

Ⅲ. 分担研究報告

全身性エリテマトーデス/原発性抗リン脂質抗体症候群の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 (分科会長) 渥美 達也 北海道大学 大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室 (教授)

研究分担者 天野 浩文 順天堂大学 大学院医学研究科 膠原病・リウマチ内科学 (准教授)
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター (特任教授)
武井 修治 鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 小児科学教室 (客員研究員)
竹内 勤 慶應義塾大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 (教授)
田中 良哉 産業医科大学 医学部 第1内科学講座 (教授)
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)
保田 晋助 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学分野 (教授)
山岡 邦宏 北里大学 医学部 膠原病・感染内科学 (教授)
山田 亮 京都大学 大学院医学研究科 統計遺伝学 (教授)
湯澤由紀夫 藤田医科大学 医学部 腎臓内科学 (教授)

研究協力者 奥 健志 北海道大学 大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室 (講師)
有沼 良幸 北里大学 医学部 膠原病・感染内科学 (講師)
勝又 康弘 東京女子医科大学 医学部 膠原病リウマチ内科学 (講師)
川人 豊 京都府立医科大学 免疫内科学 (病院教授)
桑名 正隆 日本医科大学 大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野 (教授)
近藤 裕也 筑波大学 医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学 (講師)
佐藤 伸一 東京大学 医学部 皮膚科学教室 (教授)
新納 宏昭 九州大学 医学部 医学教育学 (教授)
杉浦 真弓 名古屋市立大学 大学院医学研究科 産科婦人科 (教授)
鈴木 勝也 慶應義塾大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 (専任講師)
長谷川 稔 福井大学 医学部 皮膚科学 (教授)
林 宏樹 藤田医科大学 医学部 腎臓内科学 (准教授)
馬場 俊明 国立国際医療研究センター 国際医療協力局 (医師)
溝口 史高 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学分野 (講師)
宮前 多佳子 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター・小児リウマチ科 (准教授)
村川 洋子 島根大学 医学部附属病院難病総合治療センター (教授)
村島 温子 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター (主任副センター長)
森下 英里子 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科保健学専攻 病態検査学講座 (教授)
矢嶋 宣幸 昭和大学 医学部内科学講座 リウマチ膠原病内科部門 (准教授)
山崎 雄一 鹿児島大学病院 小児科 (助教)
横川 直人 日野市立病院 総合内科 (部長)
和田 隆志 金沢大学大学院 腎臓内科学 (教授)

研究要旨

全身性エリテマトーデス(SLE)は代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様である。そのため疾患像の把握が難しく、また、専門家間でも治療方針の決定に難渋することが多い。本研究の目的は SLE の我が国における初めての診療ガイドラインを作成し診療の均てん化に寄与し、エビデンスの蓄積に伴い改訂していくことである。2019年に発行された SLE 診療ガイドラインの評価と追補・改訂や、ガイドラインで得られた成果をもとに医療経済分析を行う。また、我が国の SLE 患者の診療情報を集積し、将来の臨床・基礎研究に生かすことであり、難病プラットフォームを用いたレジストリを構築し運営する。

本年度はガイドラインの評価アンケートや来年度に行うガイドライン追補版や医療経済解析の準備を行なった。また、疾患レジストリの構築を行い、運営を始めている。

抗リン脂質抗体症候群(APS)は血栓症と妊娠合併症を主病態とする希少性疾患でその半数は SLE に合併する。原発性 APS(PAPS)は SLE が合併しないものをいう。抗リン脂質抗体の検出が診断の最も重要な点だが、我が国では一部の検査しかできなかった。今年度は、分類基準に準拠した抗体測定的重要性を本研究班が説明し、保険収載されることになった。また、我が国のみならず世界的に疫学的データが乏しい疾患であり、今後、当研究班を中心とした解析を検討している。日本血栓止血学会で運営している疾患レジストリを共同運営しており、今後、研究成果を発表する。また、全国的な疫学調査の可能性について検討している。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)は代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様である。そのため疾患像の把握が難しく、専門家間でも治療方針の決定に難渋することも多い。

本研究では SLE の我が国における初めての診療ガイドラインの整備・改訂と我が国の SLE 患者の臨床データの集積を行うことを目的とする。

前者は診療ガイドラインの作成・評価・改訂作業を意味する。ループス腎炎(LN)は SLE の最重要臓器病変であり、ガイドライン発行後も新たな治療エビデンスが蓄積されている。また、我が国でリウマチ専門医と腎臓専門医が独立して診療しているケースがある。両者での診療の均てん化を進め疾患予後を改善するために LN のガイドライン改訂版を作成する。さらに、医療経済解析も行う。

SLE 患者の臨床データの集積は疾患レジストリを作成・運営し、将来の臨床・基礎研究に生かすことを目的とする。

抗リン脂質抗体症候群(APS)は血栓症と妊娠合併症を主病態とする希少性疾患で、その半数は SLE に合併する。原発性 APS(PAPS)は SLE を合併しないものを指す。診断には抗リン脂質抗体(APL)の検出が必須だが、我が国ではこれまで分類基準上の全ての項目が測定を認められていたわけではなかった。海外では全抗体を自動測定するシステムも整備され始めていた。そのため、今回分類基準で定義される APL 全抗体の測定や自動測定の保険収載を重要な活動目的と考えた。APS 班は昨年度まで血管炎班のもとで APS 診療の手引きを作成していたが、今年度は難病研究班の下、手引きの作成作業を引き継いだ。また、APS は我が国のみならず海外でも疫学データに乏しく、臨床像・病態の解明は急務である。APS では日本血栓止血学会などが運営する疾患レジストリはすでに存在し、当班も運営に参画する。

B. 研究方法

SLE

- ① アンケート調査:2019 発行の SLE 診療ガイドラインの推奨文に対して専門医に電子媒体でのアンケートを行なう。重要臓器病変に関連する推奨文について、自施設での浸透度と各専門医の同意度を数値化し聴取する。また、ガイドライン作成時にエビデンスの不足が著しかったグルコルチコイド製剤の必要投与量を確認する。対象は日本リウマチ学会・日本腎臓学会・日本小児リウマチ学会の各専門医である。
- ② ガイドライン追補作業:LN について日本リウマチ学会・日本腎臓学会・日本産婦人科学会合同でガイドライン改訂委員会を編成し文献の集積・レビューを行う。また、LN に関連してエビデンスの不足する領域(例えば LN Class V の診療エビデンス)に対して同改訂委員会のメンバ

ーを中心に臨床研究を行う。

- ③ 医療経済解析:ループス腎炎患者 50 例を目標に治療開始時、寛解導入時(完全寛解、部分寛解)、治療不応時、透析導入時に分けて QOL 評価を行う。QOL 評価は EQ-5D-5L と LupusPRO を使用して評価する。また、費用について細項目を設定している。
- ④ 個票改訂:2019 年にヨーロッパリウマチ学会(EULAR)/アメリカリウマチ学会(ACR)による新 SLE 分類基準の我が国における検証作業の結果、従来の分類基準と同等以上の正診断率を確認した。このため、我が国における SLE 診断にも利用できる判定し、SLE の特定疾患臨床調査個人票を改訂する。
- ⑤ 疾患レジストリ:厚生労働省難病研究班が日本医療研究開発機構と構築した難病プラットフォームを用いた疾患レジストリシステムを作成する。難病プラットフォームは EDC(electric data capture)を用いた情報統合基盤で、生体試料や臨床情報の二次利用・データシェアリングを通して難病研究を推進させる。

PAPS

- ① APL 測定の改訂:海外でのエビデンスをもとに当局に説明し PAPS の特定疾患臨床調査個人票も改訂する。
- ② 診療の手引き:診療の手引きを作成する疾患レジストリ:日本血栓止血学会などで運営している疾患レジストリである J-RAPS (Japanese Registry of patients with APS) の運営に当班も参画する。

C. 研究結果

SLE

- ① 診療ガイドラインおアンケート調査を既に準備しており、令和 3 年 4 月に第 1 回アンケート調査を各学会に依頼する。
- ② 第 1 回の LN ガイドライン委員会を令和 3 年 2 月 8 日に行なった。今令和 3 年度早期にガイドラインのスコープ・CQ を設定して文献検索を行う。LN Class V の我が国での診療実態について調査して令和 3 年度内にデータとしてまとめる。
- ③ QOL 評価法、費用評価法について設定して自主臨床研究として倫理審査を受審する予定である。
- ④ 個票の改訂を行って、令和 3 年度から運用する。
- ⑤ レジストリ項目の設定を行い令和 3 年から運用を開始している。

PAPS

- ① APL は海外同様の測定が健康保険で可能となり、特定疾患臨床調査個人票にもそれが反映

された。

- ② 診療の手引きが令和3年3月に発行された。
- ③ J-RAPS を共同運営することとなり、今後定期的な臨床情報の解析・発表を行う。

D. 考察

我々は 2019 年に我が国で最初の SLE の診療ガイドラインを作成したが、作成後の作業を継続的に行うことで診療の均てん化と我が国からのエビデンスの創出を行う。即ち、ガイドラインの評価やガイドライン作成時に判明したエビデンス不足領域での新たな臨床研究の設定、そしてそれらの結果も踏まえたガイドラインの改訂である。今回、アンケートによりガイドラインの評価を各学会の専門医から得る。ガイドラインのデータを利用した医療経済解析や LN Class V などエビデンス不足領域の臨床研究の準備を整え、令和3年度はこれらを順次施行する。さらに、LN のガイドライン改訂版の作成作業に入り、数年内の改訂版公表を行う。疾患レジストリは本班を中心に運営を行い、定期的なデータの解析および公表を行っていく。

APS では海外同様の抗体測定が可能になり、それを反映した診療の手引き作成と特定疾患臨床調査個人票の改訂を行なった。疾患レジストリ について定期的にデータの解析を行なっていく。一方、APS 患者の全国疫学調査を検討しており次年度以降、施行する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yajima N, Tsujimoto Y, Fukuma S, Sada KE, Shimizu S, Niihata K, Takahashi R, Asano Y, Azuma T, Kameda H, Kuwana M, Kohsaka H, Sugiura-Ogasawara M, Suzuki K, Takeuchi T, Tanaka Y, Tamura N, Matsui T, Mimori T, Fukuhara S, Atsumi T. The development of quality indicators for systemic lupus erythematosus using electronic health data: A modified RAND appropriateness method. *Mod Rheumatol* 30:525-31, 2020

2. Tsuda S, Sameshima A, Sekine M, Kawaguchi H, Fujita D, Makino S, Morinobu A, Murakawa Y, Matsui K, Sugiyama T, Watanabe M, Suzuki Y, Nagahori M, Murashima A, Atsumi T, Oku K, Mitsuda N, Takei S, Miyamae T, Takahashi N, Nakajima K, Saito S; Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and

inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Mod Rheumatol*. 30(5):852-861.2020

5. Zuily S, Clerc-Urmès I, Bauman C, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, Gerosa M, Michael Belmont H, Zamorano MAA, Fortin P, Ji L, Efthymiou M, Cohen H, Branch DW, Jesus GR, Nalli C, Petri M, Rodriguez E, Cervera R, Knight JS, Atsumi T, Willis R, Bertolaccini ML, Vega J, Wahl D, Erkan D; APS ACTION Investigators. Cluster analysis for the identification of clinical phenotypes among antiphospholipid antibody-positive patients from the APS ACTION Registry. *Lupus*. in press

6. Sevim E, Zisa D, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, Gerosa M, Belmont HM, Aguirre Zamorano MA, Fortin PR, Ji L, Efthymiou M, Cohen H, Branch DW, de Jesus GR, Andreoli L, Petri M, Rodriguez E, Cervera R, Knight JS, Atsumi T, Willis R, Roubey R, Bertolaccini ML, Erkan D, Barbhaiya M; APS ACTION Investigators. Characteristics of Antiphospholipid Antibody Positive Patients in AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. in press

7. Yin X, Kim K, Suetsugu H, Bang SY, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng RX, Otomo N, Laurynenka V, Kwon YC, Sheng Y, Sugano N, Hwang MY, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung WT, Huang H, Takahashi D, Lee SS, Wang M, Karino K, Shim SC, Zheng X, Miyamura T, Kang YM, Ye D, Nakamura J, Suh CH, Tang Y, Motomura G, Park YB, Ding H, Kuroda T, Choe JY, Li C, Nihiro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn GY, Fei W, Takeuchi T, Shin JM, Li K, Kawaguchi Y, Lee YK, Wang Y, Amano K, Park DJ, Yang W, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y; ies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus Japanese Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Kottyan LC, Weirauch MT, Parameswaran S, Esvar S, Salim H, Chen X, Yamamoto K, Harley JB, Ohmura K, Kim TH, Yang S, Yamamoto T, Kim BJ, Shen N, Ikegawa S, Lee HS, Zhang X, Terao C, Cui Y, Bae SC. Meta-analysis of 208370 East Asians identifies. *Ann Rheum Dis*. in press

8. Mok CC, Hamijoyo L, Nuntana K, Chan Y, Chen S, Yamaoka K, Oku K, Li MT, Mornad E,

Zamora L, Bae SC, Navara S, Tanaka Y. The Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Consensus Statements on the Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet Rheum.* in press

9.Ogata Y, Fujieda Y, Sugawara M, Sato T, Ohnishi N, Kono M, Kato M, Oku K, Amengual O, Atsumi T. Morbidity and mortality in antiphospholipid syndrome based on cluster analysis: a 10-year longitudinal cohort study. *Rheumatology (Oxford).* in press

10.Aso K, Kono Michihito, Kono Michihiro Watanabe T, Shimizu Y, Ogata Y, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Amengual O, Yasuda S and Atsumi T. Low complement component 4 as a risk factor for severe neuropsychiatric flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 29(10):1238-1247. 2020.

11.Ninagawa K, Fujieda Y, Matsui Y, Kono M, Kamishima T, Iwasaki N, Atsumi T. Non-tuberculosis Mycobacterium Tenosynovitis with Rice Bodies in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Intern Med.* 59(18): 2317–2320. 2020

[著書]

1.Amengual O, Atsumi T. Pathogenesis of Antiphospholipid Syndrome. In: Tsokos G, editor. *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects.* San Diego: Academic Press; 2020 p.

2.学会発表
別紙のとおり

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
実用新案登録
その他

令和2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
分担研究報告書

多発性筋炎・皮膚筋炎に関する研究

研究分担者（分科会長） 藤本 学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

研究分担者 神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授
川口 鎮司 東京女子医科大学膠原病・リウマチ内科学 臨床教授
神人 正寿 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
中嶋 蘭 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教
小林 一郎 北海道大学大学院医学研究院小児科学分野 客員教授
五野 貴久 日本医科大学リウマチ膠原病内科 准教授
保田 晋助 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 教授
太田 晶子 埼玉医科大学医学部社会医学 准教授
室 慶直 名古屋大学 医学部附属病院 診療教授

研究協力者 秋岡 親司 京都府立医科大学小児科学教室 准教授
植田 郁子 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 特任講師
沖山奈緒子 筑波大学医学医療系皮膚科 講師
岸 崇之 済生会栗橋病院小児科/東京女子医科大学 小児科 助教
木村 直樹 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 助教
幸原 伸夫 神戸市立医療センター脳神経内科 部長
小林 法元 信州大学小児科 特任准教授
佐藤 亮太 山口大学神経内科 大学院生/非常勤医師
杉江 和馬 奈良県立医科大学脳神経内科 教授
富満 弘之 JAとりで総合医療センター神経内科 院長
山口 由衣 横浜市立大学皮膚科 准教授
梅澤 夏佳 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 助教

研究要旨

厚生労働省本研究班において過去に作成した多発性筋炎・皮膚筋炎の診断基準と治療ガイドラインについて、国内外の状況や最新の医学的知見を踏まえて、小児と成人を統合した新しい診断基準と新しい診療ガイドラインを昨年度末に暫定版として公開したが、不十分であった診断領域についてさらに充実させて、診断から治療までを包括的に含め完全版のガイドラインを作成中である。本年度は、完全版ガイドラインに含める新しい臨床クエスチョンの作成を完了し、それに対する回答の作成も開始している。

A. 研究目的

多発性筋炎（polymyositis: PM）および皮膚筋炎（dermatomyositis: DM）は、皮膚および筋の炎症性変化を主徴とする自己免疫疾患で、指定難病の一つに含まれている。PM/DMは、稀少疾患であるため、本症の診療に習熟していない医師も多いことに加えて、本症はheterogenousな疾患であり、多様な病像を呈し、根治的療法がいまだ確立していないことから、その診断および治療にはしばしば困難をともなうため、標準化された指針が必要である。本研究班において過去に治療ガイドラインを作成した。しかしながら、これらの領域における医学の進歩はめざましく、近年新しい

知見が数多く蓄積されてきている。そこで、PM/DMの診療の標準化、医療の質の向上・患者のQOLの改善を目指すために、従来の治療ガイドラインの改訂を行い、昨年末に「暫定版」として完成し、本研究班のウェブサイト上に公開した。

この「暫定版」作成にあたっては、まず、診断基準について、若年者と成人の統合および最近の保険収載された検査項目を含むアップデートを目的とした。また、診療ガイドラインについては、以下の点に留意した。まず、本研究班が作成して、膠原病・リウマチ内科医、神経内科医、皮膚科医が学会レベルで合意した従来のPM/DM治療ガイドラインは、現在まで世界に類

を見ない詳細な内容を扱っているが、GRADE 法には準拠していなかった。そこで、GRADE法に準拠した改訂を行い、より客観的なエビデンスを重視した診療ガイドラインを目指したが、稀少疾患である本症の領域では必ずしもエビデンスレベルの高い論文が豊富であるとはいえない。そのため、現在のエキスパートオピニオン的是であるが詳細な内容も扱うことが出来るような構成にもなるように留意した。また、若年性M/DMに関するガイドラインを含めて若年者から成人までの包括的なガイドラインとなることも意図した。

一方で、本ガイドラインを「暫定版」とした理由は、治療に関する領域に比較して、主に診断に関する領域については総論においてカバーしてはいるものの、個別のクリニカルクエスチョンが不足していたためである。そこで、本症に対して診断から治療までクリニカルクエスチョンにおいて漏れなく扱う「完全版」のガイドライン作成を計画した。

B. 研究方法

診療ガイドライン全体のデザインとして、現在の暫定版に含まれるGRADE 法に準拠したシステマティックレビューを行うクリニカルクエスチョンはそのまま残しながら、新しいエビデンスを検索してアップデートを行うこととした。これらに関しては、これまでの方針を踏襲して、日本医学図書館協会の協力を得て、PubMed, Cochrane Library、医中誌Webをデータベースとした2018年以降の文献検索を行ったうえで、システマティックレビューを行い、このシステマティックレビューを基に、それぞれのCQに対する推奨文と推奨度を決定することとした。

一方で、従来型のクリニカルクエスチョンに含まれていなかった内容で、新たに作成すべきものを、脳神経内科、膠原病・リウマチ内科、小児科、皮膚科のそれぞれの領域で討議してあらかじめリストアップした上で、分科会全体で議論を行い、取捨選択を行った。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし。

C. 研究結果

暫定版におけるシステマティックレビューによるクリニカルクエスチョンは、

- 1 成人のPM/DMの筋症候に対して、寛解導入治療として副腎皮質ステロイドおよび各種免疫抑制薬、生物学的製剤は有用か
- 2 成人のPM/DMに合併する間質性肺炎に対して、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
- 3 成人のPM/DMの筋症候に対して、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

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

であり、これをアップデートする。

一方、従来型のクリニカルクエスチョンは、暫定版では、

- 1 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
 - 2 自己抗体は有用な指標となるか
 - 3 血清CK値と筋力のどちらが筋炎の病勢を反映するか
 - 4 筋炎による筋力低下とステロイドミオパチーによる筋力低下は臨床的にあるいは何らかの検査（血液、筋電図、核磁気共鳴画像、筋生検など）で鑑別できるか
 - 5 治療強化の検討を要する筋炎再燃の指標は何か
 - 6 多発性筋炎/皮膚筋炎治療の第一選択薬は何か
 - 7 適切な副腎皮質ステロイドの初期投与量はいくらか
 - 8 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
 - 9 寛解後に副腎皮質ステロイドを中止することが可能か
 - 10 免疫抑制薬の併用は、どのような症例で検討すべきか
 - 11 免疫抑制薬の併用は副腎皮質ステロイドの早期減量を可能にするか
 - 12 副腎皮質ステロイド以外に用いる免疫抑制薬は何か
 - 13 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
 - 14 筋炎再燃の場合に選択される治療方法は何か
 - 15 間質性肺炎に副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬で治療する場合に日和見感染症対策は必要か
 - 16 治療早期からリハビリテーションは有効か
 - 17 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
 - 18 嚥下障害を伴う場合の治療法は何か
 - 19 多発性筋炎/皮膚筋炎に合併する間質性肺病変に対して、寛解導入治療として副腎皮質ステロイド及び各種免疫抑制剤は有用か
 - 20 心筋障害が合併する場合の治療法は何か
 - 21 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
 - 22 皮膚筋炎患者の石灰沈着に対する治療法は何か
 - 23 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
- であったが、これに新たに、
1. 筋炎はどのように分類されるか
 2. 筋力評価は筋炎の診療に有用か
 3. どのような筋力低下がみられた場合にPM/DMを疑うか
 4. CRP, 赤沈, CK, ミオグロビン, アルドラーゼの

測定は診断に有用か

5. 筋炎に有用な画像診断に有用な検査は何か
 6. 筋電図検査は有用か
 7. 筋炎を示唆する重要な筋電図所見は何か
 8. 筋生検は有用か
 9. 筋炎を示唆する重要な筋病理所見は何か
 10. DM 診断に有用な皮膚病変は何か
 11. DM 皮膚病変の生検は有用か
 12. DM 皮膚病変評価ツールは何か
 13. PM/DM の重要な鑑別疾患には何か
 14. PM/DM の機能予後・生命予後はどうか
 15. PM/DM に合併する間質性肺病変の診断に画像診断、呼吸機能検査、血清学的指標、肺生検は有用か
 16. 間質性肺疾患（急性型、慢性型）の発症を予測できる因子は何か
 17. PM/DM に見られる筋症状、皮膚症状、間質性肺疾患以外の全身症状としては何があるか
 18. PM/DM では悪性腫瘍合併の有無の検索を行うべきか
 19. JDM 患者の成人期合併症はなにか
- を新たに追加することとなった。今後、既存の回答文のクリティカルレビューによる改訂、新規クリニカルクエストに対する回答文の作成とそのクリティカルレビューを行っていく予定であり、2023年3月の完成を目指している。

D. 考察

「暫定版」の診療ガイドラインでは、治療より重点を置いたクリニカルクエストの構成となっていたが、今回の改訂により、診断から治療まで漏れなく扱う内容となるため、本症に関わる医療従事者にとって、より利便性の高いガイドラインとなることが期待できる。一方で、PM/DMという稀少疾患においては質の高いエビデンスが決定的に不足していることは変わらず、本ガイドラインを作成しながらも、今後本邦においては、今後本研究班を中心に難病プラットフォームなども通じてエビデンスの創出に向けて努力していく必要もあると考えられた。

E. 結論

PM/DM の「完全版」ガイドラインの作成が進行中であり、2022年度末の完成を目指している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙のとおり。

2. 学会発表

別紙のとおり。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

令和2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
分担研究報告書

混合性結合組織病 (MCTD) に関する調査研究

研究分担者 (分科会長) 田中良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授

研究分担者 伊藤 保彦 日本医科大学付属病院 リウマチ膠原病内科 教授
亀田 秀人 東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 教授
桑名 正隆 日本医科大学付属病院 リウマチ膠原病内科 教授
藤井 隆夫 和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学講座 教授
藤尾 圭志 東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 教授
室 慶直 名古屋大学 医学部附属病院 皮膚科 診療教授

研究協力者 赤松このみ 藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 助教
井上 嘉乃 産業医科大学医学部第1内科学講座 修練指導医
大村 浩一郎 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 准教授
小倉 剛久 東邦大学 医学部内科学講座 膠原病学分野 講師
白井 悠一郎 日本医科大学 大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野 講師
田淵 裕也 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 医員
土田 優美 東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 助教
中野 和久 産業医科大学医学部第1内科学講座 講師
檜崎 秀彦 日本医科大学 小児科 准教授
長谷川久紀 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科学分野 助教
平田信太郎 広島大学病院リウマチ・膠原病科 准教授
平野 大介 藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科
深谷 修作 藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 准教授
松宮 遼 和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学講座 助教
宮川 一平 産業医科大学医学部第1内科学講座 助教
桃原 真理子 名古屋大学医学部皮膚科学 助教
安岡 秀剛 藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 教授

研究要旨

令和元年度には混合性結合組織病 (MCTD) の診断基準を改定し公表した。本診断基準を活用し、疾患概念の確立、疫学統計、臨床症状、治療法やその効果などに関して、「混合性結合組織病診療ガイドライン」の策定を行った。国際的に標準化された手法を用いて GRADE システムを使った診療ガイドライン (診断と治療) の作成を行った。14 のクリニカルクエスチョン (CQ) を設定し、システムティックレビューを行った。システムティックレビューは原則として 2000 年以降の PubMed, Cochrane review ならびに医中誌を対象データベースとし、2019 年 1 月～2019 年 4 月に実施した。Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に準拠し、エビデンスレベルを 4 段階で評価した。さらに、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、システムティックレビューに基づき作成した。

A. 研究目的

混合性結合組織病 (MCTD; 指定難病 52) は、約 11000 人の患者が登録される代表的な全身性自己免疫疾患の一つである。平成 29, 30 年度には、「混合性結合組織病 (MCTD) 改定診断基準 2019」を策定した。典型的な MCTD 症例と境界領域症例の検討を基に本疾患の定義、診断基準を再考し、MCTD の概念、共通所見、免疫学

的所見、特徴的な臓器障害を冒頭に記載することにより、本疾患の全体像を捕らえやすくした。実際の症例を用いて診断基準の検証を行い、日本リウマチ学会などの関連学会から意見を求めた上で、MCTD の 2019 改訂診断基準として peer review を経て Modern Rheumatology にウェブ公表された。令和元、2 年度は、本診断基準を活用し、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」の作成を目的とした。

B. 研究方法

本ガイドラインがカバーする範囲を、MCTD の診断と治療に関する全般と設定し、重要臨床課題として、「MCTD の診断・評価」として 4 つのクリニカルクエスチョン (CQ) を、「MCTD の臨床所見と治療」として 10 の CQ を設定し、システマティックレビュー (SLR) を行った。SLR は原則として 2000 年以降の PubMed、Cochrane review ならびに医学中央雑誌を対象データベースとし、2019 年 1 月～2019 年 4 月に実施した。既存の SLR、または、RCT および CCT が存在すればこれらを選択することとしたが、MCTD ではこれらが存在しない領域が大半を占めることが予想されるため、その場合は case-control study ないし 10 例以上の case series まで含め選択可とし、10 例未満の case report は除外とした。Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に準拠し、エビデンス総体の確実性を下げる因子として (1) バイアスリスク (2) 非直接性 (indirectness) (3) 非一貫性 (inconsistency) (4) 不精確 (imprecision) (5) 出版 (報告) バイアス (publication bias) の 5 つの項目で評価し、エビデンスレベルを A (強): B (中): C (弱): D (とても弱い) の 4 段階で評価した。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、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でパブリックコメントの集約の上で承認を頂いた。また、本ガイドラインは Minds への登録・公開を通じ広く周知する予定である。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

下記の 14 の CQ を設定し、SLR を行った (別紙参照)。

➤ MCTD の診断・評価

CQ1 MCTD に特徴的な臨床症候、共通する症候は？

CQ2 MCTD 有病率、発症率、性差、好発年齢、遺伝性、妊孕性、および、生命予後に影響する因子は何か？

CQ3 MCTD の診断および評価に有用な臨床検査、生理機能検査、画像検査は？

CQ4 MCTD の重症度をどのように評価するか？

➤ MCTD の臨床所見と治療

CQ5 MCTD における肺動脈性肺高血圧症に対してどのように治療を行うか？

CQ6 MCTD の無菌性髄膜炎において、どのように治療を行うか？

CQ7 MCTD の三叉神経障害において、どのように治療を行うか？

CQ8 MCTD における全身性エリテマトーデス様所見の特徴、頻度、治療法は？

CQ9 MCTD における全身性強皮症様所見の特徴、頻度、治療法は？

CQ10 MCTD における多発性筋炎/皮膚筋炎様所見の特徴、頻度、治療法は？

CQ11 小児 MCTD の特徴は何か？

CQ12 高齢 MCTD の特徴は何か？

CQ13 MCTD 患者における悪性腫瘍、心血管イベント、脳血管イベント、骨粗鬆症、代謝性疾患の併発率は？

CQ14 MCTD 患者の QOL、QOL に影響する因子、日常生活指導は？

SLR の結果、いずれの CQ においてもエビデンスレベルは D であり、メタアナリシスを行うに十分なエビデンスは得られず、narrative review に基づく推奨文を作成した。一方、22 の推奨文については、ガイドライン作成委員会での推奨度 A が 10、B が 10、C が 1、D が 1 であり、同意度は 4.7 ± 0.3 (4.2-5.0) と高かった。

D. 考察

本ガイドラインは 2011 年に厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班 (研究代表者: 三森 経世) より発表された「混合性結合組織病の診療ガイドライン (改訂第 3 版)」の改訂版で、GRADE 法に準拠して作成される初めての混合性結合組織病 (MCTD) 診療ガイドラインである。推奨度分類に関しては、Minds の診療ガイドラインの推奨度分類を用いて評価した。しかし、Minds の診療ガイドライン作成の手引きにあるように、エビデンスの強さがそのまま推奨の強さになるわけではない。また、合意形成のための会議が行われ、偏りのない決定方法により推奨や推奨度が決定されることが望ましいとされている。実際、MCTD の 10 の CQ の SLR の結果、メタアナリシスを行うに十分なエビデンスは得られず、narrative review に基づく推奨文を作成することにした。したがって、エビデンスレベルの低さを補うために、5 段階の同意度分類を作成し、推奨文に対する同意度の高さで、実際の治療への推奨度を補うこととした。その結果、ガイドライン作成委員会での同意度は 4.7 ± 0.3 (4.2-5.0) と非常に高い結果が得られ、本ガイドラインの有用性が支持された。

本ガイドラインは、新たに提唱された「混合性結合

組織病 (MCTD) 2019 改定診断基準」の活用を前提とし、主な利用者としてリウマチ・膠原病専門医を想定している。現時点までに蓄積されてきた MCTD の診療データや科学的根拠 (臨床試験や学術論文など) をもとに MCTD 診療のエキスパートが合議的会議を経て現状での最善の診療法、治療法を推奨して記載したものである。しかし、多岐にわたる MCTD 患者の全ての臨床経過を網羅しているとは言えず、日本リウマチ学会などを通じて広くパブリックコメントを求め、学会からの承認を得ることができた。出版後は、本分科会および関連各学会が中心となってその後の修正、改訂を行う。また、効果的な治療法であっても、有害事象などで患者に苦痛を強いている治療法もある。したがって、医学的側面からのみでなく、実際に診療、治療を受けている患者の側面からも本ガイドラインを再考、改定していく必要もある。今後、膠原病友の会などとさらに密に連絡を取って、患者の声を本ガイドラインに反映していく。

さらに、欧米では MCTD は強皮症の亜型とする意見が多く、従来 MCTD に限定して遂行された臨床研究は極めて限定的である。本邦では 1993 年に厚生労働省により特定疾患に指定したこともあり、MCTD の病名は広く受け入れられているが、本邦発のエビデンス発信も多くなく、今回の SLR ではいずれの CQ においてもエビデンスレベルは D であり、現時点でエビデンス総体の質は不十分であると言わざるを得ない。しかし見方を変えれば、きっちりとしたガイドラインを作成すれば、世界に先駆けて MCTD の疾患概念を確立し、普及させることも可能となり、将来的には国際的にも協調性のあるガイドラインを心掛けた。今後 MCTD に関する本邦主導の国際的エビデンスの構築・発信が大幅に加速することが期待される。しかし、日進月歩の医学の進歩にガイドラインが取り残されないように随時改定していくことが求められ、本ガイドラインは定期的に改定していくこととしている。

さらに、MCTD 分科会では、令和 2 年度に MCTD 難病プラットフォームを策定した。診断基準関係、重症度関係に分け、経過を追って容易に記入できる形式とした。これらもとに全国の MCTD 患者の臨床情報を継続的に蓄積し、それらを有効に活用して日本におけるエビデンスの構築、将来的な論文化、さらにガイドラインの改定に向けて継続的に活動を行う必要がある。プラットフォームをいかに活用するかは令和 3 年度に十分に議論する予定としている。

E. 結論

GRADE 法に準拠し MCTD の診断と治療に関する全般を対象とした初めての診療ガイドラインの作成・発表に向け、SLR に基づく推奨文作成を完了した。本ガイドラインは、新たに提唱された「混合性結合組織病 (MCTD) 改定診断基準 2019」の活用を前提とし、日本リ

ウマチ学会によるパブリックコメント、承認を得たので、Minds への登録・公開を通じ広く周知する予定である。今後は、診断基準、重症度分類と共に、本ガイドラインに関してもさらなる検討の継続を要すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, Kameda H, Muro Y, Fujio K, Itoh Y, Yasuoka H, Fukaya S, Ashihara K, Hirano D, Ohmura K, Tabuchi Y, Hasegawa H, Matsumiya R, Shirai Y, Ogura T, Tsuchida Y, Ogawa-Momohara M, Narazaki H, Inoue Y, Miyagawa I, Nakano K, Hirata S, Mori M. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol* (2021) 31, 29-33
2. Kusaka K, Nakano K, Iwata S, Kubo S, Nishida T, Tanaka Y. Two patients with mixed connective tissue disease (MCTD) complicated by pulmonary arterial hypertension showing contrasting responses to pulmonary vasodilators. *Mod Rheumatol Case Rep* (2020) 4, 253-261
3. Kondo-Ishikawa S, Fujii T, Ishigooka N, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Yoshifuji H, Tanaka M, Ohmura K, and Mimori T. Association of anti-NR2 and U1RNP antibodies with neurotoxic inflammatory mediators in cerebrospinal fluid from patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2020) 29, 1673-1682
4. Kuwana M, Blair C, Takahashi T, Langley J, Coghlan JG. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: a post hoc analysis. *Ann. Rheum. Dis.* (2020) 79, 626-634
5. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, Kuwana M, Brown KK. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases

with a progressive phenotype. Chest (2020) 158, 646-659 なし

6. Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsuzino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K. Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: A subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR), BMC Pulm. Med. (2021) 21, 28
7. Hara M, Ogawa-Momohara M, Muro Y, Takeichi T, Akiyama M. A case of systemic lupus erythematosus/systemic sclerosis overlap syndrome successfully treated with belimumab. Eur J Dermatol. (2020) 30, 615-617
8. Muro Y, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Fukaya S, Yasuoka H, Kono M, Akiyama M. Clinical and serological features of dermatomyositis and systemic lupus erythematosus patients with autoantibodies to ADAR1. J Dermatol Sci. (2020) 100, 82-84

3. その他

なし

2. 学会発表

1. 日下勝秀、福與俊介、中山田真吾、中野和久、岩田慈、花見健太郎、宮川一平、河邊明男、宮崎佑介、松永五月、田中良哉. 肺血管拡張薬追加後に腹水貯留を来たし鑑別に苦慮した肺高血圧症(PH)合併混合性結合組織病(MCTD)の一例. 第332回 日本内科学会九州地方会
2. 藤井 隆夫. リウマチ・膠原病診療における抗核抗体・自己抗体検査の使い方. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会 Meet the Expert MTE21
3. 安岡 秀剛. 膠原病に合併する肺高血圧症を見逃さないために. JCR2020 全国中央研修会東京大会
4. 安岡 秀剛. 肺高血圧症の可能性のある膠原病患者さんのアセスメントとケア. 第5回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
5. 亀田秀人. 免疫・炎症性疾患における肺病変. 第41回日本炎症・再生医学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

Clinical Question (CQ) 一覧

第1章 混合性結合組織病 (MCTD) の診断・評価

CQ1 混合性結合組織病に特徴的な臨床症候, 共通する症候は何か?

① 混合性結合組織病 (MCTD) の診断においては, MCTD に共通する症候である「レイノー現象」, 「指ないし手背の腫脹」の有無を評価することを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 5.0

② MCTD の診断においては, MCTD に特徴的な臓器障害である「肺動脈性肺高血圧症 (PAH)」, 「無菌性髄膜炎」, 「三叉神経障害」の有無を評価することを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 4.9

宮川一平, 中野和久

CQ2 混合性結合組織病患者の有病率, 発症率, 性差, 好発年齢, 遺伝性, 妊孕性, および, 生命予後に影響する因子は何か?

① 混合性結合組織病 (MCTD) 合併妊娠は早産, 低出生体重児などの胎児合併症のリスクとなりうるが, 肺高血圧症などの重症な臓器障害を伴わない場合は許容することを弱く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 B 同意度 4.4

② MCTD 患者の生命予後に影響する因子として肺高血圧症と重症間質性肺疾患の評価を行うことを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 5.0

井上嘉乃, 中野和久

CQ3 混合性結合組織病の診断および評価に有用な臨床検査, 生理機能検査, 画像検査は何か?

① 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における臨床検査では抗 UI-RNP 抗体の測定を強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 5.0

② 他疾患の疾患特異的抗体が陽性の場合は慎重に診断することを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 5.0

③ MCTD 患者における生理機能/画像検査では診断基準項目に含まれた検査とともに心臓超音波 (心エコー) 検査, 肺機能検査, 胸部 CT 検査, 右心カテーテル検査を行うことを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 4.9

小倉剛久, 亀田秀人

CQ4 混合性結合組織病の重症度をどのように評価するか?

混合性結合組織病 (MCTD) 患者における重症度の評価として, 現行の重症度分類を使用することを弱く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 B 同意度 4.7

土田優美, 藤尾圭志

第2章 混合性結合組織病 (MCTD) の臨床所見と治療

CQ5 混合性結合組織病における肺高血圧症に対してどのように治療を行うか?

① 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対して, 選択的肺血管拡張薬を投与することを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 4.6

② MCTD 患者における PAH に対して, 治療経験豊富な施設で免疫抑制療法を実施することを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 A 同意度 4.3

白井悠一郎, 桑名正隆

CQ6 混合性結合組織病の無菌性髄膜炎において, どのように治療を行うか?

① 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における無菌性髄膜炎に対して, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の投与を行わないことを強く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 D 同意度 4.9

② MCTD 患者における無菌性髄膜炎に対して, グルココルチコイド (GC) を使用することを弱く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 B 同意度 4.8

③ MCTD 患者において, 神経精神ループス様のびまん性中枢神経症状の合併を認めた場合には免疫抑制薬の使用を弱く推奨する (エビデンスレベル D).

推奨度 B 同意度 4.6

松宮 遼, 藤井隆夫

CQ7 混合性結合組織病の三叉神経障害において、どのように治療を行うか？

- ① 混合性結合組織病 (MCTD) 患者における三叉神経障害に対してグルココルチコイド (GC) の使用を行わないことを弱く推奨する (エビデンスレベル D). **推奨度 C 同意度 4.2**
- ② MCTD 患者における三叉神経障害に対して、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬を投与することを弱く推奨する (エビデンスレベル D). **推奨度 B 同意度 4.8**
松宮 遼, 藤井隆夫

CQ8 混合性結合組織病における全身性エリテマトーデス様所見の特徴、頻度、治療法は？

混合性結合組織病 (MCTD) 患者における全身性エリテマトーデス (SLE) 様所見に対して、SLE の各病態に準じた治療を行うことを強く推奨する (エビデンスレベル D). **推奨度 A 同意度 4.7**
小倉剛久, 亀田秀人

CQ9 混合性結合組織病における全身性強皮症様所見の特徴、頻度、治療法は？

混合性結合組織病 (MCTD) 患者における全身性強皮症 (SSc) 様所見に対して、SSc の各病態に準じた治療を行うことを弱く推奨する (エビデンスレベル D). **推奨度 B 同意度 4.4**
桃原真理子, 室 慶直

CQ10 混合性結合組織病における多発性筋炎/皮膚筋炎様所見の特徴、頻度、治療法は？

混合性結合組織病 (MCTD) 患者における多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 様所見に対して、PM/DM の各病態に準じた治療を行うことを弱く推奨する (エビデンスレベル D). **推奨度 B 同意度 4.7**
田淵裕也, 大村浩一郎

CQ11 小児の混合性結合組織病の特徴は何か？

小児の混合性結合組織病 (MCTD) は、初発時に混合所見は乏しいことが多く、病期によって症状が徐々に加わってくるため、診断においては成人と異なった判断をすることを強く推奨する (エビデンスレベル D). **推奨度 A 同意度 4.2**
檜崎秀彦, 伊藤保彦

CQ12 高齢者の混合性結合組織病の特徴は何か？

高齢者の混合性結合組織病 (MCTD) は頻度が少なくその特徴は明らかでないが、高齢者の特徴に留意した診断と治療を弱く推奨する (エビデンスレベル D). **推奨度 B 同意度 4.6**
平野大介, 深谷修作

CQ13 混合性結合組織病患者における悪性腫瘍、心血管イベント、脳血管イベント、骨粗鬆症、代謝性疾患の併発率は？

混合性結合組織病 (MCTD) 患者は橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患の併発に注意して、甲状腺機能検査を行うことを弱く推奨する (エビデンスレベル D). **推奨度 B 同意度 4.6**
芦原このみ, 安岡秀剛

CQ14 混合性結合組織病患者の QOL, QOL に影響する因子、日常生活指導は？

混合性結合組織病 (MCTD) 患者では患者報告アウトカム (PRO) による QOL 評価を弱く推奨する (エビデンスレベル D). **推奨度 B 同意度 4.8**
田淵裕也, 大村浩一郎

令和2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
分担研究報告書

シェーグレン症候群に関する調査研究

研究分担者（分科会長） 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻 教授

研究分担者 正木 康史 金沢医科大学医学部血液免疫内科学分野 教授
中村 誠司 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野 教授
坪田 一男 慶應義塾大学医学部眼科学教室 教授
篠崎 和美 東京女子医科大学医学部眼科学 准教授
富板美奈子 国立病院機構下志津病院小児科 医長
竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 教授
田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
太田 晶子 埼玉医科大学医学部社会医学 准教授
坪井 洋人 筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学 講師
中村 英樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻 講師
(現：日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野 教授)

研究協力者 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 助教
秋月 修治 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科 特定病院助教
三森 経世 医療法人医仁会武田総合病院 院長
松井 聖 兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科 教授
東 直人 兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科 准教授
西山 進 倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター 部長
川野 充弘 金沢大学附属病院リウマチ膠原病内科 講師
住田 孝之 筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科 客員教授
斎藤 一郎 鶴見大学歯学部病理学講座 教授
小川 法良 浜松医科大学医学部附属病院免疫・リウマチ内科 講師
清水 俊匡 長崎大学病院臨床研究センター 助教

研究要旨

本研究プロジェクトにおいては、指定難病の一つであるシェーグレン症候群(SS)に焦点を当て、疫学調査、予防因子・予後予測因子の解析、診断基準の検証・改訂、重症度分類の検証・改訂、診療ガイドライン2017年版の検証などを目的としている。本研究成果により、効率的で安全性の高いスタンダード医療が確立でき、普及することにより患者の予後、QOLの改善、医療費の節約化につながると期待される。

3年間の研究課題として具体的には以下の項目を進める。それらは1)本邦の診断基準とACR/EULAR基準との比較により新しい診断基準の提唱、2)診療ガイドライン(GL)の国際化、3)小児成人コホートをを用いた新たな国際診断基準の策定、4)疫学調査と臨床調査個人票データの比較、5)重症度分類改定案の策定、6)診療GLの検証、7)小児発症SSと成人SSの移行期医療体制の検討、である。今年度はその基盤となる難病プラットフォーム登録情報の確定を活動の主眼とし、それを完成させた。

A. 研究目的

シェーグレン症候群(SS)分科会の3年間の研究課題として具体的には以下の項目を進める。それらは1)本邦の診断基準とACR/EULAR基準との比較により新しい診断基準の提唱、2)診療ガイドライン(GL)の国際化、3)小児成人コホートをを用いた新たな国際診断基準の策定、4)疫学調査と臨床調査個人票データの比較、

5)重症度分類改定案の策定、6)診療GLの検証、7)小児発症SSと成人SSの移行期医療体制の検討、が挙げられ、それに向けたマイルストーンとして、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、を設定している。今年度はその基盤となる難病プラットフォーム登録情報の確定を活

動の主眼とした。

B. 研究方法

難病プラットフォームへの登録情報は、自己免疫疾患の調査研究班共通項目（本研究班の範疇である疾患における共通項目）とSSに特有の項目に分けられる。SS分科会における難病プラットフォーム分担任は川上、西山、坪井、森山、清水が担当した。自己免疫疾患の調査研究班および難病プラットフォーム分担任における3回のWEBミーティング（4月1日、4月17日、6月11日）、SS分科会における2回のWEBミーティング（6月3日、8月26日）を経て、SSに特有の項目を策定した。

（倫理面への配慮）

難病プラットフォームへの倫理申請は、研究代表者森 雅亮教授が「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」に包括されている。

C. 研究結果

自己免疫疾患の調査研究班のコンセンサスとして、難病プラットフォームには、各施設における新規患者を登録する方針となった。SSに特有の項目については、1)ACR/EULAR分類基準（2016）および今後の診断（分類）基準の改定に関連する項目、2)指定難病に関連する項目、3)小児シェーグレン症候群に関連する項目（日本小児リウマチ学会の患者登録システムPRICURE SOALAに関連する項目）をできるだけ拾い上げる設定で策定した。

D. 考察

今年度中にSSに関する難病プラットフォームの運用が可能となった。難病プラットフォームは6ヶ月毎の情報をEDCで集積するが、今後はこれらを解析し、SS分科会のマイルストンの達成を目指す。

E. 結論

基盤となる難病プラットフォーム登録情報の確定を活動の主眼とし、それを完成させた。原則として森班は新規症例を登録するが、しかしながら、SSの疾患特性（発症様式が慢性であり、厳密な新規発症に絞るのは難しいかもしれないなど）から、どこまでを許容するかは議論が必要である。住田前SS分科会長において、Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1980-1985)に追加の282症例を加味しての解析では一次性及び二次性SSにおいて厚労省基準1999が分類基準としても診断基準としてもACR/EULAR基準2016より優れていること、重症度においては現行のESSDAI5点以上に加えて、乾燥症状としてESSPRI5点以上、客観的評価としてサクソン試験陽性、シルマー試験陽性、染色試験陽性を追加しての重症度の有用性を確認したが、これらをよ

り包括的に評価する計画である。また、海外から報告されるESSDAIドメイン以外の頻度が高い症状と所見の評価(Clin Exp Rheumatol. 2020; 38(126): 85-94.)、欧州リウマチ学会(EULAR)から発表されたSSの治療に関するリコメンデーション(Ann Rheum Dis. 2020; 79: 3-18.)も包括的に評価し、診療ガイドライン2017年版の改訂もしくは補遺の方向性を、令和4年度には決定する予定である。これらを計画・実施することにより、マイルストーンは達成されると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takatani A, Nakamura H, et al. Inhibitory effect of HTLV-1 infection on the production of B-cell activating factors in established follicular dendritic cell-like cells. 2021;in press.
2. Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A. Role of the Innate Immunity Signaling Pathway in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. Int J Mol Sci. 2021;22(6):3090.
3. Tsuji S, Iwamoto N, Horai Y, Fujikawa K, Fujita Y, Fukui S, Ideguchi R, Michitsuji T, Nishihata S, Okamoto M, Tsuji Y, Endo Y, Shimizu T, Sumiyoshi R, Koga T, Kawashiri SY, Igawa T, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kudo T, Kawakami A. Comparison of the quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT and histopathological findings in IgG4-related disease. Clin Exp Rheumatol. 2021;in press.
4. Perugino CA, Kaneko N, Maehara T, Mattoo H, Kers J, Allard-Chamard H, Mahajan VS, Liu H, Della-Torre E, Murphy SJH, Ghebremichael M, Wallace ZS, Bolster MB, Harvey LM, Mylvaganam G, Tuncay Y, Liang L, Montesi SB, Zhang X, Tinju A, Mochizuki K, Munemura R, Sakamoto M, Moriyama M, Nakamura S, Yosef N, Stone JH, Pillai S. CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(1):368-382.
5. Tomiita M, Kobayashi I, Itoh Y, Inoue Y, Iwata N, Umebayashi H, Okamoto N, Nonaka Y, Hara R, Mori M. Clinical practice guidance for Sjögren's syndrome in pediatric patients (2018) - summarized and updated. Mod Rheumatology. 2021;31:283-293.
6. Ramos-Casals M, Acar-Denizli N, Vissink A,

- Brito-Zerón P, Li X, Carubbi F, Priori R, Toplak N, Baldini C, Faugier-Fuentes E, Kruize AA, Mandl T, Tomiita M, Gandolfo S, Hashimoto K, Hernandez-Molina G, Hofauer B, Mendieta-Zerón S, Rasmussen A, Sandhya P, Sene D, Trevisani VFM, Isenberg D, Sundberg E, Pasoto SG, Sebastian A, Suzuki Y, Retamozo S, Xu B, Giacomelli R, Gattamelata A, Bizjak M, Bombardieri S, Loo-Chavez RE, Hinrichs A, Olsson P, Bootsma H, Lieberman SM; Sjogren Big Data Consortium. Childhood-onset of primary Sjögren's syndrome: phenotypic characterization at diagnosis of 158 children. *Rheumatology*. 2021;in press.
7. 富板美奈子. 小児期 Sjögren 症候群および新生児ループス. *皮膚病診療*. 2021;43:204-210.
8. N. Acar-Denizli, I.-F. Horváth, T. Mandl, R. Priori, A. Vissink, G. Hernandez-Molina, B. Armagan, S. Praprotnik, A. Sebastian, E. Bartoloni, M. Rischmueller, S.G. Pasoto, G. Nordmark, H. Nakamura, V. Fernandes Moça Trevisani, S. Retamozo, S. Carsons, B. Maure-Noia, I. Sánchez-Berná, M. López-Dupla, E. Fonseca-Aizpuru, S. Melchor Díaz, M. Vázquez, P.E. Díaz Cuiza, B. de Miguel Campo, W.-F. Ng, A. Rasmussen, X. Dong, X. Li, C. Baldini, R. Seror, J.-E. Gottenberg, A.A. Kruize, P. Sandhya, S. Gandolfo, S.-K. Kwok, M. Kvarnstrom, R. Solans, D. Sene, Y. Suzuki, D.A. Isenberg, V. Valim, B. Hofauer, R. Giacomelli, V. Devauchelle-Pensec, F. Atzeni, T.A. Gheita, J. Morel, R. Izzo, U. Kalyoncu, A. Szántó, P. Olsson, H. Bootsma, M. Ramos-Casals, B. Kostovl, P. Brito-Zerón, for the Sjögren Big Data Consortium. Systemic phenotype related to primary Sjögren's syndrome in 279 patients carrying isolated anti-La/SSB antibodies. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;126(4):85-94.
9. Sumita Y, Iwamoto N, Seki M, Yoshida T, Honma R, Iwatake M, Ohba S, I T, Hotokazaka Y, Harada H, Kuroshima S, Nagai K, Asahara T, Kawakami A, Asahina I. Phase 1 Clinical Study of Cell Therapy with Effective-Mononuclear Cells (E-MNC) for Radiogenic Xerostomia (First-in-human Study) (FIH study on E-MNC therapy for radiogenic xerostomia). *Medicine*. 2020;99(26):e20788.
10. Nakamura H, Shimizu T, Kawakami A. Role of viral infections in the pathogenesis of Sjögren's syndrome: Different characteristics of Epstein-Barr virus and HTLV-1. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1459.
11. M. Barra L, Bateman A, Blockmans D, Brito-Zeron P, Campochiaro C, Carruthers M, Chiba T, Cornell L, Culver E, Darabian S, Deshpande V, Dong L, Ebbo M, Fernández-Codina A, Ferry JA, Fragkoulis G, Frost F, Frulloni L, Hernandez-Molina G, Ji H, Keat K, Kamisawa T, Kawa S, Kobayashi H, Kodama Y, Kubo S, Kubota K, Leng H, Lerch M, Liu Y, Liu Z, Löhr M, Martín-Nares E, Martínez-Valle F, Marvisi C, Masaki Y, Matsui S, Mizushima I, Nakamura S, Nordeide J, Notohara K, Paira S, Popovic J, Ramos-Casals M, Rosenbaum J, Ryu J, Sato Y, Sekiguchi H, Sokol EV, Stone JR, Sun W, Takahashi H, Takahira M, Tanaka Y, Vaglio A, Villamil A, Wada Y, Webster G, Yamada K, Yamamoto M, Yi J, Yi Y, Zamboni G, Zhang W. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):77-87.
12. Ishiguro N, Moriyama M, Furusho K, Furukawa S, Shibata T, Murakami Y, Chinju A, Rafiul Haque ASM, Gion Y, Ohta M, Maehara T, Tanaka A, Yamauchi M, Sakamoto M, Mochizuki K, Ono Y, Hayashida JN, Sato Y, Kiyoshima T, Yamamoto H, Miyake K, Nakamura S. Activated M2 macrophage contributes to the pathogenesis of IgG4-related disease via TLR7/IL-33 signaling. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):166-178.
13. 坂本瑞樹、森山雅文、清水真弓、緒方謙一、石黒乃理子、鎮守晃、太田美穂、中村誠司. シェーグレン症候群患者における M3 型ムスカリン受容体 アゴニスト長期投与による治療効果の検討. *日口内誌*. 2020;26(2):77-83.
14. Abe S, Tsuboi H, Kudo H, Asashima H, Ono Y, Honda F, Takahashi H, Yagishita M, Hagiwara S, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. M3 muscarinic acetylcholine receptor-reactive Th17 cells in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2020;5:e135982.
15. Ono Y, Tsuboi H, Moriyama M, Asashima H, Kudo H, Takahashi H, Honda F, Abe S, Kondo Y, Takahashi S, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T. ROR γ t antagonist improves Sjögren's syndrome-like sialadenitis through downregulation of CD25. *Oral Dis*. 2020;26:766-777.
16. Kudo H, Tsuboi H, Asashima H, Takahashi H, Ono Y, Abe S, Honda F, Kondo Y, Wakasa Y, Takaiwa F, Takano M, Matsui M, Matsumoto I, Sumida T. Transgenic rice seeds expressing altered peptide ligands against the M3 muscarinic acetylcholine receptor suppress experimental sialadenitis-like Sjögren's

syndrome. *Mod Rheumatology*. 2020;30:884-893.
17. Iwata N, Tomiita M, Kobayashi I, Inoue Y, Nonaka Y, Okamoto N, Umebayashi H, Hara R, Ito Y, Sato Y, Mori M. Utility of the EULAR Sjögren syndrome disease activity index in Japanese children: a retrospective multicenter cohort study. *Pediatr Rheumatol Online*. 2020;18:73.
18. 井上祐三朗, 富板美奈子, 森雅亮. シェーグレン症候群 小児期シェーグレン症候群(SS)診療の手引き 2018年版. *小児科*. 2020;61:610-615.

2. 学会発表

1. 善利 麻理子, 比嘉 眞理子, 一城 貴政, 土方 麻衣, 高橋 宏行, 石井 壽晴, 仲里 朝周, 黒瀬 望, 正木 康史, 弘世 貴久. TAFRO 症候群の発症3年前に多中心性 Castleman 病様リンパ増殖性疾患が存在していた1例. 第665回日本内科学会関東地方会. 2020/12/12, 東京.
2. 川島(松村) 万由, 緒方 謙一, 森山 雅文, 川戸 達也, 中村 誠司. ヒト歯髄幹細胞培養上清を用いたシェーグレン症候群に対する免疫抑制能の検討. 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会. 2020/11/13~15, 名古屋.
3. Abe S, Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive Th17 cells in primary Sjögren's syndrome. The 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2020). 2020/10/24~29, 京都.
4. 坪井洋人, 本田文香, 安部沙織, 高橋広行, 近藤裕也, 松本功, 住田孝之. シェーグレン症候群における獲得免疫異常~自己抗体と抗原特異的T細胞の病態形成における役割~. 第48回日本臨床免疫学会総会. 2020/10/15~17. WEB開催.
5. 坂本瑞樹, 森山雅文, 荒木淳, 宗村龍祐, 中村誠司. シェーグレン症候群の診断における口腔水分計の有用性に関する検討. 第33回日本口腔診断学会 第30回日本口腔内科学会 第13回日本口腔検査学会合同学術大会. 2020/10/5~20, WEB開催.
6. Horai Y, Nakamura H, Shimizu T, Iwamoto N, Kawakami A. LncRNA NRON upregulation associates with clinical manifestations of Sjögren's syndrome by keeping NFATc1 and PIM-1 in the cytoplasm in labial salivary glands. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020/8/17~9/15. WEB開催.
7. Abe S, Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, Kurata I, Ohyama A, Yagishita M, Hagiwara S, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. Detection and clinical significance of circulating M3 muscarinic acetylcholine receptor (M3R) reactive Th17 cells

in patients with primary Sjögren's syndrome. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020/8/17~9/15. WEB開催.

8. 坪井洋人, 本田文香, 安部沙織, 高橋広行, 近藤裕也, 松本功, 住田孝之. シェーグレン症候群の診断と治療の最前線: 2020年のトピックス. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020/8/17~9/15. WEB開催.

9. 安部沙織, 坪井洋人, 本田文香, 小野由湖, 高橋広行, 近藤裕也, 松本功, 住田孝之. シェーグレン症候群患者末梢血中におけるM3ムスカリン作働性アセチルコリン受容体(M3R)反応性Th17細胞の検出と臨床像との関連. 第117回日本内科学会総会・講演会. 2020/8/7~9. 東京.

10. 正木康史. Castleman病/TAFRO症候群と検査. 第21回日本検査血液学会学術集会. 2020/7/11~12. WEB開催.

11. Tsuji S, Iwamoto N, Yoshiro H, Fujikawa K, Takashi K, Kawakami A. Utility of quantitative analysis of 18FDG - PET/CT in IgG4-related disease. *European E - Congress of Rheumatology (eular 2020)*. 2020/6/3~6. WEB開催.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: 特記事項なし

令和2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
分担研究報告書

若年性特発性関節炎/成人発症スチル病に関する調査研究

研究分担者(分科会長)	森 雅亮	東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座(寄附講座教授)
研究分担者	三村 俊英	埼玉医科大学 医学部 リウマチ膠原病科(教授)
	岡本 奈美	大阪医科大学 泌尿発達・生殖医学講座 小児科学教室(助教)
	金子 祐子	慶應義塾大学 医学部 リウマチ・膠原病内科(准教授)
	川畑 仁人	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科(教授)
	清水 正樹	東京医科歯科大学 小児地域成育医療学講座(寄附講座講師)
	杉原 毅彦	東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座(寄附講座准教授)
研究協力者	梅林 宏明	宮城県立こども病院 総合診療科(部長)
	小嶋 雅代	国立長寿医療研究センター老年学・社会科学センターフレイル研究部 / ロコモ研究室(部長)
	近藤 裕也	筑波大学 医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学(講師)
	杉田 侑子	大阪医科大学 泌尿発達・生殖医学講座 小児科学教室(助教)
	多田 芳史	佐賀大学医学部 膠原病・リウマチ内科(診療教授)
	成戸 卓也	東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座(プロジェクト研究員)
	舟久保ゆう	埼玉医科大学 医学部 リウマチ膠原病科(教授)
	松井 利浩	国立病院機構相模原病院 リウマチ科(部長)
	水田 麻雄	金沢大学 医薬保健研究域医学系 小児科(大学院生)
	八角 高裕	京都大学 大学院医学研究科 発生発達医学講座発達小児科学(准教授)

研究要旨

本研究では、今後3年間での活動目標として、1) 難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築と病態研究、2) 「ASD診療ガイドライン2017年度版」の補遺版作成、3) Grade法による「JIA診療ガイドライン」の作成、4) 血管炎班と共同で行うシステマティックレビュー(SR)担当者の育成、5) マクロファージ活性化症候群(MAS)に対する治療の実態調査、6) ASDから成人発症スチル病(AOSD)への呼称変更、の6項目の実現を目指すこととした。このうち1年目の本年度は、1)難病プラットフォームの立ち上げとJIA/ASDレジストリのための収集項目内容とEDC作成、2)「ASD診療ガイドライン2017年度版」補遺版の作成準備、3)「JIA診療ガイドライン」の作成準備、4)血管炎班と共同で行うSR担当者の育成、を研究テーマとして活動した。今後、難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築を図ることで、本疾患の病態に迫るようなAMED実用化研究を考案し獲得を狙う。また、将来的には、全身型JIA/ASDの病名と病態が整理され、両疾患(即ち成人/小児)の異動の見地からガイドライン統合の是非を検討し、両者の重篤な合併症であるMASの管理法も標準化されることも視野に入れて研究を進めていく。

A. 研究目的

A. 研究目的

本研究では、今後3年間での活動目標として、

1) 難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築と病態研究、2) 「ASD診療ガイドライン

2017 年度版」の補遺版作成、3) Grade 法による「JIA 診療ガイドライン」の作成、4) 血管炎班と共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成、5) マクロファージ活性化症候群(MAS) に対する治療の実態調査、6) ASD から成人発症スチル病 (AOSD) への呼称変更、の 6 項目の実現を目指すこととした。

このうち 1 年目の本年度は、1) 難病プラットフォームの立ち上げと JIA/ASD レジストリのための収集項目内容と EDC 作成、2) 「ASD 診療ガイドライン 2017 年度版」補遺版の作成準備(三村研究分担者 報告書を同時参照のこと)、3) 「JIA 診療ガイドライン」の作成準備、4) 血管炎班と共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成、を研究テーマとして活動した。

B. 研究方法

- 1) 難病プラットフォームの立ち上げと JIA/ASD レジストリのための収集項目内容と EDC 作成
 - ・難病プラットフォーム班で研究目的を定め、EDC の素案を作成し、各疾患の共通項目と JIA/ASD 特有の項目を決めた。
- 2) 「ASD 診療ガイドライン 2017 年度版」補遺版の作成準備
 - ・ASD で承認を得たトシリズマブの立ち位置を考慮に入れた診療ガイドライン補遺版を作成するための構成員の選出と新規クリニカルクエスチョンの立案を行った。
- 3) 「JIA 診療ガイドライン」の作成準備
 - ・本邦で初めてとなる Grade 法に基づく JIA 診療ガイドラインを作成するため、構成員の選出と新規クリニカルクエスチョンの立案を行った。
- 4) 血管炎班と共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成
 - ・診療現場で使用されている難病の診療ガイドラインに興味がある若手医師・研究者を対象に、勉強会を 2 回開催した。
 - ・本勉強会では、疑問の定式化、検索式作成および文献検索、Rayyan を活用した文献の選択、文献の批判的吟味 (Risk of bias の評価、ROB テ

ーブル作成)、データ抽出、Review Manager を使用したメタ解析、エビデンスの質の評価を 4 回に分けてオンラインで学習・実践した。

(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

- 1) 難病プラットフォームの立ち上げと JIA/ASD レジストリのための収集項目内容と EDC 作成
 - ・難病プラットフォームの JIA/ASD の EDC を活用して、倫理審査の承認を得ることが出来次第レジストリ構築を目指す準備を綿密に整えた。
- 2) 「ASD 診療ガイドライン 2017 年度版」補遺版の作成準備
 - ・ASD 診療ガイドライン補遺版作成に従事する構成員により、新規クリニカルクエスチョンが定まり、資料収集を開始した。
- 3) 「JIA 診療ガイドライン」の作成準備
 - ・JIA 診療ガイドライン作成に従事する構成員により、新規クリニカルクエスチョンが定まり、タイムテーブルによる工程作業に沿って準備を開始した。
- 4) 血管炎班と共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成 (資料)
 - ・参加者は、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、JIA あるいは ASD 診療ガイドラインの SR チームの一員としてガイドライ

ン作成に参画していただいている。

D. 考察

- ・本年度は、当分科会が今後3年間のミッションとして掲げている6項目(上述)の実現のため、準備・資料作成の年度として位置付けた。分科会内一致して目的を共有することで、有益な研究活動を実施することができた。

E. 結論

令和3・4年度の研究に向けて、本年度の研究成果を踏まえて検討し、実現を図るよう努める。

- ・難病プラットフォームを活用した若年性特発性関節炎(JIA)/成人スチル病(ASD)レジストリの構築を来年度以降図ることで、本疾患の病態に迫るようなAMED実用化研究を考案し獲得を狙う。
- ・将来的には、全身型JIA/ASDの病名と病態が整理され、両疾患(即ち成人/小児)の異動の見地からガイドライン統合の是非を検討し、両者の重篤な合併症であるMASの管理法も標準化されることも視野に入れて研究を進めていく。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umebayashi H, Okura Y, Kinjo N, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Mohri M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H and Mori M. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 18(1);2. 2020
2. Matsumoto T, Matsui T, Hirano F, Tohma S, Mori M. Disease activity, treatment and long-term prognosis of adult juvenile idiopathic arthritis patients compared with rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 30(1);78-84. 2020
3. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, Kameda H, Muro Y, Fujio K, Itoh Y, Yasuoka H, Fukaya S, Ashihara K, Hirano D, Ohmura K, Tabuchi Y, Hasegawa H, Matsumiya R, Shirai Y, Ogura T, Tsuchida Y, Ogawa Momohara M, Narazaki H, Inoue Y, Miyagawa I, Nakano K, Hirata S, Mori M. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol*. 31(1);29-33. 2020
4. Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, Iwata N, Takezaki S, Nakaseko H, Sato S, Nishida Y, Nozawa T, Yamasaki Y, Yamazaki K, Arai S, Nishino I, Mori M. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. *Mod Rheumatol*. 30(3);411-423. 2020
5. Yamazaki S, Shimbo A, Akutsu A, Takase H, Morio T, Mori M. Importance of pediatric rheumatologists and transitional care for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a retrospective series of 9 cases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 18(1);26. 2020
6. Yamazaki K, Akioka S, Mori M. External validation of the EULAR/ACR idiopathic inflammatory myopathies classification criteria with Japanese paediatric cohort. *Rheumatology (Oxford)*. doi: 10.1093/rheumatology/keaa274. Online ahead of print. 2020
7. Tanaka E, Mori M. Refractory secondary thrombotic microangiopathy with kidney injury associated with systemic lupus erythematosus in a pediatric patient: a case report. *CEN Case Rep* 9(4);301-307. 2020
8. Kobayashi S, Inui A, Tsunoda T, Umetsu S, Sogo T, Mori M, Shinkai M, Fujisawa T. Liver cirrhosis in a child associated with Castleman's disease: A case report. *World J Clin Cases*. 8(9);1656-1665. 2020
9. Iwata N, Tomiita M, Kobayashi I, Inoue Y, Nonaka Y, Okamoto N, Umebayashi H, Hara R, Ito Y, Sato Y, Mori M. Utility of the EULAR Sjögren syndrome disease activity index in Japanese children: A retrospective multicenter cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 18(1);73. 2020

10. Matsumoto T, Mori M. Questionnaire survey on transitional care for patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and families. *Mod Rheumatol*. doi: 10.1080/14397595.2020.1813369. Online ahead of print. 1-6. 2020
11. Tomiita M, Kobayashi I, Mori M. Clinical practice guidance for Sjögren's syndrome in pediatric patients (2018) – summarized and updated. *Mod Rheumatol*. doi: 10.1080/14397595.2020.1816319. Online ahead of print.1-11.2020
12. Igarashi T, Takei S, Tanaka E, Kaneko U, Kubota T, Okamoto K, Ohshima S, Mori M. Investigation of dual-energy X-ray absorptiometry units necessary for pediatric rheumatologists in Japan and a proposal for shared access to equipment among hospitals. *J Nippon Med Sch*. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-407. Online ahead of print.2020.
13. Mori T, Saburi M, Hagihara M, Mori M, Yamazaki R, kato J. Long-term remission of cryopyrin-associated periodic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218695. Online ahead of print.2020
14. Mori M. What are the main revised points in the 6th diagnostic guidelines for Kawasaki disease? *"Pediatr Int*. 62(10):1133-1134. 2020
- 際. . 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.08.01
3. 森 雅亮、山崎和子、武井修治、伊藤保彦、小林一郎、富板美奈子、岡本奈美. . シンポジウム. みんなで創る移行期医療 ～実臨床に役立つ最近の進展と話題～. 全国調査から浮かび上がった小児リウマチ疾患の移行医療の現状と課題. . 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.08.01
4. 森 雅亮. シンポジウム. 関節リウマチ診療ガイドライン 2020 -成人移行期医療-. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.08.01
5. 森 雅亮. ワークショップ. SLE・抗リン脂質抗体症候群. 小児及び成人の SLE 患者にベリムマブを静脈内投与した際の有効性及び安全性:試験横断的比較.. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.08.01
6. 阿久津裕子、真保麻実、毛利万里子、山崎 晋、森 雅亮. . NXP-2 抗体陽性若年性皮膚筋炎の 4 例. . 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.08.01
7. 山崎晋、真保麻実、阿久津裕子、森 雅亮. . ワークショップ 妊娠・出産・移行医. 若年性特発性関節炎関連ぶどう膜炎に対する移行期医療と小児リウマチ医の重要性. . 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会.2020.08.01
8. 真保麻実、阿久津裕子、山崎晋、森 雅亮. . 付着部炎小児例の臨床像についての検討.. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.08.01

2. 学会発表

1. Ruperto N, Brunner HI , Mori M , Clinch J, Syed R, Iwata N , Bass DL , Ji B , Hammer AE , Okily M , Eriksson G , Quasny H. . PLUTO Trial: Sensitivity Analyses of SRI4 response with Belimumab vs Placebo in Paediatric Patients With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus (cSLE). *European League Against Rheumatism 2020* 2020.06.01
2. 森 雅亮. アニュアルレクチャー. 小児リウマチ性疾患における移行期医療の取り組みと実
9. 謝花幸祐、松井利浩、當間重人、森 雅亮. . ワークショップ リウマチ性疾患の疫学. 全身型を除く若年性特発性関節炎における JADAS-27 と関節リウマチの各疾患活動性指標の関連性についての検討-CoNinJa を利用した解析.. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.08.01
10. 森 雅亮. シンポジウム 免疫疾患：小児から成人へ. 小児リウマチ性疾患の免疫学的特徴と成人移行期への課題. 第 46 回日本臨床免疫学会総会 2020.10.01

11. 森 雅亮, 清水正樹. . シンポジウム 難治性小児病態に対するアフェレシス. 小児膠原病リウマチ疾患に対するアフェレシス療法. 第 41 回日本アフェレシス学会学術大会. 2020.10.01
12. 森 雅亮. シンポジウム 難治性川崎病の新しい治療戦略. 重症川崎病治療における、生物学的製剤（インフリキシマブ）と血漿交換療法の位置づけ. 第 40 回 川崎病学会学術総会 . 2020.10.01
13. Akira Nishimura, Karunki Yokoyama, Takuya Naruto, Tomohiro Morio, Akinori Kanai, Toshihiko Imamura, Katsuyoshi Koh, Yasushi Ishida, Arinobu Tojo, Masatoshi Takagi. Myeloid/Natural killer cell precursor acute leukemia における臨床像とゲノム異常. 第 62 回日本小児血液・がん学会学術集会 . 2020.11.21 Web 開催

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

成人スチル病の医療水準向上に向けての取り組みに関する研究

研究分担者 三村俊英 埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 教授

研究要旨

成人スチル病は、成人発症スチル病 (AOSD) と全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) の成人移行例を包含した呼称である。当研究班の成人スチル病分科会では、2017年度に作成した成人スチル病の診療ガイドラインにおいて進歩の目覚ましい分野を中心とした改訂を行なっている。実際には、治療法の進歩によって新たに保険適用を取得した薬剤があること、および海外において新たなエビデンスが示されている薬剤もあることから、これらを中心にクリニカルクエッションを修正し、この下でシステマティックレビューを行っている。これを基にして、推奨文の作成を行う予定であり、来年度中の成人スチル病診療ガイドライン 2017 補遺版の出版を目指している。さらに、難病プラットフォームにおける成人スチル病の構築を行なった。

A. 研究目的

成人スチル病は稀少難病で、副腎皮質ステロイドを用いる治療以外に、重篤な合併症を含め治療法が確立しているとは言えない。特に、専門医の分布及び絶対数不足により、非専門医が成人スチル病の診療を行うことも少なくはない。患者ベネフィットのためにも、診療ガイドラインの作成及び適切な充進が必要である。今回、当班成人スチル病分科会では、2017年版の診療ガイドラインの更新を行うことを目的に、2017年版補遺を作成する。

B. 研究方法

ガイドラインの作成は、GRADE および Minds の方式に従って行う。進歩の著しい治療薬に絞って、クリニカルクエッション (CQ) を充進し、それに関するシステマティックレビュー (SR) を行う。SR チームは、班内の診療科責任者から推薦された若手リウマチ専門医によって構成され、SR 勉強会を複数回行いながら、SR を作成する。作成された SR レポートを基にガイドライン作成グループが CQ に対する推奨文を作成する。作成されたガイドライン補遺版は、関連学会でのパブリックコメントを経て最終的に書籍として発刊する。

(倫理面への配慮)

ガイドライン作成においては個人情報やその他倫理面に配慮する必要がある情報は取り扱わない。成人スチル病レジストリのためには、各施設での倫理審査、患者同意書など対象者にとって十分な倫理面への配慮を行っている。

C. 研究結果

現在、SR チームにより SR が作成されており、最終段階を迎えている。今後、ガイドライン作成グループによって CQ への推奨文が作成され、書籍化へと進めていく。
難病プラットフォームを用いた成人スチル病全国レジ

ストリ作成を行った。

D. 考察

専門医の少ない現状から見ても、自己免疫関連稀少難病に対する我が国全体の診療レベルの向上は喫緊の課題であり、そのためには最新の適正な医療情報共有が必須である。診療ガイドラインは最適のツールであるが、内容のタイムリーな更新を怠ると本来の用を成さないことになる。今回の診療ガイドライン更新はその意味でも有意義と考えている。新型コロナウイルス感染症の拡大による様々な活動の遅れはあるものの、成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版補遺の作成はほぼスケジュール通りに進んでいる。

E. 結論

成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版補遺の作成はほぼスケジュール通りに進んでいる。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokota K, Sato K, Miyazaki T, Aizaki Y, Tanaka S, Sekikawa M, Kozu N, Kadono Y, Oda H, Mimura T. Characterization and Function of Tumor Necrosis Factor alpha and Interleukin-6-Induced Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatology, 2021, in press
- 2) Aizaki Y, Yazawa H, Sato K, Mimura T. Dual effects of interleukin 10 on natural killer cells and monocytes and the implications for

adult-onset Still's disease. Clinical and Experimental Rheumatology, 2021, in press

2. 学会発表

1) 松田真弓, 舟久保ゆう, 横田和浩, 柳澤麻依子, 吉田佳弘, 丸山崇, 荒木靖人, 三村俊英. ステロイド治療抵抗性で再燃した成人発症ステイル病にトシリズマブが奏功した2例, 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

該当せず