

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 雅亮

令和 2 (2020) 年 3 月



## 目次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
自己免疫疾患に関する調査研究	3
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	
III. 分担研究報告	
1. 全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン作成に関する研究	5
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	
2. 多発性筋炎・皮膚筋炎に関する調査研究	7
藤本 学	
大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室	
3. 混合性結合組織病（MCTD）の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインに関する研究	107
田中 良哉	
産業医科大学医学部第1内科学講座	
4. シェーグレン症候群に関する調査研究	116
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）	
5. 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	122
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	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	135





## I. 構成員名簿



自己免疫疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	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 分 担 者	住田 孝之	筑波大学・医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教 授
	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
	田中 良哉	産業医科大学・医学部 第1内科学講座	教 授
	藤本 学	大阪大学・大学院医学系研究科 皮膚科学教室	教 授
	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・医学部 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 小児科学教室	客 員 教 授
	木村 直樹	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	助 教
	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 リウマチ・膠原病内科学	教 授
	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
	高村 悦子	東京女子医科大学・医学部 眼科学	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 リウマチ内科学分野	教 授
	天野 浩文	順天堂大学・大学院医学研究科 膠原病・リウマチ内科学	准 教 授
	石井 智徳	東北大学・大学病院臨床研究推進センター 臨床研究実施部門	特 任 教 授
	廣畑 俊成	北里大学・医学部 膠原病・感染内科学	客 員 教 授
	湯澤由紀夫	藤田医科大学・医学部 腎臓内科学	教 授
	武井 修治	鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科 小児科学教室	客員研究員
	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	助 教
	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学・医学部 リウマチ・膠原病科学講座	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
	亀田 秀人	東邦大学・医学部 内科学講座 膠原病学分野	教 授
	藤尾 圭志	東京大学・医学部附属病院	教 授
	室 慶直	名古屋大学医学部附属病院皮膚科	診 療 教 授
	伊藤 保彦	日本医科大学・大学院医学研究科 小児・思春期医学分野	教 授
	三村 俊英	埼玉医科大学・医学部 リウマチ膠原病科	教 授
	川畑 仁人	聖マリアンナ医科大学・リウマチ・膠原病・アレルギー内科	教 授
	岡本 奈美	大阪医科大学・大学院医学研究科 泌尿発達・生殖医学講座 小児科学教室	助 教
清水 正樹	金沢大学・附属病院小児科	講 師	
杉原 毅彦	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	寄附講座准教授	
太田 晶子	埼玉医科大学・医学部 社会医学	准 教 授	
山田 亮	京都大学・大学院医学研究科 統計遺伝学	教 授	

自己免疫疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究協力者	有沼 良幸	北里大学医学部膠原病・感染内科学	診療講師
	奥 健志	北海道大学 大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室	講師
	川人 豊	京都府立医科大学 免疫内科学	病院教授
	近藤 裕也	筑波大学・医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師
	佐藤 伸一	東京大学 医学部 皮膚科学教室	教授
	新納 宏昭	九州大学医学部第一内科	教授
	杉浦 真弓	名古屋市立大学 大学院医学研究科 産科婦人科	教授
	鈴木 勝也	慶應義塾大学 医学部 リウマチ内科学分野	講師
	長谷川 稔	福井大学 医学系部門医学領域 膚科学	教授
	林 宏樹	藤田医科大学 医学部 腎臓内科学	准教授
	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
	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
	矢嶋 宣幸	昭和大学リウマチ膠原病内科	講師
	保田 晋助	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野	教授
	横川 直人	東京都立多摩総合医療センター	医長
	和田 隆志	金沢大学大学病院 腎内科学	教授
	砂田 芳秀	川崎医科大学 神経内科学教室	教授
	富満 弘之	JAとりで総合医療センター 神経内科	副院長/部長
	本田 真也	山口大学 大学院医学系研究科 神経内科学講座	大学院生
	逸見 祥司	川崎医科大学 神経内科学教室	講師
	川澄日出長	東京都立大塚病院 リウマチ膠原病科	医員
	秋岡 親司	京都府立医科大学 小児科学教室	講師
	植木 将弘	室蘭日鋼記念病院 小児科	科長
	大内 一孝	綾部市立病院 小児科	部長
	沖山奈緒子	筑波大学 医学医療系皮膚科	講師
	池田 高治	和歌山県立医科大学 医学部 皮膚科	講師
	桃原真理子	名古屋大学 大学院医学系研究科 皮膚科学	大学院生
	三森 経世	京都大学・大学院医学研究科 内科学講座・臨床免疫学	特命教授
	秋月 修二	京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科	特定病院助教
	佐野 統	京都岡本記念病院	院長
	西山 進	倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター	部長
	川野 充弘	金沢大学附属病院 リウマチ膠原病内科	講師
	斎藤 一郎	鶴見大学 歯学部 病理学講座	教授
	坪井 洋人	筑波大学 医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師
	森山 雅文	九州大学 大学院歯学研究科口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野	講師
	東 直人	兵庫医科大学 内科学 リウマチ・膠原病科	准教授
	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リウマチ・膠原病内科学分野	講師
	芦原このみ	藤田医科大学リウマチ・膠原病内科	医員
	井上 嘉乃	産業医科大学病院 膠原病リウマチ内科	非常勤医師
	大村浩一郎	京都大学 大学院医学研究科内科学講座 臨床免疫学	准教授
	久保 智史	産業医科大学 医学部 第1内科学講座	助教
	小倉 剛久	東邦大学 医学部内科学講座 膠原病学分野	助教
	白井悠一郎	日本医科大学付属病院 リウマチ膠原病内科	助教
	田淵 裕也	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	非常勤医師
	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	日本医科大学付属病院 リウマチ膠原病内科	講師
長谷川久紀	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 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	講師	
深谷 修作	藤田医科大学リウマチ・膠原病内科	准教授	
松宮 遼	和歌山県立医科大学 医学部 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	
安岡 秀剛	藤田医科大学リウマチ・膠原病内科	教授	
井上なつみ	金沢大学 医薬保健研究域医学系 小児科	助教	
梅林 宏明	宮城県立こども病院 総合診療科	部長	
杉田 侑子	大阪医科大学 大学院医学研究科 泌尿発達・生殖医学講座 小児科学教室	助教	
平野 史生	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫学講座	寄附講座助教	
舟久保ゆう	埼玉医科大学 医学部 リウマチ膠原病科	准教授	
松井 利浩	国立病院機構相模原病院 リウマチ科	部長	
松本 拓実	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	大学院生	
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	
細谷 匡	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	助教	
梅沢 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	助教	

## Ⅱ．総括研究報告



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
統括研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

研究代表者 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

本研究最終年度である令和元年度は、3年間の成果を難病政策に反映させるべく、当初から目標として掲げてきた、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改訂案提案と難病レジストリ構築、4) 早期診断と治療のための啓発活動と自己免疫疾患難病診療ネットワーク構築、5) AMED 実用化研究事業との連携について、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っていることで、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ている。具体的には、本年度は以下の成果が得られた。

①SLE 分科会：a. SLE 診療ガイドラインの発刊と欧文誌への論文公表、b. SLE レジストリ (PLEASURE-J) への患者登録、c. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催 (東京都)、d. 2019 年公表のヨーロッパリウマチ学会/米国リウマチ学会による新 SLE 分類基準の評価

②PM/DM 分科会：a. 小児と成人を統合した PM/DM 診療 GL 改訂版の完成と関連学会の承認、b. レジストリ登録の準備、c. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催 (東京都)

③MCTD 分科会：a. MCTD の診断基準の改訂、b. 重症度分類 (2011) の妥当性の検証、c. 診療ガイドライン (診断および治療) の策定、d. 臨床個人調査票の改定、体系的な疫学調査の実施、e. 患者対応：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、f. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催 (東京都)

④SS 分科会：a. SS 診療ガイドライン 2017 の問題点の抽出と議論、b. 診断基準の調査結果を受けた、現行診断基準の改訂の検討、c. SS の新規重症度分類/重症基準の提案、d. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催 (東京都)、e. レジストリ作成の準備、f. 小児 SS の transition に関する議論

⑤JIA/ASD 分科会：a. ASD 診療ガイドラインの普及と広報活動、b. sJIA/ASD 共通の診断基準・重症度策定のためのマクロファージ活性化症候群 (MAS) 国際診断基準の検証と論文化、c. 関節型 JIA と既指定の全身型 JIA の統合による「若年性特発性関節炎」としての指定難病登録に関する問題点の抽出と議論、d. 令和元年度患者向けの公開講座の開催 (大阪府高槻市)、e. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催 (東京都)

A. 研究目的

主な全身性自己免疫疾患である指定難病、①全身性エリテマトーデス (SLE、疾病番号 49)、②多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM、同 50)、③混合性結合織病 (MCTD、同 52)、④シェーグレン症候群 (SS、同 53)、⑤成人スチル病 (ASD、同 54)、および平成 30 年度から指定難病に登録された⑥若年性特発性関節炎 (JIA、同 107) の 6 疾病に関し、SLE 分科会、PM/DM 分科会、MCTD 分科会、JIA/ASD 分科会の 5 分科会がそれぞれ担当し、研究を進める。前記の体制で、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) Minds に原則準拠した診療ガイドライン (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と難病レジストリ構築への協力、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構築、5) AMED 実用化研究事業との連携、等を、

小児・成人で一体的に行うことを目的とした。

B. 研究方法

多診療領域の専門家 37 名が集結しつつ分科会を形成し、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改訂案提案と難病レジストリ構築、4) 早期診断と治療のための啓発活動と自己免疫疾患難病診療ネットワーク構築、5) AMED 実用化研究事業との連携、などを小児・成人一体的に実施した。  
(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、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

### C. 研究結果

SLEにおいては、本邦で初めての診療ガイドラインを公表・発刊したことにより、国際的に本邦の水準の高さを内外に示すことができたと考えている。昨年度作成されたSSとASDのGLは既に公開され好評を博し、より診療に有用なものを目指して、現在改訂作業に入っている。MCTDについては、MCTDの診断基準の改訂、重症度分類の妥当性の検証を経て診療ガイドラインの公表に至った。PM/DM, JIAにおいても同様に本邦初のgrade法によるGLが作成されつつある。

①SLE分科会：a. SLE診療ガイドラインの発刊と欧文誌への論文公表、b. SLEレジストリ(PLEASURE-J)への患者登録、c. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催(東京都)、d. 2019年公表のヨーロッパリウマチ学会/米国リウマチ学会による新SLE分類基準の評価

②PM/DM分科会：a. 小児と成人を統合したPM/DM診療GL改訂版の完成と関連学会の承認、b. レジストリ登録の準備、c. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催(東京都)

③MCTD分科会：a. MCTDの診断基準の改訂、b. 重症度分類(2011)の妥当性の検証、c. 診療ガイドライン(診断および治療)の策定、d. 臨床個人調査票の改定、体系的な疫学調査の実施、e. 患者対応：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、f. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催(東京都)

④SS分科会：a. SS診療ガイドライン2017の問題点の抽出と議論、b. 診断基準の調査結果を受けた、現行診断基準の改訂の検討、c. SSの新規重症度分類/重症基準の提案、d. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催(東京都)、e. レジストリ作成の準備、f. 小児SSのtransitionに関する議論

⑤JIA/ASD分科会：a. ASD診療ガイドラインの普及と広報活動、b. sJIA/ASD共通の診断基準・重症度策定のためのマクロファージ活性化症候群(MAS)

国際診断基準の検証と論文化、c. 関節型JIAと既指定の全身型JIAの統合による「若年性特発性関節炎」としての指定難病登録に関する問題点の抽出と議論、d. 令和元年度患者向けの公開講座の開催(大阪府高槻市)、e. 自己免疫疾患班全体での患者向け公開講座の開催(東京都)

### D. 考察

本研究最終年度の令和元年度は、3年間の総括として、当初から目標として掲げてきた、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改訂案提案と難病レジストリ構築、4) 早期診断と治療のための啓発活動と自己免疫疾患難病診療ネットワーク構築、5) AMED実用化研究事業との連携について、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ている。

### E. 結論

本研究体制は、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。

今後ますます、新しい国際的分類基準と認定基準の整合性が担保され、患者像の把握や一般への啓発が進むことが期待される。

### F. 健康危険情報

特記すべき事項無し

### G. 研究発表

各分担研究報告書参照

### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

各分担研究報告書参照



### Ⅲ. 分担研究報告



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン作成に関する研究

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

研究分担者 田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授  
竹内 勤 慶應義塾大学 医学部リウマチ内科学分野 教授  
天野 浩文 順天堂大学 大学院医学研究科膠原病・リウマチ内科学 准教授  
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門 特任教授  
廣畑 俊成 北里大学 医学部 膠原病・感染内科学 客員教授  
湯澤由紀夫 藤田医科大学 医学部 腎内科学 教授  
武井 修治 鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 小児科学教室 客員研究員  
山田 亮 京都大学 大学院医学研究科統計遺伝学 教授  
溝口 史高 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野 講師  
森 雅亮 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 寄附講座教授

研究協力者 奥 健志 北海道大学 大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室 講師  
川人 豊 京都府立医科大学 免疫内科学 病院教授  
桑名 正隆 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野 教授  
近藤 裕也 筑波大学・医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 講師  
佐藤 伸一 東京大学 医学部 皮膚科学教室 教授  
新納 宏昭 九州大学医学部第一内科 教授  
杉浦 真弓 名古屋市立大学 大学院医学研究科 産科婦人科 教授  
鈴木 勝也 慶應義塾大学 医学部 リウマチ内科学分野 講師  
長谷川 稔 福井大学 医学系部門医学領域 膚科学 教授  
林 宏樹 藤田医科大学 医学部 腎臓内科学 准教授  
村島 温子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 主任副センター長  
馬場 俊明 国立国際医療研究センター国際医療協力局 医師  
矢嶋 宣幸 昭和大学リウマチ膠原病内科 講師  
保田 晋助 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野 教授  
横川 直人 東京都立多摩総合医療センター 医長

研究要旨

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の我が国における初めての診療ガイドラインを作成することを目的とする。SLEは代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様である。その為、専門家間でも治療方針の決定に難渋することが多い。更に近年、新規治療薬の開発や健康保険認可がされた。そのため、本疾患の診療を整理し、専門医を対象とした指針を出す事は非常に重要である。我が国におけるこの最初のSLEガイドラインは小児・成人・産褥婦における診断・モニタリング・治療に指標を示す包括的なガイドラインはこれまで他国にも例にないものである。ガイドライン発行後は、国内外の評価と新規の診療・治療ツールを参考に追補・改訂を行う。また、ガイドラインで得られた成果をもとに医療経済分析を行う。

A. 研究目的

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の我が国における初めての診療ガイドラインを作成することを目的とする。SLEは代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様性に富む。その為、専門家の間でも

治療方針の決定に難渋することが多い。更に近年、新規治療薬の開発や健康保険認可がなされた。これらが為に希少性疾患であるが、本疾患の診療を整理し、専門医を対象とした指針を出す事は非常に重要である。我が国においてこれは最初のSLEのガイドラインである。

一方、海外においては、世界の二大会であるアメリカリウマチ学会、ヨーロッパリウマチ学会で長年ガイドラインが作成されていなかった。2018年1月に英国リウマチ学会から成人 SLE の疾患管理(management)に関するガイドラインの論文が掲載され、その内容を踏襲する形で2019年にヨーロッパリウマチ学会から診療に関する recommendation が発表されたが、我々が作成した小児・成人・産褥婦における診断・評価・治療に指標を示す包括的なガイドラインはこれまで他国にもない。

## B. 研究方法

①本事業参加各施設を中心に、診療ガイドライン作成グループを作成し、Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE)システムを用いシステマティックレビュー(SR)に基づいたガイドラインを作成する。ガイドライン作成グループ編成と Clinical Questions (CQ) の設定を行ない、ガイドライン作成グループでは膠原病専門医及び一般内科を含む他科医師、患者、看護師などの医師以外の医療関係者、医療統計学専門家、医療経済学専門家の参加を決定する。治療に関する CQ に関しては SR を行い、他の CQ に関しては narrative comment で推奨文・解説文を作成し、外部評価を経て公表する。

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

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

## B. 研究結果

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

## D. 考察

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

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

今後、以下のようなガイドライン追補および改訂作業を予定している。

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

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

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

## E. 結論

本邦での検証では SLE の診断(分類)において SLICC 新分類基準は旧来の ACR 分類基準に並ぶ診断(分類)能を認めた。本邦ではじめて作成する包括的な SLE 診療ガイドラインは、来年度早期の公表の予定で最終的な調整を行なっている。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

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

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得 なし

実用新案登録

その他

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 分担研究報告書

## 多発性筋炎・皮膚筋炎に関する調査研究

研究分担者(分科会長) 藤本 学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

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

研究協力者 砂田 芳秀 川崎医科大学神経内科学教室 教授  
富満 弘之 JA とりで総合医療センター神経内科 副院長/部長  
本田 真也 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 大学院生  
逸見 祥司 川崎医科大学神経内科学教室 講師  
川澄日出長 東京都立大塚病院リウマチ膠原病科 医員  
秋岡 親司 京都府立医科大学小児科学教室 講師  
植木 将弘 室蘭日鋼記念病院小児科 科長  
大内 一孝 綾部市立病院小児科 部長  
沖山奈緒子 筑波大学医学医療系皮膚科 講師  
池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師  
桃原真理子 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学 大学院生

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

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

診療ガイドラインの改訂にあたっては、以下の点に特に留意した。

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

また、現在、PM/DMのガイドラインには、日本小児科学会が作成したものと、上述の日本リウマチ学会、日本神経内科学会、日本皮膚科学会承認の成人用



PM/DM 治療ガイドラインの2つがある。そこで、本分科会では、小児PM/DMに関するガイドラインを含めて小児から成人までの包括的なガイドラインとなるようにする。

## B. 研究方法

### 1. 診断基準の改訂

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

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

### 2. 診療ガイドラインの改訂

GRADE 法に準拠したPM/DMガイドライン改訂として、治療に関するClinical Question (CQ) を設定した。それぞれのCQに対し、P (Patients, Problem, Population) 、O (Outcomes) とその重要度、I (Interventions) /C (Comparisons, Controls) のリスト化を行った。Pは、小児と成人を分け、疾患・病態はPM/DM、性別は問わず、地理的要件には医療体制の確立した地域を挙げた。

Iは、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、メトトレキサート、タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、トファチニブ、生物学的製剤、大量ガンマグロブリン療法を挙げた。Cはプラセボとした。

Oは、益となるものとして、筋力回復、筋原性酵素正常化、QOL改善、筋電図の改善、ステロイド減量効果、MRIの改善、筋生検の改善を挙げ、それぞれの重要度は9, 9, 9, 7, 9, 7, 7点とした。害となるものとしては、副作用発現と重症合併症発現を挙げ、それぞれの重要度は8, 8 点とした。

日本医学図書館協会の協力を得て、PubMed, Cochrane Library、医中誌Webをデータベースとした1990～2017年までの文献検索を行ったうえで、システマティックレビューを行った。このシステマティックレビューを基に、それぞれのCQに対する推奨文と推奨度を決定した。

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

(倫理面への配慮)  
特記すべきことなし。

## C. 研究結果

### 1. 診断基準の改訂

新診断基準として以下のように作成した。

### 1. 診断基準項目

#### (1) 皮膚症状

(a) ヘリオトロープ疹：両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑

(b) ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹

(c) ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

(2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

(3) 筋肉の自発痛又は把握痛

(4) 血清中筋原性酵素（クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ）の上昇

(5) 筋炎を示す筋電図変化<sup>\*1</sup>

(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<sup>\*2</sup>

(9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

### 2. 診断のカテゴリー

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

なお、上記の項目数を満たさないが、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上を満たすものの中で、皮膚病理性の所見が皮膚筋炎に合致するか<sup>\*3</sup>(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 $\gamma$ 抗体、オ) 抗NXP2抗体、カ) 抗SAE抗体、キ) 抗SRP抗体、ク) 抗HMGR抗体。

\*3

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

## 2. 診療ガイドラインの改訂

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

## D. 考察

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

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

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

### 2. 学会発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## 多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン（暫定版）

2020 年度版

編集

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



# 執筆者一覧

## 診療ガイドライン作成委員会

### ●委員長（五十音順）

藤本 学            大阪大学 皮膚科  
森 雅亮            東京医科歯科大学 生涯免疫難病学

### ●委員（五十音順）

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

### ●承認学会（申請予定）

日本リウマチ学会  
日本脳神経内科学会  
日本皮膚科学会  
日本小児リウマチ学会

●協力者（五十音順）

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

略語一覧

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

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

## 第1章 作成組織・作成経緯

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

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

## 第2章 症状・診断

### 症状

#### ・全身症状

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

筋症状の中でも筋力低下は特に重要であり、後述する。

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

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

#### ・筋症状

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

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

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

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

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

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

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



图 1

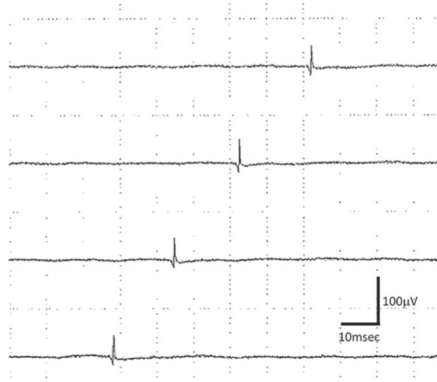


图 3

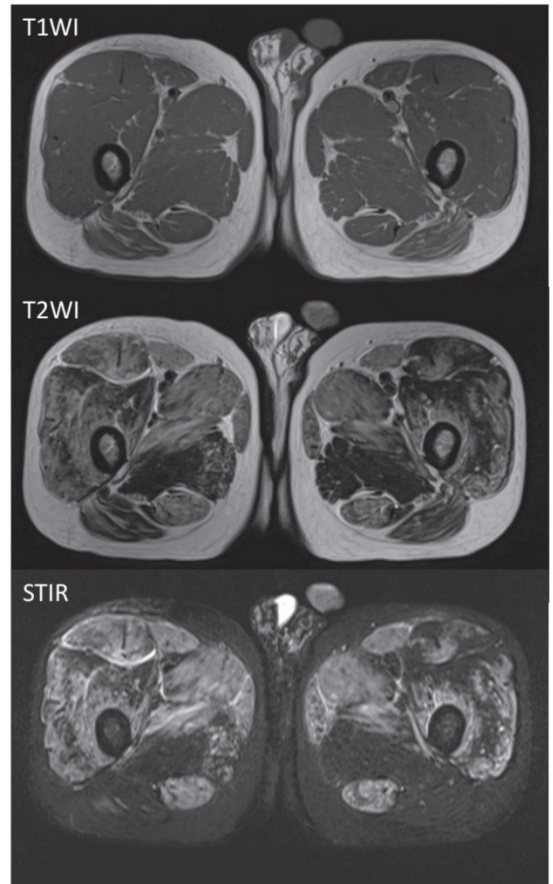


图 2

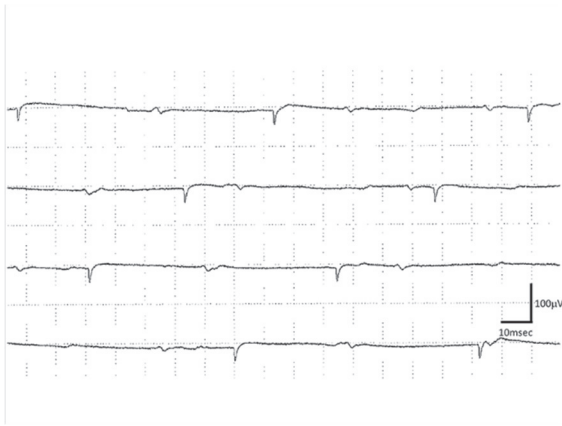


图 4

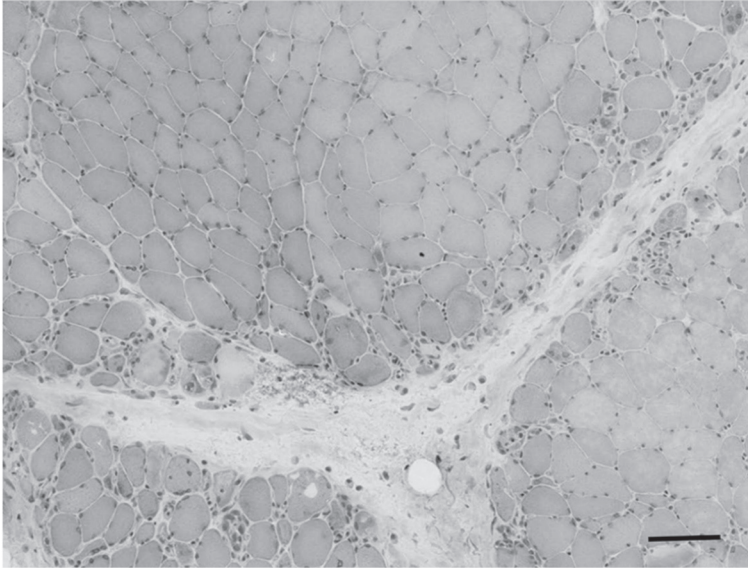


图 5

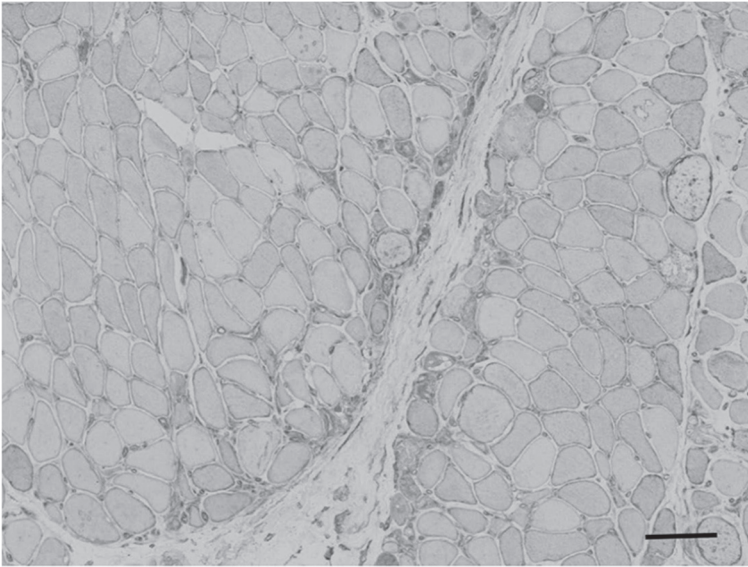


图 6

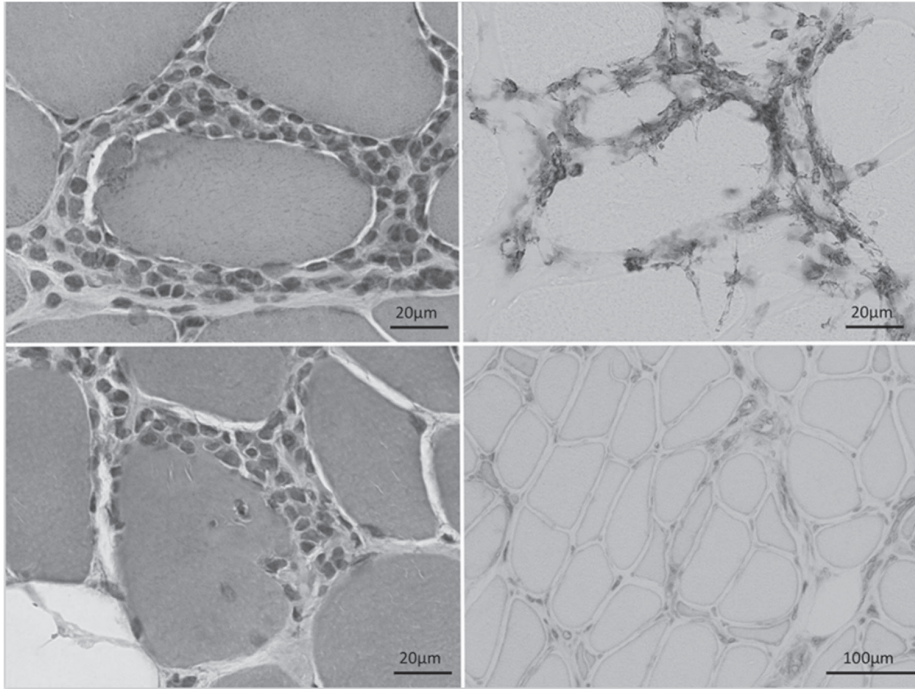


图 7

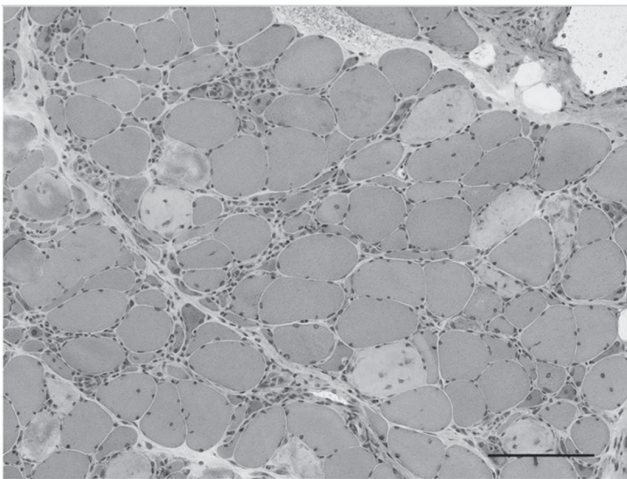
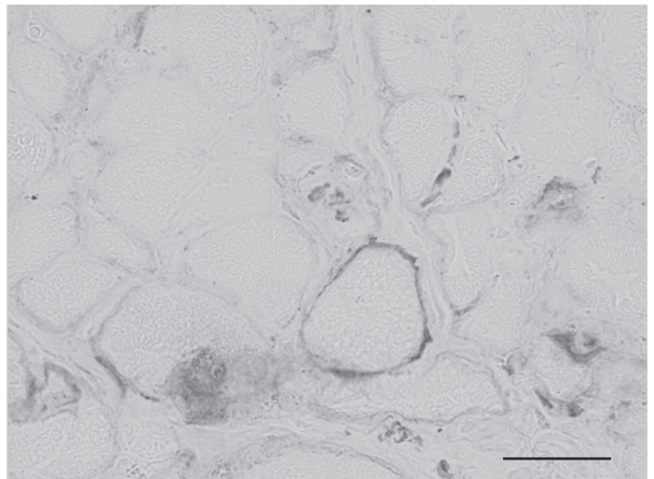


图 8





## ・皮膚症状

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

図9 ヘリオトロープ疹

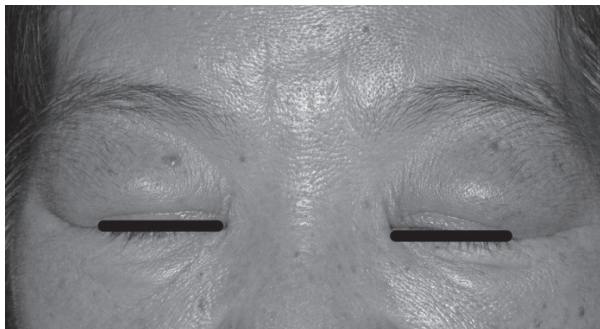


図10 ゴットロン徴候/丘疹



図11 耳介の紅斑



図12 蝶形紅斑



図 13 逆ゴットロン徴候



図 14 mechanic's hands (機械工の手)

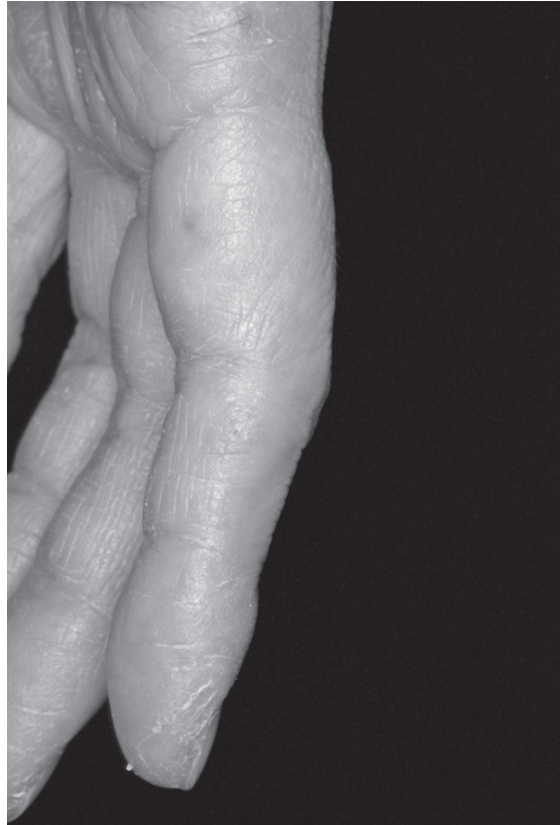


図 15 爪囲紅斑



図 16 爪囲紅斑のダーモスコピー像

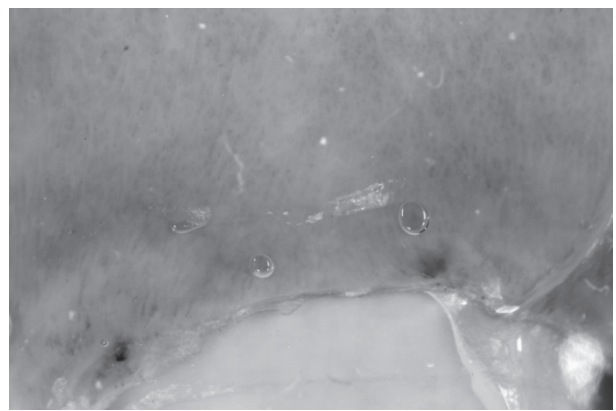




図 17 V 徴候



図 18 ショールサイン

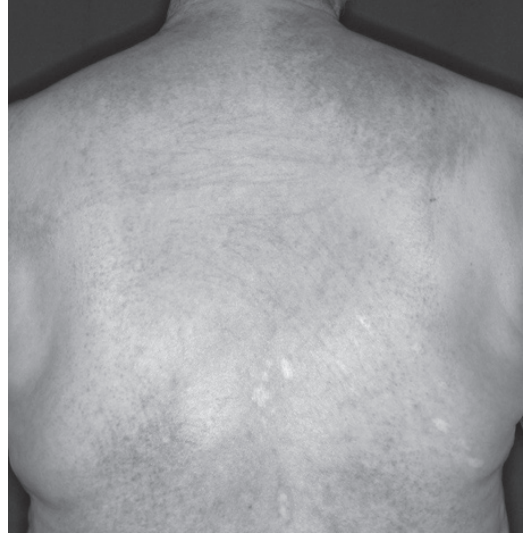
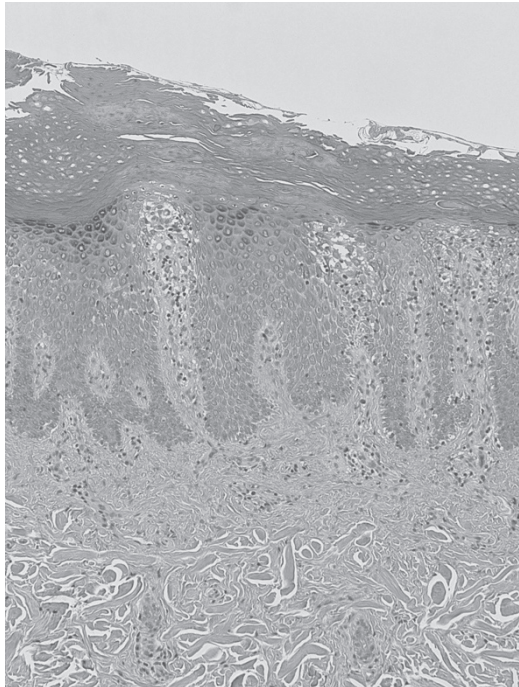


図 19 鞭打ち様紅斑

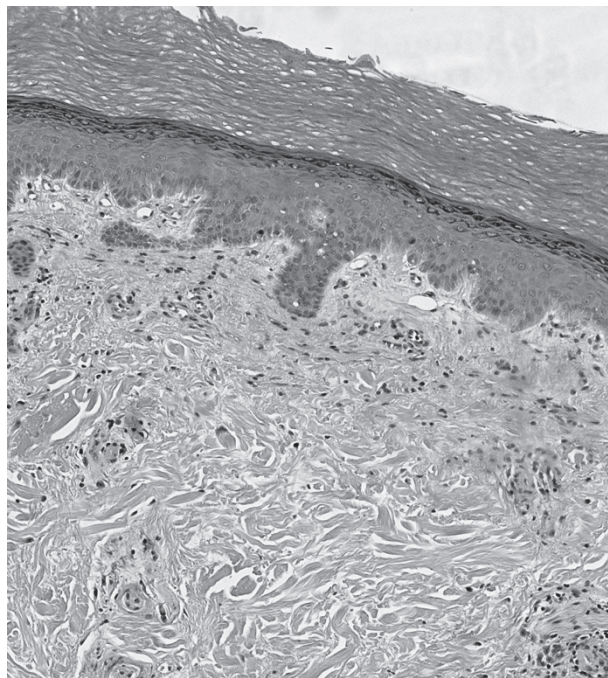


図 20 皮疹部病理組織像 (a) 抗 ARS 抗体陽性例. (b) 抗 melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)抗体陽性例. (c) 抗 transcriptional intermediary factor (TIF)1 抗体陽性例。すべて苔癬反応を認め、空胞変性も見られる。a は乾癬様の表皮肥厚と不全角化、海綿状態が見られ、個細胞角化が目立つ。b は、真皮上層の血管傷害による赤血球の血管外漏出が見られ、c は空胞変性が目立つ[1]。)

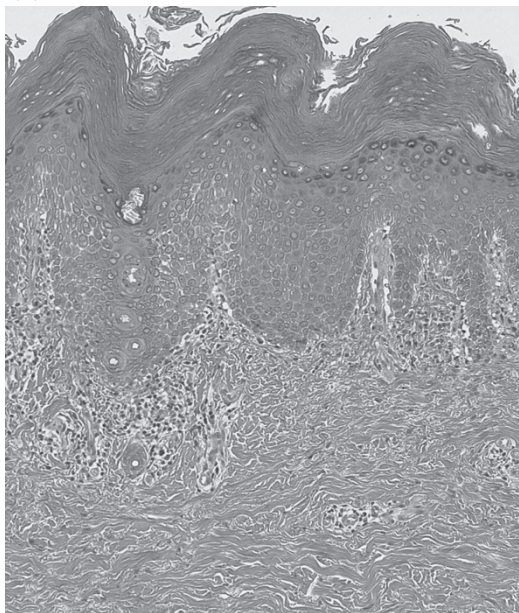
(a)



(b)



(c)





### ・呼吸器症状

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

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

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

図 21 コンソリデーションとすりガラス影

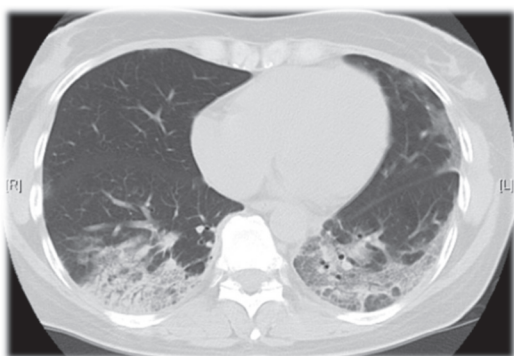
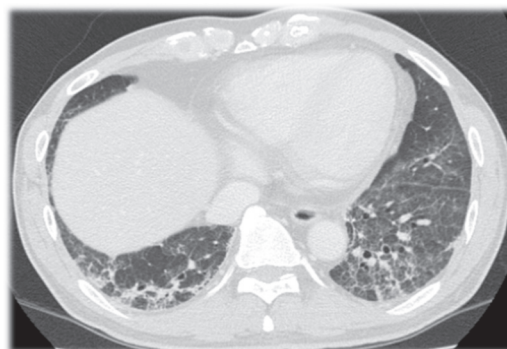


図 22 線状網状影



### ・自己抗体

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

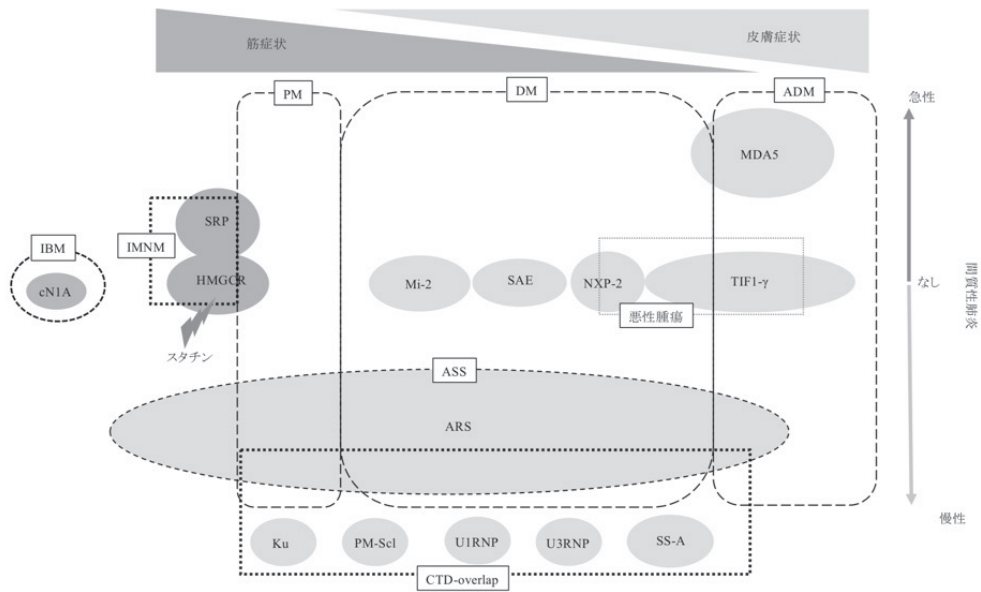
主なMSAs/MAAs を表1にまとめた。これらは従来の症候学・病理学的病型分類と照らし合わせると図23のように示される。複数のMSAsが同一症例に存在することは極めて稀であるが、MAAsは他のMSAsやMAAsと併存することがある。特に抗SS-A抗体はMSAsに限らず、他の疾患特異的自己抗体とともに陽性であるケースが多々あることが知られている。

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

表 1

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

図 23



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

・若年例の特徴

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

## 診断基準

### ・小児・成人統一診断基準

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

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

#### <診断基準>

##### 1. 診断基準項目

###### (1) 皮膚症状

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

###### (2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

###### (3) 筋肉の自発痛又は把握痛

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

###### (5) 筋炎を示す筋電図変化<sup>\*1</sup>

###### (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<sup>\*2</sup>

###### (9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

##### 2. 診断のカテゴリー

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

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

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

##### 3. 鑑別診断を要する疾患

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

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

註

\*1

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

\*2

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

\*3

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

#### ・国際診断基準

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

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

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

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

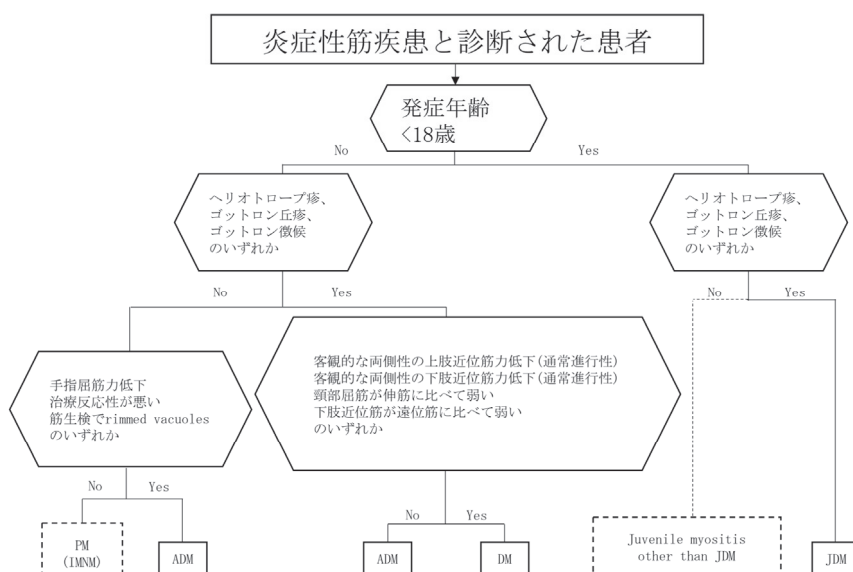
表 2

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

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

(Lundberg らの表を一部改変[2])

図 24



(Lundberg らの図を一部改変[2])

文献

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

### 第3章 重要なクリニカルクエスチョン

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



## CQ1 機能予後や治療反応性を予測できる臨床症状や検査は何か

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

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

生命予後不良に関与する臨床背景・症状として、高齢<sup>1,4</sup>、男性<sup>5</sup>、人種(非白人)<sup>5,6</sup>、症状発現から治療までの期間<sup>7,8</sup>、筋炎病型(癌関連筋炎、臨床的無筋症性皮膚筋炎)<sup>1,7,9</sup>、皮膚潰瘍<sup>9,10</sup>、嚥下障害<sup>6,11</sup>、呼吸障害(呼吸筋力低下・間質性肺炎)<sup>1,11-13</sup>、心病変<sup>11</sup>、重篤感染症<sup>1</sup>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<sup>1</sup>。

高度の筋力低下を呈する場合、嚥下障害を伴う場合は一般に治療反応性は悪く、特に嚥下障害は生命予後を規定する要因の一つである<sup>6,11</sup>。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<sup>1,2</sup>。これら、筋炎全般における予後予測だけでなく、筋炎に伴う間質性肺炎病態に焦点を当てた予後解析が近年多く報告されるようになっており、年齢<sup>14</sup>、急速進行性間質性肺炎<sup>14,15</sup>、重篤感染症<sup>15,16</sup>、ヘリオトロープ疹<sup>15</sup>、診断の遅れ<sup>15</sup>、レイノー現象<sup>15</sup>、画像上の陰影の広がり<sup>14,16,17</sup>、KL-6 の高値<sup>16</sup>、低肺機能(低炭酸ガス血症、低%FVC)<sup>14,16,18</sup>、血清フェリチン値の高値<sup>17</sup>が報告されている。

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

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

### 文献：

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

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

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

## CQ2 自己抗体は有用な指標となるか

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

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

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

抗 Jo-1 抗体およびその他の抗 ARS 抗体（抗 PL-7、PL-12、EJ、OJ、KS 抗体を含む）は筋炎とともに高頻度に間質性肺炎を合併する（抗 ARS 抗体症候群）。一般にこれらの抗 ARS 抗体陽性例の筋炎も間質性肺炎も初期の副腎皮質ステロイド治療には比較的良く反応するものの再燃率が高いことが報告されている<sup>8-10</sup>。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%）<sup>9,10</sup>、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<sup>9,10</sup>。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<sup>8-12</sup>。

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<sup>13,14</sup>。予後も抗 Jo-1 抗体陽性例よりも非 Jo-1 抗 ARS 抗体陽性例の方が悪く、特に抗 PL-7 抗体が抗 ARS 抗体の中で最も予後不良因子であることが示唆されている<sup>11,13-18</sup>。

抗 MDA5 (CADM-140) 抗体は皮膚筋炎に特異的な自己抗体であり、日本人においては臨床的無筋症性皮膚筋炎(CADM)に多く認められ、高頻度に間質性肺炎を合併する。特に急速進行性間質性肺炎を合併する頻度が高いため生命予後不良因子として数多く報告されている<sup>19-24</sup>。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<sup>25,26</sup>。

抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体は筋生検像で筋線維の壊死再生像が著明だが炎症細胞浸潤に乏しい壊死性筋症を示しやすいことが報告されている<sup>27,28</sup>。さらに抗 SRP 抗体は重症あるいは治療抵抗性、再発性筋炎のマーカーとされ、血清 CK 値も非常に高値を示しやすい。抗 SRP 抗体陽性筋炎は副腎皮質ステロイドに抵抗性で、早期から免疫抑制薬や免疫グロブリン大量静注療法を必要とする場合が多い<sup>28-30</sup>。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<sup>31</sup>。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<sup>27</sup>。

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

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

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

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

#### 文献：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(11):2954-62.

34. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(2):513-22.

35. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *Journal of autoimmunity*. 2019;101:48-55.

36. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, et al. Oropharyngeal Dysphagia in Dermatomyositis: Associations with Clinical and Laboratory Features Including Autoantibodies. *PloS one*. 2016;11(5):e0154746.

37. Zhong L, Yu Z, Song H. Association of anti-nuclear matrix protein 2 antibody with complications in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A meta-analysis of 20 cohorts. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2019;198:11-8.

38. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):710-3.

39. Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(10):1621-5.

40. Jia E, Wei J, Geng H, et al. Diffuse pruritic erythema as a clinical manifestation in anti-SAE antibody-associated dermatomyositis: a case report and literature review. *Clinical rheumatology*. 2019;38(8):2189-93.

41. Peterson LK, Jaskowski TD, La'ulu SL, Tebo AE. Antibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzyme are associated with a diagnosis of dermatomyositis: results from an unselected cohort. *Immunologic research*. 2018;66(3):431-6.

42. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*. 2016;280:24-38.

43. Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, et al. Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Mod Rheumatol*. 2018 Apr 9:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1452353. [Epub ahead of print]

44. Iwata N, Nakaseko H, Kohagura T, et al. Clinical subsets of juvenile dermatomyositis classified by myositis-specific autoantibodies: Experience at a single center in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019;29:802-7.



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

### CQ3 血清 CK 値と筋力のどちらが筋炎の病勢を反映するか

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

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

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

#### 文献

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

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

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

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

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

ステロイドミオパチーを発症する副腎皮質ステロイド投与量や副腎皮質ステロイド投与から発症までの期間には個人差があることが知られている。一般にプレドニゾロン相当で 10 mg/日の投与量で生じることが少ないとされ、40-60 mg/日の投与により 2 週間で生じ、1 ヶ月の投与では一定の程度の筋力低下を認めるとの報告がある<sup>3</sup>。また、悪性腫瘍を有する患者や高齢者にてリスクが高い<sup>4</sup>。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<sup>3</sup>。

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

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<sup>1,4,6</sup>。

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

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

ステロイドミオパチー診断に際しては、先行する 2 ヶ月前までの、筋力の経過、CK 値の変化、検査所見、治療内容を総合的に考え判断する必要がある<sup>2</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>。

#### 文献

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

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

## CQ5 治療強化の検討を要する筋炎再燃の指標は何か

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

解説：

国際的な筋炎の臨床研究グループである International myositis assessment & clinical studies group (IMACS)は 1)VAS を用いた医師による疾患の全般的評価、2)VAS を用いた患者による疾患の全般的評価、3)MMT による筋力評価、4)Health Assessment Questionnaire disability index (HAQ-DI)による身体機能障害の評価、5)血清筋原性酵素(CK、アルドラーゼ、LDH、AST、ALT)、6)筋外病変(全身症状及び皮膚、消化管、呼吸器、心病変)に関する全般的評価の 6 項目をコアセットとして、筋炎の疾患活動性評価に用いることを推奨している<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。実臨床においても、これらの基準は筋炎の再燃の指標として考慮される。

IMACS コアセットの他に MRI や EMG も筋炎の疾患活動性評価に有用である<sup>3,4</sup>。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<sup>5</sup>。針筋電図検査において活動性の筋炎を示唆する所見は、線維自発電位(fibrillation potential)と陽性鋭波(positive sharp wave)である。いずれも筋炎による筋線維の変性、壊死を反映した脱神経電位の所見である<sup>6,7</sup>。

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

文献

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



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

## CQ6 多発性筋炎/皮膚筋炎治療の第一選択薬は何か

推奨文：第一選択薬は、副腎皮質ステロイドである。(推奨度 1)

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

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

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

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<sup>7</sup>。

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

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

### 文献

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

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

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

## CQ7 適切な副腎皮質ステロイドの初期投与量はいくらか

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

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

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

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

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

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

## 文献

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

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

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

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

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<sup>2,3</sup>、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<sup>4</sup>。過去に筋炎において副腎皮質ステロイド治療による筋量の変化を検討した報告はなく、いったん萎縮した筋量が回復することは期待されるがエビデンスレベルの高い報告は存在しない。

### 文献

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



## CQ9 寛解後に副腎皮質ステロイドを中止することが可能か

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 文献：

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

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

## CQ10 免疫抑制薬の併用は、どのような症例で検討すべきか

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

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

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

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

これらのことを考えると、副腎皮質ステロイドの初期投与量の時期から、有効性が認められている MTX（保険適応外）<sup>4</sup>、AZA、Tac<sup>5</sup>、CyA<sup>6</sup>（保険適応外）、MMF<sup>7-9</sup>（保険適応外）のどれかの併用は治療効果があり、さらに、副腎皮質ステロイドの減量に伴う再燃の率を低下させると考える。第4章 CQ1, 2 を参照する。

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

## 文献

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

2010;20:382-9.

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

## CQ11 免疫抑制薬の併用は副腎皮質ステロイドの早期減量を可能にするか

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

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

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

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

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

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

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

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

文献



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

## CQ12 副腎皮質ステロイド以外に用いる免疫抑制薬は何か

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

解説：

アザチオプリン (azathiopurin, AZA)

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

投与量 50-100mg/日 分 1-2 投与

メトトレキサート(methotrexate, MTX)

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

投与量 7.5-15 mg/週に 1 日投与

タクロリムス(tacrolimus, Tac)

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

投与量 至適トラフ濃度 5-10 ng/ml に達するように分 2 投与

シクロスポリン (cyclosporine, CyA)

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

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

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

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

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

投与量 1-3 g/日、分2投与

シクロホスファミド (cyclophosphamide, CPA)

推奨度：C1

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

投与量 50-100mg/日 分1-2投与

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

文献

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

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

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

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

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

Danieliらによる症例対照研究では、プレドニゾンとシクロスポリンで加療されている多発性筋炎8例、皮膚筋炎12例を対象とし、併用治療無し7例、IVIG(1g/kg/日2日間投与、12ヵ月継続)併用(7例)、IVIG(1g/kg/日2日間投与、12ヵ月継続)プラス血漿交換療法を併用(6例)、の3群に分けた比較検討が施行された<sup>6</sup>。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<sup>7,8</sup>、IVIG療法が行われた患者の完全寛解率は34.3%<sup>8</sup>から100%(MMFを併用)<sup>9</sup>である。アメリカ神経学会が2012年に出版した神経筋疾患のIVIG療法に関する治療ガイドライン<sup>10</sup>では、治療無反応性DMはレベルC(IVIG治療を考慮する可能性がある)、PMはレベルU(エビデンスが不十分)と記載されている。

第4章CQ3を参照する。

## 文献

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

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



## CQ14 筋炎再燃の場合に選択される治療方法は何か

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

解説：

副腎皮質ステロイドの増量

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

免疫抑制薬

詳細は、CQ11 を参照

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

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

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

リツキシマブ

重症例や治療抵抗性の症例が含まれた、複数のケースレポートやケースシリーズで多発性筋炎/皮膚筋炎患者に対する有効性が報告されている<sup>14-19</sup>。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<sup>20</sup>。

しかしながら、200 例の治療抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎/若年性皮膚筋炎を対象にリツキシマブの有効性を検討したランダム化比較試験<sup>21</sup>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<sup>22</sup>において、疾患によるダメージが軽度であった症例に加え、抗 Jo-1 抗体や抗 Mi-

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

#### アバタセプト

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

#### TNF 阻害薬

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

複数の症例報告やケースシリーズにおいて難治性の多発性筋炎/皮膚筋炎患者に対するインフリキシマブの有効性が報告されている<sup>31-34</sup>。一方で、オープンラベル試験<sup>35</sup>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<sup>36</sup>ではインフリキシマブの有効性が示されなかった。12名の多発性筋炎/皮膚筋炎患者を対象としたランダム化二重盲検試験<sup>37</sup>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<sup>38-40</sup>が複数報告されていることから、治療薬としての妥当性は未確定である。

本薬剤については、第4章 CQ1 を参照する。

#### トシリズマブ

難治性多発性筋炎患者と、皮膚筋炎と強皮症の合併例の筋炎症状や皮膚効果にトシリズマブが有効であった報告<sup>41</sup>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<sup>42-44</sup>、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<sup>45</sup>。一方、抗 MDA5 抗体陽性の間質性肺炎合併皮膚筋炎症例に対して、副腎皮質ステロイド、Tac、CPA 併用後の病態悪化時の血漿交換の併用は、血漿交換非併用のヒストリカルコントロールと比較して 6, 12 ヶ月後の生命予後が改善したと報告されている<sup>46</sup>。

## 文献

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

### 文献

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

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

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

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

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

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

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

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

## CQ16 治療早期からのリハビリテーションは有効か

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

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

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

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

### 文献

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

## CQ17 慢性期の筋炎患者の筋力低下はリハビリテーションで回復するか

### 推奨

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

解説：多発性筋炎/皮膚筋炎の慢性期にリハビリテーションを行った際の効果、有害事象などについては小規模なランダム化比較試験がいくつか行われている。Wiesinger らは、14 例の多発性筋炎/皮膚筋炎患者に対して自転車漕ぎや踏み台昇降の運動負荷を 6 週間にわたって施行し、運動負荷を施行しない対照群と比べて ADL スコアや下肢の筋力、筋のピーク酸素消費量が優位に増加することを示した<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。

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

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

### 文献

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

## CQ18 嚥下障害を伴う場合の治療法は何か

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

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

小規模なケースシリーズ、症例報告レベルでは、IVIG<sup>4,6</sup>、CyA<sup>7</sup>、CPA+MTX<sup>8</sup>、輪状咽頭筋切断術<sup>9,10</sup>、内視鏡下バルーン拡張術<sup>11</sup>などの有効性が報告されている。

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

### 文献

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

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

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



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

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

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

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

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



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

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

また、IVCY も特に抗 MDA5 抗体陽性例に合併する急速進行性ILD に使用されており、3-4 週間間隔での点滴静注 (10-30 mg/kg または 300-800 mg/m<sup>2</sup>)<sup>24,25</sup> や隔週での点滴静注 (750mg/body または 500-1000mg/m<sup>2</sup>)<sup>26,23</sup> が試みられている。これらの場合、多くは副腎皮質ステロイド大量療法とカルシニューリン阻害薬が併用されている。なお CyA は本邦において保険適応外である。

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

上記は、第 4 章 CQ2 も参照する。

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

## 文献

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

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

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

## CQ20 心筋障害が合併する場合の治療法は何か

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

解説：症候性の心筋障害合併は 10-30%に認められ、その内訳として心不全、不整脈、心筋炎、冠動脈疾患が挙げられる<sup>1-3</sup>。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<sup>4,5</sup>。心筋障害合併例は非合併例と比較して生命予後不良であるが<sup>6</sup>、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<sup>7-13</sup>を認めた。このうち、副腎皮質ステロイドは全例で使用され、16 例については副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬等が使用された。副腎皮質ステロイド以外の治療の内訳は延べ数で、MTX 9 例<sup>5,7-10</sup>、AZA 6 例<sup>5,11,13</sup>、リツキシマブ 5 例<sup>5,9</sup>、IVCY 4 例<sup>11,12</sup>、MMF 3 例<sup>5</sup>、CyA 1 例<sup>12</sup>、ヒドロキシクロロキン 1 例<sup>11</sup>、IVIG 5 例<sup>5,8</sup>、血漿交換療法 1 例<sup>12</sup>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<sup>14</sup>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<sup>8,9,11</sup>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;148:261-70.
2. Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, et al. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:906-11.
3. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative

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



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

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

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

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

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

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

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

皮膚筋炎ではループスと同等の光線過敏症が報告されており<sup>12</sup>、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<sup>6,7</sup>。

皮膚症状が広範囲に及び、患者の QOL を著しく障害する場合には、遷延した皮膚症状に対して全身的な治療を考慮してもよい<sup>6,7</sup>。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<sup>6</sup>。しかしながら、ヒドロキシクロロキンは皮膚筋炎では薬疹が比較的高頻度であるとの報告があり、注意を要する<sup>13</sup>。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<sup>14</sup>。

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

IVIG の有用性は、クロスオーバー試験において示されている<sup>24</sup>。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<sup>25-27</sup>。

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<sup>28-30</sup>。

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<sup>31</sup>と限定的な効果しか認められなかったとする報告<sup>32</sup>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<sup>33</sup>。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<sup>34</sup>。

## 文献

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

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

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

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

## CQ22 皮膚筋炎患者の石灰沈着に対する治療方法は何か

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

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

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

### 文献

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

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

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

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

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

悪性腫瘍合併筋炎についての症例報告は多数存在するものの、治療のプロトコルやタイミングについてのエビデンスの高い研究には乏しい。多数例の検討では45例中8例あるいは13例中8例と報告により差があるものの悪性腫瘍の進展と筋炎の病勢に相関がみられる症例は存在し<sup>1,2</sup>、腫瘍の治療後1ヶ月でCKやLDHが有意に改善したという調査があり<sup>3</sup>、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<sup>4-7</sup>。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<sup>8,9</sup>、後日手術・化学療法の際に副腎皮質ステロイドによる創傷治癒遅延・感染症の影響を検討する必要がでてくること、免疫抑制薬が悪性腫瘍の進展に影響を与える可能性などが考えられる。

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

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

### 文献

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



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

## 第4章 システマティックレビュー

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

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

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

### 推奨

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

### 推奨作成の経緯

#### <副腎皮質ステロイド>

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

#### <免疫抑制薬>

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

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

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

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

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

#### <生物学的製剤>

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

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

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

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

## 文献

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



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

### 推奨

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

### 推奨作成の経緯

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

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

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

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



ILD 増悪時に CyA を投与した群(n=7)を比較し、有意な生命予後の改善を認めたと報告した。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<sup>3</sup>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<sup>4</sup>は ILD を有する DM に対し CyA で治療した 47 例を対象に、ILD 診断後 2 週間以内に副腎皮質ステロイドと CyA で治療を開始した群 (n=16) と、副腎皮質ステロイド治療を開始した後から CyA を投与した群 (n=31) に分け、前者で生存率が有意に良く、有害事象の頻度に有意差はなかったことを報告した。また、HRCT のスコアにおいて、両群ともに CyA 導入後のスコアの増悪が抑制されていた。

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

## 文献

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

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

#### 推奨

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

#### 推奨作成の経緯

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

これまでに 3 つの RCT が報告されている<sup>1-3</sup>。このうち Tian らの報告<sup>2</sup>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<sup>4</sup>の記述をもとにシステマティックレビューに使用した。筋力回復(9 点)、筋原性酵素正常化(9 点)、QOL 改善(9 点)、ステロイド減量効果(9 点)、副作用発現(8 点)、重篤合併症発現(8 点)の 6 項目をアウトカムとして設定した。また、当初設定していた筋電図の正常化、MRI の改善、筋生検の改善の 3 つのアウトカム候補については、3 つの RCT において言及がなく、今回の解析から除外した。

筋力回復に関しては、Miyasaka らの RCT<sup>3</sup>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<sup>1,2</sup>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 RCT<sup>2</sup>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 RCT<sup>1</sup>では IVIG 群の 7 症例で正常値の 10 倍までの CK 上昇がみられ 1 回の投与で 50% ほど減少していた。プラセボ群では CK 値の減少は見られなかったが、両群の統計学的な差は調べられていない。Miyasaka らの RCT<sup>3</sup>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 RCT<sup>1</sup>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 RCT<sup>2</sup>では、プラセボ群と比べて IVIG 投与群で PSL 量が有意に減少した。副作用は、Dalakas らの RCT<sup>1</sup>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 RCT<sup>2</sup>では、頭痛、吐き気・嘔吐、上気道感染、めまいがみられ、頭痛が最も多かった。それぞれの頻度に投与群・プラセボ群で有意差はなかった。その中でも、重篤合併症発現は、Miyasaka らの RCT<sup>3</sup>では IVIG 投与

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

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

#### 文献

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

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

##### 推奨

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

##### 推奨作成の経緯

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

##### <副腎皮質ステロイドと MTX/CyA の併用>

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

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

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

#### <副腎皮質ステロイドと IVCY の併用>

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

#### <副腎皮質ステロイドとリツキシマブの併用>

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

れた。

<その他の免疫抑制薬>

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

文献

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



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

混合性結合組織病(MCTD)の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインに関する研究

研究分担者(分科会長)	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学 教授
研究分担者	伊藤 保彦	日本医科大学大学院小児科学 教授
	亀田 秀人	東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 教授
	桑名 正隆	日本医科大学大学院リウマチ膠原病内科 教授
	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学 教授
	藤尾 圭志	東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 教授
	室 慶直	名古屋大学医学部附属病院皮膚科 診療教授
研究分担者	芦原このみ	藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 医師
	井上 嘉乃	産業医科大学医学部第1内科学 医師
	大村 浩一郎	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 准教授
	久保 智史	産業医科大学医学部第1内科学 助教
	小倉 剛久	東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 助教
	白井 悠一郎	日本医科大学付属病院リウマチ膠原病内科 助教
	田淵 裕也	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
	土田 優美	東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 助教
	中野 和久	産業医科大学医学部第1内科学 講師
	檜崎 秀彦	日本医科大学付属病院 リウマチ膠原病内科 講師
	長谷川 久紀	東京医科歯科大学リウマチ内科 助教
	平田 信太郎	広島大学病院リウマチ・膠原病科 講師
	平野 史生	東京医科歯科大学生涯免疫難病学 助教
	深谷 修作	藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 准教授
	松宮 遼	和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学 助教
	宮川 一平	産業医科大学医学部第1内科学講座 助教
	桃原 真理子	名古屋大学医学部皮膚科学 助教
	安岡 秀剛	藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 教授

### 研究要旨

厚生労働省の研究班で作成した1996年、2004年のMCTD診断の手引きを検証し、MCTDの定義を再考した。その結果を基に、MCTDの診断基準の改訂を行い、重症度分類(2011)の妥当性の検証、治療ガイドライン(診断+治療)の策定作業に着手した。診断基準に関しては、MCTDの概念、共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器障害を冒頭に記載することにより、本疾患の全体像を捕らえやすくした。特徴的な臓器所見としては肺動脈性高血圧症に加え、無菌性髄膜炎、三叉神経障害などもあげられ、混合所見を満たさなかった場合も、特徴的臓器病変があれば、診断可能とした。さらに、実際の症例を用いて診断基準の検証を行い、日本リウマチ学会などの関連学会から意見を求め、論文のpeer reviewを経て改定診断基準とした。さらに、RADE法に準拠しMCTDの診断と治療に関する全般を対象とした初めての診療ガイドラインの作成・発表に向け、SLRに基づく推奨文作成を完了した。本ガイドラインは、新たに提唱された「混合性結合組織病(MCTD)改定診断基準 2019」の活用を前提とし、日本リウマチ学会によるパブリックコメントを得た上で、Mindsへの登録・公開を通じ広く周知する予定である



## A.研究目的

混合性結合組織病(MCTD; 指定難病 52)は 11000 人の患者が登録される代表的な全身性自己免疫疾患の一つである。本分科会においては MCTD に関して、1) 診断基準や重症度分類の検証と改訂、2) 診療ガイドラインの策定と改訂、3) 臨床個人調査票の解析や検証を通じた指定難病データベース構築、4) 患者への臨床情報の還元などを目的とする。

欧米には MCTD という疾患概念が十分に認知されているとは言いがたく、日本でも共通認識に欠け、経過中に病態が変遷する症例ではどこまでを MCTD として捉えるか、SLE と MCTD のオーバーラップなども認めるかなどについてはコンセンサスが得られていない。そこで、平成 29 年度には日本のエキスパートの考え方を把握し、分科会として本疾患に対する共通認識を作るために、典型的な MCTD 症例と境界領域の症例を各施設から提出して、症例を検討、議論して、MCTD の定義を再考した。その結果をもとに、平成 30 年度には厚生労働省の研究班で作成した 1996 年、2004 年の MCTD 診断の手引きの改訂作業を行なった。また、重症度分類についても見直し、修正作業を行なった。令和元年度には、本診断基準を活用し、国際的に標準化された手法によって収集されたエビデンスに基づいた MCTD 診療に必要な情報を提供するため、「混合性結合組織病(MCTD)診療ガイドライン」の改訂を目的とした。

## B.研究方法

MCTD の定義を再考を目的として、分科会として本疾患に対する共通認識を作るために典型的な MCTD 症例と境界領域の症例を研究分担者、協力者の全 11 施設から提出して、症例検討を介して MCTD の定義を再考し、1996 年、2004 年の MCTD 診断の手引きの改訂作業を行なった。さらに、日本リウマチ学会などの関連学会において、改訂診断基準案に対するパブリックコメントを求めた。その結果も踏まえて、MCTD の 2018 改訂診断基準案を策定した。また、重症度分類についても修正を行い、診療ガイドラインの作成に着手した。14 のクリニカルクエッション(CQ)を設定し、システムティックレビュー (SLR)を行なった。SLRは原則として2000年以

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

### (倫理面への配慮)

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

## C.研究結果

### 1) 診断基準の改定について

平成 29 年度に実施した症例を用いた定義の再考作業の結果に基づいて MCTD の診断基準の改定について議論した。その結果、疾患の基本的概念は堅持しつつ、特徴的な共通所見や臓器障害、重症度や治療方針を意識しながら診断を行う必要性を確認した(資料 1)。MCTD 改訂診断基準案に対して、日本リウマチ学会などで実施したパブリックコメントでも概ね高い評価が得られた。

共通所見は MCTD で 9 割認められる所見を集めたものであり、MCTD に特徴的な障害である肺高血圧症は共通所見とされていたが、診断の感度・特異度には殆ど影響しないとのことで削除されることになった。一方、MCTD に特徴的な臓器所見としては肺動脈性高血圧症に加え、無菌性髄膜炎、三叉神経障害などもあげ、混合所見を満たさなかった場合も、これらの特徴的臓器病変があれば、MCTD と診断可能とした。概念、共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器障害を冒頭に記載することにより、本疾患の全体像を捕らえやすくなった。

混合所見についても一部を見直した。強皮症所見における肺線維症は間質性肺疾患と表記を変更し、CT でも検出できるため呼吸機能検査の項目は削除した。指尖部潰瘍やネイルフォールドキピアロスコーピーについても言及されたが、MCTD の診断基準としての意味づけを考慮して含有しなかった。筋炎所見について、ゴツ

トロン、ヘリオトロープなどの皮膚所見も含めるべきかについては、予後や治療反応性を考慮した場合、MCTDの診断基準としては該当しないとされた。また筋原性酵素に「CK等」と表記されているが、ミオグロビン、アルドラーゼのみも上昇症例もあることからこの文言は除いた。筋力低下が明確でない症例も多く、筋電図に加え、MRIなどの高感度画像検査について診断基準への追加が望ましいが、国際的には経済的な問題から撮影は難しく、撮影方法、条件などの統一も必要であり、MRIは必須項目とはしないことにした。

以上の議論を踏まえ、全身性エリテマトーデスや強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎などと診断された症例においては、MCTDの診断は慎重に行うとの従来の方針で同意を得た。現在の保険診療の範囲内で測定可能で、かつ、予後および臓器障害に関与すると考えられる全身性エリテマトーデスや強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎のそれぞれに特徴的な疾患標識抗体として、①抗二本鎖DNA抗体、抗Sm抗体、②抗トポイソメラーゼI抗体(抗Scl-70抗体)、抗RNAポリメラーゼIII抗体、③抗ARS抗体、抗MDA-5抗体を付記した。また、従来診断基準の付記において示されていた肺高血圧症を伴う抗U1-RNP抗体陽性例はMCTDに分類される可能性が高いという表記については、新診断基準において特徴的な臓器所見に肺高血圧症を加えたことにより、削除する方針となった。

一方、小児領域における従来MCTDの診断基準に対するオンラインアンケート結果が示された。多くの小児科医が抗U1-RNP抗体陽性、レイノー現象を重視している一方で、混合所見については小児領域では半数の医師が同意していないことがわかった。アンケート結果は全体的に、共通所見が小児でも重視されるレイノー現象と手指の腫脹に絞られた今回の改定診断基準案に合致するとのコメントがあった。よって、『混合性』という概念は維持するも、小児領域においては必ずしも混合所見が揃わないことがあり、小児においては混合所見の1項目で1所見以上満たせば診断可能とする旨を付記することとした。なお、小児発症、成人移行症例については、改定規準の妥当性に関して疫学調査が必要との発言があった。以上から、小児の扱いについては、付記に「小児の場合はIVのA、B、C項のうち、1項目以上につき、それぞれ1所見以上が陽性およびI+IIを満たす場合を混合

性結合組織病と診断する」と明記する方針となった。

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

## 2) 重症度分類の改訂について

重症度分類については他の自己免疫疾患との共通化は困難であり、現行の重症度分類を今後も継続して使用する方針とした。一方、新診断基準において変更した表記もあり(間質性肺炎、肺線維症など)、それらは新診断基準の表記に合わせ文言を修正する。また誤記が複数見つかри、これは修正を急ぐこととした(資料2)。

## 3) MCTD診療ガイドラインについて

GRADEシステムを用いて診療ガイドライン作成を行なった。下記の14のCQを設定し、それぞれのエビデンスレベル、推奨文、推奨度、同意度を策定した(資料3)。

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

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

## D. 考察

MCTDの診断基準の改定について議論し、疾患の基本的概念は堅持しつつ、特徴的な共通所見や臓器障害、重症度や治療方針を意識しながら診断を行う必要性を確認した。多数症例を用いた検証で、診断基準の正当性が実証され、日本リウマチ学会などの関連学会からパブリッシュコメントでも概ね高い評価を得た。今後は、Modern Rheumatologyに投稿し、論文のpeer reviewを経て最終的に改定診断基準とし、疫学調査を行う予定とした。米国/欧州リウマチ学会への抄録提出は疫学調査を行って理論武装してからが望ましいとの発言があり、疫学調査方法については、自己免疫班の他の疫学調査を参考にしておくこととした。

2011年に発刊された「混合性結合組織病の診療ガイドライン(改訂第3版)」に記載された重症度分類では、重症、中等症、軽症に分類され、この分類が指定難病の申請および更新時に使用されている。しかし、これらはあくまで専門医の意見に基づいた分類で、患者予後の研究などは行われていない。また全身性エリテマトーデスのSLEDAIなどで計算されるように、複数の臨床症状があったときに、それらを総合して点数化することも考慮されていないことから、再度その項目の妥当性と生命予後・後遺障害との関連を検討すべきと考えた。

ガイドライン策定については、本邦におけるMCTDの診療ガイドラインは、1987年に厚生省特定疾患 混合性結合組織病研究班(粕川 禮司 班長)より「混合性結合組織病診断の手引きと治療指針」として初めて公表され、2005年、2011年には「混合性結合組織病の診療ガイドライン」改訂第2版、第3版が出版された。第3版ではエビデンスレベルと推奨度が表示されているが、その作成はGRADE法に基づいてはいない。MCTDは、その治療がSLEや強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎の治療と共通している部分が多く、MCTDに特異的な治療内容はきわめて限られる。これは海外において、MCTDという疾患概念を認めていない学者が存在し論文数が少ないことにも起因する。したがってMCTDのガイドラインで

は、他の膠原病のエビデンスを参考に行っている場合が多い。今後ガイドラインを改定する場合には、MCTDとして記載されたものと他の膠原病のエビデンスをMCTDに流用したものの区別を明確として作成すべきである。したがって、まずはMINDS等を用いてGRADEシステムを使った診療ガイドライン(診断と治療)の作成を目指す。いずれにしてもきっちりとしたガイドラインを作成すれば、世界に先駆けてMCTDの疾患概念を確立し、普及させることも可能となる。

患者対応としては、難病情報センターのホームページでは混合性結合組織病の項目があり、一般利用者向けとして「病気の解説」が行われている。ホームページの作成、質問に対する回答、膠原病友の会への対応は、本分科会にてどこまで対応するかは、今後の議論を要する。また、臨床個人調査票による疫学調査を体系的に実施し、論文として纏め、ホームページなどを通じて患者に臨床情報を還元する必要がある。現状の患者調査票について議論し、現状では大きな修正は不要であった。難病情報センターのHPの診断基準は2004年作成版なので2011年版へ変更を依頼する。患者対応については、平成30年6月に東京医科歯科大学において市民公開講座を開催した。

## E. 結論

分科会としてMCTDに対する共通認識を作るために、多数症例からMCTDとしての診断の妥当性を議論し、MCTDの定義を再考した。また、厚労省MCTD診断基準、Alarcon-Segovia基準、Sharp基準などとの合致点を比較検討した。これらの議論を通してMCTDの基本的概念を固め、今後の活動である診断の手引きの妥当性の検証、診断基準の改訂、付記事項の追記、重症度分類の改訂を行なった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

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

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

## 2.学会発表

1. 亀田秀人、桑名正隆、田中良哉. 混合性結合組織病 MCTD を一緒に考えてみませんか. 「自己免疫疾患」医療講演会. 令和元年 6 月 (東京)

## H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## MCTD の 2019 年改訂診断基準

### I 共通所見

1. Raynaud 現象
2. 指ないし手背の腫脹

### II 免疫学的所見

抗 U1-RNP 抗体陽性

### III 特徴的な臓器所見

1. 肺動脈性肺高血圧症
2. 無菌性髄膜炎
3. 三叉神経障害

### IV 混合所見

#### A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発関節炎
2. リンパ節腫脹
3. 顔面紅斑
4. 心膜炎または胸膜炎
5. 白血球減少( $4,000/\mu\text{l}$  以下)または血小板減少( $100,000/\mu\text{l}$  以下)

#### B. 全身性強皮症様所見

1. 手指に限局した皮膚硬化
2. 間質性肺疾患
3. 食道蠕動低下または拡張

#### C. 多発性筋炎/皮膚筋炎様所見

1. 筋力低下
2. 筋原性酵素上昇
3. 筋電図における筋原性異常所見

診断:

1. I の 1 所見以上が陽性
2. II の所見が陽性
3. I + II + III の 1 項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する
4. IV の A、B、C 項のうち、2 項目以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性および I + II を満たす場合を混合性結合組織病と診断する

### 付記

1. 抗 U1-RNP 抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法(ELISA)のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性で ELISA の結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。
2. 以下の予後および臓器障害と関与する疾患標識抗体が陽性の場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う。
  - ① 抗二本鎖 DNA 抗体、抗 Sm 抗体
  - ② 抗トポイソメラーゼ I 抗体 (抗 Scl-70 抗体)、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体

③ 抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体

3. 小児の場合はⅣの A、B、C 項のうち、1 項目以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性および I + II を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。
4. 殊に、特徴的な臓器病変については十分な鑑別診断を要する。例えば、無菌性髄膜炎をきたす疾患として高頻度な感染性髄膜炎(主にウイルス性)、薬剤性髄膜炎、腫瘍関連髄膜炎などを十分に鑑別する。鑑別診断は患者により異なり、鑑別不十分と考えられる際には専門医に速やかに相談する。

〈重症度分類〉2019 年度改定

MCTD の臓器障害別の重症度分類

中等度以上を対象とする。

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



MCTD 診療ガイドライン 2020

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

シェーグレン症候群に関する調査研究

研究分担者 (分科会長) 住田 孝之 筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授

研究分担者 川上 純 長崎大学医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻 教授  
正木 康史 金沢医科大学血液・リウマチ膠原病科 教授  
中村 誠司 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野 教授  
坪田 一男 慶應義塾大学医学部眼科 教授  
高村 悦子 東京女子医科大学眼科 教授  
富板 美奈子 下志津病院小児科 医長  
竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 教授  
田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授  
太田 晶子 埼玉医科大学医学部社会医学 准教授

研究協力者 中村 英樹 長崎大学医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻 講師  
森山 雅文 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野 講師  
秋月 修治 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 講師  
三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 特命教授  
東 直人 兵庫医科大学リウマチ・膠原病科 准教授  
佐野 統 京都岡本記念病院 院長・理事  
西山 進 倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター 部長  
川野 充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師  
坪井 洋人 筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師  
斎藤 一郎 鶴見大学歯学部病理学講座 教授

研究要旨

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

本年度および3年間の研究課題として具体的には以下の項目を進めた。1) 国際診断 (分類) 基準の検定、2) 1)の結果に基づいた診断基準の検証。現行の厚労省基準が一次性および二次性 SS の診断基準として最適であることが判明した。3) 重症度分類を検証し、改訂案を提唱することとした、4) 診療ガイドライン2017年版の検証・改訂の準備および英語版の発刊、5) 臨床調査個人票の誤記の指摘、6) 疫学調査と臨床調査個人票との比較、7) 公開講座の企画、8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS との transition に関する検討の準備、9) 難病プラットフォーム作成の準備、などを行った。

A. 研究目的

自己免疫疾患診療の標準化、医療の質の向上・患者のQOLの改善を目指すために、1) 疫学調査及び個人調査票に基づく統計学的病態解析による予防因子・予後予測因子の提唱、2) 実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、3) 重症度分類の確立、4) 臨床現場で活用できる診療ガイドラインの作成、5) 臨床調査個人票の検証、6) 疫学調査結果と本指定難病制度による認定患者数の比較検証、7) 本疾

患の啓発のために公開講座を企画、8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS と成人 SS との transition の問題を解決する、9) 難病プラットフォーム作成に向けた議論、などを目的とした。

本研究は、自己免疫疾患の医療の向上、患者のQOLの改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。本研究では、SSを対象疾患とし、各分野の専門家から研究体制を構築し、効率のよい建設的な研究班を組織、運営した。

過去の実績として、SS に関する一次、二次疫学調査を 2010-2011 年にすでに終了し、そのデータに基づく予防・予後予測因子を提唱してきた。

2015 年 1 月から SS が指定難病に指定された時点では、1) 感度及び特異度が最も優れていた旧厚生省診断基準(現厚労省基準、1999 年)を公式の基準と制定し、2) 重症度分類として ESSDAI を提唱した。この診断基準と重症度分類に基づいた臨床調査個人票(新規、更新)案を提唱し、厚労省の指定難病の評価基準として活用されている。

診断基準に関しては、厚労省基準(1999 年)に加えて、世界的には改訂アメリカ・ヨーロッパ基準(2002 年)、アメリカリウマチ基準(2012 年)、ACR-EULAR 基準(2016 年)が使用されている。本研究班において、4 つの基準に関して、日本の SS 患者を用いた検証をした結果、日本の SS 患者においては、特異度は厚労省基準において最も高く(90.9%)、感度は ACR-EULAR 基準が最も優れていること(95.4%)を明らかにしてきた。しかしながら、口腔検査および眼科検査において上記 2 つの基準には異なる点が存在しているため、同一検査結果での比較検討が課題として残っている。

また、2014~2017 年にかけて、Minds2014 に準拠した診療ガイドライン 2017 年版を作成し、厚労省 HP で公表している。英語論文として発表することにより、日本のエビデンスを世界に発することが可能となる。

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

## B. 研究方法

### 1) 国際診断(分類)基準の検定:

厚労省基準(1999 年)(**図 1**)と ACR-EULAR 基準(2016 年)(**図 2**)を日本人 SS 患者を対象として比較検討した結果、前者において感度が最も高く、後者において特異度が最も高い事を明らかにしてきた<sup>1)</sup>。しかし、二つの基準において、細かな判定基準が異なる点が問題であり、本班において、前向き研究による検証を行うこととした。

対象者は、SS 分科会の構成メンバーが所属する 13 施設から抽出した、一次性 SS 患者 376 名、非 SS 患者 211 名を、二次性 SS 患者 190 名、非 SS 患者 33 名を対象とした。

ACR-EULAR 基準と厚労省基準における検査の相違点は、2 点である(**図 3**)。

一点目は、唾液分泌量が ACR-EULAR 基準では無刺激唾液量(0.1ml/分以下)を使用しているのに対して、厚労省基準ではガムテスト(10ml/10 分以下)

あるいはサクソテスト(2g/2 分以下)と刺激唾液量を測定している点である。そこで、前向き研究では、無刺激唾液量と刺激唾液量の両者を測定することとした。

二点目の違いは、角結膜の傷を数字化した van Bijsterveld score の陽性とする基準点数である。ACR-EULAR 基準では、4 点以上を陽性しているが、厚労省基準では 3 点以上を陽性としてやや甘い基準となっている。そこで、前向き研究では陽性陰性の判定記載だけではなく、実際の点数を記載することにより比較検討することとした。

### 2) 1) の結果に基づく国内診断基準の改訂準備:

1) の結果に基づき国内の診断基準の改訂も視野に入れる。

### 3) 重症度分類の検証・改訂の準備:

現在の重症度分類は、ESSDAI を応用している。ESSDAI は一次性 SS を対象とした活動性評価指標であるため、二次性 SS を対象とした重症度分類の必要性を検討する。また、乾燥症状や乾燥所見が ESSDAI 項目に含まれていないため、乾燥症状および所見の強い患者が重症と評価されない可能性もあり、より幅の広い重症度分類の提案を試みた。

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

### 4) 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂の準備:

2017 年度版<sup>2)</sup>を作成したばかりなので、今後のエビデンス(RCT やメタアナリシスなど)を踏まえて検討する。また、世界に発信するために英語論文として発表する。

### 5) 臨床調査個人票の誤記の指摘:

2017 年に臨床個人票はフォーマットが統一され改訂されたが、その際に誤記が多く認められた。改訂版を作成し本班の H29 年度報告書で報告済みであるが、まだ HP 上で改訂されていないため、継続して改訂依頼に努める。

### 6) 疫学調査と臨床調査個人票との比較:

本研究班で 2011 年に施行した「2010 年のシェーグレン症候群患者の全国疫学一次調査、二次調査」

の結果と、指定難病認定後の重症シェーグレン症候群患者数を比較検討する。

#### 7) 公開講座の準備：

本症の理解と指定難病認定に関して、市民講座を開催して患者、医師、コメディカルなどに啓発、周知する。

#### 8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS との transition に関する検討の準備：

小児慢性特定疾患の小児 SS の人数の把握、診断基準、重症度分類などを成人 SS と比較検討し、transition に向けて現実的な対策を提案する。

#### 9) 難病プラットフォーム作成の準備：

SS 患者のデータベース作成を目的とするが、全難病における基本的戦略の作成を待つて進めることとする。

### C. 研究結果

#### 1) 国際診断（分類）基準の検定：

(1) 一次性 SS：厚労省基準においては、感度、特異度がそれぞれ 87.0%および 88.6%であり、ACR-EULAR 基準では、それぞれ 92.0%および 74.9%であった(図 4)。一次性 SS 患者を対象とした場合、特異度は厚労省基準が最も高く、感度は ACR-EULAR 基準が最も優れていた。

(2) 二次性 SS：厚労省基準においては、感度、特異度がそれぞれ 75.8%および 84.8%であり、ACR-EULAR 基準では、それぞれ 90.5%および 45.5%であった(図 5)。二次性 SS 患者を対象とした場合においても、特異度は厚労省基準が最も高く、感度は ACR-EULAR 基準が最も優れていた。

#### 2) 1) の結果に基づく国内診断基準の改訂の検定：

分類基準としては、特異度が高い基準が求められている。一方、診断基準としては、感度と特異度の両方が高いものが望ましいとされている。その観点から、1) の結果に基づくと、一次性 SS および二次性 SS の診断基準としては、現行の厚労省基準が最も適切であることが判明した。

#### 3) 重症度分類の検証、改訂の準備：

(1) ESSDA が 5 点以上（現行の重症度分類）：一次性 SS では 24.1%が重症、二次性 SS では 40.6%が重症、全体では 28.6%が重症となった(図 6)。

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

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

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

#### 4) 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂の準備：

診療ガイドライン 2017 年版の英語版を作成し、日本リウマチ学会誌 Modern Rheumatology に掲載した(図 8)<sup>3)</sup>。また、2019 年にヨーロッパで作成中の SS に関する recommendation が発表されたので、本診療ガイドラインとの比較検討を予定する。

#### 5) 臨床調査個人票の誤記の指摘：

すでに本班の H29 年度報告書により厚労省へ報告済みであるが、HP 上はまだ改訂はされていない。

#### 6) 疫学調査と臨床調査個人票との比較：

2010 年の全国一次疫学調査では、66,317 人であった。一方、重症 SS 患者数は 2018 年度末時点で 14,6631 人である。両者のギャップの原因は、幾つか考えられる。1) SS 患者のうち重症患者 (ESSDAI 5 点以上) の割合が約 30%と推定されること、2) 診断には侵襲性のある検査や他科での検査が必要なため確定診断に至っていないこと、3) SS が周知されていないこと、などであろう。

#### 7) 公開講座の準備：

市民公開講座は、本班主催で 2019 年 6 月 9 日に東京で開催した。その際に、SS 分科会としても SS 患者を対象とした公開講座を企画開催した。

#### 8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS との transition に関する検討の準備：

小児 SS の実態把握と共に、すでに厚労省や日本小児リウマチ学会で承認されている小児 SS の診断基準、重症度分類と成人 SS との比較検討をスタートし、対策を検討していきたい。

#### 9) 難病プラットフォーム作成の準備：

難病全体の方向性および具体的な戦略を待つこととした。

### D. 結論、E. 考察

#### 1) 厚労省基準と ACR-EULAR 分類基準の比較検証：



特異度は厚労省基準（1999年）が最も高く、感度はACR-EULAR基準（2016年）が最も高い事を明らかにした。本研究成果はAnn Rheum Dis誌上（2017）で発表し、世界で高く評価されている。

この3年間の検証では、同一検査基準で評価したSS症例を追加して検証した結果、同様の結果であった。診断基準としては、一次性SSでは感度、特異度ともに87%以上、二次性SSでは共に75%以上の現行の厚労省基準が最適であることが判明した。

## 2) 重症度分類の改訂案：

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

## 3) 診療ガイドライン2017年版の英語論文作成：

エビデンスに基づく診療ガイドライン2017年版の英語版をModren Rheumatology誌上（2018年）で発表し、世界に発信した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Tsuboi, H., Hagiwara, S., Asashima, H., Takahashi, H., Hirota, T., Umihara, H., Kawakami, A., Nakamura, H., Sano, H., Tsubota, K., Ogawa, Y., Takamura, E., Saito, I., Inoue, H., Nakamura, S., Moriyama, M., Takeuchi, T., Tanaka, Y., Hirata, S., Mimori, T., Matsumoto, I., and Sumida, T. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. Ann Rheum Dis. 76:1980-1985. 2017.

2. シェーグレン症候群診療ガイドライン2017年版、住田孝之編集、診断と治療社、2017年

3. Sumida, T., Azuma, N., Moriyama, M., Takahashi, H., Asashima, H., Honda, F., Abe, S., Ono, Y., Hirota, T., Hirata, S., Tanaka, Y., Shimizu, T., Nakamura, H., Kawakami, A., Sano, H., Ogawa, Y., Tsubota, K., Koufuchi, R., Saito, I., Tanaka, A., Nakamura, S., Takamura, E., Tanaka, M., Suzuki, K., Takeuchi, T., Yamakawa, N., Mimori, T., Ohta, A., Nishiyama, S., Yoshihara, T., Suzuki, Y., Kawano, M., Tomiita, M., and Sumida, T. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. Mod Rheumatol. 28:383-408, 2018.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特記事項なし

図 1

## シェーグレン症候群の改訂診断基準

(厚生省1999)

- 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
    - 口唇腺組織4mm<sup>2</sup>当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
    - 涙腺組織4mm<sup>2</sup>当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
  - 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
    - 唾液腺造影でStage1(直径1mm未満の小点状陰影)以上の異常所見
    - 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10ml以下またはサクソンのテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンテグラフィにて機能低下の所見
  - 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
    - シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつローズベンガル試験でvan Bijsterveld score3以上
    - シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性
  - 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
    - 抗SS-A抗体陽性 B 抗SS-B抗体陽性
- 診断基準: 上記4項目のうち、いずれか2項目以上を満たす

(藤林孝司ほか: 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成10年度研究報告、1999より引用)  
(Fujibayashi T, et al. Mod Rheumatol 14:425-434, 2004)

図 2

## ACR/EULAR基準(2016) for primary SS

項目	Weight/Score
口唇唾液腺の巣状リンパ球性唾液腺炎でフォーカスコア $\geq 1$	3
抗SS-A (Ro) 抗体陽性	3
少なくとも一方の目でOSS $\geq 5$ (あるいはvan Bijsterveld $\geq 4$ )	1
少なくとも一方の目でシルマー試験 $\leq 5$ mm/5分	1
無刺激唾液分泌量 $\leq 0.1$ ml/分	1
合計4点以上でSSと分類	

適応基準: 眼あるいは口腔乾燥症状のある患者、あるいはESSDAI questionnaireでSS疑いの患者(少なくとも1つのドメインが陽性)

除外基準: 頭頸部の放射線療法の既往、活動性HCV感染(PCR陽性)、AIDS、サルコイドーシス、アミロイドーシス、GVHD、IgG4関連疾患

OSS(Ocular staining score): 角膜は蛍光色素染色、結膜はリザミングリーン染色、0~12点/片眼のスコアリング(Am J Ophthalmol 149:405-415, 2010)

(Ann Rheum Dis 76:9-16, 2017) (Arthritis Rheumatol 69:35-45, 2016)

図 3

## 厚生省基準とACR/EULAR基準の方法的違い

- 主治医による臨床診断をゴールドスタンダード
- 調査票を用いて、ACR-EULAR新基準(2016年)、厚生省基準(1999年)、AECG基準(2002年)、ACR基準(2012年)の満足度に関して後ろ向きに解析

基準	評価方法	
	唾液分泌量	眼染色
厚生省基準	ガム $\leq 10$ ml/10分 or サクソン $\leq 2$ g/2分 (基準通り)	vBS $\geq 3$ (ローズ or リザミン or 蛍光色素) and/or 蛍光色素陽性 (基準通り)
AECG基準	無刺激唾液 $\leq 0.1$ ml/分 (基準通り)	vBS $\geq 4$ (ローズ or リザミン or 蛍光色素) (基準通り)
ACR基準	採用なし	vBS $\geq 3$ (ローズ or リザミン or 蛍光色素) and/or 蛍光色素陽性
ACR-EULAR新基準	無刺激唾液 $\leq 0.1$ ml/分 (基準通り)	vBS $\geq 4$ (ローズ or リザミン or 蛍光色素)

図 4

## 一次性SS患者の感度、特異度(合計587例)

(主治医診断: 一次性SS376例/非SS211例)

基準	唾液量・眼科評価方法	感度(%) (95%CI)	特異度(%) (95%CI)
厚生省	サクソン陽性 and/or ガム陽性 vBS $\geq 3$ and/or 蛍光色素陽性	87.0	88.6
ACR-EULAR 4点以上	無刺激唾液陽性 vBS $\geq 4$	92.0	74.9

図 5

## 二次性SSにおける感度、特異度(合計223症例)

(主治医診断: 二次性SS190例/非SS33例)

基準	唾液量・眼科評価方法	感度(%) (95%CI)	特異度(%) (95%CI)
厚生省	サクソン陽性 and/or ガム陽性 vBS $\geq 3$ and/or 蛍光色素陽性	75.8	84.8
ACR-EULAR 4点以上	無刺激唾液陽性 vBS $\geq 4$	90.5	45.5
ACR-EULAR 5点以上		75.3	69.7
ACR-EULAR 6点以上		61.6	97.0

図 6

## ESSDAIを重症度基準とした場合

厚生省基準を満たしたSSのうち、ESSDAI、ESSPRIの両方のデータが揃った症例119例(一次性SS87例、二次性SS32例)

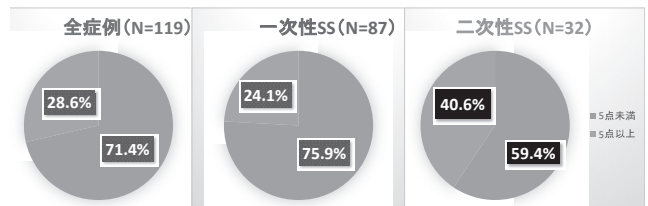
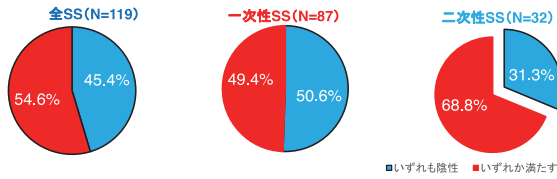




図 7

ESSDAI and/or [ESSPRI and 客観的評価]  
を重症度基準とした場合

厚労省基準を満たしたSSのうち、ESSDAI、ESSPRIの両方のデータが揃った症例119例（一次SS87例、二次SS32例）



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

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

図 8

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

MODERN RHEUMATOLOGY Taylor & Francis  
Taylor & Francis Group

REVIEW ARTICLE OPEN ACCESS Check for updates

**Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017**

Takayuki Sumida<sup>a,b</sup>, Naoto Azuma<sup>a,b</sup>, Masafumi Moriyama<sup>a,b</sup>, Hiroyuki Takahashi<sup>a,b</sup>, Hiromitsu Asashima<sup>a,b</sup>, Fumika Honda<sup>a</sup>, Satori Abe<sup>a</sup>, Yuko Ono<sup>a</sup>, Tomoya Hirota<sup>a</sup>, Shintaro Hirata<sup>a</sup>, Yoshiya Tanaka<sup>a</sup>, Toshimasa Shimizu<sup>a</sup>, Hideaki Nakamura<sup>a</sup>, Atsushi Kawakami<sup>a</sup>, Hajime Sano<sup>a</sup>, Yoko Ogawa<sup>a</sup>, Kazuo Tsubota<sup>b</sup>, Koufuchi Ryo<sup>b</sup>, Ichiro Saito<sup>b</sup>, Akihiko Tanaka<sup>b</sup>, Seiji Nakamura<sup>b</sup>, Etsuko Takamura<sup>b</sup>, Masao Tanaka<sup>c</sup>, Katsuya Suzuki<sup>c</sup>, Tsutomu Takeuchi<sup>c</sup>, Noriyuki Yamakawa<sup>c</sup>, Tsuneyo Mimori<sup>c</sup>, Akiko Ohta<sup>d</sup>, Satsumi Nishiyama<sup>d</sup>, Toshi Yoshihara<sup>d</sup>, Yasumori Suzuki<sup>e</sup>, Mitsuhiko Kawano<sup>e</sup>, Minako Tomita<sup>f</sup> and Hiroto Tsuboi<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan; <sup>b</sup>Clinical Practice Guideline Committee for Sjögren's Syndrome, The Research Team for Autoimmune Diseases, The Research Program for Intractable Disease of the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Tokyo, Japan; <sup>c</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; <sup>d</sup>Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Kyoto University, Fushimi, Kyoto, Japan; <sup>e</sup>The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka, Japan; <sup>f</sup>Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; <sup>g</sup>Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; <sup>h</sup>Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; <sup>i</sup>Department of Pathology, Tsukuba University School of Dental Medicine, Kanagawa, Japan; <sup>j</sup>Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>k</sup>Department of Advanced Medicine for Rheumatic Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>l</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; <sup>m</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>n</sup>Department of Rheumatology, Kyoto-Sakura Hospital, Kyoto, Japan; <sup>o</sup>Division of Public Health, Department of Social Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan; <sup>p</sup>Kansai Medical Center, Okayama, Japan; <sup>q</sup>Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; <sup>r</sup>Division of Rheumatology, Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Echigo, Japan; <sup>s</sup>Department of Allergy and Rheumatology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan

**ABSTRACT**  
**Objectives:** The objective of this study is to develop clinical practice guideline (CPG) for Sjögren's syndrome (SS) based on recently available clinical and therapeutic evidences.  
**Methods:** The CPG committee for SS was organized by the Research Team for Autoimmune Diseases, Research Program for Intractable Disease of the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan. The committee completed a systematic review of evidences for several clinical questions and developed CPG for SS 2017 according to the procedure proposed by the Medical Information Network Distribution Service (MindS). The recommendations and their strength were checked by the modified Delphi method. The CPG for SS 2017 has been officially approved by both Japan College of Rheumatology and the Japanese Society for SS.  
**Results:** The CPG committee set 38 clinical questions for clinical symptoms, signs, treatment, and management of SS in pediatric, adult, and pregnant patients, using the PICQ (P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes) format. A summary of evidence, development of recommendation, recommendation, and strength for these 38 clinical questions are presented in the CPG.  
**Conclusion:** The CPG for SS 2017 should contribute to improvement and standardization of diagnosis and treatment of SS.

**ARTICLE HISTORY**  
Received 31 January 2018  
Accepted 28 February 2018

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

「若年性特発性関節炎/成人発症スチル病に関する調査研究」

研究分担者(分科会長) 森 雅亮 東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座(寄附講座教授)

研究分担者	三村 俊英	埼玉医科大学 リウマチ膠原病科 (教授)
	川畑 仁人	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 (教授)
	岡本 奈美	大阪医科大学 小児科 (助教)
	清水 正樹	金沢大学 小児科 (講師)
	杉原 毅彦	東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座(寄附講座教授)
研究協力者	舟久保ゆう	埼玉医科大学 リウマチ膠原病科 准教授 (准教授)
	水田 麻雄	金沢大学 小児科 (大学院生)
	井上なつみ	金沢大学 小児科 (助教)
	杉田 侑子	大阪医科大学 小児科 (助教)
	松本 拓美	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 (大学院生)
	梅林 宏明	宮城県立こども病院 総合診療科 (部長)
	松井 利浩	国立病院機構相模原病院 リウマチ科 (部長)

研究要旨

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

## A. 研究目的

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

## B. 研究方法

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

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

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

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

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

3) AOSD 呼称変更 (資料収集と日本リウマチ学会の承認取得から、指定難病名の改称を目指す)

<背景と呼称変更の必要性>

・「成人スチル病」は、「成人発症スチル病」と「スチル病小児が成人した症例」の両者を含むとこれまで認識されてきた。しかし、現在、小児科では「スチル病」という診断名は殆ど使われることはなく、全身型 JIA が用いられている。

・「スチル病小児が成人した症例」は、全身型 JIA の成人移行に相当し、既存の指定難病「全身型 JIA」で認定されることが可能である。

・現在同じ病態が 2 つの異なった指定難病名で認定されうる状態であり、患者や医療関係者に不必要な誤解や混乱を与えている虞がある。

・国際的にも、ICD-10 version (2016 年版) では、M06.01 「Adult-onset Still disease」と記載され、「Adult Still's disease」名の表示は存在しない。

・2012 年に住田班で施行した全国調査の二次調査において、本症 169 名の返答のうち 8 名が小児発症例であり (4.7%)、これら小児症例が「全身型 JIA」

で指定替えされても、修正による影響は少ない。

・以上の現状を踏まえて、今後の正確な調査研究を担保するためにも、「成人スチル病」は「成人発症スチル病」と成人スチル病のみに限る名称に変更すべきと考え、難病対策課と検討を行うこととした。

4) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録とその後の対応

<背景>

・2015 年 1 月に、全身型 JIA が指定難病に認定。(若年性) 乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎 (若年性脊椎関節炎) と関連する疾患を扱う難病研究班との連携を開始し、その検討を行う体制を構築した結果、2018 年 4 月から関節型 JIA も認定基準を満たすと判断され、全身型と統合され「若年性特発性関節炎 (JIA) (指定難病 107)」として指定難病に認定となった。

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

5) 抗 IL-6 抗体投与下のマクロファージ活性化症候群 (MAS) の検討:

<対象と方法>

・国内の小児リウマチ専門施設において、抗 IL-6 抗体投与下のマクロファージ活性化症候群 (MAS) の検討を行った。

6) 研究分担者による 2019 年度患者向け公開講座の地域開催 (大阪)

<背景と目的>

・難治性疾患政策研究事業において患者への啓蒙活動は必須課題であり、とくに JIA では移行期医療も含めた啓蒙が重要と考えられる。このような活動を進めることは臨床個人調査票からの疫学調査や指定難病データベースの構築の基盤にも繋がることから、毎年度の開催を心掛けた。

## C. 研究結果

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

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

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

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

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

[https://minds.jcqh.or.jp/medical\\_guideline/guideline\\_list](https://minds.jcqh.or.jp/medical_guideline/guideline_list))。また、トシリズマブ承認による補遺版作成を出版社と交渉している。今後は、分科会内で、ガイドライン公表後に指摘いただいた点を中心に、全体の見直しと今後の改訂ポイントを抽出していく。

3) AOSD 呼称変更

・日本リウマチ学会理事会で上記要望が承認され、学会の総意として変更が受け入れられた。同用語委員会でも、正式に「成人スチル」→「成人発症スチル病」の用語変更となった。

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

4) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録とその後の対応

・2018年1月に関節型 JIA が承認され、全身型 JIA と疾患名が統合となり、2018年4月「JIA」として本疾患の個票や概要が公表された。その後の対応を分科会として随時行い、質問にも回答し周知を図ることとした。

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

5) 抗 IL-6 抗体投与下のマクロファージ活性化症候群(MAS)の検討:

・これまで、抗 IL-6 抗体投与下では MAS の典型的な症状や検査所見が見いだせない状況が認識されており、治療のタイミング・使用薬に苦慮する場面が臨床の場で問題になっていた。

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

6) 研究分担者による 2019 年度患者向け公開講座の地域開催(大阪)

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

・2019年5月19日、大阪医科大学講堂にて開催した(資料3)。

#### D. 考察

本研究3年目となった令和元年度の本分科会の成果

として、当初から目的としていた6項目についてはほぼ予定通りの成果を得、本研究班全体の目標・方向性に即した活動結果を示すことができた。

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

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

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

## 2. 学会発表

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

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

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし



お知らせ 国の難病対策 指定難病一覧 患者会情報 医療費助成制度

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

## 成人スチル病（指定難病54）

せいじんすちるびょう

[病気の解説](#)  
(一般利用者向け)

[診断・治療指針](#)  
(医療従事者向け)

[FAQ](#)  
(よくある質問と回答)

[告示病名以外の指定難病対象疾病名はこちらにあります。](#)

[\(概要、臨床調査個人票の一覧は、こちらにあります。\)](#)

### 1.成人スチル病（成人スティル病）とは

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

表1：

成人発症スチル病分類基準

大項目

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

小項目

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

除外項目

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

### 2.この病気の患者さんはどのくらいいるのですか？

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



### 3. この病気はどのような人に多いのですか？

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

### 4. この病気の原因はわかっているのですか？

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

### 5. この病気は遺伝するのですか？

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

### 6. この病気ではどのような症状がおきますか？

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

### 7. この病気にはどのような治療法がありますか

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

### 8. この病気はどのような経過をたどるのですか

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

### 9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

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

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

## 10. この病気に関する資料・リンク（注1）

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

### 治験情報の検索

#### 情報提供者

研究班名	自己免疫疾患に関する調査研究班 <a href="#">研究班名簿</a>
情報更新日	令和元年8月

トップ > 疾患・テーマの選択 > 診療ガイドライン一覧

## 検索結果

1件中の 20 件 ( 1~1 ) 件 を表示

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

1件中の 20 件 ( 1~1 ) 件 を表示

1

ガイドラインの条件を変更する

選択中のカテゴリと疾患・  
テーマ ×

選択していません

キーワード

成人ステル病

発行年月日

指定なし  1年以内  
 3年以内  5年以内

期間指定

年 ~  年

監修・著编者 ガイドライン  
作成委員会

絞り込み

サイトへの掲載形態

HTML形式  PDF形式  
 外部サイト  
へのリンク  本文なし

サイト掲載日

年 ~  年

版の指定

最新版  旧版

検索結果を見る >

プライバシーポリシー



サイトマップ



サイトのご利用にあたって



リンク集



使い方



イベントスケジュール



よくあるご質問



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

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



© Japan Council for Quality Health Care.

## 2019年度患者向け医療講演会報告書

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

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

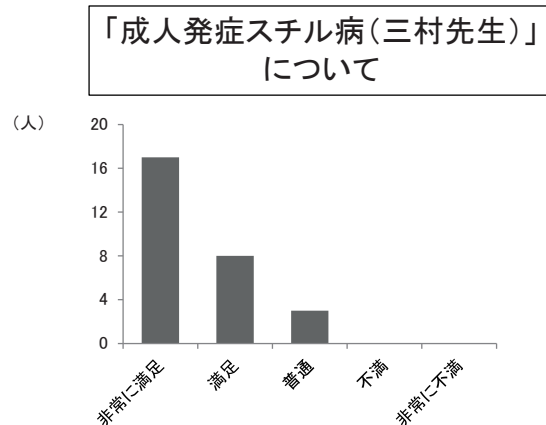
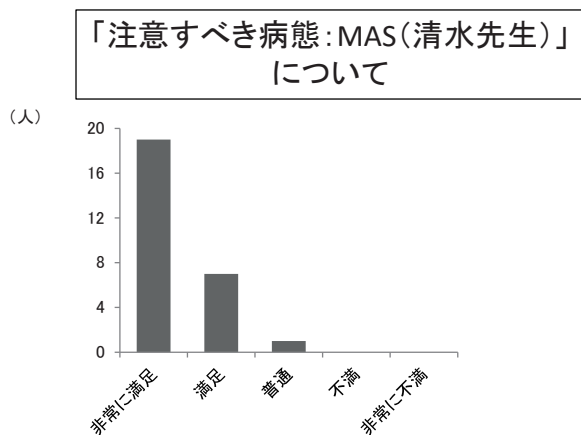
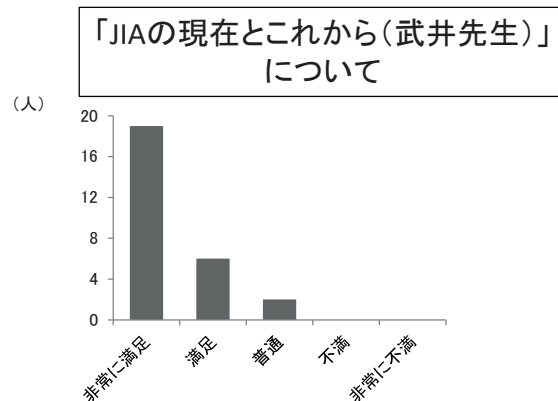
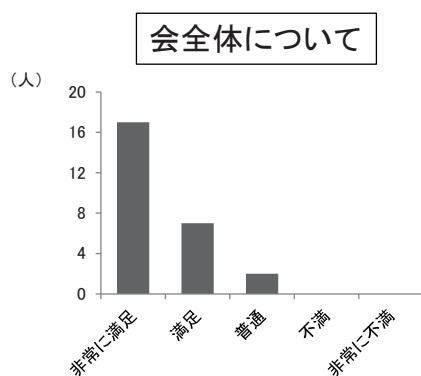
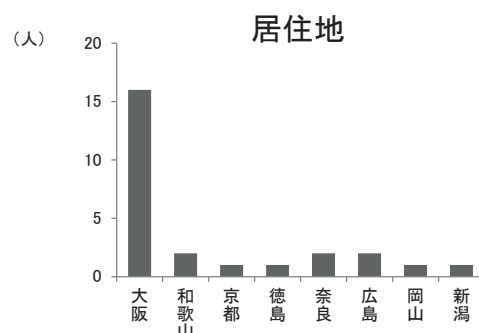
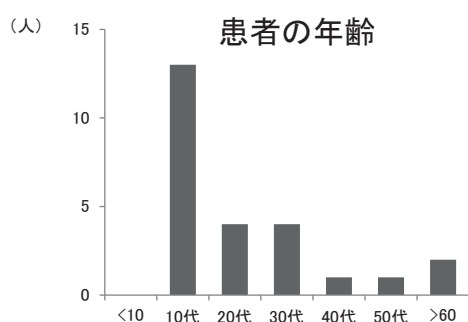
講演1 若年性特発性関節炎(JIA)の現在とこれから～成人後も含めて  
武井修治先生(鹿児島大学)  
講演2 注意すべき病態：マクロファージ活性化症候群  
清水正樹先生(金沢大学医薬保健研究域医薬系小児科)  
(休憩 10分)  
講演3 成人発症スチル病の理解と診療ガイドライン  
三村俊英先生(埼玉医科大学リウマチ膠原病科)  
講演4 自己免疫疾患(小児期発症を含む)を持ちながら、  
安全に妊娠・出産・育児を実現するために  
平松ゆり先生(大阪医科大学リウマチ膠原病内科)

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

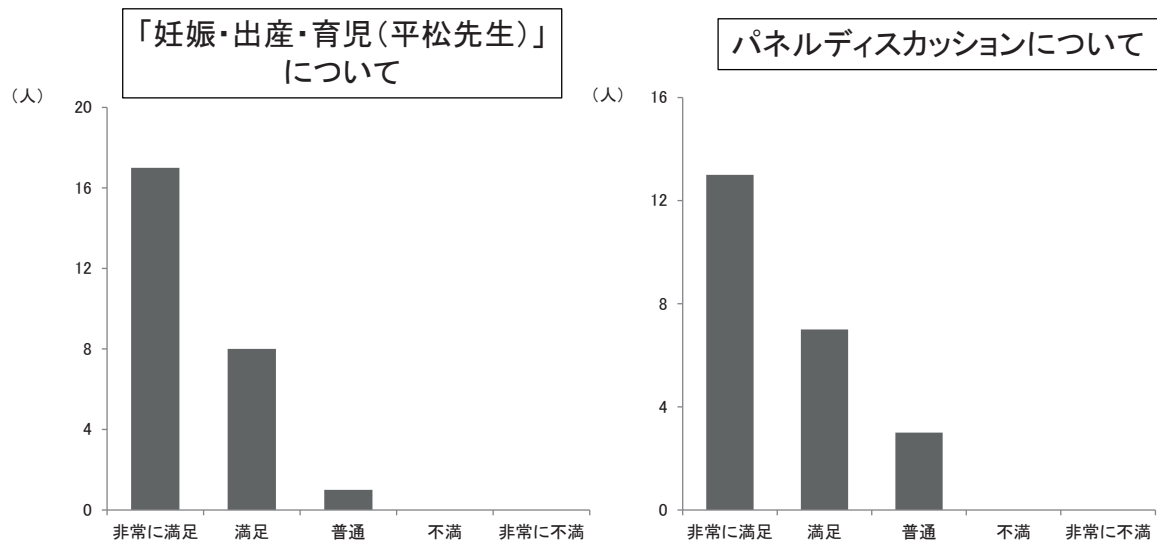
お問い合わせ：大阪医科大学小児科医局  
tel：072-683-1221 (代)  
注：講演会の内容については現時点では未定です。決定次第、小児科のホームページ(<https://www.osaka-med.ac.jp/dens/med/index.html>)に掲載いたします。  
厚生労働科学研究費補助金事業 難治性疾患政策研究事業  
自己免疫疾患に関する調査研究班 主催

# 参加者からのアンケート調査結果

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







## 自由記載

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



#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表(令和元年度)

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ono Y., Tsuboi H., Moriyama M., Asashima H., Kudo H., Takahashi H., Honda F., Abe S., Kondo Y., Takahashi S., Matsumoto I., Nakamura S., and Sumida T.	RORgammat antagonist improves Sjogren's syndrome-like sialadenitis through downregulation of CD25	<i>Oral Dis</i>	26(4)	766-777	2020
Irabu H., Shimizu M., Kaneko S., Inoue N., Mizuta M., Nakagishi Y., and Yachie A.	Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis during tocilizumab therapy	<i>Pediatr Res</i>		in press	2020
Abe N., Kato M., Kono M., Fujieda Y., Ohira H., Tsujino I., Oyama-Manabe N., Oku K., Bohgaki T., Yasuda S., and Atsumi T.	Right ventricular dimension index by cardiac magnetic resonance for prognostication in connective tissue diseases and pulmonary hypertension	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	59(3)	622-633	2020
Matsumoto K., Suzuki K., Yoshimoto K., Seki N., Tsujimoto H., Chiba K., and Takeuchi T.	Significant association between clinical characteristics and immuno-phenotypes in patients with ANCA-associated vasculitis	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	59(3)	545-553	2020
Watanabe E., Gono T., Kuwana M., and Terai C.	Predictive factors for sustained remission with stratification by myositis-specific autoantibodies in adult polymyositis/dermatomyositis	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	59(3)	586-593	2020
Jinnin M., Ohta A., Ishihara S., Amano H., Atsumi T., Fujimoto M., Kanda T., Kawaguchi Y., Kawakami A., Mimori A., Mimori T., Mimura T., Muro Y., Sano H., Shimizu J., Takeuchi T., Tanaka Y., Yamamoto K., Sumida T., Kohsaka H., Research Team for Autoimmune Diseases T.R.P.f.I.D.o.t.M.o.H.L., and Welfare	First external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort	<i>Ann Rheum Dis</i>	79(3)	387-392	2020
Nakane S., Mukaino A., Higuchi O., Yasuhiro M., Takamatsu K., Yamakawa M., Watari M., Tawara N., Nakahara K.I., Kawakami A., Matsuo H., and Ando Y.	A comprehensive analysis of the clinical characteristics and laboratory features in 179 patients with autoimmune autonomic ganglionopathy	<i>J Autoimmun</i>	108	102403	2020

Sakamoto M., Moriyama M., Shimizu M., Chinju A., Mochizuki K., Munemura R., Ohyama K., Maehara T., Ogata K., Ohta M., Yamauchi M., Ishiguro N., Matsumura M., Ohyama Y., Kiyoshima T., and Nakamura S.	The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Its potential application to the diagnostic criteria	<i>Mod Rheumatol</i>	30(2)	379-384	2020
Tsuji H., Nakashima R., Hosono Y., Imura Y., Yagita M., Yoshifuji H., Hirata S., Nojima T., Sugiyama E., Hatta K., Taguchi Y., Katayama M., Tanizawa K., Handa T., Uozumi R., Akizuki S., Murakami K., Hashimoto M., Tanaka M., Ohmura K., and Mimori T.	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	<i>Arthritis Rheumatol</i>	72(3)	488-498	2020
Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A., McInnes I.B., Sepriano A., van Vollenhoven R.F., de Wit M., Aletaha D., Aringer M., Askling J., Balsa A., Boers M., den Broeder A.A., Buch M.H., Buttgerit F., Caporali R., Cardiel M.H., De Cock D., Codreanu C., Cutolo M., Edwards C.J., van Eijk-Hustings Y., Emery P., Finckh A., Gossec L., Gottenberg J.E., Hetland M.L., Huizinga T.W.J., Koloumas M., Li Z., Mariette X., Muller-Ladner U., Mysler E.F., da Silva J.A.P., Poor G., Pope J.E., Rubbert-Roth A., Ruysen-Witrand A., Saag K.G., Strangfeld A., Takeuchi T., Voshaar M., Westhovens R., and van der Heijde D.	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update	<i>Ann Rheum Dis</i>		pii:annrheumdis-2019-216655	2020
Tanaka Y., Kameda H., Saito K., Kaneko Y., Tanaka E., Yasuda S., Tamura N., Fujio K., Fujii T., Kojima T., Anzai T., Hamada C., Fujino Y., Matsuda S., and Kohsaka H.	Response to tocilizumab and work productivity in patients with rheumatoid arthritis: 2-year follow-up of FIRST ACT-SC study	<i>Mod Rheumatol</i>	2020 Jan20	1-11	2020



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	<i>Pediatr Rheumatol Online J</i>	18(1)	2	2020
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., and 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	<i>Mod Rheumatol</i>		1-5	2020
Kamiya M., Mizoguchi F., Takamura A., Kimura N., Kawahata K., and Kohsaka H.	A new in vitro model of polymyositis reveals CD8+ T cell invasion into muscle cells and its cytotoxic role	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	59(1)	224-232	2020
Kaneko Y., Nunokawa T., Taniguchi Y., Yamaguchi Y., Gono T., Masui K., Kawakami A., Kawaguchi Y., Sato S., Kuwana M., and investigators J.	Clinical characteristics of cancer-associated myositis complicated by interstitial lung disease: a large-scale multicentre cohort study	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	59(1)	112-119	2020
Akaishi T., Yasaka K., Abe M., Fujii H., Watanabe M., Shirai T., Ishizawa K., Takayama S., Kagaya Y., Harigae H., and Ishii T.	Protein-losing gastroenteropathy with severe hypoalbuminemia associated with Sjogren's syndrome: A case report and review of the literature	<i>J Gen Fam Med</i>	21(1)	24-28	2020
Dittmer M.R., Ogawa-Momohara M., Muro Y., Kono M., and Akiyama M.	Remodelling of calcinosis cutis in a patient with scleroderma overlap syndrome	<i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i>	34(1)	e20-e21	2020
Hanyuda A., Sawada N., Uchino M., Kawashima M., Yuki K., Tsubota K., Yamagishi K., Iso H., Yasuda N., Saito I., Kato T., Abe Y., Arima K., Tanno K., Sakata K., Shimazu T., Yamaji T., Goto A., Inoue M., Iwasaki M., Tsugane S., and Group J.-N.S.	Physical inactivity, prolonged sedentary behaviors, and use of visual display terminals as potential risk factors for dry eye disease: JPHC-NEXT study	<i>Ocul Surf</i>	18(1)	56-63	2020

Ishiguro N., Moriyama M., Furusho K., Furukawa S., Shibata T., Murakami Y., Chinju A., Haque A., Gion Y., Ohta M., Maehara T., Tanaka A., Yamauchi M., Sakamoto M., Mochizuki K., Ono Y., Hayashida J.N., Sato Y., Kiyoshima T., Yamamoto H., Miyake K., and Nakamura S.	Activated M2 Macrophages Contribute to the Pathogenesis of IgG4-Related Disease via Toll-like Receptor 7/Interleukin-33 Signaling	<i>Arthritis Rheumatol</i>	72(1)	166-178	2020
Masaki Y., Kawabata H., Takai K., Tsukamoto N., Fujimoto S., Ishigaki Y., Kurose N., Miura K., Nakamura S., Aoki S., and Japanese T.S.R.T.	2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome	<i>Int J Hematol</i>	111(1)	155-158	2020
Minamiyama S., Ueda S., Nakashima R., Yamakado H., Sakato Y., Yamashita H., Sawamoto N., Fujimoto R., Nishino I., Urushitani M., Mimori T., and Takahashi R.	Thigh muscle MRI findings in myopathy associated with anti-mitochondrial antibody	<i>Muscle Nerve</i>	61(1)	81-87	2020
Takehita M., Suzuki K., Kaneda Y., Yamane H., Ikeura K., Sato H., Kato S., Tsunoda K., Arase H., and Takeuchi T.	Antigen-driven selection of antibodies against SSA, SSB and the centromere 'complex', including a novel antigen, MIS12 complex, in human salivary glands	<i>Ann Rheum Dis</i>	79(1)	150-158	2020
Tanaka Y., Takeuchi T., Okada M., Ishii T., Nakajima H., Kawai S., Nagashima T., Hayashi N., Wang L., and Tummala R.	Safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting type I interferon receptor, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter, phase 2, open-label study	<i>Mod Rheumatol</i>	30(1)	101-108	2020
Imamura M., Mukaino A., Takamatsu K., Tsuboi H., Higuchi O., Nakamura H., Abe S., Ando Y., Matsuo H., Nakamura T., Sumida T., Kawakami A., and Nakane S.	Ganglionic Acetylcholine Receptor Antibodies and Autonomic Dysfunction in Autoimmune Rheumatic Diseases	<i>Int J Mol Sci</i>	21(4)		2020
Concha J.S.S., Pena S., Gaffney R.G., Patel B., Tarazi M., Kushner C.J., Merola J.F., Fiorentino D., Dutz J.P., Goodfield M., Nyberg F., Volc-Platzer B., Fujimoto M., Ang C.C., Werth V.P., and Skin Myositis Delphi G.	Developing classification criteria for skin-predominant dermatomyositis: the Delphi process	<i>Br J Dermatol</i>	182(2)	410-417	2020

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., and Mori M.	Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update	<i>Mod Rheumatol</i>		1-13	2020
Harigai M., Winthrop K., Takeuchi T., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Smolen J.S., Burmester G., Walls C., Wu W.S., Dickson C., Liao R., and Genovese M.C.	Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis	<i>RMD Open</i>	6(1)	e001095	2020
Urashima K., Ichinose K., Kondo H., Maeda T., Kawakami A., and Ozawa H.	The prevalence of insomnia and restless legs syndrome among Japanese outpatients with rheumatic disease: A cross-sectional study	<i>PLoS One</i>	15(3)	e0230273	2020
Kizawa T, Shabana K, Inoue N, Okura Y, Okamoto N, Kubota T, Shimizu M, Nakagishi Y, Nishimura K, Mizuta M, Yashiro M, Yasumi T, Yasumura J, Yamaide A, Wakiguchi H, Umebayashi H, Mori M.	Clinical Guidance for Abatacept of Juvenile Idiopathic Arthritis.	<i>Mod Rheumatol</i>			2020
Yamazaki K, Ohta A, Akioka S, Nozawa T, Ohara A, Nakaseko H, Yamasaki Y, Kobayashi N, Nishida Y, Sato S, Takezaki S, Iwata N, Nishimura K, Kishi T, Hashimoto M, Kobayashi I, Mori M, The Research Team for Pediatric Rheumatic Disease, The Research Program for Intractable Disease of the Ministry of Health, Labor and Welfare	External validation of the EULAR/ACR idiopathic inflammatory myopathies classification criteria with Japanese paediatric cohort.	<i>Rheumatology</i>			2020
Matsumoto, T., T. Matsui, F. Hirano, S. Tohma, and M. Mori.	Disease activity, treatment and long-term prognosis of adult juvenile idiopathic arthritis patients compared with rheumatoid arthritis patients.	<i>Mod Rheumatol,</i>	30(1)	78-84	2020

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., Ministry of Health L., and Welfare Working Group for "Guideline for The Treatment of Rheumatoid Arthritis or Inflammatory Bowel Disease Bearing Women in Child-bearing A.	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	<i>Mod Rheumatol</i>	DOI: 10.1080/14397595.2019.1661592	1-10	2019
Takada K., Katada Y., Ito S., Hayashi T., Kishi J., Itoh K., Yamashita H., Hirakata M., Kawahata K., Kawakami A., Watanabe N., Atsumi T., Takasaki Y., and Miyasaka N.	Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	doi: 10.1093/rheumatology/kez394		2019
Fujimoto S., Sakai T., Kawabata H., Kurose N., Yamada S., Doai M., Matoba M., Iwao-Kawanami H., Kawanami T., Mizuta S., Fukushima T., Mizumaki H., Yamaguchi M., and Masaki Y.	A case of osteosarcoma manifesting systemic inflammation and histological features mimicking plasma cell type Castleman disease.	<i>Intern Med</i>	96(50)	e9220. doi: 10.1097/MD.00000000000009220.	2019
Akiyama M., Suzuki K., Kaneko Y., and Takeuchi T.	IgG4-Related Disease: A Growing Appreciation of Follicular Helper T Cell Expansion	<i>Clin Transl Gastroenterol</i>	10(9)	e00076	2019
Fujimoto S., Sakai T., Kawabata H., Kurose N., Yamada S., Takai K., Aoki S., Kuroda J., Ide M., Setoguchi K., Tsukamoto N., Iwao-Kawanami H., Kawanami T., Mizuta S., Fukushima T., and Masaki Y.	Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease?	<i>Am J Hematol</i>	94(9)	975-983	2019
Iwata N., Nakaseko H., Kohagura T., Yasuoka R., Abe N., Kawabe S., Sugiura S., and Muro Y.	Clinical subsets of juvenile dermatomyositis classified by myositis-specific autoantibodies: Experience at a single center in Japan	<i>Mod Rheumatol</i>	29(5)	802-807	2019
Katagiri T., Yamazaki S., Fukui Y., Aoki K., Yagita H., Nishina T., Mikami T., Katagiri S., Shiraishi A., Kimura S., Tateda K., Sumimoto H., Endo S., Kameda H., and Nakano H.	JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL-2 signaling	<i>Mucosal Immunol</i>	12(5)	1104-1117	2019

Oya K., Inoue S., Saito A., Nakamura Y., Ishitsuka Y., Fujisawa Y., Watanabe R., Taguchi S., Fujimoto M., and Okiyama N.	Pregnancy triggers the onset of anti-transcriptional intermediary factor 1gamma antibody-positive dermatomyositis: a case series	<i>Rheumatology (Oxford)</i>			2019
Ogura T., Hirata A., Hayashi N., Imaizumi C., Ito H., Takenaka S., Inoue Y., Takakura Y., Mizushina K., Katagiri T., and Kameda H.	Finger joint cartilage evaluated by semi-quantitative ultrasound score in patients with rheumatoid arthritis	<i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i>		in press	2019
Hanaoka H., Iida H., Kiyokawa T., Takakuwa Y., and Kawahata K.	Glucocorticoid, immunosuppressant, hydroxychloroquine monotherapy, or no therapy for maintenance treatment in systemic lupus erythematosus without major organ manifestations	<i>Clin Rheumatol</i>	38(10)	2785-2791	2019
Ishiguro Y., Muro Y., Murase C., Takeichi T., Kono M., Adachi R., Takahashi K., and Akiyama M.	Drug-induced acute eosinophilic pneumonia due to hydroxychloroquine in a chilblain lupus patient	<i>J Dermatol</i>	46(10)	e356-e357	2019
Kurose N., Guo X., Shioya A., Mizutani K.I., Kumagai M., Fujimoto S., Kawabata H., Masaki Y., Takai K., Aoki S., Nakamura S., and Yamada S.	The potential role of follicular helper T cells in idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome	<i>Pathol Res Pract</i>	215 (10)	152563	2019
Matsuo H., Yanaba K., Umezawa Y., Nakagawa H., and Muro Y.	Anti-SAE Antibody-Positive Dermatomyositis in a Japanese Patient: A Case Report and Review of the Literature	<i>J Clin Rheumatol</i>	25(7)	e115-e116	2019
Ogawa-Momohara M., Muro Y., Mitsuma T., Katayama M., Yanaba K., Nara M., Kakeda M., and Akiyama M.	Clinical characteristics of anti-Ro52 $\alpha$ and anti-Ro52 $\beta$ antibodies in dermatomyositis/polymyositis.	<i>J Dermatol Sci</i>	96(1)	50-52	2019
Shimizu M., Kizawa T., Kato R., Suzuki T., and Yachie A.	Macrophage activation syndrome in neonates born to mothers with adult-onset Still's disease: Perinatal effect of maternal IL-18	<i>Clin Immunol</i>	207	36-39	2019
Sugawara E., Kato M., Fujieda Y., Oku K., Bohgaki T., Yasuda S., Umazume T., Morikawa M., Watari H., and Atsumi T.	Pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases: a real-world observational study in Japan	<i>Lupus</i>	28(12)	1407-1416	2019
Takeshita M., Suzuki K., Kondo Y., Morita R., Okuzono Y., Koga K., Kassai Y., Gamo K., Takiguchi M., Kurisu R., Mototani H., Ebisuno Y., Yoshimura A., and Takeuchi T.	Multi-dimensional analysis identified rheumatoid arthritis-driving pathway in human T cell	<i>Ann Rheum Dis</i>	78(10)	1346-1356	2019

Takeuchi T., Tanaka Y., Tanaka S., Kawakami A., Iwasaki M., Katayama K., Rokuda M., Izutsu H., Ushijima S., Kaneko Y., Shiomi T., Yamada E., and van der Heijde D.	Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan	<i>Ann Rheum Dis</i>	78(10)	1305-1319	2019
Tokuhira M., Saito S., Suzuki K., Higashi M., Momose S., Shimizu T., Mori T., Kimura Y., Amano K., Okamoto S., Takeuchi T., Tamaru J.I., and Kizaki M.	Clinicopathological features of clinical methotrexate-related lymphoproliferative disorders	<i>Leuk Lymphoma</i>	60(10)	2508-2515	2019
Negishi H., Endo N., Nakajima Y., Nishiyama T., Tabunoki Y., Nishio J., Koshiba R., Matsuda A., Matsuki K., Okamura T., Negishi-Koga T., Ichinohe T., Takemura S., Ishiwata H., Iemura S.I., Natsume T., Abe T., Kiyonari H., Doi T., Hangai S., Yanai H., Fujio K., Yamamoto K., and Taniguchi T.	Identification of U11snRNA as an endogenous agonist of TLR7-mediated immune pathogenesis	<i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>	116(47)	23653-23661	2019
Yokoyama N., Kawasaki A., Matsushita T., Furukawa H., Kondo Y., Hirano F., Sada K.E., Matsumoto I., Kusaoi M., Amano H., Nagaoka S., Setoguchi K., Nagai T., Shimada K., Sugii S., Hashimoto A., Matsui T., Okamoto A., Chiba N., Suematsu E., Ohno S., Katayama M., Migita K., Kono H., Hasegawa M., Kobayashi S., Yamada H., Nagasaka K., Sugihara T., Yamagata K., Ozaki S., Tamura N., Takasaki Y., Hashimoto H., Makino H., Arimura Y., Harigai M., Sato S., Sumida T., Tohma S., Takehara K., and Tsuchiya N.	Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population	<i>Sci Rep</i>	9(1)	16366	2019
Ota S., Muro Y., Kono M., Goto N., and Akiyama M.	Antiphospholipid antibody-positive Sjogren's syndrome with leg ulcers	<i>J Dermatol</i>	46(11)	e429-e430	2019



Retamozo S., Acar-Denizli N., Rasmussen A., Horvath I.F., Baldini C., Priori R., Sandhya P., Hernandez-Molina G., Armagan B., Praprotnik S., Kvarnstrom M., Gerli R., Sebastian A., Solans R., Rischmueller M., Pasoto S.G., Valim V., Nordmark G., Kruize A., Nakamura H., Hofauer B., Giacomelli R., Fernandes Moca Trevisani V., Devauchelle-Pensec V., Atzeni F., Gheita T.A., Consani-Fernandez S., Szanto A., Sivils K., Gattamelata A., Danda D., Kilic L., Bartoloni E., Bombardieri S., Sanchez-Guerrero J., Wahren-Herlenius M., Mariette X., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., and Sjogren Big Data C.	Systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome out of the ESSDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients	<i>Clin Exp Rheumatol</i>	37 Suppl 118(3)	97-106	2019
Inoue M., Kanda H., Tateishi S., and Fujio K.	Evaluation of response criteria in rheumatoid arthritis treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs	<i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i>	2019 May 6		2019
Hanaoka H., Iida H., Kiyokawa T., Takakuwa Y., and Kawahata K.	Hydroxychloroquine Improves the Disease Activity and Allows the Reduction of the Corticosteroid Dose Regardless of Background Treatment in Japanese Patients with Systemic Lupus Erythematosus	<i>Intern Med</i>	58(9)	1257-1262	2019
Tsukamoto M., Suzuki K., and Takeuchi T.	Ten-year observation of patients with primary Sjogren's syndrome: Initial presenting characteristics and the associated outcomes	<i>Int J Rheum Dis</i>	22(5)	929-933	2019
Okiyama N., Inoue S., Saito A., Nakamura Y., Ishitsuka Y., Fujisawa Y., Watanabe R., and Fujimoto M.	Antihelix/helix violaceous macules in Japanese patients with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) antibody-associated dermatomyositis	<i>Br J Dermatol</i>	180(5)	1226-1227	2019

Fukuda K., Date H., Doi S., Fukumoto Y., Fukushima N., Hatano M., Ito H., Kuwana M., Matsubara H., Momomura S.I., Nishimura M., Ogino H., Satoh T., Shimokawa H., Yamauchi-Takahara K., Tatsumi K., Ishibashi-Ueda H., Yamada N., Yoshida S., Abe K., Ogawa A., Ogo T., Kasai T., Kataoka M., Kawakami T., Kogaki S., Nakamura M., Nakayama T., Nishizaki M., Sugimura K., Tanabe N., Tsujino I., Yao A., Akasaka T., Ando M., Kimura T., Kuriyama T., Nakanishi N., Nakanishi T., Tsutsui H., Japanese Circulation S., the Japanese Pulmonary C., and Pulmonary Hypertension Society Joint Working G.	Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017)	<i>Circ J</i>	83(4)	842-945	2019
Nakatsuka Y., Handa T., Nakashima R., Tanizawa K., Kubo T., Murase Y., Sokai A., Ikezoe K., Hosono Y., Watanabe K., Tokuda S., Uno K., Yoshizawa A., Tsuruyama T., Uozumi R., Nagai S., Hatta K., Taguchi Y., Mishima M., Chin K., Mimori T., and Hirai T.	Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial lung disease	<i>Rheumatology (Oxford)</i>		DOI: 10.1093/rheumatology/kez065	2019
Sakamoto M., Moriyama M., Shimizu M., Chinju A., Mochizuki K., Munemura R., Ohyama K., Maehara T., Ogata K., Ohta M., Yamauchi M., Ishiguro N., Matsumura M., Ohyama Y., Kiyoshima T., and Nakamura S.	The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Its potential application to the diagnostic criteria	<i>Mod Rheumatol</i>		1-6	2019
Yamagata K., Usui J., Nagata M., Sugiyama H., Sada K.E., Muso E., Harigai M., Amano K., Atsumi T., Fujimoto S., Yuzawa Y., Kobayashi M., Saito T., Ito T., Hirawa N., Homma S., Dobashi H., Tsuboi N., Ishizu A., Arimura Y., Makino H., Matsuo S., Research Committee of Intractable Renal D., the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health L., and Welfare of J.	Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study	<i>Clin Exp Nephrol</i>	23(3)	387-394	2019

Hanaoka H., Iida H., Kiyokawa T., Takakuwa Y., and Kawahata K.	Low additive effect of hydroxychloroquine on Japanese patients with systemic lupus erythematosus taking calcineurin inhibitor	<i>Int J Rheum Dis</i>	22(3)	468-472	2019
Kurose N., Mizutani K.I., Kumagai M., Shioya A., Guo X., Nakada S., Fujimoto S., Kawabata H., Masaki Y., Takai K., Aoki S., Kojima M., Nakamura S., Kida M., and Yamada S.	An extranodal histopathological analysis of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome	<i>Pathol Res Pract</i>	215(3)	410-413	2019
Distler O., Highland K.B., Gahlemann M., Azuma A., Fischer A., Mayes M.D., Raghu G., Sauter W., Girard M., Alves M., Clerisme-Beaty E., Stowasser S., Tetzlaff K., Kuwana M., Maher T.M., and Investigators S.T.	Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease	<i>N Engl J Med</i>	380(26)	2518-2528	2019
Yajima N., Tsujimoto Y., Fukuma S., Sada K.E., 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., and Atsumi T.	The development of quality indicators for systemic lupus erythematosus using electronic health data: A modified RAND appropriateness method	<i>Mod Rheumatol</i>	26	1-7	2019
Okumura T., Horie Y., Lai C.Y., Lin H.T., Shoda H., Natsumoto B., Fujio K., Kumaki E., Okano T., Ono S., Tanita K., Morio T., Kanegane H., Hasegawa H., Mizoguchi F., Kawahata K., Kohsaka H., Moritake H., Nunoi H., Waki H., Tamaru S.I., Sasako T., Yamauchi T., Kadowaki T., Tanaka H., Kitanaka S., Nishimura K., Ohtaka M., Nakanishi M., and Otsu M.	Robust and highly efficient hiPSC generation from patient non-mobilized peripheral blood-derived CD34(+) cells using the auto-erasable Sendai virus vector	<i>Stem Cell Res Ther</i>	10(1)	185	2019
Kiyokawa T., Hanaoka H., Iida H., Ishimori K., Takakuwa Y., Okazaki T., Ozaki S., and Kawahata K.	High plasma mycophenolate acid concentration in the early phase of induction therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis	<i>Mod Rheumatol</i>	13. doi: 10.1080/14397595.2019.1623435	1-8	2019
Ando T., Iijima M., Fukami Y., Nishi R., Ikeda S., Yokoi S., Kawagashira Y., Koike H., Muro Y., and Katsuno M.	Vasculitic neuropathy with anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody	<i>Muscle Nerve</i>	59(6)	E44-E46	2019

Elhai M., Hoffmann-Vold A.M., Avouac J., Pezet S., Cauvet A., Leblond A., Fretheim H., Garen T., Kuwana M., Molberg O., and Allanore Y.	Performance of Candidate Serum Biomarkers for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease	<i>Arthritis Rheumatol</i>	71(6)	972-982	2019
Iida H., Hanaoka H., Okada Y., Kiyokawa T., Takakuwa Y., Yamada H., Okazaki T., Ozaki S., Yamaguchi K., Nakajima Y., and Kawahata K.	A low perfusion-metabolic mismatch in (99m) Tl and (123) I-BMIPP scintigraphy predicts poor prognosis in systemic sclerosis patients with asymptomatic cardiac involvement	<i>Int J Rheum Dis</i>	22(6)	1008-1015	2019
Ohmura K., Oku K., Kitaori T., Amengual O., Hisada R., Kanda M., Shimizu Y., Fujieda Y., Kato M., Bohgaki T., Horita T., Yasuda S., Sugiura-Ogasawara M., and Atsumi T.	Pathogenic roles of anti-C1q antibodies in recurrent pregnancy loss	<i>Clin Immunol</i>	203	37-44	2019
Genovese M.C., Kalunian K., Gottenberg J.E., Mozaffarian N., Bartok B., Matzkies F., Gao J., Guo Y., Tasset C., Sundry J.S., de Vlam K., Walker D., and Takeuchi T.	Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial	<i>JAMA</i>	322(4)	315-325	2019
Nakamura T., Satoh-Nakamura T., Nakajima A., Kawanami T., Sakai T., Fujita Y., Iwao H., Miki M., Masaki Y., Okazaki T., Ishigaki Y., Kawano M., Yamada K., Matsui S., Saeki T., Kamisawa T., Yamamoto M., Hamano H., Origuchi T., Hirata S., Tanaka Y., Tsuboi H., Sumida T., Okazaki K., Tanaka M., Chiba T., Mimori T., and Umehara H.	Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD	<i>Mod Rheumatol</i>		1-7	2019
Okiyama N., Yamaguchi Y., Koder M., Hamaguchi Y., Yokozeki H., Ishiguro N., and Fujimoto M.	Distinct Histopathologic Patterns of Finger Eruptions in Dermatomyositis Based on Myositis-Specific Autoantibody Profiles	<i>JAMA Dermatol</i>			2019

Elhai M., Boubaya M., Distler O., Smith V., Matucci-Cerinic M., Alegre Sancho J.J., Truchetet M.E., Braun-Moscovici Y., Iannone F., Novikov P.I., Lescoat A., Siegert E., Castellvi I., Airo P., Vettori S., De Langhe E., Hachulla E., Erler A., Ananieva L., Krusche M., Lopez-Longo F.J., Distler J.H.W., Hunzelmann N., Hoffmann-Vold A.M., Riccieri V., Hsu V.M., Pozzi M.R., Ancuta C., Rosato E., Mihai C., Kuwana M., Saketkoo L.A., Chizzolini C., Hesselstrand R., Ullman S., Yavuz S., Rednic S., Caimmi C., Bloch-Queyrat C., Allanore Y., and for E.n.	Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study	<i>Ann Rheum Dis</i>	78(7)	979-987	2019
Hanaoka M., Katsumata Y., Kawasumi H., Kawaguchi Y., and Yamanaka H.	KL-6 is a long-term disease-activity biomarker for interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis, but is not a short-term disease-activity biomarker	<i>Mod Rheumatol</i>	29(4)	625-632	2019
Hatano M., Mimura T., Shimada A., Noda M., and Katayama S.	Hepatitis B virus reactivation with corticosteroid therapy in patients with adrenal insufficiency	<i>Endocrinol Diabetes Metab</i>	2(3)	e00071	2019
Mizuta M., Shimizu M., Inoue N., Nakagishi Y., and Yachie A.	Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome	<i>Cytokine</i>	119	182-187	2019
Ogawa A., Ogawa Y., Mukai S., Shimizu E., Kuwana M., Kawakami Y., and Tsubota K.	Cluster of differentiation 30 expression in lacrimal gland and conjunctival tissues in patients with Sjogren's syndrome: Case series	<i>Medicine (Baltimore)</i>	98(29)	e16390	2019
Ohshima M., Kawahata K., Kanda H., and Yamamoto K.	Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy in patients with systemic lupus erythematosus	<i>Mod Rheumatol</i>	29(4)	700-703	2019
Ogawa-Momohara M., Muro Y., Kono M., and Akiyama M.	Prognosis of dysphagia in dermatomyositis	<i>Clin Exp Rheumatol</i>	37(1)	165	2019
Okamoto N., Yokota S., Takei S., Okura Y., Kubota T., Shimizu M., Nozawa T., Iwata N., Umebayashi H., Kinjo N., Kunishima T., Yasumura J., and Mori M.	Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018	<i>Mod Rheumatol</i>	29(1)	41-59	2019

Shima Y., Kawaguchi Y., and Kuwana M.	Add-on tocilizumab versus conventional treatment for systemic sclerosis, and cytokine analysis to identify an endotype to tocilizumab therapy	<i>Mod Rheumatol</i>	29(1)	134-139	2019
Sonobe H., Ogawa Y., Yamada K., Shimizu E., Uchino Y., Kamoi M., Saijo Y., Yamane M., Citterio D., Suzuki K., and Tsubota K.	A novel and innovative paper-based analytical device for assessing tear lactoferrin of dry eye patients	<i>Ocul Surf</i>	17(1)	160-166	2019
Tanaka T., Yoshioka K., Nishikomori R., Sakai H., Abe J., Yamashita Y., Hiramoto R., Morimoto A., Ishii E., Arakawa H., Kaneko U., Ohshima Y., Okamoto N., Ohara O., Hata I., Shigematsu Y., Kawai T., Yasumi T., and Heike T.	National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics	<i>Mod Rheumatol</i>	29(1)	181-187	2019
Takakuwa Y., Hanaoka H., Kiyokawa T., Iida H., Ishimori K., Uekusa T., Yamada H., and Kawahata K.	Adult-onset Still's disease-associated interstitial lung disease represents severe phenotype of the disease with higher rate of haemophagocytic syndrome and relapse	<i>Clin Exp Rheumatol</i>	121(6)	23-27	2019
Matsumoto K., Suzuki K., Yoshimoto K., Seki N., Tsujimoto H., Chiba K., and Takeuchi T.	Significant association between clinical characteristics and changes in peripheral immuno-phenotype in large vessel vasculitis	<i>Arthritis Res Ther</i>	21(1)	304	2019



<p>Brito-Zeron P., Acar-Denizli N., Ng W.F., Horvath I.F., Rasmussen A., Seror R., Li X., Baldini C., Gottenberg J.E., Danda D., Quartuccio L., Priori R., Hernandez-Molina G., Armagan B., Kruize A.A., Kwok S.K., Kvarnstrom M., Praprotnik S., Sene D., Gerli R., Solans R., Rischmueller M., Mandl T., Suzuki Y., Isenberg D., Valim V., Wiland P., Nordmark G., Fraile G., Bootsma H., Nakamura H., Giacomelli R., Devauchelle-Pensec V., Hofauer B., Bombardieri M., Trevisani V.F.M., Hammenfors D., Pasoto S.G., Retamozo S., Gheita T.A., Atzeni F., Morel J., Vollenweider C., Zeher M., Sivils K., Xu B., Bombardieri S., Sandhya P., De Vita S., Minniti A., Sanchez-Guerrero J., Kilic L., van der Heijden E., Park S.H., Wahren-Herlenius M., Mariette X., Ramos-Casals M., and Sjogren Big Data C.</p>	<p>Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjogren's syndrome</p>	<p><i>Rheumatology (Oxford)</i></p>	<p>24</p>		<p>2019</p>
<p>Kaneko Y., Kameda H., Ikeda K., Ishii T., Murakami K., Takamatsu H., Tanaka Y., Abe T., and Takeuchi T.</p>	<p>Response to: 'Tocilizumab in patients with adult-onset Still's disease refractory to glucocorticoid treatment' by Lee</p>	<p><i>Ann Rheum Dis</i></p>	<p>78(12)</p>	<p>e134</p>	<p>2019</p>
<p>Yamaguchi K., Yamaguchi A., Itai M., Kashiwagi C., Takehara K., Aoki S., Sawada Y., Taguchi K., Umetsu K., Oshima K., Uchida M., Takemura M., Hara K., Motegi S.I., Muro Y., Nakasatomi M., Sakairi T., Hiromura K., Kurabayashi M., and Maeno T.</p>	<p>Clinical features of patients with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody-positive dermatomyositis complicated by spontaneous pneumomediastinum</p>	<p><i>Clin Rheumatol</i></p>	<p>38(12)</p>	<p>3443-3450</p>	<p>2019</p>
<p>Nakano M., Kubo K., Shirota Y., Iwasaki Y., Takahashi Y., Igari T., Inaba Y., Takeshima Y., Tateishi S., Yamashita H., Miyazaki M., Sato H., Kanda H., Kaneko H., Ishii T., Fujio K., Tanaka N., and Mimori A.</p>	<p>Delayed lupus nephritis in the course of systemic lupus erythematosus is associated with a poorer treatment response: a multicentre, retrospective cohort study in Japan</p>	<p><i>Lupus</i></p>	<p>28(9)</p>	<p>1062-1073</p>	<p>2019</p>

Higuchi T., Takagi K., Tochimoto A., Ichimura Y., Norose T., Katsumata Y., Masuda I., Yamanaka H., Morohoshi T., and Kawaguchi Y.	Antifibrotic effects of 2-carba cyclic phosphatidic acid (2ccPA) in systemic sclerosis: contribution to the novel treatment	<i>Arthritis Res Ther</i>	21(1)	103	2019
Yasumura J., Yashiro M., Okamoto N., Shabana K., Umebayashi H., Iwata N., Okura Y., Kubota T., Shimizu M., Tomiita M., Nakagishi Y., Nishimura K., Hara R., Mizuta M., Yasumi T., Yamaide F., Wakiguchi H., Kobayashi M., and Mori M.	Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ)	<i>Pediatr Rheumatol Online J</i>	17(1)	15	2019
Hisada R., Kato M., Ohnishi N., Sugawara E., Fujieda Y., Oku K., Bohgaki T., Amengual O., Yasuda S., and Atsumi T.	Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	58(4)	645-649	2019
Maehara T., Moriyama M., and Nakamura S.	Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review	<i>Odontology</i>	107(2)	127-132	2019
Shimizu E., Ogawa Y., Saijo Y., Yamane M., Uchino M., Kamoi M., Fukui M., Yang F., He J., Mukai S., and Tsubota K.	Commensal microflora in human conjunctiva; characteristics of microflora in the patients with chronic ocular graft-versus-host disease	<i>Ocul Surf</i>	17(2)	265-271	2019
Takakuwa Y., Hanaoka H., Kiyokawa T., Iida H., Fujimoto H., Yamasaki Y., Yamada H., and Kawahata K.	Low-dose rituximab as induction therapy for ANCA-associated vasculitis	<i>Clin Rheumatol</i>	38(4)	1217-1223	2019
Ueda-Hayakawa I., Hamaguchi Y., Okiyama N., Motegi S., Yamaoka T., Miyake S., Higashi A., Okamoto H., Takehara K., and Fujimoto M.	Autoantibody to transcriptional intermediary factor-1beta as a myositis-specific antibody: clinical correlation with clinically amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis with mild myopathy	<i>Br J Dermatol</i>	180(4)	881-887	2019
Hirohata S. and Tanaka K.	Differential expression of antibodies to NMDA receptor in anti-NMDA receptor encephalitis and in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus	<i>Lupus Sci Med</i>	6(1)	e000359	2019
Iehisa I., Negishi K., Ayaki M., and Tsubota K.	Kinetic visual acuity is correlated with functional visual acuity at higher speeds	<i>BMJ Open Ophthalmol</i>	4(1)	e000383	2019
Kato R., Sumitomo S., Tsuchida Y., Tsuchiya H., Nakachi S., Sakurai K., Hanata N., Nagafuchi Y., Kubo K., Tateishi S., Kanda H., Okamura T., Yamamoto K., and Fujio K.	CD4(+)CD25(+)LAG3(+) T Cells With a Feature of Th17 Cells Associated With Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity	<i>Front Immunol</i>	10	1619	2019

Murayama G., Chiba A., Suzuki H., Nomura A., Mizuno T., Kuga T., Nakamura S., Amano H., Hirose S., Yamaji K., Suzuki Y., Tamura N., and Miyake S.	A Critical Role for Mucosal-Associated Invariant T Cells as Regulators and Therapeutic Targets in Systemic Lupus Erythematosus	<i>Front Immunol</i>	10	2681	2019
Sato K., Yazawa H., Ikuma D., Maruyama T., Kajiyama H., and Mimura T.	Osteomyelitis due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> successfully treated by an oral combination of minocycline and trimethoprim-sulfamethoxazole	<i>SAGE Open Med Case Rep</i>	7	2050313X 19841465	2019
Uchida M., Ooka S., Goto Y., Suzuki K., Fujimoto H., Ishimori K., Matsushita H., Takakuwa Y., and Kawahata K.	Anti-IL-10 antibody in systemic lupus erythematosus	<i>Open Access Rheumatol</i>	11	61-65	2019
Masak Y, Kawabata H, Fujimoto S, Kawano M, Iwaki N, Kotani T, Nakashima A, Kurose N, Takai K, Suzuki R, Aoki S.	Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan.	<i>J Clin Exp Hematop</i>		2019 Nov 8. doi: 10.3960/jslrt .19021.	2019
Okada, D., Nakamura, N., Wada, T., Iwasaki, A., Yamada, R.	Extension of Sinkhorn Method; Optimal Movement Estimation of Agents Moving at Constant Velocity	人工知能学会 論文誌	34(5)	1-7	2019
Furusho K, Shibata T, Sato R, Fukui R, Motoi Y, Zhang Y, Saitoh S, Ichinohe T, Moriyama M, Nakamura S, Miyake K	Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs.	<i>Int Immuno</i>	31(3)	167-173	2019
Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Doai M, Matoba M, Kawanami HI, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Mizumaki Y, Yamaguchi M, Masaki Y.	A case of osteosarcoma manifesting systemic inflammation and histological features mimicking plasma cell type Castleman disease.	<i>Intern Med</i>	96(50)	e9220. doi: 10.1097/M D.00000000 00009220.	2019

Terao C, Ota M, Iwasaki T, Shiokawa M, Kawaguchi S, Kuriyama K, Kawaguchi T, Kodama Y, Yamaguchi I, Uchida K, Higasa K, Yamamoto M, Kubota K, Yazumi S, Hirano K, Masaki Y, Maguchi H, Origuchi T, Matsui S, Nakazawa T, Shiomi H, Kamisawa T, Hasebe O, Iwasaki E, Inui K, Tanaka Y, Ohshima K, Akamizu T, Nakamura S, Nakamura S, Saeki T, Umehara H, Shimosegawa T, Mizuno N, Kawano M, Azumi A, Takahashi H, Mimori T, Kamatani Y, Okazaki K, Chiba T, Kawa S, Matsuda F, on behalf of the Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium.	IgG4-related disease in the Japanese population:a genome-wide association study.	<i>Lancet Rheumatol</i>		2019 August 6, 2019.http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30006-2	2019
Masaki Y, Kawabata H, Fujimoto S, Kawano M, Iwaki N, Kotani T, Nakashima A, Kurose N, Takai K, Suzuki R, Aoki S.	Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan.	<i>J Clin Exp Hematop</i>		2019 Nov 8. doi: 10.3960/jslrt.19021.	2019
Ando T, Yamasaki Y, Takakuwa Y, Iida H, Asari Y, Suzuki K, Uchida M, KOTOKU N, Tanabe Y, Chosokabe M, Takahashi M, Suzuki K, Akashi Y J., Yamada H, Kawahata K.	Concurrent onset of acute lupus myocarditis,pulmonary arterial hypertension and digital gangrene in a lupus patient: a possible role of vasculitis to the rare disorders.	<i>Modern rheumatology Case Reports</i>	doi: 10.1080/24725625.2019.1650698		2019
神人正寿	皮膚筋炎の皮膚症状	<i>Modern physician</i>	39(10)	905-8	2019
藤井隆夫	膠原病における自己抗体の臨床的意義と病原性	<i>日本内科学会雑誌</i>	108	493-497	2019
藤井隆夫	全身性エリテマトーデスの臓器病変と治療	<i>日本内科学会雑誌</i>	108	1962-1967	2019
富板美奈子	シェーグレン症候群の病態解明には小児患者の適切な診断と長期フォローが重要である	<i>分子リウマチ治療</i>	12 (3)	130-134	2019
富板美奈子	小児シェーグレン症候群 v.s.成人シェーグレン症候群	<i>炎症と免疫</i>	28 (1)	51-55	2020
室 慶直	Sjögren 症候群	<i>皮膚科の臨床</i>	61(12)	1760-6	2019
天野浩文	【腎泌尿器における膠原病最前線】 ループス膀胱炎	<i>腎臓内科・泌尿器科</i>	9(3)	271-274	2019
天野浩文	病気のはなし「多発性筋炎・皮膚筋炎」	<i>検査と技術</i>	47(4)	276-281	2019
武井修治	小児全身性エリテマトーデス	<i>日本臨床</i>	77(3)	428-435	2019
武井修治	小児全身性エリテマトーデス 成人 SLE と何が違うか	<i>分子リウマチ</i>	12(3)	121-125	2019

森 雅亮	移行期患者におけるリウマチ診療の展望と問題点.	リウマチ科,	61(1)	99-104.	2019
森 雅亮	【膠原病診療 update-診断・治療の最新知見-】小児の膠原病	日本臨床	77(3)	408-413.	2019
森 雅亮	炎症性疾患に対する生物学的製剤の応用性	小児科	60(8)	1173-1181.	2019
森 雅亮	【小児リウマチ性疾患の診療～これまでのエビデンスに基づく最近の知見～】小児リウマチ性疾患の移行期医療.	Pharma Medica	37(7)	69-73	2019
川畑仁人, 安藤貴泰	関節リウマチの病態.	Medical Practice	36(7)	1045-1049	2019

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Amengual O, Atsumi T.	Pathogenesis of antiphospholipid syndrome. In:	George C Tsokos, editor.	Systemic lupus erythematosus, basic, applied and clinical aspects.	Academic Press.	NY,USA	in press	
岡本奈美	若年性特発性関節炎	稲毛康司	小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方	文光堂	東京	2019	69-71
岡本奈美	小児の膠原病はどこまで診ていい？	三村俊英	膠原病診療をスッキリまとめました	南江堂	東京	2019	144-150
亀田秀人	臨床研究と倫理	関戸哲利	泌尿器科グリーンノート	中外医薬社	東京	2019	456-459
亀田秀人	膠原病および類縁疾患 最近の動向	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2020	医学書院	東京	2020	862-864
亀田秀人	解熱・鎮痛薬、抗炎症薬	堀正二、菅野健太郎、門脇孝、乾賢一、林昌洋	治療薬ハンドブック	じほう	東京	2020	1160-1189
三村俊英	私はこう治療している. 14. 膠原病および類縁疾患.成人ステル病	浦部晶夫・島田和幸・川合眞一	今日の治療指針 2020 年版	医学書院	東京	2020.1	893-894
三村俊英		三村俊英	むかしの頭で診ていませんか？ 膠原病診療をスッキリまとめましたーリウマチ、アレルギーも載ってます！	南江堂	東京	2019.10	1-254
三村俊英	膠原病・リウマチ性疾患. 2各論. 成人Still病	南学正臣	内科学書 改訂第9版	中山書店	東京	2019.8	277-279
三村俊英	Ⅲ 個別の指定難病. C 免疫系. 13成人ステル病〔指定難病54〕	水澤英洋・五十嵐隆・北川泰久・高橋和久・弓倉整	指定難病ペディア2019	日本医師会雑誌	東京	2019.6	168-170
和田琢・三村俊英	連載 不明熱の原因となるリウマチ性熱. 成人ステル病. 「分子リウマチ治療」	住田 孝之	分子リウマチ治療特集 SLEの新しい治療戦略.	先端医学社	東京	2019.4	42-46

小林一郎	小林一郎 若年性皮膚筋炎・多発性筋炎、免疫介在性壊死性ミオパチー、	稲毛康司	小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方	文光堂	東京	2019	75-77
中村 誠司	2章 全身疾患に関連する口腔顎顔面疾患 I V 口腔乾燥を伴う疾患	山根源之、酒巻裕之、里村一人、野村武史	歯科衛生士のための口腔内科学	医歯薬出版	東京	2019	60-66
森山雅文、中村誠司	第9章 唾液腺疾患 02. IgG4関連疾患	片倉 朗	口腔外科のレベルアップ&ヒント	デンタルダイヤモンド社	東京	2019	192-195
正木康史	IgG4関連リンパ節症 治療と予後	岡崎和一、川茂幸	臨床医必読最新IgG4関連疾患 改訂第2版	診断と治療社	東京	2019	170-172
Masaki Shimizu	Clinical features of cytokine storm syndrome	Cron RD and Behrens EM	Cytokine storm syndrome	Springer	Switzerland	2019	31-42
中嶋 蘭、三森経世	筋炎における自己抗体の産生機序と病態への関与	黒岩 義之	脳神経内科	科学評論社	東京	2019	151-156
中嶋 蘭	炎症性筋疾患の分類と自己抗体	宮坂 信之	リウマチ科	科学評論社	東京	2019	478-486



島崎 潤, 坪田 一男, 横井 則彦, 渡辺 仁, 井手 武, 大矢 史香, 岡島 行伸, 小川 葉子, 海道 美奈子, 柿栖 康二, 加藤 弘明, 鎌尾 知行, 木全 奈都子, 高 静花, 小島 隆司, 小室 青, 西條 裕美子, 坂根 由梨, 重安 千花, 篠崎 和美, 菌村 有紀子, 高村 悦子, 田尻 晶子, 谷口 紗織, 戸田 郁子, 永原 裕紀子, 秦 未稀, 福井 正樹, 堀 裕一, 水野 嘉信, 三橋 純子, 村戸 ドール, 山口 昌彦, 山田 昌和, 小林 颯, 佐々木 香る, 田村 寛, 平塚 義宗, 鈴木 一作, 高 英美, 住田 孝之, 斎藤 一郎, 小島原 典子, 當間 八千代, 川上 道江, 長谷川 容子, 富井 尚美, ドライアイ研究会 診療ガイドライン 作成委員会, 日本眼科学会, 日本角膜学会	ドライアイ診療ガイドライン ドライアイ診療ガイドラインの読み方(解説)	ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会, 日本眼科学会, 日本角膜学会	日本眼科学会雑誌	日本眼科学会	東京	2019	489-592
天野浩文、 新納宏昭	第5章全身性エリテマトーデス(SLE)のその他の全身症状	自己免疫疾患に関する調査研究班(自己免疫班)、日本リウマチ学会編、ガイドライン作成担当委員	全身性エリテマトーデス診療ガイドライン	南山堂	東京	2019	108-139
天野浩文	14 膠原病および類縁疾患-IgG4関連疾患-	福井次矢、高木 誠、小室 一成	今日の治療指針 2019年	医学書院	東京	2019	888-889 (ポケット版)
藤井隆夫	関節リウマチ	泉孝英	ガイドライン 外来診療2019	日経メディカル 開発	東京	2019	500-505
藤井隆夫	混合性結合組織病	南学正臣	内科学書 改訂第9版	中山書店	東京	2019	235-238
富板美奈子	若年性特発性関節炎(指定難病107)	水澤英洋, 五十嵐隆	指定難病ペディア2019 日本医師会雑誌第148巻特別号	日本医師会	東京	2019	177

藤井 隆夫	混合性結合組織病	南学正臣	内科学書 改訂第9版	中山書店	東京	2019	235-238
富板美奈子	若年性特発性関節炎（指定難病107）	水澤英洋, 五十嵐隆	指定難病ペディア 2019 日本医師会雑誌第148巻特別号	日本医師会	東京	2019	177



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Immunology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yclim](http://www.elsevier.com/locate/yclim)

## Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis

Maiko Takakura<sup>a</sup>, Masaki Shimizu<sup>a,\*</sup>, Hitoshi Irabu<sup>a</sup>, Naoto Sakumura<sup>a</sup>, Natsumi Inoue<sup>a</sup>,  
Mao Mizuta<sup>a</sup>, Yasuo Nakagishi<sup>b</sup>, Akihiro Yachie<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

<sup>b</sup> Department of Pediatric Rheumatology, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Neopterin  
Macrophage activation syndrome  
Systemic juvenile idiopathic arthritis

### ABSTRACT

Our study aimed to compare the accuracy of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA). Serum cytokine levels (neopterin, IL-18, and CXCL9 and soluble tumor necrosis factor receptor type I (sTNFR-I) and II) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay in 78 patients with s-JIA, including 21 with MAS. Receiver operating characteristic curve analysis revealed area under the curve values and cut off values of neopterin, IL-18, CXCL9, sTNFR-II/I ratio and ferritin were 0.9465/19.5 nmol/l, 0.8895/69250 ng/ml, 0.9333/3130 pg/ml, 0.9395/3.796 and 0.8671/2560 ng/ml, respectively. Serum neopterin levels were significantly elevated in patients with MAS and those were correlated positively with disease activity. In conclusion, serum neopterin levels may be used as a promising indicator of disease activity in s-JIA and MAS and for evaluating it. It may also be a useful marker to diagnose the transition to MAS from active-phase s-JIA.

### 1. Introduction

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe life-threatening condition that complicates systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA). Clinical features of MAS are characterized by fever, splenomegaly, haemorrhages; and involvement of liver, central nervous system, and kidney; and eventually, multiple organ failure [1]. Laboratory findings include decreases in haemoglobin and white blood cell and platelet counts, hypertransaminasaemia, hyperferritinaemia, and evidence of intravascular coagulation [1]. A proper diagnosis of MAS is essential to start appropriate therapeutic interventions and change unfavourable outcomes. However, it is often difficult to distinguish MAS from s-JIA flares, sepsis, or haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), especially in the early stage of MAS. Differentiating MAS from these conditions is essential for selecting appropriate therapeutic interventions in a timely manner. However, there is no definite clinical or laboratory parameter that can effectively diagnose MAS.

The hallmark of MAS includes uncontrolled and dysfunctional immune responses involving continual activation and expansion of T

lymphocytes and macrophages, which in turn lead to marked hypercytokinaemia [2]. Interleukin (IL)-1, IL-6, and IL-18 play important roles in s-JIA pathogenesis [3]. However, the role of interferon (IFN)- $\gamma$  and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  becomes dominant over that of IL-6 and IL-1 $\beta$  as MAS develops [4,5]. IL-18 and IL-6 overproduction might be associated with MAS development through NK cell dysfunction [6,7]. Moreover, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  is a key cytokine in the pathogenesis of MAS as well as primary and other secondary HLH [8–13]. Recent reports have shown that serum levels of IFN- $\gamma$  and IFN- $\gamma$ -induced chemokines, soluble TNF receptor type II/1 ratio (sTNFR-II/I) are markedly elevated in patients with MAS compared with those in patients with active-phase s-JIA without MAS [4,5,14].

Neopterin, a 2-amino-4-hydroxy-(1',2',3'-trihydroxypropyl)-pteridine, is produced by activated monocytes/macrophages from guanosine triphosphate (GTP) via GTP cyclohydrolase I [15]. The activity of this enzyme is greatly enhanced by IFN- $\gamma$  and, to a lesser extent, by IFN- $\alpha$ , other cytokines, and endotoxins [15]. IFN- $\gamma$ , which is released by activated helper T lymphocytes type 1 and natural killer cells, is the most potent inducer of neopterin production. However, measuring

**Abbreviations:** MAS, macrophage activation syndrome; s-JIA, systemic juvenile idiopathic arthritis; IL, interleukin; sTNFR, soluble tumor necrosis factor receptor; TNF, tumor necrosis factor; EBV-HLH, Epstein–Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis; KD, Kawasaki disease; HCs, healthy controls; IFN, interferon; PSL, prednisolone; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells

\* Corresponding author at: Department of Pediatrics, School of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8641, Japan.

E-mail address: [shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp) (M. Shimizu).

<https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108252>

Received 16 May 2019; Received in revised form 21 August 2019; Accepted 22 August 2019

Available online 23 August 2019

1521-6616/ © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Development and exacerbation of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases

Sayaka Takenaka<sup>a</sup>, Takehisa Ogura<sup>a</sup>, Hisaji Oshima<sup>b</sup>, Keisuke Izumi<sup>b,c</sup>, Ayako Hirata<sup>a</sup>, Hideki Ito<sup>a</sup>, Kennosuke Mizushima<sup>a</sup>, Yuki Inoue<sup>a</sup>, Takaharu Katagiri<sup>a</sup>, Norihide Hayashi<sup>a</sup> and Hideto Kameda<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Toho University, Tokyo, Japan; <sup>b</sup>Department of Connective Tissue Diseases, Tokyo Medical Center National Hospital Organization, Tokyo, Japan; <sup>c</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

### ABSTRACT

**Objectives:** To examine the development and exacerbation of pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD).

**Methods:** We conducted a case-control study. Seventeen of 7013 patients with SARD fulfilling the criteria for pulmonary NTM infection were enrolled in the NTM group. The control group was matched for age, sex, and SARD at a ratio of 2:1.

**Results:** Eight patients with rheumatoid arthritis, four with systemic vasculitis, three with Sjögren's syndrome, and one each with dermatomyositis and systemic lupus erythematosus were included in the NTM group. *Mycobacterium avium* was detected in 12 (71%) patients, *M. chelonae* in 2, and *M. intracellulare*, *M. abscessus*, and *M. kansasii* in 1 patient each. Preexisting lung disease was more common in the NTM group than in the control group (88% versus 38%,  $p = .0009$ ), particularly bronchiectasis (65% versus 29%,  $p = .033$ ). The body mass index and serum albumin level were significantly lower in the NTM group than in the control group. Six patients (35%) experienced NTM exacerbation during observation. Clinical immune status at the time of NTM diagnosis, as indicated by the peripheral blood leukocyte/lymphocyte count and serum immunoglobulin G level, was unremarkable and comparable between patients with and without exacerbation, as were the treatments for SARD.

**Conclusions:** In patients with SARD, pulmonary NTM infection may develop and exacerbate without clinically apparent immunosuppression.

### ARTICLE HISTORY

Received 11 January 2019  
Accepted 11 April 2019

### KEYWORDS

Bronchiectasis; immunosuppression; nontuberculous mycobacterium; rheumatic diseases

### Introduction

The advent of immunosuppressive drugs and biological agents has improved the treatment of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD), such as rheumatoid arthritis (RA) and systemic vasculitis. However, these innovations have been accompanied by serious concerns about the risk of opportunistic infections, including pneumocystis pneumonia and mycobacterial infection [1]. For example, the incidence of nontuberculous mycobacterial (NTM) infection in patients with RA is twice that in the general population, and in the US anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy has been reported to increase the incidence of NTM by approximately 5-fold [2]. Japanese post-marketing surveillance of patients with RA receiving biological agents reported that the incidence of NTM infection was 0.1%–0.2%, which is comparable with that of tuberculosis (TB) [3–7]. Further, the incidence of NTM in Nagasaki, Japan, was estimated to be 11.0 and 10.1 per 100,000 in 2008 and 2009, respectively [8], and 14.7 per 100,000 in Japan in 2015 [9], while the national prevalence of NTM in Japan was 33–65/100,000 in 2005 [10].

The 2014 Japanese Respiratory Society guideline on the use of biological agents in NTM [11] states as follows: 'In principle, biological agents are contraindicated in patients with NTM disease. However, their use may be considered in cases of NTM caused by *Mycobacterium (M.) avium* complex (MAC), with a number of conditions being met, and in those with high disease activity of RA, but only after fully evaluating the benefit-risk balance'. This statement is based on the fact that, unlike TB, there are no preventive treatments for NTM.

Older age, a longer disease duration, pulmonary comorbidity such as TB, chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease and bronchiectasis, elevated C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate, and treatment with glucocorticoids or biological agents such as anti-TNF, have been identified as risk factors for development and exacerbation of NTM infection in patients with RA or other SARD [12–18]. However, the relative importance of focal (lung disease) and systemic (immune status) factors has not been elucidated to date.

The aim of this case-control study was to identify focal and systemic risk factors for development and exacerbation

## Original article

## Predictive factors for sustained remission with stratification by myositis-specific autoantibodies in adult polymyositis/dermatomyositis

Eri Watanabe<sup>1</sup>, Takahisa Gono<sup>1,2</sup>, Masataka Kuwana<sup>2</sup> and Chihiro Terai<sup>1</sup>

## Abstract

**Objective.** The aim of this study was to clarify predictive factors for sustained remission in adult patients with PM/DM, particularly focusing on stratification by myositis-specific autoantibodies (MSAs).

**Methods.** A total of 162 adult patients with PM/DM who were followed up for >1 year after diagnosis were retrospectively enrolled. MSAs were evaluated comprehensively in 102 patients whose sera were available. Sustained remission was defined as no evidence of disease activity (active skin rash, active myositis or active interstitial lung disease) for longer than a 6-month continuous period while undergoing myositis therapy or no medication. Clinical data were reviewed in patients' medical charts

**Results.** The sustained remission rate for all patients was 58% during the median follow-up period at 4 years. With regard to MSAs, the achievement rate of sustained remission among MSA-negative patients was significantly higher than that for patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase ( $P = 0.004$ ), anti-melanoma differentiation-associated gene 5 ( $P = 0.037$ ) or anti-transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$  ( $P = 0.013$ ) antibodies. MSA-negative status (odds ratio 5.84,  $P = 0.009$ ) and absence of severe muscle weakness requiring assistance at diagnosis (odds ratio 43.6,  $P < 0.001$ ) were independent factors associated with sustained remission in multivariate analysis. Cumulative remission rates were significantly higher ( $P < 0.001$ ) in patients with both the MSA-negative status and absence of severe muscle weakness at diagnosis than the others.

**Conclusion.** MSA-negative status and the absence of severe muscle weakness requiring assistance at diagnosis are independent predictive factors for sustained remission in adult PM/DM patients.

**Key words:** polymyositis, dermatomyositis, myositis-specific autoantibodies, prediction, treatment outcome, remission

CLINICAL  
SCIENCE

## Rheumatology key messages

- Approximately half of the PM/DM patients achieved sustained remission after induction therapy.
- The absence of severe muscle weakness is strongly associated with sustained remission in PM/DM.
- Myositis-specific autoantibody-negative PM/DM patients have a better clinical outcome than those with other MSAs.

## Introduction





PM/DM are idiopathic inflammatory myopathies that affect skeletal muscle, skin, and other organs such as the lungs, heart and joints [1]. The measurement of myositis-specific autoantibodies (MSAs) is highly useful to

predict the clinical presentation, treatment response and prognosis in PM/DM [2, 3]. Prognostic factors for patients with PM/DM have been reported as follows: elderly age, male, amyopathic DM, dysphagia, interstitial lung disease (ILD), cardiac involvement and malignancy [3–5]. The MSAs strongly associated with a poor prognosis are anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5) antibody and anti-transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$  (anti-TIF1- $\gamma$ ) antibody, because anti-MDA5 and anti-TIF1- $\gamma$  are associated with fatal complications developing into rapidly progressive ILD (RP-ILD) and malignancy, respectively [6, 7]. Thus, PM/DM patients with these fatal complications must be managed appropriately to improve their prognosis.

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama and <sup>2</sup>Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan  
Submitted 10 May 2019; accepted 2 July 2019

Correspondence to: Takahisa Gono, Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan.  
E-mail: t-gono@nms.ac.jp

# 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

Masatoshi Jinnin <sup>1</sup>, Akiko Ohta,<sup>2</sup> Shoichiro Ishihara,<sup>3</sup> Hirofumi Amano,<sup>4</sup> Tatsuya Atsumi,<sup>5</sup> Manabu Fujimoto,<sup>6</sup> Takashi Kanda,<sup>7</sup> Yasushi Kawaguchi,<sup>8</sup> Atsushi Kawakami,<sup>9</sup> Akio Mimori,<sup>10</sup> Tsuneyo Mimori,<sup>11</sup> Toshihide Mimura,<sup>12</sup> Yoshinao Muro <sup>13</sup>, Hajime Sano,<sup>14</sup> Jun Shimizu,<sup>15</sup> Tsutomu Takeuchi,<sup>16</sup> Yoshiya Tanaka <sup>17</sup>, Kazuhiko Yamamoto <sup>18</sup>, Takayuki Sumida,<sup>19</sup> Hitoshi Kohsaka,<sup>20</sup> The Research Team for Autoimmune Diseases, The Research Program for Intractable Disease of the Ministry of Health, Labor and Welfare

**Handling editor** Josef S Smolen

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215488>).

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Dr Hitoshi Kohsaka, Tokyo, Japan;  
[kohsaka-tmd@umin.ac.jp](mailto:kohsaka-tmd@umin.ac.jp)

Received 7 April 2019  
Revised 18 October 2019  
Accepted 18 October 2019  
Published Online First  
6 November 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Jinnin M, Ohta A, Ishihara S, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:387–392.

## ABSTRACT

**Objective** To externally validate the performance of the new European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria set for idiopathic inflammatory myopathies (IIM) with a Japanese cohort.

**Methods** This study included 420 IIM and 402 non-IIM cases. Probability of having IIM in each patient was calculated using the collected data set. The cut-off probability was set at 55%, as recommended by EULAR/ACR. Patients classified as IIM by the criteria were further subclassified with classification trees.

**Results** When the probability cut-off was set at 55%, the sensitivity/specificity of the new criteria to diagnose IIM were 89.3%/91.0% in the total cohort, 88.1%/95.1% without muscle biopsy data and 90.4%/65.5% with biopsy data. The cohort included 12 overlap syndrome patients with biopsy data, who were included as non-IIM cases in accordance with traditional Japanese methods. When they were included in the IIM cases, the specificity in patients with biopsy increased to 74.4%. The sensitivity/specificity of the new criteria to diagnose polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) plus juvenile and amyopathic DM in the Japanese cohort was 87.4%/92.4%, which were greater than those of the Tanimoto's criteria revised to enable classification of amyopathic DM (ADM) (71.2%/87.8%) and were comparable with those of Bohan & Peter's criteria to diagnose those diseases except for ADM (88.4%/88.3%).

**Conclusions** Our study externally validated high specificity of the new criteria for the first time, although with several limitations, including low percentage of child patients. The new criteria have higher sensitivity and/or specificity in classification of PM/DM than the previously reported criteria, demonstrating its usefulness for interethnic patients.

## INTRODUCTION

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are heterogeneous disorders characterised by muscle weakness and muscle inflammation and include

## Key messages

### What is already known about this subject?

► New classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies were proposed on the basis of the data analyses by the International Myositis Classification Criteria Project. Examined for sensitivity validation with external cohorts, they were recently approved by European League Against Rheumatism and American College of Rheumatology.

### What does this study add?

► Our study externally validated high specificity of the new criteria for the first time.

### How might this impact on clinical practice or future developments?

► The new criteria have higher sensitivity and/or specificity in classification of polymyositis/dermatomyositis than the previously reported criteria, demonstrating its usefulness for interethnic patients. Setting probability cut-off at 55% in the new criteria together with use of the classification tree was acceptable for the Japanese cohort.

polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) and inclusion body myositis (IBM).<sup>1</sup> Immune-mediated necrotising myopathy (IMNM) could be an independent disease entity in IIM. Various classification criteria for IIM and its subgroups have been published since 1970.<sup>2</sup> Among them, the Bohan & Peter's criteria and Tanimoto's criteria for PM/DM have been commonly used in Japan.<sup>3–5</sup>

Bohan & Peter's criteria, described in 1975, include five variables. There are some limitations, however; IBM and muscular dystrophies with





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jautimm](http://www.elsevier.com/locate/jautimm)

## A comprehensive analysis of the clinical characteristics and laboratory features in 179 patients with autoimmune autonomic ganglionopathy

Shunya Nakane<sup>a,b,\*</sup>, Akihiro Mukaino<sup>a,b</sup>, Osamu Higuchi<sup>c,d</sup>, Maeda Yasuhiro<sup>c,d,e</sup>,  
Koutaro Takamatsu<sup>a</sup>, Makoto Yamakawa<sup>a</sup>, Mari Watari<sup>a</sup>, Nozomu Tawara<sup>a</sup>, Kei-ichi Nakahara<sup>a</sup>,  
Atsushi Kawakami<sup>f</sup>, Hidenori Matsuo<sup>c,e</sup>, Yukio Ando<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

<sup>b</sup> Department of Molecular Neurology and Therapeutics, Kumamoto University Hospital, Kumamoto, Japan

<sup>c</sup> Department of Clinical Research, National Hospital Organization Nagasaki Kawatana Medical Center, Nagasaki, Japan

<sup>d</sup> Department of Neuroimmunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

<sup>e</sup> Department of Neurology, National Hospital Organization Nagasaki Kawatana Medical Center, Nagasaki, Japan

<sup>f</sup> Department of Immunology and Rheumatology, Unit of Translational Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG)  
Anti-ganglionic acetylcholine receptor (gAChR)  
antibodies  
Autonomic dysfunction  
Autoantibody: <sup>123</sup>I- metaiodobenzylguanidine  
(MIBG) myocardial scintigraphy

### ABSTRACT

The clinical importance of autoantibodies against the ganglionic acetylcholine receptor (gAChR) remains to be fully elucidated. We aimed to identify the clinical characteristics of autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) in patients with gAChR autoantibodies. For this cohort investigation, serum samples were obtained from patients with AAG between 2012 and 2018 in Japan. We measured the levels of autoantibodies against gAChR $\alpha$ 3 and gAChR $\beta$ 4 and evaluated clinical features, as well as assessing the laboratory investigation results among the included patients. A total of 179 patients tested positive for antibodies, including 116 gAChR $\alpha$ 3-positive, 13 gAChR $\beta$ 4-positive, and 50 double antibody-positive patients. Seropositive AAG patients exhibited widespread autonomic dysfunction. Extra-autonomic manifestations including sensory disturbance, central nervous system involvement, endocrine disorders, autoimmune diseases, and tumours were present in 118 patients (83%). We observed significant differences in the frequencies of several autonomic and extra-autonomic symptoms among the three groups. Our <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy analysis of the entire cohort revealed that the heart-to-mediastinum ratio had decreased by 80%. The present study is the first to demonstrate that patients with AAG who are seropositive for anti-gAChR $\beta$ 4 autoantibodies exhibit unique autonomic and extra-autonomic signs. Decreased cardiac uptake occurred in most cases, indicating that <sup>123</sup>I- metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy may be useful for monitoring AAG. Therefore, our findings indicate that gAChR $\alpha$ 3 and gAChR $\beta$ 4 autoantibodies cause functional changes in postganglionic fibres in the autonomic nervous system and extra-autonomic manifestations in seropositive patients with AAG.

### 1. Introduction

Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) is a rare disease that presents with various autonomic symptoms. The ganglionic neuronal

nicotinic acetylcholine receptor (gAChR) mediates fast synaptic transmission in all peripheral autonomic ganglia in the autonomic nervous system, comprising two  $\alpha$ 3 subunits and three  $\beta$ 4 subunits [1,2]. However, the frequency of symptoms, extra-autonomic manifestations

**Abbreviations:** AAG, autoimmune autonomic ganglionopathy; Abs, autoantibodies; AChRs, acetylcholine receptors; AI, antibody index; CSF, cerebrospinal fluid; CVRR, coefficient of variation in R-R intervals; gAChR, ganglionic acetylcholine receptor; GI, gastrointestinal; GL, Gaussia luciferase; H/M, heart to mediastinum; IVIg, intravenous immunoglobulin; IVMP, intravenous methylprednisolone; LIPS, luciferase immunoprecipitation system; MIBG, metaiodobenzylguanidine; nAChR, nicotinic acetylcholine receptor; PSL, prednisolone; RLU, relative luminescence unit; SD, standard deviations

\* Corresponding author. Department of Molecular Neurology and Therapeutics, Kumamoto University Hospital, 1-1-1, Honjo, Chuouku, Kumamoto-shi, Kumamoto, 860-8556, Japan.

**E-mail addresses:** [nakaneshunya@gmail.com](mailto:nakaneshunya@gmail.com) (S. Nakane), [a.mukaino@gmail.com](mailto:a.mukaino@gmail.com) (A. Mukaino), [osmhgc@gmail.com](mailto:osmhgc@gmail.com) (O. Higuchi), [yas.maeda@hotmail.co.jp](mailto:yas.maeda@hotmail.co.jp) (M. Yasuhiro), [takamakt@gmail.com](mailto:takamakt@gmail.com) (K. Takamatsu), [makoto.kumadai@gmail.com](mailto:makoto.kumadai@gmail.com) (M. Yamakawa), [learsky\\_heaven@hotmail.com](mailto:learsky_heaven@hotmail.com) (M. Watari), [nozomonist@gmail.com](mailto:nozomonist@gmail.com) (N. Tawara), [97056kn@gmail.com](mailto:97056kn@gmail.com) (K.-i. Nakahara), [atsushik@nagasaki-u.ac.jp](mailto:atsushik@nagasaki-u.ac.jp) (A. Kawakami), [matsuo.hidenori.wa@mail.hosp.go.jp](mailto:matsuo.hidenori.wa@mail.hosp.go.jp) (H. Matsuo), [andoy709@kumamoto-u.ac.jp](mailto:andoy709@kumamoto-u.ac.jp) (Y. Ando).

<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102403>





Received 9 October 2019; Received in revised form 29 December 2019; Accepted 1 January 2020

Available online 08 January 2020

0896-8411/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.



# 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

Hideaki Tsuji,<sup>1</sup> Ran Nakashima,<sup>1</sup>  Yuji Hosono,<sup>2</sup> Yoshitaka Imura,<sup>3</sup> Masato Yagita,<sup>3</sup> Hajime Yoshifuji,<sup>1</sup> Shintaro Hirata,<sup>4</sup>  Takaki Nojima,<sup>4</sup> Eiji Sugiyama,<sup>4</sup> Kazuhiro Hatta,<sup>5</sup> Yoshio Taguchi,<sup>5</sup> Masaki Katayama,<sup>6</sup>  Kiminobu Tanizawa,<sup>1</sup> Tomohiro Handa,<sup>1</sup> Ryuji Uozumi,<sup>1</sup>  Shuji Akizuki,<sup>1</sup> Kosaku Murakami,<sup>1</sup> Motomu Hashimoto,<sup>1</sup> Masao Tanaka,<sup>1</sup> Koichiro Ohmura,<sup>1</sup> and Tsuneyo Mimori<sup>1</sup>

**Objective.** Interstitial lung disease (ILD) accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA-5)-positive dermatomyositis (DM) is often rapidly progressive and associated with poor prognosis. Because there is no established treatment, we undertook this study to prospectively evaluate the efficacy and safety of a combined immunosuppressive regimen for anti-MDA-5-positive DM patients with ILD.

**Methods.** Adult Japanese patients with new-onset anti-MDA-5-positive DM with ILD ( $n = 29$ ) were enrolled at multiple study centers from 2014 to 2017. They were treated with a regimen of high-dose glucocorticoids (GCs), tacrolimus, and intravenous cyclophosphamide (IV CYC). Plasmapheresis was used if a patient's condition worsened after the regimen started. The primary end point was 6-month survival, which was compared between this group of patients and a historical control group ( $n = 15$ ) consisting of anti-MDA-5-positive DM patients with ILD who received step-up treatment (high-dose GC and stepwise addition of immunosuppressant). Secondary end points were 12-month survival rate, adverse events, and changes in laboratory data.

**Results.** The combined immunosuppressive regimen group showed significantly higher 6-month survival rates than the step-up treatment group (89% versus 33%;  $P < 0.0001$ ). Over a period of 52 weeks, improvements in anti-MDA-5 titers, serum ferritin levels, vital capacity, and chest high-resolution computed tomography scores were observed. The combined immunosuppressive regimen group received IV CYC nearly 20 days earlier with shorter intervals and tended to receive plasmapheresis more often than patients undergoing step-up treatment. Cytomegalovirus reactivation was frequently observed over 52 weeks.

**Conclusion.** A combined immunosuppressive regimen is effective for anti-MDA-5-positive DM patients with ILD. Plasmapheresis can be used for additional effect in intractable disease. Patients should be carefully monitored for opportunistic infections during treatment.

## INTRODUCTION

Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) are heterogeneous autoimmune diseases that affect skeletal muscle and various

organs, including the skin, lungs, heart, and joints. IIMs have been categorized on the basis of clinical phenotype or histopathologic characteristics; however, recent studies have focused on the utility of myositis-specific autoantibodies (MSAs) for

Supported in part by the Japan Society for the Promotion of Science (grants JP25293222 and 16H05341 to Dr. Mimori).

<sup>1</sup>Hideaki Tsuji, MD, Ran Nakashima, MD, PhD, Hajime Yoshifuji, MD, PhD, Kiminobu Tanizawa, MD, PhD, Tomohiro Handa, MD, PhD, Ryuji Uozumi, PhD, Shuji Akizuki, MD, Kosaku Murakami, MD, PhD, Motomu Hashimoto, MD, PhD, Masao Tanaka, MD, PhD, Koichiro Ohmura, MD, PhD, Tsuneyo Mimori, MD, PhD: Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>2</sup>Yuji

Hosono, MD, PhD: National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, NIH, Bethesda, Maryland; <sup>3</sup>Yoshitaka Imura, MD, PhD, Masato Yagita, MD, PhD: Kitano Hospital, Osaka, Japan; <sup>4</sup>Shintaro Hirata, MD, PhD, Takaki Nojima, MD, PhD, Eiji Sugiyama, MD, PhD: Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; <sup>5</sup>Kazuhiro Hatta, MD, Yoshio Taguchi, MD: Tenri Hospital, Tenri, Japan; <sup>6</sup>Masaki Katayama, MD, PhD: Osaka Red Cross Hospital, Osaka, Japan.

# EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen <sup>1</sup>, Robert B M Landewé,<sup>2,3</sup> Johannes W J Bijlsma,<sup>4</sup> Gerd R Burmester,<sup>5</sup> Maxime Dougados,<sup>6</sup> Andreas Kerschbaumer <sup>1</sup>, Iain B McInnes,<sup>7</sup> Alexandre Sepriano <sup>8</sup>, Ronald F van Vollenhoven,<sup>9</sup> Maarten de Wit <sup>10</sup>, Daniel Aletaha,<sup>1</sup> Martin Aringer <sup>11</sup>, John Askling,<sup>12</sup> Alejandro Balsa,<sup>13</sup> Maarten Boers,<sup>14</sup> Alfons A den Broeder,<sup>15</sup> Maya H Buch <sup>16</sup>, Frank Buttgereit,<sup>5</sup> Roberto Caporali,<sup>17</sup> Mario Humberto Cardiel,<sup>18</sup> Diederik De Cock,<sup>19</sup> Catalin Codreanu,<sup>20</sup> Maurizio Cutolo <sup>21</sup>, Christopher John Edwards,<sup>22</sup> Yvonne van Eijk-Hustings <sup>23</sup>, Paul Emery <sup>24</sup>, Axel Finckh,<sup>25</sup> Laure Gossec <sup>26</sup>, Jacques-Eric Gottenberg,<sup>27</sup> Merete Lund Hetland,<sup>28</sup> Tom W J Huizinga <sup>29</sup>, Marios Koloumas,<sup>30,31</sup> Zhanguo Li,<sup>32</sup> Xavier Mariette,<sup>33</sup> Ulf Müller-Ladner,<sup>34</sup> Eduardo F Mysler,<sup>35</sup> Jose A P da Silva <sup>36</sup>, Gyula Poór,<sup>37</sup> Janet E Pope <sup>38</sup>, Andrea Rubbert-Roth <sup>39</sup>, Adeline Ruysen-Witrand,<sup>40</sup> Kenneth G Saag,<sup>41</sup> Anja Strangfeld,<sup>42</sup> Tsutomu Takeuchi,<sup>43</sup> Marieke Voshaar,<sup>44</sup> René Westhovens,<sup>19</sup> Désirée van der Heijde <sup>29</sup>

**Handling editor** Dimitrios T Boumpas

For numbered affiliations see end of article.

## Correspondence to

Professor Josef S Smolen, Division of Rheumatology, Department of Medicine 3, Medical University of Vienna, Vienna A-1090, Austria; josef.smolen@meduniwien.ac.at

JSS and RBML contributed equally.

JSS and RBML are joint first authors.

Received 17 November 2019  
Revised 16 December 2019  
Accepted 18 December 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655

## ABSTRACT

**Objectives** To provide an update of the European League Against Rheumatism (EULAR) rheumatoid arthritis (RA) management recommendations to account for the most recent developments in the field.

**Methods** An international task force considered new evidence supporting or contradicting previous recommendations and novel therapies and strategic insights based on two systematic literature searches on efficacy and safety of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) since the last update (2016) until 2019. A predefined voting process was applied, current levels of evidence and strengths of recommendation were assigned and participants ultimately voted independently on their level of agreement with each of the items.

**Results** The task force agreed on 5 overarching principles and 12 recommendations concerning use of conventional synthetic (cs) DMARDs (methotrexate (MTX), leflunomide, sulfasalazine); glucocorticoids (GCs); biological (b) DMARDs (tumour necrosis factor inhibitors (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab and biosimilar (bs) DMARDs) and targeted synthetic (ts) DMARDs (the Janus kinase (JAK) inhibitors tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib). Guidance on monotherapy, combination therapy, treatment strategies (treat-to-target) and tapering on sustained clinical remission is provided. Cost and sequencing of b/tsDMARDs are addressed. Initially, MTX plus GCs and upon insufficient response to this therapy within 3 to 6 months, stratification according to risk factors is recommended. With poor prognostic factors (presence of autoantibodies, high disease activity, early erosions or failure of two csDMARDs), any bDMARD or JAK inhibitor should be added to the csDMARD. If this

fails, any other bDMARD (from another or the same class) or tsDMARD is recommended. On sustained remission, DMARDs may be tapered, but not be stopped. Levels of evidence and levels of agreement were mostly high.

**Conclusions** These updated EULAR recommendations provide consensus on the management of RA with respect to benefit, safety, preferences and cost.

The European League Against Rheumatism (EULAR) developed its first recommendations for the management of rheumatoid arthritis (RA) with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in 2010.<sup>1</sup> They summarised the state of the art and provided rheumatologists, patients, payers and other stakeholders with the evidence-based views of European experts on the optimal use and sequence of pharmaceutical therapies in patients with RA. Over the course of the decade, the development of new classification criteria for RA<sup>2</sup>; novel information on optimal clinical targets, such as the American College of Rheumatology (ACR)-EULAR remission definitions<sup>3</sup>; evolution of treatment algorithms and strategies<sup>4,5</sup> and the advent of new drugs<sup>6,7</sup> already necessitated two updates of the EULAR recommendations.<sup>8,9</sup> The ACR, the Asian-Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) and the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) have published similar guidance documents, although using slightly different approaches.<sup>10–12</sup>

Today it is widely accepted that clinical remission is the main therapeutic target for patients with RA,

## Response to tocilizumab and work productivity in patients with rheumatoid arthritis: 2-year follow-up of FIRST ACT-SC study

Yoshiya Tanaka<sup>a</sup>, Hideto Kameda<sup>b</sup>, Kazuyoshi Saito<sup>a,c</sup>, Yuko Kaneko<sup>d</sup>, Eiichi Tanaka<sup>e</sup>, Shinsuke Yasuda<sup>f</sup>, Naoto Tamura<sup>g</sup>, Keishi Fujio<sup>h</sup>, Takao Fujii<sup>i</sup>, Toshihisa Kojima<sup>j</sup>, Tatsuhiko Anzai<sup>k</sup>, Chikuma Hamada<sup>\*,k</sup>, Yoshihisa Fujino<sup>m</sup>, Shinya Matsuda<sup>m</sup> and Hitoshi Kohsaka<sup>n</sup>

<sup>a</sup>The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health Japan, Fukuoka, Japan; <sup>b</sup>Toho University, Tokyo, Japan; <sup>c</sup>Tobata General Hospital, Fukuoka, Japan; <sup>d</sup>Division of Rheumatology Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>e</sup>Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University Hospital, Tokyo, Japan; <sup>f</sup>Department of Rheumatology, Endocrinology, and Nephrology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido, Japan; <sup>g</sup>Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>h</sup>Department of Allergy and Rheumatology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>i</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan; <sup>j</sup>Department of Orthopaedics/Rheumatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan; <sup>k</sup>EPS Corporation, Tokyo, Japan; <sup>l</sup>Tokyo University of Science, Tokyo, Japan; <sup>m</sup>Department of Public Health, University of Occupational and Environmental Health Japan, Fukuoka, Japan; <sup>n</sup>Department of Rheumatology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

### ABSTRACT

**Objectives:** We evaluated long-term control of rheumatoid arthritis (RA) in Japanese paid workers (PWs) and house workers (HWs) treated with subcutaneous tocilizumab (TCZ-SC) and explored factors affecting response to TCZ-SC regarding work productivity.

**Methods:** This study collected data from patients with RA in the TCZ-SC +/- conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs group. Factors affecting the response to tocilizumab regarding work productivity were explored using logistic regression. Differences in quality-adjusted life years (QALYs) between with/without response were analysed by a linear regression.

**Results:** Data were analysed for 357/360 patients. Patients with a  $\geq 75\%$  improvement in activity impairment (AI) were considered responders. EuroQol-5 Dimension (EQ-5D), six-item Kessler psychological distress scale score (K6), Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), and the patient's disease global health by visual analogue scale were significant contributors to TCZ-SC response based on improvements in AI. Work Functioning Impairment Scale, presenteeism, EQ-5D, K6, and HAQ-DI significantly contributed to the improvement of overall work impairment in PWs. Shorter disease duration also was related to TCZ-SC response based on AI improvements. Responders had significantly larger mean QALYs than non-responders (difference = 0.2614;  $p < .001$ ).

**Conclusions:** These real-world clinical data support long-term work productivity control with TCZ-SC for biologic-naïve HWs and PWs with RA.

### ARTICLE HISTORY

Received 20 September 2019  
Accepted 16 December 2019

### KEYWORDS

Activity impairment;  
rheumatoid arthritis;  
patient-reported outcome;  
tocilizumab; work  
productivity

## Introduction

Impaired musculoskeletal health and its profound impact on morbidity and mortality is a globally recognized problem [1]. Rheumatoid arthritis (RA) is a major cause of work disability, sickness absence from work, presenteeism, and loss of productivity in developed countries [2]. The decreased work productivity resulting from the persistent pain, impaired mobility and function, and reduced quality of life (QOL) of RA patients [3] has important personal, societal [1], and economic consequences [4]. The estimated prevalence of RA in Japan is reportedly between 0.6 and 1.0% [5]. A recent online survey of 500 RA Japanese patients reported that among this population, the percentages of

absenteeism and presenteeism were 1 and 23%, respectively [6].

Tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; TCZ) is a humanized monoclonal antibody targeting the interleukin-6 receptor [7]. The efficacy of TCZ as monotherapy and in combination with methotrexate has been reported in several trials overseas and in Japan [8–10]. We evaluated the effect of subcutaneous TCZ (TCZ-SC) based on improvements in work productivity and activity impairment (WPAI) among biologic-naïve Japanese house workers (HWs) and paid workers (PWs) with RA in real-world clinical practice in Japan in the FIRST ACT-SC study. Based on the interim results of this study up to 52 weeks [11], we

**CONTACT** Yoshiya Tanaka ✉ tanaka@med.uoehu.ac.jp 📧 The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health Japan, 1-1 Iseigaoka, Kitakyushu, Fukuoka 807-8555, Japan

\*Deceased on 21 December 2017.

Supplemental data for this article is available online at <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1709681>.

This article was originally published with errors, which have now been corrected in the online version. Please see Correction <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2020.1720438>

© 2020 Japan College of Rheumatology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis

Masaki Shimizu<sup>1\*</sup>, Mao Mizuta<sup>1</sup>, Nami Okamoto<sup>2</sup>, Takahiro Yasumi<sup>3</sup>, Naomi Iwata<sup>4</sup>, Hiroaki Umebayashi<sup>5</sup>, Yuka Okura<sup>6</sup>, Noriko Kinjo<sup>7</sup>, Tomohiro Kubota<sup>8</sup>, Yasuo Nakagishi<sup>9</sup>, Kenichi Nishimura<sup>10</sup>, Mariko Mohri<sup>11</sup>, Masato Yashiro<sup>12</sup>, Junko Yasumura<sup>13</sup>, Hiroyuki Wakiguchi<sup>14</sup> and Masaaki Mori<sup>11</sup>

## Abstract

**Background:** This study aimed to determine the influence of tocilizumab (TCZ) in modifying the clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA). Furthermore, we assessed the performance of the 2016 MAS classification criteria for patients with s-JIA-associated MAS while treated with TCZ.

**Methods:** A panel of 15 pediatric rheumatologists conducted a combination of expert consensus and analysis of real patient data. Clinical and laboratory features of s-JIA-associated MAS in 12 TCZ-treated patients and 18 untreated patients were evaluated. Possible MAS was defined as having characteristic laboratory features but lack of clinical features of MAS, or atypical MAS, or early treatment that prevented full-blown MAS.

**Results:** Clinically, the TCZ-treated patients with s-JIA-associated MAS were less likely febrile and had significantly lower ferritin, triglyceride, and CRP levels than the untreated patients with s-JIA-associated MAS. Other laboratory features of MAS including lower platelet counts and lower fibrinogen were more pronounced in TCZ-treated patients. The TCZ-treated patients with s-JIA-associated MAS were less likely to be classified as MAS based on the MAS classification criteria (25% vs 83.3%,  $p < 0.01$ ). This is ascribed to the absence of fever or insufficient ferritin elevation, compared with the untreated patients.

**Conclusion:** TCZ could modify the clinical and laboratory features of s-JIA-associated MAS. When evaluating the s-JIA patients while treated with TCZ, it is not applicable to use MAS classification criteria. Care must be taken to not underdiagnose MAS based on the MAS classification criteria.

**Keywords:** Macrophage activation syndrome, Systemic juvenile idiopathic arthritis, Tocilizumab, Classification criteria

## Background

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe, potentially life-threatening complication of rheumatic diseases, which is clinically characterized by fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, profound depression of all three blood cell lines, deranged liver function, intravascular coagulation, and central nervous system dysfunction. The hallmark of MAS is an uncontrolled and dysfunctional immune response with

excessive activation and expansion of T lymphocytes and macrophages exhibiting hemophagocytic activity, which leads to overproduction of numerous proinflammatory mediators, thereby eliciting a cytokine storm. MAS is complicated with many rheumatic diseases. However, MAS is most commonly seen in systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA) and occurs in approximately 10% patients with s-JIA [1]. Furthermore, subclinical or occult MAS may occur in as many as 30–40% patients with active s-JIA [2].

s-JIA is a severe systemic inflammatory disorder of unknown etiology characterized by arthritis and systemic features such as spiking fever, skin rash, generalized

\* Correspondence: [shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp)

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8641, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## 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

Yoshiya Tanaka<sup>a</sup>, Masataka Kuwana<sup>b</sup>, Takao Fujii<sup>c</sup>, Hideto Kameda<sup>d</sup>, Yoshinao Muro<sup>e</sup>, Keishi Fujio<sup>f</sup>, Yasuhiko Itoh<sup>g</sup>, Hidekata Yasuoka<sup>h</sup>, Shusaku Fukaya<sup>h</sup>, Konomi Ashihara<sup>h</sup>, Daisuke Hirano<sup>h</sup>, Koichiro Ohmura<sup>i</sup>, Yuya Tabuchi<sup>i</sup>, Hisanori Hasegawa<sup>j</sup>, Ryo Matsumiya<sup>c</sup>, Yuichiro Shirai<sup>b</sup>, Takehisa Ogura<sup>d</sup>, Yumi Tsuchida<sup>f</sup>, Mariko Ogawa-Momohara<sup>e</sup>, Hidehiko Narazaki<sup>g</sup>, Yoshino Inoue<sup>a</sup>, Ippei Miyagawa<sup>a</sup>, Kazuhisa Nakano<sup>a</sup>, Shintaro Hirata<sup>k</sup> and Masaaki Mori<sup>l</sup>

<sup>a</sup>The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan;

<sup>b</sup>Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School, Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>c</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan; <sup>d</sup>Division of Rheumatology, Toho University, Tokyo, Japan; <sup>e</sup>Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; <sup>f</sup>Department of Allergy and Rheumatology, Graduation School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>g</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; <sup>h</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan; <sup>i</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>j</sup>Department of Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan; <sup>k</sup>Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; <sup>l</sup>Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

### ABSTRACT

**Objective:** To update and revise the diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD) issued by the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW), a round table discussion by experts from rheumatology, dermatology, and pediatric medicine was conducted in multiple occasions.

**Methods:** The definition of MCTD, and items included in the diagnostic criteria were generated by consensus method and evaluation using clinical data of typical and borderline cases of MCTD, by applying to the diagnostic criteria for MCTD proposed in 1996 and 2004 by the Research Committee of MHLW.

**Results:** To the end, all committee members reached consensus. Then, the criteria were assessed in an independent validation cohort and tested against preexisting criteria. The revised criteria facilitate an understanding of the overall picture of this disease by describing the concept of MCTD, common manifestations, immunological manifestation and characteristic organ involvement. Conditions with characteristic organ involvement include pulmonary arterial hypertension, aseptic meningitis and trigeminal neuropathy. Even if the overlapping manifestations are absent, MCTD can be diagnosed based on the presence of the characteristic organ involvement. Furthermore, the criteria were validated for applicability in actual clinical cases, and public comments were solicited from the Japan College of Rheumatology and other associated societies.

**Conclusion:** After being reviewed through public comments, the revised diagnostic criteria have been finalized.

### ARTICLE HISTORY

Received 23 October 2019  
Accepted 25 December 2019

### KEYWORDS

Diagnosis; criteria; mixed connective tissue disease

## Introduction

In 1972, Sharp et al. proposed mixed connective tissue disease (MCTD) as a disease entity characterized by overlapping clinical features of systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis, and polymyositis, as well as high titers of serum anti-U1 ribonucleoprotein (U1-RNP) antibody [1]. Although MCTD was previously considered a subtype of systemic sclerosis, it has recently been recognized as an independent disease entity in terms of organ involvement because of its characteristic association with conditions such

as pulmonary arterial hypertension, aseptic meningitis, and trigeminal neuropathy [2–9].

In 1986, the MCTD criteria was first proposed by Kasukawa et al., as representatives of the research committee for MCTD of the Ministry of Health and Welfare in Japan during an International Symposium on Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies [6]. MCTD was designated as a specified disease by the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) in Japan in 1993. At present, it is a designated intractable disease affecting 11,000

**CONTACT** Yoshiya Tanaka ✉ tanaka@med.uoeh-u.ac.jp 📞 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahata-nishi, Kitakyushu 807-8555, Japan

© 2020 Japan College of Rheumatology



## Original article

**Clinical characteristics of cancer-associated myositis complicated by interstitial lung disease: a large-scale multicentre cohort study**Yuko Kaneko<sup>1</sup>, Takahiro Nunokawa<sup>2</sup>, Yoshinori Taniguchi<sup>3</sup>, Yukie Yamaguchi<sup>4</sup>, Takahisa Gono<sup>5</sup>, Kenichi Masui<sup>6</sup>, Atsushi Kawakami<sup>7</sup>, Yasushi Kawaguchi<sup>8</sup>, Shinji Sato<sup>9</sup> and Masataka Kuwana<sup>5</sup>; JAMI investigators\***Abstract****Objective.** To clarify the incidence, risk factors, and impact of malignancy in patients with PM/DM-associated interstitial lung disease (ILD).**Methods.** This study used data from 497 patients with PM/DM-associated ILD enrolled in a multicentre, retrospective and prospective cohort of incident cases. Cancer-associated myositis (CAM) was defined as malignancy diagnosed within 3 years before or after PM/DM diagnosis. Demographic and clinical information was recorded at the time of diagnosis, and data about the occurrence of mortality and malignancy was collected.**Results.** CAM was identified in 32 patients with PM/DM-associated ILD (6.4%). Patients with CAM were older (64 vs 55 years,  $P < 0.001$ ), presented with arthritis less frequently (24% vs 49%,  $P = 0.01$ ), and showed a lower level of serum Krebs von den Lungen-6 (687 vs 820 IU/l,  $P = 0.03$ ) than those without CAM. The distribution of myositis-specific auto-antibodies, including anti-melanoma differentiation-associated gene 5, anti-aminoacyl tRNA synthetase, and anti-transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$  antibodies, did not differ between the groups. Survival analysis demonstrated that CAM patients had a poorer survival than non-CAM patients ( $P = 0.006$ ), primarily due to excess deaths by concomitant malignancy, while mortality due to ILD-related respiratory failure was similar between the groups ( $P = 0.51$ ).**Conclusion.** Concomitant malignancy can occur in patients with PM/DM-associated ILD, and has significant impact on mortality. Older age, lack of arthritis, and a lower level of serum Krebs von den Lungen-6 at diagnosis are predictors of concomitant malignancy.**Key words:** cancer-associated, myositis, interstitial lung diseasesCLINICAL  
SCIENCE**Rheumatology key messages**

- Concomitant malignancy can occur in patients with PM/DM-associated ILD.
- Older age, lack of arthritis, and a lower KL-6 at diagnosis predict concomitant malignancy.
- Mortality due to ILD is comparable between CAM and non-CAM patients.

**Introduction**

PM and DM are a heterogeneous disease entity of idiopathic inflammatory myopathy that mainly affects skeletal muscle, skin, and lungs [1]. The first case of stomach

cancer associated with DM was reported in 1916 by Stertz [2]. Since then, the association between PM/DM and cancer has been formally specified in the first classification of myositis by Bohan and Peter [3], and has been evidenced by a number of case reports, large cohorts,

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Rheumatic Diseases, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Tokyo, <sup>3</sup>Department of Endocrinology, Metabolism, Nephrology and Rheumatology, Kochi Medical School Hospital, Kochi, <sup>4</sup>Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Kanagawa, <sup>5</sup>Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, <sup>6</sup>Department of Anesthesiology, Showa University School of Medicine, Tokyo, <sup>7</sup>Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, <sup>8</sup>Department of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University School of

Medicine, Tokyo and <sup>9</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Submitted 26 January 2019; accepted 29 April 2019

\*See acknowledgements section for a list of the JAMI investigators.

Correspondence to: Yuko Kaneko, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.  
E-mail: ykaneko@z6.keio.jp



## Original Research

## Physical inactivity, prolonged sedentary behaviors, and use of visual display terminals as potential risk factors for dry eye disease: JPHC-NEXT study



Akiko Hanyuda<sup>a,b</sup>, Norie Sawada<sup>b,\*</sup>, Miki Uchino<sup>a</sup>, Motoko Kawashima<sup>a</sup>, Kenya Yuki<sup>a</sup>, Kazuo Tsubota<sup>a</sup>, Kazumasa Yamagishi<sup>c</sup>, Hiroyasu Iso<sup>d</sup>, Nobufumi Yasuda<sup>e</sup>, Isao Saito<sup>f</sup>, Tadahiro Kato<sup>g</sup>, Yasuyo Abe<sup>h</sup>, Kazuhiko Arima<sup>h</sup>, Kozo Tanno<sup>i</sup>, Kiyomi Sakata<sup>i</sup>, Taichi Shimazu<sup>b</sup>, Taiki Yamaji<sup>b</sup>, Atsushi Goto<sup>b</sup>, Manami Inoue<sup>b</sup>, Motoki Iwasaki<sup>b</sup>, Shoichiro Tsugane<sup>b</sup>, for the JPHC-NEXT Study Group

<sup>a</sup> Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Epidemiology and Prevention Group, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center, Tokyo, Japan

<sup>c</sup> Department of Public Health Medicine, Faculty of Medicine, and Health Services Research and Development Center, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

<sup>d</sup> Public Health, Department of Social Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>e</sup> Department of Public Health, Kochi University Medical School, Kochi, Japan

<sup>f</sup> Department of Public Health and Epidemiology, Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan

<sup>g</sup> Center for Education and Educational Research, Faculty of Education, Ehime University, Ehime, Japan

<sup>h</sup> Department of Public Health, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

<sup>i</sup> Department of Hygiene and Preventive Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Asians  
Dry eye disease  
Exercise  
Lifestyle  
Middle aged  
Ocular disturbance  
Sedentary behaviors  
VDT work

## ABSTRACT

**Purpose:** This population-based, cross-sectional study was performed to assess the influence of life-style modalities, including physical activity, sedentary behaviors, and visual display terminal (VDT) use, on the prevalence of dry eye disease (DED).

**Methods:** The study included a total of 102,582 participants aged 40–74 years, from the Japan Public Health Center-based Prospective Study for the Next Generation, a large nationwide prospective ongoing Japanese cohort study. Logistic regression analyses were used to investigate the relationship of total and leisure-time physical activity, duration of sedentary behaviors, and VDT use (hours/day) with DED.

**Results:** Among 47,346 men and 55,236 women, 25,234 (8315 males and 16,919 females) cases of DED were documented. Total physical activity was significantly related to decreased DED in both sexes; for the highest vs. lowest total physical activity quartiles, the multivariable-adjusted odds ratios (ORs) for DED were 0.90 (95% confidence interval [CI], 0.84–0.97;  $P_{\text{trend}} < 0.03$ ) and 0.91 (95% CI, 0.86–0.95;  $P_{\text{trend}} < 0.001$ ) for men and women, respectively. Conversely, prolonged sedentary behaviors and VDT use had significantly higher prevalence of DED in both sexes ( $P_{\text{trend}} < 0.001$ ). Notably, the favorable effect of total physical activity on decreased DED in women was more prevalent with prolonged VDT use ( $\geq 2$  h/day) ( $P_{\text{interaction}} < 0.01$ ). In men, the duration of VDT use or sitting was a significant modifier of the inverse relationship between leisure-time physical activity and DED ( $P_{\text{interaction}} < 0.05$ ).

**Conclusions:** Physical inactivity, prolonged sedentary behaviors, and use of VDT were related to increased susceptibility to DED among middle-aged to older Japanese adults.

**Abbreviations:** ACSM, American College of Sports Medicine; AHA, American Heart Association; CI, confidence interval; DED, dry eye disease; DEWS, Dry Eye Workshop; IRB, Institutional Review Board; JPHC-NEXT Study, the Japan Public Health Center-based Prospective Study for the Next Generation; METs, metabolic equivalents of task score; OR, odds ratio; SD, standard deviation; TBUT, tear break-up time; TFOS, Tear Film and Ocular surface Society; VDT, visual display terminal

\* Corresponding author. Epidemiology and Prevention Group, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan.

E-mail address: [nsawada@ncc.go.jp](mailto:nsawada@ncc.go.jp) (N. Sawada).

<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.09.007>

Received 22 June 2019; Received in revised form 12 September 2019; Accepted 25 September 2019  
1542-0124/ © 2019 Published by Elsevier Inc.





## 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome

Yasufumi Masaki<sup>1</sup> · Hiroshi Kawabata<sup>1</sup> · Kazue Takai<sup>2</sup> · Norifumi Tsukamoto<sup>3</sup> · Shino Fujimoto<sup>1</sup> · Yasuhito Ishigaki<sup>4</sup> · Nozomu Kurose<sup>5</sup> · Katsushi Miura<sup>6</sup> · Shigeo Nakamura<sup>7</sup> · Sadao Aoki<sup>8</sup> on behalf of Japanese TAFRO Syndrome Research Team

Received: 9 September 2019 / Revised: 5 November 2019 / Accepted: 7 November 2019  
© Japanese Society of Hematology 2019

TAFRO syndrome, first reported in 2010, is a systemic inflammatory disorder manifesting as thrombocytopenia; anasarca, including pleural effusion and ascites; fever; reticulyn myelofibrosis and/or renal insufficiency; and organomegaly, including hepatosplenomegaly and lymphadenopathy. The annual incidence rate of TAFRO syndrome in Japan has been estimated to be 0.9–4.9 per million individuals, and the nationwide prevalence to be 860–7240 cases [1], numbers which are larger than previously expected. Most patients with TAFRO syndrome manifest modest-to-mild systemic lymphadenopathy with characteristic histopathological features resembling those of Castleman disease. Some researchers, therefore, consider that TAFRO syndrome to be a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD) [2]. However, clinical features of TAFRO syndrome

are quite different from those of classical Castleman disease [3], and we consider TAFRO syndrome to be a distinct clinical entity, although several pathological findings of lymph nodes resemble those in iMCD.



In 2015, we proposed diagnostic criteria and a disease severity classification for TAFRO syndrome [4], which have been widely accepted and cited. Almost simultaneously, another research group proposed diagnostic criteria for TAFRO syndrome with iMCD histology (TAFRO-iMCD) [2]. In the latter criteria, characteristic histopathological findings of lymph nodes are essential for diagnosis. We are aware that histological findings from lymph nodes are important for diagnosis, but lymph node biopsy from patients with TAFRO syndrome is sometimes difficult or nearly impossible, due to anasarca, bleeding tendency, and/or the smallness or unclear of the target lymph node. In addition, prompt diagnosis and initiation of treatment without delay are required to rescue such patients. Therefore, our diagnostic criteria include patients without histological confirmation of lymph nodes.

After our proposal of the diagnostic criteria and disease severity classification in 2015, we gained some additional insights and experiences that prompted us to update these criteria and classification. Recently, we retrospectively analyzed data from 220 patients stored in the database of the Multi-center Collaborative Retrospective Study for establishing the concept of TAFRO syndrome [3]. In that study, we compared clinical features of patients with iMCD, not otherwise specified (iMCD-NOS), TAFRO-iMCD, and TAFRO-without-proven-iMCD (TAFRO-w/op-iMCD). Our analysis clearly demonstrated that iMCD-NOS and TAFRO-iMCD are different clinical entities, whereas TAFRO-iMCD and TAFRO-w/op-iMCD, which were diagnosed without lymph node biopsy, could be considered the same clinical entity, requiring prompt diagnosis and intensive care [3]. In this retrospective study, we also found that patients with various diseases, including

✉ Yasufumi Masaki  
yasum@kanazawa-med.ac.jp

- <sup>1</sup> Department of Hematology and Immunology, Medicine, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan
- <sup>2</sup> Division of Hematology, Niigata City General Hospital, Niigata, Japan
- <sup>3</sup> Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan
- <sup>4</sup> Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Uchinada, Kahoku-gun, Japan
- <sup>5</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kanazawa Medical University, Uchinada, Kahoku-gun, Japan
- <sup>6</sup> Department of Hematology and Rheumatology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan
- <sup>7</sup> Department of Pathology and Biological Response, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
- <sup>8</sup> Department of Pathophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences, Niigata, Japan

# Thigh muscle MRI findings in myopathy associated with anti-mitochondrial antibody

Sumio Minamiyama MD<sup>1</sup>  | Sakiho Ueda MD<sup>1</sup> | Ran Nakashima MD, PhD<sup>2</sup> |  
 Hodaka Yamakado MD, PhD<sup>1</sup> | Yusuke Sakato MD<sup>1</sup> |  
 Hirofumi Yamashita MD, PhD<sup>1</sup> | Nobukatsu Sawamoto MD, PhD<sup>1</sup> |  
 Ryota Fujimoto MD, PhD<sup>3</sup> | Ichizo Nishino MD, PhD<sup>4</sup>  |  
 Makoto Urushitani MD, PhD<sup>5</sup> | Tsuneyo Mimori MD, PhD<sup>2</sup> |  
 Ryosuke Takahashi MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>2</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>3</sup>Department of Diagnostic Imaging, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>4</sup>Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

<sup>5</sup>Department of Neurology, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

## Correspondence

Hodaka Yamakado, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.  
 Email: yamakado@kuhp.kyoto-u.ac.jp

## Abstract

**Introduction:** Myopathy associated with anti-mitochondrial antibody (AMA) has recently been characterized as a distinct type of idiopathic inflammatory myopathy. The purpose of this study is to evaluate the pattern of involvement in thigh muscles in AMA myopathy using MRI.

**Methods:** Six patients with AMA myopathy were identified and their muscle MRI findings evaluated.

**Results:** On thigh muscle MRI, all six patients showed high signal intensity with short-tau inversion recovery that reflected disease activity mostly in the adductor magnus, called a “cuneiform sign.” Fatty degeneration was also prominent in the adductor magnus, as well as the semimembranosus muscles.

**Discussion:** These characteristic changes on MRI contrast with those of other inflammatory myopathies. From these observations, we concluded that the localization pattern of the inflammatory changes in muscle MRI can contribute to the diagnosis of AMA myopathy.

## KEYWORDS

granulomatous, myopathy, anti-mitochondrial antibody, idiopathic inflammatory myopathies, muscle MRI, myopathy, myositis

## 1 | INTRODUCTION

Myopathy associated with anti-mitochondrial antibody (AMA) has recently been characterized as a distinct type of idiopathic inflammatory myopathy (IIM).<sup>1-5</sup> The IIMs consist of heterogeneous subgroups of

autoimmune diseases characterized by progressive muscle weakness and skeletal muscle inflammation. Polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), inclusion body myositis (IBM), and immune-mediated necrotizing myopathy are the major subtypes of IIMs, and subtype-specific autoantibodies are a helpful diagnostic tool.<sup>6</sup> AMA and anti-mitochondrial M2 antibody (AMA-M2) were originally identified as specific autoantibodies for primary biliary cirrhosis (PBC).<sup>7</sup> Following the first report by Uhl et al in 1974,<sup>2</sup> the association of PBC with IIMs was reported in in case reports and small series.<sup>1,5,8-10</sup> These studies propose AMA myopathy as a distinct subgroup of IIMs. AMA myopathy is characterized by slowly progressive skeletal

**Abbreviations:** AMA, anti-mitochondrial antibody; AMA-M2, anti-mitochondrial M2 antibody; CK, creatine kinase; DM, dermatomyositis; HIS, high-intensity signal; IBM, inclusion body myositis; IIM, idiopathic inflammatory myopathy; PBC, primary biliary cirrhosis; PM, polymyositis; STIR, short-tau inversion recovery; TE, echo time; TR, repetition time; T1W, T1-weighted.

S.N. and S.U. contributed equally to this study.



OPEN ACCESS

## TRANSLATIONAL SCIENCE

## Antigen-driven selection of antibodies against SSA, SSB and the centromere 'complex', including a novel antigen, MIS12 complex, in human salivary glands

Masaru Takeshita ,<sup>1</sup> Katsuya Suzuki,<sup>1</sup> Yukari Kaneda,<sup>1</sup> Humitsugu Yamane,<sup>1</sup> Kazuhiro Ikeura,<sup>2</sup> Hidekazu Sato,<sup>2</sup> Shin Kato,<sup>2</sup> Kazuyuki Tsunoda,<sup>2</sup> Hisashi Arase,<sup>3,4</sup> Tsutomu Takeuchi<sup>1</sup>

Handling editor Josef S Smolen

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215862>).

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Shinjuku-ku, Japan

<sup>2</sup>Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry and Oral Surgery, Keio University School of Medicine, Shinjuku-ku, Japan

<sup>3</sup>Department of Immunochemistry, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Japan

<sup>4</sup>Laboratory of Immunochemistry, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Suita, Japan

## Correspondence to

Professor Tsutomu Takeuchi, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan; [tsutake@z5.keio.jp](mailto:tsutake@z5.keio.jp)

Received 13 June 2019

Revised 24 August 2019

Accepted 14 September 2019

Published Online First

14 October 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Takeshita M, Suzuki K, Kaneda Y, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:150–158.

## ABSTRACT

**Objectives** Recent evidences have revealed that anti-SSA/SSB antibodies, the major autoantibodies in Sjögren's syndrome (SS), are produced in salivary glands. This study aims to clarify overall of autoantibody production at lesion site, including anti-centromere antibody (ACA)-positive SS.

**Methods** Antibodies of antibody-secreting cells in human salivary glands were produced as recombinant antibodies. The reactivity of these antibodies and their revertants were investigated by ELISA and newly developed antigen-binding beads assay, which can detect conformational epitopes. The target of uncharacterised antibodies was identified by immunoprecipitation and mass spectrometry. Autoantibody-secreting cells in salivary gland tissue were identified by immunohistochemistry using green fluorescent protein-autoantigen fusion proteins.

**Results** A total of 256 lesion antibodies were generated, and 69 autoantibodies including 24 ACAs were identified among them. Beads assay could detect more autoantibodies than ELISA, suggesting autoantibodies target to antigens with native conformation. After somatic hypermutations were reverted, autoantibodies drastically decreased antigen reactivity. We showed that MIS12 complex, a novel target of ACA, and CENP-C are major targets of ACA produced in salivary glands by examining cloned antibodies and immunohistochemistry, whereas few anti-CENP-B antibodies were detected. The target profiling of serum ACA from 269 patients with SS, systemic sclerosis (SSc), primary biliary cirrhosis (PBC) and healthy controls revealed that ACA-positive patients have antibodies against various sites of centromere complex regardless of disease.

**Conclusion** We showed direct evidences of antigen-driven maturation of anti-SSA/SSB antibody and ACA in SS lesion. ACA recognises centromere 'complex' rather than individual protein, and this feature is common among patients with SS, SSc and PBC.

## INTRODUCTION

Serum autoantibody tests are widely used in clinical practice because the type of autoantibody is related to clinical course, treatment response and prognosis.<sup>1,2</sup> Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease that is characterised by chronic lymphocyte infiltration into salivary and lacrimal glands, that

## Key messages

## What is already known about this subject?

- The typical autoantibody of Sjögren's syndrome (SS), anti-SSA and anti-SSB antibody, is produced in salivary glands.
- Anti-centromere antibody (ACA) is the major autoantibody detected in limited-cutaneous systemic sclerosis and primary biliary cirrhosis (PBC) but it is also detected in a part of SS patients' serum.

## What does this study add?

- In addition to anti-SSA/SSB antibody, ACA is also produced in the salivary glands of SS patients in an antigen-driven manner.
- Serum ACA of patients with SS, SSc and PBC are commonly targeted to various sites of the centromere 'complex', not to individual proteins.

## How might this impact on clinical practice or future developments?

- This study highlights the significance of detail immunological analysis in local lesion for better understanding of disease-relevant autoantibody and classification of autoimmune diseases.

results in destruction of glands and causes sicca syndrome.<sup>3</sup> Anti-SSA antibody, which is collective term for multiple antibodies reacting to the SSA52 (TRIM21) and SSA60 (TROVE2), and anti-SSB antibody are the most commonly detected autoantibody in SS, and actually, anti-SSA antibody are used as one of the classification criteria of SS.<sup>4</sup>

Other autoantibodies, including anti-centromere antibody (ACA), anti- $\alpha$ -fodrin antibody and anti-muscarinic receptor three antibody, are also reported in a part of SS patients.<sup>5</sup> ACA is the major autoantibody detected in limited-cutaneous systemic sclerosis (lcSSc)<sup>6</sup> and primary biliary cirrhosis (PBC),<sup>7</sup> and clinically used in the classification criteria for systemic sclerosis (SSc),<sup>8</sup> but not included in the classification criteria for SS. In practice, ACA is detected by anti-nuclear antibody (ANA) test as discrete-speckled pattern (corresponding to the centromere region of chromosome). ELISA of anti-CENP-B antibody is also used because this result is highly consistent with ACA by





Click here to try the  
**New PubMed!**

An updated version of PubMed is now available.  
Come see the new improvements to the interface!

Full text links



Format: Abstract ▾

Mod Rheumatol. 2020 Jan;30(1):101-108. doi: 10.1080/14397595.2019.1583833. Epub 2019 Mar 21.

## **Safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting type I interferon receptor, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter, phase 2, open-label study.**

Tanaka Y<sup>1</sup>, Takeuchi T<sup>2</sup>, Okada M<sup>3</sup>, Ishii T<sup>4</sup>, Nakajima H<sup>5</sup>, Kawai S<sup>6</sup>, Nagashima T<sup>7</sup>, Hayashi N<sup>8</sup>, Wang L<sup>9</sup>, Tummala R<sup>9</sup>.

### ⊕ Author information

### Abstract

**Objectives:** This study evaluated the safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting the type I interferon (IFN) receptor, in Japanese patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** In this open-label, phase 2, dose-escalation study, patients received intravenous (IV) anifrolumab 100, 300, or 1000 mg every 4 weeks from days 29 to 337 (Stage 1). Patients who completed Stage 1 continued anifrolumab 300 mg every 4 weeks for 156 weeks (Stage 2). The primary objective was to evaluate the safety of anifrolumab for 48 weeks (Stage 1) and 156 weeks (Stage 2). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of anifrolumab were also assessed. **Results:** Of 20 patients enrolled in Stage 1, 17 received IV anifrolumab 100 mg ( $n = 6$ ), 300 mg ( $n = 5$ ), or 1000 mg ( $n = 6$ ). Adverse events (AE) and serious AE (SAE) incidences were similar between dose cohorts. SAEs occurred in 41% (Stage 1) and 33% (Stage 2) of patients; AEs leading to discontinuation occurred in 24% (Stage 1) and 22% (Stage 2) of patients. Anifrolumab had non-linear pharmacokinetics after the first and last dose and dose-dependently suppressed the IFN gene signature. **Conclusion:** Anifrolumab was well tolerated among Japanese patients with moderate-to-severe SLE.

**KEYWORDS:** Anifrolumab; dose escalation; intravenous; safety; systemic lupus erythematosus

PMID: 30793642 DOI: [10.1080/14397595.2019.1583833](https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1583833)

## Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update

Ichiro Kobayashi<sup>a</sup>, Shinji Akioka<sup>b</sup>, Norimoto Kobayashi<sup>c</sup>, Naomi Iwata<sup>d</sup>, Shunichiro Takezaki<sup>e</sup>, Haruna Nakaseko<sup>d</sup>, Satoshi Sato<sup>f</sup>, Yutaka Nishida<sup>g</sup>, Tomo Nozawa<sup>h</sup>, Yuichi Yamasaki<sup>i</sup>, Kazuko Yamazaki<sup>j</sup>, Satoru Arai<sup>k</sup>, Ichizo Nishino<sup>l</sup> and Masaaki Mori<sup>m</sup>

<sup>a</sup>Center for Pediatric Allergy and Rheumatology, KKR Sapporo Medical Center, Sapporo, Japan; <sup>b</sup>Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>c</sup>Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; <sup>d</sup>Department of Infection and Immunology, Aichi Children's Health and Medical Center, Obu, Japan; <sup>e</sup>Department of Pediatrics, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan; <sup>f</sup>Division of Infectious Disease and Immunology, Saitama Children's Medical Center, Omiya, Japan; <sup>g</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Japan; <sup>h</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama, Japan; <sup>i</sup>Department of Pediatrics, Kagoshima University Hospital, Kagoshima, Japan; <sup>j</sup>Department of Pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Kawagoe, Japan; <sup>k</sup>Department of Dermatology, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan; <sup>l</sup>Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan; <sup>m</sup>Lifetime Clinical Immunology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

### ABSTRACT

Juvenile dermatomyositis is the most common type of juvenile idiopathic inflammatory myopathy mainly affecting the skin and proximal muscles. We have published the Japanese version of 'Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018' consisting of a review of articles in the field and evidence-informed consensus-based experts' opinion on the treatment strategy in collaboration with The Pediatric Rheumatology Association of Japan and The Japan College of Rheumatology under the financial support by 'Research on rare and intractable diseases, Health and Labor Sciences Research Grants'. This article is a digest version of the Japanese guidance.

### ARTICLE HISTORY

Received 1 November 2018  
Accepted 3 January 2020

### KEYWORDS

Diagnosis; pathophysiology; management; interstitial lung disease; myositis-specific autoantibodies

## 1. Introduction






Juvenile idiopathic inflammatory myopathy is an umbrella entity comprising juvenile dermatomyositis (JDM), juvenile polymyositis (JPM), immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), inclusion body myositis (IBM), and connective tissue disease-associated myositis, which develops before the age of 18 [1]. JDM is the most common form of juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIMs) currently affecting 1.7 per 100,000 children in Japan [2]. Recently, Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) has published consensus-based recommendation for the management of JDM [3]. However, there are several differences in the frequency of complications and drug use between Europe or United States and Japan such as the frequency of anti-melanoma differentiation-association gene 5 (MDA5) antibody-positive rapidly progressive (RP)-interstitial lung disease (ILD) and the available route of methotrexate (MTX) administration, respectively [4–6]. These facts prompted us to develop clinical practice guidance for JDM suitable for patients in Japan. The Scientific Research Group for Pediatric Rheumatic Diseases (SRGPRD) was organized to standardize the diagnosis, evaluation of severity, and management of pediatric rheumatic diseases under the support by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare. The JDM Research Group of

SRGPRD consisting of 13 pediatric rheumatologists, a dermatologist and a pathologist has published the Japanese version of the guidance in collaboration with The Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ) and The Japan College of Rheumatology (JCR). Because evidence on the management of JDM is limited, this guidance mainly consists of narrative review of articles in the field and evidence-informed consensus-based experts' opinion on the treatment strategy. Articles were searched for the consensus-based part in MEDLINE and PubMed in 2017. Articles after the publication of the original Japanese version were hand-searched. Each section was reviewed and approved by all the JDM research group member. Final version of the manuscript was confirmed after public comments and approved by the steering committee of both PRAJ and JCR. The present English version summarizes the Japanese version with an update consisting of several recently published articles.

## 2. Definition

JDM is a symmetrical inflammatory myositis predominantly affecting proximal muscles with characteristic skin lesions [7]. However, some cases lack muscle weakness despite skin lesions characteristic of JDM and this is currently called juvenile clinically amyopathic dermatomyositis (JCADM) [8]. JCADM comprises juvenile amyopathic dermatomyositis

# Developing classification criteria for skin-predominant dermatomyositis: the Delphi process

J.S.S. Concha <sup>1,2</sup> S. Pena,<sup>1,2</sup> R. G. Gaffney <sup>1,2</sup> B. Patel,<sup>1,2</sup> M. Tarazi <sup>1,2</sup> C. J. Kushner <sup>1,2</sup> J.F. Merola,<sup>3</sup> D. Fiorentino,<sup>4</sup> J.P. Dutz,<sup>5</sup> M. Goodfield,<sup>6</sup> F. Nyberg,<sup>7</sup> B. Volc-Platzer,<sup>8</sup> M. Fujimoto,<sup>9</sup> C.C. Ang,<sup>10</sup> V.P. Werth, <sup>1,2</sup> and The Skin Myositis Delphi Group

<sup>1</sup>Michael J. Crescenz VAMC, Philadelphia, PA, U.S.A.

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, U.S.A.

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, U.S.A.

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Stanford University School of Medicine, Redwood City, CA, U.S.A.

<sup>5</sup>Department of Dermatology and Skin Science, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

<sup>6</sup>Department of Dermatology, Leeds General Infirmary, Leeds, U.K.

<sup>7</sup>Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, Sweden

<sup>8</sup>Department of Dermatology, Wiener Krankenanstaltenverbund, Vienna, Austria

<sup>9</sup>Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

<sup>10</sup>Department of Dermatology, Changi General Hospital, Singapore

**Linked Comment:** Fernandez. *Br J Dermatol* 2020; **182**:274–275.

## Summary

### Correspondence

Victoria P. Werth.

E-mail: werth@penmedicine.upenn.edu

### Accepted for publication

1 May 2019

### Funding sources

This work was supported by the United States Department of Veterans Affairs (Veterans Health Administration, Office of Research and Development and Biomedical Laboratory Research and Development).

### Conflicts of interest

None declared.

See Appendix S1 for the full list of co-authors of the Skin Myositis Delphi Group.

DOI 10.1111/bjd.18096

**Background** The European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for inflammatory myopathies are able to classify patients with skin-predominant dermatomyositis (DM). However, approximately 25% of patients with skin-predominant DM do not meet two of the three hallmark skin signs and fail to meet the criteria.

**Objectives** To develop a set of skin-focused classification criteria that will distinguish cutaneous DM from mimickers and allow a more inclusive definition of skin-predominant disease.

**Methods** An extensive literature review was done to generate items for the Delphi process. Items were grouped into categories of distribution, morphology, symptoms, antibodies, histology and contextual factors. Using REDCap™, participants rated these items in terms of appropriateness and distinguishing ability from mimickers. The relevance score ranged from 1 to 100, and the median score determined a rank-ordered list. A prespecified median score cut-off was decided by the steering committee and the participants. There was a pre-Delphi and two rounds of actual Delphi.

**Results** There were 50 participating dermatologists and rheumatologists from North America, South America, Europe and Asia. After a cut-off score of 70 during the first round, 37 of the initial 54 items were retained and carried over to the next round. The cut-off was raised to 80 during round two and a list of 25 items was generated.

**Conclusions** This project is a key step in the development of prospectively validated classification criteria that will create a more inclusive population of patients with DM for clinical research.

### What's already known about this topic?

- Proper classification of patients with skin-predominant dermatomyositis (DM) is indispensable in the appropriate conduct of clinical/translational research in the field.

## 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

Sayaka Tsuda<sup>a</sup>, Azusa Sameshima<sup>a</sup>, Michikazu Sekine<sup>b</sup>, Haruna Kawaguchi<sup>c</sup>, Daisuke Fujita<sup>d</sup>, Shintaro Makino<sup>e</sup>, Akio Morinobu<sup>f</sup>, Yohko Murakawa<sup>g</sup>, Kiyoshi Matsui<sup>h</sup>, Takao Sugiyama<sup>i</sup>, Mamoru Watanabe<sup>j</sup>, Yasuo Suzuki<sup>k</sup>, Masakazu Nagahori<sup>l</sup>, Atsuko Murashima<sup>m</sup>, Tatsuya Atsumi<sup>n</sup>, Kenji Oku<sup>n</sup>, Nobuaki Mitsuda<sup>c</sup>, Syuji Takei<sup>o</sup>, Takako Miyamae<sup>p</sup>, Naoto Takahashi<sup>q</sup>, Ken Nakajima<sup>r</sup> and Shigeru Saito<sup>a</sup> for The Ministry of Health Labour and Welfare Working Group for "Guideline for The Treatment of Rheumatoid Arthritis or Inflammatory Bowel Disease Bearing Women in Child-bearing Age"

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama, Toyama, Japan; <sup>b</sup>Department of Epidemiology and Health Policy, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences University of Toyama, Toyama, Japan; <sup>c</sup>Department of Maternal Fetal Medicine, Osaka Women's and Children's Hospital, Osaka, Japan; <sup>d</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College, Osaka, Japan; <sup>e</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan; <sup>f</sup>Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan; <sup>g</sup>Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Shimane University, Shimane, Japan; <sup>h</sup>Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; <sup>i</sup>Department of Rheumatology, National Hospital Organization Shimoshizu National Hospital, Yotuskaido City, Japan; <sup>j</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan; <sup>k</sup>Inflammatory Bowel Disease Center, Sakura Medical Center, Toho University, Chiba, Japan; <sup>l</sup>Clinical Research Center, Tokyo Medical and Dental University Hospital of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>m</sup>Center for Maternal-Fetal-Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; <sup>n</sup>Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan; <sup>o</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan; <sup>p</sup>Department of Pediatric Rheumatology, Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; <sup>q</sup>Department of Pediatric and Neonatal Intensive Care, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan; <sup>r</sup>Department of Pharmacy, National hospital organization Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the pre-conception status, pregnancy outcomes, and medication prevalence in systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), Crohn's disease (CD), and ulcerative colitis (UC).

**Methods:** E-mail-based questionnaire survey for the Japan Maternal Fetal Intensive Care Unit Network hospitals inquiring prevalence and clinical features of SLE, RA, CD and UC complicated pregnancies for 2 years.

**Results:** The number of SLE, RA, CD and UC among 69,810 deliveries was 184, 139, 27 and 178, respectively. Less than half of pregnancies were planned. Assisted reproductive technology (ART) pregnancy rates were higher in SLE, RA and UC than in the general population (11.4, 23.0 and 7.4 vs 5.1%,  $p < .001$  each). Preterm delivery, preeclampsia, and fetal growth restriction (FGR) were more frequent in SLE than in the general population (39.4 vs. 5.6%  $p < .001$ , 15.0 vs. 6.0%  $p < .001$ , 12.9 vs 4.2%  $p < .001$ ). Prevalence of preterm delivery in RA and UC (27.5 vs. 5.6%  $p < .001$ , 11.3 vs. 5.6%  $p < .05$ ) and FGR in CD (28.6 vs. 4.2%  $p < .001$ ) was also higher than that in the general population.

**Conclusion:** SLE, RA, CD, and UC complicated pregnancies were at high risks of obstetric adverse outcome. High ART rates necessitate pre-conception counseling in SLE, RA, and UC pregnancies.

### ARTICLE HISTORY

Received 26 March 2019  
Accepted 25 August 2019

### KEYWORDS

Crohn's disease; pregnancy; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; ulcerative colitis

### Introduction

Current treatment advances including the advent of anti-TNF inhibitors, CTLA4-immunoglobulin, and IL-6 receptor antagonists have enabled more women with rheumatoid arthritis (RA) or inflammatory bowel disease (IBD) to achieve remission, resulting in an increased number of births in these patient populations [1,2]. The incidence of

adverse pregnancy outcomes is lower when disease is in remission than during active disease [3–7]. Therefore, guidelines and recommendations mention that the use of anti-TNF inhibitors during pregnancy should be considered if disease activity needs to be controlled [8,9]. Although antenatal use of anti-TNF inhibitors has been reported as having low teratologic risk, guidelines recommend discontinuation

CONTACT Shigeru Saito [s30saito@med.u-toyama.ac.jp](mailto:s30saito@med.u-toyama.ac.jp) Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama, Toyama, Japan



Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2019 Japan College of Rheumatology



## RESEARCH ARTICLE

# Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease?

Shino Fujimoto<sup>1</sup> | Tomoyuki Sakai<sup>1</sup> | Hiroshi Kawabata<sup>1,2</sup>  | Nozomu Kurose<sup>3</sup> | Sohsuke Yamada<sup>3</sup> | Kazue Takai<sup>4</sup> | Sadao Aoki<sup>5</sup> | Junya Kuroda<sup>6</sup>  | Makoto Ide<sup>7</sup> | Keigo Setoguchi<sup>8</sup> | Norifumi Tsukamoto<sup>9</sup> | Haruka Iwao-Kawanami<sup>1</sup> | Takafumi Kawanami<sup>1</sup> | Shuichi Mizuta<sup>1</sup> | Toshihiro Fukushima<sup>1</sup> | Yasufumi Masaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan

<sup>2</sup>Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>3</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan

<sup>4</sup>Department of Hematology, Niigata City General Hospital, Niigata, Japan

<sup>5</sup>Department of Pathophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences, Niigata, Japan

<sup>6</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

<sup>7</sup>Department of Hematology, Takamatsu Red Cross Hospital, Takamatsu, Japan

<sup>8</sup>Department of Systemic Immunological Diseases, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Tokyo, Japan

<sup>9</sup>Oncology Centre, Gunma University Hospital, Maebashi, Japan

## Correspondence

Hiroshi Kawabata, MD, Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa-ken 920-0293, Japan.  
Email: hkawabat@kanazawa-med.ac.jp

## Funding information

Kanazawa Medical University, Grant/Award Numbers: S2004-16, S2007-5, K2011-7, H2011-11, AR2012-06; Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Grant/Award Numbers: 17591060, 15K09510; Ministry of Health, Labour and Welfare, Grant/Award Number: H27-28 Nanchi, etc. (Nan)- General-002; H27-Nanchi

## Abstract

Castleman disease (CD) is a rare lymphoproliferative disorder that can be unicentric or multicentric. Multicentric CD (MCD) is further subdivided into human herpesvirus type-8-associated, POEMS syndrome-associated, and idiopathic (iMCD). TAFRO syndrome is a newly identified disorder of unknown etiology characterized by thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly. The TAFRO syndrome is sometimes regarded as a subtype of iMCD (TAFRO-iMCD), whereas iMCD without TAFRO syndrome is considered “not otherwise specified” (iMCD-NOS). However, a proportion of patients with TAFRO syndrome have been diagnosed without lymph node biopsies (TAFRO syndrome without proven iMCD; TAFRO-w/op-iMCD). To clarify the clinical features of iMCD-NOS, TAFRO-iMCD, and TAFRO-w/op-iMCD, we retrospectively analyzed 220 patients extracted from the database of the Multicenter Collaborative Retrospective Study for Establishing the Concept of TAFRO Syndrome. The patients included 87 with iMCD-NOS, 63 with TAFRO-iMCD, and 19 with TAFRO-w/op-iMCD. Patients in all three groups exhibited anemia, hypoalbuminemia, and elevated serum C-reactive protein and interleukin-6 levels. No significant differences in clinical, laboratory, and prognostic features were noted between the TAFRO-iMCD, and TAFRO-w/op-iMCD groups. However, the iMCD-NOS group exhibited polyclonal hyper- $\gamma$ -globulinemia. The five-year survival rates of patients in the iMCD-NOS and TAFRO-involved groups were 100% and 66.5%, respectively (dropping markedly during the first few months in the latter). The iMCD-NOS and the TAFRO-iMCD samples typically showed plasma cell and mixed-type histologies, respectively. Thus, iMCD can be classified into two distinct subtypes, iMCD-NOS and TAFRO-iMCD. As such, TAFRO-iMCD and TAFRO-w/op-iMCD may be considered the same entity, requiring prompt diagnosis and intensive care.

## Clinical subsets of juvenile dermatomyositis classified by myositis-specific autoantibodies: Experience at a single center in Japan

Naomi Iwata<sup>a</sup>, Haruna Nakaseko<sup>a</sup>, Toaki Kohagura<sup>a</sup>, Ryuhei Yasuoka<sup>a</sup>, Naoki Abe<sup>a</sup>, Shinji Kawabe<sup>a</sup>, Shiro Sugiura<sup>b</sup> and Yoshinao Muro<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Infection and Immunology, Aichi Children's Health and Medical Center, Obu, Japan; <sup>b</sup>Department of Allergy, Aichi Children's Health and Medical Center, Obu, Japan; <sup>c</sup>Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

### ABSTRACT

**Objectives:** This study investigated the association between myositis-specific autoantibodies (MSAs) and clinical subsets of juvenile dermatomyositis (JDM) in Japanese patients.

**Methods:** Twenty-one patients at a single center who developed initial or relapsed JDM from 2011 to 2016 were analyzed. Serum concentrations of MSAs against TIF1- $\gamma$ , MDA5, NXP2, Mi-2, ARS, and SAE were measured by enzyme-linked immunosorbent assays. Clinical symptoms and laboratory data were obtained from clinical records. Clinical characteristics were compared in patients with autoantibodies against TIF1- $\gamma$ , MDA5, and NXP2.

**Results:** Of the 21 patients, 20 (95.2%) were positive for one or more MSAs, including nine (42.9%), five (23.8%), six (28.6%), and one (4.8%) positive for anti-TIF1- $\gamma$ , anti-MDA5, anti-NXP2, and anti-Mi-2 autoantibodies. No patient was positive for anti-ARS or anti-SAE autoantibodies. The frequency of diffuse cutaneous lesions was higher in patients with anti-TIF1- $\gamma$  autoantibodies. Anti-MDA5 autoantibody-positive patients had features of interstitial lung disease on chest computed tomography. Severe muscle damage at disease onset was significantly associated with positivity for anti-NXP2 autoantibodies.

**Conclusion:** Similar to findings in Western countries, the clinical characteristics of JDM in Japanese may differ for each type of MSAs.

### ARTICLE HISTORY

Received 4 October 2017  
Accepted 26 July 2018

### KEYWORDS

Anti-MDA5; anti-NXP2; anti-TIF1- $\gamma$ ; juvenile dermatomyositis; myositis specific antibody

### Introduction

Juvenile dermatomyositis (JDM) is a major subset of juvenile idiopathic inflammatory myopathy (JIIM), dominantly affecting both muscle and skin, and occasionally lung tissues. Various myositis-specific autoantibodies (MSAs) have been reported as specific disease markers of JDM [1–4]. In addition, recent studies have demonstrated associations among MSA and clinical phenotype in adult patients with dermatomyositis from various ethnicities [5,6]. Although such associations have also been demonstrated in children of Europe and the United States, reports of those in Asian patients are scarce [7].

In the present study, we analyzed the MSA profiles in children with JDM treated at a single center in Japan, as well as the clinical characteristics associated with each MSA.

### Materials and methods

#### Patients


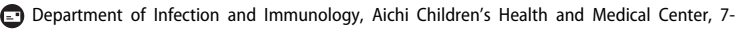
This study included patients with JDM who developed dermatomyositis at age <16 years and were evaluated at the


time of onset or recurrence at Aichi Children's Health and Medical Center between January 2011 and December 2016. Patients diagnosed with JDM prior to 2001 were excluded. This study was approved by the ethics committee of Aichi Children's Health and Medical Center.

JDM was diagnosed as described [8], with patients subdivided into those with possible, probable, and definite JDM. Juvenile amyopathic dermatomyositis (ADM) was diagnosed as a typical skin rash but with no clinical evidence of proximal muscle weakness [9].

#### Data collection

Baseline clinical and laboratory data at diagnosis and during the study period were retrospectively obtained from medical records including fever, JDM-associated skin lesions, muscle weakness, and arthralgia or arthritis. Severe muscle weakness was defined as level 2 or lower on manual muscle testing or its equivalent. Rapidly progressive muscle weakness was defined as weakness that progressed to severe within 3 months after onset of any weakness. Muscle weakness during the disease course was evaluated by assessing dysphagia

CONTACT Naomi Iwata  [naomi\\_iwata@mx.achmc.pref.aichi.jp](mailto:naomi_iwata@mx.achmc.pref.aichi.jp) 

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2018 Japan College of Rheumatology



## ARTICLE OPEN

## JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL-2 signaling

Takaharu Katagiri<sup>1,2</sup>, Soh Yamazaki<sup>1</sup>, Yuto Fukui<sup>3</sup>, Kotaro Aoki<sup>3</sup>, Hideo Yagita<sup>4</sup>, Takashi Nishina<sup>1</sup>, Tetuo Mikami<sup>5</sup>, Sayaka Katagiri<sup>6</sup>, Ayako Shiraishi<sup>1</sup>, Soichiro Kimura<sup>3</sup>, Kazuhiro Tateda<sup>3</sup>, Hideki Sumimoto<sup>7</sup>, Shogo Endo<sup>8</sup>, Hideto Kameda<sup>2</sup> and Hiroyasu Nakano<sup>1,9</sup>

The AP-1 transcription factor JunB plays crucial roles in multiple biological processes, including placental formation and bone homeostasis. We recently reported that JunB is essential for the development of Th17 cells, and thus *Junb*-deficient mice are resistant to experimental autoimmune encephalomyelitis. However, the role of JunB in CD4<sup>+</sup> T cells under other inflammatory disease conditions is unknown. Here we show that mice lacking JunB in CD4<sup>+</sup> T cells (*Junb*<sup>fl/fl</sup>*Cd4-Cre* mice) were more susceptible to dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis because of impaired development of regulatory T (Treg) cells. Production of interleukin (IL)-2 and expression of CD25, a high affinity IL-2 receptor component, were decreased in *Junb*-deficient CD4<sup>+</sup> T cells in vitro and in vivo. Naive CD4<sup>+</sup> T cells from *Junb*<sup>fl/fl</sup>*Cd4-Cre* mice failed to differentiate into Treg cells in the absence of exogenously added IL-2 in vitro. A mixed bone marrow transfer experiment revealed that defective Treg development of *Junb*-deficient CD4<sup>+</sup> T cells was not rescued by co-transferred wild-type cells, indicating a significance of the cell-intrinsic defect. Injection of IL-2-anti-IL-2 antibody complexes induced expansion of Treg cells and alleviated DSS-induced colitis in *Junb*<sup>fl/fl</sup>*Cd4-Cre* mice. Thus JunB plays a crucial role in the development of Treg cells by facilitating IL-2 signaling.

*Mucosal Immunology* (2019) 12:1104–1117; <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0182-0>

## INTRODUCTION

The AP-1 transcription factor JunB, which is encoded by the immediate early gene *Junb*, mediates multiple biological processes including placental, suppression of myeloid cell proliferation, and maintenance of bone and skin homeostasis.<sup>1–4</sup> JunB is a basic leucine zipper (bZIP) protein and forms an AP-1 complex by dimerizing with other bZIP proteins, such as Fos or BATF family members. Recently we and other groups have reported that JunB is essential for the development of IL-17-producing helper T (Th17) cells, and thus *Junb*-deficient mice are completely resistant to experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).<sup>5–7</sup> In addition, the transfer of CD45RB<sup>hi</sup>CD25<sup>–</sup>CD4<sup>+</sup> T cells from *Junb*-deficient mice to *Rag1*-deficient mice fails to induce colitis,<sup>6</sup> suggesting that JunB is indispensable for pathogenicity of T cells in these autoimmune diseases. On the other hand, it is unclear whether JunB in CD4<sup>+</sup> T cells is involved in other inflammatory diseases such as those induced by innate immune cells.

Inflammatory bowel diseases (IBDs) are inflammatory disorders that are characterized by mucosal damage and intestinal inflammation.<sup>8,9</sup> Although the etiology of the IBDs is poorly understood, aberrant activation of immune cells against intestinal microbiota has been proposed to be a cause of the disease. In addition to the genetic and environmental factors, imbalance of

the microbiota composition, called dysbiosis, is suggested to play a key role in the pathology of IBDs.<sup>10</sup> Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are two major types of IBDs. The dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis is an experimental mouse model of human IBDs.<sup>11,12</sup> In this model, administration of DSS via drinking water causes epithelial barrier damages, which allow penetration of intestinal microbiota into injured mucosa to induce inflammation through infiltration of innate immune cells. DSS-induced colitis shares several aspects of clinical pathology with human UC such as confined symptoms at the colon. Because severe combined immunodeficient (SCID) mice are not resistant to DSS-induced colitis,<sup>13</sup> this disease model is considered to be evoked by innate immune cells. *Rag2*<sup>–/–</sup> mice are more susceptible to DSS-induced colitis, and the pathology is alleviated by transfer of wild-type CD4<sup>+</sup> T cells,<sup>14</sup> indicating a protective role for CD4<sup>+</sup> T cells in the DSS-induced colitis.

Regulatory T (Treg) cells, specified by expression of the transcription factor forkhead box P3 (Foxp3), play crucial roles in maintenance of homeostasis by limiting multiple immune responses.<sup>15–17</sup> It has been shown that Treg cells ameliorate DSS-induced colitis.<sup>18,19</sup> Development of Treg cells requires IL-2 signaling, as indicated by the fact that mice deficient in IL-2 or its receptor subunits exhibit a marked reduction in Treg cells, leading to lethal autoimmune disorders.<sup>20</sup> Among the three subunits

<sup>1</sup>Department of Biochemistry, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8540, Japan; <sup>2</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Toho University Graduate School of Medicine (Ohashi Medical Center), 2-22-36 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan; <sup>3</sup>Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8540, Japan; <sup>4</sup>Department of Immunology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan; <sup>5</sup>Department of Pathology, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8540, Japan; <sup>6</sup>Department of Periodontology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8510, Japan; <sup>7</sup>Department of Biochemistry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka 812-8582, Japan; <sup>8</sup>Ageing Neuroscience Research Team, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo 173-0015, Japan and <sup>9</sup>Host Defense Research Center, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8540, Japan  
Correspondence: Soh Yamazaki (syamaz@med.toho-u.ac.jp) or Hiroyasu Nakano (hiroyasu.nakano@med.toho-u.ac.jp)

Received: 14 October 2018 Revised: 18 May 2019 Accepted: 6 June 2019  
Published online: 8 July 2019

Letter to the Editor (Case report)

doi:10.1093/rheumatology/kez527

**Pregnancy triggers the onset of anti-transcriptional intermediary factor 1 $\gamma$  antibody-positive dermatomyositis: a case series**

**Rheumatology key message**

- The onset anti-TIF1 $\gamma$  antibody-positive DM might be triggered by pregnancy in young adult female patients.

SIR, DM is an idiopathic inflammatory myopathy that has been proved to be related to some types of myositis-specific autoantibodies. Several environmental risk factors for the development of DM have been reported. For instance, anti-transcriptional intermediary factor 1 (TIF1) $\gamma$  antibody is closely associated with paraneoplastic DM in elderly patients [1], whereas a few previous case reports have suggested that pregnancy can trigger the onset of DM in some cases [2]. Akalin *et al.* [2] reported in their literature review that ~40% and 10% of patients with histories of pregnancy developed DM during pregnancy and in post-partum periods, respectively. No study has investigated myositis-specific autoantibodies of pregnancy-associated DM.

A total of 62 patients who were diagnosed with myositis-specific autoantibody-associated DM in our department between January 2010 and November 2018 were enrolled in this retrospective case series study. The myositis-specific autoantibodies, including anti-aminoacyl-tRNA synthetases (ARS), anti-TIF1 $\gamma$ , anti-Mi2 $\beta$ , and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibodies, were evaluated

using established ELISA kits (MESACUP; Medical & Biological Laboratories, Tokyo, Japan). This study was exempted from approval by the medical ethics review committee of the University of Tsukuba Hospital (H27-207).

We identified 13 female cases of childbearing age (15–49 years) who developed DM, including 7 cases of anti-TIF1 $\gamma$  antibody-positive DM (patients 1–7 in Table 1), 4 cases of anti-ARS antibody-positive DM and 2 cases of anti-MDA5 antibody-positive DM. Three of the seven cases with anti-TIF1 $\gamma$  antibody-positive DM presented with onsets during the pregnancy/post-partum periods: a 32-year-old woman during the gestation period of her first child (patient 3), a 34-year-old woman 8 weeks after the birth of her second child (patient 4) and a 35-year-old woman within a few days after the birth of her first child (patient 5) (see Table 1). In contrast, a 48-year-old patient developed anti-TIF1 $\gamma$  antibody-positive paraneoplastic DM (patient 7), while three patients developed anti-TIF1 $\gamma$  antibody-positive DM without any correlations with pregnancy or malignancy (patients 1, 2 and 6; Table 1). The other six reproductive-age females, including four anti-ARS antibody-positive DM cases and two anti-MDA5 antibody-positive DM cases, also developed DM without any correlations with pregnancy.

It has been reported that in elderly patients with anti-TIF1 $\gamma$  antibody-positive paraneoplastic DM, disease activity was inhibited by cancer resection and malignant tumours presented a high expression of TIF1 $\gamma$  [3]. Another report showed that mutations and loss of heterozygosity in TIF1 $\gamma$  were detected in tumours of patients with DM and that TIF1 $\gamma$  was overexpressed in tumours, muscle tissues and the skin [4]. These findings suggest that overexpression of

TABLE 1 Female patients of childbearing age with development of DM

Patient	Age of onset, years	Autoantigen for myositis-specific autoantibody	Association with pregnancy period <sup>a</sup>	History of malignant tumour	Muscle weakness	Interstitial lung disease
1	25	TIF1 $\gamma$	–	–	–	–
2	29	TIF1 $\gamma$	–	–	–	–
3	32	TIF1 $\gamma$	+	–	–	–
4	34	TIF1 $\gamma$	+	–	–	–
5	35	TIF1 $\gamma$	+	–	–	–
6	48	TIF1 $\gamma$	–	–	+	–
7	48	TIF1 $\gamma$	–	Breast cancer	+	–
8	38	ARS	–	–	–	+
9	47	ARS	–	–	–	+
10	47	ARS	–	–	+	+
11	49	ARS	–	–	+	–
12	44	MDA5	–	–	+	+
13	49	MDA5	–	–	–	+

<sup>a</sup>From pregnancy to post-partum period.  
+: positive; -: negative.



PROF. HIDETO KAMEDA (Orcid ID : 0000-0002-4330-5782)

Article type : Brief Report

Brief Report

**Finger joint cartilage evaluated by semi-quantitative ultrasound score in patients with rheumatoid arthritis**

**Running Title:** US semi-quantitative cartilage score

Takehisa Ogura, MD, PhD, Ayako Hirata, MD, PhD, Norihide Hayashi, MD, Chihiro Imaizumi, MD, Hideki Ito, MD, PhD, Sayaka Takenaka, MD, Yuki Inoue, MD, Yuto Takakura, MD, Kennosuke Mizushima, MD, Takaharu Katagiri, MD, and Hideto Kameda, MD, PhD

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

**Corresponding Author:**

Hideto Kameda, M.D., Ph.D., Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Toho University (Ohashi Medical Center), 2-22-36 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan.

Phone: +81-3-3468-1251

Fax: +81-3-5433-3069

E-mail: hideto.kameda@med.toho-u.ac.jp

Funding: This work was partly supported by JSPS KAKENHI Grant Number JP15K09535, Health and Labour Sciences Research Grants for research on intractable diseases (The Research Team for Autoimmune Diseases) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and a research grant from Eisai Co., Ltd.

Disclosure statement: HK has received consulting fees, speaking fees, and/or honoraria from

AbbVie G.K., Asahi Kasei Pharma, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Eli

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the [Version of Record](#). Please cite this article as [doi: 10.1002/ACR.24101](https://doi.org/10.1002/ACR.24101)

This article is protected by copyright. All rights reserved



Letters to the Editor

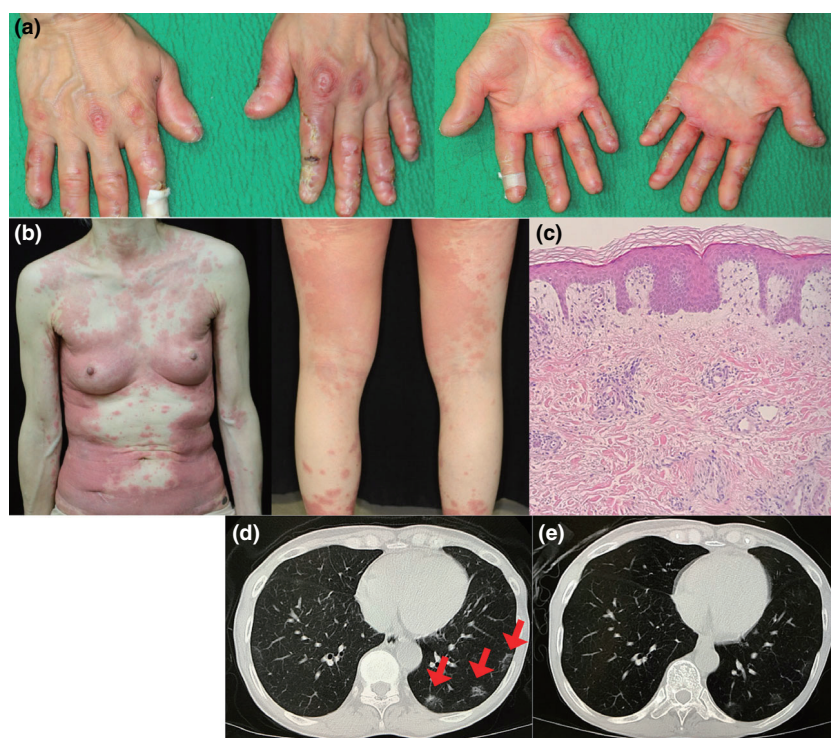
## Drug-induced acute eosinophilic pneumonia due to hydroxychloroquine in a chilblain lupus patient

Dear Editor,

Gastrointestinal symptoms and retinopathy are among the adverse effects of hydroxychloroquine (HCQ) administration.<sup>1</sup> No reports have been published on acute eosinophilic pneumonia (AEP)<sup>2</sup> attributed to HCQ. We report a case of AEP associated with HCQ.

A 69-year-old woman had been suffering from chilblain lupus erythematosus (LE) for 14 years. She had scaly and hyperkeratotic erythema and erosions with crusts on her hands (Fig 1a), and these exacerbated every winter. Laboratory examinations, including those for complete blood cell count, liver and renal function, and urinalysis, showed no abnormalities. Antinuclear antibodies and other LE-associated autoantibodies were all negative. Histological examination of the erythema revealed hyperkeratosis and lymphocytic infiltrates in the perivascular and periadnexal areas. Lupus band tests revealed linear deposits of immunoglobulin (Ig)G at the basement membrane zone and granular deposits of IgG/IgA/IgM in

the dermal papillae. These findings are consistent with chilblain LE. We treated the patient with a topical corticosteroid, but this was unsuccessful. Oral betamethasone (0.5 mg/day) had been introduced 3 years before. She had started taking oral HCQ (200 mg/day) in addition to betamethasone. Two weeks later, she developed rashes, stopped taking HCQ and was admitted to our hospital. She had erythema on the face, trunk and extremities (Fig 1b), and a few blisters on the left forearm. A skin biopsy specimen from the erythema on her right leg indicated edema in the superficial dermis and inflammatory cell infiltration around dermal capillaries (Fig 1c). Only a small number of eosinophils were seen. Remarkable leukocytosis (18 200/ $\mu$ L) with eosinophilia (7553/ $\mu$ L) was present. Chest computed tomography (CT) revealed patchy ground-glass opacities that were predominant in peripheral areas of the lung (Fig. 1d). HCQ was the only drug that the patient had newly received before the onset of the eruptions, although the drug-induced lymphocyte stimulation test by HCQ was



**Figure 1.** Skin manifestations and chest computed tomography (CT) findings. (a) Hyperkeratotic erythema and erosions with crusts are seen on the hands. (b) There is erythema on the chest, abdomen and extremities. (c) A skin biopsy specimen from the erythema on the right leg shows edema in the superficial dermis and inflammatory cell infiltration around dermal capillaries (hematoxylin–eosin, original magnification  $\times 100$ ). (d) CT before treatment shows patchy ground-glass opacities predominantly in peripheral areas of the lung. (e) The lung lesions significantly improved after the discontinuation of hydroxychloroquine and with oral prednisolone treatment 11 days after admission.

Correspondence: Yoshinao Muro, M.D., Ph.D., Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan. Email: ymuro@med.nagoya-u.ac.jp





## Letter to the Editor

### Clinical characteristics of anti-Ro52 $\alpha$ and anti-Ro52 $\beta$ antibodies in dermatomyositis/polymyositis



The anti-Ro52 antibody is found in a number of autoimmune diseases, including Sjögren's syndrome (SS), systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and dermatomyositis (DM)/polymyositis (PM). It is most frequently found in SS (37.4–66.7%) and second-most frequently in DM/PM (26.3–31.2%) [1]. It is also one of the most common autoantibodies in inflammatory myopathies and is classified as a myositis-associated antibody (MAA), which is frequently found in PM/DM but not specific for this diagnosis [2,3]. There are two spliced forms of the Ro52 antigen: Ro52 $\alpha$  and Ro52 $\beta$ . Ro52 $\beta$  was reported in 1995 as a splice variant of Ro52, in which exon4 of Ro52 $\alpha$  is deleted. Ro52 $\beta$  was found to be expressed in the human heart [4]. We investigated the clinical and laboratory characteristics of DM/PM patients with anti-Ro52 $\alpha/\beta$  antibodies in this study.

Two hundred twenty-eight Japanese patients were enrolled. Demographic and medical information was retrospectively collected from chart reviews or unified questionnaires. One hundred forty-nine patients fulfilled the criteria of Bohan and Peter for DM/PM [5], and the remaining 79 met the criteria for clinically amyopathic DM (CADM) [6]. Of the 228 patients, 82 patients had classical DM, 79 had CADM, 48 had cancer-associated DM, 8 had juvenile DM, 10 had PM and 1 had myositis overlap syndrome. Interstitial lung disease (ILD) was diagnosed by chest X-ray and/or high-resolution computed tomography of the lungs. Ethical approval for the study was obtained from the individual institutional review boards.

All sera were tested by anti-Ro52 (Ro52 $\alpha$ ) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Orgentec®, Mainz, Germany). To measure antibodies to Ro52 $\beta$ , an in-house ELISA (iELISA) using biotinylated recombinant Ro52 $\beta$  protein, which was produced from the full-length cDNA clone of human Ro52 $\beta$  in pBluescript cDNA using the T7 Quick Coupled Transcription/Translation System (Promega®, Madison, WI, USA), was applied, and we followed the procedures in previously published protocols [7,8] except for using a serum dilution buffer containing 0.05% sodium dodecyl sulfate and 10% fetal bovine serum.

Myositis-specific autoantibodies (MSA), including anti-Mi-2, anti-TIF1 $\gamma$ , anti-MDA-5, anti-NXP-2, anti-TIF1 $\beta$ , anti-HMG-CoA, anti-SRP54, and anti-SAE1/2; and MAA, including anti-Ku70/80 and anti-PM/Scl-75/100, were tested by iELISA with biotinylated recombinant proteins [8]. When the results obtained by anti-aminoacyl-transfer RNA synthetase (anti-ARS) ELISA kits (MBL®, Nagoya, Japan) were positive, autoantibodies against the individual ARS, e.g., EJ, Jo-1, KS, PL-7 and PL-12, were tested by

iELISA [8]. The results were analyzed by Fisher's exact test, Mann-Whitney U test, or log rank test, as appropriate, using SPSS version 22 (IBM, Armonk, NY, USA). P values less than 0.05 were considered significant.

Forty-five of the 228 patients were anti-Ro52 $\alpha$ -positive (19.7%) (Table 1). Although 4 anti-Ro52 $\alpha$ -positive and 23 anti-Ro52 $\alpha$ -negative patients were excluded for insufficient data, 31 patients out of the 41 anti-Ro52 $\alpha$ -positive patients (76%) had ILD ( $P = 0.0024$ ). ILD was a significantly frequent complication in the anti-Ro52 $\alpha$ -positive patients. In the 228 patients, anti-MDA5 was most frequently found, in 48 patients (20.9%), followed by anti-TIF1 $\gamma$ , anti-ARS, anti-Mi-2, anti-NXP2 and other antibodies. Nineteen patients out of the 33 anti-Ro52 $\alpha$ -positive patients (58%) had anti-ARS antibodies. Anti-ARS antibodies were more frequently found in anti-Ro52 $\alpha$ -positive patients than in anti-Ro52 $\alpha$ -negative patients ( $P < 0.0001$ ). The frequencies of anti-Ro52 $\alpha$ -positive patients among patients with each subtype of anti-ARS autoantibody were as follows: 57% (8 patients out of 14 anti-Jo-1-positive patients) of the anti-Jo-1-positive patients, 66% (6/9) of the anti-EJ-positive patients, 60% (3/5) of the anti-PL-7-positive patients, 67% (2/3) of the anti-KS-positive patients, and 50% (1/2) of the anti-PL-12-positive patients.

Next, we tried to find the clinical features of the anti-Ro52 $\alpha$ -positive patients in the three major MSAs (anti-ARS, anti-MDA5 and anti-TIF1 $\gamma$ )-positive groups (Supplementary Table S1). We analyzed age, sex, type of myositis, presence of ILD/cancer, peaks of serum creatine kinase (CK), and characteristic skin manifestations. No clinical features were associated with the presence/absence of anti-Ro52 $\alpha$ , except for the significantly lower peak of serum CK in the anti-Ro52 $\alpha$ -positive patients among the anti-MDA5-positive patients ( $122.8 \pm 121.0$  IU/ml in anti-Ro52 $\alpha$ -positive patients vs.  $268.7 \pm 387.5$  IU/ml in anti-Ro52 $\alpha$ -negative patients,  $P = 0.02$ ).

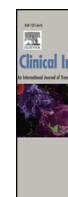
Autoantibodies to Ro52 $\beta$  were screened in sera from the 228 patients. Twenty-six patients (11.4%) were anti-Ro52 $\beta$ -positive, and all 26 of these patients were also anti-Ro52 $\alpha$ -positive. The demographic and clinical features of the 19 anti-Ro52 $\alpha$  single-positive patients and of the 26 both anti-Ro52 $\alpha$ - and anti-Ro52 $\beta$ -positive patients are shown in Table 2. The average age of DM onset is significantly higher for the both anti-Ro52 $\alpha$ - and anti-Ro52 $\beta$ -positive group ( $P = 0.005$ ). The peak of serum CK is higher in the both anti-Ro52 $\alpha$ - and anti-Ro52 $\beta$ -positive patients, but not significantly ( $P = 0.069$ ). Interestingly, all 6 patients in whom no MSA/MAA was found other than anti-Ro52 were both anti-Ro52 $\alpha$ - and anti-Ro52 $\beta$ -positive ( $P = 0.03$ ).

Anti-Ro52 has been known to be associated with ILD and Raynaud's phenomenon, but some reports were controversial [1]. A juvenile myositis study showed that anti-Ro52 in DM/PM was frequently detected with anti-ARS and strongly associated with ILD



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Immunology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yclim](http://www.elsevier.com/locate/yclim)

Brief Communication

## Macrophage activation syndrome in neonates born to mothers with adult-onset Still's disease: Perinatal effect of maternal IL-18

Masaki Shimizu<sup>a,\*</sup>, Toshitaka Kizawa<sup>b</sup>, Ryota Kato<sup>c</sup>, Takayuki Suzuki<sup>d</sup>, Akihiro Yachie<sup>a</sup><sup>a</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan<sup>b</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan<sup>c</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Nihon University, Tokyo, Japan<sup>d</sup> Department of Pediatrics, Wakayama Prefectural Medical University, Wakayama, Japan

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Macrophage activation syndrome  
Adult-onset Still's disease  
Interleukin-18

## ABSTRACT

Overproduction of interleukin (IL)-18 is closely related to the pathogenesis of adult-onset Still's disease and the development of macrophage activation syndrome (MAS), a life-threatening complication of AOSD. We reported three cases of MAS occurring in infants born to mothers with AOSD. The infants developed MAS at age 13 and 8 days and at birth. Serum IL-18 levels were extremely elevated in all infants (147,000 pg/mL; 378,000 pg/mL; 95,000 pg/mL) as well as in their mothers (58,500 pg/mL; 367,000 pg/mL; 84,000 pg/mL). Physicians should be aware that infants born to mothers with AOSD are at a risk of developing MAS. Serum IL-18 levels in mothers with AOSD and their infants should be monitored.

## 1. Introduction

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disorder of unknown etiology characterized by spiking fever, skin rash, myalgia, sore throat, hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy and arthritis [1]. Bywaters first described AOSD in 1971, noting that this condition shared clinical similarities with systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA), although the age of onset is > 16 years [1].

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe, potentially life-threatening complication of both s-JIA and AOSD [2,3]. MAS occurs in 7%–10% of patients with s-JIA and 12–17% of patients with AOSD [2,3]. The hallmark of MAS is an uncontrolled and dysfunctional immune response involving the continual activation and expansion of T lymphocytes and macrophages, leading to marked hypercytokinemia [3]. MAS is clinically characterized by fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, a profound decrease in all three blood cell lineages, liver function dysregulation, intravascular coagulation, and central nervous system dysfunction [3]. A characteristic feature is seen on bone-marrow examination that often reveals numerous morphologically benign macrophages exhibiting hemophagocytic activity [3].

Recent investigations into the pathophysiology of s-JIA/AOSD have focused on mediators of the innate immune system [4,5]. In particular,

serum interleukin (IL)-18 levels correlate with disease activity and secondary complications in both diseases [6–10]. We previously reported that patients with AOSD and s-JIA share a common cytokine profile pattern involving a significant increase in IL-18 [10]. Moreover, a recent study showed serum IL-18 levels can distinguish hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) as well as from other inflammatory syndromes [11]. NK cell dysfunction is well known as a consequence of familial HLH, a syndrome caused by genetic defects in natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity [12–16]. Decreased NK cell function was also reported in s-JIA and MAS [12–16]. High IL-18 levels are associated with the transient NK cell dysfunction observed in HLH and MAS [12].

We previously reported that IL-18 can pass from the mother to the fetus, resulting in significantly increased serum IL-18 levels in the newborn [17]. Furthermore, serum IL-18 levels are persistently elevated in the infant for nearly one month after birth. At birth, the infant had a significantly lower number of CD16<sup>+</sup> CD56<sup>dim</sup> NK cells and impaired cell function. This impaired NK cell function closely correlated with serum IL-18 levels and recovered when these levels normalized. From these observations, we hypothesize that an infant born to a woman with AOSD may have increased serum IL-18 levels, and therefore, may be at risk of developing MAS/HLH. Here, we report

**Abbreviations:** MAS, macrophage activation syndrome; IL, interleukin; sTNFR, soluble tumour necrosis factor receptor; IFN, interferon; TNF, tumour necrosis factor; NK, natural killer

\* Corresponding author at: Department of Pediatrics, School of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan.

E-mail address: [shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp) (M. Shimizu).

<https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.07.005>

Received 30 April 2019; Received in revised form 2 June 2019; Accepted 8 July 2019

Available online 09 July 2019

1521-6616/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

## PAPER

## Pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases: a real-world observational study in Japan

E Sugawara<sup>1</sup> , M Kato<sup>1</sup>, Y Fujieda<sup>1</sup> , K Oku<sup>1</sup>, T Bohgaki<sup>1</sup>, S Yasuda<sup>1</sup>, T Umazume<sup>2</sup>, M Morikawa<sup>2</sup>, H Watari<sup>2</sup> and T Atsumi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Hokkaido University Faculty and Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan; and <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

**Objectives:** We aimed to evaluate the obstetric complications and the risk factors for these events in pregnant women with rheumatic diseases (RDs). **Methods:** A single-center retrospective study of women with RDs at Hokkaido University Hospital between 2007 and 2016 was conducted. Clinical features and maternal and fetal outcomes were retrospectively collected. The rate of pregnancy complications was compared with the general obstetric population (GOP) in Japan. **Results:** Overall, 132 pregnancies in 95 women with RDs were recorded. Underlying RDs were systemic erythematosus (SLE) ( $n=57$ ), antiphospholipid syndrome (APS) ( $n=35$ ), rheumatoid arthritis ( $n=9$ ), and other RDs ( $n=31$ ). Antiphospholipid antibodies (aPL) were detected in 44 pregnancies (32%). Glucocorticoid was used in 82 pregnancies (62%), and tacrolimus in 20 pregnancies (15%). There were 24 disease flares (18%), but no RD-related death was documented. We recorded 112 live births, 6 abortions, 8 miscarriages, and 6 stillbirths. Pregnancies with RDs appeared to have frequent, emergency cesarean sections and preterm deliveries compared with GOP (30% vs 15% and 21% vs 14%, respectively). The median [interquartile range] birthweight in SLE and APS was lower than GOP (2591 [2231–2958] g and 2600 [2276–2920] g vs 2950 [2650–3250] g, respectively). In pregnancies with SLE, low complement levels presented the risk of maternal complications (odds ratio [95% CI]; 3.9 [1.0–14.9],  $p=0.046$ ) and anti-DNA antibody positivity was significantly correlated with the risk of fetal complications (3.5 [1.1–11.2],  $p=0.036$ ). In pregnancies with APS, maternal age over 35 years and duration of disease longer than 9 years (7.4 [1.3–40.8],  $p=0.021$ , and 11.16 [1.1–118.8],  $p=0.046$ , respectively) were significantly correlated with the risk of fetal complications. **Conclusion:** Pregnancies with RDs were at increased risk of having both maternal complications and adverse neonatal outcomes, indicating these pregnancies should be closely monitored. *Lupus* (2019) 28, 1407–1416.

**Key words:** Rheumatic diseases; pregnancy; systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome; rheumatoid arthritis

### Introduction

Rheumatic diseases (RDs) such as rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid antibody syndrome (APS), systemic sclerosis (SSc), Sjögren's syndrome (SS) and polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) occur among women of childbearing age.<sup>1</sup> Adverse events during pregnancy in RDs including disease flare, preterm delivery, fetal or neonatal death and

fetal negative outcome, have been frequently reported,<sup>2</sup> leading some women to avoid pregnancy. On the other hand, recent advances in the treatment of RDs has significantly improved pregnancy management in RA and SLE, PM/DM, systemic vasculitis, SS, and Behçet's disease (BD).<sup>3–8</sup> However, risk factors in pregnancies with RDs remain controversial and there are no standard guidelines. To date, although numerous agents including immunosuppressants and biologics are available, the effects of these drugs on pregnancies are still uncertain. We hypothesized that women with RDs would have higher rates of pregnancy complications, obstetric interventions, and adverse infant outcomes even under these treatments.

Correspondence to: Masaru Kato, N15W7, Kita-Ku, 060-8638 Sapporo, Japan.

Email: ktmasar@med.hokudai.ac.jp

Received 6 January 2019; accepted 28 August 2019



OPEN ACCESS

## TRANSLATIONAL SCIENCE

## Multi-dimensional analysis identified rheumatoid arthritis-driving pathway in human T cell

Masaru Takeshita,<sup>1</sup> Katsuya Suzuki,<sup>1</sup> Yasushi Kondo,<sup>1</sup> Rimpei Morita,<sup>2</sup> Yuumi Okuzono,<sup>3</sup> Keiko Koga,<sup>3</sup> Yoshiaki Kassai,<sup>3</sup> Kanae Gamo,<sup>3</sup> Maiko Takiguchi,<sup>3</sup> Rina Kurisu,<sup>3</sup> Hideyuki Mototani,<sup>3</sup> Yukihiko Ebisuno,<sup>3</sup> Akihiko Yoshimura,<sup>2</sup> Tsutomu Takeuchi<sup>1</sup>

Handling editor Josef S Smolen

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214885>).

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan  
<sup>2</sup>Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, Keio University, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan  
<sup>3</sup>Research, Immunology Unit, Takeda Pharmaceutical Co Ltd, Fujisawa-Shi, Kanagawa, Japan

**Correspondence to** Professor Tsutomu Takeuchi, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Shinjuku-ku 160-8582, Tokyo, Japan; [tsutake@z5.keio.jp](mailto:tsutake@z5.keio.jp)

Received 11 December 2018  
Revised 19 May 2019  
Accepted 21 May 2019  
Published Online First 5 June 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Takeshita M, Suzuki K, Kondo Y, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:1346–1356.

## ABSTRACT

**Objectives** Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease accompanied by lymphocyte infiltration into joint synovium. While T cells are considered to be important for its pathogenesis, the features that are the most relevant to disease and how they change after treatment remain unclear. The aim of this study was to clarify the characteristics of T cells in RA, comprehensively.

**Methods** We enrolled a total of 311 patients with RA and 73 healthy participants, and carefully classified them by disease state, constructed multiple cohorts and analysed clinical samples from them in a stepwise manner. We performed immunophenotyping with multiple evaluation axes, and two independent transcriptome analyses complementary to each other.

**Results** We identified that 'effector memory-Tfh' subset was specifically expanded in the peripheral blood (PB) of patients with RA in correlation with disease activity, and reverted after treatment. Besides, we revealed distinct features of T cells in synovial fluid (SF) that the expression of Tfh/Tph-related genes and pro-inflammatory cytokines and chemokines, including *CXCL13*, were significantly enriched, whereas these phenotype were Th1-like. Finally, we identified specific pathways, such as mTORC1, IL-2-stat5, E2F, cell cycle and interferon-related genes, that were significantly enriched in SF, in particular, as well as PB of untreated patients with RA, and notably, these features reverted after treatment.

**Conclusion** Our multi-dimensional investigation identified disease relevant T-cell subsets and gene signatures deeply involved in pathogenesis of RA. These findings could aid in our understanding of essential roles of T cells in RA and will facilitate to development better diagnostic and therapeutic interventions.

## INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a common autoimmune disorder characterised by lymphocyte infiltration and chronic inflammation of the synovial tissues and progressive joint disability.<sup>1</sup> Both genetic and environmental factors influence its pathogenesis, and the strongest contributor to disease heritability is the major histocompatibility complex (MHC) class II, which is involved in antigen presentation to CD4<sup>+</sup> T cells.<sup>2</sup> Genes associated with RA risk alleles outside the MHC locus are also preferentially expressed in CD4<sup>+</sup> T cells,<sup>3,4</sup> and multiple lines of evidence from both

## Key messages

## What is already known about this subject?

► Multiple observations from various studies and therapeutic reactivities suggest that T cells play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA); however, the T-cell features that are most relevant to the disease and how they change in response to treatment remain unclear.

## What does this study add?

► We found two disease-relevant subsets, effector memory-Tfh and effector memory T helper 17, by immunophenotyping using multi-axis evaluation.  
► Disease-driving pathways, such as mTORC1, IL-2-stat5, cell cycle, E2F and interferon-related genes, and the list of differentially expressed genes including several pro-inflammatory cytokines and chemokines were identified by non-biased comprehensive gene expression analyses.

## How might this impact on clinical practice or future developments?

► Our finding could deepen understanding of essential roles of T cells in RA, and will facilitate to develop better diagnostic and therapeutic interventions in future.

genetic and clinical research indicate a central role for autoreactive CD4<sup>+</sup> T cells in RA pathogenesis.<sup>5</sup> Emerging evidence also points to a role for CD8<sup>+</sup> T cells in RA.<sup>6</sup> A subset of CD8<sup>+</sup> T cells was found to be essential for ectopic germinal centre formation in the synovial membrane in RA,<sup>7</sup> and clonal expansion was observed for CD8<sup>+</sup> T cells but not for CD4<sup>+</sup> T cells in newly diagnosed patients with RA.<sup>8</sup>

Despite convincing evidence for T-cell involvement in RA pathogenesis, the specific cell subsets and states that drive the disease have been challenging to identify since T cells are highly heterogeneous, displaying diverse surface markers, developmental and activation states, and effector functions, which has led to multiple systems of classification. Functionally, CD4<sup>+</sup> T cells are classified into many subfractions, such as Th1, Th17, Treg,





## CLINICAL SCIENCE

# Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan

Tsutomu Takeuchi ,<sup>1</sup> Yoshiya Tanaka ,<sup>2</sup> Sakae Tanaka,<sup>3</sup> Atsushi Kawakami,<sup>4</sup> Manabu Iwasaki,<sup>5</sup> Kou Katayama,<sup>6</sup> Mitsuhiro Rokuda,<sup>7</sup> Hiroyuki Izutsu ,<sup>7</sup> Satoshi Ushijima,<sup>7</sup> Yuichiro Kaneko,<sup>7</sup> Teruaki Shiomi,<sup>7</sup> Emi Yamada,<sup>7</sup> Désirée van der Heijde <sup>8</sup>

**Handling editor** Josef S Smolen

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215164>).

For numbered affiliations see end of article.

### Correspondence to

Professor Tsutomu Takeuchi, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-0016, Japan; [tsutake@z5.keio.jp](mailto:tsutake@z5.keio.jp)

TT and YT contributed equally.

Received 31 January 2019  
Revised 26 April 2019  
Accepted 26 April 2019  
Published Online First  
26 July 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:1305–1319.

### ABSTRACT

**Objective** To evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase (JAK) inhibitor peficitinib versus placebo in Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Methods** In this multicentre, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase III study, patients with RA and inadequate response to methotrexate (MTX) were randomised 1:1:1 to placebo, peficitinib 100 mg once daily or peficitinib 150 mg once daily with MTX for 52 weeks. Based on baseline randomisation, at week 12, non-responders receiving placebo were switched to peficitinib until the end of treatment; the remaining patients were switched to peficitinib at week 28. Primary efficacy variables were American College of Rheumatology (ACR)20 response rate at week 12/early termination (ET) and change from baseline in van der Heijde-modified total Sharp score (mTSS) at week 28/ET.

**Results** 519 patients were randomised and treated. Significantly more ( $p < 0.001$ ) peficitinib (58.6%, 100 mg; 64.4%, 150 mg) than placebo (21.8%) recipients achieved ACR20 response at week 12/ET. Significantly lower ( $p < 0.001$ ) mean changes from baseline in mTSS at week 28/ET occurred in peficitinib (1.62, 100 mg; 1.03, 150 mg) than placebo (3.37) recipients. Peficitinib was associated with haematological and biochemical parameter changes, and increased incidence of serious infections and herpes zoster-related disease. One death from suicide occurred in a patient in the placebo group after switching to peficitinib 100 mg.

**Conclusions** In Japanese patients with RA and inadequate response to MTX, peficitinib demonstrated significant superiority versus placebo in reducing RA symptoms and suppressing joint destruction. Peficitinib had an acceptable safety and tolerability profile, with no new safety signals compared with other JAK inhibitors.

**Trial registration number** NCT02305849.

### INTRODUCTION

Despite the advances in the management of rheumatoid arthritis (RA),<sup>1</sup> a vast unmet need remains in relation to progressive disability, reduced quality of life, systemic comorbidities, premature death and

### Key messages

#### What is already known about this subject?

► Peficitinib inhibits the kinase activities of all Janus kinase (JAK) family members (pan-JAK inhibition) and was approved in Japan in 2019 as a once-daily rheumatoid arthritis (RA) therapy in both 100 and 150 mg/day regimens, with no dose adjustment for renal injury.

#### What does this study add?

► This study was a randomised, double-blind, phase III study conducted in patients who had an inadequate response to methotrexate (MTX). Patients from Japan were randomised to 52 weeks' treatment with peficitinib 100 or 150 mg/day, or placebo, in combination with MTX.  
► Peficitinib demonstrated superiority over placebo at both doses in reducing RA symptoms and suppressing joint destruction, according to the primary efficacy variables of ACR response and van der Heijde-modified total Sharp score.  
► The efficacy of peficitinib 150 mg/day was numerically superior to the 100 mg/day dose, with no apparent dose dependency from a safety perspective and similar safety signals, such as serious infections, herpes zoster and malignancies, to those of other JAK inhibitors.

#### How might this impact on clinical practice or future developments?

► Based on these results, peficitinib may be a valuable addition to the treatment options for RA, particularly for patients with RA who are unresponsive to conventional treatments.

high socioeconomic costs.<sup>2–5</sup> RA therapy includes conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs)<sup>6,7</sup> and biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), mostly in combination with methotrexate (MTX), with the objective of achieving remission or low disease



# Identification of U11snRNA as an endogenous agonist of TLR7-mediated immune pathogenesis

Hideo Negishi<sup>a,1,2</sup>, Nobuyasu Endo<sup>a,2,3</sup>, Yuki Nakajima<sup>a,b</sup>, Tatsuaki Nishiyama<sup>c</sup>, Yuichiro Tabunoki<sup>c</sup>, Junko Nishio<sup>a,b</sup>, Ryuji Koshiba<sup>a</sup>, Atsushi Matsuda<sup>a</sup>, Kosuke Matsuki<sup>a</sup>, Tomohisa Okamura<sup>d,e</sup>, Takako Negishi-Koga<sup>f</sup>, Takeshi Ichinohe<sup>g</sup>, Shunji Takemura<sup>c</sup>, Hiroyuki Ishiwata<sup>c</sup>, Shun-ichiro Iemura<sup>h</sup>, Tohru Natsume<sup>h</sup>, Takaya Abe<sup>i</sup>, Hiroshi Kiyonari<sup>i</sup>, Takeshi Doi<sup>c</sup>, Sho Hangai<sup>a,b</sup>, Hideyuki Yanai<sup>a,b</sup>, Keishi Fujio<sup>d</sup>, Kazuhiko Yamamoto<sup>j</sup>, and Tadatsugu Taniguchi<sup>a,b,4</sup>

<sup>a</sup>Department of Molecular Immunology, Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, 153-8505 Tokyo, Japan; <sup>b</sup>Department of Inflammation, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, 153-0041 Tokyo, Japan; <sup>c</sup>Tokyo New Drug Research Laboratories, Pharmaceutical Division, Kowa Company, Ltd., 189-0022 Higashimurayama, Tokyo, Japan; <sup>d</sup>Department of Allergy and Rheumatology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 113-8655 Tokyo, Japan; <sup>e</sup>Department of Functional Genomics and Immunological Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 113-8655 Tokyo, Japan; <sup>f</sup>Department of Pharmacology, School of Dentistry, Showa University, 142-8555 Tokyo, Japan; <sup>g</sup>Division of Viral Infection, Department of Infectious Disease Control, International Research Center for Infectious Diseases, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 108-8639 Tokyo, Japan; <sup>h</sup>Molecular Profiling Research Center for Drug Discovery, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 153-0064 Tokyo, Japan; <sup>i</sup>Laboratory for Animal Resources and Genetic Engineering, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, 650-0047 Kobe, Japan; and <sup>j</sup>Laboratory for Autoimmune Diseases, Center for Integrative Medical Sciences, RIKEN, 230-0045 Yokohama, Kanagawa, Japan

Contributed by Tadatsugu Taniguchi, October 8, 2019 (sent for review September 9, 2019; reviewed by Jeffrey V. Ravetch and Akinori Takaoka)

The activation of innate immune receptors by pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) is central to host defense against infections. On the other hand, these receptors are also activated by immunogenic damage-associated molecular patterns (DAMPs), typically released from dying cells, and the activation can evoke chronic inflammatory or autoimmune disorders. One of the best known receptors involved in the immune pathogenesis is Toll-like receptor 7 (TLR7), which recognizes RNA with single-stranded structure. However, the causative DAMP RNA(s) in the pathogenesis has yet to be identified. Here, we first developed a chemical compound, termed KN69, that suppresses autoimmunity in several established mouse models. A subsequent search for KN69-binding partners led to the identification of U11 small nuclear RNA (U11snRNA) as a candidate DAMP RNA involved in TLR7-induced autoimmunity. We then showed that U11snRNA robustly activated the TLR7 pathway *in vitro* and induced arthritis disease *in vivo*. We also found a correlation between high serum level of U11snRNA and autoimmune diseases in human subjects and established mouse models. Finally, by revealing the structural basis for U11snRNA's ability to activate TLR7, we developed more potent TLR7 agonists and TLR7 antagonists, which may offer new therapeutic approaches for autoimmunity or other immune-driven diseases. Thus, our study has revealed a hitherto unknown immune function of U11snRNA, providing insight into TLR7-mediated autoimmunity and its potential for further therapeutic applications.

In this context, growing evidence indicates that, in addition to pathogen-derived nucleic acids, self-derived nucleic acids also activate those innate receptors, thereby contributing to autoimmunity (1–3, 7–10).

TLR7 has been well-described for its role in the detection of virus-derived single-stranded RNAs (ssRNAs) or other RNAs that contain ssRNA structures (1–3). In the context of autoimmunity, the chronic and/or excessive exposure of self-derived RNA to TLR7 is thought to be critical in driving disease (1–3). Deficiency

IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION

## Significance

Immunogenic damage-associated molecular patterns (DAMPs), typically released from dying cells, can evoke chronic inflammatory or autoimmune disorders via their activation of innate immune receptors. Since an association of RNA-sensing Toll-like receptor 7 (TLR7) signaling with autoimmunity is well-documented, identification of a DAMP(s) that triggers TLR7 is critical to understanding the disease pathogenesis. By generating the synthetic compound KN69 that inhibits autoimmunity in mouse models, we identified U11 small nuclear RNA (U11snRNA) as a target of KN69 and strong activator of TLR7. We found a correlation between high serum level of U11snRNA and autoimmune diseases in human subjects and mouse models. Finally, we generated TLR7 agonists and TLR7 antagonists. Our study provides therapeutic insight into autoimmunity and other diseases.

U11snRNA | TLR7 | autoimmune diseases | DAMPs | type I IFN

Activated B and T lymphocytes with autoreactivity against a diverse array of self-derived molecules are central mediators of autoimmune disease pathophysiology. However, an essential role of innate immune responses in the initiation and maintenance of autoimmune disorders has increasingly come into focus. For example, the exuberant production of type I interferons (IFNs) and proinflammatory cytokines is linked to autoimmunity by either an inappropriate triggering of innate immune receptors or genetic mutations in the receptor pathways that govern the production of those cytokines (1–3). In general, when these cytokines are produced en masse and/or chronically, they contribute to a “break” in immune tolerance and to triggering the differentiation and expansion of self-reactive pathogenic T and B cells (1–3).

Among the innate immune receptors, genetic and functional data have implicated a causative role for nucleic acid-sensing receptors. Typically, RNA-sensing Toll-like receptor 7 (TLR7) and DNA-sensing TLR9 have been most extensively studied for their involvement in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) (1–6). In

Author contributions: H.N., N.E., and T.T. designed research; H.N., N.E., Y.N., T. Nishiyama, Y.T., R.K., A.M., K.M., T.N.-K., and T.I. performed research; T. Nishiyama, T.O., S.T., H.I., S.-i.I., T. Natsume, T.A., H.K., T.D., K.F., and K.Y. contributed new reagents/analytic tools; H.N., N.E., Y.N., T. Nishiyama, Y.T., J.N., R.K., A.M., K.M., T.O., T.N.-K., T.I., T.D., S.H., H.Y., and T.T. analyzed data; and H.N., N.E., J.N., S.H., H.Y., and T.T. wrote the paper.

Reviewers: J.V.R., Rockefeller University; and A.T., Hokkaido University.

Competing interest statement: T. Nishiyama, Y.T., S.T., H.I., and T.D. are employees of Kowa Company, Ltd., and N.E. is an employee of Astellas Pharma, Inc.

This open access article is distributed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0 (CC BY-NC-ND).

Data deposition: RNA-sequencing data reported in this paper have been deposited in the DNA Data Bank of Japan (BioProject ID code PRJDB8733).

<sup>1</sup>Present address: Division of Vaccine Science, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 108-8639 Tokyo, Japan.

<sup>2</sup>H.N. and N.E. contributed equally to this work.

<sup>3</sup>Present address: Candidate Discovery Science Laboratory, Drug Discovery Research, Astellas Pharma, Inc., 305-8585 Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan.

<sup>4</sup>To whom correspondence may be addressed. Email: tada@m.u-tokyo.ac.jp.

This article contains supporting information online at [www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1915326116/-DCSupplemental](http://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1915326116/-DCSupplemental).

First published November 6, 2019.

[www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1915326116](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1915326116)

PNAS | November 19, 2019 | vol. 116 | no. 47 | 23653–23661





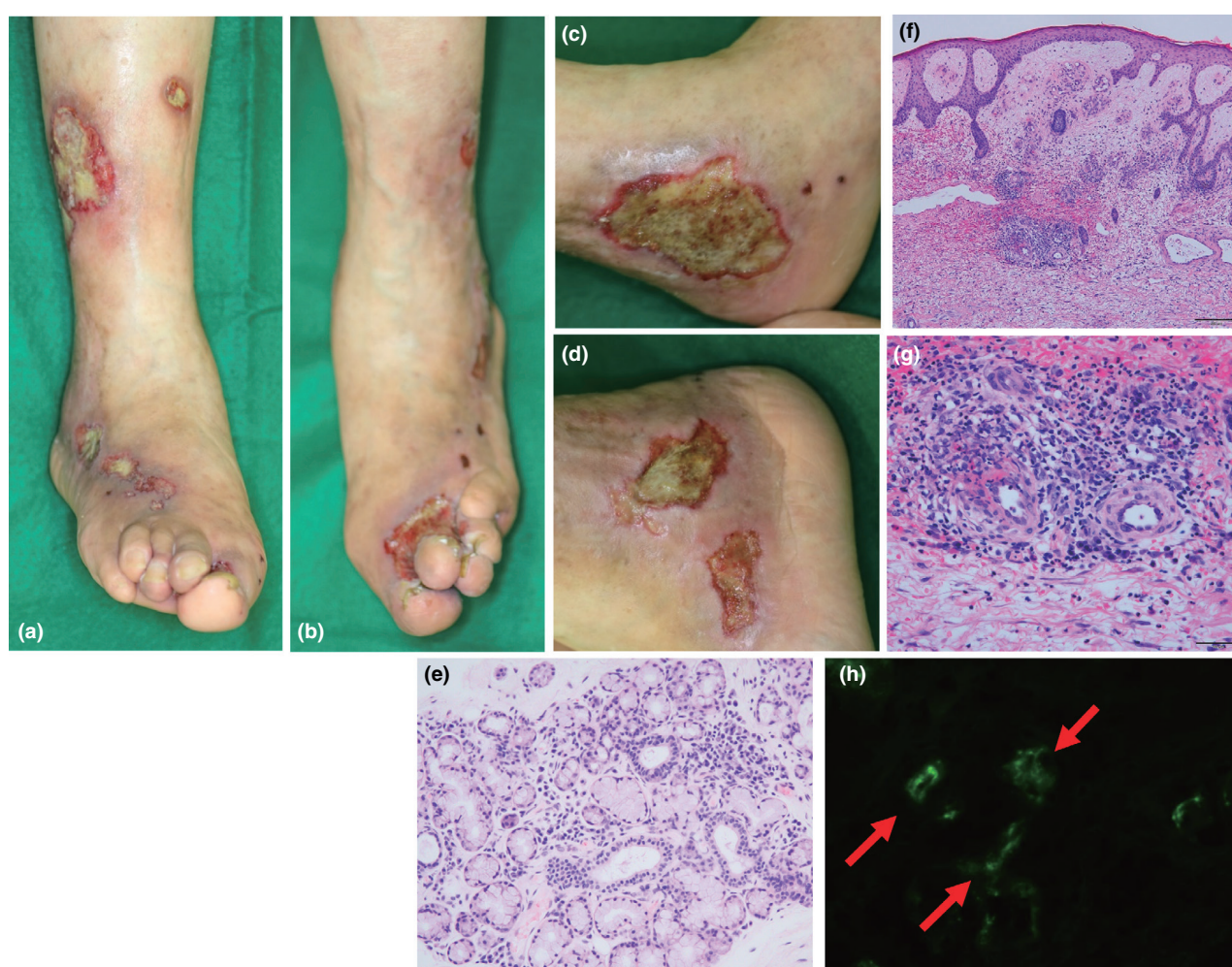
- 2 Toyonaga E, Inokuma D, Abe Y, Abe R, Shimizu H. Pagetoid dyskeratosis with parallel ridge pattern under dermoscopy. *JAMA Dermatol* 2013; **149**: 109–111.
- 3 Loidi L, Mitxelena J, Córdoba A, Yanguas I. Dermoscopic features of pagetoid dyskeratosis of the palm. *Actas Dermosifiliogr* 2014; **105**: 804–805.
- 4 Saida T, Miyazaki A, Oguchi S *et al*. Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol* 2004; **140**: 1233–1238.
- 5 Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, Saurat J-H, Braun RP. Dermoscopy of subcorneal hematoma. *Dermatol Surg* 2004; **30**: 1229–1232.

## Antiphospholipid antibody-positive Sjögren's syndrome with leg ulcers

Dear Editor,

A review of 558 patients with primary Sjögren's syndrome (SS) found cutaneous involvement in 16% of these patients, with

cutaneous vasculitis being the most frequent cutaneous symptom.<sup>1</sup> Anti-phosphatidylserine/prothrombin complex (aPS/PT) antibodies are included in antiphospholipid antibodies (APA)



**Figure 1.** Clinical and histological features of the patient. (a–d) Multiple cutaneous ulcers are seen on the lower legs, ankles and feet. Deformities of the feet and toes and dilated varicose veins are seen. (e) The histopathology of the minor salivary gland in the lower lip shows infiltration of lymphocytes and plasma cells with interstitial fibrosis. (f,g) A biopsy specimen from the skin adjacent to the ulcer in the right leg shows hemorrhage in the upper dermis and infiltration of inflammatory cells consisting of lymphocytes, plasma cells and neutrophils with nuclear dust around the dermal blood vessels (bars: [e] 100  $\mu$ , [f] 100  $\mu$ , [g] 200  $\mu$ ). (h) Immunofluorescence staining reveals C3 deposition (red arrows) on the vascular walls in the upper dermis.

Correspondence: Yoshinao Muro, M.D., Ph.D., Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan. Email: ymuro@med.nagoya-u.ac.jp

---

# Systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome out of the ESSDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients

---

S. Retamozo<sup>1,2</sup>, N. Acar-Denizli<sup>3</sup>, A. Rasmussen<sup>4</sup>, I.F. Horváth<sup>5</sup>, C. Baldini<sup>6</sup>, R. Priori<sup>7</sup>, P. Sandhya<sup>8</sup>, G. Hernandez-Molina<sup>9</sup>, B. Armagan<sup>10</sup>, S. Praprotnik<sup>11</sup>, M. Kvarnstrom<sup>12</sup>, R. Gerli<sup>13</sup>, A. Sebastian<sup>14</sup>, R. Solans<sup>15</sup>, M. Rischmueller<sup>16</sup>, S.G. Pasoto<sup>17</sup>, V. Valim<sup>18</sup>, G. Nordmark<sup>19</sup>, A.A. Kruize<sup>20</sup>, H. Nakamura<sup>21</sup>, B. Hofauer<sup>22</sup>, R. Giacomelli<sup>23</sup>, V. Fernandes Moça Trevisani<sup>24</sup>, V. Devauchelle-Pensec<sup>25</sup>, F. Atzeni<sup>26</sup>, T.A. Gheita<sup>27</sup>, S. Consani-Fernández<sup>28</sup>, A. Szántó<sup>5</sup>, K. Sivils<sup>4</sup>, A. Gattamelata<sup>7</sup>, D. Danda<sup>8</sup>, L. Kilic<sup>10</sup>, E. Bartoloni<sup>13</sup>, S. Bombardieri<sup>6</sup>, J. Sánchez-Guerrero<sup>9</sup>, M. Wahren-Herlenius<sup>12</sup>, X. Mariette<sup>29</sup>, M. Ramos-Casals<sup>30</sup>, P. Brito-Zerón<sup>30,31</sup>  
on behalf of the Sjögren Big Data Consortium

---

Affiliations: see page S-103.

Soledad Retamozo, Nihan Acar-Denizli, Astrid Rasmussen, Ildikó Fanny Horváth, Chiara Baldini, Roberta Priori, Pulukool Sandhya, Gabriela Hernandez-Molina, Berkan Armagan, Sonja Praprotnik, Marika Kvarnstrom, Roberto Gerli, Agata Sebastian, Roser Solans, Maureen Rischmueller, Sandra G. Pasoto, Valeria Valim, Gunnel Nordmark, Aike Kruize, Hideki Nakamura, Benedikt Hofauer, Roberto Giacomelli, Virginia Fernandes Moça Trevisani, Valerie Devauchelle-Pensec, Fabiola Atzeni, Tamer A. Gheita, Sandra Consani-Fernández, Antonia Szántó, Kathy Sivils, Angelina Gattamelata, Debashish Danda, Levent Kilic, Elena Bartoloni, Stefano Bombardieri, Jorge Sánchez-Guerrero, Marie Wahren-Herlenius, Xavier Mariette, Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón,

\*The members of the EULAR-SS Task Force Big Data Consortium are listed in the Appendix

Please address correspondence to:  
Dr Manuel Ramos-Casals,  
Servei de Malalties Autoimmunes  
Sistèmiques, Hospital Clínic,  
C/Villarroel, 170,  
08036 Barcelona, Spain.  
E-mail: mramos@clinic.uib.es

Received on April 16, 2019; accepted  
in revised form on July 1, 2019.

Clin Exp Rheumatol 2019; 37 (Suppl. 118):  
S97-S106.

© Copyright CLINICAL AND  
EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2019.

**Key words:** primary Sjögren's syndrome, ESSDAI, Raynaud's phenomenon, pleuritis, pericarditis, uveitis, congenital heart block, pulmonary arterial hypertension

Competing interests: see page S-104.

## ABSTRACT

**Objective.** To analyse the frequency and characterise the systemic presentation of primary Sjögren's syndrome (SS) out of the ESSDAI classification in a large international, multi-ethnic cohort of patients.

**Methods.** The Big Data Sjögren Project Consortium is an international, multicentre registry based on worldwide data-sharing and cooperative merging of pre-existing clinical SS databases from leading centres in clinical research in SS from the five continents. A list of 26 organ-by-organ systemic features not currently included in the ESSDAI classification was defined according to previous studies; these features were retrospectively recorded.

**Results.** Information about non-ESSDAI features was available in 6331 patients [5,917 female, mean age at diagnosis 52 years, mainly White (86.3%)]. A total of 1641 (26%) patients had at least one of the ESSDAI systemic features. Cardiovascular manifestations were the most frequent organ-specific group of non-ESSDAI features reported in our patients (17% of the total cohort), with Raynaud's phenomenon being reported in 15%. Patients with systemic disease due to non-ESSDAI features had a lower frequency of dry mouth (90.7% vs. 94.1%,  $p<0.001$ ) and positive minor salivary gland biopsy (86.7% vs. 89%,  $p=0.033$ ), a higher frequency of anti-Ro/SSA (74.7% vs. 68.7%,  $p<0.001$ ), anti-La/SSB antibodies (44.5% vs. 40.4%,  $p=0.004$ ),

ANA (82.7% vs. 79.5%,  $p=0.006$ ), low C3 levels (17.4% vs. 9.7%,  $p<0.001$ ), low C4 levels (14.4% vs. 9.6%,  $p<0.001$ ), and positive serum cryoglobulins (8.6% vs. 5.5%,  $p=0.001$ ). Systemic activity measured by the ESSDAI, clinESSDAI and DAS was higher in patients with systemic disease out of the ESSDAI in comparison with those without these features ( $p<0.001$  for all comparisons).

**Conclusion.** More than a quarter of patients with primary SS may have systemic manifestations not currently included in the ESSDAI classification, with a wide variety of cardiovascular, digestive, pulmonary, neurological, ocular, ENT (ear, nose, and throat), cutaneous and urological features that increase the scope of the systemic phenotype of the disease. However, the individual frequency of each of these non-ESSDAI features was very low, except for Raynaud's phenomenon.

## Introduction

Primary Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease in which the immune system targets the exocrine glands (1). The disease affects women in more than 95% of reported cases, with a frequency ranging between 0.01 and 0.72% (2). The key clinical presentation of primary SjS is sicca syndrome, reported by more than 95% at the time of diagnosis (3), although patients may also develop a wide variety of systemic manifestations, which may even be the presenting manifestation (4).



[ ORIGINAL ARTICLE ]

## Hydroxychloroquine Improves the Disease Activity and Allows the Reduction of the Corticosteroid Dose Regardless of Background Treatment in Japanese Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Hironari Hanaoka, Harunobu Iida, Tomofumi Kiyokawa,  
Yukiko Takakuwa and Kimito Kawahata

### Abstract:

**Objective** Hydroxychloroquine (HCQ) was not approved in Japan until 2015, and its therapeutic potential has not been explored in depth. We evaluated the additional therapeutic effect of HCQ in Japanese patients with systemic lupus erythematosus (SLE) on maintenance therapy.

**Methods** Patients with SLE who visited our hospital from 2015 to 2016 and were taking prednisolone (PSL) at <20 mg/day were retrospectively evaluated. All patients were divided into three groups according to their maintenance treatment regimen: PSL + immunosuppressant, PSL alone, and no treatment. We compared the changes in the SLE disease activity index (SLEDAI), PSL dose, and cumulative flare rate between patients who were and were not treated with HCQ.

**Results** Among the 165 patients evaluated, 35 (21.2%) were treated with HCQ. The mean period of observation did not differ markedly between patients who did and did not receive HCQ ( $p=0.3$ ). The SLEDAI and PSL dose were significantly reduced in patients who received HCQ, regardless of their background treatment regimen. The cumulative flare rate was lower in patients who received HCQ than in those who did not in the PSL + immunosuppressant and no maintenance treatment groups ( $p=0.03$  and  $0.05$ , respectively).

**Conclusion** The addition of HCQ reduced the disease activity and allowed PSL dose reduction, regardless of background treatment, in Japanese patients with SLE.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, hydroxychloroquine, SLEDAI

(Intern Med Advance Publication)  
(DOI: 10.2169/internalmedicine.1999-18)

### Introduction

Hydroxychloroquine (HCQ) is an antimalarial drug that is recommended for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) because of its beneficial effect on decreasing the risk of flares (1), diabetes mellitus (2), thrombotic events (3, 4), and dyslipidaemia (5). HCQ also reportedly reduces damage accrual (6) and improves the survival (7).

Many investigators have recently examined the association between the blood HCQ concentration and the clinical outcome (8-11). According to Mok et al., an increased concentration of HCQ is associated with a reduced number of

flares in patients in clinical remission (8). Yeon et al. examined factors related to the blood HCQ concentration in SLE patients and concluded that taking an additional immunosuppressant other than a corticosteroid is associated with increased HCQ concentrations (9). Therefore, the therapeutic effect of HCQ may differ depending on the background treatment.

Given that HCQ was not approved in Japan until 2015, its therapeutic potential remains poorly understood in the Japanese population. In one study, a randomized trial showed that the mean cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI) were significantly improved in the HCQ group compared with the placebo group among

## Antihelix/helix violaceous macules in Japanese patients with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) antibody-associated dermatomyositis

DOI: 10.1111/bjd.17431

DEAR EDITOR, The diagnosis of clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) essentially depends on cutaneous manifestations. Early diagnosis of CADM associated with the anti-melanoma differentiation-associated protein-5 (MDA5) antibody is especially important because it includes a subset of patients highly at risk for rapidly progressive interstitial lung disease (RP-ILD) with potentially fatal outcomes.<sup>1</sup> Moreover, the recognition of distinctive rashes for anti-MDA5 antibody-positive DM can greatly aid in distinguishing from other DM subsets, as serological anti-MDA5 antibody testing is not yet widely accessible. These subsets include cutaneous ulcers, palmar violaceous papules/macules, alopecia and painful oral ulcers.<sup>2–7</sup> Here, we present another characteristic cutaneous manifestation: antihelix/helix violaceous macules.

A 57-year-old woman (case 1) was diagnosed with DM with heliotrope rash, Gottron papules, Gottron sign on the knees, seborrhoeic area erythema<sup>8</sup> on the forehead, V-neck sign, palmar violaceous macules/papules, and violaceous macules on the antihelices and helices (Fig. 1a) accompanied by ILD with a nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern. Muscle weakness of the limbs was observed. The patient tested positive for anti-MDA5 antibody in an enzyme-linked immunosorbent assay. The rash, myositis and ILD completely improved after administration of daily oral prednisolone (PSL; 40 mg) and tacrolimus (3 mg), biweekly intravenous

cyclophosphamide (IVCY; 750 mg m<sup>-2</sup>), and monthly intravenous immunoglobulins (IVIGs; 400 mg kg<sup>-1</sup> per day for 5 days).

A 66-year-old man (case 2) was diagnosed with CADM with heliotrope rash, Gottron papules, Gottron sign on the elbows, palmar violaceous macules/papules, and violaceous macules on the antihelices and helices (Fig. 1b), accompanied by RP-ILD. The patient tested positive for anti-MDA5 antibody. He died from RP-ILD 1 month after treatment with daily oral PSL (70 mg) and tacrolimus (5 mg), biweekly IVCY, monthly IVIGs and methylprednisolone pulse therapy (1000 mg per day for 3 days).

A 69-year-old woman (case 3) had CADM with heliotrope rash, Gottron papules, palmar violaceous macules/papules, and violaceous macules on the antihelices and helices (Fig. 1c) accompanied by ILD (NSIP pattern). The patient tested positive for anti-MDA5 antibody. The rash and ILD completely improved after administration of daily oral PSL (50 mg) and tacrolimus (4 mg), biweekly IVCY, monthly IVIGs and methylprednisolone pulse therapy.

A 57-year-old woman (case 4) was diagnosed with DM with heliotrope rash, Gottron papules, seborrhoeic area erythema on the forehead and scalp, palmar violaceous macules/papules, and violaceous macules on the antihelices and helices (Fig. 1d), accompanied by ILD (NSIP pattern). Muscle weakness of the limbs was observed. The patient tested positive for anti-MDA5 antibody. The rash, myositis and ILD improved after administration of daily oral PSL (50 mg) and tacrolimus (3 mg), and monthly IVIGs; however, relapse marked by the rash and ILD occurred 1 year later.

A 59-year-old woman (case 5) was diagnosed with CADM and heliotrope rash, Gottron papules, Gottron sign on the

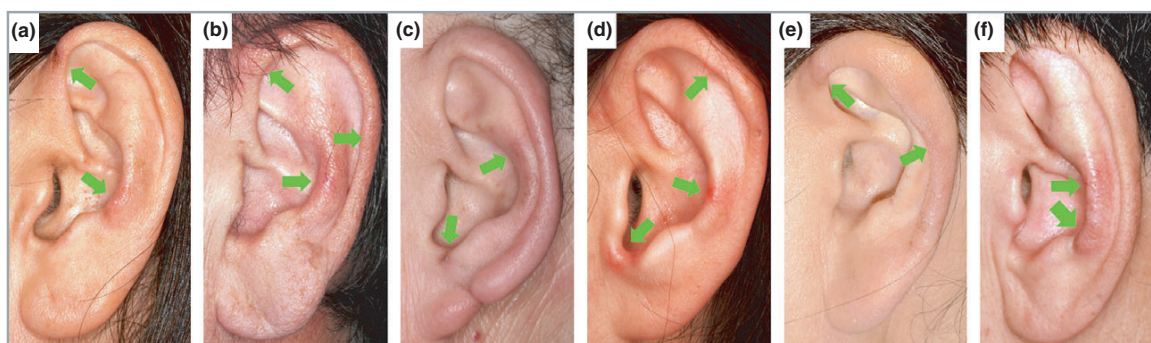


Fig 1. Antihelix/helix violaceous macules in cases 1 (a), 2 (b), 3 (c), 4 (d), 5 (e), and 6 (f).

## Original article

**Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial lung disease**

Yoshinari Nakatsuka<sup>1</sup>, Tomohiro Handa<sup>2</sup>, Ran Nakashima<sup>3</sup>,  
 Kiminobu Tanizawa<sup>4</sup>, Takeshi Kubo<sup>5</sup>, Yuko Murase<sup>4</sup>, Akihiko Sokai<sup>6</sup>,  
 Kohei Ikezoe<sup>4</sup>, Yuji Hosono<sup>3</sup>, Kizuku Watanabe<sup>4</sup>, Shinsaku Tokuda<sup>4</sup>,  
 Kazuko Uno<sup>7</sup>, Akihiko Yoshizawa<sup>8</sup>, Tatsuaki Tsuruyama<sup>9</sup>, Ryuji Uozumi<sup>10</sup>,  
 Sonoko Nagai<sup>11</sup>, Kazuhiro Hatta<sup>12</sup>, Yoshio Taguchi<sup>13</sup>, Michiaki Mishima<sup>14</sup>,  
 Kazuo Chin<sup>1</sup>, Tsuneyo Mimori<sup>3</sup> and Toyohiro Hirai<sup>4</sup>

**Abstract**

**Objective.** We aimed to clarify the clinical significance of serum levels of MMPs in interstitial lung disease (ILD) complicated with PM/DM (PM/DM-ILD).

**Methods.** We retrospectively analysed serum levels of seven subsets of MMPs in 52 PM/DM-ILD patients diagnosed at Kyoto University Hospital or Tenri Hospital from January 2005 to December 2014. The patients were sub-grouped based on the presence of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody (anti-ARS antibody), anti-melanoma differentiation-associated protein 5 antibody (anti-MDA5 antibody) or lack of the antibodies (ARS-ILD, MDA5-ILD and other-ILD groups, respectively) and independently analysed. Eighteen PM/DM patients without ILD and 55 healthy control were also analysed. Associations between serum levels of MMPs and clinical findings including mortality were analysed.

**Results.** Among the MMPs analysed, MMP-7 serum levels in the ARS-ILD group were significantly higher compared with those in any of the other groups of PM/DM patients or in healthy controls. On the other hand, in the MDA5-ILD group, serum MMP-7 levels >5.08 ng/ml were associated with worse overall survival both in univariate ( $P = 0.017$ ; odds ratio 18.0; 95% CI 1.69, 192.00) and multivariate ( $P = 0.027$ ; odds ratio 14.60; 95% CI 1.11, 192.00) analyses. Immunohistochemical analysis suggested that MMP-7 was expressed in type II alveolar epithelial cells adjacent to the fibrotic lesions.

**Conclusion.** Serum MMP-7 levels were higher in anti-ARS antibody-positive PM/DM-ILD patients, while higher serum MMP-7 levels among anti-MDA5 antibody-positive PM/DM-ILD patients were associated with a worse prognosis. Fibrotic processes may be associated with the elevation of serum MMP-7 levels.

**Key words:** polymyositis/dermatomyositis, interstitial lung disease, anti-MDA5 antibody, anti-ARS antibody, matrix metalloproteinase, fibrosis

<sup>1</sup>Department of Respiratory Care and Sleep Medicine, <sup>2</sup>Department of Advanced Medicine for Respiratory Failure, <sup>3</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, <sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>5</sup>Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, <sup>6</sup>Department of Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital, Osaka, <sup>7</sup>Louis Pasteur Center for Medical Research, Kyoto, <sup>8</sup>Department of Diagnostic Pathology, <sup>9</sup>Department of Drug and Discovery Medicine, <sup>10</sup>Department of Biomedical Statistics and Bioinformatics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, <sup>11</sup>Kyoto Central Clinic

Clinical Research Center, Kyoto, <sup>12</sup>Department of Rheumatology, <sup>13</sup>Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital, Nara and <sup>14</sup>Saiseikai Noe Hospital, Osaka, Japan

Submitted 16 July 2018; accepted 29 January 2019

Correspondence to: Tomohiro Handa, Department of Advanced Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. E-mail: hanta@kuhp.kyoto-u.ac.jp





## An extranodal histopathological analysis of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome



Nozomu Kurose<sup>a</sup>, Ken-ichi Mizutani<sup>a</sup>, Motona Kumagai<sup>a</sup>, Akihiro Shioya<sup>a</sup>, Xin Guo<sup>a</sup>, Satoko Nakada<sup>a</sup>, Shino Fujimoto<sup>b</sup>, Hiroshi Kawabata<sup>b</sup>, Yasufumi Masaki<sup>b</sup>, Kazue Takai<sup>c</sup>, Sadao Aoki<sup>d</sup>, Masaru Kojima<sup>e</sup>, Shigeo Nakamura<sup>f</sup>, Masatoshi Kida<sup>g</sup>, Sohsuke Yamada<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

<sup>b</sup> Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

<sup>c</sup> Division of Hematology, Niigata City General Hospital, Niigata, Japan

<sup>d</sup> Department of Pathophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences, Niigata, Japan

<sup>e</sup> Department of Anatomic and Diagnostic Pathology, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan

<sup>f</sup> Department of Pathology and Biological Response, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan

<sup>g</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Vermont College of Medicine, Burlington, USA

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Idiopathic multicentric Castleman disease  
Extranodal lesion  
Membranoproliferative glomerulonephritis  
TAFRO  
Syndrome

### ABSTRACT

Thrombocytopenia, anasarca, fever, renal failure or reticulin fibrosis, and organomegaly (TAFRO) syndrome, a poor prognostic clinical condition showing similar histopathological findings to idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD), has been reported in Japan. In our previous report, a clinicopathological analysis was performed on 70 nodal cases of iMCD with/without TAFRO. iMCD is classified into three types based on histopathology: (i) plasmacytic (PC), (ii) mixed, and (iii) hypervascular (hyperV). In this report, extranodal histopathological changes of iMCD with/without TAFRO were analyzed. Regarding the kidney pathology, we observed the proliferation of mesangial cells with positive staining of interleukin-6 (IL-6), consistent with membranoproliferative glomerulonephritis, in two cases of iMCD with TAFRO. The number of megakaryocytes per high-powered fields was not significantly different between iMCD cases with and without TAFRO. In conclusion, extranodal lesions of iMCD with/without TAFRO showed various interesting histopathological findings. These lesions may therefore be related to the clinical condition of TAFRO. Obtaining further knowledge about TAFRO will require the observation of nodal as well as extranodal lesions.

### 1. Introduction

Multicentric Castleman's disease (MCD) causes overproduction of interleukin-6 (IL-6) and shows various clinical conditions, such as fever, malaise, systemic lymphadenopathy, and multiple organ failure [1]. It also indicates various laboratory abnormalities, such as hypergammaglobulinemia, thrombocytosis, anemia, and elevation of C-reactive protein levels [1].

It is well-known that Human herpes virus-8 (HHV-8)-related MCD occur mainly in patients suffering from human immunodeficiency virus (HIV) infection. However, idiopathic MCD (iMCD) cases with HIV-negative and HHV-8-negative have been reported in Japan [2–4]. In addition, Fajgenbaum et al. [5] have recently described the presence of HIV-negative and HHV-8-negative iMCD in Western countries. They classified iMCD into three types based on histopathology: (i) plasmacytic (PC), (ii) mixed, and (iii) hypervascular (hyperV).

In 2010, the report from Takai et al. [6] showed three cases termed TAFRO syndrome displaying several common clinical symptoms, such as thrombocytopenia, anasarca, fever, renal failure or reticulin fibrosis, and organomegaly. The lymph node (LN) obtained from the TAFRO syndrome patients was histopathologically similar to hyaline-vascular type of CD, but they were clinically quite different from typical iMCD. Despite these findings, Fajgenbaum, et al. [5] later classified this characteristic syndrome as one phenotype type for MCD according to the histopathological similarity of LN lesions in iMCD.

In our previous report [7], a clinicopathological analysis was performed on 70 nodal cases of iMCD with/without TAFRO. The tissue of LN in PC-type histopathologically showed a characteristically atrophic lymphoid follicle (LF) and mild vascular proliferation at the germinal center (GC). Also, at the interfollicular area, a sheet-like infiltration of plasma cells was observed but vascular proliferation was very sparsely seen. In the mixed-type, atrophic to hyperplastic LF was formed, and

E-mail address: [k-nozomu@kanazawa-med.ac.jp](mailto:k-nozomu@kanazawa-med.ac.jp) (N. Kurose).

<https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.025>

Received 30 October 2018; Received in revised form 30 November 2018; Accepted 24 December 2018

0344-0338/ © 2018 The Authors. Published by Elsevier GmbH. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ORIGINAL ARTICLE

# Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease

Oliver Distler, M.D., Kristin B. Highland, M.D., Martina Gahlemann, M.D., Arata Azuma, M.D., Aryeh Fischer, M.D., Maureen D. Mayes, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Wiebke Sauter, Ph.D., Mannaig Girard, M.Sc., Margarida Alves, M.D., Emmanuelle Clerisme-Beaty, M.D., Susanne Stowasser, M.D., Kay Tetzlaff, M.D., Masataka Kuwana, M.D., and Toby M. Maher, M.D., for the SENSIS Trial Investigators\*

## ABSTRACT

**BACKGROUND**

Interstitial lung disease (ILD) is a common manifestation of systemic sclerosis and a leading cause of systemic sclerosis–related death. Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor, has been shown to have antifibrotic and antiinflammatory effects in preclinical models of systemic sclerosis and ILD.

**METHODS**

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy and safety of nintedanib in patients with ILD associated with systemic sclerosis. Patients who had systemic sclerosis with an onset of the first non-Raynaud's symptom within the past 7 years and a high-resolution computed tomographic scan that showed fibrosis affecting at least 10% of the lungs were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive 150 mg of nintedanib, administered orally twice daily, or placebo. The primary end point was the annual rate of decline in forced vital capacity (FVC), assessed over a 52-week period. Key secondary end points were absolute changes from baseline in the modified Rodnan skin score and in the total score on the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) at week 52.

**RESULTS**

A total of 576 patients received at least one dose of nintedanib or placebo; 51.9% had diffuse cutaneous systemic sclerosis, and 48.4% were receiving mycophenolate at baseline. In the primary end-point analysis, the adjusted annual rate of change in FVC was  $-52.4$  ml per year in the nintedanib group and  $-93.3$  ml per year in the placebo group (difference, 41.0 ml per year; 95% confidence interval [CI], 2.9 to 79.0;  $P=0.04$ ). Sensitivity analyses based on multiple imputation for missing data yielded  $P$  values for the primary end point ranging from 0.06 to 0.10. The change from baseline in the modified Rodnan skin score and the total score on the SGRQ at week 52 did not differ significantly between the trial groups, with differences of  $-0.21$  (95% CI,  $-0.94$  to 0.53;  $P=0.58$ ) and 1.69 (95% CI,  $-0.73$  to 4.12 [not adjusted for multiple comparisons]), respectively. Diarrhea, the most common adverse event, was reported in 75.7% of the patients in the nintedanib group and in 31.6% of those in the placebo group.

**CONCLUSIONS**

Among patients with ILD associated with systemic sclerosis, the annual rate of decline in FVC was lower with nintedanib than with placebo; no clinical benefit of nintedanib was observed for other manifestations of systemic sclerosis. The adverse-event profile of nintedanib observed in this trial was similar to that observed in patients with idiopathic pulmonary fibrosis; gastrointestinal adverse events, including diarrhea, were more common with nintedanib than with placebo. (Funded by Boehringer Ingelheim; SENSIS ClinicalTrials.gov number, NCT02597933.)

From the Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich (O.D.), and Boehringer Ingelheim (Schweiz), Basel (M. Gahlemann) — both in Switzerland; the Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland (K.B.H.); the Departments of Pulmonary Medicine and Oncology (A.A.) and Allergy and Rheumatology (M.K.), Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo; University of Colorado School of Medicine, Aurora (A.F.); the Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, University of Texas McGovern Medical School, Houston (M.D.M.); University of Washington, Seattle (G.R.); Boehringer Ingelheim Pharma, Biberach an der Riss (W.S.), Boehringer Ingelheim International, Ingelheim am Rhein (M.A., E.C.-B., S.S., K.T.), and the Department of Sports Medicine, University of Tübingen, Tübingen (K.T.) — all in Germany; Boehringer Ingelheim France, Reims, France (M. Girard); and the National Heart and Lung Institute, Imperial College London, and the National Institute for Health Research Clinical Research Facility, Royal Brompton Hospital, London (T.M.M.). Address reprint requests to Dr. Distler at the University Hospital Zurich, Department of Rheumatology, Gloriastr. 25, Zurich 8091, Switzerland, or at [oliver.distler@usz.ch](mailto:oliver.distler@usz.ch).

\*A complete list of investigators in the SENSIS trial is provided in the Supplementary Appendix, available at [NEJM.org](http://NEJM.org).

Drs. Distler and Highland contributed equally to this article.

This article was published on May 20, 2019, at [NEJM.org](http://NEJM.org).

DOI: 10.1056/NEJMoa1903076  
Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

## The development of quality indicators for systemic lupus erythematosus using electronic health data: A modified RAND appropriateness method

Nobuyuki Yajima<sup>a,b,c</sup>, Yasushi Tsujimoto<sup>b,d</sup>, Shingo Fukuma<sup>e</sup>, Ken-ei Sada<sup>f</sup>, Sayaka Shimizu<sup>b</sup>, Kakuya Niihata<sup>g</sup>, Ryo Takahashi<sup>a</sup>, Yoshihide Asano<sup>h</sup>, Teruhisa Azuma<sup>i</sup>, Hideto Kameda<sup>j</sup>, Masataka Kuwana<sup>k</sup>, Hitoshi Kohsaka<sup>l</sup>, Mayumi Sugiura-Ogasawara<sup>m</sup>, Katsuya Suzuki<sup>n</sup>, Tsutomu Takeuchi<sup>n</sup>, Yoshiya Tanaka<sup>o</sup>, Naoto Tamura<sup>p</sup>, Toshihiro Matsui<sup>q,r</sup>, Tsuneyo Mimori<sup>s</sup>, Shunichi Fukuhara<sup>b</sup> and Tatsuya Atsumi<sup>t</sup>

<sup>a</sup>Division of Rheumatology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>b</sup>Department of Healthcare Epidemiology, Kyoto University Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto, Japan; <sup>c</sup>Center for Innovative Research for Communities and Clinical Excellence, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan; <sup>d</sup>Department of Nephrology and Dialysis, Kyoritsu Hospital, Kawanishi, Japan; <sup>e</sup>Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>f</sup>Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan; <sup>g</sup>Department of Hygiene and Preventive Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan; <sup>h</sup>Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>i</sup>Shirakawa Satellite for Teaching And Research in General Medicine, Fukushima Medical University, Shirakawa, Japan; <sup>j</sup>Division of Rheumatology, Toho University, Tokyo, Japan; <sup>k</sup>Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; <sup>l</sup>Department of Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan; <sup>m</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan; <sup>n</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>o</sup>The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Japan; <sup>p</sup>Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>q</sup>Department of Lifetime Clinical Immunology Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan; <sup>r</sup>Department of Rheumatology, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami Hospital, Sagami, Japan; <sup>s</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>t</sup>Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

### ABSTRACT

**Objective:** Quality indicators (QIs) are tools that standardize evaluations in terms of the minimum acceptable quality of care, presumably contributing for the better management of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). This study aimed to develop QIs for SLE using electronic health data.

**Methods:** The modified RAND/UCLA Appropriateness Method was used to develop the QIs. First, a literature review was conducted. Second, the candidate QI items that were available to be evaluated using the electronic health data were extracted. Third, the appropriateness of the items was assessed via rating rounds and panelists' discussions.

**Results:** We found 3621 articles in the initial search. Finally, 34 studies were reviewed, from which 17 potential indicators were extracted as candidate QIs. Twelve indicators were selected as the final QI set through the process of appropriateness. The median appropriateness of these 12 indicators was at least 7.5, and all of them were without disagreement. The QI included assessment of disease activity, treatment of SLE, drug toxicity monitoring, treatment of glucocorticoid complications, and assessment of SLE complications.

**Conclusion:** We formulated 12 QIs for the assessment of patients with SLE based on electronic medical data. Our QI set would be a practical tool as a quality measure.

### ARTICLE HISTORY

Received 14 December 2018  
Accepted 30 April 2019

### KEYWORDS


Performance measures; quality indicators; quality measures; systemic lupus erythematosus


### Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease of unknown cause. The frequency of related morbidities is said to be one in 1000–10,000 people. SLE can lead to significant organ damage involving the kidneys and central nervous system, ultimately causing serious conditions requiring multidisciplinary medical care.

The definition of practice quality is: 'Quality is the degree to which health services for individuals and populations

increase the likelihood of desired health outcomes and are consistent with current professional knowledge.' [1]. Tools used to increase the likelihood of desired health outcomes are clinical practice guidelines (CPGs). However, a routine practice sometimes deviates from the CPGs, and the gap between them is called the evidence practice gap. Quality indicators (QIs) can be used to quantify the evidence practice gap and evaluate certain therapeutic quality measures. Assessments of quality of care can improve patient

**CONTACT** Nobuyuki Yajima [✉ n.yajima@med.showa-u.ac.jp](mailto:n.yajima@med.showa-u.ac.jp)  Division of Rheumatology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8666, Japan

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2019 Japan College of Rheumatology

## High plasma mycophenolate acid concentration in the early phase of induction therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis

Tomofumi Kiyokawa , Hironari Hanaoka , Harunobu Iida, Kana Ishimori, Yukiko Takakuwa, Takahiro Okazaki, Shoichi Ozaki and Kimito Kawahata

Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

### ABSTRACT

**Objectives:** To identify the prognostic predictive factor of complete renal response (CR) at week 12 by focusing on the plasma mycophenolic acid (MPA) concentration in induction therapy in lupus nephritis.

**Methods:** We prospectively enrolled patients with biopsy-proven LN class III/IV who were hospitalized between 2016 and 2017. As an induction therapy, mycophenolate mofetil was continuously introduced at 2000 mg/day. We measured the MPA plasma concentration at two time points depending on the induction therapy phase, early (week 4) or middle (week 12). The association between these concentrations and CR rate at week 12 was evaluated.

**Results:** Ten patients were enrolled. A significantly higher  $AUC_{0-12}$  between 0 and 12 h of MPA at the early phase was observed in the patients with CR at week 12 than in those without ( $p = .03$ ). All the patients with high  $MPA-AUC_{0-12}$  ( $> 40$  mg h/L) at the early phase achieved CR at week 12, but no such association was found at the middle phase. The multivariate analysis revealed that  $MPA-AUC_{0-12}$  was selected as an independent predictive factor of CR at week 12 (odds ratio: 1.12; 95% confidence interval: 1.01–1.45,  $p = .02$ ).

**Conclusion:** The high  $AUC_{0-12}$  of MPA at the early phase of induction therapy may predict good renal response.

### ARTICLE HISTORY

Received 20 February 2019  
Accepted 22 May 2019

### KEYWORDS

Lupus nephritis;  
mycophenolate mofetil;  
mycophenolic acid;  
therapeutic  
drug monitoring

### Introduction

Lupus nephritis (LN) is one of the most serious manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE), affecting >50% of patients with SLE [1]. Mycophenolate mofetil (MMF) is recommended as an initial induction treatment for most cases of LN class III or IV [2,3]. MMF is an inactive prodrug that is converted to its active metabolite (mycophenolic acid [MPA]) by intestinal, liver and plasma esterases. Although the association between the area under the concentration-versus-time curve (AUC) of MPA and therapeutic efficacy has been well shown in renal transplantation [4], it has been poorly investigated in LN. Lertdumrongluk et al. recently reported the association between  $MPA-AUC$  and renal response at week 24 [5]. As we have shown previously [6], early renal response may predict good renal or systemic outcome; therefore, a predictive factor at the early phase of induction therapy, such as before week 24, has been required in clinical settings.

As MMF interacts with multiple factors, some advantages of measuring MPA concentration may be expected in LN as compared with renal transplantation. When glucuronic acid conjugation is promoted by prednisolone (PSL), MMF is converted to mycophenolic acid glucuronide (MPAG) as an inactive form. Thus, the AUC of MPA is

reduced due to high-dose PSL [7]. Because hypoalbuminemia increases free MPA and clearance becomes larger, the AUC of MPA is reduced [8]. Because a glucuronic acid conjugated compound accumulates for the renal failure, the AUC of MPA is inversely correlated with a glomerular filtration rate [9]. Considering that these factors dramatically change in the induction phase of LN, the plasma concentration of MPA may also be changed by a fixed dose of MMF administration.

Here, we measured the  $AUC_{0-12}$  of MPA at different phases of the induction treatment, early and middle, and prospectively investigated which concentration predicted future renal response in LN class III or IV.

### Materials and methods

#### Patients

We prospectively enrolled 10 Japanese patients with biopsy-proven LN class III or IV according to the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification, who were hospitalized at St. Marianna University Hospital between April 2016 and October 2017. All the patients completed the 6-month observation during the induction phase. Patients were enrolled if they fulfilled

# Performance of Candidate Serum Biomarkers for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease

Muriel Elhai,<sup>1</sup> Anna Maria Hoffmann-Vold,<sup>2</sup> Jérôme Avouac,<sup>1</sup> Sonia Pezet,<sup>3</sup> Anne Cauvet,<sup>3</sup> Agathe Leblond,<sup>3</sup> Håvard Fretheim,<sup>2</sup> Torhild Garen,<sup>2</sup> Masataka Kuwana,<sup>4</sup> Øyvind Molberg,<sup>2</sup> and Yannick Allanore<sup>1</sup>

**Objective.** Interstitial lung disease (ILD) in systemic sclerosis (SSc) runs a highly variable course, and prediction tools are highly desired. The aim of this study was to assess the diagnostic and prognostic performance of 4 candidate serum biomarkers for SSc-associated ILD.

**Methods.** Serum samples from a combined cohort of SSc patients (from Paris, France and Oslo, Norway;  $n = 427$ ) were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay for concentrations of lung epithelial-derived surfactant protein D (SP-D), Krebs von den Lungen 6 glycoprotein (KL-6), CCL18, and OX40 ligand (OX40L). Lung fibrosis was measured by high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. Associations of these candidate biomarkers with baseline disease involvement and prediction of disease progression over time (mean  $\pm$  SD follow-up  $3.2 \pm 4.4$  years) were investigated.

**Results.** In SSc patients at baseline, serum levels of KL-6 correlated with the forced vital capacity (FVC) ( $r = -0.317$ ,  $P < 0.001$ ), diffusing capacity for carbon monoxide ( $r = -0.335$ ,  $P < 0.001$ ), and extent of lung fibrosis ( $r = 0.551$ ,  $P < 0.001$ ). In multivariate analyses, serum levels of KL-6 and SP-D, but not CCL18 and OX40L, were associated with lung fibrosis (odds ratio [OR] 2.41, 95% confidence interval [95% CI] 1.43–4.07 [ $P = 0.001$ ] and OR 3.15, 95% CI 1.81–5.48 [ $P < 0.001$ ], respectively). In SSc patients with ILD at baseline, longitudinal, multivariate analyses showed that CCL18 serum levels were an independent predictor of a  $>10\%$  decrease in the FVC (hazard ratio [HR] 2.90, 95% CI 1.25–6.73;  $P = 0.014$ ) and de novo development of extensive disease (HR 3.71, 95% CI 1.02–13.52;  $P = 0.048$ ). Matrix-based logistic regression models for the diagnosis and prognosis of SSc-associated ILD were constructed, and these models discriminated 3 groups of risk (mild, moderate, or high) for the diagnosis or worsening of lung fibrosis according to the serum levels of SP-D (for diagnosis) and serum levels of CCL18 (for progression of disease).

**Conclusion.** These results show that SP-D is a relevant diagnostic biomarker for SSc-associated ILD, whereas KL-6 could be used to assess the severity of lung fibrosis. CCL18 appears to be a potential predictive marker for progression of ILD in SSc.

## INTRODUCTION

Interstitial lung disease (ILD) is common in systemic sclerosis (SSc), and despite recent advances in treatment, it remains the leading cause of death in patients with SSc (1–4). However, SSc-associated ILD is characterized by high heterogeneity: some patients have limited, nonprogressive

fibrosis, while others will develop extensive fibrosis that rapidly progresses to respiratory failure (1,5). Until now, pulmonary function tests (PFTs) and high-resolution computed tomography (HRCT) have remained the mainstays not only for diagnosis, but also for prognosis of SSc-associated ILD, but there have been concerns regarding the potential for radiation exposure with HRCT (6,7).

Supported by Institut Roche and the Association des Sclérodermiques de France.

<sup>1</sup>Muriel Elhai, MD, PhD, Jérôme Avouac, MD, PhD, Yannick Allanore, MD, PhD: INSERM U1016, UMR8104, Cochin Institute, Paris Descartes University, and Cochin Hospital, Paris Descartes University, Paris, France; <sup>2</sup>Anna Maria Hoffmann-Vold, MD, PhD, Håvard Fretheim, MD, Torhild Garen, MD, PhD, Øyvind Molberg, MD, PhD: Oslo University Hospital, Oslo and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; <sup>3</sup>Sonia Pezet, Anne Cauvet, Agathe Leblond: INSERM U1016, UMR8104, Cochin Institute, Paris Descartes University, Paris, France; <sup>4</sup>Masataka Kuwana, MD, PhD: Nippon Medical School, Tokyo, Japan.

Drs. Elhai and Hoffmann-Vold contributed equally to this work.

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.


Address correspondence to Yannick Allanore, MD, PhD, Cochin Institute, INSERM U1016, UMR 8104, Paris Descartes University, Rheumatology A Department, Cochin Hospital, 27 Rue du Faubourg St. Jacques, 75014 Paris, France. E-mail: yannick.allanore@cch.aphp.fr.

Submitted for publication May 18, 2018; accepted in revised form December 13, 2018.





# A low perfusion-metabolic mismatch in $^{99m}\text{Tl}$ and $^{123}\text{I}$ -BMIPP scintigraphy predicts poor prognosis in systemic sclerosis patients with asymptomatic cardiac involvement

Harunobu Iida<sup>1</sup> | Hironari Hanaoka<sup>1</sup>  | Yukinori Okada<sup>2</sup> | Tomofumi Kiyokawa<sup>1</sup> |  
Yukiko Takakuwa<sup>1</sup> | Hidehiro Yamada<sup>3</sup> | Takahiro Okazaki<sup>1</sup> | Shoichi Ozaki<sup>1</sup> |  
Kenichiro Yamaguchi<sup>4</sup> | Yasuo Nakajima<sup>2</sup> | Kimito Kawahata<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

<sup>2</sup>Department of Radiology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

<sup>3</sup>Medical Center of Rheumatic Disease, Seirei Yokohama Hospital, Yokohama, Japan

<sup>4</sup>Department of Proton Therapy and Tumor Imaging, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

## Correspondence

Hironari Hanaoka, Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan.  
Email: hhanaoka1208@yahoo.co.jp

## Abstract

**Aim:** This study investigated the prognostic factors of cardiac death or cardiac failure using cardiac scintigraphy, echocardiography (UCG), and magnetic resonance imaging (MRI) in asymptomatic systemic sclerosis (SSc) patients.

**Methods:** We retrospectively evaluated SSc patients who had undergone cardiac scintigraphy using  $^{99m}\text{Tl}$  ( $^{99m}\text{Tl}$ ) and  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -methyl-P-iodophenyl-pentadecanoic acid ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP), UCG, and cardiac MRI. We calculated the mismatch score in scintigraphy by subtracting the uptake of  $^{123}\text{I}$ -BMIPP from that of  $^{99m}\text{Tl}$ . Patients were divided into two groups according to whether they survived with no cardiac failure or subsequently proceeded to cardiac failure or death during the study period. We identified prognostic factors by analyzing  $^{99m}\text{Tl}$  and  $^{123}\text{I}$ -BMIPP uptake, mismatch scores, UCG findings, and cardiac delayed enhancement on MRI. We also evaluated pathological evidence of myocardial fibrosis.

**Results:** Of 33 SSc cases, 11 proceeded to cardiac failure or death. There was no significant difference in UCG or MRI findings between the two groups. Low mismatch score in cardiac scintigraphy was the only predictive factor of cardiac failure or death by multivariate analysis (odds ratio, 6.48; 95% confidence interval, 1.22-423.2;  $P = 0.01$ ). When patients were grouped according to high or low mismatch scores based on a cut-off using receiver operating characteristics curve analysis, the cumulative incidence of cardiac failure or death was higher in the low mismatch group than in the high mismatch group ( $P = 0.02$ ). The percentage of fibrosis was significantly higher in deceased cases compared to surviving cases.

**Conclusions:** Low mismatch score in cardiac scintigraphy was associated with cardiac death or cardiac failure in SSc patients.

## KEYWORDS

cardiac involvement, cardiac scintigraphy, systemic sclerosis





## Pathogenic roles of anti-C1q antibodies in recurrent pregnancy loss

Kazumasa Ohmura<sup>a</sup>, Kenji Oku<sup>a,\*</sup>, Tamao Kitaori<sup>b</sup>, Olga Amengual<sup>a</sup>, Ryo Hisada<sup>a</sup>, Masatoshi Kanda<sup>a</sup>, Yuka Shimizu<sup>a</sup>, Yuichiro Fujieda<sup>a</sup>, Masaru Kato<sup>a</sup>, Toshiyuki Bohgaki<sup>a</sup>, Tetsuya Horita<sup>a</sup>, Shinsuke Yasuda<sup>a</sup>, Mayumi Sugiura-Ogasawara<sup>b</sup>, Tatsuya Atsumi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Hokkaido University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

<sup>b</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University, Nagoya, Japan



### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Anti-C1q autoantibody  
Recurrent pregnancy loss  
Complement activation

### ABSTRACT

Recurrent pregnancy loss (RPL) is often considered idiopathic, however excessive complement activation has been observed in pregnancy related manifestations. Anti-C1q antibodies (anti-C1q) are associated with the activation of complement pathway in lupus patients, while it remains unclear in RPL. Firstly, we showed that both the prevalence and titre of anti-C1q were significantly higher in unexplained RPL than in healthy parous individuals. Secondly, we established the murine model of anti-C1q induced pregnancy loss using a monoclonal anti-mouse C1q antibody, JL-1. In mice treated with JL-1, high ratio of pregnancy loss and fetal growth restriction were frequently observed and complement activation occurred. C5a receptor (C5aR) blockade cancelled these pathogenic changes in mice treated with JL-1. In conclusion, our study reveals an association between the prevalence of anti-C1q and RPL. Additionally, our murine model has indicated that anti-C1q can induce reproductive failure, which might be ameliorated by therapy targeting the C5-C5aR axis.

### 1. Introduction

Recurrent pregnancy loss (RPL) is a heterogeneous clinical condition characterized by the occurrence of two or more failed clinical pregnancies [1]. The causes of RPL include genetic alterations, female genital tract malformations, endocrine diseases and antiphospholipid antibodies. However, up to 50% of RPL cases are of unknown etiology, being termed unexplained RPL [2]. Among those unexplained RPL, autoimmunity would be one of the most plausible pathophysiology, although the autoantigens have not been clearly identified.

In pregnancy, maternal immune system tolerates the semi-allogenic fetus whose tissues are directly exposed to the maternal blood with the potential for attack by the maternal innate and acquired immune systems. Tolerance at the fetomaternal interface in mice is regulated by the local expression of complement regulating proteins, such as CD55 (decay-accelerating factor, DAF), CD59, CD46 (membrane cofactor protein, MCP) and complement receptor 1-like protein y (Cr1) and/or some population of regulatory T cell (Treg) induced by exogenous antigens in the periphery [3–6]. Foetal loss occurs when these mechanisms are dysregulated. Excessive complement activation was observed in several murine models, such as the allogeneic murine model, lipopolysaccharide (LPS)-induced miscarriage model, and antibody-

mediated foetal loss model [7–11]. The immune regulatory network at the fetomaternal interface is thought to play a key role in preventing infertility, RPL, preeclampsia, foetal growth restriction and premature birth.

Complement system is a component of innate immunity that not only neutralizes infectious agents but also promotes removal of immune complexes and apoptotic cells. In addition, the acquired immune system is collaborating with complement system via activated complement fragments, such as the anaphylatoxins C5a, C3a [12–16]. Plasma levels of complement components are increased and complement deposition in placental tissue is observed in healthy individuals as well as in complicated pregnancies [17–22]. C1q, the sub-component of the C1 protein, is a key molecule in innate immunity that triggers the activation of the classical pathway of the complement system. C1q plays a regulatory role in pregnancy maintenance such as in trophoblast migration, spiral artery remodeling and normal placentation, resulting in foetal survival [23]. Moreover, C1q at the fetomaternal interface is presumed to be involved in preventing pathogen entry through the placenta. Excessive complement activation induces foetal loss in the antibody-mediated pregnancy loss model, due to triggering of abnormal complement activation by antiphospholipid antibodies, which overwhelms the physiological complement regulatory proteins [10,24,25].

\* Corresponding author at: Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Hokkaido University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, N15 W7, Kita-ku, Sapporo, Japan.

E-mail address: [kenoku@med.hokudai.ac.jp](mailto:kenoku@med.hokudai.ac.jp) (K. Oku).

<https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.04.005>

Received 4 September 2018; Received in revised form 7 April 2019; Accepted 8 April 2019

Available online 08 April 2019

1521-6616/ © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

JAMA | Original Investigation

# Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy

## The FINCH 2 Randomized Clinical Trial

Mark C. Genovese, MD; Kenneth Kalunian, MD; Jacques-Eric Gottenberg, MD, PhD; Neelufar Mozaffarian, MD, PhD; Beatrix Bartok, MD; Franziska Matzkies, MD; Jie Gao, PhD; Ying Guo, PhD; Chantal Tasset, PhD; John S. Sundry, MD, PhD; Kurt de Vlam, MD, PhD; David Walker, MD; Tsutomu Takeuchi, MD, PhD

**IMPORTANCE** Patients with active rheumatoid arthritis (RA) despite treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) therapy need treatment options.

**OBJECTIVE** To evaluate the effects of filgotinib vs placebo on the signs and symptoms of RA in a treatment-refractory population.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** A 24-week, randomized, placebo-controlled, multinational phase 3 trial conducted from July 2016 to June 2018 at 114 sites internationally, randomizing 449 adult patients (and treating 448) with moderately to severely active RA and inadequate response/intolerance to 1 or more prior bDMARDs.

**INTERVENTIONS** Filgotinib, 200 mg (n = 148); filgotinib, 100 mg (n = 153); or placebo (n = 148) once daily; patients continued concomitant stable conventional synthetic DMARDs (csDMARDs).

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** The primary end point was the proportion of patients who achieved 20% improvement in the American College of Rheumatology criteria (ACR20) at week 12. Secondary outcomes included week 12 assessments of low disease activity (disease activity score in 28 joints–C-reactive protein [DAS28-CRP]  $\leq 3.2$ ) and change in Health Assessment Questionnaire–Disability Index, 36-Item Short-Form Health Survey Physical Component, and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue scores, as well as week 24 assessment of remission (DAS28-CRP  $< 2.6$ ) and adverse events.

**RESULTS** Among 448 patients who were treated (mean [SD] age, 56 [12] years; 360 women [80.4%]; mean [SD] DAS28-CRP score, 5.9 [0.96]; 105 [23.4%] with  $\geq 3$  prior bDMARDs), 381 (85%) completed the study. At week 12, more patients receiving filgotinib, 200 mg (66.0%) or 100 mg (57.5%), achieved ACR20 response (placebo, 31.1%; difference vs placebo: 34.9% [95% CI, 23.5%-46.3%] and 26.4% [95% CI, 15.0%-37.9%], respectively; both  $P < .001$ ), including among patients with prior exposure to 3 or more bDMARDs (70.3%, 58.8%, and 17.6%, respectively; difference vs placebo: 52.6% [95% CI, 30.3%-75.0%] for filgotinib, 200 mg, and 41.2% [95% CI, 17.3%-65.0%] for filgotinib, 100 mg; both  $P < .001$ ). The most common adverse events were nasopharyngitis (10.2%) for filgotinib, 200 mg; headache, nasopharyngitis, and upper respiratory infection (5.9% each) for filgotinib, 100 mg; and RA (6.1%) for placebo. Four uncomplicated herpes zoster cases and 1 retinal vein occlusion were reported with filgotinib; there were no opportunistic infections, active tuberculosis, malignancies, gastrointestinal perforations, or deaths.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among patients with active RA who had an inadequate response or intolerance to 1 or more bDMARDs, filgotinib, 100 mg daily or 200 mg daily, compared with placebo resulted in a significantly greater proportion achieving a clinical response at week 12. However, further research is needed to assess longer-term efficacy and safety.

**TRIAL REGISTRATION** ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02873936](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02873936)

JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055  
Corrected on February 4, 2020.

[+ Visual Abstract](#)

[← Editorial page 309](#)

[+ Supplemental content](#)

[+ CME Quiz at \[jamanetwork.com/learning\]\(https://jamanetwork.com/learning\) and CME Questions page 359](#)

**Author Affiliations:** Author affiliations are listed at the end of this article.

**Corresponding Author:** Mark C. Genovese, MD, Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University School of Medicine, 1000 Welch Rd, Ste 203, Palo Alto, CA 94304 ([genovese@stanford.edu](mailto:genovese@stanford.edu)).

© 2019 American Medical Association. All rights reserved.

315

patients were male; the majority (10; 67%) were non-Hispanic white with mean age 53 years. Six of the 9 participants who enrolled for 4 weeks continued for 12 weeks. There was no difference in the mean percent change in *GLII* mRNA levels between itraconazole and placebo groups at 4 weeks (132% vs 19.0% from baseline;  $P = .20$ ). There was no statistically significant difference in the percent change in tumor area between itraconazole and placebo at 4 weeks (0.04% vs -10.9% from baseline;  $P = .40$ ) and 12 weeks (8.9% vs 26.5%;  $P = .40$ ). In post hoc analysis, the itraconazole group showed reduced BCC tumor area in the subgroup of BCCs located on the back; however, given multiple testing for different anatomic locations, this difference was ultimately not statistically significant. Using liquid chromatography-mass spectrometry, intratumor itraconazole concentration was 133  $\mu\text{g/g}$  of skin at 4 weeks and 96  $\mu\text{g/g}$  at 12 weeks. There was no association between change in BCC tumor area and *GLII* mRNA levels. Other major metabolites such as hydroxy-itraconazole were not measured given their weaker half maximal inhibitory concentrations ( $\text{IC}_{50}$ ).

One patient had grade 1 liver function test abnormalities at weeks 4 and 12, but this patient had fatty liver disease. Plasma itraconazole levels were undetectable after 4 and 12 weeks, except for 1 patient with a plasma level of 4.12 ng/mL. Topical itraconazole caused only grade 1 to 2 adverse effects: application site reaction ( $n = 4$ ), pruritus ( $n = 4$ ), lesion pain ( $n = 3$ ), dysgeusia ( $n = 1$ ), and xerosis ( $n = 1$ ). These adverse effects resolved by the end of the study except in 2 patients who had persistent mild lesion pain, pruritus, and xerosis.

**Discussion** | Itraconazole, 0.7%, gel appears safe, is associated with intratumor drug concentrations after 4 weeks, and is not associated with systemic absorption. However, topical itraconazole failed to reduce *GLII* mRNA levels and tumor area. Topical and oral itraconazole are associated with BCC shrinkage in mice,<sup>4</sup> but topical penetration in humans is more difficult owing to a thicker epidermis.

**Conclusions** | Itraconazole gel at the maximally soluble formulation of 0.7% did not reduce *GLII* mRNA levels and BCC tumor size. However, this study does not rule out whether other formulations of itraconazole at higher concentrations may be more effective.

Grace K. Sohn, MD  
Gina P. Kwon, MD  
Irene Bailey-Healy, BS  
Amar Mirza, BS  
Kavita Sarin, MD, PhD  
Anthony Oro, MD, PhD  
Jean Y. Tang, MD, PhD

**Author Affiliations:** Department of Dermatology, Stanford University, Stanford, California (Sohn, Kwon, Bailey-Healy, Mirza, Sarin, Oro, Tang); Program in Epithelial Biology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California (Mirza, Oro).

**Accepted for Publication:** April 29, 2019.

**Corresponding Author:** Jean Y. Tang, MD, PhD, Department of Dermatology, Stanford University, 450 Broadway St, Pavilion C, MC5334, Redwood City, CA 94063 (tangy@stanford.edu).

**Published Online:** July 24, 2019. doi:10.1001/jamadermatol.2019.1541

**Author Contributions:** Dr Tang had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study concept and design:** Kwon, Oro, Tang.

**Acquisition, analysis, or interpretation of data:** Sohn, Kwon, Bailey-Healy, Mirza, Sarin, Tang.

**Drafting of the manuscript:** Sohn, Bailey-Healy, Tang.

**Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** Kwon, Mirza, Sarin, Oro, Tang.

**Statistical analysis:** Sohn, Mirza, Tang.

**Obtained funding:** Oro, Tang.

**Administrative, technical, or material support:** Bailey-Healy, Sarin, Oro, Tang.

**Study supervision:** Kwon, Oro, Tang.

**Conflict of Interest Disclosures:** Dr Tang is a director of and holds stock in PellePharm Inc and holds a provisional patent for topical itraconazole. No other disclosures were reported.

**Funding/Support:** Stanford Cancer Center and SPARK Grant, Harrington Discovery Institute, Damon Runyon Clinical Investigator Award.

**Role of the Funder/Sponsor:** Stanford Cancer Center and the Harrington Discovery Institute had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

1. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2180-2188. doi:10.1056/NEJMoa1113538
2. Tang JY, Ally MS, Chanana AM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1720-1731. doi:10.1016/S1470-2045(16)30566-6
3. Kim J, Tang JY, Gong R, et al. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth. *Cancer Cell*. 2010;17(4):388-399. doi:10.1016/j.ccr.2010.02.027
4. Fry M, Teng C, Lee A, et al. LB783 Topical Itraconazole inhibits the Hedgehog signaling pathway and reduces tumor development and size in murine models. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):B6. doi:10.1016/j.jid.2016.05.033
5. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):745-751. doi:10.1200/JCO.2013.49.9525

## Distinct Histopathologic Patterns of Finger Eruptions in Dermatomyositis Based on Myositis-Specific Autoantibody Profiles

A number of myositis-specific autoantibodies have been identified in patients with dermatomyositis (DM), including anti-aminoacyl-transfer RNA synthetase (ARS), antimelanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5), and antitranscriptional intermediary factor 1 (TIF1 $\gamma$ ) antibodies, each of which is respectively associated with characteristic cutaneous manifestations.<sup>1,2</sup> We analyzed the histologic findings of finger lesions based on these 3 myositis-specific autoantibodies.

**Methods** | This retrospective observational study was performed on patients with DM diagnosed with typical rash and the presence of anti-ARS, anti-MDA5, and TIF1 $\gamma$  antibodies detected using enzyme-linked immunosorbent assay kits (Medical and Biological Laboratories) in our dermatology departments from September 2007 to August 2018. We found 74 cases (30, 19, and 25 cases in the ARS, MDA5, and TIF1 $\gamma$  groups, respectively) where patients underwent skin biopsies of finger eruptions (eTable in the Supplement). The medical ethics review committee of each hospital exempted this study from ethical approval and waived the need for patient written informed consent because all data used were



Supplemental content

## CLINICAL SCIENCE

# Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study

Muriel Elhai,<sup>1</sup> Marouane Boubaya,<sup>2</sup> Oliver Distler,<sup>3</sup> Vanessa Smith,<sup>4,5</sup> Marco Matucci-Cerinic,<sup>6</sup> Juan José Alegre Sancho,<sup>7</sup> Marie-Elise Truchetet,<sup>8</sup> Yolanda Braun-Moscovici,<sup>9</sup> Florenzo Iannone,<sup>10</sup> Pavel I Novikov,<sup>11</sup> Alain Lescoat,<sup>12</sup> Elise Siegert,<sup>13</sup> Ivan Castellví,<sup>14</sup> Paolo Airó,<sup>15</sup> Serena Vettori,<sup>16</sup> Ellen De Langhe,<sup>17</sup> Eric Hachulla,<sup>18</sup> Anne Erler,<sup>19</sup> Lidia Ananieva,<sup>20</sup> Martin Krusche,<sup>21</sup> F J López-Longo,<sup>22</sup> Jörg H W Distler,<sup>23</sup> Nicolas Hunzelmann,<sup>24</sup> Anna-Maria Hoffmann-Vold,<sup>25</sup> Valeria Ricciari,<sup>26</sup> Vivien M Hsu,<sup>27</sup> Maria R Pozzi,<sup>28</sup> Codrina Ancuta,<sup>29</sup> Edoardo Rosato,<sup>30</sup> Carina Mihai,<sup>31</sup> Masataka Kuwana,<sup>32</sup> Lesley Ann Saketkoo,<sup>33</sup> Carlo Chizzolini,<sup>34</sup> Roger Hesselstrand,<sup>35</sup> Susanne Ullman,<sup>36</sup> Sule Yavuz,<sup>37</sup> Simona Rednic,<sup>38</sup> Cristian Caimmi,<sup>39</sup> Coralie Bloch-Queyrat,<sup>40</sup> Yannick Allanore,<sup>41</sup> for EUSTAR network

**Handling editor** Josef S Smolen

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214816>).

For numbered affiliations see end of article.

## Correspondence to

Dr Muriel Elhai, Rheumatology A Department, Paris Descartes University, Cochin Hospital, Paris 75014, France; [muriel-elhai@hotmail.fr](mailto:muriel-elhai@hotmail.fr)

Received 24 November 2018  
Revised 7 February 2019  
Accepted 28 February 2019  
Published Online First  
9 April 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:979–987.

## ABSTRACT

**Objective** To assess the safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (SSc) in clinical practice.

**Methods** We performed a prospective study including patients with SSc from the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) network treated with rituximab and matched with untreated patients with SSc. The main outcomes measures were adverse events, skin fibrosis improvement, lung fibrosis worsening and steroids use among propensity score-matched patients treated or not with rituximab.

**Results** 254 patients were treated with rituximab, in 58% for lung and in 32% for skin involvement. After a median follow-up of 2 years, about 70% of the patients had no side effect. Comparison of treated patients with 9575 propensity-score matched patients showed that patients treated with rituximab were more likely to have skin fibrosis improvement (22.7 vs 14.03 events per 100 person-years; OR: 2.79 [1.47–5.32];  $p=0.002$ ). Treated patients did not have significantly different rates of decrease in forced vital capacity (FVC) $>10\%$  (OR: 1.03 [0.55–1.94];  $p=0.93$ ) nor in carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) decrease. Patients having received rituximab were more prone to stop or decrease steroids (OR: 2.34 [1.56–3.53],  $p<0.0001$ ). Patients treated concomitantly with mycophenolate mofetil had a trend for better outcomes as compared with patients receiving rituximab alone (delta FVC: 5.22 [0.83–9.62];  $p=0.019$  as compared with controls vs 3 [0.66–5.35];  $p=0.012$ ).

**Conclusion** Rituximab use was associated with a good safety profile in this large SSc-cohort. Significant change was observed on skin fibrosis, but not on lung. However, the limitation is the observational design. The potential stabilisation of lung fibrosis by rituximab has to be addressed by a randomised trial.

## Key messages

### What is already known about this subject?

► Some efficacy of rituximab in systemic sclerosis (SSc) has been suggested by few small-sized uncontrolled studies. Large controlled studies were lacking.

### What does this study add?

► Rituximab is safe in SSc.  
► Treatment with rituximab improves skin fibrosis, which is a marker of disease activity and severity as compared with untreated control-patients.  
► No significant change was observed on lung fibrosis in the whole cohort.  
► Secondary analyses suggest that combination therapy with mycophenolate mofetil might be more effective for treating lung fibrosis.

### How might this impact on clinical practice or future developments?

► A clue for the future to get a better impact on SSc outcomes might be combination therapy, which should be further studied.

## INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is an orphan disease that is characterised by fibrosis of the skin and internal organs, autoimmunity and vasculopathy.<sup>1</sup> SSc has the highest cause-specific mortality among connective tissue diseases.<sup>2</sup> Progressive interstitial lung disease (ILD) is the leading cause of death in SSc.<sup>3</sup> Despite the fatal burden associated with this condition, treatment options for SSc remain limited.<sup>4</sup> Preliminary case-reports and series have suggested that rituximab, a chimeric monoclonal antibody targeting B cells, could improve



ORIGINAL ARTICLE

## KL-6 is a long-term disease-activity biomarker for interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis, but is not a short-term disease-activity biomarker

Masanori Hanaoka, Yasuhiro Katsumata, Hidenaga Kawasumi, Yasushi Kawaguchi and Hisashi Yamanaka

Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

### ABSTRACT

**Objectives:** We aimed to evaluate the usefulness of serum KL-6 for interstitial lung disease (ILD) with polymyositis/dermatomyositis (PM/DM).

**Methods:** All consecutive and previously untreated adult patients with PM/DM who were admitted to our hospital from 2010 to 2015 were included. The associations between serum KL-6 levels and clinical information were retrospectively analyzed.

**Results:** Baseline serum KL-6 levels were significantly higher in patients with ILD than in those without ( $n = 41$  and  $15$ , respectively;  $p < .001$ ). In the 14 patients whose ILD improved within 4 weeks post-treatment, their serum KL-6 levels did not significantly decrease at 2 weeks, 4 weeks, or 3 months post-treatment ( $p = 1.00$ ,  $1.00$ , and  $.83$ , respectively). Conversely, their serum KL-6 levels significantly decreased at 6, 9, and 12 months post-treatment ( $p = .01$  in all comparisons). In the 12 patients whose ILD remained unchanged or deteriorated in 4 weeks post-treatment, only the difference between their serum KL-6 levels at 3 and 12 months was significant ( $p = .003$ ).

**Conclusions:** The present study validated the serum KL-6 as a diagnostic marker for ILD in PM/DM. However, serum KL-6 is not a short-term disease-activity biomarker for ILD with PM/DM, but it is a long-term disease-activity biomarker.

### ARTICLE HISTORY

Received 5 February 2018  
Accepted 5 June 2018

### KEYWORDS

Dermatomyositis; interstitial lung disease; KL-6; polymyositis

### Introduction

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are characterized clinically by weakness and low skeletal muscle endurance [1–4]. In addition, a subset of patients with DM who have cutaneous lesions in the absence of muscle weakness are known as clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) [2]. Interstitial lung disease (ILD) is a frequent pulmonary manifestation and an important cause of morbidity and mortality in patients with PM/DM [5–7]. Its prevalence varies from 19.9 to 86% in published reports [5]. The initial presentation and clinical course of ILD in PM/DM are heterogeneous, and its management is complex and requires close patient follow-up. Some patients are even asymptomatic, so ILD may be an incidental finding on a radiologic examination [5]. In contrast, rapidly progressive (RP)-ILD, mostly complicated with CADM and/or the presence of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5) antibodies, is a life-threatening complication [8,9]. Early and accurate diagnosis of ILD is critical to prevent the development from initial inflammatory activity (alveolitis) to end-stage disease with irreversible honeycombing and fibrosis [10].


High-resolution computed tomography (HRCT), bronchoscopic examination, and/or surgical lung biopsy are fundamental steps required to make a definite diagnosis of

various ILDs [11]. Furthermore, serial pulmonary function tests (PFTs) are generally used to monitor disease activity and/or predict the prognosis in patients with ILDs. However, these tests are not always sensitive and are sometimes nonspecific [10]. Furthermore, PFTs are not always easily available, and repeated radiological examinations are limited in terms of radiation exposure [10,11]. Thus, identification of serum biomarkers would greatly benefit the management of ILD. For example, we have previously reported that high levels of serum ferritin are associated with the severity and prognosis of RP-ILD with PM/DM, particularly in patients harboring anti-MDA5 antibodies [8,12,13]. However, ferritin is not useful for the assessment of chronic or slowly-progressive ILD.

A high-molecular-weight glycoprotein, Krebs von den Lungen-6 (KL-6), which is classified as a human MUC1 mucin protein, is an established biomarker for ILD [11,14]. Serum KL-6 levels are elevated in 70–100% of patients with various ILDs, including idiopathic interstitial pneumonia, connective tissue disease-associated ILD, hypersensitivity pneumonia, radiation pneumonitis, drug-induced ILDs, acute respiratory distress syndrome, pulmonary sarcoidosis, and pulmonary alveolar proteinosis. As summarized in the review paper [11], the primary cellular source of KL-6 in the affected lungs of patients with ILDs is regenerating type



# Hepatitis B virus reactivation with corticosteroid therapy in patients with adrenal insufficiency

Masako Hatano<sup>1</sup>  | Toshihide Mimura<sup>2</sup> | Akira Shimada<sup>1</sup> | Mitsuhiro Noda<sup>1</sup> | Shigehiro Katayama<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Saitama Medical University, Saitama, Japan

<sup>2</sup>Department of Rheumatology and Applied Immunology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan

<sup>3</sup>Kawagoe Clinic, Saitama Medical University, Saitama, Japan

## Correspondence

Masako Hatano, Department of Endocrinology and Diabetes, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, 38 Morohongo, Moroyamacho, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan.  
Email: pata@saitama-med.ac.jp

## Abstract

**Objective:** Whether or not reactivation of hepatitis B virus (HBV) might occur during corticosteroid therapy in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-negative patients with adrenal insufficiency was investigated.

**Patients and Methods:** We consecutively enrolled 66 patients with adrenal insufficiency undergoing physiological corticosteroid replacement therapy at Saitama Medical University Hospital between June 2013 and June 2014, and 220 patients with rheumatic disease receiving a pharmacologic dose of corticosteroids served as the positive control group. The latter group was separated into 101 patients treated only with corticosteroids, and 119 patients given corticosteroids plus immunosuppressants and/or disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). HBsAg and antibody (Ab) levels against HBs, and hepatitis B core (HBc) were determined in all the patients. In patients with positive HBsAb and/or HBcAb, real-time PCR was performed for HBV-DNA. The incidence rates of conversion to HBV-DNA-positive status were evaluated.

**Results:** Hepatitis B virus reactivation occurred in six patients with rheumatic disease, three of whom were receiving a pharmacological dose of corticosteroids only, and three who were receiving corticosteroids with immunosuppressants and/or DMARDs. However, no reactivation occurred in patients receiving corticosteroid replacements for adrenal insufficiency. Maintenance and maximum corticosteroid doses administered to patients with rheumatic disease were significantly greater than those in patients with adrenal insufficiency.

**Conclusion:** These results suggest that, although corticosteroid replacement therapy for adrenal insufficiency might be safe with respect to HBV reactivation, attention should be paid to HBV reactivation during corticosteroid therapy in rheumatic disease patients, since the dose of corticosteroids administered is usually large, and since other immunosuppressants are co-administered.

## KEYWORDS

adrenal insufficiency, corticosteroids, hepatitis B virus reactivation, rheumatic disease

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2019 The Authors. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.





## Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome

Mao Mizuta<sup>a</sup>, Masaki Shimizu<sup>a,\*</sup>, Natsumi Inoue<sup>a</sup>, Yasuo Nakagishi<sup>b</sup>, Akihiro Yachie<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Japan

<sup>b</sup> Department of Pediatric Rheumatology, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Japan



### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Macrophage activation syndrome  
Systemic juvenile idiopathic arthritis  
Tocilizumab  
CXCL9

### ABSTRACT

To clarify cytokines involved in the development of systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA) associated macrophage activation syndrome (MAS) and to identify the serum biomarkers for the diagnosis of s-JIA associated MAS, we employed an antibody array that simultaneously detects 174 cytokines. Fifteen s-JIA patients including 5 patients receiving tocilizumab (TCZ) were analyzed. The levels of five cytokines were significantly elevated in MAS phase compared to those in the active phase of s-JIA. CXCL9 showed the most significant increase following the development of s-JIA associated MAS. Next, to confirm clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for s-JIA associated MAS, serum CXCL9 levels in 56 patients with s-JIA including 20 with MAS were analyzed. Results were compared with the clinical features of s-JIA associated MAS. Serum CXCL9 levels correlated positively with disease activity. Monitoring of serum CXCL9 is useful for the evaluation of disease activity in s-JIA associated MAS.

### 1. Introduction

Systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA) is characterized by chronic arthritis accompanied by high fever and other systemic symptoms, including salmon-pink evanescent rash, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and serositis [1]. It has been suggested that s-JIA is an auto-inflammatory condition and aberrant induction of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , and IL-18, may be involved in the pathogenesis of s-JIA and correlate with disease activity [2].

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe complication of s-JIA, which is clinically characterized by fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, profound depression of all three blood cell lines, impaired liver function, intravascular coagulation, and central nervous system dysfunction [3]. Examination of bone marrow shows a feature of numerous macrophages exhibiting hemophagocytosis. MAS is considered as a secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) because of its close resemblance to a group of HLH syndromes [4,5].

The hallmark of MAS is an uncontrolled and dysfunctional immune response, which leads to marked hypercytokinemia [6]. There is accumulating evidence regarding the role of IL-18 as a key driver of both

s-JIA and potentially its association with s-JIA associated MAS [7–11]. Although IL-1 and IL-6 are key cytokines in the pathogenesis of s-JIA, IL-18 may play a central role in the pathogenesis of s-JIA associated MAS. However, the cytokines involved in the pathogenesis of s-JIA associated MAS remain to be determined.

Tocilizumab (TCZ) – a humanized anti-IL-6 receptor monoclonal antibody – is an effective cytokine inhibitor for the treatment of s-JIA, with demonstrated clinical efficacy [12,13]. Studies have reported that clinical symptoms and laboratory abnormalities were milder in patients with s-JIA receiving TCZ than in those not receiving TCZ [14,15]. In particular, the concentration of serum C-reactive protein (CRP) did not increase during TCZ therapy, even in patients with MAS. Inhibition of IL-6 by TCZ may induce suppression of the production of inflammatory cytokines [14]. However, the cytokine cascades affected by TCZ in s-JIA associated MAS remain to be determined.

MAS is a potentially life-threatening disease. Therefore, prompt diagnosis is essential to initiate life-saving treatment. However, distinguishing s-JIA associated MAS from s-JIA flares, sepsis, or other secondary HLH may be challenging. Differentiation of s-JIA associated MAS from these conditions is essential for the selection of an appropriate therapeutic intervention in a timely fashion. However, currently,

**Abbreviations:** s-JIA, systemic juvenile idiopathic arthritis; MAS, macrophage activation syndrome; IL, interleukin; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; TCZ, tocilizumab; CRP, C-reactive protein; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HC, healthy children; sTNFR, soluble tumor necrosis factor receptor; IFN, interferon

\* Corresponding author at: Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8641, Japan.  
E-mail address: [shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp) (M. Shimizu).

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.03.018>

Received 19 February 2019; Received in revised form 20 March 2019; Accepted 28 March 2019

Available online 02 April 2019

1043-4666/ © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

# Cluster of differentiation 30 expression in lacrimal gland and conjunctival tissues in patients with Sjögren's syndrome

## Case series

Akiko Ogawa, MD<sup>a</sup>, Yoko Ogawa, MD, PhD<sup>a,\*</sup>, Shin Mukai, PhD<sup>b</sup>, Eisuke Shimizu, MD<sup>a</sup>, Masataka Kuwana, MD, PhD<sup>c</sup>, Yutaka Kawakami, MD, PhD<sup>d,e</sup>, Kazuo Tsubota, MD, PhD<sup>a</sup>

### Abstract

**Introduction:** Sjögren's syndrome (SS) often causes lymphoproliferative disorders such as malignant lymphoma and macroglobulinemia. Approximately 5% of long-term follow-up SS patients develop malignant lymphoma. Recently, the tumor necrosis factor receptor superfamily cluster of differentiation 30 (CD30) has been thought to be implicated in malignant cells in organs affected by Hodgkin lymphoma or in a prognostic marker of diffuse large B cell lymphoma. In this study, we investigated CD30 expression in lacrimal gland and conjunctiva in patients with SS.

**Methods:** We examined lacrimal gland and conjunctival tissues for the diagnosis from 3 female SS patients with a median age of 51 and 3 female chronic graft-versus-host disease (cGVHD) patients with a median age of 41. Histological analysis of these tissues of the remaining samples was conducted by methods including immunohistochemistry and electron microscopy (#20090277). We analyzed the expression and localization of cluster of differentiation 4 (CD4), cluster of differentiation 8 (CD8), cluster of differentiation 20 (CD20), CD30, and Interferon- $\gamma$  in tissue sections prepared from lacrimal glands and conjunctiva in 3 each of SS and cGVHD patients.

**Results:** There were more B cells and plasma cells in lobules of SS-affected lacrimal glands than in those of their cGVHD-affected counterparts. Interferon- $\gamma$  was expressed on endothelia of capillaries in SS-affected lacrimal gland and conjunctival tissues whereas it was expressed on fibroblasts in their GVHD-affected equivalents. Furthermore, lacrimal glands and conjunctiva disordered by SS had a greater number of CD30<sup>+</sup> cells than those disordered by cGVHD.

**Conclusion:** Our results suggest that CD30<sup>+</sup> cells are increased in lacrimal glands and conjunctiva affected by SS and that a subset of SS patients are thereby at risk of development malignant lymphoma.

**Abbreviations:** ACR = American College of Rheumatology, ALCL = anaplastic large cell lymphoma, CD = cluster of differentiation, CHL = classical Hodgkin lymphoma, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, EULAR = European League Against Rheumatism, GVHD = graft-versus-host disease, HE = Hematoxylin & Eosin, HL = Hodgkin lymphoma, IFN- $\gamma$  = Interferon- $\gamma$ , kd = kilodalton, MHC = major histocompatibility antigen, ML = malignant lymphoma, OCT = optical cutting temperature, RA = rheumatoid arthritis, SS = Sjögren's syndrome, TNFR = tumor necrosis factor receptor.

**Keywords:** cluster of differentiation 30, conjunctiva, lacrimal glands, malignant lymphoma, Sjögren's syndrome

### 1. Introduction

Sjögren's syndrome (SS) is characterized by inflammatory cell infiltration into lacrimal glands, salivary glands, and other exocrine glands, leading to dry eye, dry mouth, and extra-

glandular syndrome.<sup>[1]</sup> SS is an autoimmune disease and a third of SS patients develop systemic complications including pulmonary, renal, neurological disorders, hematological, and musculoskeletal.<sup>[2]</sup> There are 2 types of SS—one is primary SS without

Editor: N/A.

This study was supported by a Grant for the Japanese Ministry of Education, Science, Sports, Culture and Technology under the Grant Number 26462668, and 18K09421 and the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan Labour Sciences Research Grants for research on intractable diseases (The Research Team for Autoimmune Diseases).

The authors have no conflicts of interest to disclose.

<sup>a</sup> Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, <sup>b</sup> Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Massachusetts, <sup>c</sup> Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School, <sup>d</sup> Division of Cellular Signaling, Institute for Advanced Medical Research, Keio University School of Medicine, Tokyo, <sup>e</sup> International University of Health and Welfare School of Medicine, Chiba, Japan.

\* Correspondence: Yoko Ogawa, Department of Ophthalmology, Keio University, School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan (e-mail: yoko@z7.keio.jp).

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2019) 98:29(e16390)

Received: 5 January 2019 / Received in final form: 11 May 2019 / Accepted: 17 June 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016390>

**Prognosis of dysphagia in dermatomyositis**

Sirs,  
Dysphagia is relatively common complication in dermatomyositis (DM), with 18–58% of patients reported to have this manifestation (1-4). Although risk factors of dysphagia in DM and polymyositis are reported to be age, male gender, anti-TIF1- $\gamma$  antibody, muscle weakness, and malignancy (5, 6), there is very little published data on the prevalence, treatment outcomes and prognosis of dysphagia in patients with DM.

In this research, which features a cohort of patients with DM, our aims were to (i) reveal the appropriate treatment types and intervention timing for dysphagia recovery, and (ii) identify risk factors for non-recovery from dysphagia.

Serum samples were obtained from adult Japanese patients with DM followed at each medical centre from 2003 to 2016. Detailed medical histories of every patient were retrospectively gathered by unified questionnaire. Eighty-five patients fulfilled the “definite to probable” criterion of Bohan and Peter (7). Autoantibody detection and statistical methods were the same as in our previous study (8). This study was approved by the Ethics Committee of the Nagoya University Graduate School of Medicine and by the individual participating centres. Of 85 DM patients, 57 (67%) were female. The mean age at DM diagnosis was 61.0 $\pm$ 13.9 years. 30 patients were considered to have dysphagia as determined by subjective symptoms judged by their physician’s evaluation (10 of 30), examination by otolaryngologists (14 of 30), or examination by speech therapists (5 of 30). The clinical and laboratory characteristics of the 85 DM patients with and without dysphagia are detailed in Supplementary Table S1.

Of the 30 DM patients with dysphagia, we analysed 29 patients’ data, excluding one patient with insufficient data (Table I). Sixteen of the 29 patients showed recovery with dysphagia. Survival rates showed strong association with dysphagia recovery ( $p=0.000003$ ), and high initial dose of prednisolone (PSL) seemed to influence the recovery rate ( $p=0.045$ ). There was a significant negative correlation between cancer and dysphagia recovery ( $p=0.025$ ). Other factors, such as age, sex, periods from onset to hospital visit or treatment, intravenous immunoglobulin (IVIG) or other immunosuppressive therapy use did not significantly correlate with dysphagia recovery.

Of the 29 dysphagia-complicated DM patients, 13 patients (33%) died during the follow-up period: 5 from cancer complications (38%), 3 from aspiration pneumonia, and 5 from various other causes. The mean follow-up duration was 15.1 $\pm$ 15.5 months. Kaplan-Meier survival curves show the survival probability for patients with or with-

**Table I.** Association between recovery from dysphagia and clinical/laboratory features.

	Improvement of dysphagia		p-value
	(+) n=16 (%)	(-) n=13 (%)	
Age	69.1 $\pm$ 7.3	72.5 $\pm$ 7.7	0.50
Sex (female)	7 (44)	6 (46)	1
Period (months)			
DM onset to dysphagia*	2.4 $\pm$ 2.5	1.6 $\pm$ 0.9	0.11
Visit to dysphagia**	0.6 $\pm$ 1.1	1.4 $\pm$ 2.6	0.77
Treatment to dysphagia***	-0.2 $\pm$ 0.9	0.8 $\pm$ 2.4	0.39
Visits up to death****	13	5. $\pm$ 5.2	0.39
Survival rate	15 (94)	1 (8)	<0.000001
Cancer	5 (31)	10 (76)	0.025
Anti-TIF1- $\gamma$	6 (38)	10 (76)	0.06
CK max	3010 $\pm$ 2721	2854 $\pm$ 3063	0.91
Initial dose of PSL (mg/day)	44.4 $\pm$ 19.2	29.2 $\pm$ 18.1	0.045
IVIG	3 (18)	0 (0)	0.25
Other medications*****	8 (50)	4 (30)	0.45

\*DM onset to dysphagia: period (months) from DM onset to dysphagia onset, \*\*Visit to dysphagia: period (months) from first hospital visit to dysphagia onset, \*\*\*Treatment to dysphagia: period (months) from treatment to dysphagia onset, \*\*\*\*Visits up to death: period (months) from first hospital visit up to death, \*\*\*\*\*Other medications: intravenous steroid pulse therapy, azathioprine, tacrolimus, methotrexate other than oral PSL and IVIG.  
CK: creatine kinase; IVIG: Intravenous immunoglobulin; PSL: prednisolone

out dysphagia recovery (Supplementary Fig. S1). The mortality rate is significantly higher in patients without recovery from dysphagia than in patients with recovery from dysphagia ( $p<0.000001$ ).

We had predicted that treatment delay might affect dysphagia recovery, but no such relation was found (Table I). Since the initial dose of PSL was significantly higher in the dysphagia recovery group, early intensive treatment may be effective for recovery. However, in the unrecovered group, 76.9% of patients (10 of 13) had cancer, and this factor may lead clinicians to choose mild immunosuppressive treatments. Medications other than oral PSL, including IVIG, were not significantly related to dysphagia recovery. All but 1 of the 15 surviving patients (93.7%) showed dysphagia recovery. These results suggest that dysphagia in DM might often be reversible without any specific medication.

A major limitation in our study is the lack of standardised dysphagia evaluation methods. Given this limitation, we were unable to compare and discuss the extent of dysphagia recovery between cases. Another limitation was that we did not collect the dates on which the clinician discovered the dysphagia recovery. Future prospective studies on dysphagia recovery and time course are necessary.

**Acknowledgements**

Other NAMAN (Nagoya Myositis and Autoantibody Network) investigators: Teruyuki Mitsuma (Ichinomiya Municipal Hospital), Masao Katayama (Nagoya Medical Center), Koichi Yanaba (Jikei University School of Medicine), Mizuho Nara (Akita University Hospital), and Masato Kakeda (Mie University).

M. OGAWA-MOMOHARA, MD, PhD  
Y. MURO, MD, PhD  
M. KONO, MD, PhD  
M. AKIYAMA, MD, PhD

Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

Please address correspondence to:

Dr Yoshinao Muro,  
Department of Dermatology,  
Nagoya University Graduate  
School of Medicine,  
65 Tsurumai-cho, Showa-ku,  
Nagoya 466-8550, Japan.

E-mail: ymuro@med.nagoya-u.ac.jp

Competing interests: none declared.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2019.

**References**

1. DOBLOUG C, GAREN T, BITTER H *et al.*: Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1551-6.
2. NA SJ, KIM SM, SUNWOO IN, CHOI YC: Clinical characteristics and outcomes of juvenile and adult dermatomyositis. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 715-21.
3. CASAL-DOMINGUEZ M, PINAL-FERNANDEZ I, MEGO M *et al.*: High-resolution manometry in patients with idiopathic inflammatory myopathy: Elevated prevalence of esophageal involvement and differences according to autoantibody status and clinical subset. *Muscle Nerve* 2017; 56: 386-92.
4. NERI R, BARSOTTI S, IACOPETTI V *et al.*: Cancer-associated myositis: A 35-year retrospective study of a monocentric cohort. *Rheumatol Int* 2014; 34: 565-9.
5. 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.
6. MARIE I, MENARD JF, HATRON PY *et al.*: Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1748-55.
7. BOHAN A, PETER JB: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-7.
8. OGAWA-MOMOHARA M, MURO Y, MITSUMA T *et al.*: Strong correlation between cancer progression and anti-transcription intermediary factor 1 $\gamma$  antibodies in dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2018 May 8 [Epub ahead of print].

## Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018

Nami Okamoto<sup>a</sup> , Shumpei Yokota<sup>b</sup>, Syuji Takei<sup>c</sup>, Yuka Okura<sup>d</sup>, Tomohiro Kubota<sup>c</sup>, Masaki Shimizu<sup>e</sup>, Tomo Nozawa<sup>f</sup>, Naomi Iwata<sup>g</sup>, Hiroaki Umehayashi<sup>h</sup>, Noriko Kinjo<sup>i</sup>, Tomoko Kunishima<sup>j</sup>, Junko Yasumura<sup>j</sup> and Masaaki Mori<sup>k</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Osaka Medical College, Takatsuki, Japan; <sup>b</sup>Laboratory of Pediatric Research, Institute of Tokyo Medical School, Tokyo, Japan; <sup>c</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan; <sup>d</sup>Department of Pediatrics, KKR Sapporo Medical Center, Sapporo, Japan; <sup>e</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan; <sup>f</sup>Department of Pediatrics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan; <sup>g</sup>Department of Infection and Immunology, Aichi Children's Health and Medical Center, Obu, Japan; <sup>h</sup>Department of General Pediatrics, Miyagi Children's Hospital, Sendai, Japan; <sup>i</sup>Department of Child Health and Welfare (Pediatrics), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Nishihara, Japan; <sup>j</sup>Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima, Japan; <sup>k</sup>Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

### ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common disease in pediatric rheumatism. There is no specific symptom or examination finding for JIA, and the diagnosis is made by exclusion and differentiation. Because non-pediatric rheumatologists are sometimes involved in medical care, 'proposal for JIA guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and non-pediatric rheumatologists' was first published in 2007. In these 10 years, a number of new findings on pathophysiology and treatment of JIA have been published; therefore, we propose this guidance of 2018th edition aiming at updating and standardization of JIA medical care in Japan. This edition included the management of uveitis, macrophage activation syndrome, infectious diseases before and during treatment. Moreover, details of biologics are also described. Although this guidance is tailored to adaptation of examinations and drugs, we do not purpose to limit the physicians' discretion in clinical practice. This guidance should be viewed as recommendations and be individualized according to the condition of the patient. We hope that medical care for JIA will advance and more patients will get benefit based on this guidance. Then, further revisions are needed due to changes in future conditions.

### ARTICLE HISTORY

Received 20 June 2018  
Accepted 17 August 2018

### KEYWORDS

Juvenile idiopathic arthritis; clinical practice guidance; algorithm of treatment; macrophage activation syndrome; uveitis; biologics

## 1. General considerations and classification of pediatric patients with chronic arthritis

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is defined as chronic arthritis of unknown etiology beginning before the 16th birthday and persisting for at least 6 weeks when other known conditions are excluded.


The current classification of JIA was proposed by the Pediatric Standing Committee of the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) [1], which published an initial revision in 1997 [2] and subsequently a second revision in 2001 [3]. This classification includes seven categories of JIA (Table 1) which mainly fall into two types according to the differences in clinical symptoms and pathophysiology, namely systemic arthritis (systemic JIA) and the other six JIA categories. The latter consist of oligoarthritis, rheumatoid factor-negative polyarthritis, rheumatoid factor-positive polyarthritis, psoriatic arthritis, enthesitis-related arthritis, and undifferentiated arthritis, and are often considered as 'articular-type JIA' in clinical practice in Japan. We therefore use this term in this guide. Within systemic

arthritis, we can clearly differentiate a form where only arthritis remains after systemic inflammation subsides (fever, eruption, hepatosplenomegaly, serositis, etc.) from articular-type JIA. Here, we will use the term 'systemic arthritis with active arthritis (and without active systemic features)' in the present guide, according to the '2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis' [4].

Recently, the term 'spondyloarthritis (SpA)' has been widely used in children. The main manifestations of this disease are axial arthritis (such as spondylitis and sacroiliitis), peripheral arthritis, and enthesitis of tendons and ligaments [5]. This is an umbrella disease which includes ankylosing spondylitis [6], psoriatic arthritis [7], arthritis of inflammatory bowel disease and reactive arthritis. Enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, children with some undifferentiated arthritis in JIA categories are equivalent to SpA [5]. Because the categories which are excluded from the JIA classification (e.g. arthritis of inflammatory bowel disease) could be also diagnosed using SpA criteria,



## Add-on tocilizumab versus conventional treatment for systemic sclerosis, and cytokine analysis to identify an endotype to tocilizumab therapy

Yoshihito Shima<sup>a</sup>, Yasushi Kawaguchi<sup>b</sup> and Masataka Kuwana<sup>c</sup> 

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; <sup>b</sup>Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; <sup>c</sup>Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the anti-interleukin (IL)-6 receptor antibody tocilizumab (TCZ) as a treatment of systemic sclerosis (SSc), a randomised parallel group study was conducted, and compared their results and baseline cytokine/chemokine profiles.

**Methods:** Patients were assigned to a TCZ add-on group (TCZ group,  $n=7$ ) and a conventional therapy group (Conv group,  $n=6$ ). TCZ (8 mg/kg/month) for 6 months, and the modified Rodnan total skin score (mRSS) were used to compare the efficacy. The association of medical history, baseline pulmonary function tests, blood cell counts, serum C-reactive protein (CRP) and 26 cytokines/chemokines and decrease in mRSS were analysed.

**Results:** The mean change in mRSS was larger in the TCZ group (6.3) than in the Conv group (3.4), but the difference was not statistically significant because of high variance in the TCZ group. Patients with shorter disease histories and higher CRP had larger decreases in mRSS, and the decrease in mRSS was negatively correlated with IL-13 and C–C motif chemokine ligand (CCL)5.

**Conclusion:** Although significant between-group differences were not observed, some patients had a decrease in mRSS. Short disease duration, high CRP, low IL-13 and low CCL5 may represent an SSc endotype responsive to TCZ therapy.

### ARTICLE HISTORY

Received 20 December 2017  
Accepted 28 February 2018

### KEYWORDS

Systemic sclerosis;  
tocilizumab; IL-6;  
IL-13; CCL5

### Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease that presents as sclerosis of the skin and visceral organs. Although there is no specific treatment, interleukin (IL)-6 is known to contribute to SSc pathogenesis. IL-6 was found to be present in the serum of SSc patients but not healthy controls [1], and IL-6 levels were higher in supernatants from cultures of skin tissue isolated from SSc patients than in isolates from healthy donors [2]. Sato et al. found a correlation between IL-6 levels and mRSS [3], and Kawaguchi et al. showed that production of type-1 procollagen by skin fibroblasts isolated from SSc patients was suppressed by anti-IL-6 antibody [4]. We previously demonstrated an *in vivo* effect of anti-IL-6 receptor antibody in a bleomycin-induced mouse SSc model [5] and reported the successful treatment of two SSc patients with tocilizumab (TCZ), a humanised anti-IL-6 receptor antibody [6].



TCZ is a monoclonal antibody against the IL-6 receptor, and it diminishes the cytokine effects of IL-6 by preventing receptor binding. The clinical effects of TCZ have been demonstrated in Castleman's disease and rheumatoid arthritis (RA). If IL-6 is involved in the pathogenesis of SSc, then TCZ should have a therapeutic effect in patients with the disease. We have reported decreases in skin scores in SSc patients treated with TCZ [6,7], but several randomised placebo control trials showed

spontaneous remission in some SSc patients [8,9]. Therefore, to avoid the effect of spontaneous remission on the results, parallel group comparisons are needed to evaluate TCZ treatment. In a randomised placebo controlled (faSScinate) trial conducted in Europe and North America, the mean skin score of the TCZ group patients was lower than that in the placebo group, but the difference was not statistically significant [10]. We hypothesised that some patients respond well and some respond poorly to TCZ treatment. This randomised parallel group comparison study (UMIN0000055550) was designed to identify the characteristics of SSc patients suitable for TCZ therapy.

### Methods

#### Patients and TCZ administration

The study protocol was approved by the institutional review boards of the Keio University Hospital, Tokyo Women's Medical University Hospital and Osaka University Hospital, and was registered as (UMIN0000055550) at the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR, [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000006582](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006582)) as a randomised, open label, multicentre trial to assess humanised anti-IL-6

**CONTACT** Yoshihito Shima  ryanjin@imed3.med.osaka-u.ac.jp  Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

© 2018 Japan College of Rheumatology. Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.



Innovative Techniques and Technology

## A novel and innovative paper-based analytical device for assessing tear lactoferrin of dry eye patients



Hideki Sonobe<sup>a</sup>, Yoko Ogawa<sup>a,\*</sup>, Kentaro Yamada<sup>b</sup>, Eisuke Shimizu<sup>a</sup>, Yuichi Uchino<sup>a</sup>, Mizuka Kamoi<sup>a</sup>, Yumiko Saijo<sup>a</sup>, Mio Yamane<sup>a</sup>, Daniel Citterio<sup>b</sup>, Koji Suzuki<sup>b,c</sup>, Kazuo Tsubota<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Ophthalmology Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University, Yokohama, Japan

<sup>c</sup> JSR · Keio University Medical and Chemical Innovation Center, Tokyo, Japan

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Microfluidic paper-based analytical device  
Fluorescence detection technique  
Lactoferrin  
Dry eye disease  
ELISA

## ABSTRACT

**Purpose:** To elucidate the correlation between lactoferrin concentration in the tear film and signs and symptoms of severe dry eye disease (DED) using a novel microfluidic paper-based analytical device ( $\mu$ PAD) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Methods:** Twenty-four patients were recruited at the Keio University Hospital. Using a novel  $\mu$ PAD, lactoferrin concentrations were measured in 4 patients with GVHD-related DED, 3 patients with other types of DED and 2 controls (Group A). For validation by ELISA, 22 patients (7 patients from Group A) comprising 9 patients with GVHD-related DED, 6 patients with other types of DED and 7 controls were examined (Group B). The link between lactoferrin concentration and clinical data about the severity of aqueous tear deficient DED was also investigated by both  $\mu$ PAD and ELISA.

**Results:** The lactoferrin concentration in tear fluid of the DED patients was positively correlated between  $\mu$ PAD and ELISA ( $p = 0.006$ ,  $r = 0.886$ ). The tear fluid of the GVHD patients showed low or undetectable lactoferrin concentration. Analysis by ELISA demonstrated that lactoferrin concentrations in the tear film from the GVHD patients were significantly lower than those from the non-GVHD patients ( $p = 0.010576$ ). ELISA revealed lactoferrin concentration correlated with the value of Schirmer test and tear film breakup time, whereas it was inversely correlated with OSDI, fluorescein and rose bengal scores.

**Conclusions:** The novel  $\mu$ PAD may pave the way for measuring lactoferrin concentration in tear fluid from DED patients. Our results suggested that lactoferrin concentration in tear fluid reflect the severity of DED.

### 1. Introduction

Tear film plays an indispensable role in maintaining corneal and conjunctival homeostasis by protecting against foreign body microbial invasion and preserving visual acuity [1]. Tear fluid is composed of a variety of proteins, enzymes, water, lipids, and electrolytes [1–3]. Lactoferrin as well as lysozyme, lipocalin, secretory IgA, phospholipase A, and secretory and membrane-associated mucins are important tear components that protect against invading pathogens [4]. Lactoferrin, a protein secreted from lacrimal gland acini, exerts a bactericidal, anti-tumor, and anti-viral/-fungal effect; exhibits immunomodulatory properties, and maintains homeostasis of ocular surface health [5]. Lactoferrin binds to iron in tear fluid; thus, bacteria cannot colonize the ocular surface due to the lack of this nutrient [4]. Lactoferrin levels in tear fluid are reduced in SS and non-SS dry eye patients [2,4,6–8].

The Tear Film Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II) recently revised the definition of dry eye as “a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles” [9]. On the other hand, the Asia Dry Eye Society proposed a new consensus definition of dry eye disease as “a multifactorial disease characterized by unstable tear film causing a variety of symptoms and/or visual impairment, potentially accompanied by ocular surface damage” [10]. Both definitions indicate that an understanding of tear film, including tear dynamics and components, is essential for dry eye disease.

The diagnosis of dry eye disease is based on a combination of signs and symptoms. The ocular surface disease index (OSDI), fluorescein and rose bengal staining, and tear film breakup time (TFBUT) are used as

\* Corresponding author.

E-mail address: [yoko@z7.keio.jp](mailto:yoko@z7.keio.jp) (Y. Ogawa).

<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.11.001>

Received 25 July 2018; Received in revised form 1 November 2018; Accepted 2 November 2018

1542-0124/ © 2018 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics

Takayuki Tanaka<sup>a\*</sup>, Kohei Yoshioka<sup>a\*</sup>, Ryuta Nishikomori<sup>a</sup>, Hidemasa Sakai<sup>a</sup>, Junya Abe<sup>a,b</sup>, Yuriko Yamashita<sup>c</sup>, Ryugo Hiramoto<sup>c</sup>, Akira Morimoto<sup>d</sup>, Eiichi Ishii<sup>e</sup>, Hirokazu Arakawa<sup>f</sup>, Utako Kaneko<sup>g</sup>, Yusei Ohshima<sup>h</sup>, Nami Okamoto<sup>i</sup>, Osamu Ohara<sup>j</sup>, Ikue Hata<sup>h</sup>, Yosuke Shigematsu<sup>h</sup>, Tomoki Kawai<sup>a</sup>, Takahiro Yasumi<sup>a</sup> and Toshio Heike<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>b</sup>Department of Pediatrics, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan; <sup>c</sup>Department of Pediatrics, Matsudo City General Hospital Children's Medical Centre, Matsudo, Japan; <sup>d</sup>Department of Pediatrics, Jichi Medical University of School of Medicine, Shimotsuke, Japan; <sup>e</sup>Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan; <sup>f</sup>Department of Pediatrics, Gumma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan; <sup>g</sup>Department of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan; <sup>h</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan; <sup>i</sup>Department of Pediatrics, Osaka Medical College, Takatsuki, Japan; <sup>j</sup>Department of Technology, Kazusa DNA Research Institute, Chiba, Japan

### ABSTRACT

**Objectives:** Mevalonate kinase deficiency (MKD), a rare autosomal recessive autoinflammatory syndrome, is caused by disease-causing variants of the mevalonate kinase (MVK) gene. A national survey was undertaken to investigate clinical and genetic features of MKD patients in Japan.

**Methods:** The survey identified ten patients with MKD. Clinical information and laboratory data were collected from medical records and by direct interviews with patients, their families, and their attending physicians. Genetic analysis and measurement of MVK activity and urinary excretion of mevalonic acid were performed.

**Results:** None of the 10 patients harbored *MVK* disease-causing variants that are common in European patients. However, overall symptoms were in line with previous European reports. Continuous fever was observed in half of the patients. Elevated transaminase was observed in four of the 10 patients, two of whom fulfilled the diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis. About half of the patients responded to temporary administration of glucocorticoids and NSAIDs; the others required biologics such as anti-IL-1 drugs.

**Conclusion:** This is the first national survey of MKD patients in a non-European country. Although clinical symptoms were similar to those reported in Europe, the incidence of continuous fever and elevated transaminase was higher, probably due to differences in disease-causing variants.

### ARTICLE HISTORY

Received 7 June 2017  
Accepted 5 February 2018

### KEYWORDS

Canakinumab; genotype-phenotype relationship; mevalonate kinase deficiency; national survey

## Introduction

Mevalonate kinase deficiency (MKD) is a rare autosomal recessive autoinflammatory syndrome caused by disease-causing variants of the gene encoding mevalonate kinase (*MVK*), an enzyme involved in biosynthesis of cholesterol and isoprenoids [1]. The disease manifests as a continuous spectrum of clinical signs ranging from recurrent febrile attacks, known as hyperimmunoglobulinemia D syndrome (HIDS, MIM no. 260920), to a more severe form known as mevalonic aciduria (MA, MIM no. 610377), which is also associated with psychomotor retardation, facial dysmorphism, cataract, and failure to thrive [2]. Low *MVK* activity reduces production of cholesterol and non-sterol isoprenoids. A shortage of isoprenoids, mainly geranyl-geranyl groups, leads to decreased geranylgeranylation of RhoA and increased production of IL-1 $\beta$  [3,4]. Currently, treatment of MKD is

based on the severity of the symptoms shown by each patient; mild cases require NSAIDs or glucocorticoids, whereas more severe cases require biologics or hematopoietic stem cell transplantation [5,6].

Large international surveys, mainly conducted in Europe, provide useful information about the clinical, genetic, and therapeutic characteristics of MKD [6,7]; however, no national surveys have been undertaken in non-European countries. Several MKD patients have been identified in Japan since 2009 [8], some of whom harbor novel disease-causing variants [9,10]. Therefore, we performed a national survey to investigate the clinical and genetic characteristics of Japanese pediatric MKD patients. We identified 10 patients who presented with disease of varying severity, experienced different complications, and showed different responses to treatment. The information reported herein provides clinical and genetic profiles of Asian patients with

**CONTACT** Ryuta Nishikomori ✉ rnishiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 6068507, Japan

\*These authors contributed equally to this work.

© 2018 Japan College of Rheumatology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Antifibrotic effects of 2-carba cyclic phosphatidic acid (2ccPA) in systemic sclerosis: contribution to the novel treatment

Tomoaki Higuchi<sup>1</sup>, Kae Takagi<sup>1</sup>, Akiko Tochimoto<sup>1</sup>, Yuki Ichimura<sup>1</sup>, Takanari Norose<sup>1</sup>, Yasuhiro Katsumata<sup>1</sup>, Ikuko Masuda<sup>1</sup>, Hisashi Yamanaka<sup>1</sup>, Toshiro Morohoshi<sup>2</sup> and Yasushi Kawaguchi<sup>1\*</sup>

## Abstract

**Background:** Cyclic phosphatidic acid (cPA) has an inhibitory effect on the autotaxin (ATX)/lysophosphatidic acid (LPA) axis, which has been implicated to play an important role in the progression of fibrosis in systemic sclerosis (SSc). The purpose of this study is to assess the antifibrotic activity of cPA for the treatment of SSc using SSc skin fibroblasts and an animal model of bleomycin-induced skin fibrosis.

**Methods:** We used a chemically stable derivative of cPA (2ccPA). First, we investigated the effect of 2ccPA on extracellular matrix (ECM) expression in skin fibroblasts. Next, the effect of 2ccPA on the intracellular cAMP levels was determined to investigate the mechanisms of the antifibrotic activity of 2ccPA. Finally, we administered 2ccPA to bleomycin-induced SSc model mice to evaluate whether 2ccPA prevented the progression of skin fibrosis.

**Results:** 2ccPA decreased ECM expression in SSc skin fibroblasts and TGF- $\beta$ 1-treated healthy skin fibroblasts without LPA stimulation. 2ccPA increased the intracellular cAMP levels in skin fibroblasts, suggesting that the antifibrotic effect of 2ccPA was the consequence of the increase in the intracellular cAMP levels. Administration of 2ccPA also ameliorated the progression of bleomycin-induced skin fibrosis in mice.

**Conclusions:** Our data indicated that 2ccPA had inhibitory effects on the progression of skin fibrosis by abrogating ECM production from activated skin fibroblasts. These cells were repressed, at least in part, by increased intracellular cAMP levels. 2ccPA may be able to be used to treat fibrotic lesions in SSc.

**Keywords:** Fibrosis, Fibroblasts, Systemic sclerosis, Cyclic phosphatidic acid, Treatment

## Background

Systemic sclerosis (SSc) is a systemic connective tissue disease with excessive fibrosis and vascular malformation based on autoimmunity [1–3]. Progressive fibrosis, which affects vital organs, such as the lungs and the gastrointestinal tract, is sometimes fatal or severely impairs quality of life [4]. Fibrosis of the skin, namely, scleroderma, is a major therapeutic target of SSc. Several molecules, such as transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and platelet-derived growth factor (PDGF), have

been reported to be closely associated with the progression of fibrosis [1–3, 5–7]. However, treatments including blocking agents of these molecules have not previously been established because of their limited therapeutic effects and/or severe adverse events [5–7].

An autotaxin (ATX)/lysophosphatidic acid (LPA) axis has emerged as a novel pathogenic factor in various diseases, including fibrosing disorder [8–10]. ATX is a secreted form of lysophospholipase D. One of the major properties of ATX is LPA production via cleavage of the choline group from lysophosphatidylcholine (LPC) [10]. LPA binds to six specific G protein-coupled receptors (GPCRs) (LPA<sub>1–6</sub>) and intracellular PPAR $\gamma$  [11, 12]. LPA is known to regulate several cellular properties,

\* Correspondence: [y-kawa@twmu.ac.jp](mailto:y-kawa@twmu.ac.jp)

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article




© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ)

Junko Yasumura<sup>1\*</sup> , Masato Yashiro<sup>2</sup>, Nami Okamoto<sup>3</sup>, Kosuke Shabana<sup>3</sup>, Hiroaki Umebayashi<sup>4</sup>, Naomi Iwata<sup>5</sup>, Yuka Okura<sup>6</sup>, Tomohiro Kubota<sup>7</sup>, Masaki Shimizu<sup>8</sup>, Minako Tomiita<sup>9</sup>, Yasuo Nakagishi<sup>10</sup>, Kenichi Nishimura<sup>11</sup>, Ryoki Hara<sup>11</sup>, Mao Mizuta<sup>8</sup>, Takahiro Yasumi<sup>12</sup>, Fumiya Yamaide<sup>13</sup>, Hiroyuki Wakiguchi<sup>14</sup>, Masao Kobayashi<sup>1</sup> and Masaaki Mori<sup>15</sup>

## Abstract

**Background:** Although there are many reports on Juvenile Idiopathic arthritis-associated uveitis (JIA-U) from various countries, especially from Europe and North America, there are few reports from Asia. Our aim was to investigate the epidemiology, characteristics and predictors of JIA-U in Japan.

**Methods:** Data were retrospectively collected on 726 patients with JIA from medical records as of April 2016 at 15 medical centers specialized in pediatric rheumatic diseases. Of these, patients with uveitis were further investigated for the specific characteristics of this manifestation.

**Results:** The prevalence of uveitis was 6.1% in the 726 JIA patients examined. Incidence of uveitis was significantly higher in patients with an earlier arthritis onset (2.6-vs.-5.8 years,  $P < 0.0001$ ), oligoarthritis (16.1%-vs.-1.6%,  $P < 0.001$ ), or anti-nuclear antibodies. On the contrary, it was significantly less common in patients with rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. A history of using methotrexate (MTX), infliximab or adalimumab was also associated with uveitis occurrence. The median age at uveitis diagnosis was 5 years, and the median time from arthritis onset to uveitis diagnosis was 2 years. The occurrence of anterior and bilateral uveitis was 79.3 and 53.7%, respectively. There were no symptoms at uveitis diagnosis in 58.5% of cases. Complications arising between the time of uveitis diagnosis and the last observation increased from 31.7 to 56.1%; in particular, cataract was increased 3-fold. While no patients lost their vision, 61.9% did not recover normal vision ( $\geq 1.0$ ), and in many cases active uveitis persisted, especially in males. In addition to steroid eye drops (97.6%) and MTX (15.4%), biological agents were used for treating the uveitis in 41.5% of patients.

**Conclusions:** The epidemiology, characteristics and predictors of JIA-U in Japan are described here for the first time. Although the prevalence of JIA-U in Japan is lower than in predominantly Caucasian cohorts, as reported from North America and Europe, the epidemiology, characteristics and predictors were found to be similar.

**Keywords:** Juvenile idiopathic arthritis, Uveitis, Epidemiology, Asian

\* Correspondence: [junko-ma562@hiroshima-u.ac.jp](mailto:junko-ma562@hiroshima-u.ac.jp)

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Concise report

**Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus**Ryo Hisada<sup>1</sup>, Masaru Kato<sup>1</sup>, Naoki Ohnishi<sup>1</sup>, Eri Sugawara<sup>1</sup>, Yuichiro Fujieda<sup>1</sup>, Kenji Oku<sup>1</sup>, Toshiyuki Bohgaki<sup>1</sup>, Olga Amengual<sup>1</sup>, Shinsuke Yasuda<sup>1</sup> and Tatsuya Atsumi<sup>1</sup>**Abstract**

**Objectives.** Idiopathic osteonecrosis of the femoral head (ION) is a common complication of SLE associated with CS therapy. Although the pathogenesis of ION involves local bone ischaemia favoured by thrombophilia, the involvement of aPL in lupus ION remains to be elucidated. We have previously reported the aPL score (aPL-S) as a quantitative marker of aPL and the development of thrombotic events in autoimmune diseases. The aim of this study was to identify the impact of aPL on the development of ION using aPL-S.

**Methods.** This was a single-centre retrospective study comprising 88 consecutive SLE patients who underwent MRI of the hip joints from January 2000 to March 2017. Baseline characteristics, pharmacotherapy and total hip arthroplasty performed during follow-up were evaluated.

**Results.** The presence of ION was confirmed by MRI scan in 38 patients (43.1%). Male gender, positivity of any aPL, aPL-S, high aPL-S ( $\geq 30$ ) and high dose of CS were identified as risk factors for ION by univariate analysis. Multivariate analysis revealed high aPL-S (odds ratio 5.12, 95% CI 1.18–29.79) and use of high-dose CS (odds ratio 10.25, 95% CI 3.00–48.38) as independent variables. Kaplan–Meier analysis showed that patients with high aPL-S received total hip arthroplasty more frequently than those without aPL ( $P=0.010$ ).

**Conclusion.** We newly identified high aPL-S as an important risk factor for ION development in SLE, suggesting the involvement of aPL-induced coagulopathy in the pathophysiology of lupus ION.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid score, idiopathic osteonecrosis, magnetic resonance imaging

**Rheumatology key messages**

- High aPL score was newly identified as a risk factor for idiopathic osteonecrosis in SLE.
- Patients with high aPL score were at high risk of total hip arthroplasty.

**Introduction**

Idiopathic osteonecrosis of the femoral head (ION) remains a serious complication of SLE associated with CS

therapy due to the lack of established prophylaxis. ION leads to a significant decrease in quality of life associated with pain and disability, with advanced cases requiring major surgical procedures such as total hip arthroplasty (THA). The diagnosis of ION can be made using radiographs, skeletal scintigraphy, CT and MRI. Among these, MRI may be used to detect a very early stage of ION with high specificity. A prospective MRI study has revealed that ION can be found in about 40% of SLE patients [1], which is much higher than in patients with other autoimmune or rheumatic diseases, suggesting the

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

Submitted 8 July 2018; accepted 13 October 2018

Correspondence to: Masaru Kato, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University N15W7, Kita-Ku, 060-8638 Sapporo, Japan. E-mail: ktmassaru@med.hokudai.ac.jp



## Original Research

## Commensal microflora in human conjunctiva; characteristics of microflora in the patients with chronic ocular graft-versus-host disease

Eisuke Shimizu<sup>a,\*</sup>, Yoko Ogawa<sup>a,\*\*</sup>, Yumiko Saijo<sup>a</sup>, Mio Yamane<sup>a</sup>, Miki Uchino<sup>a</sup>, Mizuka Kamoi<sup>a</sup>, Masaki Fukui<sup>a</sup>, Fan Yang<sup>a,b</sup>, Jingliang He<sup>a,b</sup>, Shin Mukai<sup>a,c</sup>, Kazuo Tsubota<sup>a</sup><sup>a</sup> Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Japan<sup>b</sup> Aier Eye School of Ophthalmology, Central South University, China<sup>c</sup> Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Dry eye disease  
 Graft-versus-host disease  
 GVHD  
 Microflora  
 Bacteria  
 Microbiome  
 Conjunctiva  
 Antibiotics

## ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the transformation in the composition of ocular surface microflora. Evidence shows that microbial diversity correlates with autoimmune disorders. Chronic ocular graft-versus-host disease (GVHD) is the lethal complication after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) which influences patients' quality of life. It has a similar pathophysiology to autoimmune disorders but the relation of the microbial status especially in the ocular surface and chronic ocular GVHD is still unknown.

**Methods:** We prospectively harvested conjunctival microorganism with a cotton swab from following 3 groups, 32 eyes/20 ocular GVHD patients (9 males, 11 females), 28 eyes/20 nonGVHD cases (10 males, 10 females) which defined as post hematopoietic stem cell transplantation and without ocular GVHD, and 20 eyes/11 controls (7 males, 4 females). Conventional culture-based methods were performed to examine the microbial community.

**Results:** Ocular surface microbes in the GVHD patients was more complex in diversity compared with in the nonGVHD patients and the control. *Staphylococcus species*, *Alpha-haemo Streptococcus*, *Corynebacterium species*, *Propionibacterium Acnes*, *Aerobic gram-positive cocci*, *Haemophilus Influenzae*, and *Aerobic gram-positive rod* were observed in the GVHD patients, whereas only a few species detected in the other groups.

**Conclusions:** We found that ocular surface microbes in the GVHD patients is more diverse than that in the nonGVHD patients and the controls. These results suggest the alternation of microbes are involved in the pathogenic process of the chronic ocular GVHD. Further examination using state-of-the-art methods will be needed to gain greater insights into the diversity of microflora on the chronic GVHD-affected ocular surface.

## 1. Introduction

Commensal microflora co-evolves with their hosts on the ocular surface [1,2]. Host microflora contains a numerous capability of activating immunological cascades and exert pathologic effects. The status relates to several diseases such as infections and immune-mediated diseases [3,4]. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) has similar pathophysiology, as it has been reported that one of the prominent features of chronic GVHD is an abnormality of immune system [5]. Chronic GVHD is the major complication of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [6]. Recipients of HSCT are subjected to high-risk factors due to irradiation, immune suppressants, and high-dose corticosteroid treatments. Focusing on ophthalmologic evaluation in

chronic GVHD, the main phenotype is dry eye syndrome (DED) [6–10]. It is defined as chronic ocular GVHD when the DED outbreaks after HSCT [11,12]. Fifty percent of recipients develop DED within 2 years after HSCT [7]. Several risks were reported in the past and development of chronic ocular GVHD leads to their poor prognosis [5]. In the advance of the Omics study, it makes possible to detect the details of the species using 16S rRNA sequencer [13]. Applying this advanced technique, several references are reported including significantly diversified microflora in Celiac disease patients' duodenal mucosa [14]. In addition, some references show dysbiosis relation in several immune-mediated disorders [15,16]. Furthermore, it is said that patients of chronic GVHD and their gut microflora establishes a close relationship, for example, loss of diversity in intestinal microbiota with simultaneous

\* Corresponding author. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8582, Japan.

\*\* Corresponding author. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8582, Japan.

E-mail addresses: [ophthalmolog1st.acek39@keio.jp](mailto:ophthalmolog1st.acek39@keio.jp) (E. Shimizu), [yoko@z7.keio.jp](mailto:yoko@z7.keio.jp) (Y. Ogawa).<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.02.001>

Received 18 December 2018; Received in revised form 30 January 2019; Accepted 5 February 2019

1542-0124/ © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.





## Low-dose rituximab as induction therapy for ANCA-associated vasculitis

Yukiko Takakuwa<sup>1</sup> · Hironari Hanaoka<sup>1</sup> · Tomofumi Kiyokawa<sup>1</sup> · Harunobu Iida<sup>1</sup> · Hisae Fujimoto<sup>1</sup> · Yoshioki Yamasaki<sup>1</sup> · Hidehiro Yamada<sup>1,2</sup> · Kimito Kawahata<sup>1</sup>

Received: 21 December 2018 / Revised: 6 January 2019 / Accepted: 15 January 2019 / Published online: 25 January 2019  
© International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2019

### Abstract

Administration of four once-weekly doses of 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab (RTX) is commonly used as remission induction therapy for ANCA-associated vasculitis (AAV). Low-dose RTX has been recently shown to produce closely similar results to conventional treatments in other autoimmune diseases. However, the therapeutic potential of this approach in AAV remains largely unknown. Here, we analyzed the efficacy and tolerability of high- and low-dose regimens of RTX in patients with AAV. We retrospectively examined AAV patients who met the classification algorithm of Watts et al. from 2006 to 2016. Patients were divided into high- (HD) and low-dose (LD) RTX groups. HD-RTX was the original regimen while LD-RTX consisted of two once-weekly doses of 375 mg/m<sup>2</sup>. Cumulative complete remission (CR) rates for 1 year were compared, and serial changes in peripheral B cell counts and serious adverse events were monitored. Apart from a higher percentage of elderly patients in the LD group ( $p < 0.01$ ), the 17 patients with HD-RTX and 11 patients with LD-RTX showed no significant differences in clinical characteristics, including Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), Vasculitis Damage Index (VDI), and the initial dose of glucocorticoid. On 1-year observation, cumulative CR rates did not significantly differ ( $p = 0.20$ ). Further, peripheral B cell counts and incidence of serious adverse events also did not differ. Cumulative CR rate did not significantly differ between LD and HD groups. Further study is warranted to confirm these results.

**Keywords** ANCA-associated vasculitis · High dose · Low dose · Rituximab

### Introduction

Antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is a group of heterogeneous systemic vasculitis diseases that include granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Since mortality is as high as 90% if untreated, aggressive initial immunosuppression is generally required for generalized AAV [1, 2]. Initial immunosuppressive therapy in GPA and MPA typically

consists of glucocorticoids (GC) combined with either cyclophosphamide (CY) or rituximab (RTX) [3]. This strategy was based on the results of two randomized trials conducted in Europe and America [4, 5]. RTX is an effective alternative to CY for the initial treatment of patients who have newly diagnosed disease or relapsed disease following treatment with CY or other immunosuppressive therapy [4, 5]. The therapeutic dose of RTX for AAV was determined based on the regimen for CD20-positive B cell non-Hodgkin's lymphoma (four once-weekly doses of 375 mg/m<sup>2</sup>), however, an appropriate dose for AAV has yet to be determined [6, 7]. Recently, low-dose RTX was shown to provide results which were closely similar to the successful results provided by conventional regimens in other autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (two doses of 500 mg), immune thrombocytopenia (100 mg weekly for 4 weeks), and kidney transplantation (single dose of 50–100 mg/m<sup>2</sup>) [8–10]. Here, we comprehensively analyzed the efficacy and safety of high- and low-dose RTX regimens in patients with AAV.

✉ Hironari Hanaoka  
hhanaoka@marianna-u.ac.jp

<sup>1</sup> Division of Rheumatology and Allergy, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao Miyamae, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan

<sup>2</sup> Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seirei Yokohama Hospital, 215 Iwai Hodogaya, Yokohama, Kanagawa 240-8521, Japan



# Autoantibody to transcriptional intermediary factor-1 $\beta$ as a myositis-specific antibody: clinical correlation with clinically amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis with mild myopathy\*

I. Ueda-Hayakawa <sup>1</sup>, Y. Hamaguchi,<sup>2</sup> N. Okiyama <sup>3</sup>, S. Motegi <sup>4</sup>, T. Yamaoka,<sup>5</sup> S. Miyake,<sup>6</sup> A. Higashi,<sup>7</sup> H. Okamoto,<sup>1</sup> K. Takehara<sup>2</sup> and M. Fujimoto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Kansai Medical University, 2-5-1 Shinmachi, Hirakata, Osaka 573-1010, Japan

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Institute of Medical Pharmaceutical and Health Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

<sup>6</sup>Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kinki University, Osaka, Japan

<sup>7</sup>Department of Dermatology, Toyama Red Cross Hospital, Toyama, Japan

**Linked Comment:** Fiorentino. *Br J Dermatol* 2019; **180**:709–710.

## Summary

### Correspondence

Ikuko Ueda-Hayakawa.

E-mail: uedaik@hirakata.kmu.ac.jp

### Accepted for publication

9 August 2018

### Funding sources

This work was supported by a Research on Intractable Diseases grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

### Conflicts of interest

None to declare.

\*Plain language summary available online

DOI 10.1111/bjd.17098

**Background** Myositis-specific autoantibodies (MSAs) are associated with unique clinical subsets in polymyositis/dermatomyositis (PM/DM). Autoantibodies against transcriptional intermediary factor (TIF)-1 $\gamma$  and TIF-1 $\alpha$  are known to be MSAs. Previously, we reported that TIF-1 $\beta$  is also targeted in patients with DM with or without concomitant anti-TIF-1 $\alpha/\gamma$  antibodies.

**Objectives** To evaluate the clinical features of seven cases with anti-TIF-1 $\beta$  antibodies alone.

**Methods** Serum autoantibody profiles were determined, and protein and RNA immunoprecipitation studies were conducted. Western blotting was performed to confirm autoantibody reactivity against TIF-1 $\beta$ .

**Results** Anti-TIF-1 $\beta$  antibody was identified by immunoprecipitation assay in 24 cases. Among them, seven patients were positive for anti-TIF-1 $\beta$  antibody alone. Six of the seven patients were classified as having DM. Among the six cases of DM, two patients had no muscle weakness and normal creatine kinase (CK) levels, and were classified as having clinically amyopathic DM. Four patients had muscle weakness, but three of them had normal serum CK levels that responded well to systemic steroids. Characteristic features of DM included skin rashes, such as Gottron sign, periungual erythema, punctate haemorrhage on the perionychium and facial erythema including heliotrope, which were observed in 86%, 57%, 86% and 71% of our cases, respectively. One of the seven patients had appendiceal cancer. None of the patients had interstitial lung disease.

**Conclusions** Seven patients were confirmed to have anti-TIF-1 $\beta$  antibody without any other MSAs, including TIF-1 $\alpha/\gamma$  antibodies, and six of them were diagnosed with DM. We suggest that anti-TIF-1 $\beta$  antibody is an MSA, and that it is associated with clinically amyopathic DM or DM with mild myopathy.

### What's already known about this topic?

- Previously we reported that transcriptional intermediary factor (TIF)-1 $\beta$  is also targeted in patients with dermatomyositis with or without concomitant anti-TIF-1 $\alpha/\gamma$  antibodies.
- Anti-TIF-1 $\beta$  antibody could be a myositis-specific autoantibody.

# Differential expression of antibodies to NMDA receptor in anti-NMDA receptor encephalitis and in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

Shunsei Hirohata ,<sup>1,2</sup> Keiko Tanaka<sup>3</sup>

**To cite:** Hirohata S, Tanaka K. Differential expression of antibodies to NMDA receptor in anti-NMDA receptor encephalitis and in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine* 2019;6:e000359. doi:10.1136/lupus-2019-000359

Received 28 August 2019  
Revised 31 October 2019  
Accepted 1 November 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

<sup>1</sup>Rheumatology, Nobuhara Hospital and Institute of Biomechanics, Tatsuno, Hyogo, Japan

<sup>2</sup>Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Kanagawa, Japan

<sup>3</sup>Animal Model Development, Niigata University Brain Research Institute, Niigata, Japan

## Correspondence to

Professor Shunsei Hirohata; shunsei@med.kitasato-u.ac.jp

## ABSTRACT

**Objective** Anti-NMDA receptor encephalitis is the most prevalent autoimmune encephalitis having characteristic clinical features with autoantibodies against tetrameric transmembrane channels composed of combinations of NR1 subunits of NMDA receptors with NR2 subunits, which are detected by cell-based assay (anti-NR1/NR2). On the other hand, antibodies against the linear epitope in NR2 subunit (anti-NR2) have been shown to be expressed in patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes of neuropsychiatric SLE (diffuse NPSLE). However, it has not been explored whether anti-NR1/NR2 might be detected in NPSLE, nor has it been clear whether anti-NR2 might have cross-reactivity with anti-NR1/NR2. The current study was therefore performed to explore the prevalence of anti-NR1/NR2 in NPSLE.

**Methods** Serum specimens were obtained from 31 patients with NPSLE (22 with diffuse NPSLE and 9 with neurological syndromes or polyneuropathy) and from 18 normal healthy subjects. Anti-NR2 and anti-NR1/NR2 were measured by ELISA and cell-based assay, respectively. The positivity for anti-NR2 was defined by a value exceeding mean+2SD of normal healthy subjects.

**Results** Anti-NR2 was positive in the sera of 19 of 31 patients with NPSLE (in 15 of 22 patients with diffuse NPSLE). By contrast, anti-NR1/NR2 was positive only in 2 of 31 patients with NPSLE (in 2 of 22 patients with diffuse SLE). The positivity for anti-NR1/NR2 was not correlated with anti-NR2 values.

**Conclusions** These results demonstrate that the prevalence of anti-NR1/NR2 is extremely low in NPSLE. Moreover, the data also confirm that anti-NR2 antibodies do not have cross-reactivity with anti-NR1/NR2.

## INTRODUCTION

Neuropsychiatric manifestations in SLE are difficult complications that may cause substantial impairment of quality of life as well as disability.<sup>1,2</sup> Previous studies demonstrated that IgG antineuronal antibodies (anti-N) were specifically elevated in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with active neuropsychiatric SLE (NPSLE),<sup>3,4</sup> whereas the targets of these anti-N remained unclear for a long time. Of note, it was demonstrated that a

subset of murine anti-DNA antibodies cross-reacted with a sequence within the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit NR2.<sup>5,6</sup> More importantly, recent studies have demonstrated that CSF anti-NMDA receptor NR2 antibodies (anti-NR2) are associated with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes of human NPSLE.<sup>7-9</sup>

On the other hand, a new category of encephalitis has been discovered in patients with ovarian teratoma, characterised by the sequential development of prodromal symptoms, prominent psychiatric manifestations, and seizures followed by catatonia, hypoventilation and involuntary orofacial-limb movements.<sup>10-14</sup> This autoimmune encephalitis has been found to be closely related to the antibodies against tetramerised NR1-NR2 subunits of NMDA receptors detected by cell-based assay (anti-NR1/NR2) mainly in CSF.<sup>15</sup> Thus, it has been called anti-NMDA receptor encephalitis.<sup>15</sup>

Since there is a close analogy of clinical characteristics between diffuse NPSLE and anti-NMDA receptor encephalitis, it is possible that a fraction of patients with diffuse NPSLE might express anti-NR1/NR2. However, it has not been explored whether anti-NR1/NR2 might be expressed in NPSLE, nor has it been clear whether anti-NR2 might have cross-reactivity with anti-NR1/NR2. The current study was therefore performed to explore the prevalence of anti-NR1/NR2 in NPSLE.

## METHODS

### Patients and samples

Thirty-one patients with SLE were included in the present study. All patients fulfilled the American College of Rheumatology (ACR) 1982 revised criteria for the classification of SLE.<sup>16</sup> Of the 31 patients with SLE, 22 showed diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes (diffuse NPSLE) according to



# Kinetic visual acuity is correlated with functional visual acuity at higher speeds

Ikko Iehisa, Kazuno Negishi , Masahiko Ayaki , Kazuo Tsubota

**To cite:** Iehisa I, Negishi K, Ayaki M, *et al*. Kinetic visual acuity is correlated with functional visual acuity at higher speeds. *BMJ Open Ophthalmology* 2019;4:e000383. doi:10.1136/bmjophth-2019-000383

II and KN contributed equally.

Received 13 August 2019  
Revised 1 November 2019  
Accepted 4 November 2019

## ABSTRACT

**Objective** To measure the kinetic visual acuity (KVA) which is the ability to identify approaching objects and the functional visual acuity (FVA) which is continuous VA during 1 min under binocular and monocular condition (non-dominant eye shielding) for healthy subjects, and related ocular parameters to explore their correlation and implication in aspect of integrated visual function.

**Methods** The mean age of the 28 participants was 38.6±8.9 years (range, 23–57 years; 6 women). A KVA metre (AS-4Fα) and FVA metre (AS-28) were used to measure KVA and FVA, respectively. Multiple regression analysis was conducted to explore correlations among the measured visual function and related parameters, including age, binocularity, best-corrected visual acuity, refraction and tear break-up time.

**Results** The results of binocular KVA were better than monocular KVA at all speeds. A strong correlation was found between monocular and binocular KVA. The results of binocular FVA were better than monocular FVA ( $p<0.001$ ) and there was a correlation between monocular and binocular FVA ( $R=0.638$ ,  $p<0.001$ ), as well as the maintenance rate for FVA ( $R=0.228$ ,  $p=0.003$ ). A linear mixed-effects model revealed that binocularity for KVA prediction was significant at all speeds and FVA was also significant at 60 km/h ( $p<0.05$ ).

**Conclusion** The current results suggest that both binocularity and FVA may contribute to KVA.

**Trial registration number** UMIN00032385

## INTRODUCTION

A better understanding of binocular visual function is required in modern society. People with monocular vision may suffer impaired visual function as the superiority of binocularity is well established in visual acuity (VA), reading speed, depth perception and movement detection.<sup>1–6</sup> Binocular summation/binocularity is composed of probability summation and neural summation. When the light stimulates the photoreceptors in one eye, the corresponding photoreceptors in the contralateral eye are simultaneously stimulated. Thus, the probability of photoreceptor stimulation in the binocular conditions is higher with binocular than monocular viewing.<sup>3</sup> Other studies reported that binocular viewing lowers the contrast threshold by up to 40%<sup>7,8</sup> and the degree of summation is related to the complexity of the visual task.<sup>9</sup>

## Key messages

### What is already known about this subject?

▶ Previous investigations described binocular kinetic visual acuity (KVA) was superior to monocular KVA, however, there have been only a few investigations on other factors influencing differences in KVA.

### What are the new findings?

▶ KVA was closely correlated with functional visual acuity (FVA) at higher speeds and this was stronger than the correlation between KVA and binocularity.

### How might these results change the focus of research or clinical practice?

▶ Close correlation between KVA and FVA suggests that FVA could be a potential indicator for evaluating visual function in daily life to percept moving objects.

However, the functional role of binocularity has not been fully determined for daily activities. Common vision-threatening diseases that may cause monocular status include cataract, glaucoma and age-related macular degeneration, along with disorders of the central nervous system, such as cerebral infarction. A recent increase in the prevalence of the above-mentioned age-related eye diseases<sup>10–13</sup> may be associated with increased traffic fatalities involving the elderly as binocular or monocular diseases can affect the integrated visual function essential for traffic safety. It is an emerging issue in our ageing society.

Kinetic VA (KVA) is the ability to identify approaching objects, whereas the ability to identify objects moving horizontally or vertically is called dynamic VA.<sup>14</sup> There have been only a few investigations of KVA, and detailed studies have not been conducted on factors influencing differences in KVA ability. Rose<sup>3</sup> reported that the threshold of movement detection for binocular viewing is quite small compared with monocular viewing, and the threshold for monocular viewing is higher than that for binocular viewing out to distances of 15–20 m, beyond which they are the same. This finding indicates that binocularity may contribute more at higher speeds to recognise distant objects.



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

### Correspondence to

Dr Masahiko Ayaki; mayaki@olive.ocn.ne.jp



# CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T Cells With a Feature of Th17 Cells Associated With Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity

Rika Kato<sup>1†</sup>, Shuji Sumitomo<sup>1†</sup>, Yumi Tsuchida<sup>1</sup>, Haruka Tsuchiya<sup>1</sup>, Shinichiro Nakachi<sup>1</sup>, Keiichi Sakurai<sup>1</sup>, Norio Hanata<sup>1</sup>, Yasuo Nagafuchi<sup>1</sup>, Kanae Kubo<sup>1</sup>, Shoko Tateishi<sup>1,2</sup>, Hiroko Kanda<sup>1,2</sup>, Tomohisa Okamura<sup>1,3</sup>, Kazuhiko Yamamoto<sup>4</sup> and Keishi Fujio<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Allergy and Rheumatology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan,

<sup>2</sup> Department of Immunotherapy Management, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, <sup>3</sup> Max Planck-The University of Tokyo Center for Integrative Inflammation, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, <sup>4</sup> Center for Integrative Medical Sciences, The Institute of Physical and Chemical Research, Yokohama, Japan

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Laurence Morel,  
University of Florida, United States

### Reviewed by:

Hai-Feng Pan,  
Anhui Medical University, China  
Giuseppe Nocentini,  
University of Perugia, Italy  
Carlo Riccardi,  
University of Perugia, Italy

### \*Correspondence:

Keishi Fujio  
kfujio-ky@umin.ac.jp

<sup>†</sup> These authors have contributed  
equally to this work

### Specialty section:

This article was submitted to  
Autoimmune and Autoinflammatory  
Disorders,  
a section of the journal  
Frontiers in Immunology

**Received:** 23 March 2019

**Accepted:** 28 June 2019

**Published:** 12 July 2019

### Citation:

Kato R, Sumitomo S, Tsuchida Y,  
Tsuchiya H, Nakachi S, Sakurai K,  
Hanata N, Nagafuchi Y, Kubo K,  
Tateishi S, Kanda H, Okamura T,  
Yamamoto K and Fujio K (2019)  
CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T Cells With a  
Feature of Th17 Cells Associated With  
Systemic Lupus Erythematosus  
Disease Activity.  
Front. Immunol. 10:1619.  
doi: 10.3389/fimmu.2019.01619

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that involves multiple immune cell subsets. We analyzed immune cell subsets in human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in order to identify the cells that are significantly associated with SLE disease activity and treatment. The frequencies of various subsets of CD4<sup>+</sup> T cells, B cells, monocytes and NK cells in PBMC were assessed in 30 healthy controls (HC), 30 rheumatoid arthritis (RA) patients and 26 SLE patients using flow cytometry. The correlations between subset frequencies in SLE and clinical traits including Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) were examined. Changes in subset frequencies after the treatment in SLE patients were investigated. We focused on CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T cells and investigated their characteristics, including cytokine secretion, mRNA expression and suppression capacity. We assessed correlations between CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T cells and SLEDAI by Spearman's rank correlation coefficient. CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T cells were significantly increased in SLE whereas there were few in RA and HC groups. CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T cell frequencies were significantly correlated with SLEDAI and were increased in patients with a high SLEDAI score (> 10). CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T cells produced both IL-17 and FOXP3, expressed mRNA of both *FOXP3* and *RORC* and lacked suppressive capacity. CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T cells were associated with disease activity of SLE. CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T cells had features of both CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells (CD25<sup>+</sup> Treg) and Th17. CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T cells could be associated with the inflammatory pathophysiology of SLE.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, LAG3, regulatory T cells, Th17, SLEDAI

## INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that is characterized by loss of tolerance, production of autoantibodies, immune complex deposition, and end organ damage. Multiple immune cell subsets are involved in the pathophysiology of SLE. SLE appears to be induced by persistent apoptotic debris (1) that primes neutrophils' NETosis (2), induces



# A Critical Role for Mucosal-Associated Invariant T Cells as Regulators and Therapeutic Targets in Systemic Lupus Erythematosus

Goh Murayama<sup>1,2</sup>, Asako Chiba<sup>1\*</sup>, Hitoshi Suzuki<sup>3</sup>, Atsushi Nomura<sup>1</sup>, Tomohiro Mizuno<sup>1</sup>, Taiga Kuga<sup>1,2</sup>, Shinji Nakamura<sup>4</sup>, Hirofumi Amano<sup>2</sup>, Sachiko Hirose<sup>5</sup>, Ken Yamaji<sup>2</sup>, Yusuke Suzuki<sup>3</sup>, Naoto Tamura<sup>2</sup> and Sachiko Miyake<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan, <sup>2</sup> Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan, <sup>3</sup> Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan, <sup>4</sup> Laboratory of Morphology and Image Analysis, Research Support Center, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan, <sup>5</sup> Department of Biomedical Engineering, Toin Human Science and Technology Center, Toin University of Yokohama, Yokohama, Japan

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Huji Xu,  
Tsinghua University, China

### Reviewed by:

Andras Perl,  
Upstate Medical University,  
United States  
Sun Jung Kim,  
Northwell Health, United States

### \*Correspondence:

Asako Chiba  
a-chiba@juntendo.ac.jp  
Sachiko Miyake  
s-miyake@juntendo.ac.jp

### Specialty section:

This article was submitted to  
Autoimmune and Autoinflammatory  
Disorders,  
a section of the journal  
Frontiers in Immunology

Received: 13 September 2019

Accepted: 31 October 2019

Published: 29 November 2019

### Citation:

Murayama G, Chiba A, Suzuki H, Nomura A, Mizuno T, Kuga T, Nakamura S, Amano H, Hirose S, Yamaji K, Suzuki Y, Tamura N and Miyake S (2019) A Critical Role for Mucosal-Associated Invariant T Cells as Regulators and Therapeutic Targets in Systemic Lupus Erythematosus. *Front. Immunol.* 10:2681. doi: 10.3389/fimmu.2019.02681

Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are a subset of innate-like lymphocytes that are restricted by major histocompatibility complex-related molecule 1 (MR1). In this study, we investigated the role of MAIT cells in the pathogenesis of lupus in  $Fc\gamma RIIb^{-/-} Yaa$  mice, a spontaneous animal model of lupus. Using two approaches of MAIT cell deficiency, MR1 knockout animals and a newly synthesized inhibitory MR1 ligand, we demonstrate that MAIT cells augment the disease course of lupus by enhancing autoantibody production and tissue inflammation. MR1 deficiency reduced germinal center responses and T cell responses in these mice. Suppression of MAIT cell activation by the inhibitory MR1 ligand reduced autoantibody production and lupus nephritis in  $Fc\gamma RIIb^{-/-} Yaa$  mice. MAIT cells directly enhanced autoantibody production by B cells *in vitro*. Our results indicate the contribution of MAIT cells to lupus pathology and the potential of these cells as novel therapeutic targets for autoimmune diseases such as lupus.

**Keywords:** MAIT cell, innate lymphocyte, MR1 ligand, lupus, T-B cell interaction

## INTRODUCTION

Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are a subset of innate-like T lymphocytes restricted by major histocompatibility complex-related molecule 1 (MR1) (1) and display innate-like properties. The majority of MR1-restricted MAIT cells express the semi-invariant T cell receptor (TCR)  $\alpha$  chain  $V\alpha 7.2-J\alpha 33$  in humans and  $V\alpha 19-J\alpha 33$  in mice. MAIT cells develop in the thymus and are selected by double positive thymocytes in a MR1 dependent manner (1–3). MAIT cells recognize non-peptide antigens presented by the non-polymorphic MR1 molecules that include microbially-derived vitamin B2 (riboflavin) derivatives with MAIT cell-activating activity and vitamin B9 (folic acid) derivatives that are non-activating (4). Similar to other innate lymphocytes, including invariant natural killer T (iNKT) cells, MAIT cells respond very rapidly upon activation by TCR signaling or cytokine stimulation in the absence of exogenous antigens (5–8). Activated MAIT cells



# Osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* successfully treated by an oral combination of minocycline and trimethoprim–sulfamethoxazole

SAGE Open Medical Case Reports  
Volume 7: 1–5  
© The Author(s) 2019  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/2050313X19841465  
journals.sagepub.com/home/sco



Kojiro Sato , Hiroaki Yazawa, Daisuke Ikuma,  
Takashi Maruyama, Hiroshi Kajiyama and Toshihide Mimura

## Abstract

Most of the anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* drugs available in Japan are administered intravenously, except for linezolid, which can also be administered orally. Here, we report a lupus patient with methicillin-resistant *S. aureus*-induced osteomyelitis. Linezolid had to be stopped due to severe anemia. In an effort to treat her on an outpatient basis, we planned to use a combination of minocycline and trimethoprim–sulfamethoxazole that exhibited in vitro sensitivity against the methicillin-resistant *S. aureus* detected, and rifampicin is used against methicillin-resistant *S. aureus* in certain cases. The use of rifampicin increased the level of C-reactive protein even though the prednisolone dose used was doubled, so we gave up using it. The combined application of oral minocycline and trimethoprim–sulfamethoxazole, however, controlled the inflammation, and the patient was able to be discharged. Fourteen months later, we discontinued the administration of both drugs and there has been no relapse more than a year. This combination of antibiotics may be useful, especially when patients want to be treated on an outpatient basis.

## Keywords

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, osteomyelitis, minocycline, trimethoprim–sulfamethoxazole, linezolid

Date received: 29 December 2018; accepted: 11 March 2019

## Introduction

The treatment of osteomyelitis, especially when it is caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, can be highly challenging.<sup>1</sup> Linezolid (LZD) is the only oral anti-MRSA agent available in Japan. Thus, if LZD cannot be used due to its side effects, patients with osteomyelitis caused by MRSA may have to be kept in hospital for quite a long period of time. The transition from inpatient- to outpatient-basis treatment may require some trial-and-error process.

## Case report

A 43-year-old woman afflicted with systemic lupus erythematosus (SLE) for over 22 years was referred to our department from the department of plastic surgery for further treatment. She was paraplegic due to lupus-related transverse myelitis below the level of thoracic vertebrae 6 (Th6), along with dysfunction of the bladder and bowel. She had

been treated mainly at this hospital on an outpatient basis and been in remission with prednisolone (PSL) at a dose of 11 mg/day. In February 2014, an ischial decubitous ulcer was noticed. She was admitted to the department of plastic surgery of this hospital and an operation for the decubitus ulcer (i.e. debridement) was performed in June. MRSA (3+) and *Corynebacterium* species (1+) were detected in the wound. After the surgery, cefmetazole (1 g, twice daily) was administered for 5 days. During the hospitalization, she developed bilateral polyarthritis of finger and hand joints and was diagnosed with seronegative rheumatoid arthritis (RA) in July (Figure 1(a)). Salazosulfapyridine (SASP, 1 g/day) and

Department of Rheumatology and Applied Immunology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan

### Corresponding Author:

Kojiro Sato, Department of Rheumatology and Applied Immunology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Morohongo 38, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan.  
Email: satok@saitama-med.ac.jp



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).



# Extension of Sinkhorn Method: Optimal Movement Estimation of Agents Moving at Constant Velocity

Daigo Okada Graduate School of Medicine, Kyoto University.  
dokada@genome.med.kyoto-u.ac.jp

Naotoshi Nakamura (affiliation as previous author)  
nnakamura@genome.med.kyoto-u.ac.jp

Takuya Wada Department of Medicine, Kyoto University.  
peacefield.taku3@gmail.com

Ayako Iwasaki (affiliation as previous author)  
iwasaki.ayako.38n@st.kyoto-u.ac.jp

Ryo Yamada Graduate School of Medicine, Kyoto University.  
ryamada@genome.med.kyoto-u.ac.jp

**keywords:** bioimaging, optimal transport, tracking

---

## Summary

In the field of bioimaging, an important part of analyzing the motion of objects is tracking. We propose a method that applies the Sinkhorn distance for solving the optimal transport problem to track objects. The advantage of this method is that it can flexibly incorporate various assumptions in tracking as a cost matrix. First, we extend the Sinkhorn distance from two dimensions to three dimensions. Using this three-dimensional distance, we compare the performance of two types of tracking technique, namely tracking that associates objects that are close to each other, which conventionally uses the nearest-neighbor method, and tracking that assumes that the object is moving at constant velocity, using three types of simulation data. The results suggest that when tracking objects moving at constant velocity, our method is superior to conventional nearest-neighbor tracking as long as the added noise is not excessively large. We show that the Sinkhorn method can be applied effectively to object tracking. Our simulation data analysis suggests that when objects are moving at constant velocity, our method, which sets acceleration as a cost, outperforms the traditional nearest-neighbor method in terms of tracking objects. To apply the proposed method to real bioimaging data, it is necessary to set an appropriate cost indicator based on the movement features.

---

## 1. Introduction

In the field of bioimaging, an important part of analyzing the motion of objects is tracking [Celler 13, Genovesio 06, Smal 08]. The tracking process can be described as follows. Images taken at fixed time intervals contain many objects. The goal is to identify which signals correspond to which object at the next time point. This task is important for bioimaging analysis, such as the analysis of microscopy videos, because it is indispensable for analyzing the motion of objects from image data taken at fixed time intervals. However, automatic tracking is difficult. Many types of algorithm have been proposed for this task [Chenouard 14, Kalaidzidis 09], including the nearest-neighbor method [Crocker 96], probabilistic data association [Kirubarajan 04], and multiple hypothesis tracking [Reid 79].

Nearest-neighbor algorithms, the most simple of tracking methods, are used for live-cell tracking in the field

of bioimaging analysis [Mazzaferri 14]. These algorithms associate objects that are close to each other. Although this is a simple task, the performance of nearest-neighbor algorithms is inadequate when the objects are crowded together or their movement distance is long. These difficult conditions are common in bioimaging data. In this study, we extend the nearest-neighbor method. Because nearest-neighbor tracking can be considered as an optimal transport algorithm, we adopt the Sinkhorn method [Cuturi 13], an optimal transport algorithm, to modify nearest-neighbor tracking.

In this research, we apply the Sinkhorn method to object tracking. This allows us to perform tracking using various transport costs based on a model of object behavior. For tracking, we do not have to associate the nearest objects at two consecutive time points; we can associate objects so that their trajectories are smooth. A smooth trajectory means that changes in velocity are small, or that the ob-



# IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study

Chikashi Terao, Masao Ota, Takeshi Iwasaki, Masahiro Shiokawa, Shuji Kawaguchi, Katsutoshi Kuriyama, Takahisa Kawaguchi, Yuzo Kodama, Izumi Yamaguchi, Kazushige Uchida, Koichiro Higasa, Motohisa Yamamoto, Kensuke Kubota, Shujiro Yazumi, Kenji Hirano, Yasufumi Masaki, Hiroyuki Maguchi, Tomoki Origuchi, Shoko Matsui, Takahiro Nakazawa, Hideyuki Shiomi, Terumi Kamisawa, Osamu Hasebe, Eisuke Iwasaki, Kazuo Inui, Yoshiya Tanaka, Koh-ichi Ohshima, Takashi Akamizu, Shigeo Nakamura, Seiji Nakamura, Takako Saeki, Hisanori Umehara, Tooru Shimosegawa, Nobumasa Mizuno, Mitsuhiro Kawano, Atsushi Azumi, Hiroki Takahashi, Tsuneyo Mimori, Yoichiro Kamatani, Kazuichi Okazaki, Tsutomu Chiba, Shigeyuki Kawa, Fumihiko Matsuda, on behalf of the Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium\*

## Summary

**Background** IgG4-related disease is a newly recognised immunopathological entity that includes autoimmune pancreatitis, IgG4-related sialadenitis, and IgG4-related kidney disease. To understand the genetic landscape of IgG4-related disease, we did a genome-wide association study.

**Methods** We did a genome-wide association study of Japanese individuals, initially screening 857 patients with IgG4-related disease at 50 Japanese research institutions and DNA samples from 2082 healthy control participants from the Nagahama Prospective Genome Cohort for the Comprehensive Human Bioscience. From Oct 27, 2008, to July 22, 2014, we enrolled 835 patients and used data from 1789 healthy participants. Only patients with confirmed diagnosis of IgG4-related disease according to the international diagnostic criteria were included. Genotyping was done with the Infinium HumanOmni5Exome, HumanOmni2.5Exome, or HumanOmni2.5 Illumina arrays, and genomic distributions were compared between case and control samples for 958 440 single nucleotide polymorphisms. The *HLA* region was extensively analysed using imputation of *HLA* alleles and aminoacid residues. Fine mapping of the *FCGR2B* region was also done. Associations between clinical manifestations of disease and the genetic variations identified in these two genes were examined.

**Findings** We identified the *HLA-DRB1* ( $p=1.1 \times 10^{-11}$ ) and *FCGR2B* ( $p=2.0 \times 10^{-8}$ ) regions as susceptibility loci for IgG4-related disease. We also identified crucial aminoacid residues in the  $\beta$  domain of the peptide-binding groove of HLA-DRB1, in which the seventh aminoacid residue showed the strongest association signal with IgG4-related disease ( $p=1.7 \times 10^{-14}$ ), as has been reported with other autoimmune diseases. rs1340976 in *FCGR2B* showed an association with increased *FCGR2B* expression ( $p=2.7 \times 10^{-10}$ ) and was in weak linkage disequilibrium with rs1050501, a missense variant of *FCGR2B* previously associated with systemic lupus erythematosus. Furthermore, rs1340976 was associated with the number of swollen organs at diagnosis ( $p=0.011$ ) and IgG4 concentration at diagnosis ( $p=0.035$ ).

**Interpretation** Two susceptibility loci for IgG4-related disease were identified. Both *FCGR2B* and *HLA* loci might have important roles in IgG4-related disease development. Common molecular mechanisms might underlie IgG4-related disease and other immune-related disorders

**Funding** The Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare, the Japanese Agency of Medical Research and Development, and Kyoto University Grant for Top Global University Japan Project.

**Copyright** © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

IgG4-related disease is a newly recognised immunopathological entity that is characterised by swelling in the affected organs, increased serum concentrations of total IgG and IgG4, tissue infiltration of plasmacytes and eosinophils, tissue fibrosis, and a good response to corticosteroid therapy.<sup>1</sup> IgG4 is a subtype of immunoglobulin  $\gamma$  with specific features, including anti-inflammatory activity because of its much weaker binding to complement proteins and Fc $\gamma$  receptors than IgG1. Another unique feature of IgG4 is its ability to become bispecific through exchange of one antigen-binding arm with that of another IgG4 molecule, which might interfere with the formation

of immune complexes by other antibody isotypes, thus inhibiting inflammatory reactions.<sup>2</sup> Increased serum IgG4 concentrations were first reported in patients with autoimmune pancreatitis (IgG4-related pancreatitis),<sup>3</sup> and subsequently in various diseases affecting different organs, such as IgG4-related sialadenitis (Mikulicz's disease) or IgG4-related kidney disease.<sup>4</sup> Patients with IgG4-related disease are often positive for rheumatoid factor and have antinuclear antibodies with substantially decreased concentrations of specific autoantibodies, such as anti-SSA/Ro and anti-SSB/La, compared with patients with Sjögren's syndrome.<sup>1</sup> Autoantigens detected in patients with IgG4-related disease have been reported, including those

*Lancet Rheumatol* 2019

Published Online

August 6, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30006-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30006-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30015-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30015-3)

See Online/Comment

[http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30015-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30015-3)

\*Consortium members are listed at the end of the Article.

Center for Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine (C Terao MD, T Iwasaki MD, S Kawaguchi PhD, T Kawaguchi MD, I Yamaguchi MD, K Higasa PhD, Y Kamatani MD, Prof F Matsuda PhD),

Department of Rheumatology and Clinical Immunology (T Iwasaki, Prof T Mimori MD) and Department of Gastroenterology and Hepatology (M Shiokawa MD, K Kuriyama MD, Y Kodama MD, Prof T Chiba MD), Kyoto University, Kyoto, Japan;

Department of Internal Medicine 2, School of Medicine (Prof M Ota PhD) and Center for Health Safety and Environmental Management (Prof S Kawa MD) Shinshu University, Matsumoto, Japan;

Department of Gastroenterology and Hepatology Kansai Medical University, Hirakata, Japan (K Uchida MD,

Prof K Okazaki MD); Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan (M Yamamoto MD, Prof H Takahashi MD);

Department of Endoscopy, Yokohama City University Hospital, Yokohama, Japan (Prof K Kubota MD);

Department of Gastroenterology and Hepatology, Kitano Hospital, Osaka, Japan (S Yazumi MD);

Department of

Original Article

# Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan

Yasufumi Masaki,<sup>1)</sup> Hiroshi Kawabata,<sup>1)</sup> Shino Fujimoto,<sup>1)</sup> Mitsuhiro Kawano,<sup>2)</sup> Noriko Iwaki,<sup>3)</sup> Takeharu Kotani,<sup>4)</sup> Akikatsu Nakashima,<sup>5)</sup> Nozomu Kurose,<sup>6)</sup> Kazue Takai,<sup>7)</sup> Ritsuro Suzuki,<sup>8)</sup> Sadao Aoki<sup>9)</sup>

Castleman disease is a polyclonal lymphoproliferative disease which is clinically classified into unicentric (UCD) and multicentric (MCD). TAFRO syndrome is a relatively new concept that partly overlaps with MCD. Due to their rarity, their incidence remains unknown. This study investigated the incidence and prevalence of UCD, MCD, and TAFRO syndrome in Japan using a fixed-point observation method based on their incidence in Ishikawa prefecture. The annual incidences of MCD, UCD, and TAFRO syndrome in Japan were 309-731, 71-542, and 110-502, respectively, yielding annual incidence rates per million individuals of 2.4-5.8, 0.6-4.3, and 0.9-4.9, respectively, and nationwide prevalence of 4,180-14,900, 1,350-10,300, and 860-7,240, respectively. In conclusion, MCD, UCD and TAFRO syndrome may not be as rare as previously estimated in Japan.

Key words: disease incidence, Statistical Research Committee of Japanese Society of Hematology, specific use survey, fixed-point observation method

## INTRODUCTION

Castleman disease was initially described as a lymphoproliferative disorder causing mediastinal masses characterized by abnormal histopathology.<sup>1</sup> Castleman disease has since been subclassified clinically into unicentric (UCD) and multicentric Castleman disease (MCD),<sup>2</sup> and subclassified histopathologically into the hyaline-vascular type (HV), plasma-cell type (PC), mixed type, plasmablastic type, and hypervascular type.<sup>3</sup> MCD was recently subclassified into human herpes virus-8 (HHV-8)-associated, HHV-8-unassociated (idiopathic MCD [iMCD]), POEMS syndrome-associated, and others.<sup>3</sup>

A new clinical entity, TAFRO syndrome, characterized by thrombocytopenia, anasarca (edema, pleural effusion, and ascites), fever, reticulin myelofibrosis (or renal insufficiency), and organomegaly (hepatosplenomegaly and lymphadenopathy), was recently described.<sup>4</sup> Its diagnostic criteria and disease severity criteria, determined by the All Japan TAFRO

Syndrome Research Group in the Research Program for Intractable Diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan,<sup>5</sup> were recently updated (<https://www.facebook.com/CastlemanTAFRO>). As the lymph nodes of individuals with TAFRO syndrome were characterized histopathologically as Castleman disease,<sup>6</sup> TAFRO syndrome has been categorized as part of iMCD.

Recently, clinical and basic studies on Castleman disease and TAFRO syndrome were started in Japan and the USA. We collected and analyzed data from more than 200 patients with iMCD, TAFRO syndrome, or conditions mimicking these disorders. Most patients with iMCD exhibit a chronic/indolent clinical course, characterized by polyclonal hypergammopathy, multiple lymphadenopathy, and thrombocytopenia. In contrast, most patients with TAFRO syndrome have an acute or sub-acute onset and progressive clinical course, characterized by normal to reduced gammaglobulin levels, thrombocytopenia, small or unnoticeable lymph nodes, and severe pleural effusion, ascites, and anasarca. Lymph node


Received: June 4, 2019. Revised: July 1, 2019. Accepted: July 16, 2019. J-STAGE Advance Published: November 8, 2019

DOI:10.3960/jslrt.19021

<sup>1)</sup>Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, Kahoku-gun, Ishikawa, Japan, <sup>2)</sup> Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan, <sup>3)</sup> Hematology/Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan, <sup>4)</sup> Division of Hematology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Kanazawa, Japan, <sup>5)</sup> Division of Nephrology and Rheumatology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Kanazawa, Japan, <sup>6)</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kanazawa Medical University, Kahoku-gun, Ishikawa, Japan, <sup>7)</sup> Department of Hematology, Niigata City General Hospital, Niigata, Japan, <sup>8)</sup> Shimane University Hospital Innovative Cancer Center, Izumo, Japan, <sup>9)</sup> Division of Pathophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences, Niigata, Japan

**Corresponding author:** Yasufumi Masaki; Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan. E-mail: yasum@kanazawa-med.ac.jp

Copyright © 2019 The Japanese Society for Lymphoreticular Tissue Research

 This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.



《リウマチ性疾患の皮膚症状を診る》

### 3 皮膚筋炎の皮膚症状

神人正寿\*  
じん にん まさとし

ポイント

- 顔面・頭部にはヘリオトロープ疹や顔面紅斑が出現する
- 四肢に生じる皮疹としてはゴットロン徴候・丘疹, mechanic's hand, 爪上皮出血点, 爪囲紅斑, 潰瘍, 血管炎, レイノー現象がある。
- 体には scratch dermatitis, Vサイン, ショールサインが出現する。
- 個々の病理組織所見は皮膚筋炎に特異的ではないが, 他疾患との鑑別に役立つ。
- 抗 MDA5 抗体陽性例における皮膚潰瘍など, 特異自己抗体ごとに特徴的な皮疹が存在する。



キーワード ケブネル現象, ヘリオトロープ疹, ゴットロン徴候, 光線過敏, 爪上皮出血点

\*和歌山県立医科大学 皮膚科

皮膚筋炎は膠原病のなかでも特に多彩な皮疹を有する。たとえば、顔・手・体、その他と様々な場所に異なる皮疹を生じうる。さらに皮疹をケブネル現象によるもの、血管障害によるもの、さらに光線過敏によるものに分けることもできる<sup>1)</sup>。ケブネル現象とは正常な皮膚に搔破などの外的刺激を与えると皮疹が誘発されることを指す。さらには病勢に相関し治療に速やかに反応する急性型の経過をとる皮疹や、治療に対する反応性が悪い慢性型の皮疹という分け方もある。

#### ●顔面・頭部に生じる皮疹

##### 1. ヘリオトロープ疹

眼周囲の浮腫を伴う紅斑。比較的皮膚筋炎に特異性の高い皮膚症状で約半数の患者にみられるとされるため<sup>2,3)</sup>、Bohan & Peter の診断基準および厚生労働省の診断基準、さらにはEULAR/ACR 基準の全てに含まれており、診断的価値が高い。ムラサキ科の植物であるヘリオトロープの薄紫色調を想起させるために命名された皮疹であるが、日本人では肌の色の関係で紫紅色あるいは暗紅色調に見える(図1)<sup>4)</sup>。上眼瞼に多いが、ときに下眼瞼にも出現しうる。まばたきによるケブネル現象が原因と考えられており、他の皮疹に比べて治療に反応しやすい急性の皮疹である<sup>5)</sup>。

るが、日本人では肌の色の関係で紫紅色あるいは暗紅色調に見える(図1)<sup>4)</sup>。上眼瞼に多いが、ときに下眼瞼にも出現しうる。まばたきによるケブネル現象が原因と考えられており、他の皮疹に比べて治療に反応しやすい急性の皮疹である<sup>5)</sup>。

##### 2. 顔面紅斑

前額、内眼角、鼻、さらには耳～側頸部に出現する紅斑である(図1)。エリテマトーデスで見られる蝶型紅斑に似ることもあるが、比較的不規則で鼻翼周囲や鼻唇溝にまで及ぶこともあるのが特徴である<sup>1,5)</sup>。日光に曝されやすい場所であるため光線過敏による影響が関与していると考えられるが、詳細な発生機序はいまだ不明である。

#### ●四肢に生じる皮疹

##### 1. ゴットロン徴候・丘疹

ゴットロン徴候は関節伸側に生じる紅～紫紅色斑で、ヘリオトロープと同様非常に有名な皮疹である(図2)。一方、角化(皮膚の一番外側の角質が増加し厚くなった状態)を伴う丘疹(直径1

## Aセッション 1 2 3 4 5 6 7 8 9

# 膠原病における 自己抗体の臨床的意義と病原性



藤井 隆夫

**Key words** 全身性自己免疫疾患, 抗核抗体, 自己抗体

## はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) を含む膠原病は全身性自己免疫疾患と呼ばれるが, その理由の1つとして, 患者血清中に高頻度に見出される自己抗体の存在が挙げられる。膠原病診療において, 自己抗体の測定は臨床的に極めて重要である<sup>1)</sup>。これらの疾患が疑われた場合, 診断を確定させるために, 自己抗体や抗核抗体 (anti-nuclear antibody : ANA) の測定が必須となる。また, 自己抗体やANAの陽性を確認することは, その患者の病態を把握し, 治療方針を決めるためにも有用である。自己抗体研究の進歩により, それぞれの膠原病を自己抗体により細分化し, より適切な治療を行うことが可能になった。さらに, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) における抗DNA (deoxyribonucleic acid) 抗体や血管炎症候群における抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) の

ように, 疾患活動性と並行する抗体もある。これらの抗体は, 診断確定後も定期的に測定すべき自己抗体である。しかし, 臨床的意義が明確になっている自己抗体でも, その病原性については不明な点が多い。本稿では, ANAを含む自己抗体の臨床的意義と病態との関わりについて紹介する。

## 1. 診断に重要な自己抗体

通常, ANAのスクリーニングは間接蛍光抗体法 (fluorescent ANA : FANA) により行う。FANAの結果のみで特異的な疾患の診断を確定することは不可能であるが, 高力価 ( $\geq \times 160$ ) 陽性であった場合には膠原病を疑う根拠となる。ANA測定に関する25項目のリコメンデーションが欧州リウマチ学会からも示されているため, 参考にされたい<sup>2)</sup>。FANAは, 本邦では健康人の26.8%が40倍希釈で陽性となるが, ほとんどが低力価 ( $< 160$ 倍) である<sup>3)</sup>。一方で, FANA

和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病内科学講座

Programs for Continuing Medical Education : A session : 8. Clinical and pathological significances of autoantibodies in patients with systemic rheumatic diseases.

Takao Fujii : Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Wakayama Medical University, Japan.



# 全身性エリテマトーデスの臓器病変と治療



藤井 隆夫

**Key words** 全身性エリテマトーデス, ヒドロキシクロロキン, ミコフェノール酸モフェチル, ベリムマブ, 目標達成に向けた治療

## はじめに

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) は、多臓器を傷害する自己免疫疾患である。発症すると、ループス腎炎をはじめ、神経精神症状、血液障害等の重篤な臓器病変のみでなく、多彩な皮膚症状を呈し、好発する若年女性において、QOL (quality of life) が著しく低下する。高頻度に陽性となる血清中の抗核抗体 (anti-nuclear antibodies : ANA) が現在までのSLE研究に大きく寄与し<sup>1)</sup>、且つ臨床的に重要なマーカーとなっている。現在提案されている米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR)/欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism : EULAR) の新分類基準<sup>2)</sup>では、間接蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence : IIF) によるANAが80倍以上陽性であることがentry criteriaであり、今後、ANA陰性例はSLEに分類できない。急性期の治療と

して、ほとんどの症例で副腎皮質ステロイドが使用されるが、その副作用で不可逆的な臓器障害を併発することも多い。SLEの10年生存率は改善しているが、関節リウマチのように、多くの患者で臨床的な寛解を達成しているとは言い難い。

本稿では、2019年5月に公表されたSLEの診療ガイドライン (日本リウマチ学会/厚生労働省) の内容も含め、SLEの最新治療法とその注意点を概説する。

## 1. 本邦におけるSLEの診療ガイドライン

本ガイドラインは、厚生労働省 自己免疫疾患に関する調査研究班と日本リウマチ学会が編集し、日本臨床免疫学会、日本腎臓学会、日本皮膚科学会ならびに日本小児リウマチ学会の協力のもと、作成された。SLEの病態に人種差があることはよく知られており、他国作成のガイド

和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科

116<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 15. Clinical manifestations and treatment in patients with systemic lupus erythematosus.

Takao Fujii : Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Wakayama Medical University, Japan.

本講演は、平成31年4月28日 (日) 名古屋市・ポートメッセなごやにて行われた。



# 特集

## 小児リウマチ性疾患の Transition

—小児リウマチ医が内科/整形リウマチ医に繋げたいこと

# シェーグレン症候群の病態解明には 小児患者の適切な診断と長期フォロー が重要である

富板美奈子

TOMITA Minako

国立病院機構下志津病院小児アレルギー膠原病センター

## Key Words

▶▶▶▶ ■外分泌腺 ■耳下腺腫脹 ■腺外症状  
■小児期シェーグレン症候群診断の手引き ■レジストリ

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) は、小児でも決してまれな疾患ではなく、小児のリウマチ性疾患では 4 番目に患者が多い。小児 SS 患者は、免疫学的異常は成人と同じであるが、外分泌腺の障害が軽度であるため、分泌低下までは至らず、乾燥自覚症状を訴えない。しかし、重篤な腺外症状を突然発症する患者もあり、また腺障害は緩徐に進行するため、早期診断・長期フォローが重要である。SS の病態解明、今後の治療方法の開発のためには、「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」を用いて、SS の可能性のある患者を早期に捉え、レジストリを通じてのデータ集積が重要である。

## はじめに

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) は、涙腺・唾液腺を主とした全身の外分泌腺の障害を特徴とする、全身性の炎症性疾患であり、炎症の機序は自己免疫と考えられている。好発年齢は 40~50 歳代とされ、永らく小児ではまれといわれてきたが、われわれ<sup>1)2)</sup>は、小児でも SS と考えられる症例が多いことを 1990 年代から主張してきた。本稿では小児期の SS の特徴、「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」について解説し、慢性疾患である SS の長期フォローの重要性を強調したい。

## 1. 小児期の SS

### 1) 疫学

2000 年におこなわれた厚生労働省研究班による小児膠原病相談会の登録者数からの推定では、小児の SS 患

者は小児 10 万人あたり 0.71 人で、小児のリウマチ性疾患のなかでは若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)、若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) について 4 番目に有病率が高かった<sup>3)</sup>。2016 年におこなわれた日本小児科学会専門医研修施設を対象とした小児期膠原病患者数の全国調査では、これらの施設に通院中の SS 患者は 274 名であり、やはり JIA, SLE, JDM について 4 番目に患者数が多かった<sup>4)</sup>。後述のように小児期 SS 患者は診断されていない例が多いと思われ、小児期の SS は決してまれな疾患ではないと考えられる。

### 2) 臨床像

同一施設の小児科を 23 年間に受診し、厚生省シェーグレン症候群改訂診断基準 (1999) を満たした一次性 SS 患者 28 例の臨床像を示す<sup>5)</sup>。SS は慢性疾患のため、発症

## 小児シェーグレン症候群 vs. 成人シェーグレン症候群

富板美奈子

小児期のシェーグレン症候群(SS)患者は、成人患者と異なり、乾燥自覚症状を訴えるのは稀であり、初発症状としては腺外症状が多い。自己抗体の陽性率は成人と同様である。外分泌腺の異常としては、口唇小唾液腺生検、耳下腺シアログラフィ、唾液腺シンチグラフィの陽性率は高いが、サクソンテストやシルマーテストが陽性になるほどの機能低下は認めない。長期経過ではこれらの患者も乾燥自覚症状が出現することなどから、小児期SSはSSの早期病態であると考えられる。臓器障害は緩徐に進行して成人期に症状が顕性化する可能性が高く、適切な移行が必要である。症状が軽微な例、無治療で経過観察している症例も少なくなく、小児科、成人科間の線密な連携が重要である。

## はじめに

シェーグレン症候群(Sjögren syndrome: SS)は、涙腺・唾液腺を代表とした全身の外分泌腺の障害を特徴とする全身性の炎症性自己免疫性疾患である。一般に中年以降の女性に多く、小児では稀といわれてきたが、実際には小児期患者も稀でないことが明らかとなってきている。小児SSはSSの早期病態と考えられ、小児科から成人科への適切な移行が非常に重要な疾患である。本稿では、成人患者と比較した小児患者の特徴をまとめ、小児SS患者の transition の問題点について考察する。

## 1. 小児期 SS の特徴

## a) 疫学

厚生労働省研究班による2011年の調査では、2010年の1年間に医療機関を受診した成人SS患

[キーワード]  
腺外臓器障害  
小児期シェーグレン症候群診断の手引き  
疾患レジストリ

TOMIITA Minako/国立病院機構下志津病院小児アレルギー膠原病センター

者は約68,000人、有病率は0.05%(50人/10万人)と計算された。推定患者が60~100万人ともいわれる関節リウマチよりは桁少ないが、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)よりは若干多い。男女比は、研究班の二次調査では1:17.1と、圧倒的に女性に多かった<sup>1)</sup>。

小児については、1994年に日本小児リウマチ研究会(当時、現在の日本小児リウマチ学会)が、全国の100床以上を有し小児科医が常勤している1,290施設を対象に小児膠原病の全国調査をおこなったところ、837施設から回答があり(回答率64.9%)、過去10年間にこれらの施設で診療した小児SS患者は70例であった<sup>2)</sup>。一方2016年におこなわれた日本小児科学会専門医研修施設519施設を対象とした小児期膠原病患者数の全国調査では、90.1%の施設から回答があり、これらの施設に通院中の小児SS患者は274名であり、有病率は10万人あたり1.25人の計算となる。小児膠原病のなかでの有病率は、若年性特発性関節炎(JIA)、SLE、若年性皮膚筋炎(JDM)について4番目に高かった<sup>3)</sup>。男女比は1:6~8で、成人にくらべると男児の比率は高かった。

## 特集

## 腎泌尿器における膠原病最前線

## ループス膀胱炎\*

天野 浩文\*\*

**Key Words:** lupus cystitis, interstitial cystitis, systemic lupus erythematosus (SLE)

## はじめに

ループス膀胱炎は、間質性膀胱炎をベースとして、頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状で発症し、水腎・水尿管症や萎縮膀胱などを合併する特殊な病態である。1983年Orth<sup>1)</sup>が全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE)に間質性膀胱炎を合併した6例を報告し名づけたもので、膀胱炎症状、膀胱容量の減少、膀胱壁の肥厚と不整を呈し、膀胱炎症状はあっても尿培養では陰性であり、大量のステロイド療法により膀胱症状の改善が期待できるとしている。間質性膀胱炎を呈する疾患としては、SLEのほか関節リウマチやシェーグレン症候群でもみられるが、炎症性腸疾患、SLEに合併する頻度が多い<sup>2)</sup>(表1)。

## 臨床症状について

尿意切迫感や膀胱痛などが間質性膀胱炎の典型的な症状であり、頻尿、残尿感、排尿痛、切迫性尿失禁などもみられる。

1985年から2007年までに本邦で報告されたループス膀胱炎46例の検討<sup>3)</sup>では、平均年齢35.4歳で、男女比は13対87、自覚症状としては下痢、嘔吐といった消化器症状を93%で認

めた。SLEの初発症状として発症するケースは65%であり、皮疹(4%)や関節炎(9%)といったSLEに多くみられる症状の合併頻度は低い。すでにSLEと診断されていなくても胃腸炎や膀胱炎症状があり、無菌性の場合SLEをはじめとしてなんらかの自己免疫疾患の一症状である可能性を考慮する<sup>2)4)</sup>。しかしながら、その原因としては悪性腫瘍や結核、神経因性膀胱、女性であれば子宮筋腫や妊娠も鑑別しなくてはならないため注意を要する。発症頻度は、全SLE患者の1%弱と考えられ、低補体血症は63%で認めることから<sup>3)</sup>、SLEの活動期に一致して認める傾向がある。膀胱尿管開口部周囲の浮腫のため両側の水腎症が比較的早期から出現し、肉柱形成が進むと膀胱容量が減少して非可逆的な萎縮膀胱となりうるため、早期診断・治療が予後に大きく関与する<sup>5)~7)</sup>。湯川らは高頻度に認める腹部症状(A)と泌尿器症状(U)の出現時期について検討している<sup>3)</sup>。同時発症(U+A)は33%で最も多く、泌尿器症状の後、腹部症状が出現するケース(U→A)は9.3%(腹部症状出現までの平均期間は8か月)、腹部症状出現後泌尿器症状(A→U)は30%(泌尿器症状出現までの平均期間は8.8か月)、泌尿器症状のみ(U)は5%、腹部症状のみ(A)は21%、症状なし[A, U(-)]は2.7%であり、発現様式はさまざまであったとしている。

\* Lupus cystitis.

\*\* Hirofumi AMANO, M.D., Ph.D.: 順天堂大学医学部膠原病内科(〒113-8431 東京都文京区本郷3-1-3); Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8431, JAPAN



# 関節リウマチ

藤井 隆夫

関節リウマチ (RA) は持続性・破壊性の関節症状を有する全身性自己免疫疾患である。患者は国内で80万人前後といわれ、1:4の比率で女性に多い。40~60歳代、すなわち育児や家事および家計を支えるための就業年齢に起こるためRA発症は労働生産性の低下につながり、国としても大きな問題となる。近年、生物学的製剤が普及しRA患者の労働生産性は向上したが、患者医療費を押し上げ社会経済的にも問題になりつつある。RAが身近な疾患であるがゆえに経済的観点は重要で、RA診療医には抗リウマチ薬を「適切な患者に」「適切なタイミングで」「適切な製剤 (および投与量) を」使用する技量が求められる。

薬剤の進歩に合わせてRA分類基準が改訂され、また「目標達成に向けた治療」戦略が公表された。さらに日本リウマチ学会 (JCR) より、2014年に「関節リウマチ診療ガイドライン」が、2016年には「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドライン改訂版」が発刊された。わが国におけるさらなるエビデンス集積が求められるが、RA診療医にとってこれらのガイドラインを知っておくことは重要である。

II  
17

関節リウマチ

## 診断

2010年に米国リウマチ学会 (ACR) と欧州リウマチ学会 (EULAR) から共通の分類基準が発表されている (図1)。この基準のコンセプトとして、①1987年の旧基準は十分に受け入れられており、それを否定したり特異度において凌駕することを目的としたものではない、②2010年分類基準は早期の関節リウマチ (RA)、すなわち持続性・破壊性関節炎となるであろうハイリスク患者をピックアップするためのものである、③2010年分類基準を満たした患者は、メトトレキサート (MTX) などの抗リウマチ治療を必要とする患者である、が唱えられており、1987年の旧基準を満たすような典型的なRAをつくらないようにするための基準となっている。注目すべきは、血清反応 (リウマトイド因子 (RF) や抗環状シトルリ化ペプチド (CCP) 抗体) の比率が高く、これらがともに陰性であるとRAとして「分類」されにくくなる点である。すなわち世界的に、

RAはRFや抗CCP抗体 (ACPA) を特徴とする破壊性・持続性滑膜炎、と定義される。

RAの診断に関して留意すべきは、その鑑別疾患であろう。2010年分類基準が発表された後の2011年に日本リウマチ学会 (JCR) が注意を喚起している。特にRFと炎症反応が陽性となりやすい他の全身性結合組織病 (RA以外の膠原病) が問題となる。

## 管理・治療

### (1) 治療薬

MTX (リウマトレックス®など) が中心的薬剤であることには変わりがないが、RA治療に用いられる薬剤は近年著しく増加した (表1)。注目すべきは、分子標的型合成抗リウマチ薬 (tsDMARD) であるJAK阻害薬であろう。サイトカインカスケードを複数抑制し得るマルチターゲット治療薬であり、MTXとの併用で生物学的製剤 (bDMARD) よりも有効性が高い可能性も一部の報告で示唆されている。しか



な導入により、投与される GC が少なくなる傾向がみられる。

重症の中枢神経ループス、ループス腎炎で急速に腎機能が悪化する場合、あるいはその他の病態でも通常の上記 GC で寛解が得られない場合は、GC パルス療法を行う。

#### 免疫抑制薬

ループス腎炎の寛解導入に普及しているのがミコフェノール酸モフェチル (MMF) である。ループス腎炎のガイドラインでは第一選択の治療薬として記載された<sup>4,5)</sup>。わが国でもループス腎炎の III, IV および V 型に対して広く使用される。MMF には下痢、催奇形性 (投与中は厳格な避妊が必要) などの問題はあるが、活動期のループス腎炎に対して、MMF を 1.0 g/日 (500 mg, 1 日 2 回) から投与を開始し、2.0~3.0 g/日を目標に漸増され、寛解導入に有用である。

III 型あるいは IV 型のループス腎炎、あるいは重症中枢ループスに対しては、寛解導入に GC と並行してシクロホスファミド静注パルス療法 (IVCY) が行われる。シクロホスファミドは毒性の強い薬剤で、かつては SLE に対しても連日投与 (100 mg/日) が行われたが、IVCY は骨髄抑制や出血性膀胱炎など代表的なシクロホスファミドの副作用が圧倒的に少なく、シクロホスファミド投与の安全性が格段に高まった。一方、女性に IVCY を行うと年齢が高いほど性腺機能不全の頻度が高まり、また長期経過における安全性の問題は未解決である。

腎炎もしくは他の臨床症状の寛解が十分得られないときは、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスがよく併用される。

#### 生物学的製剤

抗 BAFF 抗体であるベリムマブがわが国でも承認され、点滴静注または皮下注による投与が可能である。非重篤な SLE のフレアに対して、GC や免疫抑制薬に併用することで効果を発揮し、GC の減量効果が示されている。

また、重篤な臓器病変の寛解導入 (特に NPSLE や難治性腎炎) に対して、抗 CD20 抗体であるリツキシマブが使用されることがある (保険適用外)。

#### 慢性期の治療 (寛解維持療法)

ヒドロキシクロロキン (HCQ) は長期にわたって維持療法のベースとして用いられる。

急性期に使用した GC は減量維持する。プレドニゾンで 10 mg/日未満での維持が望ましい。

免疫抑制薬も維持療法として用いられる。MMF は腎炎が寛解に至った場合、1.0 g/日として維持療法を行う。前述のタクロリムスのほか、ミゾリピンがルー

プス腎炎として、アザチオプリンが SLE として保険収載されており、通常の用量で維持療法に使用される。副作用の少ないベリムマブは寛解維持に優れると考えられる。

維持療法は、2~3 年ごとにその必要性を見直す必要がある。

(渥美達也)

#### ●文献

- 1) Hahn BH, et al : American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. American College of Rheumatology. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012 ; 64 : 797.
- 2) 渥美達也 : 全身性エリテマトーデス. 日本リウマチ財団教育研修委員会および日本リウマチ学会生涯教育委員会 (編). リウマチ病学テキスト. 東京 : 診断と治療社 ; 2016. p. 176.
- 3) 谷村 俊ほか : SLE : 新規治療薬 : belimumab, HCQ, MMF を含めて. *Mebio* 2016 ; 33 : 11.
- 4) Bertsias GK, et al : Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771.
- 5) Hahn BH, et al : American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. American College of Rheumatology. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012 ; 64 : 797.

## 混合性結合組織病

mixed connective tissue disease (MCTD)

#### 概念

- 混合性結合組織病 (MCTD) は 1972 年にアメリカの Gordon C. Sharp らによって提唱された疾患である<sup>1)</sup>。臨床的に全身性エリテマトーデス (SLE) 様、強皮症 (SSc) 様、多発性筋炎 (PM) 様の症状が混在し、血清学的に抗 U1-RNP (ribonucleoprotein) 抗体の高力価陽性を特徴とする。
- 厚生労働省 MCTD 調査研究班により、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH)、三叉神経障害、無菌性髄膜炎の合併頻度が高いことなど、他の膠原病に比して MCTD に比較的特有の病像が存在することが示されてきた。
- 治療はステロイド療法を基本とするが、一般には中等量で十分である。しかし PAH については生命予後不良因子であるため、進行期や重症例ではステロ



イド大量療法に免疫抑制薬か肺血管拡張薬を併用することが多い。

#### 疫学

1:13~16と女性が圧倒的に多い。好発年齢は30~40歳代であるが、小児から高齢者まであらゆる年齢層に発症する。2013(平成25)年の個人調査票による調査では、わが国で10,500人以上が登録されている。

#### 病因・病態

MCTDでは抗U1-RNP抗体高力価陽性であり、その臨床病態は抗U1-RNP抗体陽性と関連するものが多い。ただし、その直接的な病原性や詳細な病態発症機序については不明である。

#### 臨床症状

初発症状は、Raynaud現象と関節炎が大半を占める。身体所見上では指ないし手背の腫脹(27)、顔面紅斑、多発関節炎、手指に局限した皮膚硬化が、検査所見としては白血球減少、CK値の上昇、肺拡散能の低下などが高頻度である。また頻度は低いものの比較的特異的に認められる臨床症状として、PAH、無菌性髄膜炎、三叉神経障害がある。MCTDと診断されたにもかかわらず、経過中にループス腎炎など他の膠原病でみられる重篤な内臓病変を認めた場合、診断をMCTDのままとするかは議論が多い。なお、以下に注意すべき症候をあげた。

#### Raynaud現象

「寒冷刺激や精神的なストレスにより、手指や足趾が色調変化を起こす現象」である。青白くなり、紫色となって、最後に赤くなるという三相性変化が典型的であるが、一般には二相性以上の変化がある場合に陽性と考えられている。なお、SScやSLEでもRaynaud現象を有することは多く、MCTDに特異的な症状ではない。

#### 肺動脈性肺高血圧症(PAH)

肺高血圧症(pulmonary hypertension:PH)は、平均肺動脈圧が安静時の右心カテーテル検査で25mmHg以上の場合と定義されるが、MCTDでは、肺動脈楔入圧15mmHg以下であるPAHが特徴的である。(PAHの圧基準は今後変更になる可能性がある。)間質性肺疾患や慢性肺動脈血栓栓症、左心不全が関与することもある(28)。PAHの発症機序はいまだ不明な点が多いが、さまざまなストレスによって血管内皮細胞が傷害され肺動脈の血管攣縮と肺動脈周囲に炎症細胞の浸潤が起こることにより、外膜の線維化や内膜の閉塞性線維化やフィブリノイド壊死などが生じ、血管の伸展性が障害される(肺動脈リモデリング)。これらを誘発する経路として、プロスタグランジン<sub>2</sub>経路、一酸化窒素(NO)経路、エンドセリン



27 MCTDの初発症状

指や手背の腫脹を認める。

経路があり、これらを阻害する薬剤が単独あるいは併用で治療に用いられる。

#### 無菌性髄膜炎

頭痛や項部硬直に注意する。原疾患に伴う場合が多いが、非ステロイド性抗炎症薬など薬剤により誘発される場合もある。診断には髄液検査が必要である。膠原病患者で無菌性髄膜炎を発症した患者では血清中抗U1-RNP抗体陽性が高頻度であることが知られているが、無菌性髄膜炎における抗U1-RNP抗体の病原性はいまだ不明である。

#### 三叉神経障害

顔面のしびれやびりびり感を訴える場合がある。純粹な感覚障害であるが慢性化することが多い。無菌性髄膜炎とともに、MCTDに比較的高頻度に認められる(~10%)。強皮症で三叉神経障害が発症した場合、その45%が抗U1-RNP抗体陽性であったとする報告<sup>2)</sup>があることから抗U1-RNP抗体との関連が想定されるものの詳細は不明である。

#### 検査

血液検査では、白血球(リンパ球)減少が高頻度である。関節炎や漿膜炎を有する場合には、赤沈値の亢進に加えてCRPの高値が認められる。これらは活動性の指標となる。一方、抗U1-RNP抗体陽性が診断に必須であるため抗核抗体は全例で陽性となるが、その抗体価は疾患活動性とは必ずしも相関しない。抗dsDNA抗体や抗Scl-70(トポイソメラーゼI)抗体、抗Jo-1(ヒスチジルtRNA合成酵素)抗体のような疾患標識抗核抗体は通常陰性である。リウマトイド因子や高ガンマグロブリン血症を有する例も多い。抗U1-RNP抗体陽性あるいはMCTDの診断はPHのリスク因子となるため、症状がなくても胸部X線検査、心電図、心臓超音波検査を初診時に行う必要がある。



PHが疑われる場合には確定診断のため心臓カテーテル検査を行うべきで、BNP（またはNT-proBNP）などの心不全マーカーも参考になる。肺病変を有する場合には、胸部CTや肺機能検査が必要である。

#### 診断基準・鑑別診断

MCTDの診断を確定する際、わが国では厚生労働省基準<sup>28)</sup>が使用されることが多い（28、現在、改訂作業中である）。抗U1-RNP抗体はMCTDに特異的な抗核抗体ではなく、SLEやSSc、多発性筋炎/皮膚筋炎、関節リウマチなど他の膠原病・リウマチ性疾患でも認められること、逆に混合所見があっても抗U1-RNP抗体が陰性のこともある点（『重複症候群』p.238）に注意する。

#### 合併症

MCTDの診断が確定した場合、あるいは抗U1-

#### 28 MCTD 診断基準

（厚生労働省 MCTD 調査研究班 2004 年 再改訂版）

##### I. 共通所見

1. Raynaud 現象
2. 指ないし手背の腫脹
3. 肺高血圧症

##### II. 免疫学的所見

抗U1-RNP抗体陽性

##### III. 混合所見

##### A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発関節炎
2. リンパ節腫脹
3. 顔面紅斑
4. 心膜炎または胸膜炎
5. 白血球減少（4,000/μL以下）  
または血小板減少（100,000/μL以下）

##### B. 強皮症様所見

1. 手指に限局した皮膚硬化
2. 肺線維症、肺拘束性換気障害（%VC=80%以下）または拡散能低下（%DL<sub>CO</sub>=70%以下）
3. 食道蠕動運動低下または拡張

##### C. 多発性筋炎様所見

1. 筋力低下
2. 筋原性酵素（CK）上昇
3. 筋電図における筋原性異常所見

#### 診断

- Iの1所見以上が陽性  
IIの所見が陽性  
IIIのA、B、C項のうち2項目以上につき、それぞれ1所見以上が陽性  
以上の3項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する

#### 付記

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。

2018年12月現在、改訂作業中である。

RNP抗体が陽性でMCTDが疑われた場合には、PAH合併の確認（29）が必須である。PAHは初診時に認められるとは限らないため、定期的に関節超音波検査、肺機能検査（特にDL<sub>CO</sub>）、BNPをチェックすることが望ましい。また、Sjögren症候群や慢性甲状腺炎（橋本病）が高頻度に合併する。関節炎を有する場合には抗CCP抗体も確認し、破壊性関節炎にも注意する。

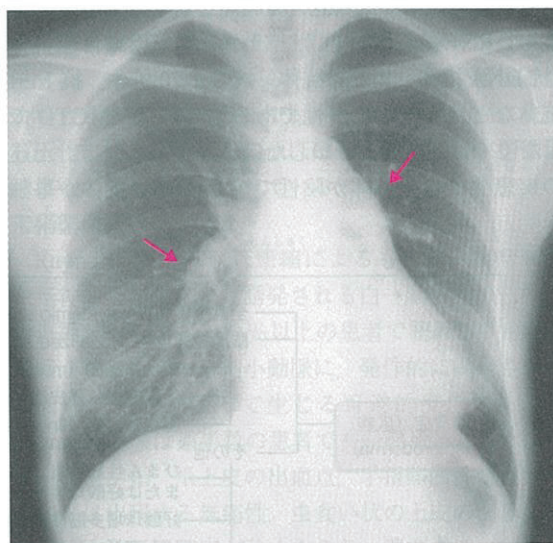
#### 治療

##### 日常生活指導

他の膠原病と同様、急性期は過労を避け、休養をとることは重要である。副腎皮質ステロイドをはじめ、対症療法薬を正しく使えば疾患のコントロールは可能であることをよく説明する。皮膚の保温と指先の外傷予防に注意する。MCTDのみで妊娠を禁止する必要はないが、PHを合併した場合には禁忌となる。

##### 薬物療法

SLE様症状とPM様症状にはステロイドが多量使用され、中等量（プレドニゾロン換算で40mg/日）以下で大多数の症例が反応する。しかし、中枢神経障害、血液障害、腎障害などを併発した場合にはステロイド大量療法および免疫抑制薬の併用が行われる。進行性のPAHに対しては、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン0.6～0.8mg/日）に加えてシクロホスファミド間欠静注療法の有効性が示唆されているが、治療反応性が乏しい場合には、肺血管拡張薬であるプロスタノイド（ベラプロストナトリウム徐放薬など）、エンドセリン受容体拮抗薬（マシテンタン、アンプリセンタンなど）、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬（cGMP刺激薬：シルデナフィル、タダラフィル）、選択的プ



29 MCTDで注意する肺動脈性肺高血圧症の胸部X線像  
肺線維症を認めず、左第2弓の突出、肺動脈の拡張が著明である（矢印）。



ロスタグランジン I<sub>2</sub> 受容体作動薬（セレキシパグ）、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬（リオシグアト）の追加、およびこれら肺血管拡張薬の併用がしばしば行われる。

#### 予後

5年生存率は約94%で、SLEと同等である。その予後を規定する病態は感染症とPHであるため、これらの管理はきわめて重要である。

#### 付 重複症候群

##### 概念

- 膠原病，特に全身性エリテマトーデス（SLE），強皮症，多発性筋炎/皮膚筋炎患者ではその特徴的な臨床症状のみでなく，ほかの疾患の臨床症状も有する「重複現象」がしばしば認められる。
- 混合性結合組織病（MCTD）は，膠原病重複症候群（オーバーラップ〈overlap：OL〉症候群）の一病型として分類される。
- OL症候群には，①上記3つの疾患のうち診断基準を満たす2つ以上の疾患が1人の患者に同時に重複して認められる場合（定型的OL症候群），②異なる時期に上記の2疾患以上が移行ないし交差して認められる場合，③主たる疾患に他疾患の特徴ある病像が認められる場合，などがある。

##### 臨床症状・診断

定型的OL症候群の臨床症状は，疾患特異性の高い症状の重複が特徴である。大量ステロイド療法を要するようなループス腎炎や精神神経ループス（neuropsychiatric SLE：NPSLE），肘を越えて広範囲に及ぶ皮膚硬化，あるいは多発性筋炎/皮膚筋炎の診断基準を明らかに満たす臨床所見を重複して有しており，かつ抗U1-RNP抗体が陰性か，ほかの疾患標識自己抗体（抗DNA抗体，抗Sm抗体，抗Scl-70抗体，抗Jo-1抗体など）とともに陽性である場合には，MCTDではなくOL症候群と分類したほうがよい。一方，上述の疾患標識自己抗体が陰性で抗U1-RNP抗体が単独

陽性である場合には，各疾患の診断基準を満たした場合もMCTDと診断されているケースがある。

##### 治療

MCTD，OL症候群の診断の違いによってその治療法は変わるわけではなく，その障害臓器と重症度によって決められる。ただし，抗U1-RNP抗体が単独陽性である症例では，一般的に中等量までのステロイドが有効である症例が多いと考えられている。

（藤井隆夫）

##### 文献

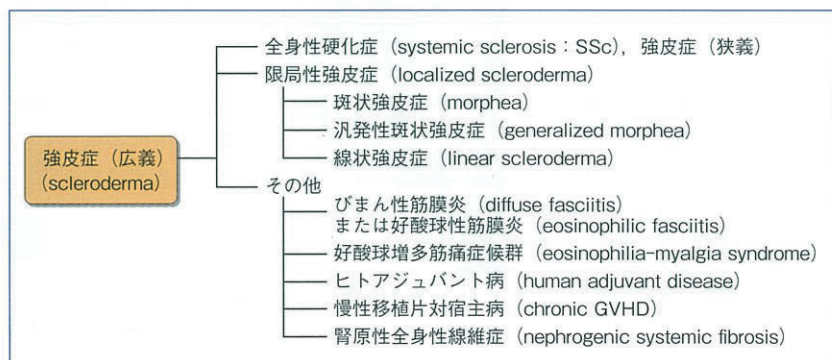
- 1) Sharp GC, et al: Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972 ;52 :148.
- 2) Farrell DA, et al: Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1982 ;73 :57.
- 3) 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（代表：三森経世）：混合性結合組織病の診療ガイドライン（改訂第3版）. 2011. p.4.

## 強皮症

scleroderma

##### 概念

- 強皮症は皮膚に硬化性局面を呈する疾患の総称で，**⑩**に示す多様な疾患を包括する疾患概念である。
- 皮膚や内臓諸臓器の線維化と末梢循環障害を特徴とする全身性硬化症または全身性强皮症（systemic sclerosis：SSc）と，一定の領域に限定して斑状や線状の皮膚硬化をきたす限局性强皮症（localized scleroderma）に大別される。
- SScを単に強皮症（狭義）と呼ぶことが多く，広義で使用した場合と区別を要する。
- SScは皮膚硬化範囲からびまん皮膚硬化型（diffuse



⑩ 強皮症の分類

脈瘤合併例は生命予後が悪いとする報告がある。  
(杉原毅彦)

## 19 原発性抗リン脂質抗体症候群

[指定難病 48]

**疾患概念** 抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid antibody syndrome: APS)は、種々のリン脂質あるいはリン脂質・血漿蛋白の複合体に結合する抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibody: aPL)と総称される抗体群が関連して血栓症および妊娠合併症を含む様々な病態を示す自己免疫疾患である。APSは単独で発症する場合を原発性と分類するが、約半数は全身性エリテマトーデス(SLE)に合併する。

**原因** APSの病態形成について、aPLの対応抗原であるリン脂質結合蛋白とその修飾、病原性の発現に関して、これまで多数の報告がある。近年では単球や血管内皮細胞、血小板などの向血栓細胞活性化が重要な役割を担うと考えられている。向血栓細胞の細胞表面受容体の病態への関与などもわかってきたが、まだ完全にはわかっていない。

**症候・検査所見** APSでは静脈のみならず動脈に血栓症を起こすことが特徴的であり、脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)などの脳血管障害が多く、虚血性心疾患が比較的少ない。実際に脳血管障害が動脈血栓症の90%以上を占め、日本人患者の解析では動脈血栓症が静脈血栓症の約2倍の有病率であった。欧州白人ではその比率はほぼ等しいか静脈血栓症がやや多く、高頻度の動脈血栓症は日本人APS患者の特徴といえる。妊娠合併症は習慣流産や子宮内胎児発育不全、妊娠高血圧症がよく知られる。通常の流産は胎盤形成以前の妊娠初期に多いが、APS患者の流産はむしろ妊娠中・後期に好発する。そのほか、表在静脈血栓症、血小板減少症、aPL関連腎症、心弁膜症、網状皮斑、神経症状(特に舞踏病)があげられる。

**治療** 急性期は通常血栓症の治療に準じて血栓溶解療法や抗凝固療法を行う。血栓既往患

者に対する再発予防が重要であり、静脈血栓症では通常血栓症より長期間にわたってワルファリンなどによる抗凝固療法を行う。動脈血栓症患者では動脈硬化やスパズムのような血管壁の変化によるずり応力による血小板の粘着、凝集、活性化が血栓形成を促すことから抗血小板薬が推奨されている。

(蜷川慶太、渥美達也)

## 20 若年性特発性関節炎

[指定難病 107]

**疾患概念** 若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis: JIA)とは、16歳未満で発症した、6週間以上続く原因不明の慢性関節炎の総称である。国際リウマチ学会(ILAR)のJIAの分類では、(1)全身型、(2)少関節炎、(3)リウマトイド因子陰性多関節炎、(4)リウマトイド因子陽性多関節炎、(5)乾癬性関節炎、(6)付着部炎関連関節炎、(7)未分類関節炎の7病型に分類される。このうち(1)~(4)が指定難病である。発症から6か月以内の罹患関節数が4関節以下のものを少関節炎、5関節以上に及ぶものを多関節炎とする。少関節炎のうち、発症から6か月以降に罹患関節が5関節以上になった場合を進展型少関節炎、4関節以下で留まった場合は持続型少関節炎という。わが国の有病率は10~15人/10万人である。

**原因** 原因は不明であるが、何らかの遺伝的素因のある患者に環境要因が作用し、自己免疫反応、自己炎症反応が起こって発症する。全身型は自己炎症機序、関節型は自己免疫機序が主と考えられている。

**症候・検査所見** 全身型は、1か所以上の関節炎に2週間以上続く発熱(うち3日は連続)を伴い、紅斑、リンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎などがみられ、白血球数増多、炎症反応高値、フェリチンの上昇、逸脱酵素の上昇を認める。急性期には致死的合併症であるマクロファージ活性化症候群(macrophage activating syndrome: MAS)を併発することがある。少関節炎で抗核

### III

個別の指定難病  
免疫系



抗体陽性は、合併症であるぶどう膜炎の発症リスクである。滑膜炎のマーカーとして血中マトリックスプロテイナーゼ3(MMP-3)値を用いる。

**治療** 全身型はグルココルチコイド、関節型[前述のILARの分類(2)~(4)]はメトトレキサートを中心薬剤とする。全身型のグルココルチコイドが減量困難な例、関節型でメトトレキサート抵抗例は生物学的製剤の適応となり、小児リウマチ専門医へコンサルトする。MAS合併が疑われる症例は、可及的速やかに専門施設へ紹介する。

**重症度** 全身型は、グルココルチコイドの減量・中止が困難で免疫抑制薬や生物学的製剤の併用が必要、MASを繰り返す、難治性・進行性の関節炎を合併する、のいずれかの場合、関節型は寛解基準を満たさず、JIAの活動性評価指数で中等度以上の疾患活動性のあるもの、またはmodified Rankin Scale(mRS)の評価スケールで3度以上を重症とする。

**予後** MAS合併例では死亡する例がある。無治療寛解を達成するのは全身型が最も多いが、一部症例では関節破壊が進行する。RF陽性の多関節炎は関節予後が悪い。ぶどう膜炎の難治例は失明のおそれがある。

(富板美奈子)

## 21 家族性地中海熱

[指定難病 266]

家族性地中海熱(familial Mediterranean fever: FMF)は、高熱とそれに伴う漿膜炎、関節炎などを周期的に反復する周期性発熱症候群である。自己炎症性疾患のなかでは最も頻度が高く、わが国では1,000人以上の患者がいることが推定されている。典型的な症状を示す患者(FMF典型例)のほとんどではコルヒチンが著効する。FMF典型例ではインフラマソーム構成分子であるpyrinをコードするMEFV遺伝子のエクソン10に変異を認める場合が多い。FMFは「地中海熱」の名の通り、地中海東部

の沿岸諸国の人々に多い。これらの国ではFMFの発症年齢は多くが10歳以下とされており、90%が20歳以下での発症である。一方、わが国では成人発症例が多い傾向があり、しばしば中年期以降の発症も認める。

典型例では、月に1回ほどの発熱を繰り返す。発熱期間は72時間以内であり、12時間以内の例もある。短期間の発熱とこれに伴う激しい腹痛や胸背部痛は、他の周期性発熱と異なるFMFの特徴である。発作時には血液検査で強い炎症反応(赤沈の亢進、CRPや血清アミロイドAの高値)が確認されるが、発作間欠期にはこれらすべての炎症指標は正常化する。発症早期には痛みが先行し、高熱に気づかない例も知られており、早期診断の際には留意する必要がある。運動、心理的なストレス、感染、手術、外傷などが発作の引き金になることが知られている。女性患者では約半数が生理時に一致する。

診断には、一般的にはTel-Hashomer criteriaが用いられることが多い。国際的に広く用いられ信頼性が高いが、わが国の実情を考えると解釈が難しい部分も存在する。このような事情をふまえて、わが国で報告されている症例の臨床的特徴をふまえた診断基準が「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班から公表されている。本ガイドラインにも記載されているが、症状が非典型的な症例(FMF非典型例)の診断や、エクソン10以外のMEFV遺伝子変異の意義についての解釈が難しく、今後解決すべき課題となっている。

(谷内江昭宏)

## 22 クリオピリン関連周期熱症候群

[指定難病 106]

**疾患概念** 発熱や皮疹、関節症、ぶどう膜炎、髄膜炎などの慢性の全身性の炎症を特徴とする疾患である。一部の患者はアミロイドーシスを合併する。患者数は国内に100人程度と稀な疾患である。