう 先生 埼玉医科大学医学部 リウマチ膠原病科

講演 4) 治療と副作用

演者：金子 祐子 先生 慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科

講演 5) ガイドラインと修正点

演者：近藤 裕也 先生 筑波大学医学医療系 膠原病・リウマチ・アレルギー内科学

講演 6) 日常生活の注意点

演者：松井 利浩 先生 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科

総合討論

話題：「妊娠・出産について」「再燃のサイン・対応」「中・長期的予後」

第2部：ディスカッション (約40分)

司会：三村 俊英 先生 埼玉医科大学 リウマチ膠原病科

ディスカッサント：森 雅亮 先生、清水 正樹 先生、水田 麻雄 先生、岡本 奈美 先生、
川畑 仁人 先生、金子 祐子 先生

話題：「移行期とは及び移行支援について概略(どのような取り組みがあるか、その問題点など)」

「成人科に求めること」

「転科時のタイミング(転科前に必要な準備)、必要な情報など」

「転科時に患者さん自身に求める知識・状況・意識・態度など」

(8) 全身性強皮症 Systemic Sclerosis

ご挨拶 藤本 学 先生 大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室

講演 1) 強皮症の間質性肺疾患

演者：川口 鎮司 先生 東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ内科学分野

講演 2) 強皮症の皮膚病変(皮膚硬化)

演者：神人 正寿 先生 和歌山県立医科大学 皮膚科

講演 3) 強皮症の抗核抗体検査

演者：濱口 儒人 先生 金沢大学医薬保健研究域医学系 皮膚分子病態学

講演 4) 強皮症のリハビリテーション

演者：麦井 直樹 先生 金沢大学附属病院

登録者数：1795 名 (+886)

総視聴回数：2544 回 (+32)

内訳：厚労省 349 回(-29)、COVID-19 284 回(-26)、SLE 364 回(-43)、PM/DM 384 回

(+50)、MCTD 153 回(-84)、SS 283 回(-44)、JIA/AOSD 276 回(+112)、SSc 451 回(+96)

(数は重複を含む、括弧内は昨年との比較)

資料9 都道府県難病拠点へのアンケート調査結果について

■ アンケート収集時の該当施設 (R3.5.31時点の指定施設)

	指定施設数	回答数	回答率
難病診療連携拠点病院	72	53	73%
難病診療分野別拠点病院	48	25	52%
合計	120	78	65%

※高知大学医学部付属病院は両方に指定されているため1施設としてカウント
 ※国立病院機構三重病院は脳神経内科と小児科からそれぞれ回答があり

■ 指定施設がない地域 (R3.5.31時点)

山形県、福島県、群馬県、山梨県、岐阜県、静岡県、
 京都府、和歌山県、山口県、鹿児島県

10府県

全国の指定施設での
 リウマチ診療科の有無

