

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

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告	
自己免疫疾患に関する調査研究	3
研究成果の刊行に関する一覧表	323

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 大学院歯学研究院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	
楠崎 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 生涯免疫難病学講座	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. 総合研究報告

自己免疫疾患に関する研究

研究代表者 森 雅亮

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 寄附講座教授

研究要旨

主な自己免疫を研究対象としている本研究班では、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。

具体的には、主な成果を以下に示す。

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

本研究班全体では、患者およびその家族に向けた公開講座を開催し、実際に患者・家族の要望や疑問点の解決を図ることで好評を博した(資料1,2)。

各分科会の成果としては、SLEでは本邦で初めての診療ガイドライン(GL)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。SSとASDでは、平成29年度に診療GLを公開することができ、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

本研究班で、3年間にわたって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

各分科会研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

各分科会研究報告書参照

厚生労働省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

「自己免疫疾患医療講演会」実施報告書

1. 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、現行の臨床個人調査票や将来的な難病プラットフォームの整備等による疫学調査の基盤になると考えられます。今回我々は、本研究班が対象とする疾患について、患者向け医療講演会を主催し実施したので報告致します。

2. 開催の概要

2-1. 日時と場所等

日時 2019年6月9日 13時—16時

場所 東京医科歯科大学 M&Dタワー

参加費無料、事前登録制、事前質問収集あり

2-2. 共催等

共催：全国膠原病友の会、ペンタスの会、あすなる会、シェーグレン症候群患者会

広報協力：東京医科歯科大学、研究班の各分担者所属施設

埼玉障害難病団体協議会、神奈川難病連、全国膠原病友の会から新聞掲載（3社）

2-3. 参加者

講師数 28名、会場サポートスタッフ（有志の医師） 13名

参加者数（患者等の聴講者） 約 300名

2-4. 講演会内容

第1部（13時～13時40分）「指定難病制度の現状について」 研究班代表 森 雅亮先生

第2部（14時～16時） 「講演・Q&Aセッション」

各疾患の研究班ごとに、専門家の講演と質疑応答を行った

- ・全身性エリテマトーデス【小児から成人まで】 渥美 達也 先生（北海道大学病院内科II）
- ・シェーグレン症候群 住田 孝之 先生（筑波大学 膠原病・リウマチ・アレルギー内科）
- ・混合性結合組織病【MCTDを一緒に考えてみませんか？】田中 良哉 先生（産業医科大学 第1内科学講座）
- ・多発性筋炎/皮膚筋炎 川口 鎮司 先生（東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科）
- ・若年性特発性関節炎/成人発症スチル病【JIA/AOSD 最新の話】森 雅亮 先生（東京医科歯科大学生涯免疫難病学）

2-5. 当日の様子

受付開始前から多くの聴講者が集まり、当日の新聞広告を見て来場した聴講者も受け入れたため、予測を上回る参加者数であった。第1部では指定難病について概説し、第2部では各講師が事前質問をもとに用意した内容で熱心な講演が行われた。成人だけでなく小児例を対象とした講演も複数あり、どの研究班でも小児膠原病患者が少なからず認められた。質疑応答も大変活発で、班によっては終了時刻を超えた議論が持たれたが、聴講者の満足度は高い印象であった。

参加者の体調不良者はなく、運営上の大きなトラブルはなかった。

3. 参加者アンケート

3-1.回収数:272件 [全身性エリテマトーデス(SLE) 56件, シェーグレン症候群(SS)62件, 混合性結合組織病(MCTD) 18件, 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 102件, 若年性特発性関節炎/成人発症スチル病 (JIA/AOSD) 34件]

3-2. 集計結果 (右図):

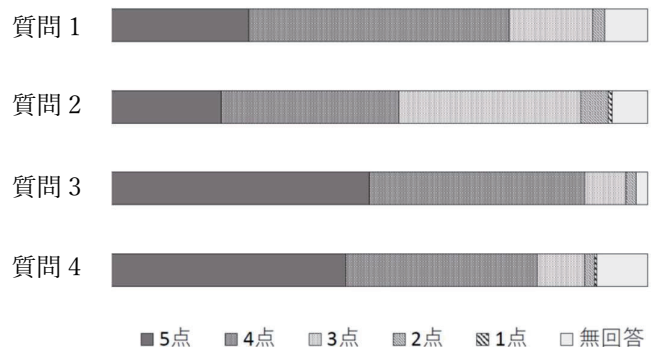
1) 4項目についての5段階評価

質問1. 会全体について

質問2. 第1部の内容について

質問3. 第2部の内容について

質問4. 第2部のQ&Aについて



特に第2部の内容については80%以上の方が「5(非常に満足)」あるいは「4(満足)」と評価。

会全体についても、75%の方に「5(非常に満足)」あるいは「4(満足)」と評価。

2) 自由記載

:多くの感謝の声や次会開催への期待の声を記載頂いた。代表のご意見を下記に示す。

* ()内は第2部で参加した班

- ・1年に2回くらい、企画があると良いと思いました。Q&Aとてもよかったです。(SLE)
- ・次回も必ず参加したく思っています。これほどわかりやすい講演は、他に有りませんでした。今後もこういった講演会を行って頂けましたら希望の光となります。(SS)
- ・第2部はあらかじめ出ていた質問ならびに会場での質問にすべて答えていただき、とても参考になりました。先生方のお話はとてもわかりやすかったです。MCTDとしての講演会は初めてだった。MCTD オンリーの部会また続けてください。(MCTD)
- ・今後も各班に分かれた会があり定期的にあれば心強いです。必ず参加して、前向きに生きてゆけたらと思います。(PM/DM)
- ・小児科だけの内容ではなく、成人の話も聞けてよかったです。2時間という時間の中で、これだけの内容を盛り込んで頂きとても有効だと思いました。このような講演会を再度希望いたします。(JIA/AOSD)

4. 総括と今後の展望

事前質問の収集と講師の熱心な準備の成果により、非常に満足度の高い評価を得た。九州など遠方から来場された患者さんもおられ、稀少疾患ゆえに医療講演会が開催されにくい性質からも、患者さん及びご家族からの関心は非常に高かった。また、小児膠原病を対象とした講演や移行期医療をテーマとした講演は新規の取り組みであり、今後も重点的に啓蒙活動を行うべき項目と考えられた。

研究班の活動として、今後も患者向け講演会を開催する予定である。

自己免疫疾患医療相談会

第1部 指定難病制度の現状について

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
森 雅亮

2019年6月9日(日)

難病対策事業(難病)

難病の患者に対する医療等に関する法律(平成26年5月23日成立)

趣旨

持続可能な社会保障制度の確立を図るための改革の推進に関する法律に基づく措置として、難病の患者に対する医療費助成(注)に関して、法定化によりその費用に消費税の収入を充てることができるようにするなど、公平かつ安定的な制度を確立するほか、基本方針の策定、調査及び研究の推進、療養生活環境整備事業の実施等の措置を講ずる。

(注)平成26年末までは法律に基づかない予算事業(特定疾患治療研究事業)として実施。

概要

(1) 基本方針の策定

- 厚生労働大臣は、難病に係る医療その他難病に関する施策の総合的な推進のための基本的な方針を策定。

(2) 難病に係る新たな公平かつ安定的な医療費助成の制度の確立

- 都道府県知事は、申請に基づき、医療費助成の対象難病(指定難病)の患者に対して、医療費を支給。
- 指定難病に係る医療を実施する医療機関を、都道府県知事が指定。
- 支給認定の申請に添付する診断書は、指定医が作成。
- 都道府県は、申請があった場合に支給認定をしないときは、指定難病審査会に審査を求めなければならない。
- 医療費の支給に要する費用は都道府県の支弁とし、国は、その2分の1を負担。

(3) 難病の医療に関する調査及び研究の推進

- 国は、難病の発病の機構、診断及び治療方法に関する調査及び研究を推進。

(4) 療養生活環境整備事業の実施

- 都道府県は、難病相談支援センターの設置や訪問看護の拡充実施等、療養生活環境整備事業を実施できる。

施行期日

平成27年1月1日

※児童福祉法の一部を改正する法律(小児慢性特定疾病の患児に対する医療費助成の法定化)と同日

難病対策事業の概要

事業の概要

- 対象年齢 制限なし
- 補助根拠 **難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）**
- 実施主体 **都道府県**
- 補助率 1/2（負担割合：国1/2、都道府県1/2）
- 自己負担 患者の所得に応じて、治療に要した費用について一部自己負担がある。ただし、重症患者に認定された場合は自己負担はなし。
- 厚労省担当課 子ども家庭局母子保健課→**健康局難病対策課小児慢性特定疾病係（2017.4～）**

沿革

- 昭和44年 厚生省にスモン(SMON; subacute myelo-optico-neuropathy)調査研究協議会
- 昭和47年度 難病対策要綱、8疾病が対象、医療費助成はスモン、ベーチェット病、重症筋無力症、SLEの4疾病
- 昭和49年度 特定疾患治療研究事業(医療費助成事業)56疾病
- 平成14年度 「小児慢性特定疾患治療研究事業の今後のあり方と実施に関する検討会」の報告書とり纏め
- 平成27年度 **「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）施行。第1次110→第2次306疾病**
- 平成29年度 **第3次 330疾病当**
- 平成30年度 **第4次 331疾病(全身型JIA→JIAに統合)**

対象疾患

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| ① 神経・筋疾患 | 2011年度給付人数
78万人 |
| ② 代謝系疾患 | 2011年度医療費助成
400億円 |
| ③ 皮膚・結合組織疾患 | 2015年度給付人数
94万人 |
| ④ 免疫系疾患（JIA） | 2015年度医療費助成
2221億円 |
| ⑤ 循環器系疾患 | |
| ⑥ 血液系疾患 | |
| ⑦ 腎・泌尿器系疾患 | |
| ⑧ 骨・関節系疾患（AS） | |
| ⑨ 内分泌系疾患 | |
| ⑩ 呼吸器系疾患 | |
| ⑪ 視覚系疾患 | |
| ⑫ 聴覚・平衡機能系疾患 | |
| ⑬ 消化器系疾患 | |
| ⑭ 染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群 | |
| ⑮ 耳鼻科系疾患 | |

すべて
入院・通院
ともに対象

指定難病の6要件

- 発病の機構が明らかでなく
- 治療方法が確立していない
- 希少な疾病であって
- 長期の療養を必要とするもの
- 患者数が本邦において一定の人数(人口の0.1%程度以下:12万人)に達しないこと*
- 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立していること

難病

指定難病

* (a)一定の診断基準に基づいて診断された、(b)全国規模の、(c)全数調査という3つの要件を満たす調査で確認されたことが条件

難治性疾患政策研究事業について

厚生労働省 健康局 難病対策課

2019年4月17日、19日、23日



0

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業（公募班）

2019年度予算額 1,416,885千円

指定難病の331疾病のみならず、小児慢性特定疾病や、その他の広義の難病も含めた疾患を広く対象とし、以下の3分野において研究を推進する。

「疾患別基盤研究分野」

客観的な指標に基づく疾病概念の確立していない難病について、調査・研究し、診断基準・重症度分類を確立する。

「領域別基盤研究分野」

疾病概念が確立されている疾病で、一定の疾病領域内の複数の類縁疾病なども全て網羅し、疾病対策を行う。

「横断的政策研究分野」

種々の分野にまたがる疾患群や、疾病によらず難病等の患者を広く対象とした研究を行う。

【アウトプット】

- ・研究班を中心とした診療体制の構築、疫学研究、普及啓発
- ・診断基準・診療ガイドライン等の作成・改訂
- ・小児成人期移行医療の課題抽出と体制整備
- ・AMED研究を含めた関連研究やデータベースなど等との連携体制構築

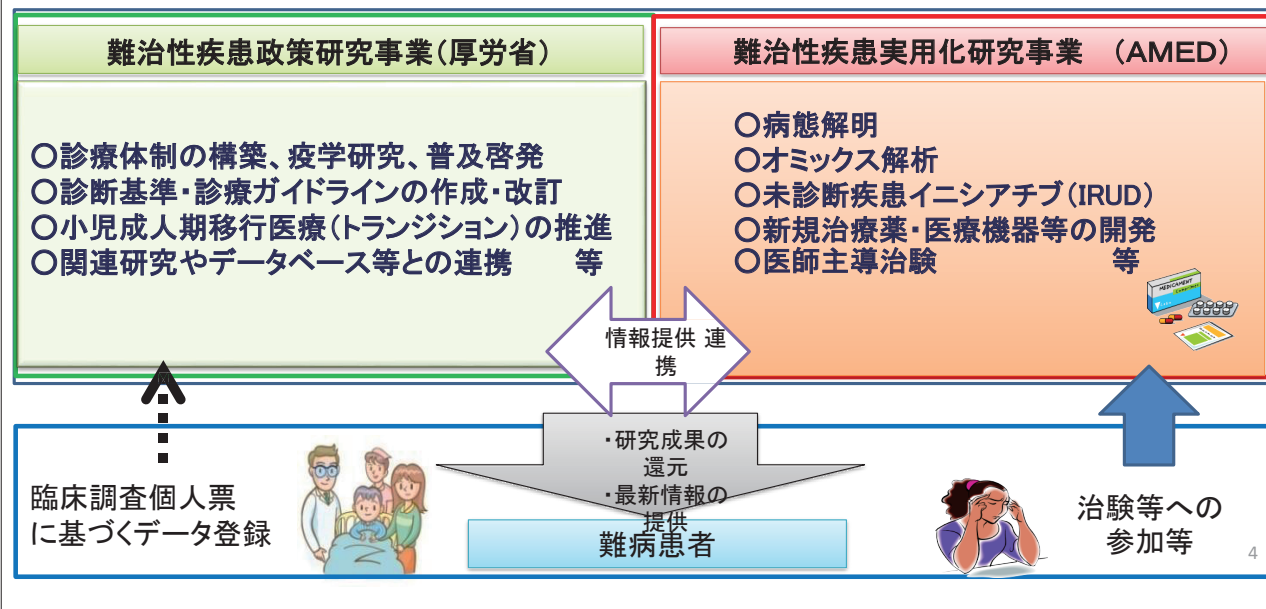
【アウトカム】

診療体制の構築、疫学研究、普及啓発の推進等により難病・小児慢性特定疾病対策の推進に寄与し、早期診断・適正な治療が可能となり、難病の医療水準の向上や患者のQOL向上等につながる

3

難病関連研究予算

- 難治性疾患政策研究事業及び難治性疾患実用化研究事業がお互いに連携しながら、治療方法の開発に向けた難病研究の推進に取り組む。
- 症例が比較的少ない難病について、一定の症例数を確保し、研究の推進や医療の質の向上に結びつける。
- 難病研究で得られた成果は、難病情報センター等を通して、広く国民にわかりやすく最新情報を提供する。



難病等の医療提供体制の目指すべき方向

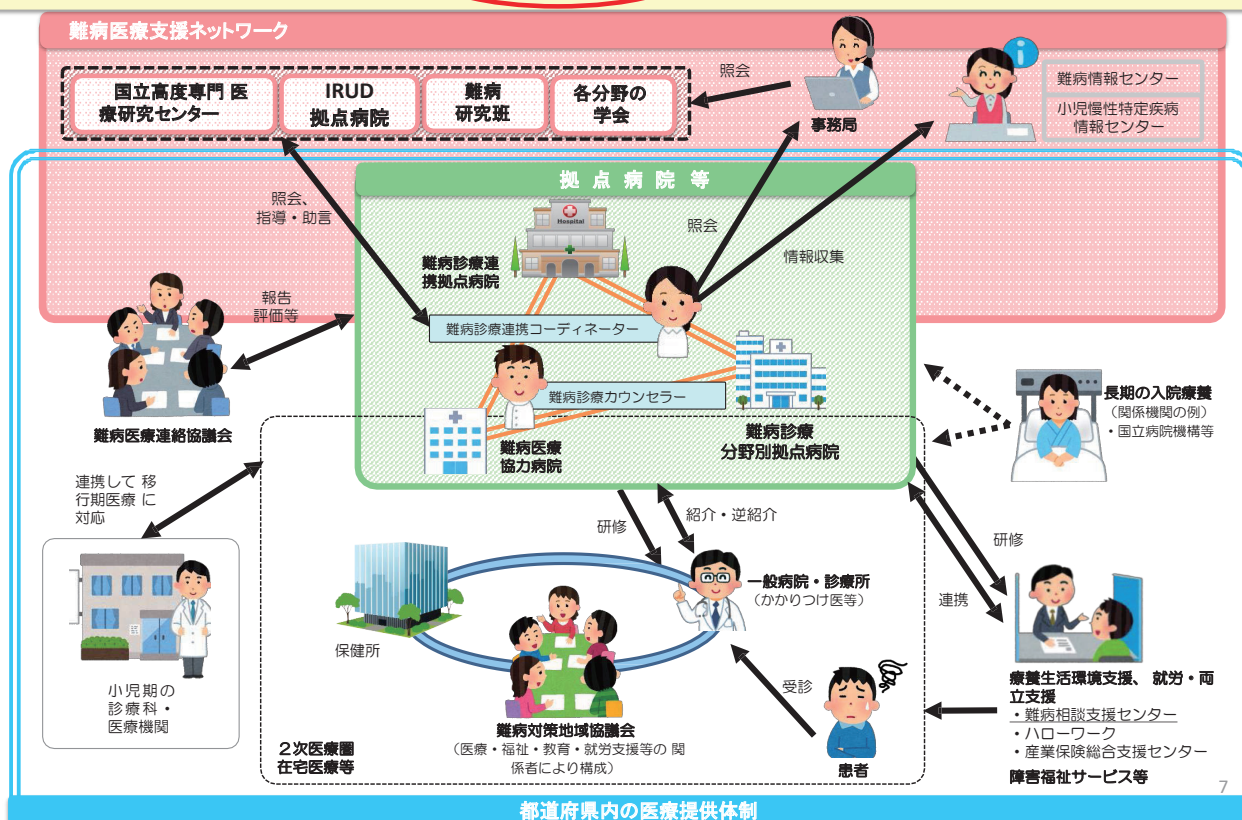
1. できる限り早期に正しい診断ができる体制
2. 診断後はより身近な医療機関で適切な医療を受けることができる体制
3. 小児慢性特定疾病児童等の移行期医療にあたって、小児科と成人診療科が連携する体制
4. 遺伝子診断等の特殊な検査について、倫理的な観点も踏まえつつ幅広く実施できる体制
5. 地域で安心して療養しながら暮らしを続けていくことができるよう、治療と就労の両立を支援する体制

難病の医療提供体制の概要

1. より早期に正しい診断をするため、平成30年度から、都道府県が、都道府県難病診療連携拠点病院(原則、都道府県に1ヶ所)を指定する。
2. 情報の収集及び提供、患者の診断及び相談受付体制(遺伝子関連検査の実施において必要なカウンセリング等)が求められる。
3. 拠点病院単独では全ての指定難病への対応は不可能であるため、都道府県間の連携や、担当研究班等との連携が必須であり、難病支援ネットワークを構築する必要がある。
4. 指定難病担当研究班には、各疾病の専門家として、引き続き診療体制の中核を担って頂く。 研究班名簿は、現在、難病情報センターで確認可能である。
5. 診断後は、身近な医療機関で適切な医療を受けることができる体制を構築すべく、逆紹介基準や、緊急時の対応方法等の検討をお願いしたい。
6. 患者数の多い疾患等については、専門領域の診断と治療を提供する、難病診療分野別拠点病院も活用される。

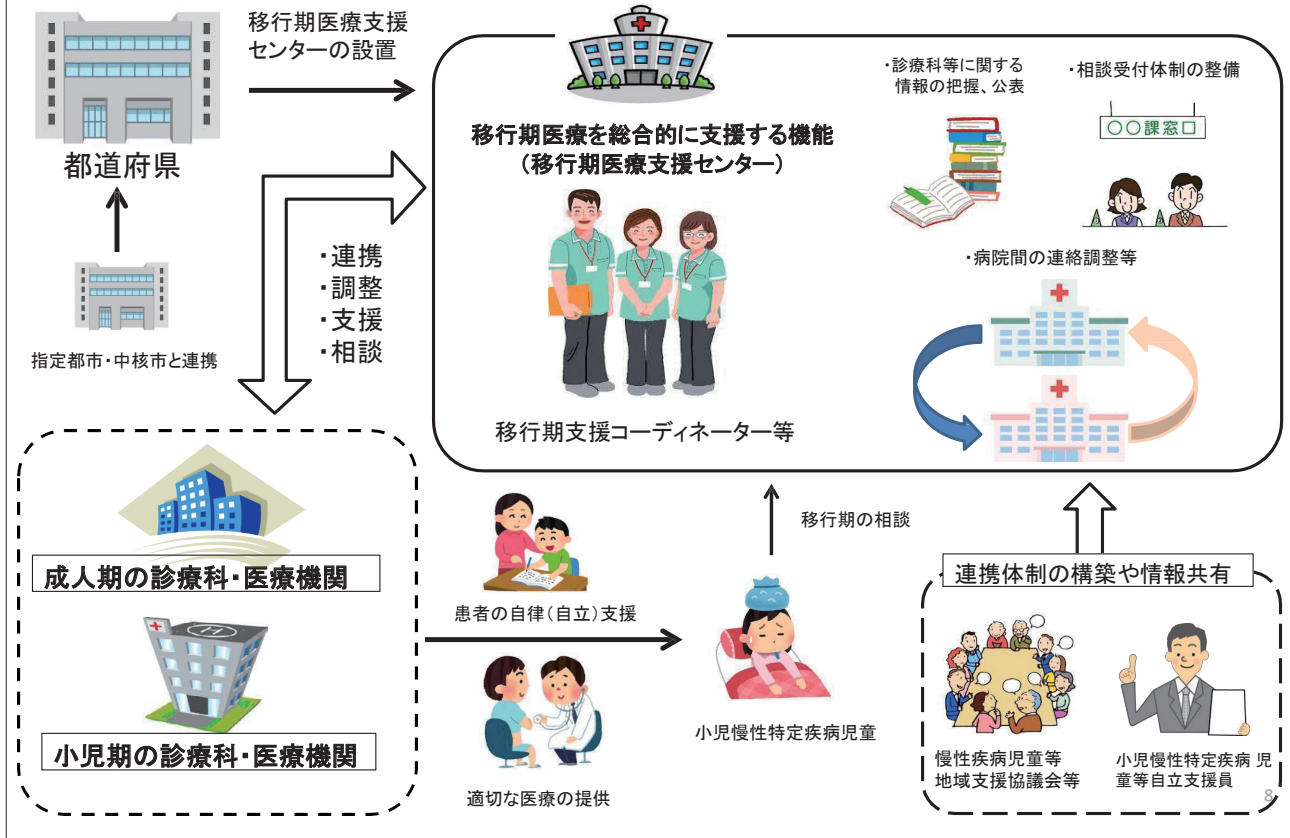
6

新たな難病の医療提供体制のイメージ (全体像)



7

都道府県における移行期医療支援体制構築のイメージ



指定難病の拡充について

平成27年1月1日 医療費助成を開始(第一次実施分)

110疾病

7月1日 医療費助成を開始(第二次実施分)

306疾病

・追加 196疾病増

平成29年4月1日 医療費助成を開始(第三次実施分)

330疾病

・追加 24疾病増
※要件を満たすとされた疾病は38疾病だが、整理により、告示上は24疾患となる。

平成30年4月1日 医療費助成を開始(第四次実施分)

331疾病

・追加 1疾病増
※要件を満たすとされた疾病は6疾病だが、整理により、告示上は1疾患となる。この他、5疾病については、既存の指定難病に含まれるとされた。

平成31年7月上旬(予定)医療費助成を開始(第五次実施分)

333疾病

・追加 2疾病増

新しく追加予定のもの

- 膠様滴状角膜ジストロフィー
- ハッチンソン・ギルフォード症候群

小児慢性特定疾病の拡充について

平成30年 4月 1日 医療費助成対象

756疾病

平成31年7月上旬(予定)医療費助成を開始(第五次実施分)

762疾病

・追加 6 疾病増

※要件を満たすとされた疾病は7疾病だが、1疾病については、既存の小児慢性特定疾病の対象を拡大するのが適当とされた。

新しく追加予定のもの

- 脳動静脈奇形
- 海綿状血管腫(脳脊髄)
- 巨脳症－毛細血管奇形症候群
- 非特異性多発性小腸潰瘍症
- MECP2重複症候群
- 武内・小崎症候群

対象範囲が拡大される予定のもの

- スティーヴンス・ジョンソン症候群
(中毒性表皮壊死症を含む)

10

指定難病患者データベース及び 小児慢性特定疾病児童等データベースについて

○指定難病患者データベースは、平成27年に施行された難病の患者に対する医療等に関する法律に基づく基本的な方針の中で、また、小児慢性特定疾病児童等データベースは、平成27年に改正された児童福祉法に基づく基本的な方針の中で、難病又は小児慢性特定疾病に関する調査及び研究への利活用を目指し、構築されたデータベースです。これらのデータベースには、臨床調査個人票又は医療意見書に記載されている臨床情報等を格納しています。

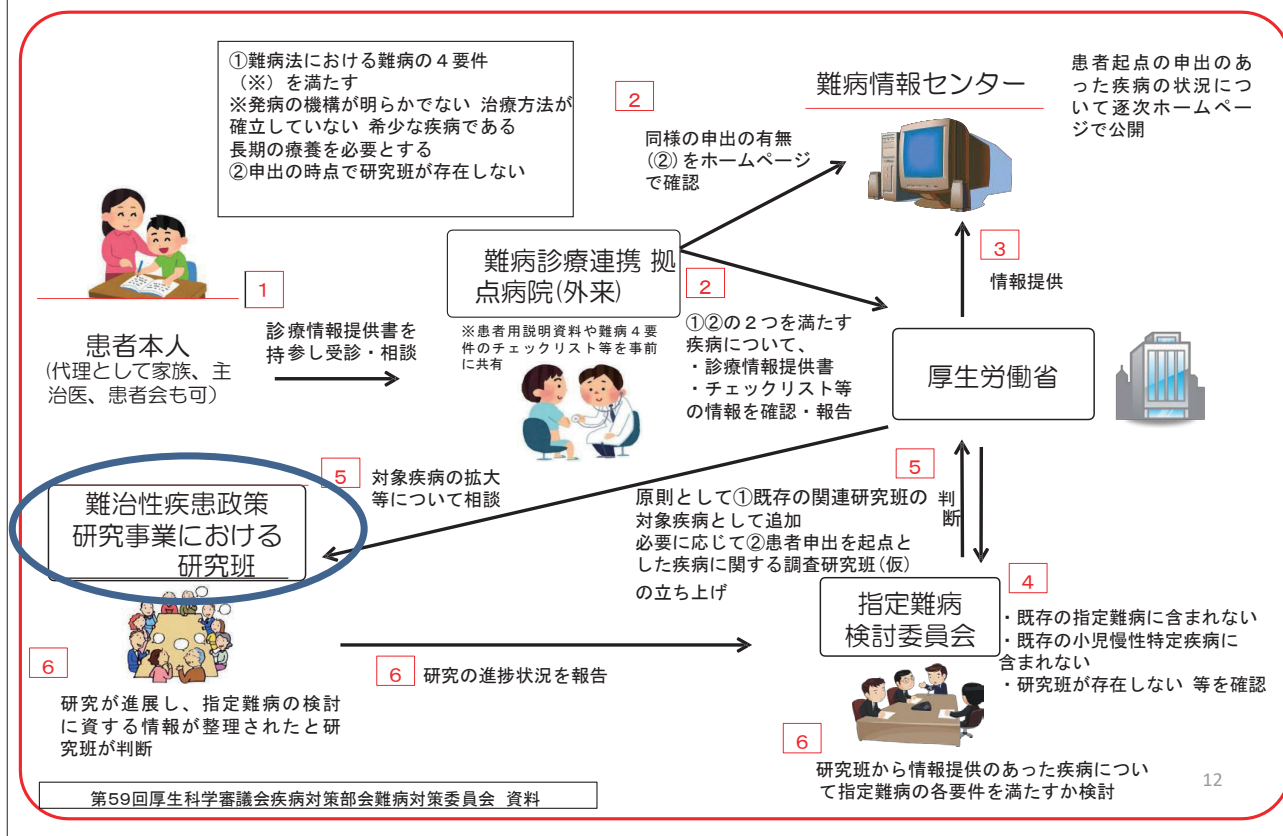
○これらのデータベースの利活用開始に向け、厚生労働省では平成30年度に指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する有識者会議を設置し、「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」の整備を行いました。

▶第60回難病対策委員会・第35回小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会(合同開催)資料
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212719_00003.html

○難病等患者データの第三者提供を平成31年度早々から実施することとしております。
データ提供に関する申出受付開始時にはホームページ等で広く周知する予定です。

11

患者からの申出等を起点とした指定難病に係る検討の進め方について



患者からの申出等を起点とした指定難病に係る検討の進め方について

1. 患者本人は、診療情報提供書等を持参し、難病診療連携拠点病院の外来を受診し、指定難病の追加について相談(申出)する。

※申出者は原則として患者本人とするが、本人の状況に応じて、家族や主治医、患者会による代理の申出も可とする。

※申出時の患者本人の年齢は申出の要件とはしない。

※各都道府県の難病診療連携拠点病院の整備が概ねでき次第、申出の受付を開始する。

※厚生労働省は、患者からの申出等を起点とした指定難病に係る検討が円滑に進むよう、対象となる疾病の要件、申出に必要な書類などの具体的な情報等をあらかじめ難病診療連携拠点病院等に広く情報提供するよう努める。

2. 申出のあった疾病のうち、
①難病法における難病の4要件(※)を満たす

※発病の機構が明らかでない、治療方法が確立していない、希少な疾病であって、長期の療養を必要とする

②申出の時点で研究班が存在しない

のいずれも満たすと考えられる疾病について、難病診療連携拠点病院は難病情報センターのホームページ上で同様の申出の有無を確認し、申出がなければ、拠点病院の難病診療連携コーディネーターが厚生労働省へ連絡する。

3. 厚生労働省は、申出のあった疾病について、難病診療連携拠点病院に診療情報提供書や難病の4要件を確認するためのチェックリスト等の情報を求める。また、申出のあった疾病について、難病情報センターへ情報提供する。

4. 上記2.の情報があった疾病について、指定難病検討委員会において、既存の指定難病に含まれないこと、既存の小児慢性特定疾病に含まれないこと、研究班が存在しないこと等を確認する。

※指定難病検討委員会における検討は申出のあった疾病が一定程度に達した段階で実施する(数ヶ月に1回程度)。また、当該委員会の開催の頻度については、申出の状況等を踏まえ、必要に応じて見直すこととする。

患者からの申出等を起点とした指定難病に係る検討の進め方について

5. 指定難病の検討に資する情報の整理は、難治性疾患政策研究事業の研究班で行うこととし、

①既存の関連研究班の対象疾病として追加する

②新規研究班（患者申出を起点とした疾病に関する調査研究班（仮））を立ち上げる

のいずれかに対応するかについて、指定難病検討委員会において判断し、厚生労働省へ報告する。

※原則として①で対応する。

※既に難治性疾患政策研究事業以外の事業で研究が実施されている疾病については、当該研究班と連携しながら研究を進める。

上記の検討に当たっては、研究班において、申出のあった各疾病について、主に、以下の情報を収集・整理することとする。

- ・患者数
- ・発病の機構の解明の状況
- ・効果的な治療方法の有無
- ・長期の療養の必要性の有無
- ・客観的な診断基準の有無
- ・重症度分類の有無

6. 研究が進展した結果、指定難病の検討に資する情報が整理されたと研究班が判断し、研究班から情報提供のあった疾病については、これまでどおり、指定難病検討委員会において指定難病の各要件を満たすかどうかの検討を行う

（本取組により研究が開始された疾病については、その研究の進捗を指定難病検討委員会に報告するものとする。）。

政策研究班に期待されること

「成人・小児を問わず疾病の司令塔・広告塔として、関連学会、患者会、行政等と連携したオールジャパン体制を構築し、広く情報収集・把握をおこない、担当疾病の実情に応じた対策を講じて、難病医療を向上させる。」

- ・難病医療支援ネットワークへの貢献（診療体制の中核として、研究班名簿を難病情報センターHPに掲載済）。
- ・小児成人移行期医療の推進。
- ・早期に専門家につながることが、医療の向上に直結する。
- ・比較的コモンな疾病においては、紹介・逆紹介の基準の検討も必要。
- ・指定難病および小児慢性特定疾病を中心とした疾病の周知や普及啓発を行う。
- ・指定難病患者DBや小慢DBを活用した成果の導出。
- ・診断基準等および臨床調査個人票の精査、必要に応じた改訂。

「自己免疫疾患に関する調査研究」班

自己免疫疾患調査研究班	班長 堀内淑彦	昭和51～56年度
自己免疫疾患調査研究班	班長 垣松徳五郎	昭和57～62年度
自己免疫疾患調査研究班	班長 狩野庄吾	昭和63～平成4年度
自己免疫疾患調査研究班	班長 宮坂信之	平成5～10年度
自己免疫疾患に関する調査研究	主任研究者 小池隆夫	平成11～16年度
自己免疫疾患に関する調査研究	主任研究者 山本一彦	平成17～22年度
自己免疫疾患に関する調査研究	研究代表者 住田孝之	平成23～28年度
自己免疫疾患に関する調査研究	研究代表者 上阪 等	平成29年度
自己免疫疾患に関する調査研究	研究代表者 森 雅亮	平成30～31年度

研究対象疾患

- 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)
- ⑥若年性特発性関節炎(JIA、同107)

の6疾病

組織体制

- 平成28年度までの「自己免疫疾患に関する調査研究班」では、SLE、PM/DM、SSの成人型とASDに関する研究を行い、成果を挙げた。
- 本研究では、上記の班と小児疾患であるJIAを主とした小児リウマチ性疾患班の研究班を融合することで、様々な診療基準やGLを統合することとなった。
- 研究組織がなかったMCTDも対象疾患に加えた。



SLE、PM/DM、MCTD、SS、JIA/ASD分科会
の5分科会が担当

自己免疫班の研究目的

- 主な全身性自己免疫疾患である指定難病に関し、
 - 1) 診断基準や重症度分類の検証と改訂、国際分類基準の検証、関連学会承認獲得
 - 2) 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・成人一体的に行うこと

SLE分科会

SLE分科会 構成員(9+16)

研究分担者

- 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
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 助教

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
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 皮膚科学 教授
林 宏樹 藤田医科大学 医学部 腎臓内科学 講師
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
森 臨太郎 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 教授
矢嶋 宣幸 昭和大学リウマチ膠原病内科 講師
保田 晋助 北海道大学 大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室 准教授
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

SLE分科会の取り組み

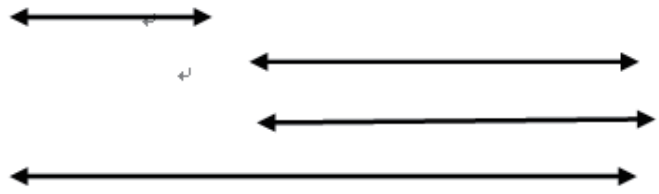
1. SLE分科会

SLE 診療ガイドライン策定
 ループス腎炎管理ガイドライン作成
 抗 SLE 免疫抑制剤ガイドライン作成
 SLE 診療費用対効果疫学調査¹⁾

(H29年)

H30年)

H31年)



全身性エリテマトーデス
 (SLE)の診療ガイドライン

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
 日本リウマチ学会

協力: 日本臨床免疫学会
 日本腎臓病学会
 日本皮膚科学会
 日本小児リウマチ学会

- ・本邦における初めての診療ガイドライン
- ・JCR SLE診療ガイドライン策定小委員会と協同して作成
- ・小児SLEについても言及
- ・今秋には出版予定

SLE分科会のこれまでの成果

- 平成27年度: SLICC分類基準とACR分類基準の本邦の実症例による検証を行い、SLICC分類が高感度で同程度の特異度を有するとのデータを得て、論文発表。
- 平成28年度: CQのうちいくつかについて推奨文作成を開始した。
- 平成29年度: すべての治療関連CQに関してSRを行い、推奨文を作成した。
- 平成30年度: パネル会議で最終的な承認を得た。
- 平成31年度: 一部のCQについては並行して論文化を進めており中に投稿を目指す。

2019年度の計画

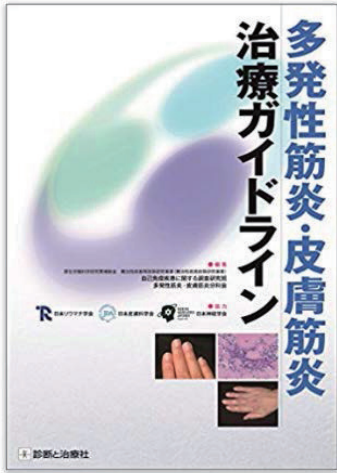
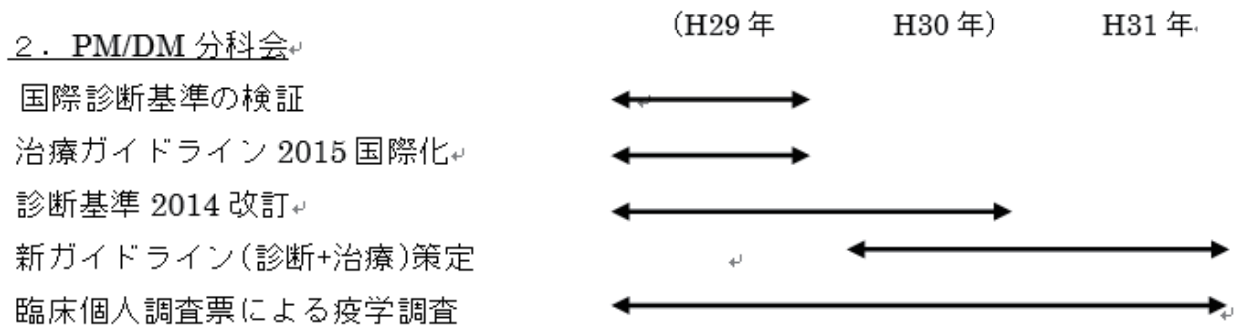
- 本邦初のSLE診療ガイドラインを確定し、リリースする。
- レジストリのプラットフォームを作り、登録を準備・開始。
- **費用対効果研究**を実施する。
- 認定基準改定をおこなう。
- JCR「我が国の若年全身性エリテマトーデス患者の現状と妊娠転帰を含む長期・短期予後に関する前向きコホート研究(PLEASURE-J研究)」(<https://www.ryumachi.jp/pleasure/>)の本**レジストリ作成および運営に協力**する。

PM/DM分科会

PM/DM分科会 構成員(9+12)

研究分担者 藤本 学 神田 隆 川口 鎮司 神人 正寿 中嶋 蘭 小林 一郎 木村 直樹 太田 晶子 室 慶直	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 東京女子医科大学膠原病・リウマチ痛風センター 臨床教授 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教 北海道大学大学院医学研究院小児科学分野 招聘教員客員教授 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 助教 埼玉医科大学医学部社会医学 准教授 名古屋大学大学院医学部皮膚科 准教授
研究協力者 砂田 芳秀 清水 潤 富満 弘之 本田 真也 逸見 祥司 川澄日出長 秋岡 親司 植木 将弘 大内 一孝 沖山奈緒子 池田 高治 桃原真理子	川崎医科大学神経内科学教室 教授 東京大学医学部神経内科学 准教授 JAとりで総合医療センター神経内科 副院長/部長 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 大学院生 川崎医科大学神経内科学教室 講師 東京都立大塚病院リウマチ膠原病科 医員 京都府立医科大学小児科学教室 講師 室蘭日鋼記念病院小児科 科長 綾部市立病院小児科 部長 筑波大学医学医療系皮膚科 講師 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学 大学院生

PM/DM分科会の取り組み



PM/DM分科会のこれまでの成果-1

1. GRADE 法に準拠したPM/DMガイドライン改訂

CQに対するP(患者)は、性別の指定なく、18歳以上で、疾患・病態はPM/DM、地理的要件には医療体制の確立した地域を挙げた。

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、絞り込まれた文献に対して、GRADE法に準拠したSRを行い、エビデンスを評価の上、レポートをまとめた。

レポートを基に、SR担当者と別の担当者が推奨文草案を作成した。

PM/DM分科会のこれまでの成果-3

2. 小児PM/DMガイドラインと成人例に対するPM/DMガイドラインの統合

1. と同様にPICOを設定したが、Pの条件として18歳未満とした。

GRADE法に準拠したSRを開始したところ、設定したCQ3つのうち2つでコントロールスタディが一つも見出されず、推奨文草案はCQ一つに対してのみ作成した。

2019年度の計画

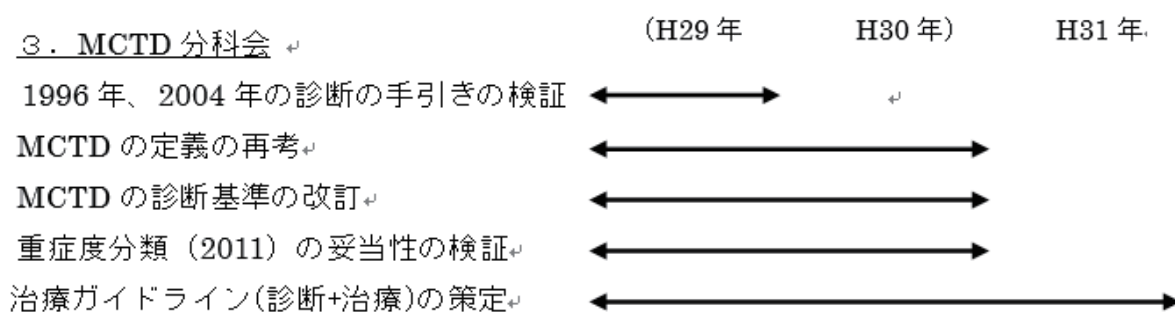
- 新国際診断基準が国内コホートで検証され、最終的には成人/小児の統合診断基準の策定を目指す。
- 検査法導入に応じた診断基準改訂で、より適切な診断が担保される。
- 現行GLの改訂を、GRADE 法に準拠して引き続き行う。

MCTD分科会

MCTD分科会 構成員(7+13)

研究分担者	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学 教授(分科会長)
	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	名古屋大学医学部皮膚科学 准教授
研究協力者	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
	中野 和久	産業医科大学医学部第1内科学 講師
	長谷川 久紀	東京医科歯科大学リウマチ内科 助教
	平野 史生	東京医科歯科大学生涯免疫難病学 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
	安岡 秀剛	藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 教授

MCTD分科会の取り組み



▶平成29年度: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。

▶平成30年度:その結果をもとに、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。

MCTDの2018改訂診断基準(案)

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, 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/ μ l以下)または血小板減少(100,000/ μ l以下)

B. 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

<重症度分類>2018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	疾患活動性の高い時に見られる 疾患活動性の高い時に見られる 筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇。時に重症例あり 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、腎不全もまれではあるがみられる) 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 指ないし手背の腫脹 紅斑 手指に限局する皮膚硬化 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分科会のこれまでの成果

- ・ MCTD診療ガイドラインの策定
 - GRADEシステムを用いて診療ガイドライン作成を進める。
 - CQに関しては三森班(2008年)のものを新たな文献も踏まえ見直し、適宜CQを削除、追加する方針とした。

2019年度の計画

- 旧班が作成した診断の手引きや診断基準などに新たな検証が行われ、**新診療GLは成人/小児が統合され最新医療を反映したものが策定される。**
- 本年6月を目標に各施設で二次スクリーニングと並行して推奨文を作成する予定。
- 本年度に分科会を再度行い、検討を重ねる方針である。

SS分科会

SS分科会 構成員(10+10)

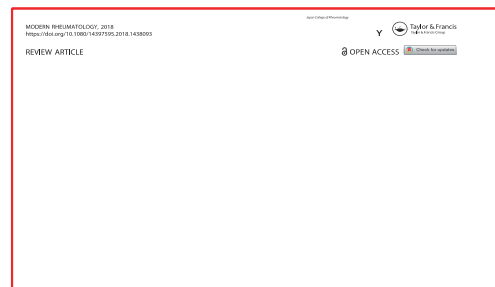
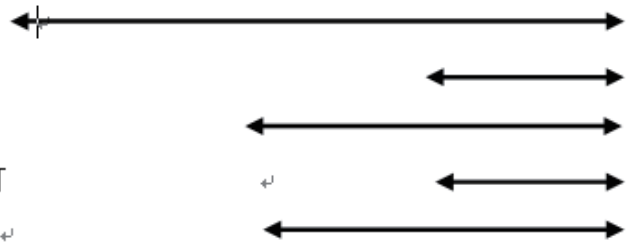
分担研究者：	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）教授
	川上 純	長崎大学医歯薬学総合研究科 教授
	正木 康史	金沢医科大学血液・リウマチ膠原病科 教授
	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野 教授
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科 教授
	高村 悦子	東京女子医科大学眼科 教授
	富板 美奈子	下志津病院小児科 医長
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部社会医学 准教授
研究協力者：	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授
	秋月 修二	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 特定病院助教
	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
	中村 英樹	長崎大学医歯薬学総合研究科 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
	東 直人	兵庫医科大学 リウマチ・膠原病科 講師

SS分科会の取り組み

4. SS分科会

- 国際診断基準の検証
- 国内診断基準の改訂
- 重症度分類の検証・改訂
- 診療ガイドライン 2017年版の検証・改訂
- 疫学調査-臨床調査個人票との比較-

(H29年 H30年) H31年



SS分科会のこれまでの成果-1

1) 国際診断(分類)基準、国内診断基準の改訂の検定

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)
厚労省	サクソン陽性 and/or ガム陽性 vBS≥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≥4	92.0	74.9

- ・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。

二次性SSにおける感度、特異度 (合計223症例)
(主治医判断: 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)
厚労省	サクソン陽性 and/or ガム陽性 vBS≥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≥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

- ・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。

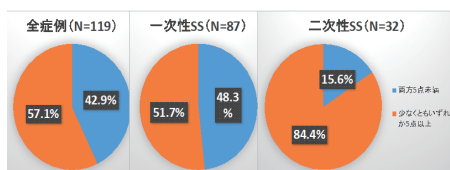
一次性SSおよび二次性SSの診断基準としては、
現行の厚労省基準が最も適切であることが判明。

SS分科会のこれまでの成果-2

2)重症度分類の検証・改訂の準備

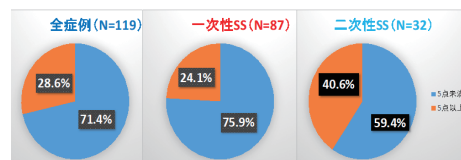
ESSDAI and/or ESSPRIを重症度基準とした場合

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)



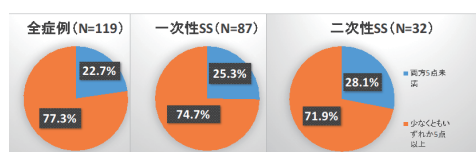
ESSDAIを重症度基準とした場合

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)



ESSDAI and/or 乾燥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)



- ・上記の結果から、ESSDAIにESSPRIあるいは乾燥症状を加えた場合、重症者の頻度が上昇することが判明した。
- ・今後、口腔乾燥検査所見、眼科乾燥検査所見を加味した検討を進め、より実臨床に近い有益な重症度分類案を提唱したい。

SS分科会のこれまでの成果-3

3)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2016年度末時点で11,201人である。
- 両者のギャップの原因として、以下が考えられる。
 - 1)SS患者のうち重症患者(ESSDAI5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。

SS分科会のこれまでの成果-4

4)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、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、対策を検討していく。

2019年度の計画

- 新国際診断基準が国内コホートで検証され、成人/小児の統合診断基準が策定される。
- 非特定疾患のSSでは、疫学調査を通じて臨床調査個人票が最適化される。

JIA/ASD分科会

JIA/ASD分科会 構成員(5+6)

研究分担者	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)
	岡本 奈美	大阪医科大学 小児科 (助教)
	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)
	清水 正樹	金沢大学 小児科 (講師)
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 (診療医師)
	井上なつみ	金沢大学 小児科 (特任助教)
	杉田 侑子	大阪医科大学 小児科 (非常勤医師)
	平野 史生	東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 (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)

JIA/ASD分科会の取り組み

5. JIA/ASD 分科会	(H29年)	H30年)	H31年)
診療ガイドラインの見直し・評価	←→		
sJIA/AOSD 共通の新ガイドラインの策定		←→	
マクロファージ活性化症候群国際分類の評価	←→		
マクロファージ活性化症候群ガイドライン策定		←→	
難病プラットフォームへの参画			←→



JIA/ASDのこれまでの成果-1

- 1) 「成人スチル病診療ガイドライン2017年度版」の見直しと今後の改訂ポイントの抽出
 - ガイドライン公表後に指摘いただいた点を中心に、**全体的見直しと今後の改訂ポイントを抽出し、今後の改訂作業を分科会で進めていくことになった。**
- 2) AOSD呼称変更
 - JCR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、同用語委員会でも正式に「成人スチル」→「成人発症スチル病」と変更が容認された。
 - 厚労省難病対策課と協議の上、社会的事情も鑑みて、**AOSD呼称変更を継続的に検討していくこととなった。**

JIA/ASDのこれまでの成果-2

- 3) 関節型JIA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と統合、「同年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った。**
- 4) 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
 - 国内の小児リウマチ専門施設において報告された抗IL-6抗体投与下のMAS症例を持ち合い、**臨界点の検出や治療のタイミング・使用薬について議論され、論文化。**
 - 成人例との相違点についても議論予定。

研究全体の医療相談会－1

自己免疫疾患 医療講演会

患者様向け
登録制・無料




日時：2019年6月9日（日）13時～16時（12時30分開場）

13:00～13:40
第1部 講演『指定難病制度の現状について』
東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

14:00-16:00
第2部 講演・Q&Aセッション
5つの班に分かれて開催します 登録時に参加希望の班をご指定下さい

- ・全身性エリテマトーデス【小児から成人まで】
 - ・シェーグレン症候群
 - ・混合性結合組織病【MCTDを一緒に考えてみませんか？】
 - ・多発性筋炎/皮膚筋炎
 - ・若年性特発性関節炎/成人発症スチル病【JIA/AOSD 最新の話】
- ★各班の詳細プログラムは主催・共催のHPで公開します★

【お申し込み方法】
WebまたはFAXでお申し込み下さい
★Webは下記よりアクセス

<https://forms.gle/T4Ara3Vases337Um9>
★FAX番号：03-5803-4694
裏面の登録票をご利用下さい
＊ ＊ ＊いずれも5月24日〆切 ＊ ＊ ＊
参加無料、どなたでも参加可能です。

会場：東京医科歯科大学
M&Dタワー2階 講堂
JR中央・総武線 御茶ノ水駅 徒歩 5分
東京メトロ丸の内線 御茶ノ水駅 徒歩 2分
東京メトロ千代田線 新御茶ノ水駅 徒歩 7分



主催：自己免疫疾患に関する調査研究
共催：全国膠原病友の会、ペンタスの会、あすなろ会

第2部 講演・Q&A セッション 各班プログラム

全身性エリテマトーデス：小児から成人まで

司会 渥美 達也 先生（北海道大学病院内科II）

1) 講演

演者：武井 修治 先生（鹿児島大学病院小児診療センター）

「小児 SLE の特性を見据えた治療と移行支援、Dreams come-true 寛解をめざして」

座長：渥美 達也 先生（北海道大学病院内科II）

2) パネルディスカッション(Q&A コーナー)

⇩

混合性結合組織病：MCTD を一緒に考えてみませんか？

司会 田中 良哉 先生（産業医科大学 第1内科学講座）

1) はじめに 田中 良哉 先生

2) 混合性結合組織病とは ～指定難病に認定されるには～ (30分)

亀田 秀人 先生（東邦大学医療センター 大橋病院 膠原病リウマチ内科）

3) 混合性結合組織病に伴う肺高血圧症について ～治療が進歩してきました～ (30分)

桑名 正隆 先生（日本医科大学 リウマチ・膠原病内科）

4) 総合討論 (25分) 司会 田中 良哉 先生

5) おわりに 田中 良哉 先生

研究全体の医療相談会－2

シェーグレン症候群

司会 住田 孝之 先生（筑波大学 膠原病・リウマチ・アレルギー内科）

1) 指定難病とは (5分)

住田 孝之 先生

2) 指定難病 SS に認定されるには

2-1) 確定診断が必要(15分)

坪井 洋人 先生（筑波大学 膠原病・リウマチ・アレルギー内科）

2-2) 重症度分類で重症であることが必要(15分)

東 直人 先生（兵庫医科大学 リウマチ・膠原病科）

2-3) SS の口腔症状と対策は (15分)

斎藤 一郎 先生（鶴見大学歯学部 口腔病理学）

2-4) SS の眼症状と対策は (15分)

高村 悦子 先生（東京女子医科大学 眼科）

2-5) SS の全身症状と対策は (15分)

川上 純 先生（長崎大学 第一内科）

2-6) 小児 SS とは (15分)

富板 美奈子 先生（下志津病院 小児科）

3) 討論 (25分)

座長：住田 孝之 先生、討論者：上記全員

多発性筋炎・皮膚筋炎

ラウンドテーブル形式での患者相談会、質問会

神田 隆 先生（山口大学 神経内科学）

川口 鎮司 先生（東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科）

笹井 蘭 先生（京都大学 免疫・膠原病内科）

木村 直樹 先生（東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科）

⇩

若年性特発性関節炎/成人発症スチル病：JIA/AOSD 最新の話

【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）

【医療講演会】質疑応答なし各 20分

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

岡本 奈美 先生（大阪医科大学小児科）

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（金沢大学小児科）

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）

4) リウマチ性疾患の移行期医療の展望

川畑 仁人 先生（聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科）

休憩 5分

【パネルディスカッション】30分 座長：森 雅亮 先生 討論者：演者全員

研究成果申告書（難治性疾患政策研究事業）

A. 総括票

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究（H29-難治(難)-一般-008）			
研究代表者名 森 雅亮（国立大学法人東京医科歯科大学 寄附講座教授）			
研究分担者の人数： 37人		研究期間：平成29年度～平成31年度	
████████████████████	████████	████████	████████
██████████	████████	████████	████████
████████████████	██████	██████	██████
	██████	██████	██████
研究課題の概要 主な全身性自己免疫難病である全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）、混合性結合織病（MCTD）、シェーグレン症候群（SS）、成人スチル病（ASD）、全身性若年性特発性関節炎（sJIA）の6つの指定難病に関し、その医療レベルをさらに向上させることを目的として、多診療領域の専門家37人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・成人一体的に実施する。その結果、SLE、MCTD で初の GL が作成され、その他の疾患でも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と期待される。			
（流れ図） <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>H29 H30 H31</p> <p>1. 国際診断基準の検証</p> <p>2. 国内診断基準の検討</p> <p>4. 診療ガイドライン作成</p> <p>5. 臨床調査個人票検討</p> <p>6. 公開講座の開催</p> <p>7. 難病プラットフォームによるレジストリ構築</p>			

通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
1.	全身性エリテマトー デス	49	a. 診療ガイドラインを策定する（平成 30 年 6 月まで）。 b. レジストリを作成し、500 例の症例を収集する（令和 2 年 3 月まで）。 c. 患者向けの公開講座を 3 回（年 1-2 回）開催する（令和 2 年 3 月まで）。 d. 特定疾患申請用の個人調査票の改定（平成 29 年 12 月まで）
2.	多発性筋炎・皮膚筋 炎	50	a. 国際診断基準を検証する（平成 30 年 3 月まで） b. 日本の治療 GL を国際提言する（平成 30 年 3 月まで） c. 認定基準の国際化を提言する（平成 31 年 3 月まで） d. 治療 GL を改訂し診療 GL とする（令和 2 年 3 月まで） e. 臨床個人調査票を吟味しつつ疫学調査を行う（令和 2 年 3 月まで） f. 患者会や学会と協力して啓蒙活動を行うとともに筋炎診療ネットワークを充実させる（令和 2 年 3 月まで）
3.	混合性結合組織病	52	a. 1996 年、2004 年の診断の手引きの妥当性の検証（令和 2 年 3 月まで） b. MCTD の定義の再考（平成 31 年 3 月まで） c. MCTD の診断基準の改訂：MCTD の定義を再考した上で、上記の診断手引きの検証を基に、診断基準を改訂する（平成 31 年 3 月まで） d. 重症度分類（2011）の妥当性の検証（平成 31 年 3 月まで） e. 診療ガイドライン（診断+治療）の策定（令和 2 年 3 月まで） f. 臨床個人調査票の改定、体系的な疫学調査の実施（令和 2 年 3 月まで） g. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動（令和 2 年 3 月まで）
4.	シェーグレン症候群	53	a. シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 の日本語及び英語論文の発刊と、今後の改定のための問題点、追加・変更点をまとめる（令和 2 年 3 月まで）。

			<p>b. 前向き研究による、本邦の診断基準（1999年旧厚生省改訂基準）と ACR/EULAR 基準（2016年）との比較により新しい診断基準の提唱（令和2年3月まで）。</p> <p>c. シェーグレン症候群における、シェーグレン症候群重症度分類（平成27年1月制定）の検討と改定案の提案（令和2年3月まで）。</p> <p>d. 疫学調査による患者数と臨床調査個人票を用いた指定難病登録患者数とのギャップの原因調査（令和2年3月まで）。</p> <p>e. 患者向けの公開講座の開催（令和元年6月予定）。</p> <p>f. 平成29年度より改定された臨床調査個人票」における間違いや不要箇所の改訂。</p> <p>g. レジストリの作成（令和2年3月頃まで）。</p> <p>h. 小児慢性特定疾患としての小児発症シェーグレン症候群と成人シェーグレン症候群の移行期医療体制の検討（令和2年3月まで）</p>
5.	若年性特発性関節炎 /成人スチル病	107/54	<p>a. 「成人スチル病診療ガイドライン」の普及と次回改訂を見据えた意見収集を行う（令和元年11月）。</p> <p>b. sJIA/AOSD 共通の診断基準・重症度策定：CQの作成、システマティックレビューを行う。そのために必要な sJIA/AOSD で共通に認められるマクロファージ活性化症候群について、病体に基づいた診断と治療の現状について調査し、診療ガイドラインの作成を行う（令和2年3月まで）。</p> <p>c. 臨床個人調査票による疫学調査を行う（令和2年3月まで）。</p> <p>d. 患者向けの公開講座を3回（年1回）開催する（令和元年11月）。</p>
目標・成果物の達成状況(1年目評価時点)の総括			
<p>1) <u>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</u> 研究対象の全疾患（1-5）で、これまでの国内外の診断基準、重症度分類をもとに検証が行われた。特に数年ぶりに政策研究の再開した MCTD は疾患概念すら曖昧になっていたことが明らかとなり、継続研究の重要性がうかがわれた。</p> <p>2) <u>診療ガイドライン（GL）の策定と改訂、関連学会承認獲得</u> SLE(1)については全ての CQ の推奨文の草案が作成され、平成30年3月に推奨文の最終版完成の見込みである。前述のように MCTD(3)は疾患定義再考から開始し、今後の</p>			

診断基準・重症度分類作成のための基礎を固めることができた。PM/DM、SS、JIA/ASD (2, 4, 5) は新発表の基準をもとに、改訂に向けた検証を開始した。

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

各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。SLE、PM/DM、SS (1, 2, 5) 改訂案は厚生労働省難病対策課に提出済みであり、SLEは改訂実現の作業をしている。また、研究班全体で、難病プラットフォームを利用したレジストリ作成のための準備を開始した。

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

患者会や学会と協力し、患者向けの公開講座を開催することとし、PM/DM、JIA/ASD (2, 5) については既に開催し今後も定期的を開催をしてくこととした。

5) AMED 実用化研究事業との連携

AMED 研究「免疫抑制剤の効果的な併用による難治性膠原病治療プロトコール作成のための研究 [研究代表者：渥美達也]」と協調し各施設から臨床情報や検体を収集し、新たな研究事業の計画も立案した。

その他

加えて、関節型若年性特発性関節炎を指定難病に加える活動を行ってきた。近く指定が期待され、全身型と合わせて若年性特発性関節炎と呼ばれる見込みである。

目標・成果物の達成状況(2年目評価時点)の総括

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

研究対象の全疾患 (1-5) で、これまでの国内外の診断基準、重症度分類をもとに検証が行われた。MCTD(3)は疾患定義再考から開始し、小児を含めた診断基準案を作成した。今後、関連学会の意見集約、外部評価を経て公表する見込みである。SS (4) について現行の診断基準、重症度分類の詳細な検討が開始された。

本研究班での本年度の大きな成果として、関節型若年性特発性関節炎を先に指定難病登録がされている全身型若年性特発性関節炎が統合されて、「若年性特発性関節炎」(5)として指定難病に追加することができた。本疾患においても、診断基準や重症度分類を新たに作成し、実際の使用に至っている。

2) 診療ガイドライン (GL) の策定と改訂、関連学会承認獲得

SLE(1)については最終版が完成し、パブリックコメントを各学会に依頼している。平成31年2月には完成版ができる見込みである。PM/DM (2) はSRレポートを作成し、今年度中に推奨文が完成予定である。SS、JIA/ASD (4, 5) は新発表の基準をもとに、改訂に向けた検証が着々と進んでいる。

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

各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。SLE、PM/DM、SS (1, 2, 5) 改訂案は厚生労働省難病対策課に提出済みであり、SLEは改訂実現の作業をしている。また、研究班全体で、難病プラットフォームを利用したレジストリ作成のための検討・準備を開始した。

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

患者会や学会と協力し、患者向けの公開講座を開催することとし、MCTD については

2018年6月に東京にて患者向け講演会を行った。JIA/ASDは2回目の患者向け講演会を金沢市にて行い、また面談形式による医療相談会も行った。SLEは平成31年3月に、また研究班全体としての患者向け公開講座令和元年6月に行う予定である。

5) AMED 実用化研究事業との連携

AMED 研究「免疫抑制剤の効果的な併用による難治性膠原病治療プロトコール作成のための研究〔研究代表者：渥美達也〕」と協調し各施設から臨床情報や検体を収集し、新たな研究事業の計画も立案した。

目標・成果物の達成状況(3年目評価時点)の総括

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

研究対象の全疾患(1-5)で、これまでの国内外の診断基準、重症度分類をもとに検証が行われた。SLE(1)では、日本人の患者票を用いて、2019年に発表された欧州リウマチ学会(EULAR)、米国リウマチ学会(ACR)の分類基準の検証を行い、感度特異度は良好で、論文化しつつ将来の臨床個人調査票の改訂に向けて準備が開始された。PM/DM(2)は2017年に発表されたEULAR/ACRの分類基準の作成に加わった。その後、日本人の患者コホートで検証を行い、結果を論文報告し、現行の本邦の診断基準の方が優れていると判断された。そこで、現行の診断基準をアップデートして小児・成人統合診断基準を作成し、関連学会の承認を得た。MCTD(3)は疾患定義再考から開始し、1996年、2004年に厚生労働省から作成された診断の手引きを検証して、2018年度に小児を含めた診断基準案を作成した。さらに実際の症例で検証し、特異性は変わらず、感度が若干改善することを確認した。さらに、2011年度に作成された重症度分類を検証し、2018年度版として改訂した。関連学会の承認を得て、外部評価を経て、論文投稿中であり、論文が採択されれば公表する。SS(4)についてACR/EULAR基準(2016年)の検証が行われ、現行の厚生労働省の診断基準の方が優れていることを示され、論文発表された。また、現行の重症度分類の問題点を疫学データにより明らかにした。若年性特発性関節炎(5)については疾患概念が整理され、2017年以前に指定難病登録がされている全身型若年性特発性関節炎に関節型若年性特発性関節炎を統合して、「若年性特発性関節炎」(5)として指定難病となった。若年性特発性関節炎/成人スチル病(JIA/ASD)に共通の診断基準や重症度分類を新たに作成するために、JIA/ASDで認められるマクロファージ活性化症候群についての調査を行い論文投稿中である。また、「成人スチル病」は現在、16歳以上で発症した「成人発症スチル病」と「全身型特発性関節炎(JIA)の成人移行例」が混在しているため、成人スチル病を成人発症スチル病と変更することを進めている。

2) 診療ガイドライン(GL)の策定と改訂、関連学会承認獲得

SLE(1)についてはGRADE法に準拠して行ったガイドラインが完成し、ガイドラインの評価(AGREEII)からも概ね良い評価を受け、2019年10月にSLEガイドラインが発行された。エビデンスが不足している領域が明らかになるとともに、医療経済、患者のQOL評価の準備を開始した。さらに、ガイドラインにおける推奨と実臨床との乖離の有無や程度を検討するため、Quality Indicatorとそれをもとにした聴取票を作成し全国の各施設に郵送し、回答を回収・解析する。PM/DM(2)はsystematic review(SR)レポートを作成し、小児18歳未満と成人に分けて、筋炎、間質性肺炎に対する治療につ

いて推奨文を作成した。推奨度決定し小児と成人を統合したガイドラインが完成予定である。MCTD(3)は GRADE 法に準じたガイドライン作成を行い、小児、高齢者まで網羅した 14 の CQ を設定し、SR を行い推奨文が作成された。推奨度が分科会内で決定され、2020 年度に向けてガイドラインが完成予定。SS(4)は 2017 年度に作成した診療ガイドラインの英語版が論文化され、EULAR ガイドラインでも引用されている。今後の改訂の必要性についても議論された。JIA/ASD (4,5) は 2017 年に成人スチル病の診療ガイドラインが発表された。その後新たに新規治療薬の承認があり、補遺版作成の準備を開始した。

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

各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。SLE、PM/DM、SS (1, 2, 5) 改訂案は厚生労働省難病対策課に提出済みであり、SLE は改訂実現の作業をしている。日本リウマチ学会主導で行っている「我が国の若年全身性エリテマトーデス患者の現状と妊娠転帰を含む長期・短期予後に関する前向きコホート研究(PLEASURE-J 研究)」と連携し、現時点で登録症例数は 500 例程度となった。関連学会・学術集会をはじめとして広報を進めており今後さらに症例数を増やす。また、研究班全体で、全疾患 (1-5) に対してオールジャパン体制で難病プラットフォームを利用したレジストリ作成を行うことを決定し、準備を開始した。

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

患者会や学会と協力し、患者向けの公開講座を開催することとし、MCTD については 2018 年 6 月に東京にて患者向け講演会を行った。JIA/ASD は 2017, 2018, 2019 年に 3 回の患者向け講演会を行い、また面談形式による医療相談会も行った。SLE は 2019 年 3 月に、また研究班全体として全疾患 (1-5) に対して、患者向け公開講座 2019 年 6 月に行った。開催時に行ったアンケート調査では高い満足度が得られた。

5) AMED 実用化研究事業との連携

AMED 研究「免疫抑制剤の効果的な併用による難治性膠原病治療プロトコール作成のための研究 [研究代表者：渥美達也]」と協調し各施設から臨床情報や検体を収集し、新たな研究事業の計画も立案した。2019 年度には難病プラットフォームによるレジストリ構築を目指して AMED 難治性疾患実用化研究事業の 3 次公募に応募したが採択されなかったため、2020 年度に再度内容を推敲し応募を予定する。

B. 疾患票

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究（H29－難治(難)－一般－008）			
研究代表者名 森 雅亮（国立大学法人東京医科歯科大学 寄附講座教授） （分科会長 渥美達也 [国立大学法人北海道大学 教授]）			
通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
1.	全身性エリテマトーデ ス	49	a. 診療ガイドラインを策定する（平成30年6月までに） b. レジストリを作成し、500例の症例を収集する（令和2年3月までに）。 c. 患者向けの公開講座を3回（年1,2回）開催する（令和2年3月までに）。 d. 特定疾患申請用の個人調査票の改定（平成29年12月まで）
疾 患 の 現 状	患者数	60122人（平成24年時点） （出典：（例）平成24年度医療受給者証保持者数）	
	診断 基準	策定 [策定済み] 学会承認 [承認済み]	
	重症度 分類	策定 [策定済み] 学会承認 [承認済み（平成27年承認）] 承認した学会名（日本リウマチ学会） 国際基準との整合性 [あり]	
	診療 ガイド ライン	策定 [なし（平成30年に策定予定）] 学会承認 [下記各学会が承認予定（策定に関与）] 承認した学会名（日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会） Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 国際基準との整合性 [あり]	
	レジス トリ	レジストリ [なし（作成準備中）]	
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。 特定疾患個人調査票の改定を行う	
年 度 別 目 標 ・ 成 果 物	平成29年度（1年目）の目標		
	a. 診療ガイドラインの策定を進める b. レジストリ作成の準備を進める c. 患者向けの公開講座開催を準備する d. 特定疾患申請用の個人調査票の改定を行う		
	平成30年度（2年目）の目標		
	a. 疾患ガイドラインを公表する。医療経済分析を行う基礎データとして患者 QOL データを得る（EQ-5D データをのべ500例を目標に取得） b. レジストリのプラットフォーム・記載項目を決定し登録を開始する		

	c. 平成 30 年度前半に患者向けの公開講座を開催する
	平成 31 年度（3 年目）の目標
	a. ガイドライン公表後の実臨床における効果を聴取法などを用いて解析する b. 目標 1000 例としてレジストリに患者を登録する c. 患者向けの公開講座を開催し、前年度の東京の他に関西、北海道・東北などでも行う
目 標 ・ 成 果 物 の 達 成 状 況	目標・成果物の達成状況(1 年目評価時点)
	a. 達成見込み（平成 30 年 6 月） ＜達成状況の説明＞ システマティックレビューを終え、全ての CQ の推奨文の草案が作成され推敲を進めている。平成 30 年 3 月に作成パネル会議で推奨文の最終版を作成する。
	b. 達成見込み（平成 30 年 12 月） 今年度末から来年度にかけて準備委員会を作成し難病プラットフォームを利用したレジストリ作成を目指す
	c. 達成見込み（平成 30 年 6 月） すでに公開講座の講師の選定など大まかな予定を立てている
	d. 達成（平成 29 年 12 月） 班員の意見を元に実臨床や本邦の実情に即した個人調査票を作成した（資料 1）
	目標・成果物の達成状況(2 年目評価時点)
	a. おおむね達成見込み（平成 31 年 2 月） 平成 30 年 12 月現在、最終版が完成しパブリックコメントを各学会に依頼しており、その後に発行する。患者 QOL データ解析については次年度に持ち越す見込みである
	b. 達成見込み（令和 2 年 3 月） 日本リウマチ学会において「我が国の若年全身性エリテマトーデス患者の現状と妊娠転帰を含む長期・短期予後に関する前向きコホート研究(PLEASURE-J 研究)」がすでに β 版として開始されており、本格稼働を平成 31 年 4 月に予定している。当分科会は、本レジストリ作成および運営に協力することで、来年度のレジストリ円滑運営および登録数増加（500 例を目標）を目指す
	c. 達成見込み（平成 31 年 3 月） 平成 31 年 3 月に東京で行うことが決まっている
	目標・成果物の達成状況(3 年目評価時点)
a. おおむね達成見込み（令和 2 年 2 月） 令和元年 10 月に全身性エリテマトーデス診療ガイドラインが発刊された（資料 22）。ガイドラインにおける推奨と実臨床との乖離の有無や程度を検討するため、Quality Indicator とそれをもとにした聴取票を作成し、全国の各施設に郵送し、回答を回収・解析する。 当初の予定より大幅な遅れの原因は、診療ガイドライン文書の出版社校正に 1 年近く時間がかかった為であり、それはガイドライン文中に掲載した図表の許諾権取得に予想以上の時間を要した為であった。	

ガイドラインの内容は令和2年2月に論文化予定である。

b. おおむね達成見込み（令和2年3月）

PLEASURE-Jへの登録症例数は令和元年11月現時点で100例程度だが、関連学会・学術集会をはじめとして広報を進めた結果、症例数が順調に増えている。

c. 前年度に引き続き1回の公開講座を開催した。

d. 2019年に公表されたヨーロッパリウマチ学会/米国リウマチ学会による新SLE分類基準を日本人の患者票を用いて検証した（令和2年2月に論文化予定）

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究 (H29-難治(難)-一般-008)			
研究代表者名 森 雅亮 (国立大学法人東京医科歯科大学 寄附講座教授) (分科会長 藤本 学[国立大学法人大阪大学 教授])			
通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
2.	多発性筋炎・皮膚筋炎	50	a. 国際診断基準を検証する (平成30年3月まで) b. 日本の治療 GL を国際提言する (平成30年3月まで) c. 認定基準の国際化を提言する (平成31年3月まで) d. 治療 GL を改訂し診療 GL とする (令和2年3月まで) e. 臨床個人調査票を吟味しつつ疫学調査を行う (令和2年3月まで) f. 患者会や学会と協力して啓蒙活動を行うとともに筋炎診療ネットワークを充実させる (令和2年3月まで)
疾患 の 現 状	患者数	21,832人 (平成28年度末時点) (出典: 特定医療費受給者証所持者数)	
	診断 基準	策定 [あり (平成26年改訂)] 学会承認 [原版に推定で、あり (平成7年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会) 国際基準との整合性 [なし (国際基準は、平成29年11月策定)]	
	重症度 分類	策定 [あり (平成26年策定)] 学会承認 [なし] 承認した学会名 () 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	診療 ガイド ライン	策定 [あり (平成27年策定)] 学会承認 [あり (平成27年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本神経学会、日本皮膚科学会) Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	レジス トリ	レジストリ [なし]	
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。	
年 度 別 目	平成29年度 (1年目) の目標		
	a1. 日本も参加して炎症性筋疾患国際分類基準を確立する。 a2. 国際診断基準を検証する。 b. 日本の治療 GL を国際的に提言する。		

標 ・ 成 果 物	c. 小児と成人の統合診断基準を作成する。 d. 既策の治療 GL の改善すべき点を検証し、新たな CQ を作成する。 e. 臨床個人調査票の記載内容を検討し改訂案を作成する。 f. 患者会「ペンタスの会」と協力して医療講演会を開催する。
	平成 30 年度（2 年目）の目標
	a. 国際分類基準の日本化を行い、小児と成人の統合認定基準として提言し、国内関連学会の承認を得る。 d. 診療 GL 改訂に向けて、システマティックレビューを行う。 e. 臨床個人調査票による疫学調査をおこない、レジストリ登録項目の準備を行う。 f. 平成 30 年 4 月に東京で日本リウマチ学会とともに公開市民講座を開催する。
	平成 31 年度（3 年目）の目標
	d. 小児と成人を統合した診療 GL 改訂版を完成させて、学会承認へとつなげる。 e. レジストリの登録を開始する。 f. 全国膠原病友の会とともに医療講演会を開催する。
目 標 ・ 成 果 物 の 達 成 状 況	目標・成果物の達成状況(1 年目評価時点)
	<p>a1. 達成済（平成 29 年 11 月） <達成状況の説明> 国際特発性炎症性筋症分類基準プロジェクト（IMCCP）メンバーに加わり、日本人患者データを提出して、新しい分類基準を完成させ、アメリカおよび欧州リウマチ学会の承認を得た（資料 2）。分類基準 Web サイトの日本語化も完成した。 http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/jp.html (印刷物:資料 3)</p> <p>a2. 達成見込み（平成 30 年 3 月） <達成状況の説明> 我が国の小児と成人の PM・DM 例と対象患者それぞれ 500 例程度の臨床情報を収集してあり、これを IMCCP 新分類基準で大規模検証する作業をおこなってきた。IMCCP 基準発表時に、一部改訂があったため、検証も修正が必要となった。それでも今年度中には完成させる予定である。</p> <p>b. 達成済（平成 29 年 11 月） <達成状況の説明> 平成 29 年 11 月 4 日、米国サンディエゴの国際筋炎研究組織 IMACS 会議にて、我が国の治療 GL を推奨治療コンセンサスとして発表した（資料 4）。その結果、国際的な推奨治療コンセンサスも策定を目指すこととなった。日本語 GL は今後、英語論文化する予定である。</p> <p>c. 達成済（平成 29 年 12 月） <達成状況の説明> 小児と成人の難病認定用診断基準は同一ではなかった。そのため、小児科医と成人診療医が議論して、両者の整合性を持たせながら統一診断基準案を作成した（資料 5）。なお、IMCCP 基準が既に小児と成人の統合基準であることから、まずは IMCCP 基準を我が国でも用いることを目指すこととし、本案はそのバックアップでも良いものと考えている。</p>

<p>d. 達成済（平成 29 年 12 月） <達成状況の説明> 既に作成した治療 GL 改訂の方向性を検討した。Minds2007 準拠で作成された現状の GL には最新文献を加えて検討しなおすこととし、これに GRADE で検討する CQ を追加した。</p> <p>e. 達成済（平成 29 年 12 月） <達成状況の説明> 新しい臨床個人調査票には、種々、不明瞭な点があるためにその改正を目的として改訂案を作成した（資料 6）。今後、実際に改訂されることが望まれる。</p> <p>f. 達成済（平成 29 年 9 月） <達成状況の説明> 平成 29 年 9 月 10 日に、患者友の会「ペントスの会」とともに医療講演会を開催した（資料 7）。アンケートでも好評であったため、今後も開催する予定である。</p>
<p>目標・成果物の達成状況(2 年目評価時点)</p>
<p>a. 達成済（平成 29 年 11 月） <達成状況の説明> 国際分類基準の日本語版を作成し、web 版を作成して自動計算が可能なシステムを構築した。http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/jp.html (印刷物：資料 3)</p> <p>d1. 達成済（平成 30 年 12 月） <達成状況の説明> 診療 GL 改訂に関しては、昨年度に作成した CQ に対しての網羅的な文献検索を日本医学図書館協会の協力をえて行った。システムティックレビューグループの班員を増設し、抽出した文献に対して 1 次および 2 次スクリーニングを行った。エビデンスレベルの高い文献にしぼり、SR レポートを作成した。</p> <p>d2. 達成見込み（平成 31 年 3 月） <達成状況の説明> 診療 GL 改訂をすすめ、SR レポートを参考にして推奨文の作成をそれぞれの分担研究者にて行い、最終的な GL の草案を作成する。</p> <p>e. 達成見込み <達成状況の説明> レジストリ登録項目を準備中である。</p> <p>f. 達成見込み（令和元年 6 月） <達成状況の説明> 平成 29 年 9 月に患者講演会を開催したため、平成 30 年の市民講座は開催せず、平成 31 年に他の膠原病とあわせて市民公開講座を開催する予定である。</p>
<p>目標・成果物の達成状況(3 年目評価時点)</p>
<p>d1. 達成済（令和元年 12 月） <達成状況の説明> 診療ガイドラインの作成にあたり、診断基準として国際分類基準の本邦指定難病</p>

基準への導入を検討したが、種々の問題があり、本邦の従来の診断基準を小児と成人を統合してさらにアップデートすべきとの結論になった。そこで、小児・成人統合診断基準を作成し、日本リウマチ学会、日本神経学会、日本小児科学会、日本小児リウマチ学会、日本皮膚科学会の承認を得た(資料 23)。

d2. 達成見込み (令和 2 年 3 月)

< 達成状況の説明 >

小児と成人を統合し、可能な限り SR を取り込んだ診療ガイドラインを作成した。今後、各学会の承認を得る予定である。

e. 達成見込み (令和 2 年 3 月)

< 達成状況の説明 >

レジストリ登録項目を検討し、さらに班で共通したレジストリのプラットフォームを検討中である。

f. 達成済 (令和元年 6 月)

< 達成状況の説明 >

令和元年 6 月に東京において他の膠原病とあわせて市民公開講座を開催した。

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究（H29－難治(難)－一般－008）			
研究代表者名 森 雅亮（国立大学法人東京医科歯科大学 寄附講座教授） （分科会長 田中良哉 [産業医科大学 教授]）			
通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
3.	混合性結合組織病	52	a. 1996年、2004年の診断の手引きの妥当性の検証（令和2年3月まで） b. MCTDの定義の再考（平成31年3月まで） c. MCTDの診断基準の改訂：MCTDの定義を再考した上で、上記の診断手引きの検証を基に、診断基準を改訂する（平成31年3月まで） d. 重症度分類（2011）の妥当性の検証（平成31年3月まで） e. 診療ガイドライン（診断+治療）の策定（令和2年3月まで） f. 臨床個人調査票の改定、体系的な疫学調査の実施（令和2年3月まで） g. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動（令和2年3月まで）
疾患 の 現 状	患者数	10,811人（平成27年時点） （出典：平成27年度厚生労働省衛生行政報告、受給者証保持数）	
	診断 基準	策定 [あり（平成16年策定）] 学会承認 [あり（平成16年承認）] 承認した学会名（日本リウマチ学会） 国際基準との整合性 [なし]	
	重症度 分類	策定 [あり（平成23年策定）] 学会承認 [なし] 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	診療 ガイド ライン	策定 [あり（平成23年策定）] 学会承認 [あり（平成23年承認）] 承認した学会名（日本リウマチ学会） Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	レジス トリ	レジストリ [なし] 登録症例数	
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。	
年 度 別	平成29年度（1年目）の目標		
	b. MCTDの定義の再考を行う。 e. 診療ガイドラインの作成に着手する。		

目 標 ・ 成 果 物	f. 臨床個人調査票の改定、疫学調査の実施手法について討論する。また難病情報センター、膠原病友の会などと連絡する。
	平成 30 年度（2 年目）の目標
	a. 1996 年、2004 年の診断の手引きの妥当性の検証（平成 31 年度まで継続） b. MCTD の定義の再考 c. MCTD の診断基準の改訂：MCTD の定義を再考した上で、上記の診断手引きの検証を基に、診断基準の改訂を行なう d. 重症度分類（2011）の妥当性の検証 g. 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（平成 31 年度まで継続）
	平成 31 年度（3 年目）の目標
	c. MCTD の診断基準の改訂：MCTD の定義を再考した上で、上記の診断手引きの検証を基に、診断基準の改訂を行なう d. 重症度分類（2011）の妥当性の検証 e. 診療ガイドライン(診断+治療)の策定 f. 臨床個人調査票の改定、体系的な疫学調査の実施 g. 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
目 標 ・ 成 果 物 の 達 成 状 況	目標・成果物の達成状況(1 年目評価時点)
	b. [達成見込み（平成 30 年 12 月）] ＜達成状況の説明＞ MCTD の疾患概念は世界でもコンセンサスが得られていない。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 33 症例と境界領域の 33 症例を各施設から集め、各症例の 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、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、重症度分類の改訂に着手するために必要な、MCTD の基本的概念を固めた(資料 8, 9)。
	e. [達成見込み（令和 2 年 3 月）] ＜達成状況の説明＞ 平成 29 年 8 月までに、CQ の策定は終了した。今後は GRADE システムを用いて診療ガイドライン作成を進める。
	f. [達成見込み（令和 2 年 3 月）] ＜達成状況の説明＞ 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るとした。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。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する予定である。
	目標・成果物の達成状況(2 年目評価時点)
	a. 1996 年、2004 年の診断の手引きの妥当性の検証（令和 2 年 3 月まで） 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証し、1996, 2004 年の MCTD 診断の手引きを Alarcon-Segovia 基準、Sharp 基準などと比較検討

した。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。

b. MCTD の定義の再考（平成 31 年 3 月まで）

[a]と同様の手法にて、「全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1-RNP 抗体がみられる疾患である」という基本的概念、定義は堅持することにした。

c. MCTD の診断基準の改訂：MCTD の定義を再考した上で、上記の診断手引きの検証を基に、診断基準を改訂する（平成 31 年 3 月まで）

2004 年の診断基準を改定した。概念、共通所見、免疫学的所見、混合所見に加え、特徴的な臓器障害の項目を加えて、本疾患の全体像を捕らえやすくした。実際の症例で検証し、特異性は変わらず、感度が若干改善 (2%) することを確認した。また、関連学会のパブリックオピニオンを集約し、付記事項も改定した (資料 18)。今後、peer review を経て論文化、関連学会の承認を経て、改訂を公表する。

d. 重症度分類（2011）の妥当性の検証（平成 31 年 3 月まで）

現状では大きな修正は不要であるが、古い表記、誤字なども認められ、修正版を提出することにした。

e. 診療ガイドライン（診断+治療）の策定（令和 2 年 3 月まで）

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に準拠し、GRADE システムを用いた診療ガイドラインの作成を進め、小児、高齢者まで網羅した 40 の CQ リストを作成し、約 15 の CQ まで絞り込んだ。

f. 臨床個人調査票の改定、体系的な疫学調査の実施（令和 2 年 3 月まで）

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るとした。

g. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動（令和 2 年 3 月まで）

難病情報センターの HP の診断基準は 2004 年作成版なので、今回の改訂版が確定すれば差し替えを依頼する。2018 年 6 月に東京医科歯科大学において肺高血圧症市民公開講座で本疾患について講演した（アンケート結果：資料 19）。2019 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する予定である。

目標・成果物の達成状況（3 年目評価時点）

a. 1996 年、2004 年の診断の手引きの妥当性の検証（平成 31 年 3 月まで）

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証し、1996、2004 年の MCTD 診断の手引きを Alarcon-Segovia 基準、Sharp 基準などと比較検討した。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 24）

b. MCTD の定義の再考（平成 31 年 3 月まで）

[a]と同様の手法にて、「全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1-RNP 抗体がみられる疾患である」という基本的概念、定義は堅持することにした。

c. MCTD の診断基準の改訂：MCTD の定義を再考した上で、上記の診断手引きの検証を基に、診断基準を改訂する（令和 2 年 3 月まで）

2004年の診断基準を改定した。概念、共通所見、免疫学的所見、混合所見に加え、特徴的な臓器障害の項目を加えて、本疾患の全体像を捕らえやすくした。実際の症例で検証し、特異性は変わらず、感度が2%改善することを確認した。また、関連学会のパブリックオピニオンを集約し、鑑別診断、小児・移行期のMCTD診断基準付記事項も改定した（資料25）。現在、Modern Rheumatologyにリバイス中で、アクセプトされれば改訂を公表する。

d. 重症度分類（2011）の妥当性の検証（令和2年3月まで）

現状では大きな修正は不要であるが、古い表記、誤字なども認められ、修正版を提出することにした（資料26）。しかし重症度の医学的根拠が不十分であることから、来年度よりSLRに基づいて点数化できる方法を検討し、重症度分類を修正する方針とした。

e. 診療ガイドライン（診断+治療）の策定（令和2年3月まで）

Minds診療ガイドライン作成マニュアル 2017に準拠し、GRADEシステムを用いた診療ガイドラインの作成を進め、小児、高齢者まで網羅した14のCQを設定した。14のCQ全てに対してsystematic literature reviewを行い、推奨文を作成し、分科会メンバーによる推奨度、同意度を決定した（資料27）。今後、パブリックオピニオンを集約して出版などにより公表する予定である。

f. 臨床個人調査票の改定、体系的な疫学調査の実施（令和2年3月まで）

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るとした。しかし、今後は難病プラットフォームを立ち上げることとし、4名の担当委員を選出した。

g. 難病情報センター、膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動（令和2年3月まで）

難病情報センターのHPの診断基準は2004年作成版なので、今回の改訂版が確定すれば差し替えを依頼する。2018年6月、2019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（資料28）。また、難病情報センターのホームページを改訂した。

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究 (H29-難治(難)-一般-008)			
研究代表者名 森 雅亮 (国立大学法人東京医科歯科大学 寄附講座教授) (分科会長 住田 孝之 [国立大学法人筑波大学 教授])			
通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
4.	シェーグレン症候群	53	<p>a. シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 の日本語版及び英語論文の発刊と、今後の改定のための問題点、追加・変更点をまとめる (令和 2 年 3 月まで)。</p> <p>b. 前向き研究による、本邦の診断基準 (1999 年旧厚生省改訂基準) と ACR/EULAR 基準 (2016 年) との比較検討と新しい診断基準の提唱 (令和 2 年 3 月まで)。</p> <p>c. シェーグレン症候群における、シェーグレン症候群重症度分類 (平成 27 年 1 月制定) の検討と改訂版の提案 (令和 2 年 3 月まで)。</p> <p>d. 疫学調査による患者数と臨床調査個人票を用いた指定難病登録患者数とのギャップの原因調査 (令和 2 年 3 月まで)。</p> <p>e. 患者向けの公開講座の開催 (令和元年 6 月予定)。</p> <p>f. 平成 29 年度より改定された臨床調査個人票」における間違いや不要カ所の改訂。</p> <p>g. レジストリの作成 (令和 2 年 3 月頃まで)。</p> <p>h. 小児慢性特定疾患としての小児発症シェーグレン症候群と成人シェーグレン症候群の移行期医療体制の検討 (令和 2 年 3 月まで)</p>
疾 患 の 現 状	患者数	66,317 人 (平成 22 年時点) (出典: (例) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班全国疫学一次調査)	
	診断 基準	策定 [あり (平成 11 年策定)] 学会承認 [あり (平成 11 年承認) (平成 29 年承認)] 承認した学会名 (日本シェーグレン症候群学会: 平成 11 年、日本リウマチ学会: 平成 29 年) 国際基準との整合性 [ACR/EULAR 基準 2016 との整合性について現在検討中]	
	重症度 分類	策定 [あり (平成 27 年策定)] 学会承認 [あり (平成 29 年承認)] 承認した学会名 (日本シェーグレン症候群学会、日本リウマチ学会) 国際基準との整合性 [あり]	
	診療	策定 [あり (平成 29 年策定)]	

	ガイド ライン	学会承認 [あり (平成 29 年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会) Minds2014 年「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]
	レジス トリ	レジストリ [なし] 登録症例数
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。
年 度 別 目 標 ・ 成 果 物	平成 29 年度 (1 年目) の目標	
	a. 作成したシェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 の問題点、追加・変更点などに関して議論する。 b. 前向き研究にて、本邦の現診断基準 (1999 年旧厚生省改訂基準) と ACR/EULAR 基準 (2016 年) とを比較検討する。 c. 二次性シェーグレン症候群の重症度分類に関して議論をする。 d. 疫学調査と臨床調査個人票との患者数のギャップに関して、原因、対策を議論する。 e. 患者向けの公開講座を行うための準備を行う。 f. 現行の「臨床調査個人票」の間違いや不要カ所の訂正依頼をする。 g. レジストリ作成に関して議論する。 h. 小児発症シェーグレン症候群との transition に関して議論する。	
	平成 30 年度 (2 年目) の目標	
	a. 作成したシェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 の日本語版及び英語論文の発刊。問題点、追加・変更点などに関して議論する。 b. 本邦の現診断基準 (1999 年旧厚生省改訂基準) と ACR/EULAR 基準 (2016 年) を前向きに比較検討する。その結果を受けて現行の診断基準の改訂の有無を検討する。 c. シェーグレン症候群に関する現行の重症度分類を検討し、改訂版を提案する。 d. 患者向けの公開講座を 2019 年 6 月に開催する。 e. レジストリについて議論し、作成を開始する。 h. 小児発症シェーグレン症候群との transition に関して議論し、建設的な解決策を模索する。	
目 標	平成 31 年度 (3 年目) の目標	
	a. シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 の問題点などを引き続き議論する。 b. 診断基準の調査結果を受けて、現行の診断基準の改訂を検討する。 c. シェーグレン症候群の新しい重症度分類、重症基準を提案する。 e. 患者向けの公開講座を 2019 年 6 月に開催する。 g. レジストリを作成する。 h. 小児発症シェーグレン症候群との transition に関する結論を出す。	
	目標・成果物の達成状況 (1 年目評価時点)	
	a. [達成済み (平成 29 年 3 月)]	

<p>・ 成 果 物 の 達 成 状 況</p>	<p><達成状況の説明> すでに平成 29 年の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己免疫疾患の調査研究班報告書（資料 10）に記載済み。平成 29 年 4 月に書として診断と治療社より発刊した（資料 11）。</p>
	<p>b. [達成済み（平成 29 年 3 月）]</p>
	<p><達成状況の説明> 現行の診断基準（旧厚生省による改訂診断基準 1999）と ACR/EULAR 基準 2016 の比較検討に関しては、厚労省班で集積したデータで解析して、論文として報告した（資料 12）。現在、シェーグレン症候群患者及び非シェーグレン症候群患者を前向きに収集しており、現行基準と ACR/EULAR 基準の検定を行う。</p>
	<p>c. [達成見込み（平成 31 年 3 月）]</p>
	<p><達成状況の説明> 二次性シェーグレン症候群の重症度分類に関する報告はなく、現行の ESSDAI を継続するか、新たな重症度分類基準を作成するか、議論する。</p>
	<p>d. [達成見込み（平成 31 年 3 月）]</p>
	<p><達成状況の説明> 患者向け公開講座などによる啓発活動を平成 30 年から開始することにより、指定難病登録患者数の動向を注視し解析する。</p>
	<p>e. [達成見込み（平成 30 年 9 月）]</p>
	<p><達成状況の説明> 患者向けの公開講座を平成 30 年 9 月に北九州小倉で開催予定の第 27 回日本シェーグレン症候群学術集会（産業医科大学田中良哉会長）で市民講座として公開予定。その後も毎年日本シェーグレン症候群学会の開催時に公開講座を開催する予定である。</p>
	<p>f. [達成見込み（平成 29 年 8 月）]</p>
<p><達成状況の説明> 臨床調査個人票の誤記の修正や改訂点に関しては、すでに平成 29 年 8 月までに上阪班長を通じて厚労省へ報告済みである（資料 13）。</p>	
<p>g. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]</p>	
<p><達成状況の説明> レジストリ作成に関しては、厚労省班として「共通のフォーマット、方法」を構築してから作業に取り組む。</p>	
<p>h. [達成見込み（平成 31 年 3 月）]</p>	
<p><達成状況の説明> 小児慢性特定疾患としての小児発症シェーグレン症候群における診断基準及び重症度分類、成人シェーグレン症候群における診断基準及び重症度分類はともに確立しているので、速やかな transition が可能と考えられる。具体的な方法を議論する。</p>	
<p>目標・成果物の達成状況(2 年目評価時点)</p>	
<p>a. [達成済み（平成 30 年 3 月）]</p>	

<p><達成状況の説明> 診療ガイドライン 2017 年版の英語論文を平成 30 年 2 月に日本リウマチ学会誌 Modern Rheumatology で公表した（資料 20）。</p> <p>b. [達成済み（平成 30 年 3 月）]</p> <p><達成状況の説明> 現行の診断基準（旧厚生省による改訂診断基準 1999）と ACR/EULAR 基準 2016 の比較検討に関しては、班員＋班協力者の施設からシェーグレン症候群患者及び非シェーグレン症候群患者の追加 282 症例を加味して解析した。その結果、現時点では、一次性及び二次性 SS において、厚労省基準 1999 が分類基準としても診断基準としても ACR/EULAR 基準 2016 より優れていると結論付けられた。</p> <p>c. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]</p> <p><達成状況の説明> 重症度分類においては、現行の ESSDAI に加えて、乾燥症状、客観的感想所見を加味した新たな重症度分類の検討を始めた。</p> <p>d. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]</p> <p><達成状況の説明> 患者向け公開講座などによる啓発活動を平成 30 年から開始することにより、指定難病登録患者数の動向を注視し解析する。</p> <p>e. [達成見込み（令和元年 6 月）]</p> <p><達成状況の説明> 患者向けの公開講座を令和元年 6 月に森班長のもと、東京で市民講座として公開予定。</p> <p>f. [達成見込み（平成 30 年 3 月）]</p> <p><達成状況の説明> 臨床調査個人票の誤記の修正や改訂点に関しては、すでに平成 29 年 8 月までに班長を通じて厚労省へ報告済みである。（資料 13）</p> <p>g. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]</p> <p><達成状況の説明> レジストリ作成に関しては、厚労省班として「共通のフォーマット、方法」を構築してから作業に取り組む。</p> <p>h. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]</p> <p><達成状況の説明> 小児慢性特定疾患としての小児発症シェーグレン症候群における診断基準及び重症度分類、成人シェーグレン症候群における診断基準及び重症度分類はともに確立しているので、速やかな transition が可能と考えられる。具体的な方法を議論する。</p>
<p>目標・成果物の達成状況(3 年目評価時点)</p>
<p>a. [達成済み（平成 30 年 3 月）]</p> <p><達成状況の説明> 診療ガイドライン 2017 年版の英語論文を平成 30 年 2 月に日本リウマチ学会誌</p>

Modern Rheumatology で公表した（資料 20）。

b. [達成済み（平成 30 年 3 月）]

<達成状況の説明>

現行の診断基準（旧厚生省による改訂診断基準 1999）と ACR/EULAR 基準 2016 の比較検討に関しては、班員＋班協力者の施設からシェーグレン症候群患者及び非シェーグレン症候群患者の追加 282 症例を加味して解析した。その結果、現時点では、一次性及び二次性 SS において、厚労省基準 1999 が分類基準としても診断基準としても ACR/EULAR 基準 2016 より優れていると結論付けられた。

c. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]

<達成状況の説明>

重症度分類においては、現行の ESSDAI に加えて、乾燥症状、客観的感想所見を加味した新たな重症度分類の検討し、改訂版を作成、提唱した。

e. [達成見込み（令和元年 6 月）]

<達成状況の説明>

患者向けの公開講座を令和元年 6 月に森班長のもと、東京で市民公開講座として開催した。

g. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]

<達成状況の説明>

レジストリ作成に関しては、厚労省班として「共通のフォーマット、方法」を構築してから作業に取り組む。

h. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]

<達成状況の説明>

小児慢性特定疾患としての小児発症シェーグレン症候群における診断基準及び重症度分類、成人シェーグレン症候群における診断基準及び重症度分類はともに確立しているので、速やかな transition が可能と考えられる。具体的な方法を議論する。

研究課題名 自己免疫疾患に関する調査研究（H29-難治(難)一般-008）			
研究代表者名 森 雅亮（国立大学法人東京医科歯科大学 寄附講座教授） （分科会長 同上）			
通し 番号	疾患名	指定難病 告示番号	最終の目標・成果物と達成期限
5.	全身型若年性特発性関節炎／成人スチル病	107/54	a. 「成人スチル病診療ガイドライン」の普及と次回改訂を見据えた意見収集を行う（令和2年3月まで）。 b. sJIA/AOSD 共通の診断基準・重症度策定：CQの作成、システマティックレビューを行う。そのために必要な sJIA/AOSD で共通に認められるマクロファージ活性化症候群について、病体に基づいた診断と治療の現状について調査し、診療ガイドラインの作成を行う（令和2年3月まで）。 c. 臨床個人調査票による疫学調査を行う（令和2年3月まで）。 d. 患者向けの公開講座を3回（年1回）開催する（令和元年12月まで）。
疾患 の 現 状 ・ 全 身 型 若 年 性 特 発 性 関 節 炎	患者数	2,700人（平成28年時点） （出典：平成27・28年度厚労省研究班疫学調査）	
	診断 基準	策定 [あり（平成13年策定）] 学会承認 [あり（平成14年承認）] 承認した学会名（日本小児リウマチ学会） 国際基準との整合性 [あり]	
	重症度 分類	策定 [あり（平成27年策定）] 学会承認 [あり（平成27年承認）] 承認した学会名（日本小児リウマチ学会） 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]	
	診療 ガイド ライン	策定 [あり（平成27年策定）] 学会承認 [あり（平成27年承認）] 承認した学会名（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会） Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [なし] 国際基準との整合性 [あり]	
	レジス トリ	レジストリ [なし] 登録症例数 人（平成 年時点）	
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。	
疾患 の	患者数	4,800人（平成22年時点） （出典：平成22年厚生労働省研究班調査）	
	診断	策定 [あり（平成4年策定）]	

現状・成人スチル病	基準	学会承認 [なし] 承認した学会名 () 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]
	重症度分類	策定 [あり (平成 27 年策定)] 学会承認 [なし] 承認した学会名 () 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]
	診療ガイドライン	策定 [あり (平成 29 年策定)] 学会承認 [あり (平成 29 年承認)] 承認した学会名 (日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会) Minds「診療ガイドライン作成」に準拠 [あり] 国際基準との整合性 [国際基準自体がない]
	レジストリ	レジストリ [なし] 登録症例数 人 (平成 年時点)
	その他	※特記事項があれば記載して下さい。
年度別目標・成果物	平成 29 年度 (1 年目) の目標	
	<ul style="list-style-type: none"> a. 前研究班で完成した「成人スチル病診療ガイドライン」を発刊する。 b. マクロファージ活性化症候群 (MAS) 国際診断基準の本邦小児を対象とした検証を行う。 c. 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録を行う。 d. 平成 29 年 11 月に東京近郊で患者向けの公開講座を開催する。 	
	平成 30 年度 (2 年目) の目標	
	<ul style="list-style-type: none"> a. 「成人スチル病診療ガイドライン」の普及、広報活動を行う。 b. sJIA/AOSD 共通の診断基準・重症度策定：CQ の作成、システマティックレビューを行う。 c. 指定難病データベースを用いた疫学研究を行う：文献のレビューを行い、解決すべき問題の設定・検証すべき仮説の設定を行う。 d. 平成 30 年中に関東近郊で患者向け医療講演会を行う 	
目標・成果	平成 31 年度 (3 年目) の目標	
	<ul style="list-style-type: none"> a. 「成人スチル病診療ガイドライン」を検証する。 b. sJIA/AOSD 共通の診断基準・重症度策定：システマティックレビューに基づき、診断基準・重症度分類を策定する。 c. 指定難病データベースを用いた疫学研究を行う：解析にて仮説の検証を行う。 d. 平成 31 年中に関東近郊で患者向け医療講演会を行う 	
	目標・成果物の達成状況 (1 年目評価時点)	
	<ul style="list-style-type: none"> a. [達成済み (平成 29 年 11 月)] <達成状況の説明> 「成人スチル病診療ガイドライン」が発刊された (資料 14)。 b. [達成済み (平成 29 年 12 月)] 	

物の達成状況	<p><達成状況の説明></p> <p>マクロファージ活性化症候群(MAS)国際診断基準の本邦小児を対象とした検証を行った。結果は論文化し学術雑誌に投稿、採択された(資料 15)。</p> <p>c. [達成見込み (平成 30 年度)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>関節型若年性特発性関節炎は既指定の全身型とあわせて、若年性特発性関節炎として指定難病登録の見込みとなった(資料 16)。</p> <p>d. [達成済み (平成 29 年 11 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>平成 29 年 11 月 11 日、川崎市立多摩病院にて若年性特発性関節炎・成人スチル病に関する患者向け医療講演会を行った(資料 17)。若年性特発性関節炎の手引き概要、成人スチル病のガイドライン概要、リウマチの移行期医療の展望をテーマに講演を行い、質疑応答にて参加者からの質問に回答した。参加者は 30 名程度であったが、アンケート調査では高い満足度が得られた。次年度は東京近郊だけではなく、地方都市にても開催を予定している。また広く告知を行い、さらに多くの方に参加いただけるようにする。</p>
	<p>目標・成果物の達成状況(2 年目評価時点)</p>
	<p>a. [達成見込み (令和 2 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>今年度は、分科会内で、診療ガイドラインの普及と次回改訂を見据えた意見収集を行った。</p> <p>b. [達成見込み (令和 2 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>sJIA/AOSD で認められるマクロファージ活性化症候群について、病態に基づいた診断と治療の現状について調査し、診療ガイドラインの作成を行うことで、sJIA/AOSD 共通の診断基準・重症度策定を目指している。</p> <p>c. [達成見込み (令和 2 年 3 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>本年度から指定難病に加わった若年性特発性関節炎も含めて、臨床個人調査票による疫学調査の準備を進めている。</p> <p>d. [達成済み (平成 30 年 11 月)]</p> <p><達成状況の説明></p> <p>平成 30 年 11 月 18 日、金沢大学附属病院にて若年性特発性関節炎・成人スチル病に関する患者向け医療講演会を行った。若年性特発性関節炎の手引きの概要、成人スチル病手引きの概要、リウマチ性疾患の移行期医療の展望をテーマに講演を行った。また、医療相談会として希望者を対象に、面談による個別相談に応じた。講演会の参加者は 53 名であり、新潟県、長野県、滋賀県からも参加があった。アンケート調査では高い満足度が得られた(資料 21)。</p>
	<p>目標・成果物の達成状況(3 年目評価時点)</p>
<p>a. [達成済み (令和元年 11 月)]</p>	

<達成状況の説明>

更新した。成人スチル病に対するトシリズマブ適応取得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、一般利用者向け解説である「病気の解説」を改訂した。医療従事者向けは本年度末に改訂案を難病対策課に提出する予定。また、成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版が高い評価を受け、Minds ガイドラインライブラリへの掲載となった。今後は、トシリズマブ承認による補遺版作成の検討している。

b. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]

<達成状況の説明>

sJIA/AOSD で認められるマクロファージ活性化症候群についての調査内容を海外誌に投稿し、現在採択の連絡を待っている。この公表により、sJIA/AOSD 共通の診断基準・重症度策定を行う予定である。また、「成人スチル病」は現在、16 歳以上で発症した「成人発症スチル病」と「全身型特発性関節炎(JIA)の成人移行例」が混在しているが、2018 年後から指定難病に認定された JIA (15 歳未満発症) で成人例をカバーできる。患者や医療関係者に不必要な誤解や混乱を与えず、また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、本年度末の診断基準・重症度分類の修正要望に合わせて、厚労省難病対策課と検討を行っている。

c. [達成見込み（令和 2 年 3 月）]

<達成状況の説明>

指定難病データベースの整備が整い次第、指定難病データを用いた疫学研究を行う予定であったが、その前に既存の患者コホートを使用して、JIA と成人 RA の臨床像の違いを明らかにし論文報告した（資料 29）。

d. [達成済み（令和元年 11 月）]

<達成状況の説明>

研究分担者である岡本研究者が、大阪医科大学病院にて令和元年 5 月 19 日に 2019 年度患者向け公開講座を開催した。「JIA の現在とこれから」、「注意すべき病態：MAS」、「成人発症スチル病」、「妊娠・出産・育児」について研究員が講演し、その後医療相談会として希望者を対象に、面談による個別相談に応じた。講演会の参加者は 41 名であり、開催時に行ったアンケート調査では高い満足度が得られた（資料 30）。

C. 資料集

目標・成果物の達成状況を証明する資料集

- 資料 1 全身性エリテマトーデス臨床調査個人票改訂案
- 資料 2 Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1955-1964
- 資料 3 特発性炎症性筋疾患の国際分類基準の日本語版
- 資料 4 国際特発性炎症性筋症分類基準プロジェクト会議プログラム
- 資料 5 PM/DM の小児・成人統一診断基準案
- 資料 6 皮膚筋炎/多発性筋炎臨床調査個人票改訂案
- 資料 7 皮膚筋炎/多発性筋炎医療講演会報告書
- 資料 8 平成 29 年度自己免疫班第 1 回 MCTD 分科会班会議 議事概要
- 資料 9 平成 29 年度自己免疫班第 2 回 MCTD 分科会班会議 議事概要 (MCTD 改訂診断基準案を含む)
- 資料 10 平成 23 年度総括・分担研究報告書 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班) 3-10 頁、2017 年
- 資料 11 シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版 (診断と治療社) 1-119 頁、2017 年 (表紙のみ添付)
- 資料 12 Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1980-1985
- 資料 13 シェーグレン症候群臨床調査個人票改訂案
- 資料 14 成人スチル病診療ガイドライン
<http://www.shindan.co.jp/books/index.php?menu=10&cd=231300&kbn=1>
- 資料 15 Arthritis Care Res 2017.
- 資料 16 関節型若年性特発性関節炎指定難病登録に関する資料
- 資料 17 若年性特発性関節炎・成人スチル病医療講演会報告書 (2017 年度)
- 資料 18 平成 30 年度自己免疫班第 1 回 MCTD 分科会班会議 議事概要 (MCTD 2018 年改訂診断基準案、重症度分類修正案を含む)
- 資料 19 肺高血圧症市民公開講座 パンフレット・アンケート結果
- 資料 20 Mod Rheumatol 2018;28(3):383-406
- 資料 21 若年性特発性関節炎・成人スチル病医療講演会報告書 (2018 年度)
- 資料 22 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019 (表紙のみ添付)
- 資料 23 皮膚筋炎・多発性筋炎 新診断基準案 (2019 年度)
- 資料 24 令和元年度自己免疫班 MCTD 分科会班会議議事録
- 資料 25 MCTD 診断基準 最終版
- 資料 26 MCTD 重症度分類
- 資料 27 MCTD 推奨文
- 資料 28 2019 患者向け講演会当日配布プログラム
- 資料 29 Mod Rheumatol. 2018 Nov 30:1-15. [Epub ahead of print]
- 資料 30 2019 年度 JIA/ASD 患者向け医療講演会報告

※次ページ以降に目標・成果物の達成状況を証明する資料等を添付して下さい。

臨床調査個人票

 新規 更新

049 全身性エリテマトーデス

■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定
-------	---	------	-----------------------------	------------------------------

■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)					
姓 (漢字)				名 (漢字)					
郵便番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>								
住所									
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日	<input type="text"/> <input type="text"/>	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女								
出生市区町村									
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)				
	姓 (漢字)				名 (漢字)				
家族歴 (更新の場合、変化・修正時のみ記載)	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明								
	続柄								
発症年月 (更新の場合、変化・修正時のみ記載)	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月				

2017 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups

Ingrid E Lundberg,¹ Anna Tjärnlund,¹ Matteo Bottai,² Victoria P Werth,³ Clarissa Pilkington,⁴ Marianne de Visser,⁵ Lars Alfredsson,² Anthony A Amato,⁶ Richard J Barohn,⁷ Matthew H Liang,⁸ Jasvinder A Singh,^{9,10} Rohit Aggarwal,¹¹ Snjolaug Arnardottir,¹² Hector Chinoy,¹³ Robert G Cooper,¹⁴ Katalin Dankó,¹⁵ Mazen M Dimachkie,⁷ Brian M Feldman,¹⁶ Ignacio Garcia-De La Torre,¹⁷ Patrick Gordon,¹⁸ Taichi Hayashi,¹⁹ James D Katz,²⁰ Hitoshi Kohsaka,²¹ Peter A Lachenbruch,²² Bianca A Lang,²³ Yuhui Li,²⁴ Chester V Oddis,¹¹ Marzena Olesinska,²⁵ Ann M Reed,²⁶ Lidia Rutkowska-Sak,²⁷ Helga Sanner,²⁸ Albert Selva-O'Callaghan,²⁹ Yeong-Wook Song,³⁰ Jiri Vencovsky,³¹ Steven R Ytterberg,³² Frederick W Miller,³³ Lisa G Rider,³³ The International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland)

Handling editor Tore K Kvein

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Ingrid E Lundberg, Rheumatology Unit, D2:01, Karolinska University Hospital, Solna, Stockholm S-171 76, Sweden; Ingrid.Lundberg@ki.se

FWM and LGR contributed equally, AT and MB contributed equally.

This article is published simultaneously in *Arthritis & Rheumatology*.

Received 14 March 2017

Revised 23 June 2017

Accepted 26 July 2017



CrossMark

To cite: Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211468

ABSTRACT

Objective To develop and validate new classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies (IIM) and their major subgroups.

Methods Candidate variables were assembled from published criteria and expert opinion using consensus methodology. Data were collected from 47 rheumatology, dermatology, neurology and paediatric clinics worldwide. Several statistical methods were used to derive the classification criteria.

Results Based on data from 976 IIM patients (74% adults; 26% children) and 624 non-IIM patients with mimicking conditions (82% adults; 18% children), new criteria were derived. Each item is assigned a weighted score. The total score corresponds to a probability of having IIM. Subclassification is performed using a classification tree. A probability cut-off of 55%, corresponding to a score of 5.5 (6.7 with muscle biopsy) 'probable IIM', had best sensitivity/specificity (87%/82% without biopsies, 93%/88% with biopsies) and is recommended as a minimum to classify a patient as having IIM. A probability of $\geq 90\%$, corresponding to a score of ≥ 7.5 (≥ 8.7 with muscle biopsy), corresponds to 'definite IIM'. A probability of $< 50\%$, corresponding to a score of < 5.3 (< 6.5 with muscle biopsy), rules out IIM, leaving a probability of ≥ 50 to $< 55\%$ as 'possible IIM'.

Conclusions The European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) classification criteria for IIM have been endorsed

by international rheumatology, dermatology, neurology and paediatric groups. They employ easily accessible and operationally defined elements, and have been partially validated. They allow classification of 'definite', 'probable' and 'possible' IIM, in addition to the major subgroups of IIM, including juvenile IIM. They generally perform better than existing criteria.

INTRODUCTION

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM), collectively known as myositis, are heterogeneous disorders characterised by muscle weakness and muscle inflammation.¹ The most common subgroups in adults are dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) and inclusion body myositis (IBM),² and in children, juvenile DM (JDM).

The International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS) Group has developed consensus on outcome measures and definitions of improvement to be used in clinical trials for myositis.^{3,4} A prerequisite for clinical trials and other clinical studies is the inclusion of well-defined patient groups. A wide variety of diagnostic or classification criteria for myositis are used,^{2,5-16} but are generally derived empirically and not validated. The criteria of Bohan and Peter^{7,8} are most widely used, but have limitations. Because they do

This criteria set has been approved by the European League Against Rheumatism (EULAR) Executive Committee and the American College of Rheumatology (ACR) Board of Directors as Provisional. This signifies that the criteria set has been quantitatively validated using patient data, but it has not undergone full validation based on an independent dataset, using both cases and controls. This validation step is still needed before the criteria are fully validated.

Web 計算機及び分類樹における日本語訳

Classification Criteria for Idiopathic Inflammatory Myopathies	若年性 Yes
特発性炎症性筋疾患の分類基準	はい
About the Criteria	No
基準について	いいえ
About the webcalculator	
Web 計算機について	Age of onset of first symptom
Download Excel worksheet	初発症状の生じた年齢
エクセルワークシートのダウンロード	Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities
NIH IMACS	通常は進行性の上肢近位筋群の他覚的対称性筋力低下
NIH IMACS	Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities
Score range	通常は進行性の下肢近位筋群の他覚的対称性筋力低下
スコアの範囲	Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities
Probability (min – max)	通常は進行性の下肢近位筋群の他覚的対称性筋力低下
診断の確からしさ (最小 - 最大)	Neck flexors are relatively weaker than neck extensors
Classification	頸部屈筋群筋力が伸筋群よりも低下
分類	In the legs proximal muscles are relatively weaker than distal muscles
subgroup	下肢近位筋群筋力が遠位筋群よりも低下
サブグループ	Heliotrope rash
definite	ヘリオトロープ疹
確定診断 (definite)	Gottron's papules
probable	Gottron 丘疹
準確定診断 (probable)	Gottron's sign
IIM	Gottron 徴候
炎症性筋疾患	Dysphagia or esophageal dysmotility
DM	嚥下障害ないし食道運動障害
皮膚筋炎	Anti-Jo-1 (anti-Histidyl-tRNA synthetase)
PM	
多発性筋炎	
ADM	
無筋症性皮膚筋炎	
juvenile	

autoantibody positivity

抗 Jo-1 抗体 (抗ヒスチジル tRNA 合成酵素抗体) 陽性

Elevated serum levels of creatine kinase (CK) or lactate dehydrogenase (LDH) or aspartate aminotransferase (ASAT/AST/SGOT) or alanine aminotransferase (ALAT/ALT/SGPT)

血清 CK、LDH、AST または ALT の上昇

Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibers

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

Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells

筋鞘 (perimysium) ないし血管周囲の単核球浸潤

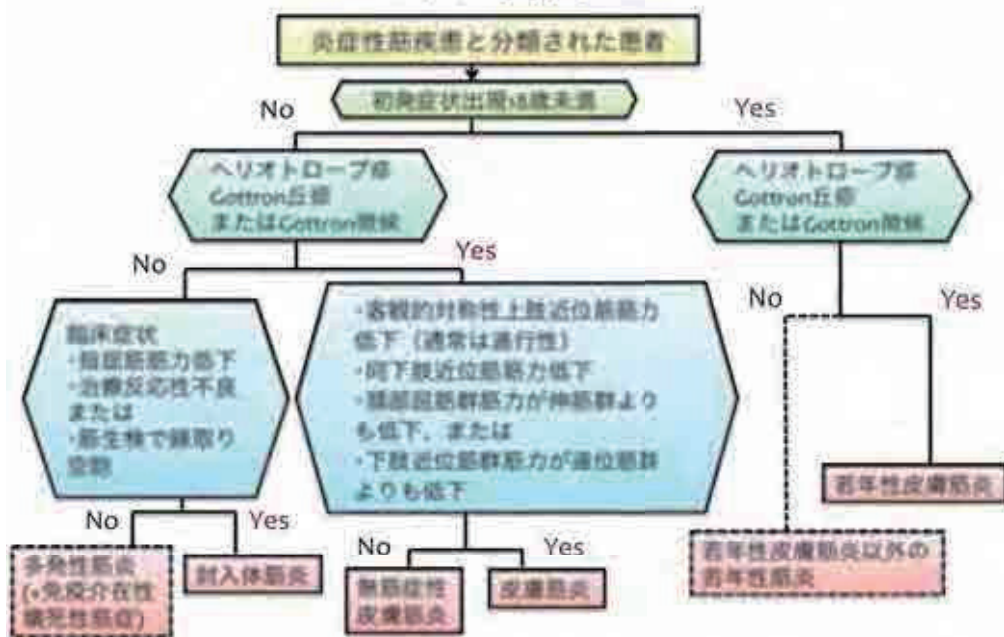
Perifascicular atrophy

筋束周囲萎縮

Rimmed vacuoles

縁取り空胞 (rimmed vacuole)

分類樹





This page is a beta version

特発性炎症性筋疾患の分類基準

 基準について | Web計算機について | エクセルワークシートのダウンロード | NIH IMACS

スコアの範囲	0 - 20.7
診断の確からしさ (最小 - 最大)	0 - 100%
分類	
サブグループ	

	あり	なし
初発症状の生じた年齢	0 - 17 <input type="checkbox"/>	
	18 - 39 <input type="checkbox"/>	
	40+ <input type="checkbox"/>	
通常は進行性の上肢近位筋群の他覚的対称性筋力低下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
通常は進行性の下肢近位筋群の他覚的対称性筋力低下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
頸部屈筋群筋力が伸筋群よりも低下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
下肢近位筋群筋力が遠位筋群よりも低下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ヘリオトロープ疹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gottron丘疹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gottron徴候	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
嚥下障害ないし食道運動障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗Jo-1抗体 (抗ヒスチジルtRNA合成酵素抗体) 陽性	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血清CK、LDH、ASTまたはALTの上昇	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
筋鞘 (perimysium) ないし血管周囲の単核球浸潤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
筋束周囲萎縮	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
縁取り空胞 (rimmed vacuole)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FINAL AGENDA

Joint Meeting of the IMACS and JDM Working Groups
Saturday November 4, 2017, 11 AM – 4 PM Pacific Time
 Nautilus Ballrooms 1,2&3, Marina Tower, Sheraton San Diego Hotel and Marina,
 1380 Harbor Island Drive
 San Diego, CA 92101

11:00 AM – Pre-Meeting Training Workshop

Cutaneous Disease Activity and Severity Index
 (CDASI) Training session

Dr. Victoria Werth

11:45- 12:10 - Obtain box lunches

12:15 PM - Oral Presentations begin

The Myositis Association

Mr. Bob Goldberg

Cure JM Foundation

Ms. James Minow

Welcome and IMACS Business

Drs. Lisa Rider, Frederick Miller, David Isenberg

Global Conference on Myositis

Drs. Frederick Miller and Olivier Benveniste

Myositis Society Proposal

Dr Rohit Aggarwal on behalf of Dr. Jens Schmidt

IMACS Meeting Committee Report

Dr. Lesley Ann Saketkoo

JDM Working Group Highlights

Dr. Bianca Lang

IMACS Scientific Committee Report

Dr. Rohit Aggarwal

Selected Information Bulletin presentations

Brief oral by presenters

Cancer Screening in IIM

Dr. Rohit Aggarwal

Myositis-Associated ILD

Dr. Dana Ascherman

Rituximab in Recent Onset IIM

Dr. David Isenberg

Update on changes to ICD-10 coding for IIM

Dr. Adam Schiffenbauer

Serum BAFF in Indian Patients with IIM

Dr. Latika Gupta

Coffee Break and Information Bulletin Presentations 1:30 pm

Attendees meet with the presenters to further discuss their presentations
 and potential collaborations

Focus Topic: 2:15 pm

Consensus in the Treatment of Juvenile and Adult Myositis

CARRA consensus treatment plans for juvenile dermatomyositis **Dr. Adam Huber**

Consensus-based treatment recommendations for the management of JDM **Drs. Clarissa Pilkington and Annet van Royen-Kerkhof**

Consensus guidelines for the treatment of adult DM and PM in Japan **Dr. Hitohsi Kohsaka**

STAMP and future consensus efforts for DM/PM treatment
US and Europe **Dr. Lisa Christopher-Stine**

Consensus treatment project on exercise therapy for myositis **Ms. Sue Maillard and Dr. Helene
Alexanderson**

Discussion: Past efforts, future directions

4:00 PM Official end of meeting

Information Bulletin Presentations

Update from the JDM Committee of CARRA **Dr. Adam Huber**

JDM clinical/research dataset development **Drs. Clarissa Pilkington, Liza McCann**

Myositis-Associated ILD **Dr. Dana Ascherman**

Cancer Screening in IIM **Dr. Rohit Aggarwal**

Update on changes to ICD-10 coding for IIM **Dr. Adam Schiffenbauer**

STAMP **Dr. Lisa Christopher-Stine**

Myositis Response Criteria- Webcalculator **Dr. Lisa Rider**

Serum BAFF in Indian Patients with IIM:
Novel clinico-phenotypic associations in children and adults **Dr. Latika Gupta**

Classification Criteria **Dr. Ingrid Lundberg**

Rehabilitation and Exercise Interest Group Progress Report **Ms. Sue Maillard**

Cure JM **Mr. James Minow**

The Myositis Association **Mr. Bob Goldberg**

**The generous support of this meeting from Amgen Canada, Cure JM Foundation, Kroger Specialty
Infusion, and The Myositis Association are gratefully acknowledged**

統一診断基準案(赤字は変更点)

<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^{*1}(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^{*1}(2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下^{*2}

(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^{*3}

(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^{*4}

(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

a. 16 歳以上で発症し、(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は皮膚筋炎とする

b. 16 歳以上で発症し(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすものは多発性筋炎とする

c. 16 才未満で発症し、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上と(2)筋症状を満たし、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は若年性皮膚筋炎とする。

d. 16 才未満で発症し、皮膚症状を欠き、(2)筋症状を満たし、(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすものは若年性多発性筋炎とする

e. (1)の皮膚症状が存在し皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致する^{*5}ものの、(2)～(5)および(9)のいずれも満たさないものは(若年性)無筋症性皮膚筋炎とする^{*6}。

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先天性筋疾患、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

参考条項

以下の症状や合併症をもつ患者においては基礎疾患として(若年性)皮膚筋炎を考慮する必要がある。

1. 皮膚所見：爪周囲紅斑、Mechanic's hands、前頸部～上胸部紅斑（V-sign）、肩～上背部紅斑（ショール徴候）、皮膚潰瘍、レイノー症状
2. 呼吸器：間質性肺炎（進行例では乾性咳嗽・労作時呼吸困難）、呼吸筋力低下、鼻声
3. 消化器：嚥下困難、消化管潰瘍・出血
4. 心電図異常（ブロック、期外収縮、ST-T 変化など）・心筋障害・心膜炎。
5. 発熱、全身倦怠、体重減少、易疲労感などの非特異的症状がしばしば見られ、まれに全身性浮腫を呈することがある。
6. 爪床部の毛細血管消失・拡張・ループ形成は特異性はないがしばしば認められる。
7. 石灰化（皮膚・皮下組織、筋・筋膜、骨・関節部）

註 釈

*1

潰瘍性病変や二次感染を伴う場合は皮疹が修飾されるため注意を要する。

*2

筋力低下はそれまで可能であった運動（階段昇降、鉄棒など）が出来なくなった、つまずきやすいなどの軽度のものから座位からの起立不能、寝返り不能などの高度のものまでである。

*3

小児で筋電図の施行が難しい場合は、認定項目上は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。

*4

**の抗体は現在の抗ARS抗体検査には含まれていない(表)。他の筋炎特異的自己抗体として、最近抗SAE抗体および抗HMGCR抗体も知られるようになってきている。

表. 報告されている筋炎特異的自己抗体

筋炎特異的自己抗体	標的抗原	関連する臨床像
抗アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)抗体		抗 ARS 抗体症候群 (筋炎、間質性肺炎、Raynaud 症状、発熱、機械工の手)
抗 Jo-1 抗体	Histidyl tRNA 合成酵素	PM > DM、成人 > 小児
抗 PL-7 抗体	Threonyl tRNA 合成酵素	手指硬化 (SSc との重複)、軽症筋炎
抗 PL-12 抗体	Alanyl tRNA 合成酵素	間質性肺炎 > 筋炎
抗 OJ 抗体**	Isoleucyl tRNA 合成酵素	
抗 EJ 抗体	Glycyl tRNA 合成酵素	DM > PM、間質性肺炎
抗 KS 抗体	Asparaginyl tRNA 合成酵素	間質性肺炎 > 筋炎
抗 Zo 抗体**	Phenylalanyl tRNA 合成酵素	
抗 Ha 抗体**	Tyrosyl tRNA 合成酵素	
抗 SRP 抗体	Signal recognition particle (SRP)	重症・治療抵抗性・再燃性筋炎、壊死性筋炎
抗 MDA5 抗体	Melanoma-differentiation associated gene 5 (MDA5)	急速進行性間質性肺炎、CADM (小児では CADM とは限らない)
抗 Mi-2 抗体	240/218 kDa helicase family protein	DM、シヨール徴候
抗 NPX2 抗体	nuclear matrix protein 2 (NBP2)	石灰化
抗 TIF1 抗体	Transcriptional intermediary factor 1 (TIF1)	DM、悪性腫瘍合併 DM

＊5

角質増加、表皮の萎縮（手指の場合は肥厚）、基底角化細胞の空胞化、表皮基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、メラニン沈着、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、石灰沈着などが見られるが、皮膚病

理所見のみでは(若年性)皮膚筋炎とSLEの鑑別は困難なことが多いため、単独では皮膚所見として採用しない。

*6

(1)の皮膚症状が存在し皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するものの、(2)又は(3)を満たさないものは(若年性)臨床的無筋症性皮膚筋炎と包括し、特に客観的筋炎所見(4)、(5)、(9)のいずれも満たさないものは(若年性)無筋症性皮膚筋炎とする。(若年性)臨床的無筋症性皮膚筋炎で(4)、(5)、(9)のいずれかを満たすものは(若年性)低筋症性皮膚筋炎として(若年性)皮膚筋炎に含める。

<重症度分類>

以下のいずれかに該当する症例を重症とし、医療費助成の対象とする。

1) 原疾患に由来する筋力低下がある。

体幹・四肢近位筋群(頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群)の徒手筋力テスト平均が5段階評価で4+(10段階評価で9)以下

又は、同筋群のいずれか一つのMMTが4(10段階評価で8)以下

2) 原疾患に由来するCK値もしくはアルドラーゼ値上昇がある。

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

4) 活動性の間質性肺炎を合併している(その治療中を含む。)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

臨床調査個人票

 新規 更新

ハイライトは新規のみ、赤字が修正案

050 皮膚筋炎／多発性筋炎

■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定
-------	---	------	-----------------------------	------------------------------

■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)				
姓 (漢字)				名 (漢字)				
郵便番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							
住所								
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日 <input type="text"/> <input type="text"/>	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女							
出生市区町村								
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)			
	姓 (漢字)				名 (漢字)			
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明							
	発症者続柄							
	<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性)							
	<input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方)							
<input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ								
<input type="checkbox"/> 11. その他 *11 を選択の場合、以下に記入								
	続柄							
発症年月	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月			

2017年9月25日

厚生労働省難治性疾患政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班
多発性筋炎・皮膚筋炎分科会ペンタスの会（皮膚筋炎・多発性筋炎とそれに類する疾患患者の会）共催
皮膚筋炎・多発性筋炎 医療講演会 報告書

1. 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、ひいて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繋がると考えられます。今回我々は、皮膚筋炎・多発性筋炎の患者会との共催により医療講演会を開催致しましたので、ご報告致します。

2. 開催概要

平成 29 年 9 月 10 日（日）13:00～15:00、東京医科歯科大学 MD タワー2 階共用講義室 2

- 開催準備：同年 5 月より患者会へのヒアリング、演者との打ち合わせ開始、7 月に大枠が確定
- 事前広報協力団体等：ペンタスの会、膠原病友の会、かながわ難病相談・支援センター、分科会会員関連施設
- 参加費：無料、事前申し込みなし
- 参加者数：約 110 人（患者本人とその家族）
東京近郊だけでなく、関西、中国地方、北海道からの来場者あり
- 講演会内容： *研究班代表 上阪が進行を統括した

・講演 13:00-14:30

「診断と評価方法、筋力予後」 山口大学 神経内科学 教授 神田隆

「難病制度の概要と重症度分類」 埼玉医科大学 疫学・公衆衛生学 准教授 太田晶子
和歌山県立医科大学 皮膚科学 教授 神人正寿

「治療」 京都大学 臨床免疫学 助教 中嶋蘭

・質疑応答 14:30～15:00

当日参加者に質問票を配布し休憩時間に回収。座長が予め共通する質問をピックアップし、パネルディスカッション形式で進行した。適宜、患者の挙手により追加の質疑応答を行った。

座長：東京女子医科大学 膠原病リウマチ学 臨床教授 川口鎮司

パネリスト：山口大学 神経内科学 教授 神田隆

KKR 札幌医療センター 小児・アレルギーリウマチセンター長 小林一郎

埼玉医科大学 疫学・公衆衛生学 准教授 太田晶子

筑波大学 皮膚科学 教授 藤本学

和歌山県立医科大学 皮膚科学 教授 神人正寿

京都大学 臨床免疫学 助教 中嶋蘭

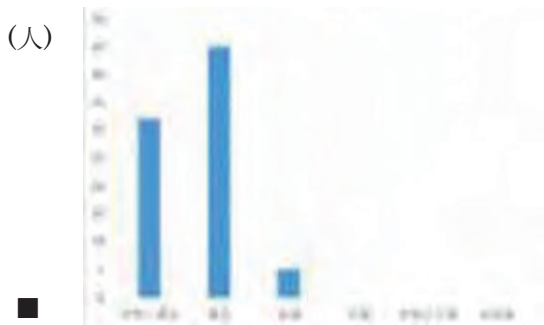
■ 当日の様子等

受付開始時から多数の聴講者が来場した。予測を上回る来場者数だったが、速やかに座席の増設を行

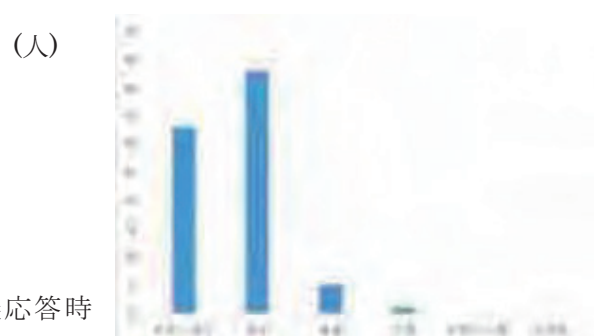
った。体調不良者もなく、開場・退場・トイレ等に伴う誘導やアンケート回収もスムーズであった。

3. 参加者からの事後アンケートの集計結果（82人分回収）

■会全体としていかがでしたか？



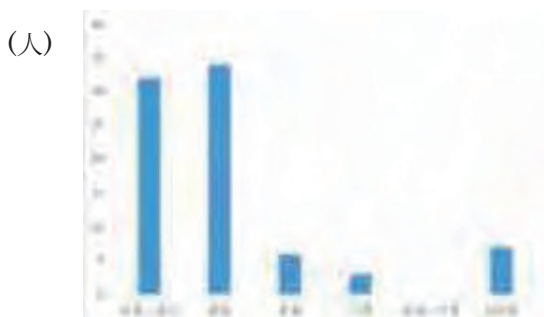
■講演内容についていかがでしたか？



■ 質疑応答時

間

についていかがでしたか？



■自由記載

- ・全国から皮膚筋炎を「ライフワーク」とされている優秀な先生方に講演いただき、勉強にもなり心強くもなり、治療に前向きになりました。有り難うございました。(患者の妻より)
- ・今回は筋炎について知りたくて初参加いたしました。免疫疾患はいろいろ合併症を伴う病気と理解しています。このような機会に参加して現在の自分の症状に適確な治療法について学んでいきたいと思いました。ありがとうございました。
- ・全体として大盛況で活気のある講演会でした。講演内容も充実してわかりやすかったです。質疑応答も個別に丁寧な回答をいただき、今後の治療に希望の持てる内容でした。

4. 総括と今後の発展・改善点

- ・今回は患者会を軸とした広報であったが予測を上回る来場者数となり、関心の高さが伺えた。今後は全国の保健所、新聞なども含めた広報により、全国規模の開催が可能と考えられた。
- ・講演会の準備段階で患者会へのヒアリング調査を行ったため、患者満足度の高い内容となった。質疑についても、アンケートで収集し座長が取り纏めることで効率的で有効な議論となった。
- ・身体的状況や日程の都合等で来場できない患者に対する配慮として、講演会の概要を患者会広報に掲載予定である。今後は来場できない患者への対応もより丁寧に対応できるとよりよいと考えられた。

平成29年度自己免疫班第1回MCTD分科会班会議 議事概要

1. 日時 平成29年7月2日(日)15:00～17:00
2. 場所 お茶の水医学会館
(東京都文京区湯島1-5-34 医科同窓会事務局8F中会議室)
3. 出席者 分科会長:田中良哉
分科会員: 伊藤保彦、亀田秀人、桑名正隆、藤井隆夫、藤尾圭志、室慶直
研究協力者: 大村浩一郎、中野和久、長谷川久紀、平田信太郎、深谷修作
4. 報告事項等
 - 1) 田中会長よりMCTD分科会再発足についての説明と各委員の紹介がなされた。桑名委員より補足説明として、粕川先生以来のMCTDの班会議の流れ、症例数が少なくエビデンスに基づいたガイドラインが作れなかったが、日本にはU1-RNP抗体陽性が多く、日本から疾患の定義、エビデンスを世界に発信ができる可能性や新しい難病制度に沿った診断の手引きの見直しの必要性などについての発言があった。
 - 2) 各会員より追加コメントあり。診断の手引きは厚労省の出しているものはあるが、論文化されていない(藤井委員)。前MCTD班でゲノム研究を担当し、SLE, PM/DM, SSc, MCTDなどの症例数として500例程度のデータベースを班会議として作っている(大村委員)。皮膚科では共通した診断の認識が確立されてなく、SScの一部、または、MCTDとして独立した疾患として理解されている。欧米でも十分なコンセンサスが得られていない(室委員)。小児科では不定愁訴を有する抗核抗体陽性患者の2%がU1-RNP抗体陽性。2004年には横田先生が中心となり小児独自のMCTDの基準を作られ、小児慢性指定難病ではその基準を使っているが、再検討が必要(伊藤委員)。
 - 3) 田中会長よりマイルストーンについての説明あり。H29年度からH31年度の3年間で、今年度中に1996、2004年の手引きの検証を行い、定義の再考、診断基準の改訂、重症度分類(2011)の妥当性検証、治療ガイドラインの策定を行っていく。
5. 検討事項等
 - 1) 1996年、2004年の診断の手引きの検証の方法について
桑名委員より1996年、2004年の際の2つの検証を見直すのが第一ではないかという発言があった。田中会長より2002年に集めた分のデータを藤井委員から回覧していただき、これを元に手引きの検証を考えていく旨の発言があった。
 - 2) MCTDの定義の再考について
桑名委員よりMCTDについては世界的なコンセンサスがなく、日本でも意見が共通認識に欠けるとの発言があった。例えば、(i)経過中に病態が変遷する症例もあり、どこまでをMCTDとして捉えるか、(ii)SLEとMCTDのオーバーラップなども認めるかどうか(RNP抗体陽性症候群とするならばオーバーラップはありうる)、(iii) 国際的なコンセンサスに合致す

るものにするか、単に厚労省として難病の振り分けにだけ使えるものにするか等が挙げられる。そこで、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、症例検討、議論することにした。実際には、各施設(10施設)からMCTD典型例と境界領域の症例を3例ずつの仮想症例を8月一杯に事務局に提出する方針となった。また、症例については臨床調査票(平成25年度)に若干の修正を加えたものに記載することとした(補体を加える等)。集積した症例を各委員でMCTDにどれほど該当するかについて点数化して評価し、その結果を検討、議論してMCTDの定義の作成の基本資料とすることにした。さらに、必要ならば定義の正当性について、京大(大村委員)が保有するデータベースを用いて検証することも考慮することにした。

3) MCTDの診断基準の改訂に向けた準備について

すでに認定を受けている患者も多数いるので混乱のないようにする必要がある。改訂の必要性に関しては、MCTDの定義次第であり、そのためにも前述の作業が重要となる。なお、小児については、成人になってもスムーズに移行できるような流れを作る。成人と大きく異なり、策定根拠に欠ける現在の小児MCTD診断基準については、将来的には取り下げの方向とし、成人のMCTD診断基準に「なお、小児の場合は・・・」という但し書きをつけての対応を検討する方針となった。

4) 重症度分類(2011)の妥当性の検証の方法について

深谷委員より軽症と中等症以上の選別が患者さんとしては重要であり、以前の班会議でも軽症の範疇に入っている項目は、生命予後に寄与しないものとしたとの発言があった。十分に検討した結果、現時点では重症度を変更するエビデンスは見あたらなかった。したがって、委員全員一致で、「従来通りで改訂せず」と決定した。

5) 診療ガイドライン(診断+治療)の策定に向けた準備について

MCTDに絞ったRCTはないので、GRADEシステムでの診療ガイドライン作成は極めて困難であり、narrative reviewで行う可能性が高い。まずは平田委員にクリニカルクエスション(CQ)の策定を始めてもらい、各施設の実務担当の若手医師を選別してもらい協議していく方針とした。CQについてはなるべく早いうちに(8月末?)事務局に提出していただき、本委員会でもCQの妥当性を議論することとした。

6) 臨床個人調査票による疫学調査について

調査票をもとに実態は調査できる可能性があり、重み付けの参考にはなる。新規だけでもデータを拾った方が傾向は掴める。統計処理については他の分科会の動向を見ながらPM/DM分科会のように太田先生への依頼を検討することとなった。

7) その他

難病情報センターのホームページの改定については、厚労省からの連絡を待つ。PAHについてのコメントは異班の進捗待ち(桑名委員より)。10月くらいにはパブリックコメントを出す予定とのこと。

田中会長より、次の班会議の後で、年明けを目処に再び集まった上での話し合いを持つ予定との説明あり。

平成 29 年度自己免疫班第 2 回 MCTD 分科会班会議 議事概要(案)

1. 日時 2017 年 12 月 10 日(日) 10:00-12:30

2. 場所 お茶の水医学会館

(東京都文京区湯島 1-5-34 医科同窓会事務局 8F 中会議室)

3. 出席者 分科会長:田中良哉

分科会員:藤井隆夫、桑名正隆、亀田秀人、藤尾圭志、室慶直、伊藤保彦

研究協力者:深谷修作、大村浩一郎、田淵裕也、平田信太郎、湯川尚一郎、

白井悠一郎、小倉剛久、長谷川久紀、中野和久、井上嘉乃

4. 自己免疫疾患班会議の報告

1) 田中分科会長から、自己免疫疾患班会議の報告、MCTD 班会議の歴史、MCTD の診療における問題点、本分科会の課題、ミッションなどについて説明がされた。また、藤井委員より MCTD の概念・基準の背景について説明がなされた。MCTD に併存する疾患標識抗体の陽性率は 42.9%であり、Overlap 症候群との鑑別も含め、国際的にも使用可能な MCTD としての定義、診断基準が必要であると報告された。

5. MCTD の定義の再考について

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難く、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、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 の定義を再考することになった。11 施設から MCTD 典型例と境界領域の症例を 3 例ずつ合計 66 症例提出し、各委員で MCTD にどれほど該当するかを 10 点満点で点数化して評価した。

今回、66 症例の中でも委員間でも判断のバラツキが大きかった ($SD > 2.5$) の症例を中心に再検討を行なった。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ながら議論し、下記のような意見が得られた。

1. 「全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1-RNP 抗体がみられる疾患である」という基本的概念は堅持することにした。

2. レイノー現象、手指ないし手背の腫脹を特徴的な共通所見、肺動脈性肺高血圧症 無菌性髄膜炎、三叉神経障害を特徴的な臓器障害とし、定義に加味することとした。
3. 全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などの診断基準を完全に満足する典型的な症例は除外することとした。
4. 重症度(比較的軽症である)や治療方針(必ずしもステロイド大量は要しない、肺高血圧症の治療が重要)を意識しながら定義をすることも必要
5. 小児においては将来の病態の推移を予測しながらも治療も必要で、患者年齢による診断基準の緩和などを配慮する。
6. 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、混合所見をどこまでとするかは今後議論を継続する。

6. MCTD の診断基準の改訂について

上記の定義の再考に基づいて MCTD の診断基準の改定について議論した。即ち、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。

例えば、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に加えられたが、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、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ビデオキャピラロスコ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、ゴットロン、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した。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、「CK 等」という文言は除いた。筋症状の近くのない症例も多く、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 の診断基準への追加については、上阪代表へも意見を求める方針となった。なお、小児科領域においては独自の診断基準があり、伊藤委員より小児における MCTD の概念を小児科医に再度確認し、その結果に応じて説明付記することとした。

診断基準については、藤井委員の保有症例、大村委員の保有症例、および、今回の 66 症例を用いて、今回変更した診断基準で検証を行うこととした(藤井委員、湯川委員担当)。検証結果を分科会で議論し、日本リウマチ学会、小児リウマチ学会などの関連学会からパブリックコメントを求め、論文化する。論文の pure review を経て最終的に改定診断基準とする。

6. その他

1) 診療ガイドラインについて

平田委員より、8 月までは CQ の策定は概ね終了したとの報告があった。今後は直接顔を合わせながら、GRADE システムを用いて診療ガイドライン作成を進める。

2) 患者調査票などについて

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るとした。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する。

MCTD の 2018 改訂診断基準(案)

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, 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. 強皮症様所見

1. 手指に局限した皮膚硬化
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
- (4. MR における特徴的所見)

診断:

1. I の 1 所見以上が陽性
2. II の所見が陽性
3. 1+2+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 所見以上が陽性以上の IV および 1+2 を満たす場合を混合性結合組織病と診断する

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

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

研究要旨

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

本研究プロジェクトにおいては、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)/成人ステイプル病(AOSD)、皮膚筋炎・多発性筋炎(PM/DM)、シェーグレン症候群(SS)に焦点を当て、疫学調査、病因・病態解明、診断基準作成・改訂、診療ガイドライン作成、新規治療法の開発・検定を目的とした。本研究成果により、効率的で安全性の高い医療が普及することとなり、患者の予後、QOLの改善、医療費の節約化につながると期待される。

本研究プロジェクトでは、疾患ごとに三つ分科会において研究を進めている。具体的には、1)SLE/AOSD分科会：山本研究分担者をリーダーとしてSLEを中心に(1)疫学調査、(2)診療ガイドライン作成、(3)ゲノムワイド関連解析、(4)分子免疫学的解析、(5)新規治療法の検討、などを推進した。AOSDは、同様の手法で上記(1)～(5)を推進した。2)PM/DM分科会：上阪研究分担者をリーダーとして、(1)疫学調査、(2)診療ガイドラインの作成、(3)発症の分子機構解析、(4)国際診断基準の検定、などをめざした。3)SS分科会では住田が中心となり、(1)疫学調査、(2)診療ガイドライン作成、(3)分子レベルでの病因・病態解析、(4)国際診断基準の検定と旧厚生省診断基準の改訂、(5)免疫細胞、免疫分子を標的とした新規治療法の検定、などを推進した。

本研究の特色は、自己免疫疾患を疾患別に三つの研究ユニットに分けて、それぞれの専門家による体制を構築し、有効で建設的な組織構成を目指した点である。さらに、研究内容は疫学から病因・病態、診断、治療と多岐にわたり疾患特異的な総合的研究を推進することができる点である。

研究分担者

山本一彦	東京大学大学院医学系研究科 教授	三宅幸子	国立精神・神経医療研究センター 室長
上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属 ゲノム医学センター 教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授	三森経世	京都大学大学院医学研究科 教授
田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科 教授
渥美達也	北海道大学大学院医学研究科 教授	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授
天野浩文	順天堂大学膠原病・リウマチ内科 准教授	川口鎮司	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター 准教授
広瀬幸子	順天堂大学大学院医学研究科 准教授	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科 准教授
三森明夫	国立国際医療研究センター 副院長	清水 潤	東京大学医学部附属病院神経内科 講師
三村俊英	埼玉医科大学 教授	富満弘之	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 助教





EXTENDED REPORT

Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients

Hiroto Tsuboi,^{1,2} Shinya Hagiwara,¹ Hiromitsu Asashima,¹ Hiroyuki Takahashi,¹ Tomoya Hirota,¹ Hisashi Noma,³ Hisanori Umehara,^{2,4,5} Atsushi Kawakami,^{2,6} Hideki Nakamura,^{2,6} Hajime Sano,^{2,7} Kazuo Tsubota,^{2,8} Yoko Ogawa,^{2,8} Etsuko Takamura,^{2,9} Ichiro Saito,^{2,10} Hiroko Inoue,^{2,11} Seiji Nakamura,^{2,12} Masafumi Moriyama,^{2,12} Tsutomu Takeuchi,^{2,13} Yoshiya Tanaka,^{2,14} Shintaro Hirata,^{2,14} Tsuneyo Mimori,^{2,5} Isao Matsumoto,¹ Takayuki Sumida^{1,2}

Handling editor Tore K Kvien

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Professor Takayuki Sumida, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-city, Ibaraki 305-8575, Japan; tsumida@md.tsukuba.ac.jp

Received 2 November 2016
Revised 30 January 2017
Accepted 21 February 2017
Published Online First
22 March 2017

ABSTRACT

Objectives To compare the performance of the new 2016 American College of Rheumatology (ACR)-European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for primary Sjögren's syndrome (SS) with 1999 revised Japanese Ministry of Health criteria for diagnosis of SS (JPN), 2002 American-European Consensus Group classification criteria for SS (AECG) and 2012 ACR classification criteria for SS (ACR) in Japanese patients.

Methods The study subjects were 499 patients with primary SS (pSS) or suspected pSS who were followed up in June 2012 at 10 hospitals in Japan. All patients had been assessed for all four criteria of JPN (pathology, oral, ocular, anti-SS-A/SS-B antibodies). The clinical diagnosis by the physician in charge was set as the 'gold standard'.

Results pSS was diagnosed in 302 patients and ruled out in 197 patients by the physician in charge. The sensitivity of the ACR-EULAR criteria in the diagnosis of pSS (95.4%) was higher than those of the JPN, AECG and ACR (82.1%, 89.4% and 79.1%, respectively), while the specificity of the ACR-EULAR (72.1%) was lower than those of the three sets (90.9%, 84.3% and 84.8%, respectively). The differences of sensitivities and specificities between the ACR-EULAR and other three sets of criteria were statistically significant ($p < 0.001$). Eight out of 302 patients with pSS and 11 cases out of 197 non-pSS cases satisfied only the ACR-EULAR criteria, compared with none of the other three sets.

Conclusions The ACR-EULAR criteria had significantly higher sensitivity and lower specificity in diagnosis of pSS, compared with the currently available three sets of criteria.

INTRODUCTION

Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease that affects mainly exocrine glands including the salivary and lacrimal glands, and is often associated with extraglandular manifestations, such as interstitial lung and kidney diseases, and neurological, haematological and musculoskeletal involvements.¹ It is characterised by lymphocytic infiltration into the exocrine glands and other organs, leading to

dry mouth, dry eyes and various extraglandular symptoms. SS is subcategorised into primary SS (pSS) which is not associated with other well defined connective tissue diseases (CTDs), and secondary SS which is associated with other well defined CTDs.²

In Japan, the revised criteria for the diagnosis of SS proposed by the Japanese Ministry of Health (JPN) (1999),³ as well as the American-European Consensus Group classification criteria for SS (AECG) (2002)² have been used commonly in both daily clinical practice and clinical studies in this decade. In 2012, the American College of Rheumatology (ACR) published the 2012 ACR classification criteria for SS, which were proposed by the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA).⁴ These three sets of criteria have also been applied for the diagnosis or classification of SS in Japan in the last 3 years. We previously analysed 694 Japanese patients with SS or suspected SS, and showed that the sensitivities of JPN, AECG and ACR in the diagnosis of SS were 79.6%, 78.6% and 77.5%, respectively, with respective specificities of 90.4%, 90.4% and 83.5%, when considering the clinical diagnosis as the 'gold standard'.⁵ We concluded in that study the superiority of the JPN criteria in the diagnosis of SS in Japanese patients compared with the ACR and AECG criteria.⁵

Recently the 2016 new ACR-European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for pSS (ACR-EULAR) were published.^{6,7} Investigators from the SICCA team and the EULAR Sjögren's Task Force formed the International SS Criteria Working Group to develop this single set of classification criteria that combined features of the ACR and AECG criteria, based on methodology consistent with the current ACR and EULAR guidelines.^{6,7} The working group adopted the methodology based on both data and expert clinical judgement, and finally defined the new classification criteria comprising five objective tests or items, and a total score of ≥ 4 as the cut-off for the diagnosis of pSS. The total score is derived from the sum of the weights assigned to each positive



► <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211378>



CrossMark

To cite: Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:1980–1985.

臨床調査個人票

 新規 更新

053 シェーグレン症候群

■ 行政記載欄


受給者番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定
-------	---	------	-----------------------------	------------------------------

■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)				
姓 (漢字)				名 (漢字)				
郵便番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							
住所								
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女							
出生市区町村								
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)			
	姓 (漢字)				名 (漢字)			
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明							
	発症者続柄							
	<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性)							
	<input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方)							
<input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ								
<input type="checkbox"/> 11. その他 *11を選択の場合、以下に記入								
	続柄							
発症年月	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月			

BRIEF REPORT

Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

MASAKI SHIMIZU ¹, MAO MIZUTA,¹ TAKAHIRO YASUMI,² NAOMI IWATA,³ YUKA OKURA,⁴ NORIKO KINJO,⁵ HIROAKI UMEBAYASHI,⁶ TOMOHIRO KUBOTA,⁷ YASUO NAKAGISHI,⁸ KENICHI NISHIMURA,⁹ MASATO YASHIRO,¹⁰ JUNKO YASUMURA,¹¹ KAZUKO YAMAZAKI,¹² HIROYUKI WAKIGUCHI,¹³ NAMI OKAMOTO,¹⁴ AND MASA AKI MORI¹⁵

Objective. To validate whether the 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria of macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) is practical in the real world.

Methods. A combination of expert consensus and analysis of real patient data was conducted by a panel of 15 pediatric rheumatologists. A total of 65 profiles comprised 18 patients with systemic JIA-associated MAS and 47 patients with active systemic JIA without evidence of MAS. From these profiles, 10 patient data points for full-blown MAS, 11 patient data points for MAS onset, and 47 patient data points for acute systemic JIA without MAS were evaluated.

Results. Evaluation of the classification criteria to discriminate full-blown MAS from acute systemic JIA without MAS showed a sensitivity of 1.000 and specificity of 1.000 at the time of full-blown MAS. Sensitivity was 0.636 and specificity was 1.000 at the time of MAS onset. The number of measurement items that fulfilled the criteria increased in full-blown MAS compared to that at MAS onset. At MAS onset, the positive rates of patients who met the criteria for platelet counts and triglycerides were low, whereas those for aspartate aminotransferase were relatively high. At full-blown MAS, the number of patients who met the criteria for each measurement item increased.

Conclusion. The classification criteria for MAS complicating systemic JIA had a very high diagnostic performance. However, the diagnostic sensitivity for MAS onset was relatively low. For the early diagnosis of MAS in systemic JIA, the dynamics of laboratory values during the course of MAS should be further investigated.

Introduction

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe complication of systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA), which is clinically characterized by fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, depression of all 3 blood cell lines, deranged liver function, intravascular coagulation, and central nervous

system dysfunction (1). MAS is a potentially life-threatening disease, and thus, a timely and prompt diagnosis is essential to initiate life-saving treatment. However, it can be difficult to distinguish MAS from systemic JIA flares, sepsis, or other secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Differentiation of MAS from these conditions is essential for the selection of an appropriate therapeutic intervention in a timely

Supported by Research on Rare and Intractable Diseases, Health, and Labor Sciences.

¹Masaki Shimizu, MD, PhD, Mao Mizuta, MD: Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan; ²Takahiro Yasumi, MD, PhD: Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ³Naomi Iwata, MD: Aichi Children's Health and Medical Center, Obu, Japan; ⁴Yuka Okura, MD, PhD: KKR Sapporo Medical Center, Sapporo, Japan; ⁵Noriko Kinjo, MD: University of the Ryukyus, Nakagami-gun, Japan; ⁶Hiroaki Umebayashi, MD: Miyagi Children's Hospital, Sendai, Japan; ⁷Tomohiro Kubota, MD: Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan; ⁸Yasuo Nakagishi, MD: Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan; ⁹Kenichi Nishimura, MD: Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan; ¹⁰Masato Yashiro, MD, PhD: Okayama University Hospital,

Okayama, Japan; ¹¹Junko Yasumura, MD: Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan; ¹²Kazuko Yamazaki, MD, PhD: Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Kawagoe, Japan; ¹³Hiroyuki Wakiguchi, MD, PhD: Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan; ¹⁴Nami Okamoto, MD, PhD: Osaka Medical College, Takatsuki, Japan; ¹⁵Masaaki Mori, MD, PhD: Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

Address correspondence to Masaki Shimizu, MD, PhD, Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8641, Japan. E-mail: shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp.

Submitted for publication July 6, 2017; accepted in revised form November 28, 2017.

107 若年性特発性関節炎

○ 概要

1. 概要

16歳未満に発症した、原因不明の6週間以上持続する慢性の関節炎である。自己免疫現象を基盤とし、進行性・破壊性の関節炎を認め、ぶどう膜炎(虹彩炎)、皮疹、肝脾腫、漿膜炎、発熱、リンパ節腫脹などさまざまな関節外症状を伴う。全身症状の強い全身型と、全身症状のない関節型がある。

2. 原因

原因は不明であるが、個体側の要因(HLA等)と環境因子の双方が関与し、自己免疫現象を惹起すると考えられる。特に全身型ではIL-1・IL-18・IL-6など炎症性サイトカインの産生増加が病態と中心と考えられ、過剰形成されたIL-6/IL6 receptor(R)複合体が標的細胞表面のgp130に結合し、種々の生体反応を惹起する。関節局所では炎症細胞の浸潤と炎症性サイトカインの増加が見られ、滑膜増生や関節軟骨や骨組織の破壊を認める。また、機序は不明であるがぶどう膜炎を合併する例が約5~10%あり、抗核抗体(ANA)陽性例に認めやすいことから、眼内局所における自己免疫応答の関与が示唆されている。

3. 症状

全身型では発症時に強い全身性炎症所見を伴い、数週以上にわたり高熱が持続し、紅斑性皮疹、全身のリンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎(心膜炎、胸膜炎)などを認める。

関節型では関節痛、関節腫脹、関節可動域制限、朝のこわばりなど関節症状が主体であるが、時に発熱など全身症状を伴う。進行すると関節強直や関節脱臼/亜脱臼などの関節変形を伴い、関節機能障害を残す。長期の炎症は栄養障害や低身長の原因となる。ぶどう膜炎は半数が無症状だが、有症者では視力低下、眼球結膜充血、羞明、霧視を訴える。関節炎の活動性とは無関係に発症し、ぶどう膜炎が先行する例もある。

成人期に至った患者の半数に関節変形や成長障害(下肢長差や小顎症)が見られ、日常動作困難や変形性関節症・咬合不全など二次障害の原因となる。関節機能障害も約半数にみられ、約3%は車イス・寝たきり状態となる。ぶどう膜炎発症者では、約10年で60%に虹彩後癒着、緑内障、白内障、帯状角膜変性症などの眼合併症を発症する。また、第二次的徴遅延や卵巣成熟不全も一般発症率より高率とされる。

4. 治療法

関節痛に対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)や少量ステロイドの短期併用が用いられる。全身型では副腎皮質ステロイドの依存性が極めて高く、メチルプレドニゾロンパルス療法など高用量ステロイド治療や血漿交換が用いられる。関節炎治療の中心は免疫抑制薬(第一選択:メトトレキサート)による寛解導入であるが、半数は難治性で関節破壊の進行がある。ステロイド抵抗性・頻回再発型の全身型患者では、トシリズマブが用いられる。関節型の難治例に対しては、その他の免疫抑制剤(タクロリムス、サラゾスルファピリジン、イグラチモドなど)の併用や、生物学的製剤(エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブなど)の併用を行う。関節破壊が進行した例では関節形成術や人工関節術が考慮される。ぶどう膜炎に対しては、ステ

若年性特発性関節炎・成人スチル病 医療講演会

1. 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、とくに若年性特発性関節炎では移行期医療も含めた啓蒙が重要と考えられます。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と考えられます。今回我々は、若年性特発性関節炎・成人スチル病をテーマとした患者向け医療講演会を開催致しましたので、ご報告致します。

2. 開催概要

日時：平成29年11月11日（土）14:00～16:00

場所：川崎市立多摩病院2階講堂

参加費：無料、事前参加申し込み無し

参加者数：約30人（神奈川県、東京都、千葉県、山梨県からの参加者あり）

講演内容：

I. 医療講演会 14:00～15:15

座長：東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授 森雅亮

1) 「若年性特発性関節炎の手引き概要」

演者：金沢大学 医薬保健研究域 小児科 助教 清水正樹

2) 「成人スチル病のガイドライン概要」

演者：埼玉医科大学病院 リウマチ膠原病科 教授 三村俊英

3) 「リウマチの移行期医療の展望」

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

II. 質疑応答 15:30～16:00

当日参加者に質問票を配布し休憩時間に回収。座長と回答者などで質問を選定し、テーマごとに一人もしくは複数の回答者が回答した。適宜、フロアから挙手により質問を受け付けた。

座長：聖マリアンナ医科大学病院 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

教授 川畑仁人

回答者：

埼玉医科大学病院 リウマチ膠原病科 教授 三村俊英

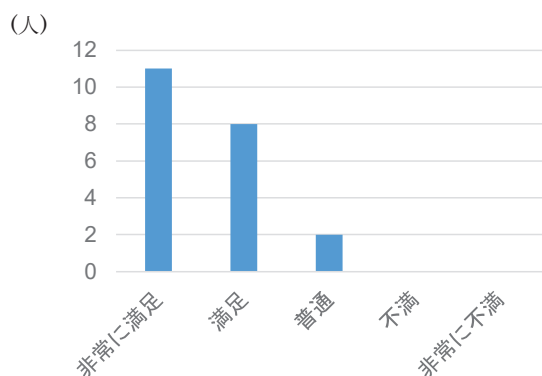
東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授 森雅亮

金沢大学 医薬保健研究域 小児科 助教 清水正樹

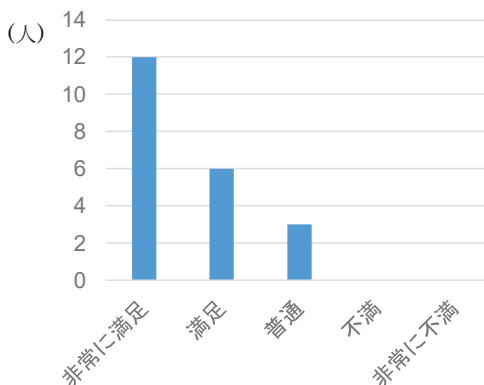
当日の様子：

会場の準備、受付、参加者の案内、アンケートの回収は問題なくスムーズに行われた。講演会、質疑応答は若干、予定の時間を超過したものの、特に支障なく進行した。体調不良者などはなかった。

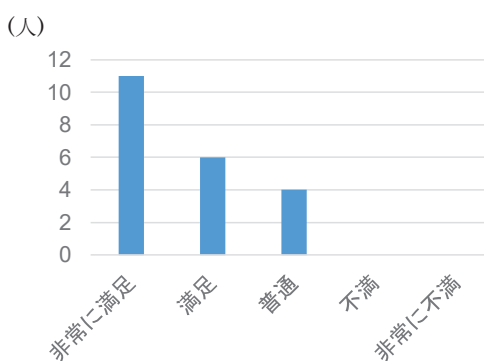
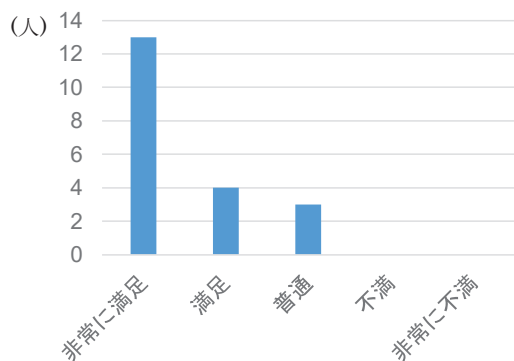
3. 参加者からのアンケート集計結果
会全体について



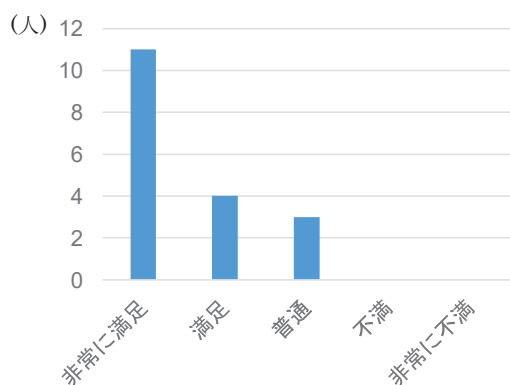
「若年性特発性関節炎の手引き概要」について



「成人スチル病のガイドライン概要」について 「リウマチの移行期医療の展望」について



質疑応答について



自由記載

- ・ 大変参考になりました。また機会がありましたら参加させていただきたいと思います。
- ・ 質疑応答について、とても丁寧で、他の方の事例も参考になることが多かったです。ありがとうございました。
- ・ 薬の保険適応の認定の必要性について、厚労省の理解度について、又、どのように厚労省は考えているのか知りたい(生物学的製剤等)

- ・ 地方の病院や講演会場でも開催の場を広げて欲しい
- ・ インターネットで病気等のいろいろな情報をたくさん欲しい
- ・ 移行期の費用負担・補償など今後の国や自治体の取り組みや動向が分かれば、知る機会を設けて欲しい
(成人期、20歳以上の場合の)
- ・ わずかな時間でとても分かりやすく教えていただいて、ありがとうございました。先生方お忙しい中をありがとうございます。知っておくことの大切さ、教えていただきましてありがとうございました。
- ・ 質疑応答の時間もたっぷりとあり、丁寧にお答えいただき、とても有効にすごせました。貴重な時間をありがとうございました。
- ・ (ご要望)ケースワーカーや看護師さんも参加した内容
- ・ (ご要望)制度について分かりやすい講演

4. 総括と今後の展望・改善点

- ・ 参加者は30名程度と多くはなかったものの、質疑応答において多くの質問が出され、関心の高さが伺えた。特に患者ご自身やご家族からの具体的な病状・治療内容に関する質問が多かった。
- ・ 質疑応答の時間を設け、事前に質問を回収することで、挙手形式の質疑応答よりも個人的・具体的な疑問点について質問しやすいと考えられた。
- ・ 講演内容に専門用語が多いとの指摘もあり、患者向けの講演会であることに十分配慮すべきと考えられた。
- ・ 開催場所については交通機関からのアクセスもよく、講演会に適した場所であったと考えられた。今後の開催についても同様にアクセスに配慮する必要がある。また土曜午後の時間帯は遠方からも比較的参加しやすいと考えられた。
- ・ さらに多くの方に参加いただけるよう、より積極的に広報活動を行うべきである。
- ・ 今後、東京近郊だけでなく、地方においても同様の講演会を行うことが望ましいと思われた。

(文責：平野史生、森雅亮)

資料 18

平成30年度自己免疫班第1回MCTD分科会班会議 議事概要

1. 日時 平成30年12月7日(日)16:30～17:30
2. 場所 ステーションコンファレンスセンター東京
(東京都千代田区丸の内 1-7-12 サピアタワー 606)
3. 出席者 分科会長:田中良哉 自己免疫班代表者:森雅亮
分科会員:伊藤保彦、桑名正隆、藤井隆夫、藤尾圭志、室慶直
研究協力者:芦原このみ、井上嘉乃、大村浩一郎、小倉剛久、白井悠一郎、田淵裕也、
中野和久、長谷川久紀、平田信太郎、松宮遼、安岡秀剛、深谷修作、平野史生
欠席者 分科会員: 亀田秀人、研究協力者: 久保智史
4. 報告事項等
 - 1) 田中会長より当日開催された自己免疫班全体班会議で報告した混合性結合組織病(MCTD)分科会の活動内容について説明がなされた。また、改定診断基準案に対するパブリックコメントでも概ね高い評価が得られたこと、本日は診断基準改定案の付記事項の検討や小児領域のアンケート結果も踏まえて最終案を検討する旨の説明がなされた。
 - 2) 伊藤委員より小児領域における従来のMCTDの診断基準に対しての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。アンケートは小児科医として大体のコンセンサスが得られるものであり(森代表)、田中会長からは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。『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そろわないことがあり、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、小児発症で成人になった時にどう扱うかというポイントは残る(深谷委員)ため、改定規準の妥当性についての疫学調査が必要であろうとの発言があった。
5. 検討事項
 - 1) 診断基準改定案の付記事項について
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下記を付記した。
 - 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抗体また、従来の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、小児の扱いについては、上記の通り、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。

資料 18

以上を変更した上で、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をしてからが望ましい(桑名委員)との発言があり、森代表からは、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たいとの発言があった。

2) 重症度分類について

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。一方で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かり、これは修正を急ぐこととした。

3) 診療ガイドラインについて

平田委員より、GRADEシステムを用いて診療ガイドライン作成を進めることが報告された。MINDs2017に準拠してしっかりやったほうが良い(森代表)が、文献検索は必ずしも外部に依頼しなくても良い(桑名委員)等の発言を踏まえ、CQに関しては三森班(2008年)のものを新たな文献も踏まえ見直し、適宜CQを削除、追加する方針とし、平田委員、田中会長を中心に再調整し、分科会全員で共有した上で、SLRについては、2019年6月を目標に各施設で二次スクリーニングと並行して推奨文を作成する予定とした。2019年8-9月に分科会を再度行い、検討する方針とした。

資料 18

MCTD の 2018 改訂診断基準(案)

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, 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. 強皮症様所見

1. 手指に局限した皮膚硬化
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

資料 18

<重症度分類>2018 年度改定

MCTD の臓器障害別の重症度分類

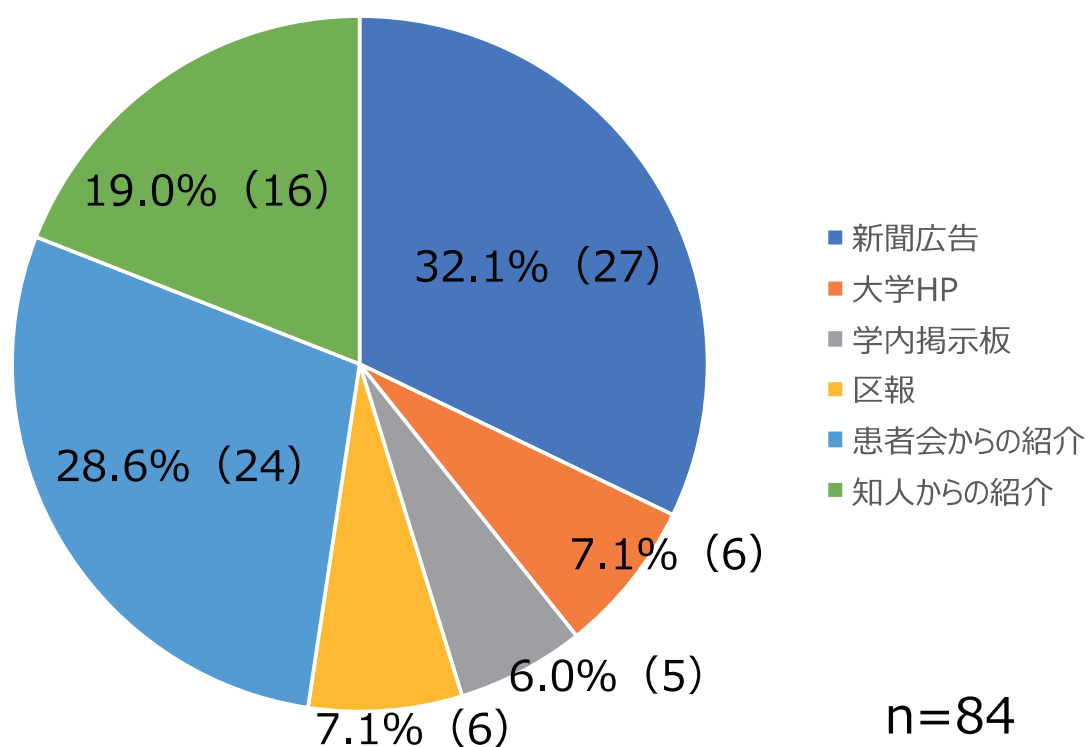
中等度以上を対象とする。

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	疾患活動性の高い時に見られる 疾患活動性の高い時に見られる 筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇。時に重症例あり 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、腎不全もまれではあるがみられる) 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 手指に限局する皮膚硬化 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

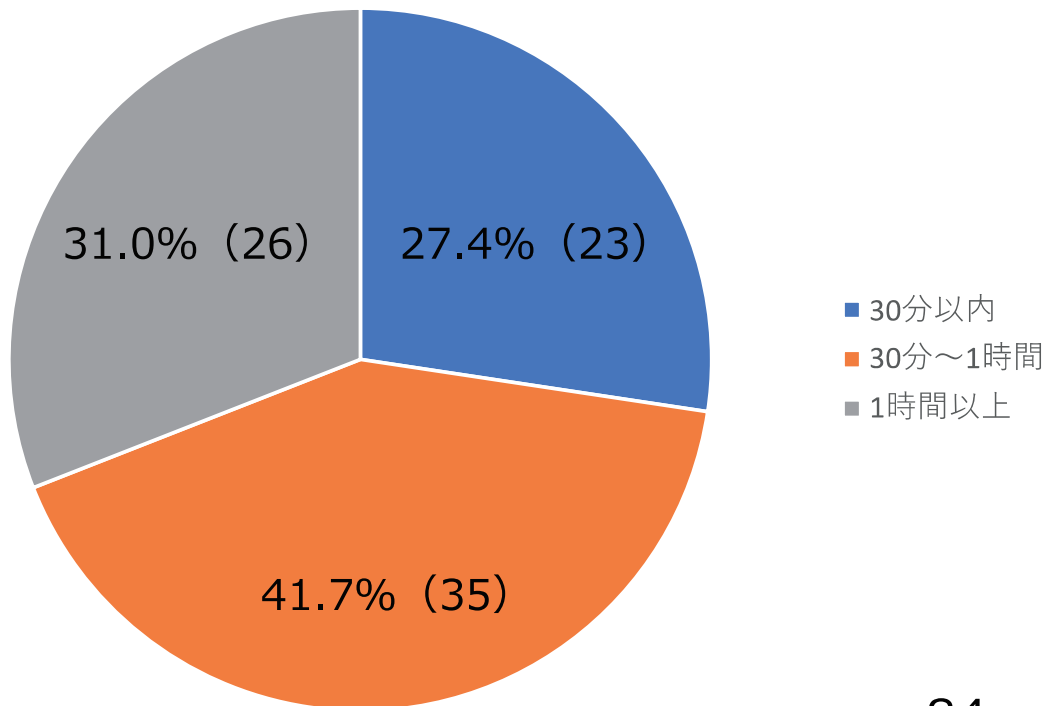
学んで治そう！胸の肺高血圧 肺高血圧症 市民公開講座

アンケート結果

Q. 今回の市民公開講座を何で知りましたか？

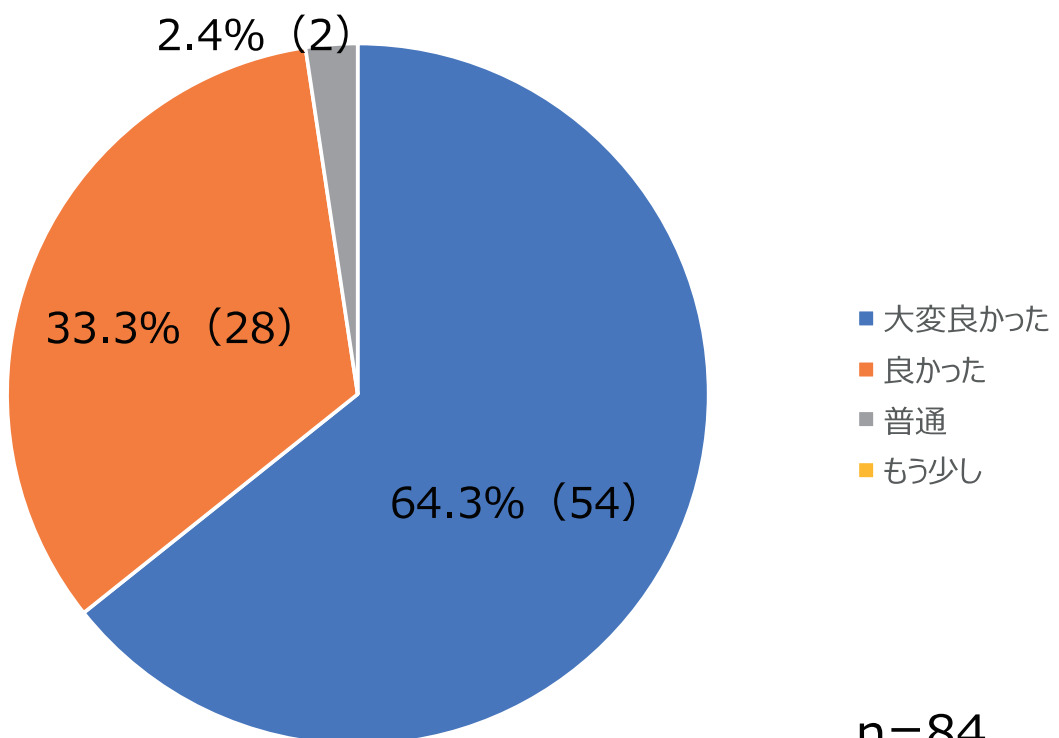


Q.ご自宅から会場までの時間はどれぐらいでしたか？



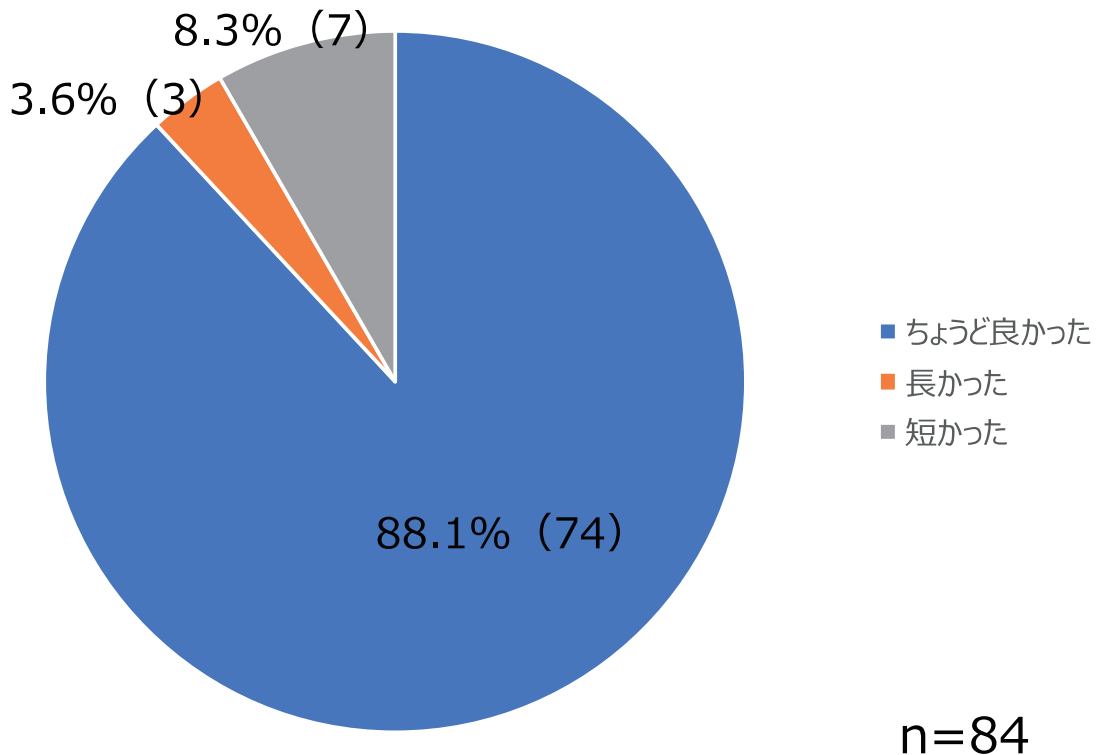
n=84

Q.本日の内容はいかがでしたか？

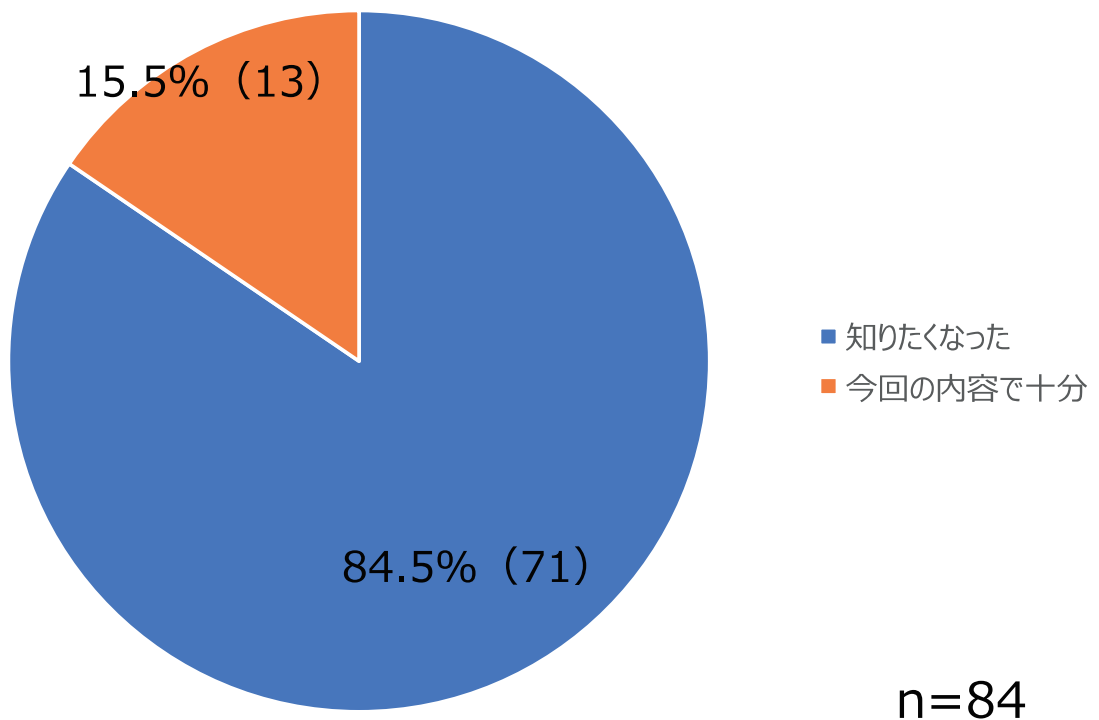


n=84

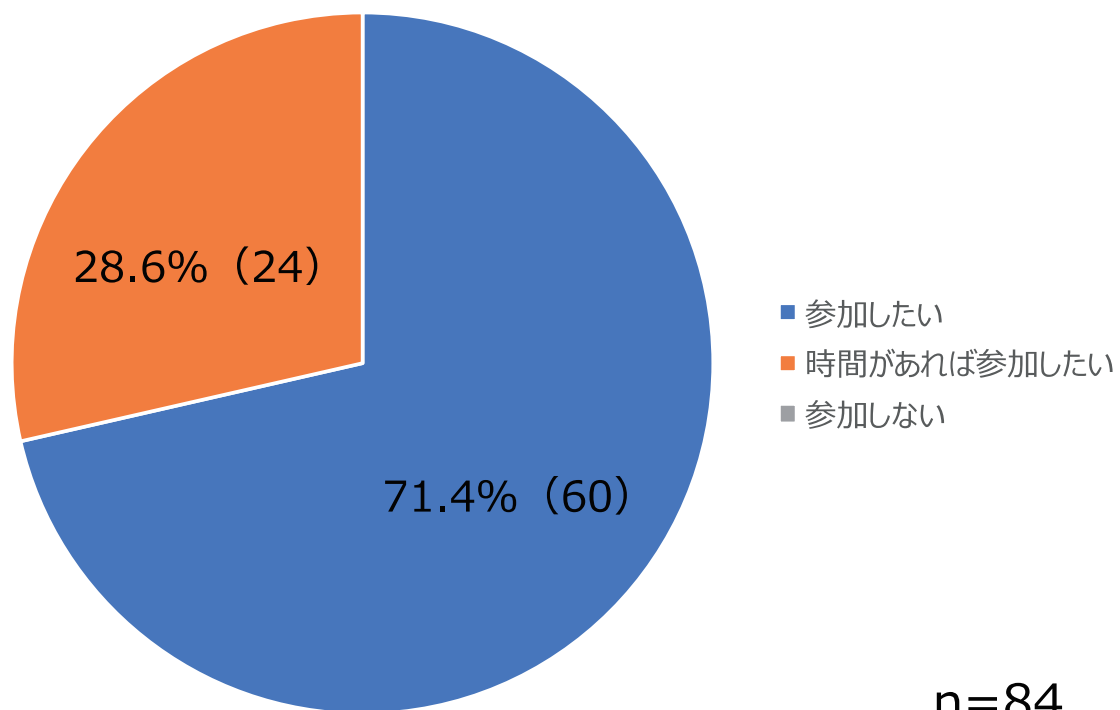
Q.講演会の時間はいかがでしたか？



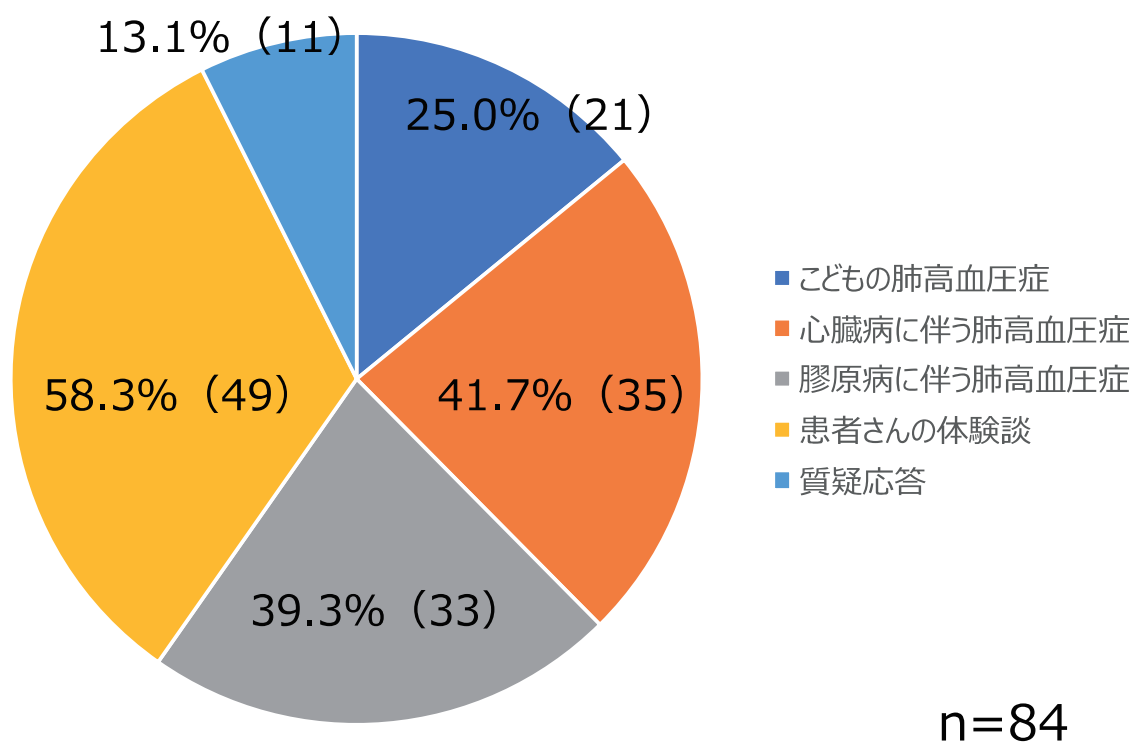
Q.肺高血圧症のことをもっと知りたくなりましたか？



Q.同じような企画があれば、また参加されますか？



Q. 内容で何がもっとも興味深かったですか？
(複数回答)



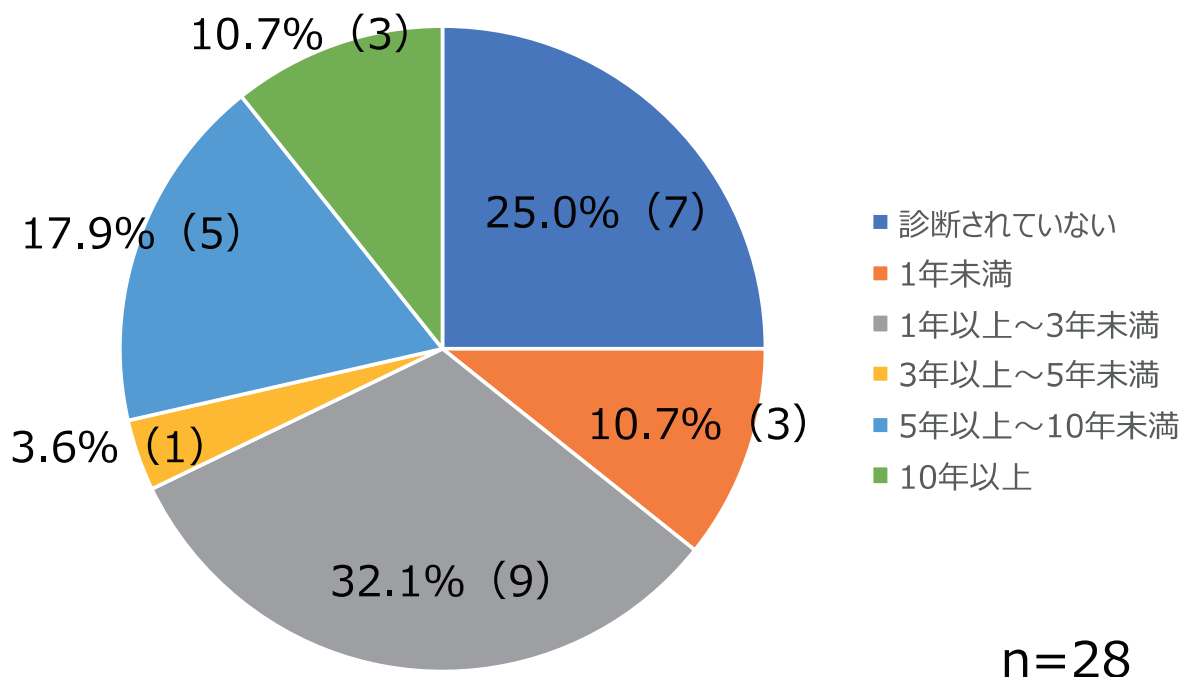
Q. 内容で何がもっとも興味深かったですか？

- 先天性心疾患による肺高血圧症の体験談（2名）
- 膠原病の合併についてもっと詳しく知りたい
- 肺高血圧症の遺伝について
- フローランについてもっと詳しく知りたい。
- 色々な患者さんの体験談を聞きたい。（3名）
- 肺高血圧症の患者さんに対して健常者の立場でできることを知りたい。
- 日常生活で気を付けること、就労やQOLとの関わりについて
- 未知の研究、希望が持てる話
- 肺高血圧症の予後について
- 新薬・治験の状況について

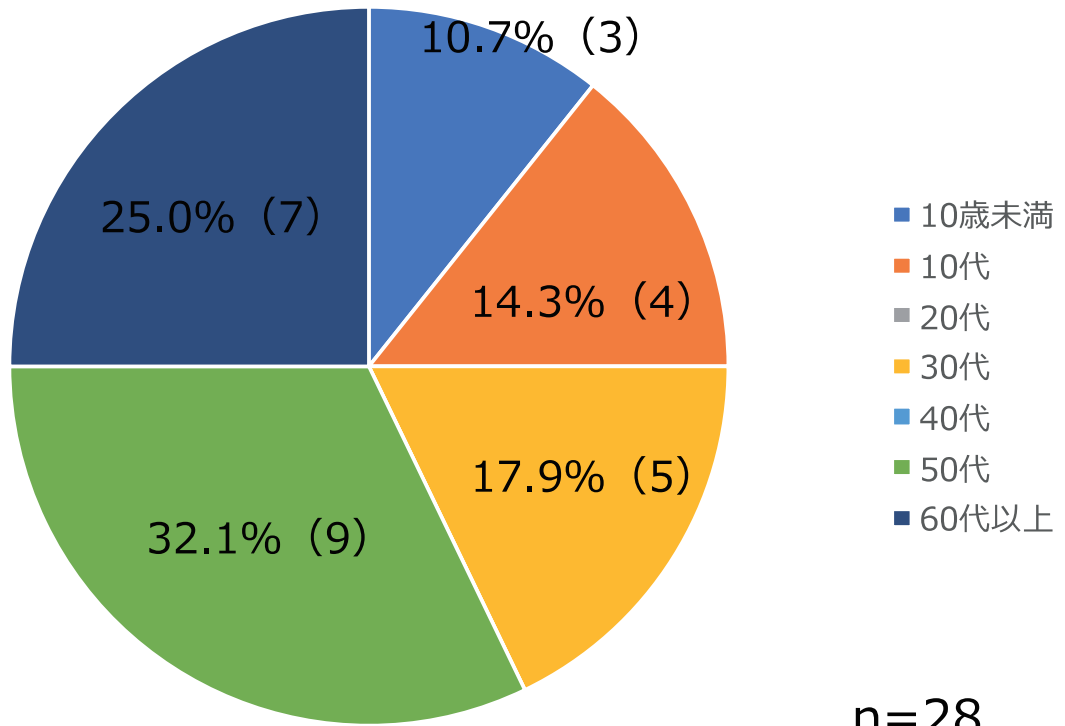
【その他】

- 膠原病に関する内容を開催して欲しい（2名）
- 混合性結合組織病のため、予防や詳しい検査について
- 間質性肺炎について
- 心房中隔欠損の手術について
- 認知症・骨粗鬆症について
- 心臓の働き、病気について（2名）

Q. 肺高血圧症と診断されて何年経ちましたか？

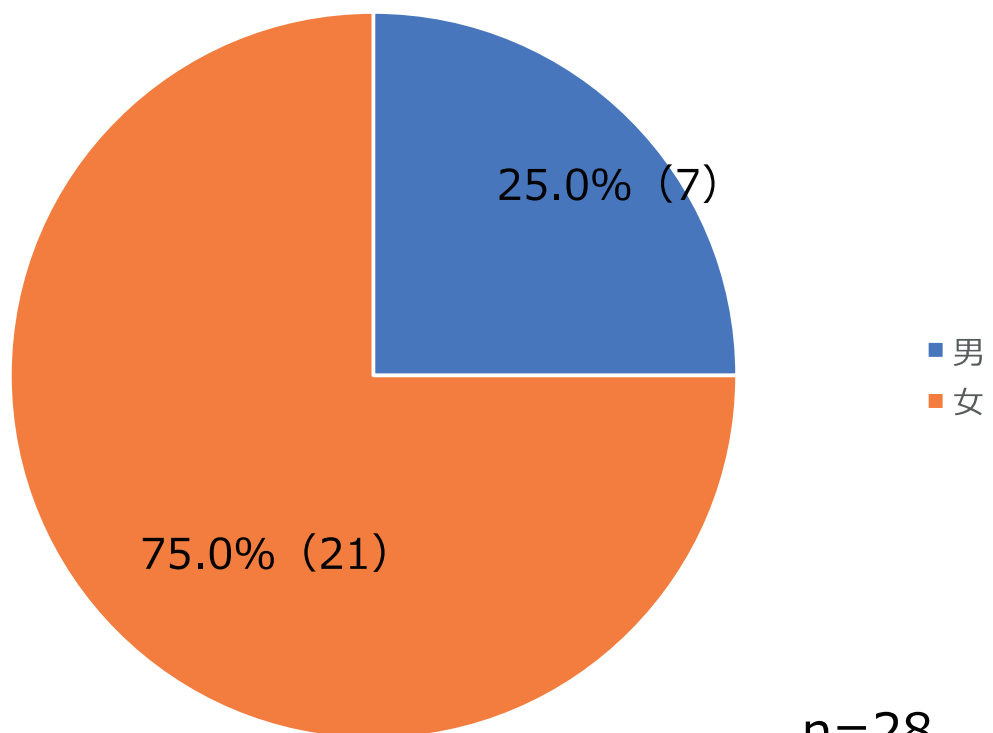


Q. 年齡



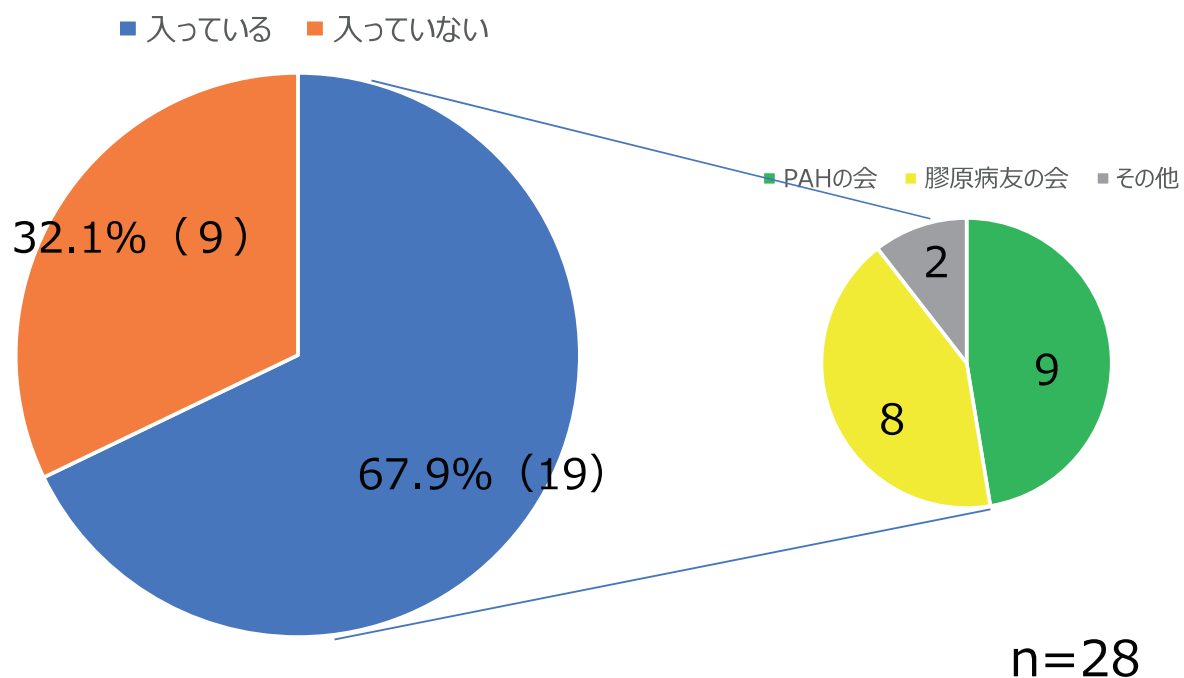
n=28

Q. 性別

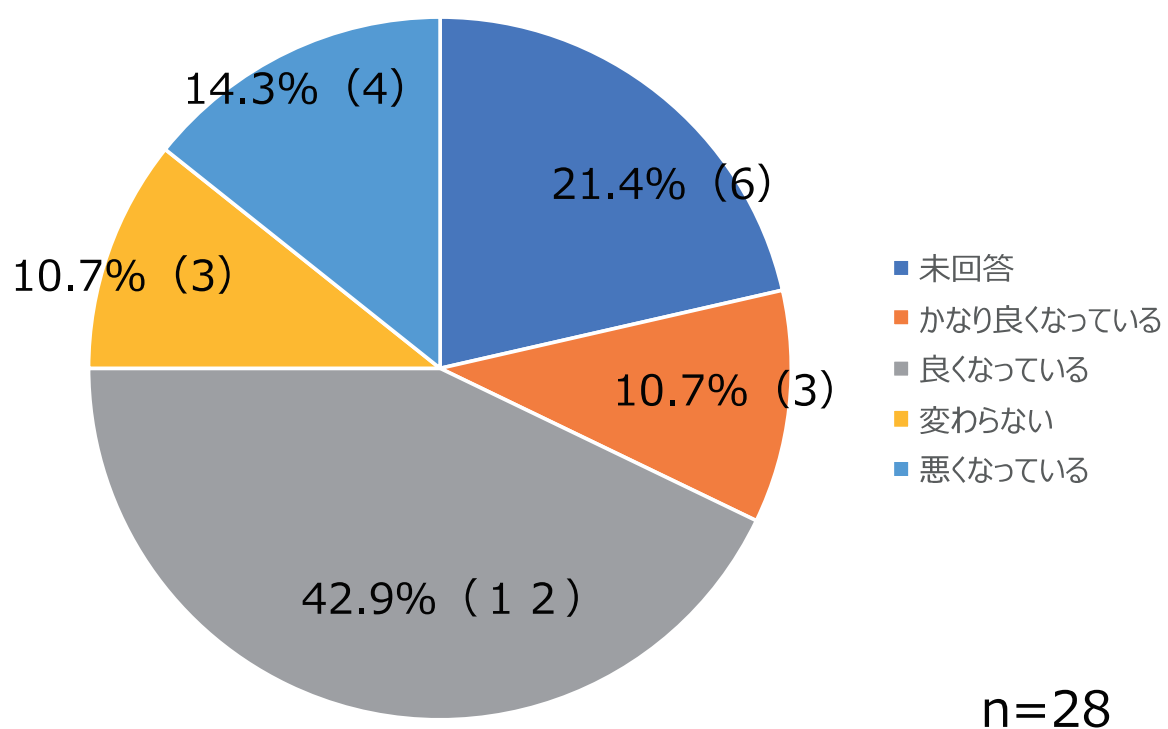


n=28

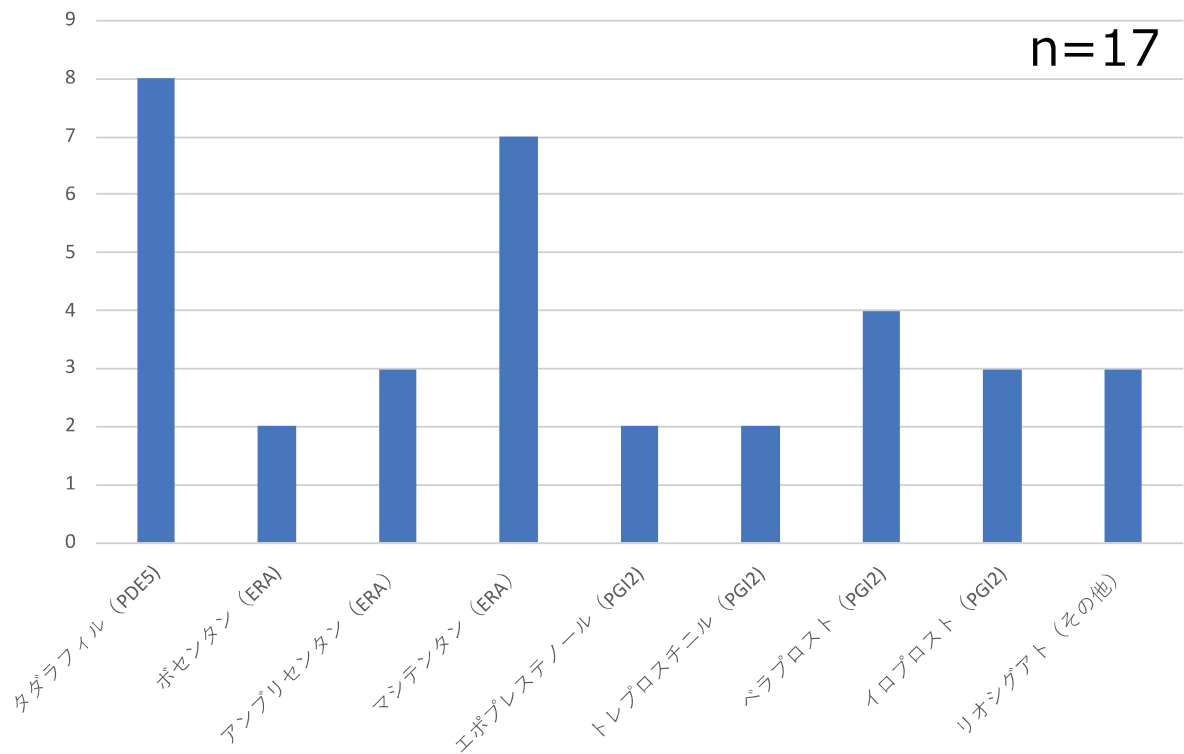
Q. 患者会、家族会に入会されていますか？



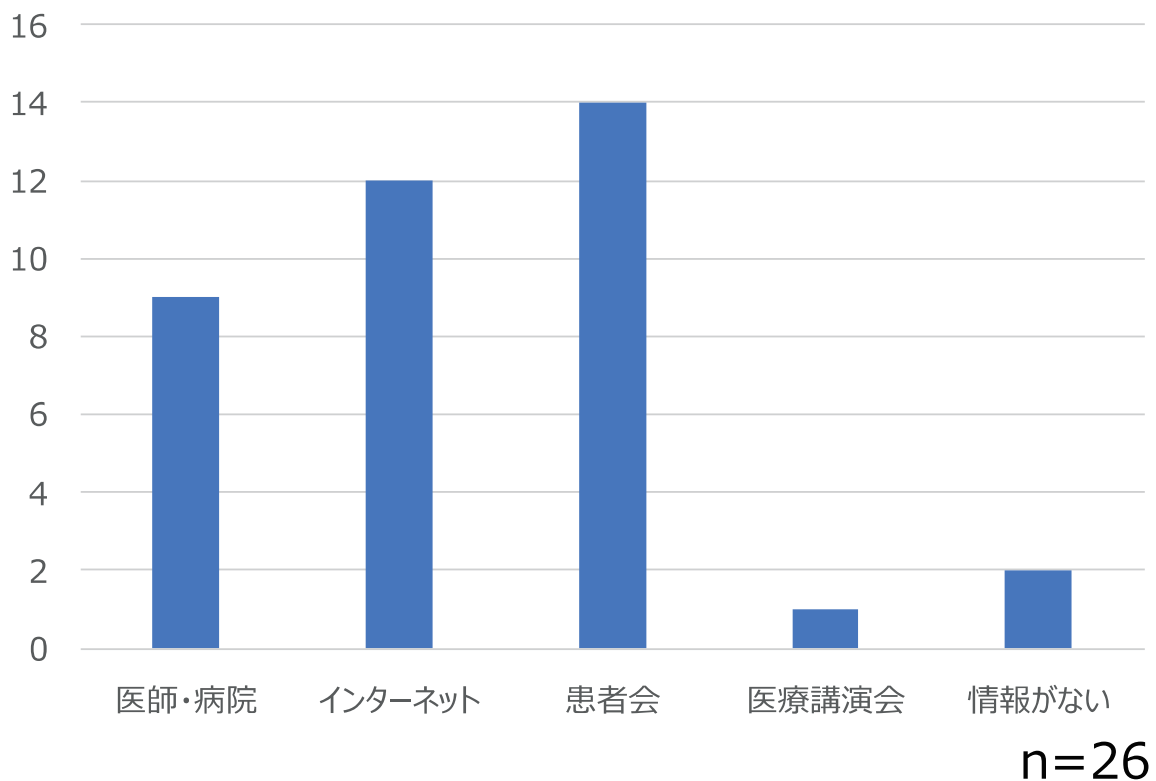
Q. 治療によって体調は改善されましたか？



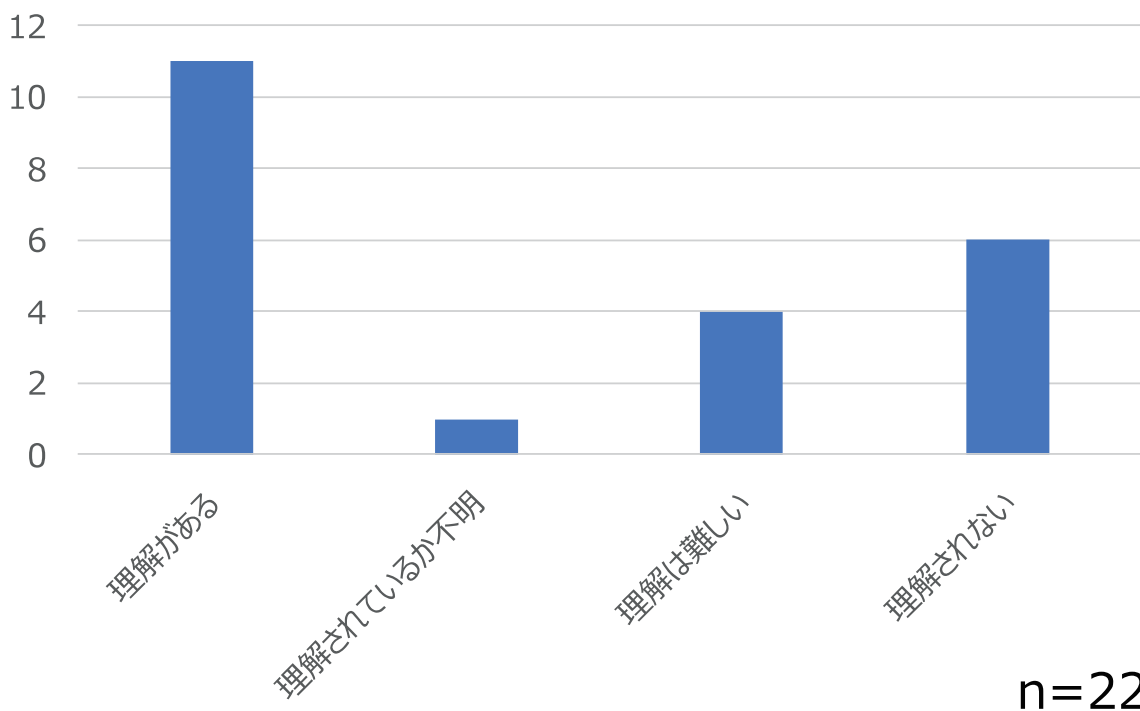
Q. 治療薬は何をご使用されていますか？ (複数回答)



Q. 肺高血圧症の情報はどこで入手されていますか？ (複数回答)



Q. 周囲の方の理解はどうか？



Q、その他・感想

- 土井先生のお話がとても分かりやすかったです。とても聞きやすく、もっとお話を聞きたいと思いました。
- 色々なパターンの肺高血圧症があるので、大変な病気だと思います。先生方、これからも宜しくお願い致します。
- 患者さんと先生と一緒に説明して下さり、分かりやすくとても勉強になりました。次回、また開催して下さい。
- 大変貴重なお話をありがとうございました、先生方のお話も分かりやすかったです。
- 初めてこういう会に参加しましたが、患者さんのお話はとても素晴らしかったです。小さいお子さんがこのような病気になることを知り、今後の医学の発展が良い方向にいくことを第三者ながら希望し、応援したいです。

Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017

Takayuki Sumida^{a,b}, Naoto Azuma^{b,c}, Masafumi Moriyama^{b,d}, Hiroyuki Takahashi^{a,b}, Hiromitsu Asashima^{a,b}, Fumika Honda^a, Saori Abe^a, Yuko Ono^{a,d}, Tomoya Hirota^{a,b}, Shintaro Hirata^{b,e,f}, Yoshiya Tanaka^{b,e}, Toshimasa Shimizu^{b,g}, Hideki Nakamura^{b,g}, Atsushi Kawakami^{b,g}, Hajime Sano^{b,c}, Yoko Ogawa^{b,h}, Kazuo Tsubota^{b,h}, Koufuchi Ryo^{b,i}, Ichiro Saito^{b,i}, Akihiko Tanaka^{b,d}, Seiji Nakamura^{b,d}, Etsuko Takamura^{b,j}, Masao Tanaka^{b,k}, Katsuya Suzuki^{b,l}, Tsutomu Takeuchi^{b,l}, Noriyuki Yamakawa^{b,m,n}, Tsuneyo Mimori^{b,m}, Akiko Ohta^{b,o}, Susumu Nishiyama^{b,p}, Toshio Yoshihara^{b,q}, Yasunori Suzuki^{b,r}, Mitsuhiro Kawano^{b,r}, Minako Tomiita^{b,s} and Hiroto Tsuboi^{a,b}

^aDepartment of Internal Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan; ^bClinical 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; ^cDivision of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; ^dSection of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ^eThe First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka, Japan; ^fDepartment of Clinical Immunology and Rheumatology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; ^gUnit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; ^hDepartment of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; ⁱDepartment of Pathology, Tsurumi University School of Dental Medicine, Kanagawa, Japan; ^jDepartment of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ^kDepartment of Advanced Medicine for Rheumatic Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ^lDivision of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; ^mDepartment of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ⁿDepartment of Rheumatology, Kyoto-Katsura Hospital, Kyoto, Japan; ^oDivision of Public Health, Department of Social Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan; ^pKurashiki Medical Center, Okayama, Japan; ^qDepartment of Otorhinolaryngology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ^rDivision of Rheumatology, Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Ishikawa, Japan; ^sDepartment 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 PICO (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 3 February 2018

KEYWORDS



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

Introduction

Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration into the exocrine glands and other organs, leading to dry mouth, dry eyes, and various extra-glandular symptoms [1]. SS is categorized into primary SS (pSS) which is not associated with other well defined connective tissue diseases (CTDs), and secondary SS, which is

associated with other well defined CTDs [1]. Moreover, pSS is further subdivided into the glandular form, with involvement of the exocrine glands only, and the extra-glandular form, with the involvement of organs other than exocrine glands.

In Japan, SS was certified as a designated intractable disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) in January 2015. Researches on designated intractable

CONTACT Takayuki Sumida  tsumida@md.tsukuba.ac.jp  Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-city, Ibaraki 305-8575, 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.

資料 21

2018年11月18日

厚生労働省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
若年性特発性関節炎・成人スチル病分科会

若年性特発性関節炎・成人スチル病 医療講演会

1. 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、疾病そのものだけでなく、診療の手引き・ガイドラインの策定といった近年の活動について周知することは重要と考えられます。また、若年性特発性関節炎では移行期医療に関する啓蒙も重要と考えられます。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にも繋がると考えられます。今回我々は、若年性特発性関節炎・成人スチル病をテーマとした患者向け医療講演会を開催致しましたので、ご報告致します。

2. 開催概要

日時：平成30年11月18日（日）10:00～12:30

場所：金沢大学附属病院 CPD センター

参加費：無料、事前申し込み無し

参加者数：53名

講演内容

第一部：医療講演

座長：東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授 森雅亮

1) 講演1 「若年性特発性関節炎の手引きの概要」

演者：大阪医科大学小児科 助教 岡本奈美

2) 講演2 「成人スチル病手引きの概要」

演者：埼玉医科大学病院 リウマチ膠原病科 教授 三村俊英

3) 講演3 「リウマチ性疾患の移行期医療の展望」

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

第二部：医療相談会

参加者のうち、希望の方を対象に個別に相談に応じた。

若年性特発性関節炎：森雅亮、岡本奈美、清水正樹

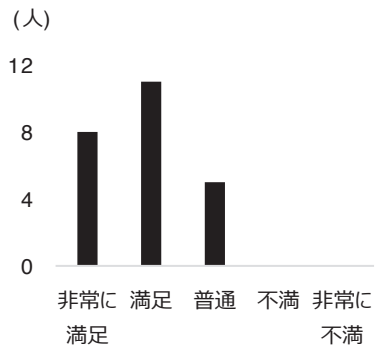
成人スチル病：三村俊英、川畑仁人

当日の様子：予想よりも多くの方が参加されたが、会場の準備、受付、参加者の案内、アンケートの回収は問題なくスムーズに行われた。講義講演、医療相談会はほぼ予定の時間通り進行した。体調不良者などはなかった。

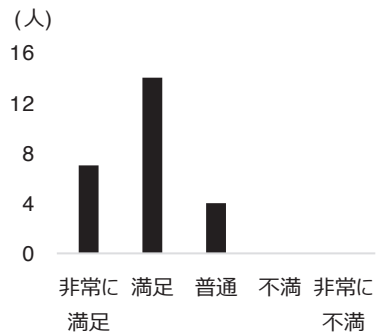
資料 21

3. 参加者からのアンケート集計結果

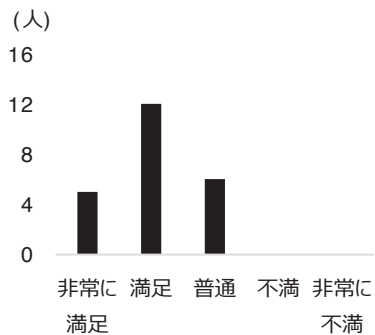
・会全体について



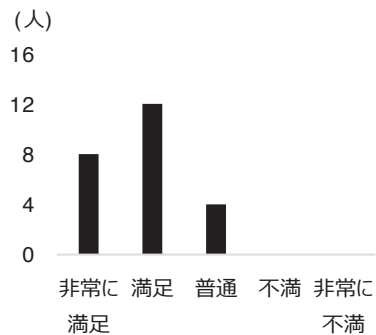
・「若年性特発性関節炎の手引き概要」について



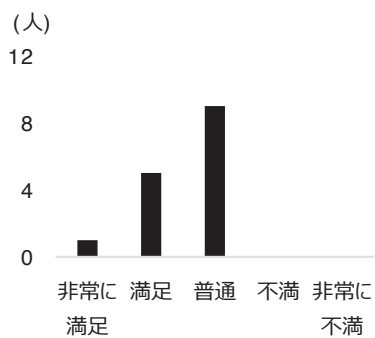
・「成人発症スティル病の手引き概要」について



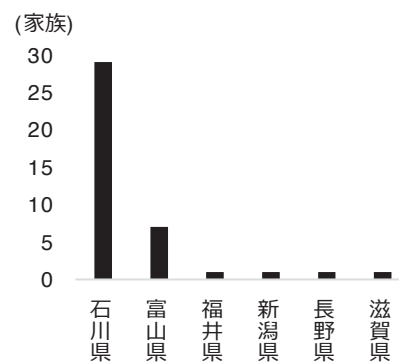
・「リウマチの移行期医療の展望」について



・質疑応答について



・出席者の出身県 (家族単位での集計)



資料 21

自由記載

- ・ 病気の経過など具体的な例など紹介して頂けたら助かります。
- ・ 薬を長く飲み続けなくてはいけない病気なので、成人した時に何か副作用とかがおきないか心配です。薬に関する説明も聞きたいです。
- ・ 薬の副作用の実例（小児から成人になってからの副作用でどのようなことがあったか、特に女性に関する内容）が知りたい。
- ・ 移行期の詳しい説明、具体的な説明（医療機関、先生の名前など）が欲しい。
- ・ 助成金について教えて欲しい。
- ・ 高齢でスティル病になった人を対象にした講演会をしてほしい。
- ・ スクリーンのみの解説でなく、ペーパー資料があれば良いと思います。
- ・ 時間が全体として少し長い気がしました。内容も難しい部分が多かったと思います。
- ・ 先生方のはるばる金沢までお越し下さったことにとっても感謝しています。講演会に参加できて良かったです。
- ・ 話をきいていてよく理解できました。質問にも適確に答えを頂き非常に感謝しています。
- ・ ぜひ、また北陸で講演会をして下さい。

2019年10月出版



- I 診断
- II ループス腎炎
- III NPSLE
- IV 皮膚ループス
- V 血液疾患
- VI 関節・肺・他の病変
- VII 妊産婦
- VIII モニタリング
- IX 薬剤
- X 小児

厚生労働省自己免疫研究班SLE分科会・日本リウマチ学会、
全身性エリテマトーデス（SLE）の診療ガイドライン、南山堂（東京）、2019年10

＜診断基準＞

1. 診断基準項目

(1) 皮膚症状

(a) ヘリオトロープ疹：両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑

(b) ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹

(c) ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

(2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

(3) 筋肉の自発痛又は把握痛

(4) 血清中筋原性酵素（クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ）の上昇

(5) 筋炎を示す筋電図変化^{*1}

(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7) 全身性炎症所見（発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進）

(8) 筋炎特異的自己抗体陽性^{*2}

(9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

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才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^{*3}(8)を満たすものは無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎に含む。

多発性筋炎：18歳以上で発症したもので、(1)皮膚症状を欠き、(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすもの。18才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、免疫介在性壊死性ミオパチーと診断される例も、本診断基準を満たせば本疾患に含めてよい。

註

*1

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

*2

ア) 抗ARS抗体(抗Jo-1抗体を含む)、イ) 抗MDA5抗体、ウ) 抗Mi-2抗体、エ) 抗TIF1 γ 抗体、オ) 抗NXP2抗体、カ) 抗SAE抗体、キ) 抗SRP抗体、ク) 抗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。

1. 日時 令和元年12月6日(金)17:00~18:00
2. 場所 ステーションコンファレンスセンター東京
(東京都千代田区丸の内 1-7-12 サピアタワー 606)
3. 出席者 分科会長:田中良哉 自己免疫班代表者:森雅亮
分科会員:伊藤保彦、亀田秀人、桑名正隆、藤井隆夫、藤尾圭志、室慶直
研究協力者:井上嘉乃、大村浩一郎、小倉剛久、白井悠一郎、田淵裕也、土田優美
中野和久、檜崎秀彦、長谷川久紀、平田信太郎、松宮遼、安岡秀剛、深谷修作
欠席者 研究協力者: 芦原このみ、宮川一平、桃原真理子
4. 報告事項等
 - 1) 田中会長より当日開催された自己免疫班全体班会議で報告した混合性結合組織病(MCTD)分科会の活動内容について説明がなされた。また改定診断基準案については現在Modern Rheumatologyに投稿、リバイス中であり、本年中の再投稿を目標としていることを述べた。本日は診療ガイドライン作成について、各施設で作成された推奨文に対して、出席者全員で推奨度、同意度を決定することが説明された。
5. 検討事項
 - 1) 診療ガイドラインについて
GRADEシステムを用いてMINDs2017に準拠した診療ガイドライン作成を進め、CQに関しては平田委員、田中会長を中心に三森班(2008年)のものに適宜CQを削除、追加のうえ再調整し、各施設で二次スクリーニング、推奨文の作成まで完了したことが報告された。全てがnarrative reviewであった。推奨文の一部の文言を整え、表記を統一(グルココルチコイドなど)した上で、出席者全21名で推奨度、同意度を決定した。推奨度についてはA. 行うことを強く推奨する、B. 行うことを弱く推奨する、C. 行わないことを弱く推奨する、D. 行わないことを強く推奨するの4段階を多数決にて決定し、同意度については各出席者が1-5点を得点し、その平均値を算出した。いずれの推奨文においても分科会全体で4点以上の同意度が得られた(次頁参照)。今後は本年度中を目標に田中会長を中心にガイドライン前文を作成する予定である。
 - 2) 重症度分類について
重症度分類については、新診断基準の表記に合わせ文言を修正(間質性肺炎、肺線維症など)、誤記を修正のうえ、現行の分類を現段階では継続して使用する。しかし重症度の医学的根拠が不十分であることから、来年度よりSLRに基づいて点数化できる方法を検討し、重症度分類を修正する方針とした。
 - 3) 難病プラットフォームについて
森班長より、来年度より自己免疫班全体で各疾患において難病プラットフォームを立ち上げる予定であること、また患者数の少ない疾患より順次立ち上げていく方針であることの説明がなされた。当分科会からは大村委員、土田委員、檜崎委員、中野委員を難病プラットフォーム担当者として選出し、来年度の立ち上げに向けて、話し合いを進めていく方針となった。
 - 4) その他
上記に加え、来年度以降、疫学調査の実施、医療経済解析(特に肺高血圧症)にも着手する予定とした。さらに将来的にはMCTDの治療アルゴリズムの策定を目標とした。

大項目	CQ	QO	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。	C	4.2
				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。	B	4.8
	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

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. 手指に局限した皮膚硬化
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。

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

資料27

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	Q01	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」、「指ないし手背の腫脹」の有無を評価することを強く推奨する。 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	5.0	A21	5×21
	Q02	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強く推奨する。 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。	B	4.4	A19, B2	5×19, 4×2
	Q03	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。 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「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	5.0	A21	5×21
	Q04	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強く推奨する。	A	5.0	A21	5×21
MCTDの臨床所見と治療	Q05	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。 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	4.6	A18, B3	5×13, 4×8
	Q06	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。 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強く推奨する。	D	4.9	A13, B8	5×11, 4×7, 3×2, 2×1
	Q07	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強く推奨する。 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強く推奨する。	B	4.8	B2, C19	5×8, 4×12, 2×1
	Q08	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。	C	4.2	B2, C19	5×8, 4×12, 2×1
	Q09	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強く推奨する。	B	4.8	B21	5×17, 4×4
	Q10	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強く推奨する。	A	4.7	A4, B17	5×16, 4×5
	Q11	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。	B	4.6	B21	5×13, 4×8
	Q12	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強く推奨する。	B	4.6	B21	5×13, 4×8
	Q13	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強く推奨する。	B	4.6	A2, B19	5×14, 4×7
	Q14	MCTD患者のQOL、QOLI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評価を強く推奨する。	B	4.8	B21	5×17, 4×4

13:00~13:40 第1部 「指定難病制度の現状について」

(M&D タワー2階 鈴木章夫記念講堂)

厚生労働省よりご挨拶: 谷口 顕信 先生

(厚生労働省健康局難病対策課 課長補佐)

講演: 森 雅亮 先生 (東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授)

「指定難病制度の現状について」

座長: 杉原 毅彦 先生 (東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 准教授)

13:40~14:00 休憩・会場移動

*** 順次、係りの者が第2部各班会場へご案内します ***

- ・ シェーグレン症候群班: 3号館*3階 医学科講義室2
- ・ 若年性特発性関節炎/成人発症スチル病班: 3号館*7階 講義室4
- ・ 全身性エリテマトーデス班: M&D タワー2階 講義室2 (鈴木章夫記念講堂の左出口)
- ・ 混合性結合織班: M&D タワー2階 講義室1 (鈴木章夫記念講堂の左出口)
- ・ 多発性筋炎/皮膚筋炎班: M&D タワー2階 鈴木章夫記念講堂

*3号館はM&Dタワー2階から連絡通路があります

14:00~16:00 第2部 講演・Q&A セッション 各班プログラム**全身性エリテマトーデス: 小児から成人まで**

司会 渥美 達也 先生 (北海道大学病院内科II)

1) 講演

演者: 武井 修治 先生 (鹿児島大学病院小児診療センター)

「小児 SLE の特性を見据えた治療と移行支援、Dreams come-true 寛解をめざして」

座長: 渥美 達也 先生 (北海道大学病院内科II)

2) パネルディスカッション(Q&A コーナー)

講師: 渥美達也 先生、武井修治 先生、天野裕文 先生(順天堂大学膠原病・リウマチ内科)、

花岡洋成 先生(慶應大学 リウマチ内科)、溝口史高 先生(東京医科歯科大学・膠原病・リウマチ内科)

混合性結合織病: MCTD を一緒に考えてみませんか?

司会 田中 良哉 先生 (産業医科大学 第1内科学講座)

1) はじめに 田中 良哉 先生

2) 混合性結合組織病(MCTD)とは ~指定難病に認定されるには~ (30分)

亀田 秀人 先生 (東邦大学医療センター 大橋病院 膠原病リウマチ内科)

3) MCTDに伴う肺高血圧症について ~治療が進歩してきました~ (30分)

桑名 正隆 先生 (日本医科大学 リウマチ・膠原病内科)

4) 総合討論 (25分) 司会 田中 良哉 先生

5) おわりに 田中 良哉 先生

シェーグレン症候群

司会 住田 孝之 先生 (筑波大学 膠原病・リウマチ・アレルギー内科)

1) 指定難病とは (5分)

住田 孝之 先生

2) 指定難病 SS に認定されるには

2-1) 確定診断が必要(15分)

坪井 洋人 先生 (筑波大学 膠原病・リウマチ・アレルギー内科)

2-2) 重症度分類で重症であることが必要(15分)

東 直人 先生 (兵庫医科大学 リウマチ・膠原病科)

2-3) SS の口腔症状と対策は (15分)

齋藤 一郎 先生 (鶴見大学歯学部 口腔病理学)

2-4) SS の眼症状と対策は (15分)

高村 悦子 先生 (東京女子医科大学 眼科)

2-5) SS の全身症状と対策は (15分)

川上 純 先生 (長崎大学 第一内科)

2-6) 小児 SS とは (15分)

富板 美奈子 先生 (下志津病院 小児科)

3) 討論 (25分)

座長：住田 孝之 先生、討論者：上記全員

多発性筋炎・皮膚筋炎

司会 川口 鎮司 先生 (東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科)

1) 講演 (50分)

「免疫抑制薬での治療方法」

川口 鎮司 先生

「筋炎にみられる自己抗体」

笹井 蘭 先生 (京都大学 免疫・膠原病内科)

休憩 10分

2) ラウンドテーブル形式での患者相談会、質問会 60分

神田 隆 先生 (山口大学 神経内科学)

川口 鎮司 先生

笹井 蘭 先生

木村 直樹 先生 (東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科)

若年性特発性関節炎/成人発症スチル病：JIA/AOSD 最新の話

【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)

【医療講演会】 質疑応答なし 各 20分

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

岡本 奈美 先生 (大阪医科大学小児科)

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 (金沢大学小児科)

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)

4) リウマチ性疾患の移行期医療の展望

川畑 仁人 先生 (聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科)

休憩 5分

【パネルディスカッション】 30分 座長：森 雅亮 先生 討論者：演者全員

Disease activity, treatment and long-term prognosis of adult juvenile idiopathic arthritis patients compared with rheumatoid arthritis patients

Takumi Matsumoto^{a,b} , Toshihiro Matsui^{a,c}, Fumio Hirano^{a,b}, Shigeto Tohma^{c,d} and Masaaki Mori^a 

^aDepartment of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan; ^bDepartment of Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan; ^cDepartment of Rheumatology, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan; ^dDepartment of Rheumatology, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, Tokyo, Japan

ABSTRACT

Objective: To evaluate the difference between adult juvenile idiopathic arthritis (JIA, starting at <16 years) and rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Data on 128 adult JIA patients were from the National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa), 2014, divided into 4 groups by period of disease onset (Group 1: 2000–2013, $n=32$; Group 2: 1981–1999, $n=32$; Group 3: 1966–1980, $n=31$; Group 4: ~1965, $n=33$). Disease activity, treatment and long-term prognosis of adult JIA patients were compared with RA patients matched for sex- and disease duration in each era.

Results: In Groups 1 and 2, adult JIA patients had significantly lower clinical disease activity indices (CDAI) (Group 1: adult JIA 1.5 [0.4–6.9]-vs-RA 5.3 [2.5–10.3], $p=.001$, Group 2: 2.6 [0.6–9.0]-vs-6.9 [3.5–11.0], $p=.001$, shown as median [quartile range], p -value, respectively), and had higher CDAI remission rates than RA patients (Group 1: 54.8%-vs-28.2%, $p=.002$, Group 2: 51.7%-vs-17.0%, $p<.001$). More adult JIA than RA patients in Group 1 used biologics (62.5%-vs-24.7%, $p<.001$). However, there were no adult JIA-vs-RA differences in joint destruction and physical function in any group.

Conclusions: Adult rheumatologists must recognize that adult JIA patients are different from RA patients even when disease duration is the same.

ARTICLE HISTORY

Received 8 August 2018
Accepted 16 November 2018

KEYWORDS

Transition; adult Juvenile idiopathic arthritis (JIA); rheumatoid arthritis (RA)

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common form of arthritis in children. JIA is of unknown aetiology, beginning before the 16th birthday and persisting for at least 6 weeks [1]. Recently, treatment of JIA has been improved by employing biological therapies, as in rheumatoid arthritis (RA). Advances in pediatric medicine have resulted in increased numbers of adult patients who had childhood-onset chronic disease [2]. However, long-term follow-up data in other countries showed that JIA is still ongoing in 34–50% of JIA patients after they reach adulthood [3,4]. Therefore, a seamless transition in medical care from adolescence to adulthood (i.e. transitional care) is important [5,6]. However, adult rheumatologists who take over the care of adult JIA patients commonly have little knowledge of the pathogenesis, treatment and characteristics of JIA [7]. Moreover, it is unclear whether adult JIA patients should be treated similarly to RA patients [8]. To provide appropriate medical care, we should establish evidence-based management strategies for adult JIA.

In the pre-biologics era, only one study comparing the prognosis of JIA and RA has been published [9]. That study,

which dealt with disease subtypes and the presence of antibody, indicated that oligoarticular JIA had the best outcome according to radiographic changes, whereas seropositive RA had the worst [9]. However, little evidence is available with regard to the difference in prognosis between adult JIA and RA in the biologics era. Although the long-term prognosis of JIA still requires elucidation, to the best of our knowledge, there are no large databases on adult JIA patients in Japan which could be explored for this purpose. For this reason, here we extracted data on adult JIA patients (defined as onset at <16 years of age) who were registered in the RA database as ‘oligoarticular JIA (oligoarthritis) or polyarticular JIA (polyarthritis)’. We then compared their current status and prognosis with RA patients (defined as starting at ≥ 16 years of age) who had the same disease duration.

The National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa) was established in 2002 to reveal trends and problems associated with RA [10]. Nationwide, attending physicians in multiple centres register patients diagnosed with RA in this database, which includes disease activity, drug use, physical function, joint outcome and other data which are collected annually. Adult JIA patients (oligoarthritis or

資料30

2019年度患者向け医療講演会 報告

大阪医科大学小児科
岡本奈美/杉田侑子

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

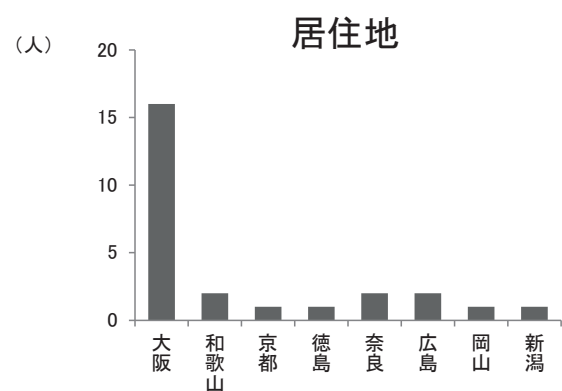
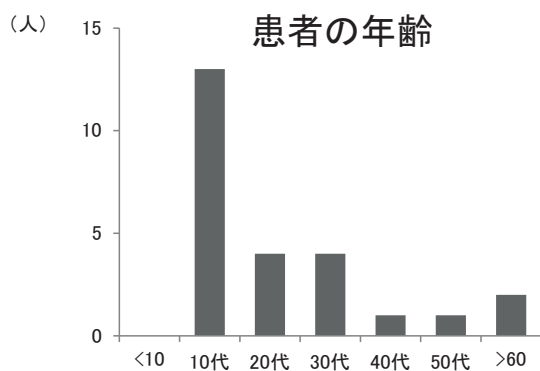
お問い合わせ：大阪医科大学小児科医局
tel：072-683-1221(代)

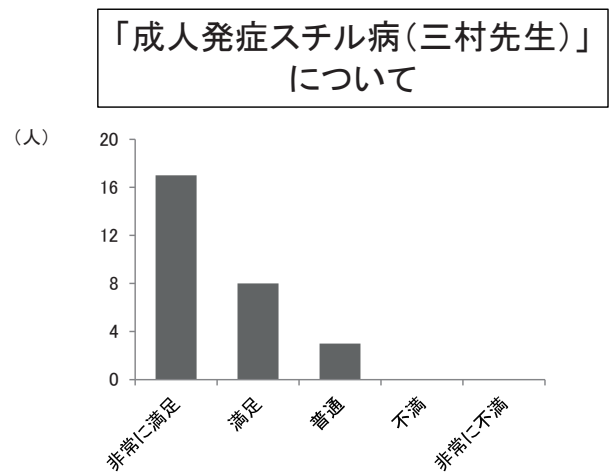
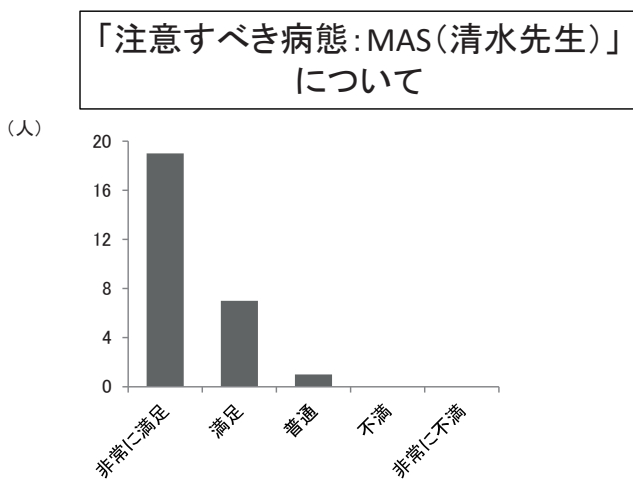
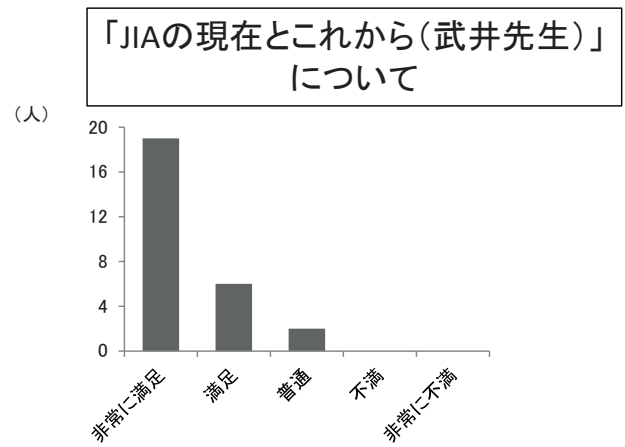
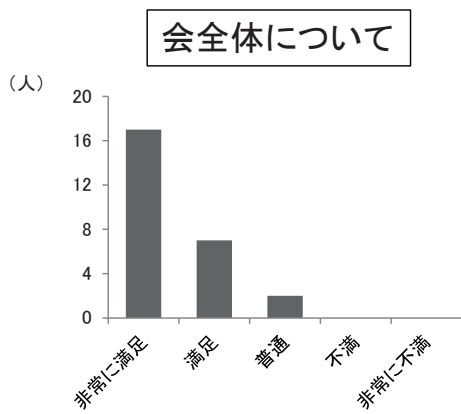
注：講演会の内容については現時点では未定です。決定次第、小児科のホームページ(<https://www.osaka-med.ac.jp/deps/ped/index.html>)に掲載いたします。

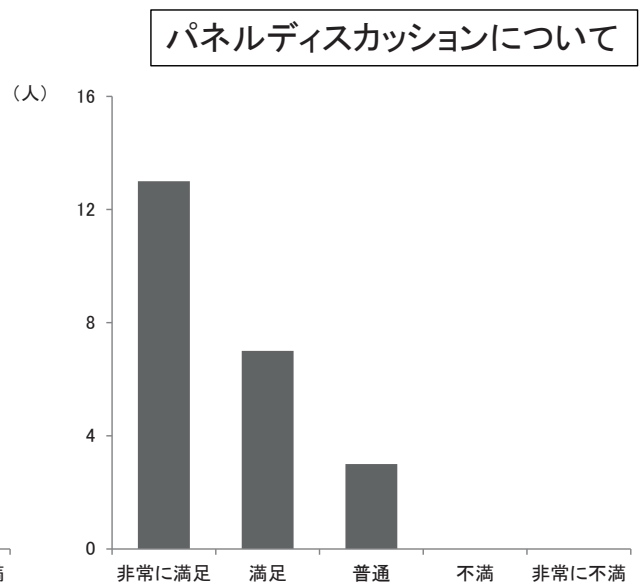
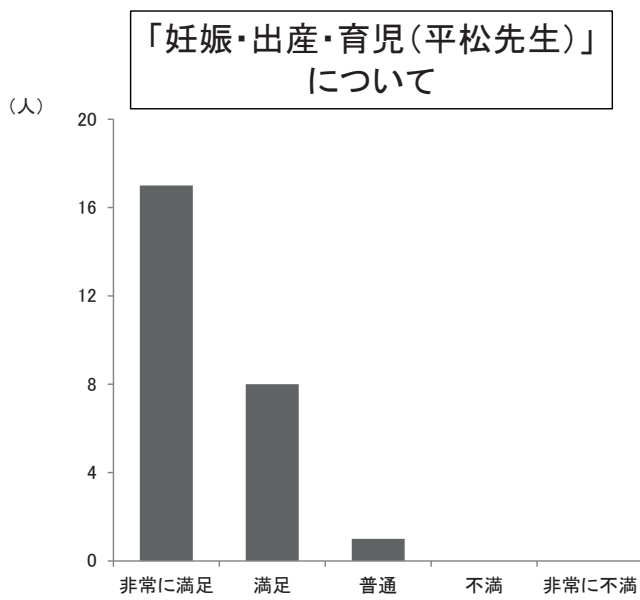
厚生労働科学研究費補助金事業 難治性疾患政策研究事業
自己免疫疾患に関する調査研究班 主催

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くないです) 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

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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

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：研究対象の全疾患で、これまでの国内外の診断基準、重症度分類をもとに検証が行われた。特に数年ぶりに政策研究の再開した MCTD は疾患概念すら曖昧になっていたことが明らかとなり、継続研究の重要性がうかがわれた。

2) 診療ガイドライン（GL）の策定と改訂、関連学会承認獲得
SLE については全ての CQ の推奨文の草案が作成され、平成 29 年度中に推奨文完成の見込みである。前述のように MCTD は疾患定義再考から開始し、今後の診断基準・重症度分類作成のための基礎を固めることができた。PM/DM、SS、JIA/ASD は新発表の基準をもとに、改訂に向けた検証を開始した。

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
各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。SLE、PM/DM、SS 改訂案は難病対策課に提出済みであり、SLE は改訂実現の作業をしている。また、研究班全体で、難病プラットフォームを利用したレジストリ作成のための準備を開始した。

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
患者会や学会と協力し、患者向けの公開講座を開催することとし、PM/DM、JIA/ASD については既に開催し今後も定期的に開催をしてくこととした。

5) AMED 実用化研究事業との連携
AMED 研究「免疫抑制剤の効果的な併用による難治性膠原病治療プロトコール作成のための研究 [研究代表者：渥美達也]」と協調し各施設から臨床情報や検体を収集し、新たな研究事業の計画も立案した。

これらに加えて、関節型若年性特発性関節炎を指定難病に加える活動を行ってきたことが実を結び、全身型と合わせて「若年性特発性関節炎」と登録され、平成 30 年 4 月から指定難病の一つとして扱われることになった。

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	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科 神経内科学 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	川口鎮司	東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター 臨床教授
田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座教授	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授	小林一郎	北海道大学大学院医学研究院 小児科学分野 招へい教員客員教授

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	小児科学教室 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 教授	清水正樹 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 助教
正木康史	金沢医科大学医学部臨床医学 血液免疫内科学 教授	太田晶子 埼玉医科大学医学部 社会医学准教授
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 教授	山田 亮 京都大学大学院医学研究科 統計遺伝学 教授
坪田一男	慶應義塾大学医学部 眼科学教室 教授	研究協力者
高村悦子	東京女子医科大学医学部医学科 眼科学 准教授	三森経世 京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 教授
富板美奈子	千葉県こども病院 アレルギー膠原病科 部長	佐野 統 兵庫医科大学内科学講座 リウマチ・膠原病科 教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 教授	西山 進 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター 部長
天野浩文	順天堂大学医学部 膠原病内科学 准教授	川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師
石井智徳	東北大学病院 血液・免疫科 特任教授	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
廣畑俊成	北里大学医学部 膠原病・感染内科学 客員教授	斎藤一郎 鶴見大学歯学部 病理学講座 教授
湯澤由紀夫	藤田保健衛生大学医学部 腎内科学 教授	杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科産婦人科学 教授
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	佐藤伸一 東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学 教授
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	長谷川稔 福井大学医学部医学科 感覚運動医学講座皮膚科学 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	森臨太郎 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 部長
亀田秀人	東邦大学医学部内科学講座 膠原病学分野 教授	近藤裕也 筑波大学医学医療系（膠原病・リウマチ・アレルギー）講師
藤尾圭志	東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学分野 教授	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
室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚結合組織病態学分野 准教授	小泉 遼 福井大学医学部医学科 感覚運動医学講座皮膚科学 医員
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 教授	鈴木勝也 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 専任講師
三村俊英	埼玉医科大学医学部 リウマチ膠原病科 教授	井上嘉乃 産業医科大学医学部第一内科学教室 医師
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	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
岡本奈美	大阪医科大学大学院医学研究科	小倉剛久 東邦大学医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 大学院生
 中野和久 産業医科大学医学部第一内科学教室 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 藤田保健衛生大学医学部 リウマチ・膠原病内科 准教授
 安岡秀剛 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科学 講師
 湯川尚一郎 和歌山県立医科大学医学部 リウマチ・膠原病科学講座 講師
 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
 水田麻雄 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 診療医師
 井上なつみ 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 医員
 杉田侑子 大阪医科大学大学院医学研究科小児科学教室 非常勤医師
 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難病学講座 助教
 松本拓実 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 大学院生

A. 研究目的

主な全身性自己免疫難病である全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM)、混合性結合織病 (MCTD)、シェーグレン症候群 (SS)、成人スチル病 (ASD)、全身性若年性特発性関節炎 (sJIA) に関し、その医療レベルをさらに向上させることを目的とした。

B. 研究方法

多診療領域の専門家 35 人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、研究代表者および研究分担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

- 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：研究対象の全疾患で、これまでの国内外の診断基準、重症度分類をもとに検証が行われた。特に数年ぶりに政策研究の再開した MCTD は疾患概念すら曖昧になっていたことが明らかとなり、継続研究の重要性がうかがわれた。
- 2) 診療ガイドライン (GL) の策定と改訂、関連学会承認獲得：SLE については全ての CQ の推奨文の草案が作成され、平成 29 年度中に推奨文完成の見込みである。前述のように MCTD は疾患定義再考から開始し、今後の診断基準・重症度分類作成のための基礎を固めることができた。PM/DM、SS、JIA/ASD は新発表の基準をもとに、改訂に向けた検証を開始した。
- 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：各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。SLE、PM/DM、SS 改訂案は難病対策課に提出済みであり、SLE は改訂実現の作業をしている。また、研究班全体で、難病プラットフォームを利用したレジストリ作成のための準備を開始した。
- 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：

患者会や学会と協力し、患者向けの公開講座を開催することとし、PM/DM、JIA/ASDについては既に開催し今後も定期的に開催をしていくこととした。

5) AMED 実用化研究事業との連携：

AMED 研究「免疫抑制剤の効果的な併用による難治性膠原病治療プロトコール作成のための研究 [研究代表者：渥美達也]」と協調し各施設から臨床情報や検体を収集し、新たな研究事業の計画も立案した。

これらに加えて、関節型若年性特発性関節炎を指定難病に加える活動を行ってきたことが実を結び、全身型と合わせて「若年性特発性関節炎」と登録され、平成 30 年 4 月から指定難病の一つとして扱われることになった。

D. 考察

本研究 1 年目の平成 29 年度は、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、概して成果を挙げることができた。特に、小児・成人を一体化して検討を行えたことは、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いっても過言ではない。

E. 結論

本研究体制は、SLE、PM/DM、MCTD、SS、ASD/sJIA 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、各課題に取り組んだ。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。

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

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
統括研究報告書

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 竹内勤 慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科 教授
天野浩文 順天堂大学医学部 膠原病リウマチ内科 准教授
石井智徳 東北大学病院 血液・免疫科 特任教授
廣畑俊成 北里大学医学部 膠原病・感染内科学分野 客員教授
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部 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 客員研究員

研究協力者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科 産婦人科学 教授
佐藤伸一 東京大学医学部 皮膚科学教室 教授
長谷川稔 福井大学医学部医学科 皮膚科学 教授
森臨太郎 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 部長
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
奥健志 北海道大学病院 内科Ⅱ 講師
小泉遼 福井大学医学部医学科 皮膚科学 医員
鈴木勝也 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 専任講師

研究要旨

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の総合的な診療ガイドラインを作成することを目的とする。本年度は、診療ガイドライン作成の手順として、ガイドライン骨子に関して、日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会、日本腎臓学会と共同で作業チームを構成して十分な議論をおこない、ガイドライン各チャプターの作成グループにより作成した Clinical Question に基づいたシステムティックレビューを終え、結果の分析とそれを踏まえた推奨文を作成し終わり、平成 30 年 3 月中のパネル会議で推奨文を決定する予定である。

A. 研究目的

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の本邦における初めての診療ガイドラインを作成することを目的とする。SLE は代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様性に富む。その為、専門家の間でも治療方針の決定に難渋することが多い。更に近年、新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。本邦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は 10 年以上ガイドラインが作成されていない。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たが、現在我々が作成している小児・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。

研究方法

本事業班参加各施設を中心に、診療ガイドライン作成グループを作成し、診療ガイドライン作成の標準的手法となっている Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE)システムを用いてシステムティックレビュー(SR)に基づいたガイドラインを作成する。平成 27 年度はガイドライン作成の前提として、SLE の診断基準の検証を行った。現在診断に流用されている

アメリカリウマチ学会(ACR)分類基準(表1)と2012年にSLE臨床研究専門家集団(SLICC)が提出した新分類基準(表2)を本邦の症例シナリオ495例を用いて27名のエキスパートの診断を基準に感度、特異度を検討した。即ち、それぞれの施設を実際に受診した患者(SLE及び非SLE膠原病患者)の病歴、検査結果、身体所見を同一のフォーマットにまとめ、それらを事務局に集積して、全495例のシナリオ集を各施設に分配した。シナリオの例を図1に示す。ガイドライン作成の具体的方法としては、作成グループの編成とClinical Questions(CQ)の設定を行ない、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した。平成28年度には、CQのうちいくつかについて推奨文作成を開始した。平成29年度は、すべての治療関連CQに関してシステムティックレビューを行い、推奨文を作成した。平成29年度内(平成30年3月)にパネル会議を行い、推奨文を決定し、平成30年度前半期の公表を目標とする。

B. 研究結果

平成27年度にはSLICC分類基準とACR分類基準の本邦の実症例による検証を行い、SLICC分類が高感度で同程度の特異度を有するとのデータを得て、論文発表した。ガイドライン作成委員会は、各科専門医及び医療統計専門家を加えて編成し、CQはガイドライン作成委員会で認証された。それに基づき、すべてのCQに推奨文が作成され、今後パネル会議でそれらの最終的な推敲と承認をえて公表する。一部のCQについては並行して論文化を進めている。

D. 考察

SLICC基準の検証については報告によってその評価が異なり、それらを解析した。また、症例シナリオの専門医の診断において診断が分かれる病態像がいくつかあることが判明しそれらを解析し、今後のSLE分類・診断基準の改訂・作成に提言する形で論文作成し、発表した。なお、新たなアメリカリウマチ学会・ヨーロッパリウマチ学会共同の分類基準の提案が昨年11月のアメリカリウマチ学会年次集会であり、正式な分類基準の改定となった時点で本研究班での評価を予定する。ガイドラインは、国際的に発表することを目的とし、現在公表に向けた最終的な調整を行なっている。

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. Shimizu Y, Yasuda S, Kimura T, Nishio S, Kono M, Ohmura K, Shimamura S, Kono M, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Fukasawa Y, Tanaka S, Atsumi T. Interferon-inducible Mx1 protein is highly expressed in renal tissues from treatment-naïve lupus nephritis, but not in those under immunosuppressive treatment. *Mod Rheumatol.* in press
2. Watanabe T, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Shida H, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus.* in press
3. Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, Amano H, Azuma N, Bohgaki T, Asanuma YF, Horita T, Hosoya T, Ichinose K, Kato M, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Kawakami A, Koga T, Kohsaka H, Kondo Y, Kubo K, Kuwana M, Mimori A, Mimori T, Mimura T, Murakami K, Nakano K, Nakayamada S, Ogishima H, Ohmura K, Saito K, Sano H, Shibuya M, Takahashi Y, Takasaki Y, Takeuchi T, Tamura N, Tanaka Y, Tsuboi H, Tsunoda S, Yukawa N, Yamakawa N, Yamamoto K, Sumida T. Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). *Mod Rheumatol.* in press
4. Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y, Fujieda Y, Dujmovic I, Drulovic J, Shimizu Y, Sakuma Y, Stern JNH, Aranow C, Mackay M, Yasuda S, Atsumi T, Hirohata S, Diamond B. Understanding the antibody repertoire in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: do they share common targets? *Arthritis Rheumatol.* in press

5. Nakamura H, Oku K, Amengual O, Ohmura, K, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. First-line, non-criteria antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti-beta2-glycoprotein I domain I and phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. in press.
6. Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, Oku K, Favas C, Delgado Alves J, Zigon P, Ambrozic A, Tomsic M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Irastorza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, Murashima A, Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodriguez-Pintó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, Atsumi T. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus*. 26(3):266-276, 2017

2.学会発表

1. Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Kono M, Tanimura S, Sugawara E, Nakamura H, Ohmura K, Shimamura S, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. High Risk of Idiopathic Osteonecrosis in SLE Patients with High Antiphospholipid Score and Hypertriglyceridemia. The Annual European Congress of Rheumatology, Madrid, Spain, 14-17 Jun. 2017

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 特記事項なし

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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	筑波大学医学医療系 皮膚科 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 膠原病リウマチ痛風センター 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
	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
	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
	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	上阪 等	

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多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）に関して、当班研究者も参画した国際筋炎分類基準策定プロジェクト（IMCCP）による新分類基準の完成、並びに我が国の成人と小児コホートによる検証、現行の厚生労働省の小児と成人例に対する診断基準の統一、臨床個人調査票の見直し、我が国の治療ガイドラインの国際化、同ガイドラインの診療ガイドラインへの拡充を目指した改訂、患者会と協調した疾患や難病診療体制に関する啓蒙活動を行うことを目的とした。

新たな IMCCP 国際分類基準は、米国リウマチ学会（ACR）ならびに欧州リウマチ学会（EULAR）の承認を得て、封入体筋炎を含めた炎症性筋疾患に関する ACR/EULAR 認証分類基準として国際誌に発表された。我が国の PM/DM 患者に関しては、既に国際基準に合わせてデータ収集を終えて、我が国の PM/DM 分類基準として妥当性を検証する方法を整えた。国際基準は、小児と成人共通である一方で、現行の厚生労働省基準は両者が乖離している。そこで、暫定的に統一診断基準を作成した。さらに、効果的な臨床情報収集のために現行の臨床個人調査票の改訂案を作成した。既に発表した治療ガイドラインは、国際的発信を目指して、国際会議（IMACS 会議）にて発表するとともに英文化して国際誌に投稿した。併せて、その改訂に向けた作業を開始し、GRADE 法に準拠して Clinical Questions の設定を行った。患者会であるペンタスの会とは合同で医療講演会を開催し、多くの参加者と好評を得た。

A. 研究目的

指定難病である自己免疫疾患のひとつ多発性筋炎・皮膚筋炎 (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、

- 1) 国際筋炎分類基準策定プロジェクト (IMCCP) による新分類基準の完成、並びに我が国の成人と小児コホートによる検証：将来的に我が国でも国際的に確立した IMCCP 基準を難病認定基準に使用することの是非を検討する。
- 2) 現行の厚生労働省の小児と成人例に対する診断基準の統一：IMCCP 分類基準と異なり小児と成人例で分離している我が国の診断基準に関して小児・成人での統一を図る。
- 3) 臨床個人調査票改訂案作成：必ずしも必要ではない情報収集項目がある可能性があるため、後に予定するレジストリ策定を視野に入れながら改訂案を作成する。
- 4) 我が国の治療ガイドラインの国際化、同ガイドラインの診療ガイドラインへの拡充を目指した改訂：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 PM/DM 治療ガイドラインは世界に類を見ないため、これを国際発信するとともに、分類基準を含めた新しい診療ガイドラインへの改訂を目指した作業を開始する。
- 5) 患者会と協調した疾患や難病診療体制に関する啓蒙活動：患者会であるペンタスの会の創立 10 周年を記念し、合同で医療講演会を行う。を目的とした。

B. 研究方法

1) IMCCP 新国際分類基準の完成と我が国の成人と小児コホートによる検証

IMCCP に参加する研究代表者などが策定していた国際分類基準を米国リウマチ学会 (ACR) と欧州リウマチ学会 (EULAR) の国際誌に投稿し、必要な改訂を行った後、それぞれの承認を得る。我が国のコホートは、成人例と小児例共に収集済みであるが、その臨床情報や検査情報を IMCCP 分類基準最終版に合致する様に選択する。なお、IMCCP 基準は封入体筋炎を含めた分類基準であることを考慮し、収集された情報で両者を比較する検証法を考案する。

2) 現行の厚生労働省の小児と成人例に対する診断基準の統一

現在の小児 DM/PM 診断基準は、成人の診断基準を元に臨床実態に合わせて、情報収集の不可能な項目を代用方法で入れ替えたものであった。しかし、筋

炎特異的的自己抗体については、成人基準よりも多くの抗体が挙げられていた。この点に考慮して、分科会内で Nominal Group Technique を用いて暫定的な統一基準を策定する。

3) 臨床個人調査票改訂案作成

現状の臨床個人調査票と昨年度までの臨床個人調査票を比較検討し、また他の自己免疫疾患難病の同票との整合性を考慮しつつ、改訂案を策定する。

4) 我が国の治療ガイドラインの国際化、同ガイドラインの診療ガイドラインへの拡充を目指した改訂

既発表の治療ガイドラインに関して、IMACS 年次会議で発表する他、英文化して日本リウマチ学会、日本神経学会、日本皮膚科学会の 3 学会の国際誌に同時掲載を目指して投稿し、必要な改訂も行う。

5) 患者会と協調した疾患や難病診療体制に関する啓蒙活動

ペンタスの会事務局と連携し、分科会開催日の午後医療講演会を企画する。講演会後はアンケートを行って、効果を確認しつつ次回以降に備えることとする。

C. 研究結果

1) IMCCP 新国際分類基準の完成と我が国の成人と小児コホートによる検証

IMCC 国際分類基準を米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会に提出し、その承認を得て EULAR/ACR 分類基準として両学会国際誌に発表された (論文発表 1-3)。

我が国のコホートは、成人例と小児例共に PM/DM 患者のみであるため、IMCCP 基準の分類樹を用いて正しく PM ないし DM と診断されるか否かを基準として感度と特異度とを計算することとした。IMCCP 基準では封入体筋炎は特発性炎症性筋疾患に含まれるが、本研究では対照群に含むこととした。今後、封入体筋炎の診断に関しては、同疾患を扱う政策研究班との相互理解が必要になると考えられる。

2) 現行の厚生労働省の小児と成人例に対する診断基準の統一

小児では所見が得られにくい項目に関し、その代用法を検討し、また筋炎特異的抗体の診断上の価値を検討した結果、表 1 に掲げる統合診断基準を策定した。

3) 臨床個人調査票改訂案作成

情報収集の合理性を考慮して改訂案 (掲載略) を作成し、難病対策課に提出した。来年度の改訂は見送られたために引き続き検討する必要がある。

4) 我が国の治療ガイドラインの国際化、同ガイドラインの診療ガイドラインへの拡充を目指した改訂

既発表の治療ガイドラインに関して、IMACS 年次会議で発表した。世界初のリウマチ学会、神経学会、皮膚科学会の治療コンセンサスであることを重視し、3学会の英文国際誌に同時掲載を目指して投稿し受理された（論文発表4）。今後、国際的にも異分野医師の治療法を統一する気運が高まることが期待できる。

さらに、その改訂に向けた作業を開始し、GRADE法に準拠して Clinical Questions の設定を行った。今回は、小児も成人も統合したガイドラインをなる予定である。

5)患者会と協調した疾患や難病診療体制に関する啓蒙活動

ペンタスの会事務局と連携し、2017年9月25日に医療講演会を開催した。PM/DMの診療の実際とともに指定難病の仕組みについての説明がなされた。110名の参加者があり、アンケート回収ができた82人中9割以上が満足するものであった。

表1 統合診断基準

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*¹

(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*¹

(2)上肢又は下肢の近位筋の筋力低下*²

(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ールドラーゼ）の上昇

(5)筋炎を示す筋電図変化*³

(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*⁴

(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

a. 16歳以上で発症し、(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は皮膚筋炎とする

b. 16歳以上で発症し(2)~(9)の項目中4項目以上を満たすものは多発性筋炎とする

c. 16歳未満で発症し、(1)の皮膚症状の(a)~(c)の1項目以上と(2)筋症状を満たし、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は若年性皮膚筋炎とする。

d. 16歳未満で発症し、皮膚症状を欠き、(2)筋症状を満たし、(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすものは若年性多発性筋炎とする

e. (1)の皮膚症状が存在し皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致する*⁵ものの、(2)-(5)および(9)のいずれも満たさないものは(若年性)無筋症性皮膚筋炎とする*⁶。

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先天性筋疾患、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

参考条項

以下の症状や合併症をもつ患者においては基礎疾患として(若年性)皮膚筋炎を考慮する必要がある。

1. 皮膚所見：爪周囲紅斑、Mechanic's hands、前頸部~上胸部紅斑（V-sign）、肩~上背部紅斑（ショール徴候）、皮膚潰瘍、レイノー症状
2. 呼吸器：間質性肺炎（進行例では乾性咳嗽・労作時呼吸困難）、呼吸筋力低下、鼻声
3. 消化器：嚥下困難、消化管潰瘍・出血
4. 心電図異常（ブロック、期外収縮、ST-T変化など）・心筋障害・心膜炎。

5. 発熱、全身倦怠、体重減少、易疲労感などの非特異的症狀がしばしば見られ、まれに全身性浮腫を呈することがある。
6. 爪床部の毛細血管消失・拡張・ループ形成は特異性はないがしばしば認められる。
7. 石灰化（皮膚・皮下組織、筋・筋膜、骨・関節部）

註 釈

*1 潰瘍性病変や二次感染を伴う場合は皮疹が修飾されるため注意を要する。

*2 筋力低下はそれまで可能であった運動（階段昇降、鉄棒など）が出来なくなった、つまずきやすいなどの軽度のものから座位からの起立不能、寝返り不能などの高度のものまでである。

*3 小児で筋電図の施行が難しい場合は、認定項目上は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。

*4**の抗体は現在の抗ARS抗体検査には含まれていない(表)。他の筋炎特異的自己抗体として、最近抗SAE抗体および抗HMGCR抗体も知られるようになってきている。

表. 報告されている筋炎特異的自己抗体		
筋炎特異的自 己抗体	標的抗原	関連する臨床像
抗アミノアシ ル tRNA 合成 酵素(ARS)抗 体		抗ARS抗体症候群 (筋炎、間質性肺 炎、Raynaud 症 状、発熱、機械工 の手)

表. 報告されている筋炎特異的自己抗体

筋炎特異的自 己抗体	標的抗原	関連する臨床像
抗 Jo-1 抗体	Histidyl tRNA 合成酵素	PM > DM、成人 > 小児
抗 PL-7 抗 体	Threonyl tRN A 合成酵素	手指硬化 (SSc と の重複)、軽症筋 炎
抗 PL-12 抗 体	Alanyl tRNA 合成酵素	間質性肺炎 > 筋 炎
抗 OJ 抗体* *	Isoleucyl tRN A 合成酵素	
抗 EJ 抗体	Glycyl tRNA 合 成酵素	DM > PM、間質 性肺炎
抗 KS 抗体	Asparaginyl tR NA 合成酵素	間質性肺炎 > 筋 炎
抗 Zo 抗体* *	Phenylalanyl tR NA 合成酵素	
抗 Ha 抗体* *	Tyrosyl tRNA 合成酵素	
抗 SRP 抗体	Signal recogniti on particle (SR P)	重症・治療抵抗 性・再燃性筋炎、 壊死性筋炎
抗 MDA5 抗体	Melanoma-diffe rentiation asso ciated gene 5 (MDA5)	急速進行性間質性 肺炎、CADM (小 児では CADM とは 限らない)
抗 Mi-2 抗体	240/218 kDa h elicase family protein	DM、シヨール徴候

表. 報告されている筋炎特異的自己抗体		
筋炎特異的自己抗体	標的抗原	関連する臨床像
抗 NPX2 抗体	nuclear matrix protein 2 (NBP2)	石灰化
抗 TIF1 抗体	Transcriptional intermediary factor 1 (TIF1)	DM、悪性腫瘍合併 DM

*5 角質増加、表皮の萎縮（手指の場合は肥厚）、基底角化細胞の空胞化、表皮基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、メラニン沈着、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、石灰沈着などが見られるが、皮膚病理所見のみでは(若年性)皮膚筋炎と SLE の鑑別は困難なことが多いため、単独では皮膚所見として採用しない。

*6 (1)の皮膚症状が存在し皮膚病学的所見が皮膚筋炎に合致するものの、(2)又は(3)を満たさないものは(若年性)臨床的無筋症性皮膚筋炎と包括し、特に客観的筋炎所見(4)、(5)、(9)のいずれも満たさないものは(若年性)無筋症性皮膚筋炎とする。(若年性)臨床的無筋症性皮膚筋炎で(4)、(5)、(9)のいずれかを満たすものは(若年性)低筋症性皮膚筋炎として(若年性)皮膚筋炎に含める。

D. 結論、E. 考察

PM/DM 国際筋炎分類基準を策定し、ACR ならびに EULAR の承認を得た。今後、我が国の診断基準にインパクトを与える結果である。小児と成人難病の統合を目指して、まずは現行の難病診断基準の統合を行った。国際基準の使用が我が国で正当化される前の段階では唯一の統合基準である。将来のレジストリ策定を視野に入れた臨床個人調査票の改訂案も作成しえた。今後、これらが難病診療

で実際に使われることを望んでいる。

世界に先行して膠原病・リウマチ内科医、神経内科医、皮膚科医が合意した治療ガイドラインは、国際化され、IMACS 会議では大きな反響を得た。今回行ったガイドライン改訂を通じて、世界をさらに牽引することを目指す。

ペンタスの会との合同医療講演会は好評を得た。今後も共調を予定すべきであると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Dankó K, Dimachkie MM, Feldman BM, Torre IG, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. *Ann Rheum Dis* 76(12):1955-1964, 2017
2. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Dankó K, Dimachkie MM, Feldman BM, Garcia-De La Torre I, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol* 69(12):2271-2282, 2017.
3. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Danko K, Dimachkie MM, Feldman BM, García-De La Torre I, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinka M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Wook Song Y, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG, Lundberg IE; International Myositis Classification Criteria Project consortium, the Euromyositis register and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups: A

Methodology Report RMD Open 2017 Nov 14;3(2):e000507.

doi: 10.1136/rmdopen-2017-000507.

4. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists, and dermatologists. Mod Rheumatol (in press)

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

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
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 名古屋大学医学部皮膚科学 准教授

研究協力者 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
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 大学院生
中野 和久 産業医科大学医学部第1内科学 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
深谷 修作 藤田保健衛生大学医学部リウマチ・膠原病内科 准教授
安岡 秀剛 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 講師
湯川 尚一郎 和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学講座 講師

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の定義の再考を行った。また、MCTDの診断基準の改訂作業に入った。同時に、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。殊に、MCTDの定義を再考するために、典型的なMCTD症例と境界領域の症例を提出して、症例を検討した。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。さらに、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、特徴的な臓器病変があれば、診断可能とした。今後、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を経て最終的に改定診断基準とする。

A.研究目的

混合性結合組織病(MCTD; 指定難病 52)や約11000人の患者が登録される代表的な全身性自己免疫疾患の一つである。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、国際

分類基準の検証、及び関連学会承認獲得、2)診療ガイドラインの策定と改訂、関連学会承認獲得、3)臨床個人調査票の解析や検証を通じた指定難病データベース構築への協力、4)患者への臨床情報の還元などを目的とする。

しかし、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難く、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 の定義を再考することになった。

B. 研究方法

MCTD の定義を再考するために、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研究分担者、協力者の全 11 施設から提出して、症例を検討、議論して、MCTD の定義を再考することになった。11 施設から MCTD 典型例と境界領域の症例を 3 例ずつ合計 66 症例提出し、全研究分担者、協力者 18 名が、MCTD にどれほど該当するかを 10 点満点で点数化して評価した。

(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。患者の個人情報が入所機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

66 症例の中でも委員間でも判断のバラツキが大きかった ($SD > 2.5$) の症例を中心に再検討を行なった。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ながら議論し、下記のような意見が得られた。

1. 「全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1-RNP 抗体がみられる疾患である」という基本的

概念は堅持することにした。

2. レイノー現象、手指ないし手背の腫脹を特徴的な共通所見、肺動脈性肺高血圧症 無菌性髄膜炎、三叉神経障害を特徴的な臓器障害とし、定義に加味することとした。
3. 全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などの診断基準を完全に満足する典型的な症例は除外することとした。
4. 重症度(比較的軽症である)や治療方針(必ずしもステロイド大量は要しない、肺高血圧症の治療が重要)を意識しながら定義をすることも必要
5. 小児においては将来の病態の推移を予測しながらも治療も必要で、患者年齢による診断基準の緩和などを配慮する。

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、混合所見をどこまでとするかは今後議論を継続する。

上記の定義の再考に基づいて MCTD の診断基準の改定について議論した。即ち、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。

例えば、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に加えられたが、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、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ャピラロスコ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、ゴットロン、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した。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

ぜのみも上昇症例もあることから、「CK 等」という文言は除いた。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 の診断基準への追加については、上阪代表へも意見を求める方針となった（「国際的な状況を考えると必須項目とはしない」との回答）。なお、小児科領域においては独自の診断基準があり、伊藤委員より小児における MCTD の概念を小児科医に再度確認し、その結果に応じて説明付記することとした。

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。今後、診断基準については、藤井委員の保有症例、大村委員の保有症例、および、今回の 66 症例を用いて、今回変更した診断基準で検証を行うこととした。検証結果を分科会で議論し、日本リウマチ学会、小児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を求め、論文化する。論文の peer review を経て最終的に改定診断基準とする。

重症度分類は、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）」に記載されている（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 編、研究代表者 三森 経世）。重症、中等症、軽症に分類され、実際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、これらはいくまで専門医の意見に基づいた分類であり、これらを用いた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る。

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（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 編、研究代表者 三森 経世）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している場合が多い。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。

一方、肺高血圧症（PH）は MCTD の予後を左右する併発症であるが、PH に対する診療ガイドラインは呼吸器系、及び、循環器系の学会や班研究でも進行している。独自のガイドライン策定を目指すよりも協調する、あるいは、先方の決定を取り入れていく方向も考慮する必要がある。今後の課題である。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、旧 MCTD 研究班の班員が行っていた。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るとした。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する。

E. 結論

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の定義の再考を行なった。また、MCTDの診断基準の改訂作業に入った。同時に、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。殊に、MCTDの定義を再考するために、典型的なMCTD症例と境界領域の症例を提出して、症例を検討した。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circ J*. 2018 Jan 25;82(2):546-554

2. Muro Y, Nakanishi H, Katsuno M, Kono M, Akiyama M. Prevalence of anti-NT5C1A antibodies in Japanese patients with autoimmune rheumatic diseases in comparison with other patient cohorts. *Clin Chim Acta*. 2017 Sep;472:1-4
3. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, Kuwana M, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiéry JL, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ; AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1219-1227

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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先進予防医学講座 教授
正木 康史 金沢医科大学医学部 血液免疫内科学 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医学科 眼科学 教授
富板 美奈子 千葉こども病院 アレルギー・膠原病科 部長
竹内 勤 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 教授
田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
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 三森 経世 京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 教授
佐野 統 兵庫医科大学 内科学講座リウマチ・膠原病科 教授
西山 進 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター 部長
川野 充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師
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）基準の検定の準備、2) 1) の結果に基づく国内診断基準の改訂準備、3) 重症度分類の検証・改訂の準備、4) 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂の準備、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) 公開講座の準備、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(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。ただし、2017年度からフォーマットが改定され、その過程の中で、幾つかの誤記が生じているため、誤記の改訂が必須となっている。

また、旧厚労省改訂基準(1999年)、改訂アメリカ・ヨーロッパ基準(2002年)、アメリカリウマチ基準(2012年)に加えて、2016年にACR-EULAR基準(2016年)が発表された。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、特異度は旧厚労省改定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%)が判明している。

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で公表した。

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

B. 研究方法

1) 国際診断(分類)基準の検定の準備:

ACR-EULAR基準(2016年)と日本基準(1999年)

に関しては、日本人SS患者においては、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(図1~3)¹⁾。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、今後、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、SS患者約250名、non-SS患者約250名を抽出する。ACR-EULAR基準と日本基準の検査の相違点は、2点である(図4)。

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、日本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、角結膜の傷を数値化した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、日本基準では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。

4) 診療ガイドライン2017年版の検証・改訂の準備:

2017年度版(図5)²⁾を作成したばかりであるので、今後のエビデンス(RCTやメタアナライシスなど)をふまえて検討する。

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(図6、7)を作成し2017年夏に厚労省に提出済みであるが、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」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、コメデイカルなどに啓発、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が優先されよう。

C. 研究結果

1) 国際診断 (分類) 基準の検定の準備 :

現在進行中。

2) 1) の結果に基づく国内診断基準の改訂準備 :

1) の結果に基づくので、2019 年ごろを予定。

3) 重症度分類の検証・改訂の準備 :

議論を進めている。

4) 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂の準備 :

現在、診療ガイドライン 2017 年版の英語版を作成し投稿中である³⁾。また、ヨーロッパで作成中の SS に関する recommendation が発表された際には、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 2017 年夏に厚労省へ報告済みであるが、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 2016 年度末時点で 11,201 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 50% 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 :

SS 及び指定難病の啓発のための公開講座は、日本 SS 学会の開催時に企画をしている。具体的には、2018 年 9 月 (小倉) 予定している。また、日本 SS 友の会との連携、共同開催も企画したい。

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 :

難病全体の方針を待つこととする。

D. 結論、E. 考察

1) 診療ガイドライン 2017 年版の作成

エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成し厚労省 HP 上で公表した。スタンダード医療の啓発のために日本語版も出版した。現在、世界に本メッセージを発信するために英語版の論文を投稿中である。

2) ACR-EULAR 分類基準の検証

感度は ACR-EULAR 基準 (2016 年) が最も高く、特異度は旧厚労省改訂基準 (1999 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。

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 the performance of new ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with former 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. (in press)*

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4mm²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4mm²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以下またはサクソテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
- 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 ≥ 1	3
抗SS-A(Ro)抗体陽性	3
少なくとも一方の目でOSS ≥ 5 (あるいはvan Bijsterveld ≥ 4)	1
少なくとも一方の目でシルマー試験 ≤ 5 mm/5分	1
無刺激唾液分泌量 ≤ 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、結膜はリサミングリーン染色、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

感度・特異度:厚生省 vs ACR/EULAR criteria

対象	厚生省基準の4項目実施				厚生省基準の4項目+無刺激唾液実施			
	全症例 N=694	CTD合併なし N=499	CTD合併あり N=195	CTD合併なし N=383	全症例 N=694	CTD合併なし N=499	CTD合併あり N=195	CTD合併なし N=383
SS	N=476 (pSS+sSS)	N=302 (pSS)	N=174 (sSS)	N=203 (pSS)	79.6	90.4	82.1	90.9
非SS	N=218	N=197	N=21	N=180	78.6	90.4	80.4	84.3
厚生省	79.6	90.4	82.1	90.9	75.3	85.7	74.9	90.6
AECG	78.6	90.4	80.4	84.3	70.7	85.7	85.7	86.1
ACR	77.5	83.5	79.1	84.8	74.7	71.4	79.8	81.1
ACR-EULAR	94.3	69.3	95.4	72.1	92.5	42.9	94.1	76.7

Tsuboi H, et al. Ann Rheum Dis (in press)

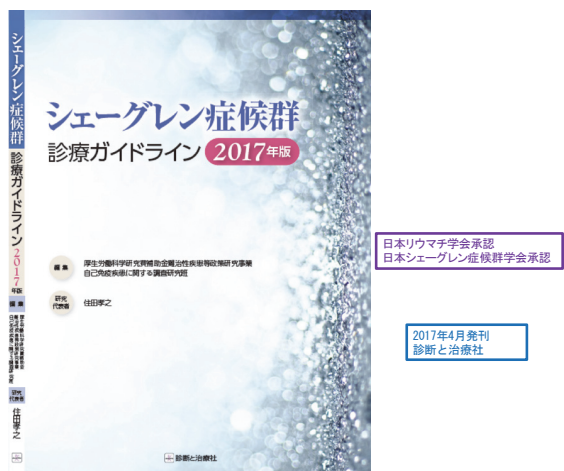
図 4

厚生省基準とACR/EULAR基準の方法の違い

- 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 ≤ 10 ml/10分 or サクソ ≤ 2 g/2分 (基準通り)	vBS ≥ 3 (ローズ or リサミン 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 ≤ 0.1 ml/分 (基準通り)	vBS ≥ 4 (ローズ or リサミン or 蛍光色素) (基準通り)
ACR基準	採用なし	vBS ≥ 3 (ローズ or リサミン or 蛍光色素) and/or 蛍光色素陽性
ACR-EULAR新基準	無刺激唾液 ≤ 0.1 ml/分 (基準通り)	vBS ≥ 4 (ローズ or リサミン or 蛍光色素)

図 5



B. 検査所見 *小数点も1文字として記入する

1. 生検病理組織検査		
a. 口唇組織	4mm ² 当たり1focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)	<input type="checkbox"/> 1. 以上 <input type="checkbox"/> 2. 未実施 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b. 涎腺組織	4mm ² 当たり1focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)	<input type="checkbox"/> 1. 以上 <input type="checkbox"/> 2. 未実施 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
2. 口腔検査 「未満」に変更		
a. 唾液腺造影	Stage I (直径1mm以下の小点状陰影) 以上の異常所見	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b-1. 唾液分泌量低下	ガム試験にて10分間で10mL以下 サクソンテストにて2分間で2g以下	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b-2. 唾液腺シンチグラフィ	機能低下所見	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 未実施
3. 眼科検査		
a. シルマー試験	5分間に5mm以下	<input type="checkbox"/> 1. はい <input type="checkbox"/> 2. いいえ <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b. ローズベンガル試験 (van Bijsterveld スコア)		<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
c. 蛍光色素 (フルオレセイン) 試験	≧3点	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
4. 血清検査		
a. 抗 SS-A 抗体		<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b. 抗 SS-B 抗体		<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
リウマトイド因子		<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
抗核抗体		<input type="checkbox"/> 1. 320倍以上 <input type="checkbox"/> 2. 320倍未満 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
その他の検査		
便培養		<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施
所見		
G. 遺伝学的検査		
遺伝子検査の実施		<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施
遺伝子名		

追加スコア 3点以上

削除

<診断のカテゴリー>

Definite: 以下の1~4のうち、いずれか2項目が陽性	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当
<input type="checkbox"/> 1. 生検病理組織検査のaまたはbが1focus以上を認める <input type="checkbox"/> 2. 口腔検査のaまたはb-1かつb-2検査において陽性所見を認める <input type="checkbox"/> 3. 眼科検査のaとbまたは、aとcが陽性所見を認める <input type="checkbox"/> 4. 血清検査のaまたはbが陽性所見を認める	

症状の概要、経過、特記すべき事項など *250文字以内かつ7行以内

■ 重症度分類に関する事項

ESDAIによる重症度分類	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日
健康状態(係数3)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中
リンパ節腫脹(係数4)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
腺症状(係数2)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中
関節症状(係数2)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
皮膚症状(係数3)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
肺病変(係数5)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
腎病変(係数5)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
筋症状(係数6)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
末梢神経障害(係数5)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
中枢神経障害(係数5)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input checked="" type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
血液障害(係数2)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高

訂正

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

「若年性特発性関節炎/成人発症スチル病」

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)
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難病学講座(助教)

研究要旨

新規研究班の初年度となった 2017 年度の「若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis(JIA)/成人発症スチル病(adult-onset Still's disease(AOSD))」分担班として、以下の 4 項目について検討を行い、それぞれ成果を得た。

- 1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録。
- 2) AOSD 呼称変更に関する資料収集と日本リウマチ学会の承認取得
- 3) 平成 29 年 11 月に川崎市で患者向けの公開講座を開催。
- 4) マクロファージ活性化症候群(MAS)国際診断基準の本邦小児を対象とした検証。

A. 研究目的

本研究では、本年度、1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録（日本リウマチ学会・日本小児リウマチ学会の承認取得と指定難病登録承認を目指す）、2) 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）、3) 本年度内に東京近郊で患者向けの公開講座を最低1回開催、4) マクロファージ活性化症候群(MAS) 国際診断基準の本邦小児を対象とした検証(ACR/EULAR 2016 classification criteria of MAS complicating s-JIA (Ravelli A. A&R 2016, Ravelli A. ARD 2016) の診断基準が本邦小児にも適用出来るかを検証する)、の4項目の実現を活動目的とした。

B. 研究方法

1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録

<背景>

・2015年1月に、全身型 JIA が指定難病に認定。2016年9月に、すべての JIA 病型を指定難病として申請を行うが、要件を満たしていない(=乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎に関しては成人患者で共通して使用可能な診断基準が必要)との判断で選定されなかった。

<本年度の活動内容>

・(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する。

2) AOSD 呼称変更

<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、厚生労働省難病対策課および指定難病検討委員会と検討を行うこととした。

3) 本年度内に東京近郊で患者向けの公開講座を開催

<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、東京近辺での開催を検討した。

4) マクロファージ活性化症候群(MAS) 国際診断基準の本邦小児を対象とした検証:

<対象と方法>

・国内12施設において、2006年10月~2016年5月に MAS と診断した症例32例と2013年4月~2015年12月の s-JIA の新規診断例および再燃例66例の計98例について、15名の小児リウマチ専門医により、(1) MAS と診断されるか、(2) MAS である場合、full blown MAS か onset of MAS か、(3) full blown MAS あるいは onset of MAS と診断する日はいつか、を検討した。full blown MAS 診断日および onset of MAS 診断日における ACR/EULAR 2016 classification criteria の各項目値を調査し、診断基準の validation を行った。

C. 研究結果

1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録

・2017年7月に、少関節炎・多関節炎を関節型 JIA として申請することとし、(1) 付着部炎関連関節炎(若年性脊椎関節炎)は富田班にて成人・小児含めた体軸性脊椎関節炎の診断ガイドラインを作成、(2) 乾癬性関節炎は今後小児の担当者を含めた形で診療ガイドライン作成を目指すこととした。

・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、「若年性特発性関節炎(指定難病107)」として、本疾患の個票や概要の内容を再検討した(資料)。

2) AOSD 呼称変更に関する資料収集と日本リウマチ学会の承認取得

・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。

3) 第1回 JIA/AOSD 医療講演会の開催

今回本分担任では、「JIA/AOSD」をテーマとした患者向け医療講演会を開催した。以下、行われた講演会の概要を以下に記す。

<開催概要>

- ・日時：平成 29 年 11 月 11 日（土）14:00～16:00
- ・場所：川崎市立多摩病院 2 階講堂
- ・参加費：無料、事前参加申し込み無し
- ・参加者数：約 30 人（神奈川県、東京都、千葉県、山梨県からの参加者あり）
- ・講演内容：

I. 医療講演会 14:00～15:15

座長：森 雅亮

1) 「若年性特発性関節炎の手引き概要」

演者：清水正樹

2) 「成人スチル病のガイドライン概要」

演者：三村俊英

3) 「リウマチの移行期医療の展望」

演者：川畑仁人

II. 質疑応答 15:30～16:00

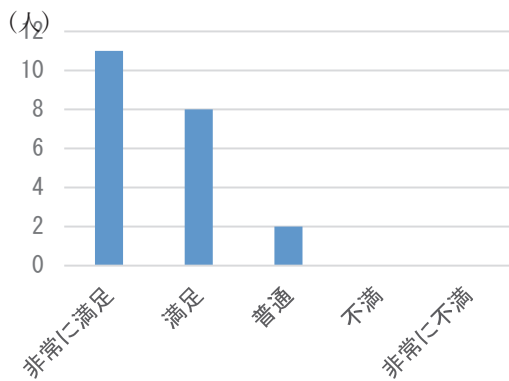
当日参加者に質問票を配布し休憩時間に回収。座長（川畑）と回答者（三村、清水、森）などで質問を選定し、テーマごとに一人もしくは複数の回答者が回答した。適宜、フロアから挙手により質問を受け付けた。

・当日の様子：

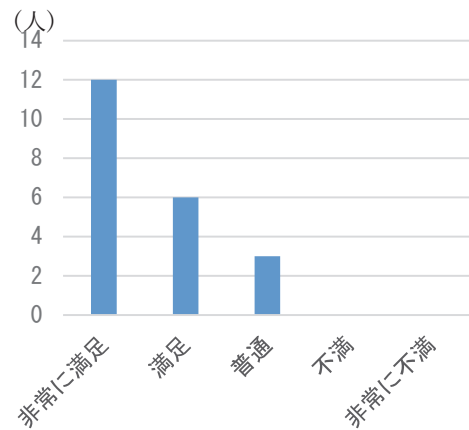
会場の準備、受付、参加者の案内、アンケートの回収は問題なくスムーズに行われた。講演会、質疑応答は若干、予定の時間を超過したものの、特に支障なく進化した。体調不良者などはなかった。

<参加者からのアンケート集計結果>

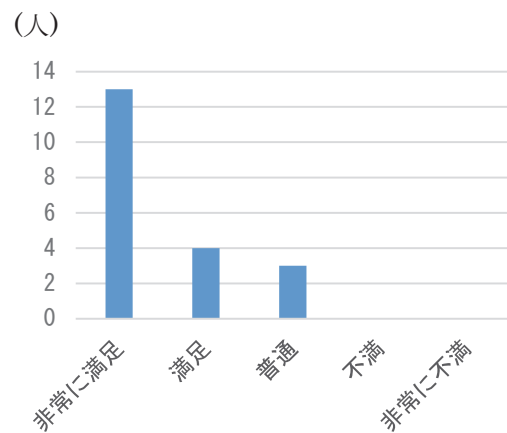
a. 会全体について



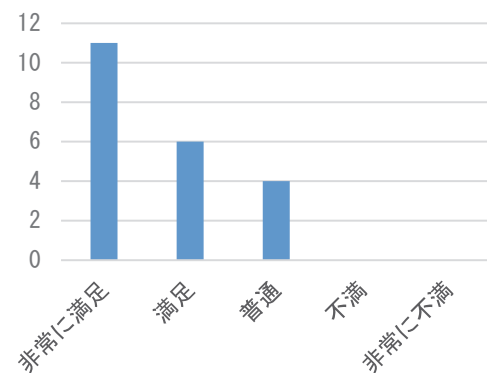
b. 「若年性特発性関節炎の手引き概要」について



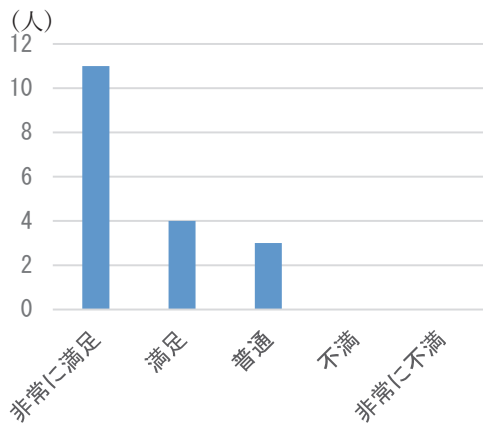
c. 「成人スチル病のガイドライン概要」について



d. 「リウマチの移行期医療の展望」(人)



e. 質疑応答について



自由記載

- ・大変参考になった。また機会がありましたら参加させていただきたい。
- ・質疑応答について、とても丁寧で、他の方の事例も参考になることが多かった。
- ・薬の保険適応の認定の必要性について、厚労省の理解度について、又、どのように厚労省は考えているのか知りたい(生物学的製剤等)
- ・地方の病院や講演会場でも開催の場を広げて欲しい
- ・インターネットで病気等のいろいろな情報をたくさん欲しい
- ・移行期の費用負担・補償など今後の国や自治体の取り組みや動向が分かれば、知る機会を設けて欲しい(成人期、20歳以上の場合)
- ・わずかな時間でとても分かりやすく教えていただいた。知っておくことの大切さを教えていただいた。
- ・質疑応答の時間も十分あり、丁寧に回答していただき、とても有効にすごせた。
- ・(今後の要望として)ケースワーカーや看護師さんも参加した内容
- ・(今後の要望として)制度について分かりやすい講演

4) マクロファージ活性化症候群(MAS)国際診断基準の本邦小児を対象とした検証

<結果>

- ・Full blown MAS 症例は1例を除き全例が診断基準を満たす一方で、非MAS 症例は全例満たさず、感度は94.7%、特異度は100%だった。
- ・Full blown MAS の時点では、onset of MAS の時点と比較し、診断基準の陽性項目数が増加していた。

- ・AST 値の上昇、Fibrinogen 値の低下はMAS 早期から認められ、病期が進行すると血小板数の低下やTGの上昇を認めるようになっていた。

D. 評価

1) 達成度について

- ・当初本年度初めに計画していた事業目標は概ね実現できたと考えている。
- ・特に、関節型 JIA の指定難病登録の実現は、本研究班の本年度の成果の一つとして特筆に値すると自負している。
- ・前研究班で完成した「成人スチル病診療ガイドライン」の発刊と普及：前研究班で分担班班長を務めておられた三村医師らのご尽力により、「成人スチル病 診療ガイドライン 2017年版」が2017年11月30日に発刊となったことも大きな成果だと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

- ・本研究の社会的意義は大きい。学術的・国際的意義については、来年度以降の更なる成果の産物として提示出来たらと考えている。
- ・社会的意義としては、(1) 関節型 JIA の指定難病登録の実現、(2) 「成人スチル病診療ガイドライン」の発刊、(3) 医療講演会の開催、が挙げられる。いずれも本班研究の目的・目標に見合っていると考えている。

3) 今後の展望について

- ・JIA 指定難病登録に基づき、今後実施に伴う現場の意見を聴取し、患者・医療現場現実に即した個票の変更を必要に応じ、検討していきたい。
- ・「成人スチル」の改称については、既にリウマチ学会でも承認されており、来年度以降は重要な検討事項として各所の調整を行っていく。
- ・本年度行った医療講演会の反省を生かして、来年度以降は本分担班に関わっている協力者の地域で「JIA 親の会 (あすなる会)」や「膠原病友の会」と協同して開催していきたい。

4) 研究内容の効率性について

- ・来年度以降も、本年度と同様に年度初めに現実に即した目標を分担班メンバーで相談・検討し共有することで、計画性をもって効率的に成果を示すことは可能である。

E. 結論

1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録

- ・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、「若年性特発性関節炎 (指定難病107)」として、個票や概要を整え、

4月より実施されることとなった。

2) 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、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ことから、来年度は本件を指定難病検討会議で検討していただき、年度内の承認を目指す。

3) 第1回 JIA/AOSD 医療講演会の開催

・参加者は30名程度と多くはなかったものの、質疑応答において多くの質問が出され、関心の高さが伺えた。特に患者ご自身やご家族からの具体的な病状・治療内容に関する質問が多かった。質疑応答の時間を設け、事前に質問を回収することで、挙手形式の質疑応答よりも個人的・具体的な疑問点について質問しやすいと考えられた。

・講演内容に専門用語が多いとの指摘もあり、患者向けの講演会であることに十分配慮すべきと考えられた。

・開催場所については交通機関からのアクセスもよく、講演会に適した場所であったと考えられた。今後の開催についても同様にアクセスに配慮する必要がある。また土曜午後の時間帯は遠方からも比較的参加しやすいと考えられた。さらに多くの方に参加いただけるよう、より積極的に広報活動を行うべきである。

・今後、東京近郊だけでなく、地方においても同様の講演会を行うことが望ましいと思われた。

4) マクロファージ活性化症候群(MAS)国際診断基準の本邦小児を対象とした検証

・ACR/EULAR 診断基準 2016 は感度・特異度とも非常に良好で、MASの診断に有用であった。

・病期の進行に伴い重症化すると陽性項目数が増えることから、診断項目に含まれる指標の経時的な観察がMASの病勢把握に有用。

・MASへの移行と病勢を把握する基準を作成するうえで重要となる。

F. 研究発表

1) 国内

<論文>

・厚生労働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編集 成人スチル病診療ガイドライン 2017年版. 診断と治療社. 東京. 2017年11月

・Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, Umebayashi H, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Yashiro M, Yasumura J, Yamazaki K, Wakiguchi H,

Okamoto N, Mori M. Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2017

- ・Mori M, Nakagawa M, Tsuchida N, Kawada K, Sato J, Sakiyama M, Hirano S, Sato K, Nakamura H. Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology field. *Pediatr Int* 2017.
- ・日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編集. 若年性特発性関節炎 診療ハンドブック 2017. メディカルレビュー社(大阪) 2017.4
- ・森 雅亮. 全身型JIAにおけるマクロファージ活性化症候群の新しい分類基準と診療の実際. *リウマチ科* 57:113-117,2017.
- ・森 雅亮. 特集: 小児リウマチ性疾患の最近の知見. 若年性特発性関節炎(JIA)の分類基準, 疫学および病態生理. *リウマチ* 58: 239-245, 2017.

<発表>

1) 国内

- ・森 雅亮. 小児の自己免疫疾患 -Up To Date-. <教育講演>. 第120回日本小児科学会学術集会. 2017.4. 東京
- ・森 雅亮, 武井修治, 伊藤保彦, 小林一郎, 富板美奈子, 岡本奈美, 中野直子, 山崎和子. 本邦における小児期リウマチ性疾患の全国実態調査と診療ネットワーク構築の試み. 第120回日本小児科学会学術集会. 2017.4. 東京.
- ・森 雅亮, 武井修治, 伊藤保彦, 小林一郎, 富板美奈子, 岡本奈美, 中野直子, 山崎和子. 小児科以外の診療科でフォローアップされている、本邦小児期発症リウマチ性疾患の全国実態調査. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017.4. 福岡
- ・松本拓実, 松井利浩, 徳永郁香, 岡本圭祐, 平野史生, 當間重人, 森尾友宏, 上阪等, 森 雅亮. 若年性特発性関節炎患者の成人移行後診療に関する成人診療科医の意識調査. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017.4. 福岡
- ・森 雅亮. JIA研修会-エタネルセプト-. 第25回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2016.10.

千葉

- 森 雅亮. 血漿交換療法を要する、免疫グロブリン大量点滴静注療法不応川崎病の冠動脈障害危険因子の検討. 第 37 回日本アフェレンシス学会学術大会. 2016. 11. 東京
- 森 雅亮. 小児用医薬品の開発開始時期を考える. 小児におけるバイオ医薬品等の開発. PMDA 小児ワークショップ. 2016. 11. 東京
- 森 雅亮. 若年性特発性関節炎の Up To Date. < 教育講演 >. 第 32 回 日本臨床リウマチ学会. 2017.12. 神戸

2) 国外

- Mori M, Takei S, Itoh Y, Kobayashi I, Tomiita M, Okamoto N, Yamazaki K. National Survey of Childhood-Onset Rheumatic Diseases Followed up in the Clinical Pediatric Facilities in Japan. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, Umebayashi H, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Yashiro M, Yasumura J, Yamazaki K, Wakiguchi H, Okamoto Nami, Mori M. Validation of 2016 ACR/EULAR Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japanese Patients. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwata N, Kubota T, Mizuta M, Nishimura K, Okura Y, Shimizu M, Tomiita M, Takei M, Mori M. Clinical Features and Characteristics of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis in Japan : the First Report from the Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ). 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
 - 1) 特許取得、2) 実用新案登録とも、該当なし。

臨床調査個人票

 新規 更新107-1 若年性特発性関節炎
(全身型若年性特発性関節炎)

■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定
-------	---	------	-----------------------------	------------------------------

■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)				
姓 (漢字)				名 (漢字)				
郵便番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							
住所								
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日 <input type="text"/> <input type="text"/>	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女							
出生市区町村								
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)			
	姓 (漢字)				名 (漢字)			
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明							
	発症者続柄							
	<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性)							
	<input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方)							
<input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ								
<input type="checkbox"/> 11. その他 *11を選択の場合、以下に記入								
	続柄							
発症年月	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月			

1803-0107-001-01

社会保障	
介護認定	<input type="checkbox"/> 1. 要介護 <input type="checkbox"/> 2. 要支援 <input type="checkbox"/> 3. なし
要介護度	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
生活状況	
移動の程度	<input type="checkbox"/> 1. 歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 寝たきりである
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 1. 洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 自分でできない
ふだんの活動	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 行うことができない
痛み/不快感	<input type="checkbox"/> 1. ない <input type="checkbox"/> 2. 中程度ある <input type="checkbox"/> 3. ひどい
不安/ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. 中程度 <input type="checkbox"/> 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

■ 診断基準に関する事項

A. 症状

1. 16歳の誕生日以前に発症した6週間以上持続する慢性の関節炎で、2週間以上続く弛張熱を伴う	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
2. 以下の1つ以上の症候を伴う	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> a. 典型的な紅斑 <input type="checkbox"/> b. 全身のリンパ節腫脹 <input type="checkbox"/> c. 肝腫大又は脾腫大 <input type="checkbox"/> d. 漿膜炎	
3. 本人および家族に乾癬を認めない	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
弛張熱、発熱とともに生じるリウマトイド疹、関節炎を認めた(る)	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
臨床症状の発作型	<input type="checkbox"/> 1. 遷延型 <input type="checkbox"/> 2. 多周期型 <input type="checkbox"/> 3. 混合型
発作時の症状	間欠熱 <input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	38度未満の微熱 <input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	2週間以上続く弛張熱 <input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし

1803-0107-001-02

発作時の症状	倦怠感	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	不快感	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	気分障害	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	体重減少	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	熱感・体温上昇と 連動しない悪寒	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
再発・混合型の 場合	発作時に一定の傾向	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	ありの場合 平均発作期間	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 日	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 時間
	年間発作回数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 回	
	発作パターン	<input type="checkbox"/> 1. 規則的	<input type="checkbox"/> 2. 不規則
	季節性	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	発熱時の悪寒	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	発作の誘因 (すべて記載)	<input type="checkbox"/> 1. 寒冷 <input type="checkbox"/> 2. 心身ストレス <input type="checkbox"/> 3. ワクチン <input type="checkbox"/> 4. 感染 <input type="checkbox"/> 5. 外傷 <input type="checkbox"/> 6. 食物 <input type="checkbox"/> 7. 月経 <input type="checkbox"/> 8. 疲労 <input type="checkbox"/> 9. 旅行 <input type="checkbox"/> 10. その他	
	その他の 内容		
皮膚粘膜症状	<input type="checkbox"/> 1. 滲出性咽頭炎 <input type="checkbox"/> 2. 咽頭発赤 <input type="checkbox"/> 3. 斑状皮疹 <input type="checkbox"/> 4. 蕁麻疹様皮疹 <input type="checkbox"/> 5. 遊走性紅斑 <input type="checkbox"/> 6. 丹毒様発赤 <input type="checkbox"/> 7. その他		
	その他の症状		
筋骨格症状	<input type="checkbox"/> 1. 関節痛 <input type="checkbox"/> 2. 単関節炎 <input type="checkbox"/> 3. 少関節炎 (<5) <input type="checkbox"/> 4. 多関節炎 (≥5) <input type="checkbox"/> 5. 腱鞘滑膜炎 <input type="checkbox"/> 6. 筋痛 <input type="checkbox"/> 7. 筋炎 <input type="checkbox"/> 8. 筋膜炎 <input type="checkbox"/> 9. 骨痛 <input type="checkbox"/> 10. 骨炎 <input type="checkbox"/> 11. その他		
	その他の症状		

1803-0107-001-03

眼症状	<input type="checkbox"/> 1. 眼痛 <input type="checkbox"/> 2. 前部ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 3. 後部ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 4. 乳頭浮腫 <input type="checkbox"/> 5. その他		
	その他の症状		
消化器症状	<input type="checkbox"/> 1. 嘔吐 <input type="checkbox"/> 2. 腹痛 <input type="checkbox"/> 3. 便秘 <input type="checkbox"/> 4. 下痢 <input type="checkbox"/> 5. 消化管潰瘍 <input type="checkbox"/> 6. 消化管出血 <input type="checkbox"/> 7. 無菌性腹膜炎 <input type="checkbox"/> 8. その他		
	その他の症状		
リンパ組織病変	<input type="checkbox"/> 1. 全身リンパ節腫大 <input type="checkbox"/> 2. 頸部リンパ節腫大 <input type="checkbox"/> 3. 肝腫大 <input type="checkbox"/> 4. 脾腫大 <input type="checkbox"/> 5. 有痛性リンパ節病変 <input type="checkbox"/> 6. その他		
	*2 を選択の場合、以下に記入		
	頸部リンパ節腫大の部位		
	*6 を選択の場合、以下に記入		
その他の症状			
心血管・呼吸器症状	<input type="checkbox"/> 1. 胸痛 <input type="checkbox"/> 2. 咯血 <input type="checkbox"/> 3. 遷延性咳嗽 <input type="checkbox"/> 4. 肺炎 <input type="checkbox"/> 5. 心膜炎 <input type="checkbox"/> 6. 胸膜炎 <input type="checkbox"/> 7. 静脈血栓症 <input type="checkbox"/> 8. 動脈血栓症 <input type="checkbox"/> 9. その他		
	その他の症状		
神経症状	<input type="checkbox"/> 1. 頭痛（早朝） <input type="checkbox"/> 2. 頭痛（随時） <input type="checkbox"/> 3. けいれん <input type="checkbox"/> 4. めまい <input type="checkbox"/> 5. 脳神経麻痺 <input type="checkbox"/> 6. 視神経炎 <input type="checkbox"/> 7. 無菌性髄膜炎 <input type="checkbox"/> 8. 髄液細胞増多 <input type="checkbox"/> 9. その他		
	その他の症状		
合併症			
マクロファージ活性化症候群	<input type="checkbox"/> 1. なし	<input type="checkbox"/> 2. あり	<input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> 回

1803-0107-001-04

B. 検査所見 *小数点も1文字として記入する

血液検査					
白血球	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / μ L			
好中球	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / μ L			
	左方移動	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし			
単球数	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / μ L			
血小板	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> $\times 10^4$ / μ L			
CRP	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL			
赤沈	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm/h			
血清アミロイドA	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> μ g/mL			
プロカルシトニン	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ng/mL			
AST	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常		ALT	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常	
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L		測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L
LDH	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常		ALP	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値	
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L		測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L

1803-0107-001-05

CRE	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常		BUN	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常	
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL		測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> mg/dL
IL-6	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 不明			貧血	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> pg/mL			
血清 IgG	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL			
フェリチン値	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ng/mL			
抗核抗体	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 倍		
その他陽性自己抗体					

C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	<input type="checkbox"/> 1. 全て除外可	<input type="checkbox"/> 2. 除外不可	<input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> 1. 感染症 <input type="checkbox"/> a. 急性感染症 <input type="checkbox"/> b. 菌血症・敗血症 <input type="checkbox"/> c. 伝染性単核球症 <input type="checkbox"/> d. 伝染性紅斑			
<input type="checkbox"/> 2. ウイルス性血球貪食症候群			
<input type="checkbox"/> 3. 炎症性腸疾患 <input type="checkbox"/> a. クロウン病 <input type="checkbox"/> b. 潰瘍性大腸炎			
<input type="checkbox"/> 4. 他のリウマチ性疾患 <input type="checkbox"/> a. 血管炎症候群 <input type="checkbox"/> b. 全身性エリテマトーデス <input type="checkbox"/> c. 若年性皮膚筋炎 <input type="checkbox"/> d. ベーチェット病			
<input type="checkbox"/> 5. 腫瘍性病変・悪性腫瘍 <input type="checkbox"/> a. 白血病 <input type="checkbox"/> b. 筋線維芽腫症 <input type="checkbox"/> c. 悪性リンパ腫 <input type="checkbox"/> d. キャッスルマン病			
<input type="checkbox"/> 6. 自己炎症性疾患 <input type="checkbox"/> a. クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS) <input type="checkbox"/> b. 高 IgD 症候群 <input type="checkbox"/> c. 家族性地中海熱 <input type="checkbox"/> d. TNF 受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS) <input type="checkbox"/> e. Blau 症候群			
<input type="checkbox"/> 7. 乾癬			

1803-0107-001-06

<診断のカテゴリー>

Definite : Aの1~3のすべてを満たすもの	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
----------------------------	--------------------------------	---------------------------------

症状の概要、経過、特記すべき事項など *250文字以内かつ7行以内

--

■ 発症と経過

経過			
全身型若年性特発性関節炎/成人スチル病の家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明

■ 治療その他

薬物療法 (使用経験のある薬剤)					
NSAID	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
ステロイド	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
コルヒチン	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
スルファサラジン	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
メトトレキサート	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
シクロホスファミド	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
アザチオプリン	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止

1803-0107-001-07

	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
シクロスポリン	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
タクロリムス	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
サリドマイド	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
カナキマブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
インフリキシマブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
エタネルセプト	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
アダリムマブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
トシリズマブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
アバタセプト	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
トファシチニブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
バリシチニブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化

1803-0107-001-08

■ 重症度分類に関する事項

<input type="checkbox"/> 1. ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要
<input type="checkbox"/> 2. マクロファージ活性化症候群を繰り返す
<input type="checkbox"/> 3. 難治性・進行性の関節炎を合併する
<input type="checkbox"/> 4. いずれにも該当しない

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり						
開始時期	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月
離脱の見込み	<input type="checkbox"/> 1. あり			<input type="checkbox"/> 2. なし			
種類	<input type="checkbox"/> 1. 気管切開孔を介した人工呼吸器			<input type="checkbox"/> 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	<input type="checkbox"/> 1. 間欠的施行		<input type="checkbox"/> 2. 夜間に継続的に施行				
	<input type="checkbox"/> 3. 一日中施行		<input type="checkbox"/> 4. 現在は未施行				
生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助			
	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 軽度介助	<input type="checkbox"/> 部分介助			
		<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助				
	整容	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助/不可能				
	トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助			
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助/不可能				
	歩行	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 軽度介助	<input type="checkbox"/> 部分介助			
		<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助				
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 不能			
	着替え	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助			
排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助				
排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助				

1803-0107-001-09

医療機関名												
指定医番号	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	
医療機関所在地												
電話番号	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	*ハイフンを除き、左詰めで記入
医師の氏名												印 ※自筆または押印のこと
記載年月日	西暦	□	□	□	□	年	□	□	月	□	□	日

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

1803-0107-001-10

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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科 免疫・代謝内科学教室 教授

研究分担者 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
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
溝口 史高 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科学分野 助教

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 皮膚科学 教授
林 宏樹 藤田医科大学 医学部 腎臓内科学 講師
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
森 臨太郎 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 教授
矢嶋 宣幸 昭和大学リウマチ膠原病内科 講師
保田 晋助 北海道大学 大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室 准教授
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

研究要旨

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の総合的な診療ガイドラインを中心とした活動を行ってきた。本年度は、診療ガイドラインの推奨文・解説文を執筆し、パブリックコメントや M-minds による AGREEII を用いた評価をしていただき、出版社での校正後に公開予定である。

A. 研究目的

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の本邦における初めての診療ガイドラインを作成することを目的とする。SLE は代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様性に富む。その為、専門家の間でも治療方針の決定に難渋することが多い。更に近年、新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。本邦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は 10 年以上ガイドラインが作成されていない。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たが、現在我々が作成している小児・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。

研究方法

本事業班参加各施設を中心に、診療ガイドライン作成グループを作成し、診療ガイドライン作成の標準的手法となっている Grading of Recommendations

Assessment, Development and Evaluation(GRADE)システムを用いてシステマティックレビュー(SR)に基づいたガイドラインを作成した。

平成 27 年度はガイドライン作成の前提として、SLE の診断基準の検証を行った。現在診断に流用されているアメリカリウマチ学会(ACR)分類基準(表1)と2012年にSLE 臨床研究専門家集団(SLICC)が提出した新分類基準(表2)を本邦の症例シナリオ 495 例を用いて 27 名のエキスパートの診断を基準に感度、特異度を検討した。即ち、それぞれの施設を実際に受診した患者(SLE 及び非 SLE 膠原病患者)の病歴、検査結果、身体所見を同一のフォーマットにまとめ、それらを事務局に集積して、全 495 例のシナリオ集を各施設に分配した。シナリオの例を図1に示す。ガイドライン作成の具体的方法としては、作成グループの編成と Clinical Questions (CQ) の設定を行ない、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した。平成 28 年度には、CQ のうちいくつかについて推奨文作成を開始した。平成 29 年度は、すべての治療関連 CQ に関してシステマティックレビューを行い、推奨文を作成した。平成30年度はパネル会議を行い、推奨文を決定し、外部評価・パブリックコメント募集・Minds(公益法人財団日本医療機能評価機構)での評価を経てガイドラインが完成した。平成31年3月現在、出版社にて校正作業が行われており、平成31年度内に書籍で公開予定である。

B. 研究結果

平成 27 年度には SLICC 分類基準と ACR 分類基準の本邦の実症例による検証を行い、SLICC 分類が高感度で同程度の特異度を有するとのデータを得て、論文発表した。ガイドライン作成委員会は、各科専門医及び医療統計専門家を加えて編成し、CQ はガイドライン作成委員会で認証された。それに基づき、すべての CQ に推奨文が作成された。平成30年度はパネル会議でそれらの最終的な承認をえて平成31年度に公表する。一部の CQ については並行して論文文化を進めており平成31年度中に投稿する。

D. 考察

SLICC 基準の検証については報告によってその評価が異なり、それらを解析した。また、症例シナリオの専門医の診断において診断が分かれる病態像がいくつかあ

ることが判明しそれらを解析し、今後の SLE 分類・診断基準の改訂・作成に提言する形で論文作成し、発表した。なお、新たなアメリカリウマチ学会・ヨーロッパリウマチ学会共同の分類基準の提案が平成29年11月のアメリカリウマチ学会年次集会であり、正式な分類基準の改定となった時点で本研究班での評価を予定する。ガイドラインは、国際的に発表することを目的とし、現在公表に向けた最終的な調整を行なっている。

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. Hisada R, Kato M, Sugawara E, Kanda M, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Circulation plasmablasts contribute to antiphospholipid antibody production, associated with Type I Interferon upregulation. Throm Haemost, Epub ahead
2. Oku K, Atsumi T. Rheumatology practice in Japan: Challenge and Opportunities. Rheumatology International, Epub ahead
3. Abe N, Oku K, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Mori R, Morishita E, Suzuki-Inoue K, Atsumi T. Potential therapeutics for antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis, ModRheumatol. 17:1-21, 2018
4. Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus, Rheumatology(Oxford) Epub ahead
5. Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura

H, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. Efficacy of dual anti platelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. Rheumatology(Oxford) Epub ahead

6. Fujieda Y, Mader S, Jegannathan V, Arinuma Y, Shimizu Y, Kato M, Oku K, Minami A, Shimizu C, Yasuda S, Atsumi T. Clinical significance of anti-DNA/N-methyl-D-aspartate receptor 2 antibodies in de novo and post-steroid cases with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Int J Rheum Dis Epub ahead.
7. Oku K, Atsumi T. Systemic lupus erythematosus; nothing stale her infinite variety. Mod Rheumatol.28(5):758-765, 2018

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

平成30年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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 川口 鎮司 神人 正寿 中嶋 蘭 小林 一郎 木村 直樹 太田 晶子 室 慶直	山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 東京女子医科大学膠原病・リウマチ痛風センター 臨床教授 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教 北海道大学大学院医学研究院小児科学分野 客員教授 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 助教 埼玉医科大学医学部社会医学 准教授 名古屋大学大学院医学部皮膚科 准教授
研究協力者	砂田 芳秀 清水 潤 富満 弘之 本田 真也 逸見 祥司 川澄日出長 秋岡 親司 植木 将弘 大内 一孝 沖山奈緒子 池田 高治 桃原真理子	川崎医科大学神経内科学教室 教授 東京大学医学部神経内科学 准教授 JAとりで総合医療センター神経内科 副院長/部長 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 大学院生 川崎医科大学神経内科学教室 講師 東京都立大塚病院リウマチ膠原病科 医員 京都府立医科大学小児科学教室 講師 室蘭日鋼記念病院小児科 科長 綾部市立病院小児科 部長 筑波大学医学医療系皮膚科 講師 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師 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

本研究プロジェクトにおいては、指定難病の一つである多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）に関して、我が国の既存の治療ガイドラインの国際化と診療ガイドラインへの拡充、また小児と成人のガイドラインの統合を目指した改訂を行うことを目的とした。

改訂に向けた作業では、治療に関して設定した、GRADE法に準拠したClinical Questions（小児例対象を含む）に対し、P（Patients, Problem, Population）、I（Interventions）、C（Comparisons, Controls）、O（Outcomes）を設定した。これに基づいた文献検索の上、システマティックレビューを行い、エビデンス評価の上、レポートを作成、レポートを基に推奨文草案作成までを終了した。

希少疾患であり、古典的薬剤による経験的治療が確立していてコントロールスタディの計画が倫理的に許可されにくいPM/DMにおいては、なかんづく小児例では、コントロールスタディの報告に乏しく、GRADE法に準拠したシステマティックレビューのみで診療ガイドラインを構成することは困難であることから、既存のガイドラインを基盤とした、専門家の意見を統合した記述的な項目で、補完する必要があるものと考えられた。

A. 研究目的

指定難病の一つである、自己免疫疾患の多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）に関して、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、我が国の既存の治療ガイドラインの改訂を行うことを目的とする。

改訂にあたっては、下記の点を重点的項目に挙げた。

1. GRADE法に準拠したPM/DMガイドライン改訂：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、我が国の既存のPM/DM治療ガイドラインは、世界に類を見ない内容ではあるが、GRADE法に準拠していない

め、準拠した改訂を行い、国際的に通用する診療ガイドラインへの改定を目指した作業を行う。

2. 小児PM/DMガイドラインと成人例に対するPM/DMガイドラインの統合：既存のガイドラインは、日本小児科学会発行のものと、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 治療ガイドラインがある。本分科会では、小児PM/DMに関するガイドラインを含めた既存のガイドライン改訂を行う。

B. 研究方法

1. GRADE 法に準拠したPM/DMガイドライン改訂
2017年度より本作業に着手しており、GRADE法に準拠して、治療に関して、Clinical Question (CQ) が設定済である。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) のリスト化を行う。そののちに、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施行する。システマティックレビューを基に、それぞれのCQに対する推奨文草案を作成する。この作業のため、研究協力員を増員する。
2. 小児PM/DMガイドラインと成人例に対するPM/DMガイドラインの統合
本分科会には小児科医の参加も得ており、ガイドライン改訂のために、2017年度に設定したCQには、小児PM/DMを対象としたものも、成人PM/DMと同様に含めた。1. のGRADE法に準拠したPICO設定、文献検索、システマティックレビューと推奨文草案作成も、同様に行う。

(倫理面への配慮)
特記すべきことなし。

C. 研究結果

1. GRADE 法に準拠したPM/DMガイドライン改訂
CQに対するPは、性別の指定なく、18歳以上で、疾患・病態はPM/DM、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点としている。

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開始したところ、多くのIに対して、コントロールスタディは一つずつしか見出されなかった。絞り込まれた文献に対して、GRADE法に準拠したシステマティックレビューを行い、エビデンスを評価の上、レポートをまとめた。

レポートを基に、システマティックレビュー担当者別の担当者が推奨文草案を作成した。

2. 小児PM/DMガイドラインと成人例に対するPM/DMガイドラインの統合
 1. と同様にPICOを設定したが、Pの条件として18歳未満とした。
GRADE法に準拠したシステマティックレビューを開始したところ、設定したCQ3つのうち2つでコントロールスタディが一つも見出されず、推奨文草案はCQ一つに対してのみ作成した。

D. 考察

国際的なガイドライン作成法であるGRADE法に準拠したガイドライン改訂に対する作業が進行した。2019年度には、推奨文承認や公開による意見募集などを行う予定である。

ただし、希少疾患であり、古典的薬剤による経験的治療がすでに確立していてコントロールスタディの計画が倫理的に許可されにくいPM/DMにおいては、なかんづく小児例では、コントロールスタディの報告に乏しく、GRADE法に準拠したシステマティックレビューのみで診療ガイドラインを構成することは困難である。既存のガイドラインを基盤とし、専門家の意見を統合した記述的な項目で補完する必要があるものとする。

E. 結論

GRADE 法に準拠したガイドライン改訂作業を完成させると共に、専門家の意見統合による記述的ガイドライン作成の作業も進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T.

- Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *Mod Rheumatol.* 29(1):1-19, 2019
- Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol.* 46(1):e1-e18, 2019
- Concha JSS, Patsatsi A, Marshak-Rothstein A, Liu ML, Sinha AA, Lee LA, Merola JF, Jabbari A, Gudjonsson JE, Chasset F, Jarrett P, Chong B, Arkin L, Fernandez AP, Caproni M, Greenberg SA, Kim HJ, Pearson DR, Femia A, Vleugels RA, Fiorentino D, Fujimoto M, Wenzel J, Werth VP. Advances in Cutaneous Lupus Erythematosus and Dermatomyositis: A Report from the 4th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus-An Ongoing Need for International Consensus and Collaborations. *J Invest Dermatol.* 139(2):270-276, 2019
- Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *Mod Rheumatol.* 29(1):1-9, 2019
- Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol.* 46(1):e1-e18, 2019
- Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, et.al. Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Mod Rheumatol* 29: 351-356, 2019
- Ogawa-Momohara M, Muro Y, Kono M, Akiyama M. Prognosis of dysphagia in dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 37(1):165, 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, Hirai T. Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* online, 2019
- Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T. Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-positive Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-matched Analysis. online, 2019
- Nakamura N, Izumi R, Hoshi Y, Takai Y, Ono R, Suzuki N, Nagai T, Ishii Y, Ishii T, Harigae H, Okada S, Aiba S, Okiyama N, Fujimoto M, Kuroda H, Tateyama M, Aoki M. FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* online, 2019
- Okiyama N, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Fujimoto M. Antihelix/helix violaceous macules in Japanese patients with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) antibody-associated dermatomyositis. *Br J Dermatol.* online, 2018
- Ueda-Hayakawa I, Hamaguchi Y, Okiyama N, Motegi S, Yamaoka T, Miyake S, Higashi A, Okamoto H, Takehara K, Fujimoto M. Autoantibody to transcriptional intermediary factor-1 β as a myositis-specific antibody: clinical correlation with clinically amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis with mild myopathy. *Br J Dermatol.* online, 2018
- Inoue S, Okiyama N, Shobo M, Motegi S, Hirano H, Nakagawa Y, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Fujimoto M. Diffuse erythema with 'angel wings' sign in Japanese patients with anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-associated dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 179(6):1414-1415., 2018
- Ogawa-Momohara M, Muro Y, Mitsuma T, Katayama M, Yanaba K, Nara M, Kakeda M, Kono M, Akiyama M. Strong correlation between cancer progression and anti-transcription intermediary factor 1 γ antibodies in dermatomyositis patients.

Clin Exp Rheumatol. 36(6):990-995, 2018

Yamaguchi K, Yamaguchi A, Kashiwagi C, Sawada Y, Taguchi K, Umetsu K, Oshima K, Uchida M, Suzuki M, Kono S, Takemura M, Masubuchi H, Kitahara S, Hara K, Maeno T, Motegi SI, Muro Y, Sakairi T, Hisada T, Kurabayashi M. Differential clinical features of patients with clinically amyopathic dermatomyositis who have circulating anti-MDA5 autoantibodies with or without myositis-associated autoantibodies. *Respir Med.* 140:1-5, 2018

Kochi Y, Kamatani Y, Kondo Y, Suzuki A, Kawakami E, Hiwa R, Momozawa Y, Fujimoto M, Jinnin M, Tanaka Y, Kanda T, Cooper RG, Chinoy H, Rothwell S, Lamb JA, Vencovský J, Mann H, Ohmura K, Myouzen K, Ishigaki K, Nakashima R, Hosono Y, Tsuboi H, Kawasumi H, Iwasaki Y, Kajiyama H, Horita T, Ogawa-Momohara M, Takamura A, Tsunoda S, Shimizu J, Fujio K, Amano H, Mimori A, Kawakami A, Umehara H, Takeuchi T, Sano H, Muro Y, Atsumi T, Mimura T, Kawaguchi Y, Mimori T, Takahashi A, Kubo M, Kohsaka H, Sumida T, Yamamoto K. Splicing variant of WDFY4 augments MDA5 signalling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 77(4):602-611, 2018

Teraishi M, Nakajima K, Ishimoto T, Yamamoto M, Maeda N, Muro Y, Sano S. Anti-transcription intermediary factor 1 γ antibody titer correlates with clinical symptoms in a patient with recurrent dermatomyositis associated with ovarian cancer. *Int J Rheum Dis.* 21(4):900-902, 2018

Nishioka A, Tsunoda S, Abe T, Yoshikawa T, Takata M, Kitano M, Matsui K, Nakashima R, Hosono Y, Ohmura K, Mimori T, Sano H. Serum neopterin as well as ferritin, soluble interleukin-2 receptor, KL-6 and anti-MDA5 antibody titer provide markers of the response to therapy in patients with interstitial lung disease complicating anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 19:1-7, 2018

小林一郎, Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE)による若年性皮膚筋炎における推奨, *リウマチ科* 59: 381, 2018

2. 学会発表

特記すべきものなし

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
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 亀田 秀人 桑名 正隆 藤井 隆夫 藤尾 圭志 室 慶直	日本医科大学大学院小児科学 教授 東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 教授 日本医科大学大学院リウマチ膠原病内科 教授 和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学 教授 東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 教授 名古屋大学医学部皮膚科学 准教授
研究協力者	井上 嘉乃 大村 浩一郎 久保 智史 小倉 剛久 白井 悠一郎 田淵 裕也 中野 和久 長谷川 久紀 平野 史生 平田 信太郎 深谷 修作 松宮 遼 安岡 秀剛	産業医科大学医学部第 1 内科学 医師 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 産業医科大学医学部第 1 内科学 助教 東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 助教 日本医科大学付属病院リウマチ膠原病内科 助教 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 産業医科大学医学部第 1 内科学 講師 東京医科歯科大学リウマチ内科 助教 東京医科歯科大学生涯免疫難病学 助教 広島大学病院リウマチ・膠原病科 講師 藤田医科大学医学部リウマチ・感染症内科 准教授 和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学 助教 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 を経て最終的に改定診断基準とする。

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いえず、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。

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、改定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。

(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ャピラ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、ゴットロン、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 の診断基準に対しての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。

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進めることが報告された。MINDs2017 に準拠してしっかりやったほうが良いが、文献検索は必ずしも外部に依頼しなくても良い等の発言を踏まえ、CQ に関しては三森班(2008年)のものを新たな文献も踏まえ見直し、適宜 CQ を削除、追加する方針とし、SLR については、2019年6月を目標に各施設で二次スクリーニングと並行して推奨文を作成する予定とした。2019年8-9月に分科会を再度行い、検討する方針とした。

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を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、これらはい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している場合が多い。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. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circ J*. 2018 Jan 25;82(2):546-554
2. Sato S, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Tamura M, Ikeda K, Nunokawa T, Tanino Y, Asakawa K, Kaneko Y, Gono T, Ukichi T, Kaieda S, Naniwa T, Kuwana M; JAMI investigators. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatology (Oxford)* (in press)
3. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, 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 Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS2017/JPCPHS 2017). *Circ J* (in press)

2. 学会発表

1. 田中良哉. 膠原病に伴う肺高血圧症 学んで治そう! 胸の高血圧 「肺高血圧症」市民公開講座. 平成30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 2018 改訂診断基準(案)

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, 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. 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

＜重症度分類＞2018 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	疾患活動性の高い時に見られる 疾患活動性の高い時に見られる 筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇。時に重症例あり 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、腎不全もまれではあるがみられる) 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 手指に限局する皮膚硬化 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

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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先進予防医学講座 教授
正木 康史 金沢医科大学医学部 血液免疫内科学 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医学科 眼科学 教授
富板 美奈子 千葉こども病院 アレルギー・膠原病科 部長
竹内 勤 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 教授
田中 良哉 産業医科大学医学部第 1 内科学講座 教授
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 三森 経世 京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 教授
佐野 統 兵庫医科大学 内科学講座リウマチ・膠原病科 教授
西山 進 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター 部長
川野 充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師
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) 重症度分類の検証・改訂案の検討、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:

ACR-EULAR 基準(2016年)と厚労省基準(1999年)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(図1～3)。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4)。

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、角結膜の傷を数値化した 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、一次性SS87名、二次性SS32名を対象として、(1)ESSDA が5点以上、(2)ESSPRI が5点以上、(3)ESSPRI の乾燥症状が5点以上、をそれぞれ重症度と定義した際の重症者の割合を検討した。

4) 診療ガイドライン2017年版の検証・改訂の準備:

2017年度版²⁾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 5)。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 6)。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、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：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 7)。

(2) ESSDAI and/or ESSPRI が 5 点以上：一次性 SS では 51.7%が重症、二次性 SS では 84.4%が重症、全体では 57.1%が重症となった(図 8)。

(3) ESSDAI and/or ESSPRI の乾燥症状が 5 点以上：一次性 SS では 74.7%が重症、二次性 SS では 71.9%が重症、全体では 77.3%が重症となった(図 9)。

以上の結果から、ESSDAI に ESSPRI あるいは乾燥症状を加えた場合、重症者の頻度が上昇することが判明した。今後、口腔乾燥検査所見、眼科乾燥検査所見を加味した検討を進め、より実臨床に近い有益な重症度分類案を提唱したい。

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 10)³⁾。また、ヨーロッパで作成中の SS に関する recommendation が発表された際には、本診療ガイドラインとの比較検討を予定するである。

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 2016 年度末時点で 11,201 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 日に東京で開催されることとなった。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することとした。

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。

今年度は、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) 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 the performance of new ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with former 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4mm²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4mm²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臨床研究班平成10年度研究報告、1999より引用)
(Fujibayashi T, et al. Mod Rheumatol 14:425-434, 2004)

図 4

厚生省基準とACR/EULAR基準の方法の違い

- 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 ≤ 10 ml/10分 or サクソン ≤ 2 g/2分 (基準通り)	vBS ≥ 3 (ローズ or リサミン 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 ≤ 0.1 ml/分 (基準通り)	vBS ≥ 4 (ローズ or リサミン or 蛍光色素) (基準通り)
ACR基準	採用なし	vBS ≥ 3 (ローズ or リサミン or 蛍光色素) and/or 蛍光色素陽性
ACR-EULAR新基準	無刺激唾液 ≤ 0.1 ml/分 (基準通り)	vBS ≥ 4 (ローズ or リサミン or 蛍光色素)

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 ≥ 1	3
抗SS-A (Ro)抗体陽性	3
少なくとも一方の目でOSS ≥ 5 (あるいはvan Bijsterveld ≥ 4)	1
少なくとも一方の目でシルマー試験 ≤ 5 mm/5分	1
無刺激唾液分泌量 ≤ 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、結膜はリサミングリーン染色、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 5

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 ≥ 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 ≥ 4	92.0	74.9

図 3

厚生省基準の4項目+無刺激唾液実施したSS患者(383名)

基準	感度(%) (95%CI)	特異度(%) (95%CI)
厚生省基準 (Shirmer試験+Rose-bengal試験vBS ≥ 3 and/or 蛍光色素陽性)	74.9	90.6
ACR-EULAR基準 (vBS ≥ 4)	94.1	76.7

Tsuboi H, et al. Ann Rheu Dis 2018

図 6

二次性SSにおける感度、特異度(合計223症例)

(主治医判断: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 ≥ 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 ≥ 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 7

ESSDAI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（一次性SS87例、二次性SS32例）

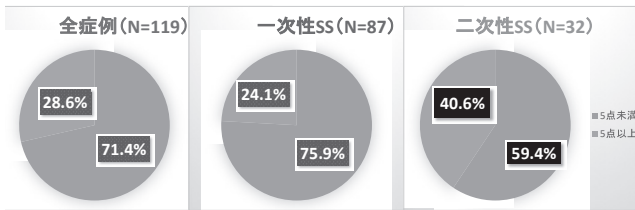


図 10

MODERN RHEUMATOLOGY, 2018
https://doi.org/10.1080/14497995.2018.1438093

MODERN RHEUMATOLOGY Taylor & Francis
OPEN ACCESS Check for updates

REVIEW ARTICLE

Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017

Takayuki Sumida^{1,5}, Naoto Azuma^{2,6}, Masafumi Moriyama^{3,7}, Hiroyuki Takahashi^{1,5}, Hiromitsu Asashima^{8,9}, Fumika Honda¹, Siori Abe¹, Yuko Ono¹⁰, Tomoya Hirota¹¹, Shintaro Hirata¹², Toshiya Tanaka¹³, Toshimasa Shimizu¹⁴, Hideki Nakamura¹⁵, Atsushi Kawakami¹⁶, Hajime Sano¹⁷, Yuko Ogawa¹⁸, Kazuo Tsubota¹⁹, Koufuchi Ryo²⁰, Ichiro Saito²¹, Akihiko Tanaka²², Seiji Nakamura²³, Etsuko Takamura²⁴, Masao Tanaka²⁵, Katsuya Suzuki²⁶, Tsutomu Takeuchi²⁷, Noriyuki Yamakawa^{28,29}, Tsuneo Mimori³⁰, Akiko Ohta³¹, Susumu Nishiyama³², Toshiro Yoshitara³³, Yasunori Suzuki³⁴, Mitsuhiro Kawano³⁵, Minako Tomita³⁶ and Hiroto Tsuboi³⁷

¹Department of Internal Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan; ²Clinical Practice Guideline Committee for Sjögren's Syndrome, The Research Team for Autoimmune Diseases, The Research Program for Intractable Diseases of the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Tokyo, Japan; ³Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; ⁴Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Kosei University, Fukuoka, Japan; ⁵The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka, Japan; ⁶Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; ⁷Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; ⁸Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; ⁹Department of Pathology, Tsuomi University School of Dental Medicine, Kanagawa, Japan; ¹⁰Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ¹¹Department of Advanced Medicine for Rheumatic Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ¹²Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ¹³Department of Rheumatology, Kyoto-Katsura Hospital, Kyoto, Japan; ¹⁴Division of Public Health, Department of Social Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan; ¹⁵Kurashiki Medical Center, Okayama, Japan; ¹⁶Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ¹⁷Division of Rheumatology, Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Ishikawa, Japan; ¹⁸Department of Allergy and Rheumatology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan

ABSTRACT
Objective: 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 PICO (P: patients, problems, 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 3 February 2018

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

図 8

ESSDAI and/or ESSPRI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（一次性SS87例、二次性SS32例）

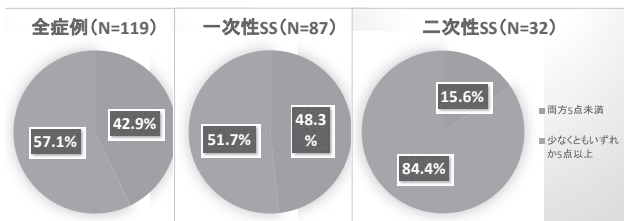
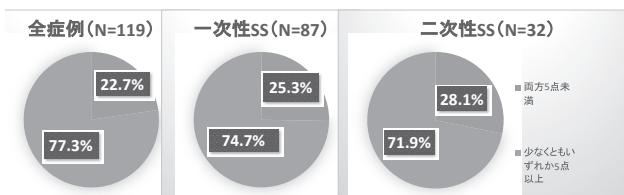


図 9

ESSDAI and/or 乾燥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（一次性SS87例、二次性SS32例）



平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

JIA/AOSD分科会「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 岡本 奈美 大阪医科大学 小児科 (助教)
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)
清水 正樹 金沢大学 小児科 (講師)

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 (診療医師)
井上なつみ 金沢大学 小児科 (特任助教)
杉田 侑子 大阪医科大学 小児科 (非常勤医師)
平野 史生 東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 (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)

研究要旨

本研究 2 年目となった 2018 年度は、本分科会として下記の 5 項目について検討を行い、それぞれ成果を得た。

- 1) 成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版の見直しと今後の改訂ポイントの抽出、
- 2) 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)、
- 3) 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、
- 4) 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、
- 5) 本年度内に患者向けの公開講座の研究分担者地域での開催(金沢市)

A. 研究目的

本研究では、本年度、1) 成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版の見直しと今後の改訂ポイントの抽出、2) 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）、3) 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、4) 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、5) 本年度内に患者向けの公開講座の研究分担者地域での開催(金沢市)、の 5 項目の実現を活動目的とした。

B. 研究方法

1) 「成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版」の見直しと今後の改訂ポイントの抽出

・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する。

2) AOSD 呼称変更

<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、厚生労働省難病対策課と検討していくことを今後の見直し課題とした。

3) 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。

4) 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)の検討を行う。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。

5) 本年度内に患者向けの公開講座の研究分担者地域での開催 (金沢)

<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、研究分担者地域での開催 (金沢市) を検討した。

C. 研究結果

1) 「成人スチル病診療ガイドライン 2017 年度版」の見直しと今後の改訂ポイントの抽出

・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、今後の改訂作業を分科会で進めていくことになった。

2) 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ため、厚生労働省難病対策課と協議の上社会的事情も鑑みて AOSD 呼称変更を引き続き検討していくこととなった。

3) 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に成功した。

4) 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

・明日 12 月 8 日、国内の小児リウマチ専門施設において報告された抗 IL-6 抗体投与下のマクロファ

ージ活性化症候群(MAS)症例を持ち合い、臨界点の検出や治療のタイミング・使用薬についての議論がなされることになった。成人例との相違点についても議論する予定。

5) 第2回 JIA/AOSD 医療講演会の開催
・2018年11月18日、「JIA/AOSD」をテーマとした患者向け医療講演会を金沢大学にて開催した。以下、行われた講演会の概要を資料に記す。

D. 考察

本研究2年目となった2018年度の本分科会の成果として、上述した5項目が挙げられる。いずれも、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となり、順調に研究が進んでいると考えている。

E. 結論

2018年度の本分科会の成果として、1) 成人スチル病診療ガイドライン2017年度版の見直しと今後の改訂ポイントの抽出、2) 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)、3) 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、4) 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、5) 本年度内に患者向けの公開講座の研究分担者地域での開催(金沢市)、が得られた。当初の予定の通り、順調に研究は進んでいる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori M, Nakagawa M, Tsuchida N, Kawada K, Sato J, Sakiyama M, Hirano S, Sato K, Nakamura H. Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology field. *Pediatr Int* 60: 108-14, 2018.
- 2) Mori M, Sugiyama N, Morishima Y, Sugiyama N, Kokubo T, Takei S, Yokota S. Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance. *Mod Rheumatol* 28: 101-7, 2018.
- 3) 森 雅亮. 全身型若年性特発性関節炎のデータベースによる解析. *リウマチ科* 59:83-6, 2018.
- 4) 森 雅亮. 特集 私の処方. 若年性特発性関節炎.

小児科臨床 17:985-92, 2018

- 5) 森 雅亮. 特集 <Clinical Science>リウマチ・膠原病の診療において注意すべき難治性疾患. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群. 炎症と免疫 26:31-5, 2018.
 - 6) 森 雅亮. 特集 リウマチ・膠原病の診療において注意すべき難治性疾患. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群. 炎症と免疫 26:31-5, 2018.
 - 7) 森 雅亮. 特集 日常診療にひそむ小児リウマチ性疾患. 不明熱の鑑別診断に有用な検査. 画像検査. *小児科診療* 81:757-61. 2018
 - 8) 森 雅亮. これ一冊! こども皮膚病 - 診断と治療 -. 小児の膠原病. *Monthly Book Derma*. 271:55-63, 2018.
 - 9) 森 雅亮. 特集:私の処方2018. 若年性特発性関節炎. *小児科臨床* 71:985-92, 2018.
 - 10) 森 雅亮. IL-6阻害療法の基礎と臨床. 全身型特発性関節炎(JIA)におけるトシリズマブの使い方と注意点. *リウマチ科* 60:133-8, 2018.
 - 11) 森 雅亮. 特集 自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見-. III. 広義の自己炎症性疾患. 1. 全身型若年性特発性関節炎,成人発症スチル病. *日本臨床* 76: 1861-7, 2018.
 - 12) 森 雅亮. 小児から成人までのシームレスなリウマチ・膠原病診療をめざして. *臨床リウマチ* 30:65-7, 2018.
 - 13) 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* 61:99-104, 2019.
 - 14) 森 雅亮. 特集 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* 77:408-413, 2019.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 森 雅亮. 炎症性疾患に対する生物学的製剤の応用性. <教育講演>. 第121回日本小児科学会学術集会. 2018.4. 福岡
 - 2) 森 雅亮. 市民公開講座 リウマチ性疾患に打ち勝つ! ~ここまで進んだ最新治療~. 子どもの全身型若年性特発性関節炎,大人の成人発症スチル病—病名は違うけど、似ている疾患?? 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018.4. 東京.
 - 3) 松井利浩、森 雅亮. 成人科医師への小児リウマ

チ性疾患成人移行診療における問題点についてのアンケート調査. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018.4. 東京.

- 4) 森 雅亮. マクロファージ活性化症候群に対する救急的対応. <教育講演>. 第32回日本小児救急医学会. 2018.6. つくば.
- 5) Mori M. Proposal for the development of biologics in a pediatric rheumatology field in Japan. 25th European Paediatric Rheumatology Congress. Lisbon, Portugal. 2019.9. 東京
- 6) 森 雅亮. 会頭講演 小児リウマチにおけるエビデンスと移行期医療の構築を目指して. 第28回日本小児リウマチ学会・学術集会. 2018.10
- 7) 森 雅亮. JA 研修会 エタネルセプト. 第28回日本小児リウマチ学会・学術集会. 2018.10. 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

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし

若年性特発性関節炎・成人スチル病 医療講演会

1. 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、疾病そのものだけでなく、診療の手引き・ガイドラインの策定といった近年の活動について周知することは重要と考えられます。また、若年性特発性関節炎では移行期医療に関する啓蒙も重要と考えられます。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にも繋がると考えられます。今回我々は、若年性特発性関節炎・成人スチル病をテーマとした患者向け医療講演会を開催致しましたので、ご報告致します。

2. 開催概要

日時：平成 30 年 11 月 18 日（日）10:00～12:30

場所：金沢大学附属病院 CPD センター

参加費：無料、事前申し込み無し

参加者数：53 名

講演内容

第一部：医療講演

座長：東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授 森雅亮

1) 講演 1 「若年性特発性関節炎の手引きの概要」

演者：大阪医科大学小児科 助教 岡本奈美

2) 講演 2 「成人スチル病手引きの概要」

演者：埼玉医科大学病院 リウマチ膠原病科 教授 三村俊英

3) 講演 3 「リウマチ性疾患の移行期医療の展望」

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

第二部：医療相談会

参加者のうち、希望の方を対象に個別に相談に応じた。

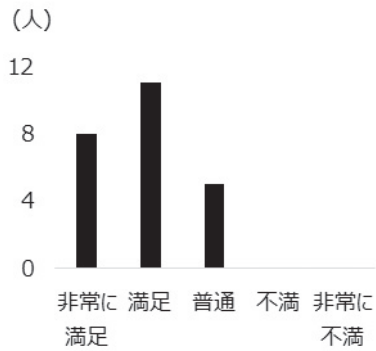
若年性特発性関節炎：森雅亮、岡本奈美、清水正樹

成人スチル病：三村俊英、川畑仁人

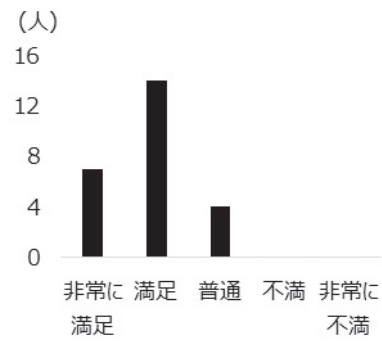
当日の様子：予想よりも多くの方が参加されたが、会場の準備、受付、参加者の案内、アンケートの回収は問題なくスムーズに行われた。講医療講演、医療相談会はほぼ予定の時間通り進行した。体調不良者等はいなかった。

3. 参加者からのアンケート集計結果

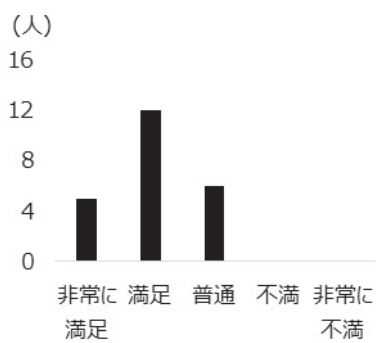
・会全体について



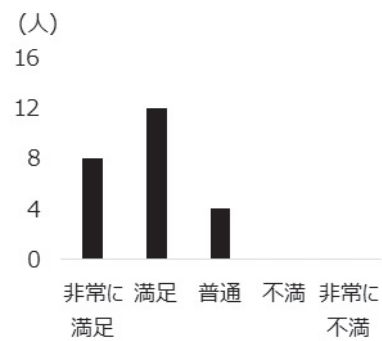
・「若年性特発性関節炎の手引き概要」について



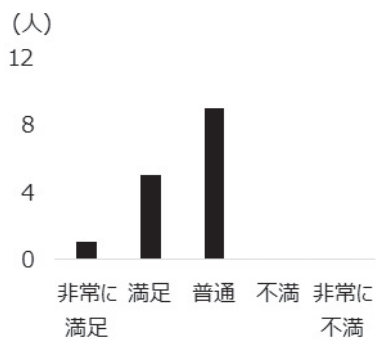
・「成人発症スティル病の手引き概要」について



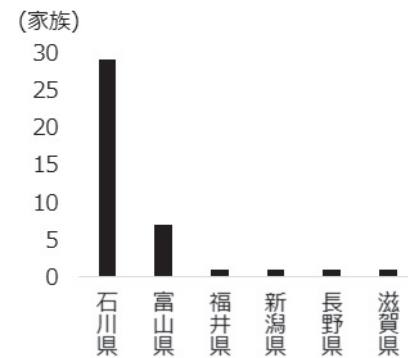
・「リウマチの移行期医療の展望」について



・質疑応答について



・出席者の出身県（家族単位での集計）



患者さんからの感想（自由記載）

- ・ 病気の経過など具体的な例など紹介して頂けたら助かります。
- ・ 薬を長く飲み続けなくてはいけない病気なので、成人した時に何か副作用とかがおきないか心配です。薬に関する説明も聞きたいです。
- ・ 薬の副作用の実例（小児から成人になってからの副作用でどのようなことがあったか、特に女性に関する内容）が知りたい。
- ・ 移行期の詳しい説明、具体的な説明（医療機関、先生の名前など）が欲しい。
- ・ 助成金について教えて欲しい。
- ・ 高齢でスティル病になった人を対象にした講演会をしてほしい。
- ・ スクリーンのみ解説でなく、ペーパー資料があれば良いと思います。
- ・ 時間が全体として少し長い気がしました。内容も難しい部分が多かったと思います。
- ・ 先生方のはるばる金沢までお越し下さったことにとても感謝しています。講演会に参加できて良かったです。
- ・ 話をきいていてよく理解できました。質問にも適確に答えを頂き非常に感謝しています。
- ・ ぜひ、また北陸で講演会をして下さい。

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。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事が出来た。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

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 分担研究報告書

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 皮膚科学 教授
林 宏樹 藤田医科大学 医学部 腎臓内科学 准教授
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本事業班参加各施設を中心に、診療ガイドライン作成グループを作成し、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. 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

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

多発性筋炎・皮膚筋炎に関する調査研究

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まうが、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、トプファニブ、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記載した。

(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^{*1}

(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7) 全身性炎症所見（発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進）

(8) 筋炎特異的自己抗体陽性^{*2}

(9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

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^{*3}(8)を満たすものは無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎に含む。

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

3. 鑑別診断を要する疾患

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

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

註

*1

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

*2

ア) 抗ARS抗体(抗Jo-1抗体を含む)、イ) 抗MDA5抗体、ウ) 抗Mi-2抗体、エ) 抗TIF1 γ 抗体、オ) 抗NXP2抗体、カ) 抗SAE抗体、キ) 抗SRP抗体、ク) 抗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は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と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 医療法人沖繩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

SHARE	Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe
SRP	signal recognition particle (シグナル認識粒子)
Tac	tacrolimus (タクロリムス)
TIF1	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	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]) 抗体陽性の場合に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良好に反映するが、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。

図 1

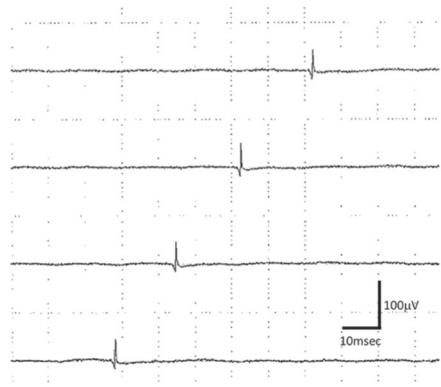


図 3

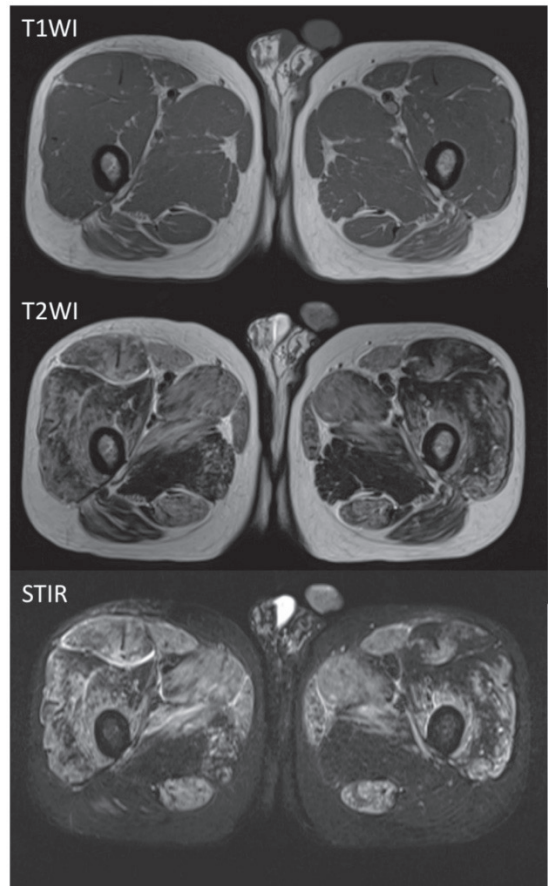


図 2

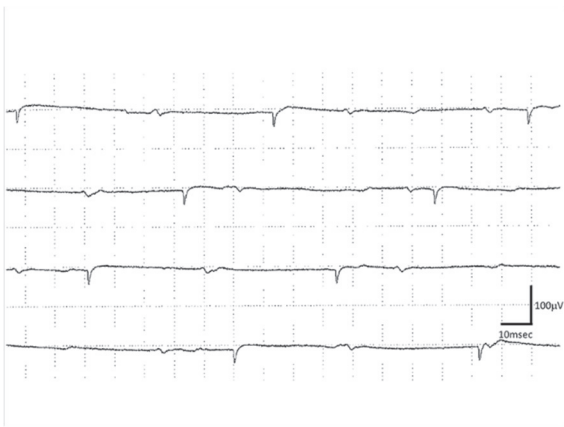


图 4

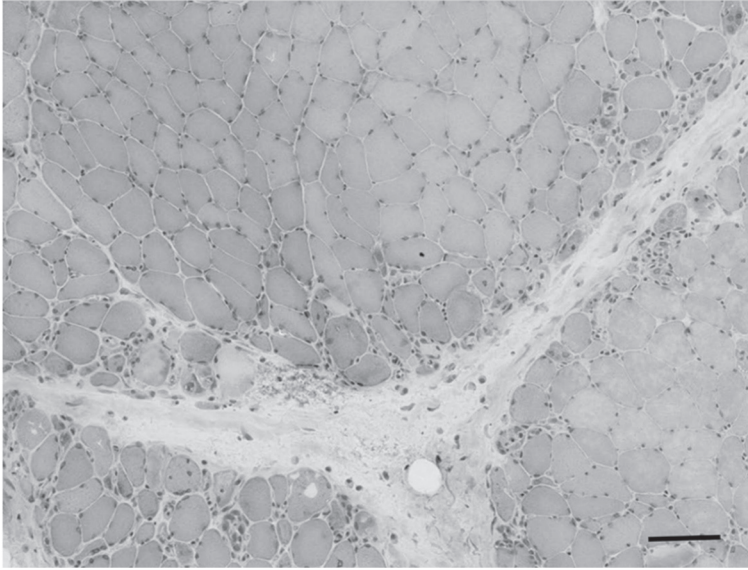


图 5

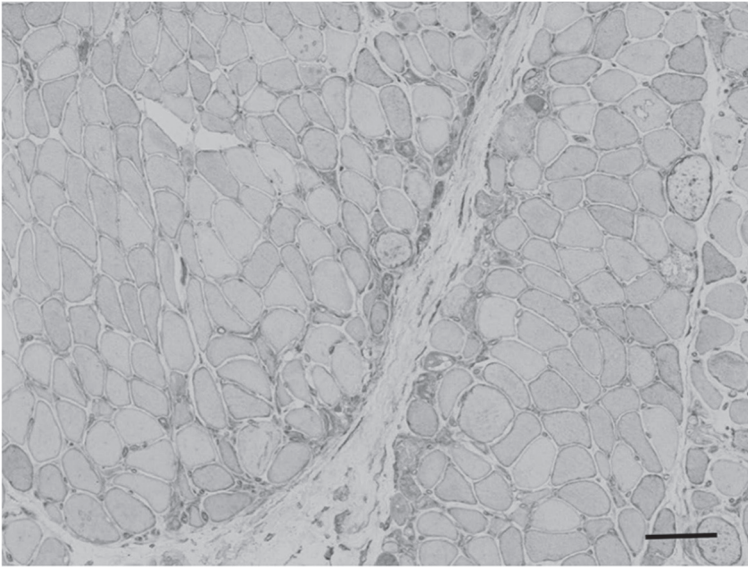


图 6

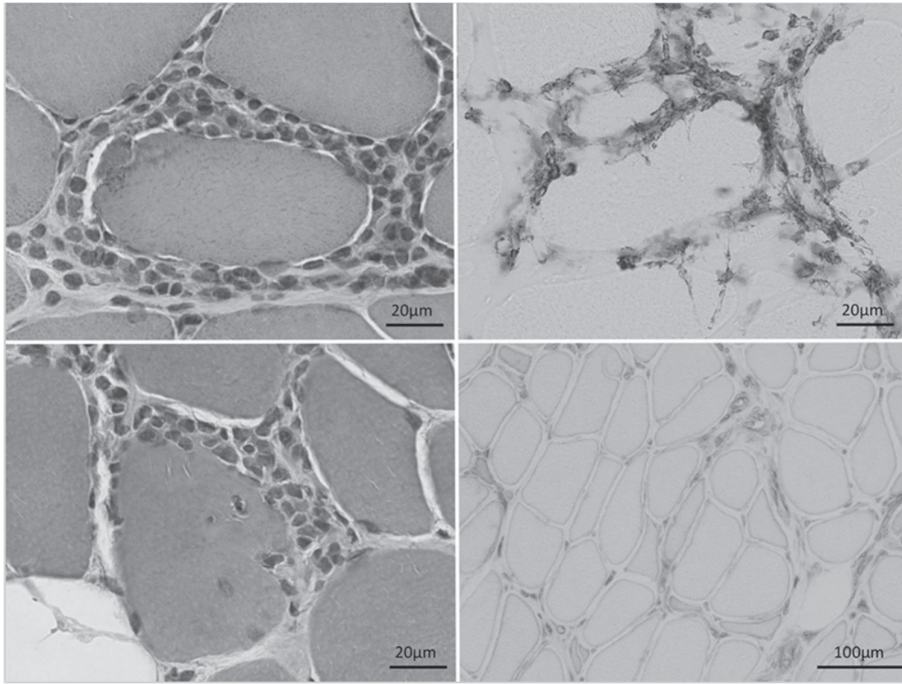


图 7

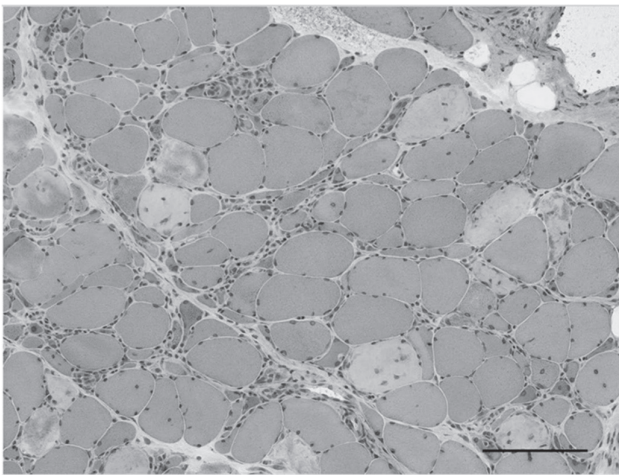
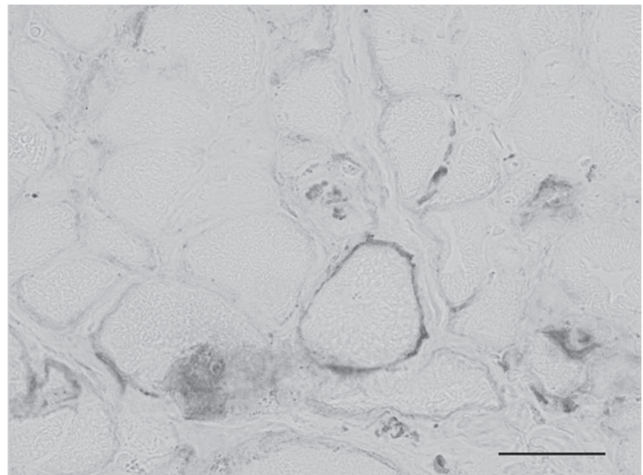


图 8



・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癢痒を伴うことから、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るべきである。

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

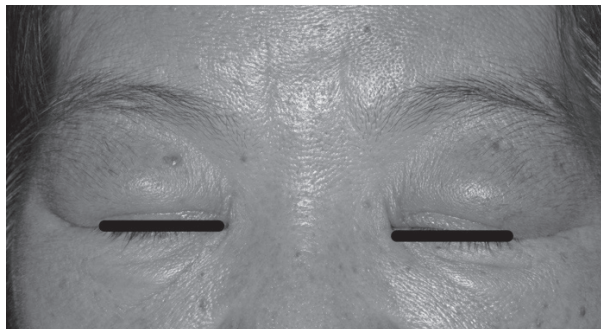


図10 ゴットロン徴候/丘疹



図11 耳介の紅斑

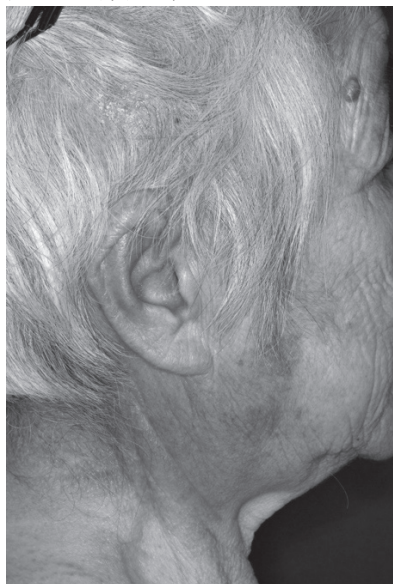


図12 蝶形紅斑



図 13 逆ゴットロン徴候



図 14 mechanic's hands (機械工の手)

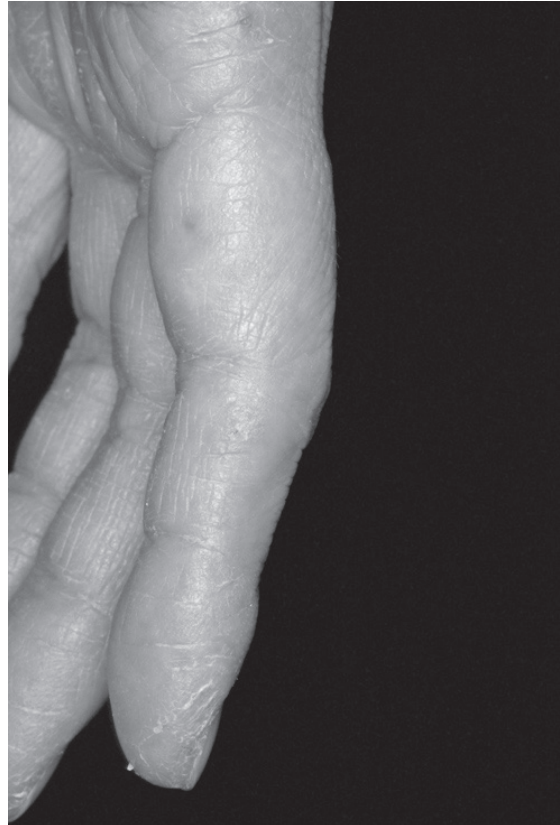


図 15 爪囲紅斑



図 16 爪囲紅斑のダーモスコピー像

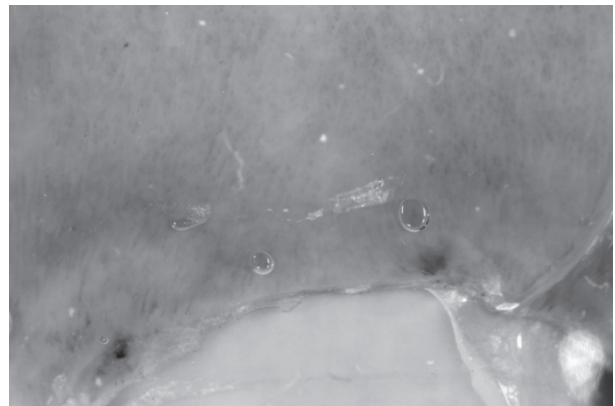


図 17 V 徴候



図 18 ショールサイン

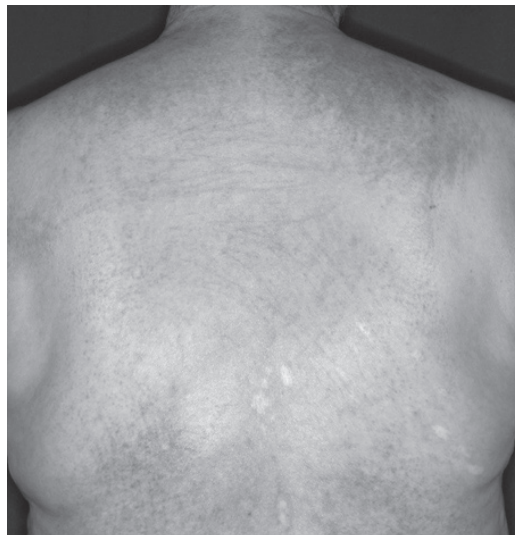
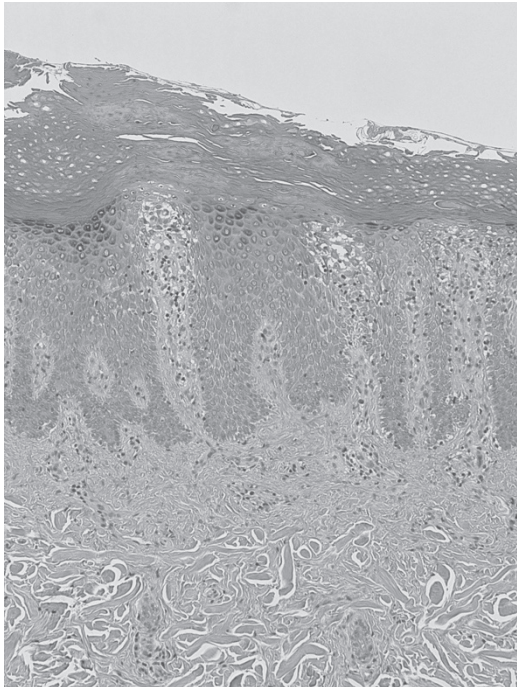


図 19 鞭打ち様紅斑

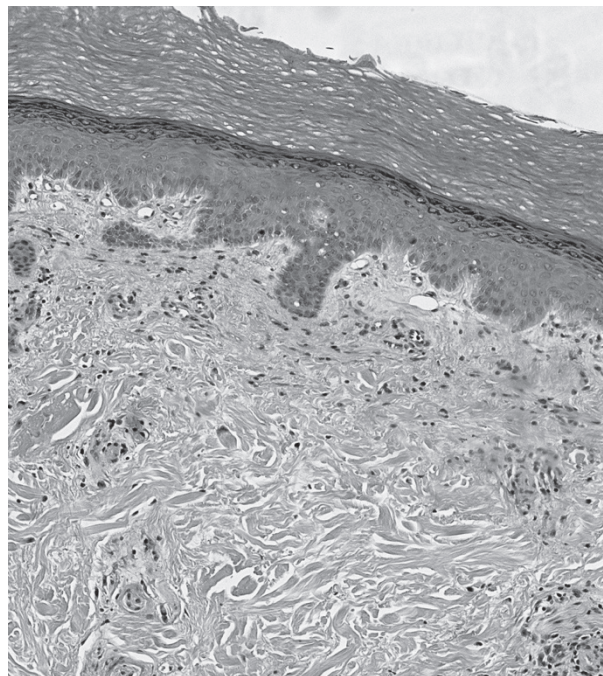


図 20 皮疹部病理組織像 (a) 抗 ARS 抗体陽性例. (b) 抗 melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)抗体陽性例. (c) 抗 transcriptional intermediary factor (TIF)1 抗体陽性例。すべて苔癬反応を認め、空胞変性も見られる。a は乾癬様の表皮肥厚と不全角化、海綿状態が見られ、個細胞角化が目立つ。b は、真皮上層の血管傷害による赤血球の血管外漏出が見られ、c は空胞変性が目立つ[1]。)

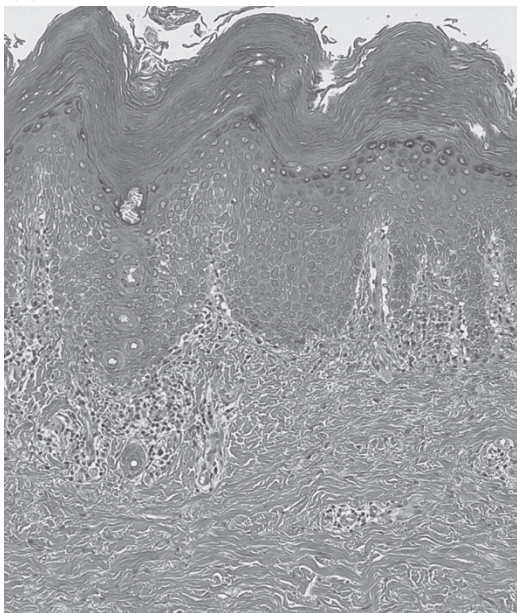
(a)



(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

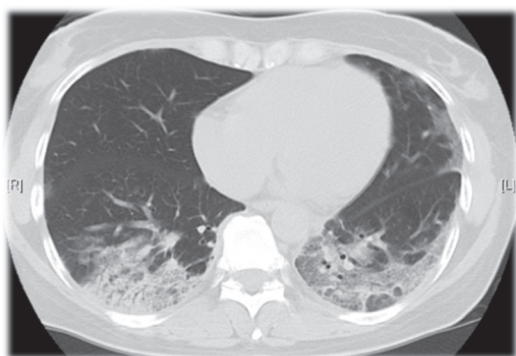
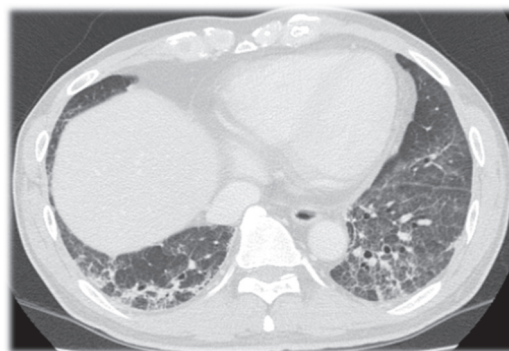


図 22 線状網状影



・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。

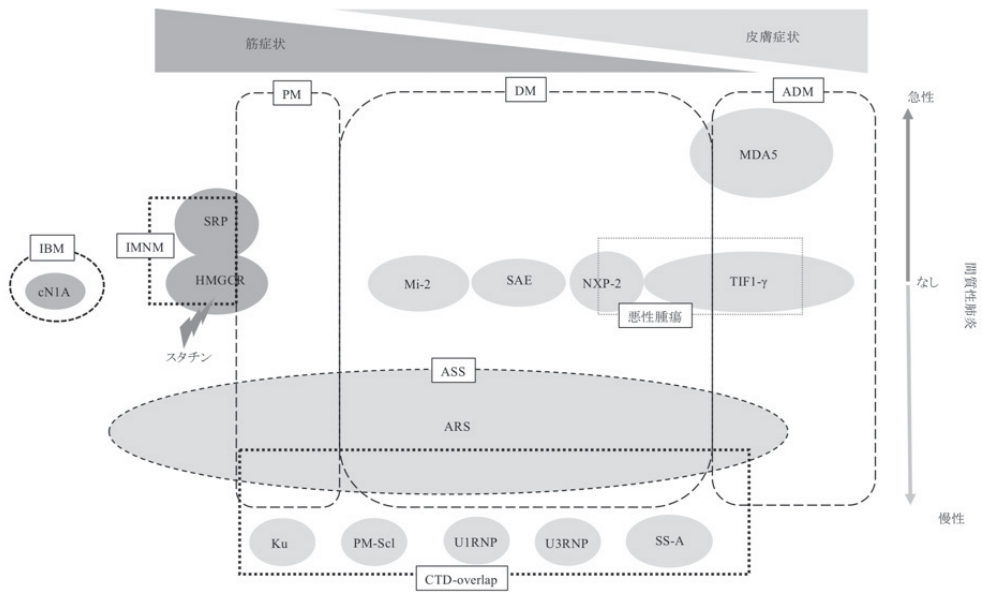
主な MSAs/MAAs を表 1 にまとめた。これらは従来の症候学・病理学的病型分類と照らし合わせると図 23 のように示される。複数の MSAs が同一症例に存在することは極めて稀であるが、MAAs は他の MSAs や MAAs と併存することがある。特に抗 SS-A 抗体は MSAs に限らず、他の疾患特異的自己抗体とともに陽性であるケースが多々あることが知られている。

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- γ 抗体	Transcriptional intermediary factor 1- γ	10-20%	DM・特に悪性腫瘍関連筋炎, 嚥下障害
抗 NXP2 抗体	Nuclear matrix protein 2	5%	DM・特に悪性腫瘍関連筋炎, 小児で皮膚石灰化
抗 SAE 抗体	Small Ubiquitin-like modifier 1 activation enzyme	5%	DM・嚥下障害
筋炎関連自己抗体			
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^{*1}

(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7) 全身性炎症所見（発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進）

(8) 筋炎特異的自己抗体陽性^{*2}

(9) 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

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^{*3}(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 TIF1 γ 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を認められ、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]。

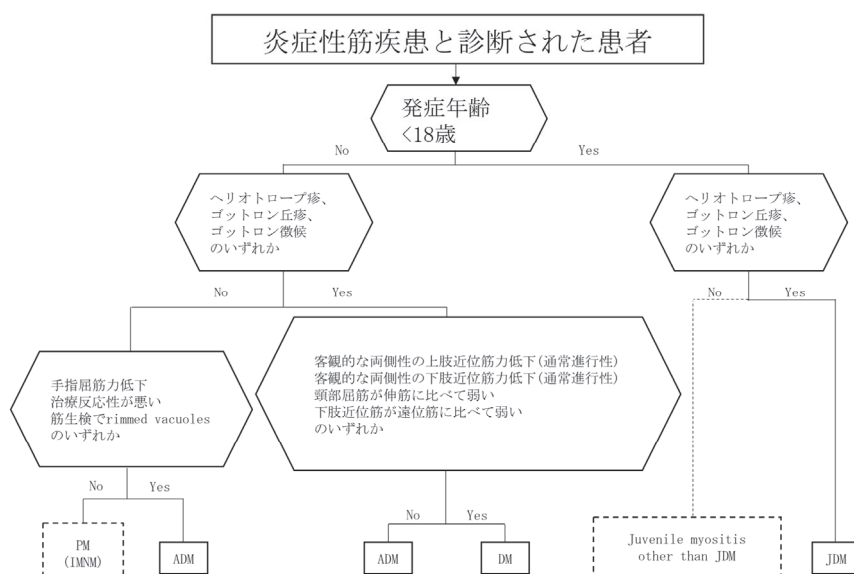
表 2

	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, Koderu 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^{1,4}、男性⁵、人種(非白人)^{5,6}、症状発現から治療までの期間^{7,8}、筋炎病型(癌関連筋炎、臨床的無筋症性皮膚筋炎)^{1,7,9}、皮膚潰瘍^{9,10}、嚥下障害^{6,11}、呼吸障害(呼吸筋力低下・間質性肺炎)^{1,11-13}、心病変¹¹、重篤感染症¹があげられる。逆に手の浮腫、女性は生命予後良好と関連するという報告がある¹。

高度の筋力低下を呈する場合、嚥下障害を伴う場合は一般に治療反応性は悪く、特に嚥下障害は生命予後を規定する要因の一つである^{6,11}。また、悪性腫瘍合併筋炎では治療反応性は悪いことが多いとされている一方で、悪性腫瘍の摘出のみで筋炎が改善することも報告されているが、必ずしも当てはまらない場合もある。

検査に関しては、血清 CK 値と治療反応性の関連については一定の見解はない。ただし、CK 値が異常高値を示す場合には正常化までに長期を要するために、反応性不良とされる可能性はある。近年では、治療前に高炎症(赤沈や C 反応性蛋白の高値)を認めることや血清フェリチン値が高値であることが予後不良に関与することが示唆されている^{1,2}。これら、筋炎全般における予後予測だけでなく、筋炎に伴う間質性肺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¹⁴、急速進行性間質性肺炎^{14,15}、重篤感染症^{15,16}、ヘリオトロープ疹¹⁵、診断の遅れ¹⁵、レイノー現象¹⁵、画像上の陰影の広がり^{14,16,17}、KL-6 の高値¹⁶、低肺機能(低炭酸ガス血症、低%FVC)^{14,16,18}、血清フェリチン値の高値¹⁷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^{19,20}。

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. 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 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¹⁻⁷。

抗 Jo-1 抗体およびその他の抗 ARS 抗体（抗 PL-7、PL-12、EJ、OJ、KS 抗体を含む）は筋炎とともに高頻度に間質性肺炎を合併する（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⁸⁻¹⁰。そのため、長期生命予後は必ずしも良好ではなく（10 年生存率約 80%）^{9,10}、呼吸機能が緩徐に増悪して呼吸不全を呈するため quality of life (QOL)も障害されうる^{9,10}。生命予後改善・再燃/進行抑制のために免疫抑制薬の併用が勧められる⁸⁻¹²。

抗 ARS 抗体の種類によっては臨床像・臨床経過・予後に若干の差違が報告されている。抗 Jo-1 抗体陽性例では筋症状の頻度が多いのに対し、非 Jo-1 抗 ARS 抗体陽性例では筋症状が比較的少ない^{13,14}。予後も抗 Jo-1 抗体陽性例よりも非 Jo-1 抗 ARS 抗体陽性例の方が悪く、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^{11,13-18}。

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¹⁹⁻²⁴。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^{25,26}。

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^{27,28}。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²⁸⁻³⁰。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³¹。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²⁷。

抗 TIF-1 γ / α (p155/140) 抗体は DM に検出され、悪性腫瘍に強く関連する³²⁻³⁴。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^{32,34}。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^{7,32,34}。また同抗体陽性例は嚥下障害とも関連する^{35,36}。

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

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³⁹⁻⁴¹。

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⁴²⁻⁴⁴。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⁴²⁻⁴⁴。抗 TIF-1 γ 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⁴²⁻⁴⁴。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⁴²⁻⁴⁵。また小児においては関節炎、皮膚潰瘍と関連する^{42,45}。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⁴³。

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¹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²では、T2 高信号比は MMT、血清筋酵素ともに有意な相関があるが徒手筋力テストの相関がより強いと報告されている。

成人 102 例、小児 102 例の多発性筋炎/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³。このうち 3 項目に 20% 以上の改善がみられ、かつ 25% 以上悪化した項目が 2 つを越えない場合を多発性筋炎/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⁴。一方、Dalakas は炎症性筋疾患の治療のゴールは筋力と筋外症状 (嚥下障害、発熱、呼吸困難など) の改善であり、筋力改善があっても CK が相関しない場合、CK が低下しても筋力が改善しない場合があることを指摘している⁵。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⁶。

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^{1,2}。しかしながら、ステロイドミオパチーはしばしば筋炎の再燃と共存しており、廃用性、全身状態の悪化による栄養障害、感染の合併なども加わると筋炎による筋力低下かステロイドミオパチーか判断が難しくなる場合も多い。

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

筋力低下は、近位筋優位で遠位に生じることは稀で、上肢よりも腰帯筋にめだつ傾向がある^{3,5}。

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

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

筋病理では選択的な type 2 線維の萎縮を認める^{4,7,8}。骨格筋 MRI の脂肪抑制 T2 強調画像で変化を認める場合には再燃を疑うが^{9,10}、過度の運動負荷が加わった筋でも同所見を認めることがあるため十分に安静にした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¹¹。

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²。判断に困る場合には副腎皮質ステロイドの投与量を変更して 2~8 週間、その後の筋力の経過を追うことにより判断することが必要になる場合もある²。ステロイドミオパチーは適切な量のステロイドの減量により 3~4 週後に改善する³。

文献

1. Askari A, Vignos PJ, Jr., Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med.* 1976 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¹。IMACS はこれらのコアセットを用いて、臨床試験において治療強化を要する筋炎再燃を 1)医師による疾患の全般的評価が 10 cm VAS で 2 cm 以上の増悪、かつ MMT で 20%以上の増悪、2)筋外病変に関する全般的評価が 10 cm VAS で 2 cm 以上の増悪、3)コアセット 6 項目中 3 項目以上で 30%以上の増悪の 3 項目のうちいずれかを満たす場合と定義している²。実臨床においても、これらの基準は筋炎の再燃の指標として考慮される。

IMACS コアセットの他に MRI や EMG も筋炎の疾患活動性評価に有用である^{3,4}。MRI において活動性の筋炎を示唆する所見は、脂肪抑制 T2 強調画像における骨格筋の高信号であり、筋の炎症、壊死が浮腫性変化として描出される。一方で、T1 強調画像は筋萎縮、脂肪置換、線維化といった慢性変化を評価するために用いられる⁵。針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^{6,7}。

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

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。臨床の場では、プレドニゾロンの使用が困難であるという状況を除いては、大部分の症例でプレドニゾロンが第一選択薬として用いられている。しかしながら、現在までプレドニゾロンの第一選択薬としての使用は経験的なものであり、有効性を前方視的なランダム化比較試験で示した報告はない¹⁻⁴。

副腎皮質ステロイドには、複数の経口薬と静注薬が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^{5,6}。

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

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）¹⁻⁴、SRP 抗体陽性^{8,9}または HMGCR 抗体陽性^{10,11} 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 妥当な副腎皮質ステロイドの初期投与量はいくらか

推奨文：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¹があり、いずれも成人例である。両群とも治療前の CK は同レベルであり、主治医判断で行った治療後の CK や筋力などの筋機能も両群に有意差を認めなかった。プレドニゾ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²。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³。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⁴。

副腎皮質ステロイド減量の時期に関するランダム化比較試験は無いが、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⁴。

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

文献

1. Nzeusseu A, Brion F, Lefèbvre C, et al. Functional outcome of myositis patients: Can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:441-6.
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¹。

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

文献

1. Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 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^{1,2}。これには病型や初期治療をはじめとする多様な因子が関係していると考えられるが、多くの研究において40-60%の寛解率が報告されていることは、症例によっては副腎皮質ステロイドの中止が可能であることを示す。

Phillips らの報告では、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³。各疾患群で再燃がもっとも多かったのは低用量の維持療法の時期であったが（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^{5,6}。また、18%が一峰性の経過をとり、64%が慢性持続性の経過を示した。58%に再燃がみられ、高用量副腎皮質ステロイドの減量中または維持療法中が 27%、低用量（20mg/日）の副腎皮質ステロイドの減量中が 19%、治療終了後が 12%であった。

これらの報告から低用量が投与されていても再燃する症例が存在することは明らかであるが、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⁴。したがって、抗 Jo-1 抗体を含む抗 ARS 抗体症候群では、治療継続の必要性がある症例の比率が高い可能性がある。Marie らは、86 例の抗 Jo-1 抗体陽性抗 ARS 抗体症候群を中央値 45 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⁵。また、彼らは別の報告で、抗 Jo-1 抗体陽性群と抗 PL-7/PL-12 抗体陽性群とで比較を行い、筋炎の寛解率は抗 Jo-1 抗体陽性群で 21.3%、抗 PL-7/PL-12 抗体陽性群で 46.2%であったが、間質性肺病変の寛解率は抗 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⁶。したがって、自己抗体の違いによって、治療継続の対象となる病態が異なる可能性がある。

若年性皮膚筋炎の 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⁷⁻¹⁰。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¹¹。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^{12,13}。

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¹。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²。

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）⁴、AZA、Tac⁵、CyA⁶（保険適応外）、MMF⁷⁻⁹（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¹。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²。

その他、様々な症例報告が免疫抑制薬の併用による副腎皮質ステロイド早期減量効果を示唆しているが多数例の解析として、Qushmaq らが治療抵抗性の筋症状を有する多発性筋炎/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³。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⁴。

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⁵。

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⁶。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⁷、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⁸。

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⁹。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¹⁰、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¹¹。

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¹²。

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

文献

1. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum.* 1981;24:45-8.
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^{1,2}。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の有効性が報告されている^{3,4}。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の有効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⁵⁻⁷。副腎皮質ステロイドとTac併用群は副腎皮質ステロイド単独療法群に比べCK、ALDおよびMMTを有意に改善させ、Tacは筋炎再燃時に有効な薬剤と考えられる。なお、筋炎に合併した間質性肺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⁸、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^{9,10}。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^{11,12}。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¹³。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¹⁴。ステロイドの減量効果や呼吸機能検査の改善が認められ、有効性が示唆された。したがって、MMF は筋炎再燃時の有効な薬剤の1つと考えられる。

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¹⁴。従って、難治性筋炎や筋炎再燃の治療に使用できると考えられる。(保険適用) 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 m² 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¹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²。MiyasakaらはBohan and Peterの診断基準^{3,4}を満たすステロイド抵抗性多発性筋炎/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⁵。

Danieliらによる症例対照研究では、プレドニゾンとシクロスポリンで加療されている多発性筋炎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⁶。4年間の経過観察でIVIG併用群は非併用群と比較して高い寛解率が得られた。血漿交換療法の上乗せ効果はなかった。IVIG療法の効果を検討したケースシリーズ、1例報告は多数あり、多くの報告で筋力スコア、血清CK、ADLスコアの改善をみている。いくつかのケースシリーズは嚥下障害の改善に言及しており^{7,8}、IVIG療法が行われた患者の完全寛解率は34.3%⁸から100%(MMFを併用)⁹である。アメリカ神経学会が2012年に出版した神経筋疾患のIVIG療法に関する治療ガイドライン¹⁰では、治療無反応性DMはレベルC(IVIG治療を考慮する可能性がある)、PMはレベルU(エビデンスが不十分)と記載されている。

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¹⁻³が、増量すべき副腎皮質ステロイドの量についてのエビデンスはない。一般に治療開始後 6 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^{4,5}、これより多い用量の副腎皮質ステロイドの使用下で病勢制御の維持が困難な症例や、副作用などで副腎皮質ステロイドの十分な増量が困難な場合は、積極的に免疫抑制薬を併用することが望ましい。

免疫抑制薬

詳細は、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⁶⁻⁸。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^{9,10}。持続的効果を得るには反復投与が必要なが、筋炎再燃時に選択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^{11,12}や若年性皮膚筋炎¹³に対するケースシリーズや一例報告にて有効性の報告がある。

リツキシマブ

重症例や治療抵抗性の症例が含まれた、複数のケースレポートやケースシリーズで多発性筋炎/皮膚筋炎患者に対する有効性が報告されている¹⁴⁻¹⁹。抗 SRP 抗体陽性の壊死性筋症を対象としたケースシリーズでは 8 例中 6 例で MMT と血清 CK 値の改善が認められた²⁰。しかしながら、200 例の治療抵抗性の多発性筋炎/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²¹において、初めからリツキシマブを投与する群と、初めはプラセボで 8 週間後よりリツキシマブを投与する群の 2 群間では、主要評価項目である改善基準に到達するまでの日数に有意差が認められなかった。その後のサブ解析²²において、疾患によるダメージが軽度であった症例に加え、抗 Jo-1 抗体や抗 Mi-

2 抗体陽性例や、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²³⁻²⁷。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²⁸では、20 例の患者がランダムに最初からアバタセプトを投与する群と、3 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²⁹では、16 名の患者がエタネルセプト群とプラセボ群に割り付けられ、疾患活動性の改善がそれぞれ 11 名中 5 名、5 名中 0 名で認められた。24 週における副腎皮質ステロイドの量はエタネルセプト群の方が有意に少なく、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³⁰。

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³¹⁻³⁴。一方で、オープンラベル試験³⁵では副作用による脱落例が多く失敗し、難治性筋炎 13 名を対象とした非盲検のパイロット研究³⁶ではインフリキシマブの有効性が示されなかった。12 名の多発性筋炎/皮膚筋炎患者を対象としたランダム化二重盲検試験³⁷においてもインフリキシマブの有効性は示されなかった。

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

本薬剤については、第 4 章 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⁴¹がある。

血漿交換

いくつかの非対照試験や記述的研究にて副腎皮質ステロイド治療に抵抗性の症例における有効性が報告されているが⁴²⁻⁴⁴、副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬非併用下で行われたランダム化試験では血漿交換非施行群と比較して血漿交換群は筋力や ADL に関する指

標に対する有効性が認められなかった⁴⁵。一方、抗 MDA5 抗体陽性の間質性肺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⁴⁶。

文献

1. Brandão M, Marinho A. Idiopathic inflammatory myopathies: definition and management of refractory diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10:720-4.
2. Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14:R22.
3. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142-52.
4. 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%)¹、33 例(11.8%)²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³。ST 合剤の予防投与がなされていた症例では、ニューモシスチス肺炎の発症は無かった⁴。

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⁵、間質性肺炎治療に際しては、ニューモシスチス肺炎予防を目的として上記投与が推奨される。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⁶。

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⁷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⁸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¹。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²。

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¹。

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¹。さらに 6 か月に訓練を延長したランダム化比較試験でも、炎症の悪化、CK の上昇など有害事象を生じることなく筋力や ADL スコアの改善が示されている²。

Van Thillo らは成人の炎症性筋疾患におけるリハビリテーションの効果と安全性についてシステマティックレビューを報告し、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³。

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⁴。

文献

- 1) Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M. et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 196-200.
- 2) Wiesinger GF, Quittan M, Grainger M. et al. Benefit of 6-months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 1338-42.
- 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¹。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²。Palace らは 3 年間にわたって嚥下困難のみが症状で、プレドニゾン 40mg の内服が有効であった 69 歳 PM 女性例を報告している³。

小規模なケースシリーズ、症例報告レベルでは、IVIG⁴⁻⁶、CyA⁷、CPA+MTX⁸、輪状咽頭筋切断術^{9,10}、内視鏡下バルーン拡張術¹¹などの有効性が報告されている。

若年性皮膚筋炎においては、嚥下障害は 29-44%に見られるとされ¹¹⁻¹³、videofluoroscopy を用いた嚥下機能の検討では 79%に異常所見が見られると報告されている¹⁴。一方、嚥下障害は皮膚・消化管の潰瘍性病変と並んで重症の指標として大量ステロイドと免疫抑制薬の併用が行われている^{15,16}。治療に関してランダム化比較試験や大規模比較試験はないが、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¹⁶。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¹⁷。Lam らは後方視的検討から、嚥下障害の比率がステロイド抵抗性あるいはステロイド依存性の症例に多く、IVIG 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¹⁸。したがって現時点で小児におけるエビデンスはないが、成人同様、嚥下障害に対して IVIG 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 videofluoroscopic 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¹⁻⁶。

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

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¹⁷⁻²⁰。いずれにおいても副腎皮質ステロイドによる治療は基本必須薬として使用されており、免疫抑制薬の早期併用の有用性を検討するものであった。副腎皮質ステロイド大量療法（プレドニゾン0.5-1[多くは1]mg/体重kg/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^{17,18}と1論文¹⁹、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²⁰。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¹⁷。ただし、どちらの群においても追加治療としてメチルプレドニゾンパルスまたはCPAのいずれかまたは両方を加えた例が存在した。GoらはILDを有する皮膚筋炎に対し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¹⁸。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¹⁹。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²⁰。死亡例は前者で 1 例、後者で 10 例であったが、感染症死は後者の 2 例のみであった。

CyA の場合は血中トラフ値を 100-150 ng/ml 程度に^{17, 21}、Tac の場合は 5-20ng/ml 程度を¹⁹ 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²²、CPA との併用で 10-12 ng/ml と設定した研究がある²³。

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/m²)^{24, 25} や隔週での点滴静注 (750mg/body または 500-1000mg/m²)^{26, 23} 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^{27, 28} や、生物学的製剤 (リツキシマブ²⁹、バシリキシマブ³⁰)、血液浄化療法 (血漿交換療法³¹ 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³² 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^{33, 34}。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³⁵、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³⁶⁻³⁸。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¹⁻³。近年では、特に抗ミトコンドリア抗体陽性例においては約 30-70%の例と高い確率で心筋障害を合併することが報告されている^{4,5}。心筋障害合併例は非合併例と比較して生命予後不良であるが⁶、特定の治療法についてのエビデンスはない。

治療内容に言及された心筋障害合併例の報告は、27 例⁷⁻¹³を認めた。このうち、副腎皮質ステロイドは全例で使用され、16 例については副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬等が使用された。副腎皮質ステロイド以外の治療の内訳は延べ数で、MTX 9 例^{5,7-10}、AZA 6 例^{5,11,13}、リツキシマブ 5 例^{5,9}、IVCY 4 例^{11,12}、MMF 3 例⁵、CyA 1 例¹²、ヒドロキシクロロキン 1 例¹¹、IVIG 5 例^{5,8}、血漿交換療法 1 例¹²であった。心筋障害についての治療効果は 22 例で言及され、改善は 10 例、不変は 7 例、悪化は 5 例であった。

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

しかし、病勢のコントロールが不良であった例で致死的な心筋障害を呈した例やペースメーカー留置を要した例の報告があること、また病理組織や MRI での所見¹⁴から活動性の炎症が病態に寄与していると示唆されることから、速やかな病勢制御を目的とした高用量副腎皮質ステロイドや、初期からの免疫抑制薬の併用が考慮される。ただし、ステロイドパルス療法^{8,9,11}も選択肢ではあるが、心不全がある例では鉱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. Cardiologic 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、あるいはダプ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^{1,2}、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^{3,4}。局所療法の有用性に関するランダム化比較試験は存在しない。

また、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⁵。このような場合、残存する皮膚症状は、筋症状や全身的合併症の病勢が完全に抑制されていないということ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⁶。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のは副腎皮質ステロイド外用薬である^{6,7}。顔面では mild クラスを用い、体幹・四肢では通常 very strong クラス以上が必要となるが、ステロイド外用で十分な効果を得ることは難しいことが多い。さらに、長期にわたる外用は皮膚萎縮や血管拡張などの副作用が生じる恐れがあるため、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⁸⁻¹⁰、無効であったとする報告もある¹¹。

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¹²、顔面や前頸部などに日光裸露部紅斑を有する場合は、念のため日光暴露に注意してサンスクリーンの使用を促す。

痒痒に対しては抗ヒスタミン薬内服も行われる^{6,7}。

皮膚症状が広範囲に及び、患者の QOL を著しく障害する場合には、遷延した皮膚症状に対して全身的な治療を考慮してもよい^{6,7}。全身療法に対するランダム化比較試験で有用

性が示されているものはない。

海外では従来よりヒドロキシクロロキンがしばしば使用されている⁶。しかしながら、ヒドロキシクロロキンは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¹³。抗 SAE 抗体陽性群では、他の抗体群に比べてヒドロキシクロロキンに関連した皮疹の有害事象が有意に高頻度であったとの症例集積研究がある¹⁴。

免疫抑制薬では、MTX の有用性は、症例集積研究により報告されている¹⁵⁻¹⁷。また、MMF の有用性も、症例集積研究により報告されている^{18,19}。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²⁰⁻²²。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²³。これらの薬剤の使用にあたっては、副作用の発現の可能性に十分注意する必要がある。

IVIG の有用性は、クロスオーバー試験において示されている²⁴。この試験では、12 例の皮膚筋炎患者のうち 8 例で皮膚症状の著明な改善が認められた。このほかに、IVIG の有用性を示す症例報告がある²⁵⁻²⁷。

ダブソン (DDS) の内服が有用であったとする症例報告がある²⁸⁻³⁰。

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

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, Camanilho-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, Pырpasopoulou 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^{1,2}、塩酸ジルチアゼム³⁻⁵、水酸化アルミニウム⁶、ビスホスフォネート⁷⁻⁹、プロベネシド^{10,11}、IVIG^{12,13}、チオ硫酸ナトリウム（静注または局注）¹⁴⁻¹⁶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¹⁷。

分子標的薬では、インフリキシマブ¹⁸、トファシチニブ¹⁹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 γ 抗体と内臓悪性腫瘍の関連がよく知られるようになり、悪性腫瘍合併筋炎の報告が近年増加している。悪性腫瘍合併筋炎では基本的に悪性腫瘍と筋炎の両者の治療が必要であるが、悪性腫瘍に対する外科手術・化学療法と平行しての筋炎に対する副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬の投与は創傷治癒の遅延や過度の免疫抑制を引き起こすという意見もあるため、どちらかの治療を優先したい場合も経験上多い。

悪性腫瘍合併筋炎についての症例報告は多数存在するものの、治療のプロトコールやタイミングについてのエビデンスの高い研究には乏しい。多数例の検討では45例中8例あるいは13例中8例と報告により差があるものの悪性腫瘍の進展と筋炎の病勢に相関がみられる症例は存在し^{1,2}、腫瘍の治療後1ヶ月でCKやLDHが有意に改善したという調査があり³、腫瘍の治療のみで副腎皮質ステロイドを使用せずに筋炎が寛解した例も存在する⁴⁻⁷。一方で、悪性腫瘍が未治療のうちに筋炎の治療を開始した場合、筋炎の治療反応性が悪く腫瘍の治療により反応性が増したと考えられる症例が報告されていること^{8,9}、後日手術・化学療法の際に副腎皮質ステロイドによる創傷治癒遅延・感染症の影響を検討する必要がでてくること、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, Nouira R, et al. Dermatomyositis and breast cancer: a multicenter Tunisian retrospective study of 13 cases. *Tunis Med*. 2011;89:18-22.
3. Andras C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;35:438-44.
4. Hirai T, Tsujihata M, Ueda T, et al. A case of polymyositis associated with adrenal carcinoma. *Int J Urol*. 2007;14:952-3.
5. Takahashi F, Tsuta K, Nagaoka T, et al. Successful resection of dermatomyositis associated with thymic carcinoma: report of a case. *Surg Today*. 2008;38:245-8.
6. Masuda H, Urushibara M, Kihara K. Successful treatment of dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the prostate after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003;169:1084.
7. Yoshinaga A, Hayashi T, Ishii N, et al. Successful cure of dermatomyositis after treatment of nonseminomatous testicular cancer. *Int J Urol*. 2005;12:593-5.

8. Yamashita K, Hosokawa M, Hirohashi S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in a patient with dermatomyositis. *Intern Med.* 2001;40:96-9.
9. Caratta PR, Mafor T, Pamplona M, et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronic 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¹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^{2,3}、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/cm² 隔週静注を行った 15 例（対照群）に分けて検討した RCT がある⁴。PSL 投与量は、介入開始前と同じ量を介入後 1 か月は継続することとしている。また、この介入群と対照群は、6 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)⁵ 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⁶。介入群、対照群とも経験的に行うステロイド、免疫抑制薬治療に対して抵抗性を示す PM/DM を対象としたオープン試験で、群間で移動させた症例もあり、バイアスリスクがある試験である。通常治療に加えて最初からアバタセプト (~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⁷。介入群、対照群とも経験的に行うステロイド、免疫抑制薬治療に対して抵抗性を示した PM/DM を対象としている。難治性 PM/DM が対照である点、DM には小児例が含まれている点が問題であるが、バイアスリスクは低い試験である。0, 1 週目にリツキシマブ (BSA \leq 1.5m²: 575mg/m², BSA>1.5m²: 750~1000mg/m²) を投与した群 (early 群) と、8, 9 週目にリツキシマブを投与した群 (late 群) で効果について比較検討している。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)⁸ 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¹は活動性の ILD を有する PM/DM 34 例を対象に、治療開始時から副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬 (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²は ILD を有する DM 16 例を対象に、治療開始時から副腎皮質ステロイドと CyA を投与2時間後の血中濃度が 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ことを報告した。ただし、どちらの群においても追加治療として副腎皮質ステロイドパルス療法または CPA のいずれかまたは両方を加えた例が存在した。Kurita ら³は ILD を有する PM/DM 49 例を対象に、Tac を併用して治療した群(n=25, うち 9 例は CPA 併用)と、Tac を併用しないで治療した群(n=24, うち 7 例は CyA, 2 例は CPA 使用)で比較したところ、event-free survival と disease-free survival は前者で有意に良好であった。また重篤な有害事象はいずれの群もなく、前者の群で 1 例のサイトメガロウイルス感染症と 2 例の帯状疱疹を認め、後者では 2 例の腎機能障害を認めた。Go ら⁴は ILD を有する DM に対し CyA で治療した 47 例を対象に、ILD 診断後 2 週間以内に副腎皮質ステロイドと CyA で治療を開始した群 (n=16) と、副腎皮質ステロイド治療を開始した後から CyA を投与した群 (n=31) に分け、前者で生存率が有意に良く、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¹⁻³。このうち Tian らの報告²については本文が中国語であり除外も検討されたが、RCT の総数が少ないため同論文のアブストラクトと、同論文を解説した同著者らの総説⁴の記述をもとにシステマティックレビューに使用した。筋力回復(9 点)、筋原性酵素正常化(9 点)、QOL 改善(9 点)、ステロイド減量効果(9 点)、副作用発現(8 点)、重篤合併症発現(8 点)の 6 項目をアウトカムとして設定した。また、当初設定していた筋電図の正常化、MRI の改善、筋生検の改善の 3 つのアウトカム候補については、3 つの RCT において言及がなく、今回の解析から除外した。

筋力回復に関しては、Miyasaka らの RCT³ではプラセボ群と比較して IVIG 群で統計学的な有意差はみられなかったが、そのほか 2 つの RCT^{1,2}では IVIG 群での有意な筋力の回復を認めた。筋原性酵素正常化に関しては、Tian らの RCT²では IVIG 群でプラセボ群と比較して有意に CK が減少した。Dalakas らの RCT¹では IVIG 群の 7 症例で正常値の 10 倍までの CK 上昇がみられ 1 回の投与で 50% ほど減少していた。プラセボ群では CK 値の減少は見られなかったが、両群の統計学的な差は調べられていない。Miyasaka らの RCT³では、CK の変化はむしろプラセボ群で大きかったが有意ではなかった。一方、CK 正常化までの期間は IVIg 投与群で有意に短かった。QOL 改善は、Dalakas らの RCT¹ではプラセボ群と比較して、IVIG 群で neuromuscular-symptom score が有意に改善した。また、ステロイド減量効果として、Tian らの RCT²では、プラセボ群と比べて IVIG 投与群で PSL 量が有意に減少した。副作用は、Dalakas らの RCT¹では統計学的な検討が行われていないが、IVIg 投与群で頭痛が 2 症例みられ、増加している可能性がある。Tian らの RCT²では、頭痛、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 RCT³では IVIG 投与

群で脳梗塞 1 例、筋力低下や CK 上昇が 1 例にみられた。一方、プラセボ群で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¹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²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³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.

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

混合性結合組織病(MCTD)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難く、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ャピラ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、従来の方針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の方針の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、改定基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を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、MCTDI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、妊娠性、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。	C	4.2
				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。	B	4.8
	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	

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

シェーグレン症候群に関する調査研究

研究分担者 (分科会長) 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¹⁾。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試験陽性、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²⁾を作成したばかりなので、今後のエビデンス(RCT やメタアナライシスなど)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、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）³⁾。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。本研究結果は *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)

- 1 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A 口唇唾液腺4mm²当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
 - B 涙腺組織4mm²当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
- 2 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A 唾液腺造影でStage1(直径1mm未満の小点状陰影)以上の異常所見
 - B 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10ml以下またはサクソテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンテグラフィにて機能低下の所見
- 3 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつローズベンガル試験でvan Bijsterveld score3以上
 - B シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性
- 4 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A 抗SS-A抗体陽性 B 抗SS-B抗体陽性

診断基準:上記4項目のうち、いずれか2項目以上を満たす

(藤林孝司ほか,厚生省特定疾患免疫疾患臨床研究班平成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スコア ≥ 1	3
抗SS-A (Ro) 抗体陽性	3
少なくとも一方の目でOSS ≥ 5 (あるいはvan Bijsterveld ≥ 4)	1
少なくとも一方の目でシルマー試験 ≤ 5 mm/5分	1
無刺激唾液分泌量 ≤ 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基準の方法の違い

- ・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 ≤ 10 ml/10分 or サクソ ≤ 2 g/2分 (基準通り)	vBS ≥ 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 ≤ 0.1 ml/分 (基準通り)	vBS ≥ 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 ≥ 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 ≤ 0.1 ml/分 (基準通り)	vBS ≥ 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	サクソ陽性 and/or ガム陽性 vBS ≥ 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 ≥ 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)

(主治医判断: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	サクソ陽性 and/or ガム陽性 vBS ≥ 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 ≥ 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)

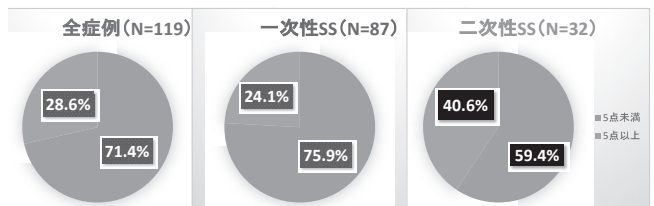
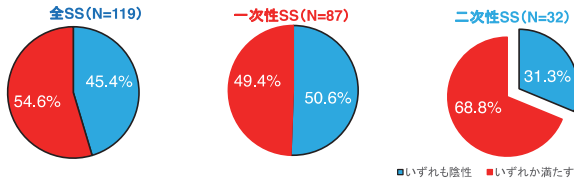


図 7

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 vBS3点以上* and/or サクソニン2g/2min以下)

*1)Saxon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、あるいはサミングレン試験で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/10.1080/14397595.2018.1438093

MODERN RHEUMATOLOGY Taylor & Francis

REVIEW ARTICLE OPEN ACCESS Check for updates

Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017

Takayuki Sumida^{a,b}, Naoto Azuma^{b,c}, Masafumi Moriyama^{b,d}, Hiroyuki Takahashi^{b,d}, Hiromitsu Asashima^{b,d}, Fumika Horda^a, Saori Abe^a, Yuko Ono^a, Tomoya Hirota^{b,d}, Shintaro Hirata^{b,d}, Yoshiya Tanaka^{b,d}, Toshimasa Shimizu^{b,d}, Hideki Nakamura^{b,d}, Attushi Kawakami^{b,d}, Hajime Sano^{b,d}, Yoko Ogawa^{b,d}, Kazuo Tsubota^{b,d}, Koufuchi Ryo^{b,d}, Ichiro Saito^{b,d}, Akiniko Tanaka^{b,d}, Seiji Nakamura^{b,d}, Etsuko Takamura^{b,d}, Masao Tanaka^{b,d}, Katsuya Suzuki^{b,d}, Tsutomu Takeuchi^{b,d}, Noriyuki Yamakawa^{b,d}, Tsuneyo Mimori^{b,d}, Aiko Ohba^{b,d}, Susumu Nishiyama^{b,d}, Toshio Yoshihara^{b,d}, Yasunori Suzuki^{b,d}, Mitsuhiro Kawano^{b,d}, Minsako Tomita^{b,d}, and Hiroto Tsuboi^{b,d}

^aDepartment of Internal Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan; ^bClinical 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; ^cDivision of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; ^dSection of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ^eThe First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka, Japan; ^fDepartment of Clinical Immunology and Rheumatology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; ^gUnit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; ^hDepartment of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; ⁱDepartment of Pathology, Tsuetsuki University School of Dental Medicine, Kanagawa, Japan; ^jDepartment of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ^kDepartment of Advanced Medicine for Rheumatic Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ^lDivision of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; ^mDepartment of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ⁿDepartment of Rheumatology, KyotoKatsura Hospital, Kyoto, Japan; ^oDivision of Public Health, Department of Social Medicine, Satama Medical University, Satama, Japan; ^pKurashiki Medical Center, Okayama, Japan; ^qDepartment of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ^rDivision of Rheumatology, Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Irikawa, Japan; ^sDepartment of Allergy and Rheumatology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan

ABSTRACT
Objective: 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 PICD (P: patients, problem, population; I: interventions; C: comparisons, controls, comparators; O: outcomes) format. A summary of evidences, 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 3 February 2018

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

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

「若年性特発性関節炎/成人発症スチル病に関する調査研究」

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

研究分担者	三村 俊英	埼玉医科大学 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)。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すが、早く減量しすぎると再燃（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ことが必要です。

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 研究班名簿
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

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

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](#)

[サイトのご利用にあたって](#)

[使い方](#)

[よくあるご質問](#)



[サイトマップ](#)

[リンク集](#)

[イベントスケジュール](#)



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

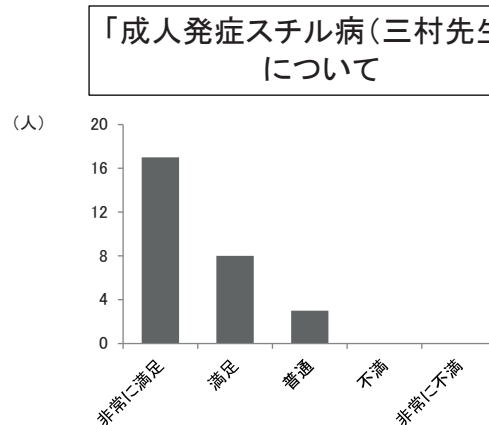
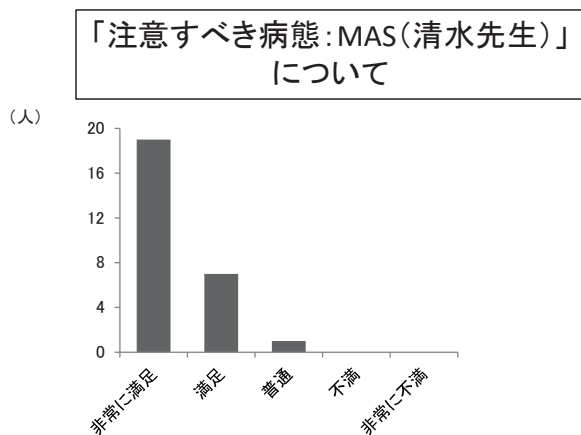
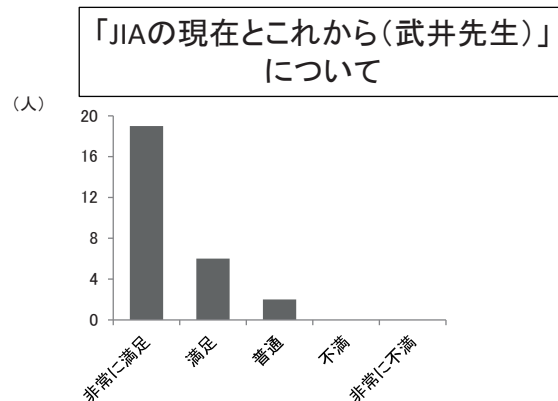
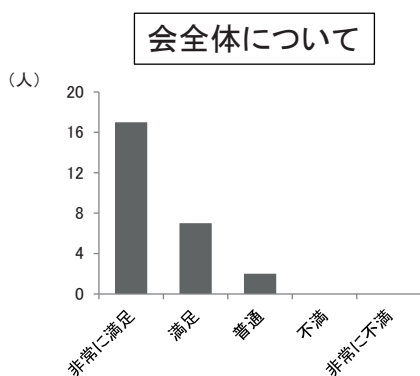
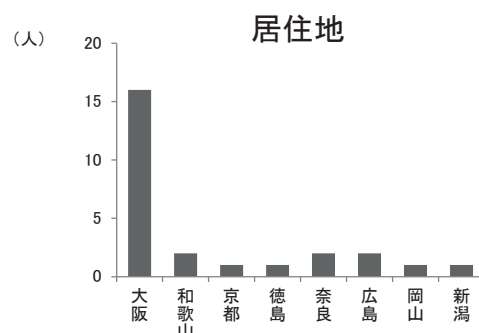
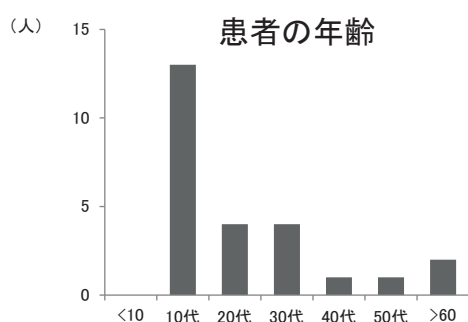
講演1 若年性特発性関節炎(JIA)の現在とこれから～成人後も含めて
武井修治先生(鹿児島大学)
講演2 注意すべき病態：マクロファージ活性化症候群
清水正樹先生(金沢大学医薬保健研究域医薬系小児科)
(休憩 10分)
講演3 成人発症スチル病の理解と診療ガイドライン
三村俊英先生(埼玉医科大学リウマチ膠原病科)
講演4 自己免疫疾患(小児期発症を含む)を持ちながら、
安全に妊娠・出産・育児を実現するために
平松ゆり先生(大阪医科大学リウマチ膠原病内科)

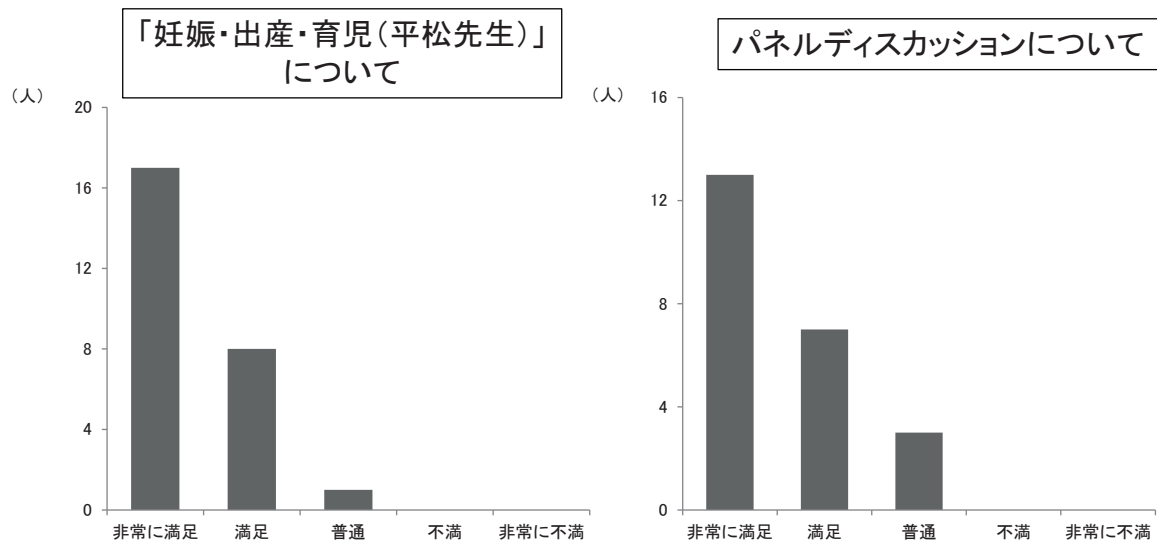
【パネルディスカッション】15分 座長：森 雅亮先生
【閉会の言葉】森 雅亮先生

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

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（平成 29 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
Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, Abe S, Ono Y, Hirota T, Hirata S, <u>Tanaka Y</u> , Shimizu T, Nakamura H, <u>Kawakami A</u> , Sano H, Ogawa Y, <u>Tsubota K</u> , Ryo K, Saito I, Tanaka A, <u>Nakamura S</u> , Takamura E, Tanaka M, Suzuki K, <u>Takeuchi T</u> , Yamakawa N, Mimori T, Ohta A, Nshiyama, S Yoshihara T, Suzuki Y, Kawano M, <u>Tomita M</u> , Tsuboi H.	Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017	Mod Rheumatol		doi: 10.1080/14397595.2018.1438093. [Epub ahead of print]	2018
Kochi Y, Kamatani Y, Kondo Y, Suzuki A, Kawakami E, Hiwa R, Momozawa Y, <u>Fujimoto M</u> , <u>Jinnin M</u> , <u>Tanaka Y</u> , <u>Kanda T</u> , Cooper RG, Chinoy H, Rothwell S, Lamb JA, Vencovský J, Mann H, Ohmura K, Myouzen K, Ishigaki K, <u>Nakashima R</u> , Hosono Y, Tsuboi H, Kawasumi H, Iwasaki Y, Kajiya H, Horita T, Ogawa-Momohara M, Takamura A, Tsunoda S, Shimizu J, <u>Fujio K</u> , <u>Amano H</u> , Mimori A, <u>Kawakami A</u> , Umehara H, <u>Takeuchi T</u> , Sano H, <u>Muro Y</u> , <u>Atsumi T</u> , <u>Mimura T</u> , <u>Kawaguchi Y</u> , Mimori T, Takahashi A, Kubo M, <u>Kohsaka H</u> , <u>Sumida T</u> , Yamamoto K.	Splicing variant of WDFY4 augments MDA5 signalling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis.	Ann Rheum Dis		doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212149. [Epub ahead of print]	2018
Ikuma D, Hiromura K, Kajiya H, Suwa J, Ikeuchi H, Sakairi T, Kaneko Y, Maeshima A, Kurosawa H, Hirayama Y, Yokota K, Araki Y, Sato K, Asanuma YF, Akiyama Y, Hara M, Nojima Y, and <u>Mimura T</u> .	The correlation of urinary podocytes and podocalyxin with histological features of lupus nephritis.	Lupus		doi: 10.1177/0961203317734918. [Epub 2017 Oct 19].	2018
Kirino Y, <u>Kawaguchi Y</u> , Tada Y, Tsukamoto H, Ota T, Iwamoto M, Takahashi H, Nagasawa K, <u>Takei S</u> , Horiuchi T, Ichida H, Minota S, Ueda A, Ohta A, Ishigatsubo Y.	Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study.	Mod Rheumatol		doi: 10.1080/14397595.2017.1422231. [Epub ahead of print]	2018
Kubota T, <u>Takei S</u> , <u>Shimizu M</u> , Yasumura J, Nakagishi Y, Kizawa T, Yashiro M, Wakiguchi H, Yamasaki Y, Kawano Y.	Early prediction for over two years efficacy of the first biologic agent for polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A multi-institutional study in Japan.	Mod Rheumatol		doi: 10.1080/14397595.2017.1415628. [Epub ahead of print]	2018
Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y, Fujieda Y, Dujmovic I, Drulovic J, Shimizu Y, Sakuma Y, Stern JNH, Aranow C, Mackay M, Yasuda S, <u>Atsumi T</u> , <u>Hirohata S</u> , Diamond B.	Understanding the antibody repertoire in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: do they share common targets?	Arthritis Rheumatol	70 (2)	277-86	2018
Watanabe T, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Shida H, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, <u>Atsumi T</u> .	Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies.	Lupus	27 (2)	225-34	2018

Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, <u>Takeuchi T</u> , <u>Kuwana M</u> .	College of Rheumatology regarding transitional care	Circ J	82(2)	546-54	2018
Ohtsuji M, Lin Q, Okazaki H, Takahashi K, <u>Amano H</u> , Yagita H, Nishimura H, Hirose S.	Anti-CD11b antibody treatment suppresses the osteoclast generation, inflammatory cell infiltration, and autoantibody production in arthritis-prone Fc γ RIIB-deficient mice.	Arthritis Res Ther	20	593-7	2018
<u>Atsumi T</u> , <u>Fujio K</u> , Yamaoka K, Tomobe M, Kuroyanagi K, <u>Kameda H</u> .	Safety and effectiveness of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting.	Mod Rheumatol	8	1-9	2018
<u>Mori M</u> , Sugiyama N, Morishima Y, Sugiyama N, Kokubo T, <u>Takei S</u> , Yokota S.	Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance.	Mod Rheumatol	28(1)	101-7	2018
Tsujioka T, Sugiyama M, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Ohshima J, Cho Y, Yamada M, Iguchi A, <u>Kobavashi I</u> , Ariga T.	Difficulty in the diagnosis of bone and joint pain associated with pediatric acute leukemia; comparison with juvenile idiopathic arthritis.	Mod Rheumatol	28	108-13	2018
Fujimoto S, Koga T, <u>Kawakami A</u> , Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yano S, Ide M, Uno K, Yagi K, Kojima T, Mizutani M, Tokumine Y, Nishimoto N, Fujiwara H, Nakatsuka SI, Shiozawa K, Iwaki N, <u>Masaki Y</u> , Yoshizaki K.	Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan.	Mod Rheumatol	28(1)	161-7	2018
Nakaoka Y, Isobe M, <u>Takei S</u> , Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, Yoshida S, Nishimoto N.	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study)	Ann Rheum Dis	77(3)	348-54	2018
Oku K, <u>Atsumi T</u> , Akiyama Y, <u>Amano H</u> , Azuma N, Bohgaki T, Asanuma YF, Horita T, Hosoya T, Ichinose K, Kato M, Katsumata Y, <u>Kawaguchi Y</u> , <u>Kawakami A</u> , Koga T, <u>Kohsaka H</u> , Kondo Y, Kubo K, <u>Kuwana M</u> , Mimori A, Mimori T, <u>Mimura T</u> , Murakami K, Nakano K, Nakayamada S, Ogishima H, Ohmura K, Saito K, Sano H, Shibuya M, Takahashi Y, Takasaki Y, <u>Takeuchi T</u> , Tamura N, <u>Tanaka Y</u> , Tsuboi H, Tsunoda S, Yukawa N, Yamakawa N, Yamamoto K, <u>Sumida T</u> .	Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC).	Mod Rheumatol		doi: 10.1080/14397595.2017.1385154. [Epub ahead of print]	2017
Nakamura H, Oku K, Amengual O, Ohmura K, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, <u>Atsumi T</u> .	First-line, non-criterial antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti-beta2-glycoprotein I domain I and phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies.	Arthritis Care Res (Hoboken)		doi: 10.1002/acr.23310. [Epub ahead of print]	2017

Shimizu Y, Yasuda S, Kimura T, Nishio S, Kono M, Ohmura K, Shimamura S, Kono M, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Fukasawa Y, Tanaka S, Atsumi T .	Interferon-inducible Mx1 protein is highly expressed in renal tissues from treatment-naïve lupus nephritis, but not in those under immunosuppressive treatment.	Mod Rheumatol	doi: 10.1080/14397595.2017.1404711. [Epub ahead of print]	2017
Shimizu M , Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, Umebayashi H, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Yashiro M, Yasumura J, Yamazaki K, Wakiguchi H, Okamoto N , Mori M .	Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis.	Arthritis Care Res	doi: 10.1002/acr.23482. [Epub ahead of print]	2017
Kondo Y, Yokosawa M, Kaneko S, Furuyama K, Segawa S, Tsuboi H, Matsumoto I, Sumida T .	Transcriptional regulation of CD4+ T cell differentiation in experimentally-induced arthritis and rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum	doi: 10.1002/art.40398. [Epub ahead of print]	2017
Takahashi H, Tsuboi H, Yokosawa M, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T .	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of parotid glands before and after abatacept therapy in patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: Utility to evaluate and predict response to treatment.	Mod Rheumatol	doi: 10.1080/14397595.2017.1349234. [Epub ahead of print]	2017
Barzaghi F., Amaya Hernandez LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Bleesing JJH, Nademi Z, et al. (35/59) (Kobavashi I)	Long-term follow up of IPEX patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study.	J Allergy Clin Immunol	doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.041. [Epub ahead of print]	2017
Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y, Fujieda Y, Dujmovic I, Drulovic J, Shimizu Y, Sakuma Y, Stern JNH, Aranow C, Mackay M, Yasuda S, Atsumi T , Hirohata S , Diamond B.	Understanding the antibody repertoire in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: do they share common targets?	Arthritis Rheumatol	doi: 10.1002/art.40356 [Epub ahead of print]	2017
Yokota K, Wada T, Akiyama Y, Mimura T .	Detection of synovial inflammation in rheumatic diseases using superb microvascular imaging: Comparison with conventional power Doppler imaging.	Mod Rheumatol	doi: 10.1080/14397595.2017.1337288. [Epub ahead of print]	2017
Ichinose K, Ohyama K, Furukawa K, Higuchi O, Mukaino A, Satoh K, Nakane S, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakajima H, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Yoshida N, Kuroda N, Kawakami A .	Novel anti-suprabasin antibodies may contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	Clin Immunol	doi: 10.1016/j.clim.2017.11.006. [Epub ahead of print]	2017
Sumitomo S, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Ota M, Ishigaki K, Nakachi S, Kato R, Sakurai K, Hanata N, Tateishi S, Kanda H, Suzuki A, Kochi Y, Fujio K , Yamamoto K.	A gene module associated with dysregulated TCR signaling pathways in CD4+ T cell subsets in rheumatoid arthritis.	J Autoimmun	doi: 10.1016/j.jaut.2017.11.001. [Epub ahead of print]	2017

Mori Y, Masuda T, Kosugi T, Yoshioka T, Hori M, Nagaya H, Maeda K, Sato Y, Kojima H, Kato N, Ishimoto T, Katsuno T, <u>Yuzawa Y</u> , Kadomatsu K, Maruyama S.	The clinical relevance of plasma CD147/basigin in biopsy-proven kidney diseases.	Clin Exp Nephrol	doi: 10.1007/s10157-017-1518-2. [Epub ahead of print]		2017
Kiyokawa T, Hanaoka H, Iida H, Ishimori K, Takakuwa Y, Yamasaki, Y Okazaki T, Ozaki S, and <u>Kawahata K</u> .	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with microscopic polyangiitis following low-dose intravenous cyclophosphamide: a possible pathogenic link with disease activity.	Modern Rheumatology Case Reports	doi/abs/10.1080/24725625.2017.1414913 [Epub ahead of print]		2017
Kimura Y, Yanagimachi M, Ino Y, Aketagawa M, Matsuo M, Okayama A, Shimizu H, Oba K, Morioka I, Imagawa T, Kaneko T, Yokota S, Hirano H, <u>Mori M</u> .	Identification of candidate serum biomarkers for Kawasaki disease using proteomic analysis.	Sci Rep	7	43732. doi: 10.1038/srep43732.	2017
Hisa K, Yanagimachi M, Naruto T, Miyamae T, Kikuchi M, Hara R, Imagawa T, Yokota S, <u>Mori M</u> .	PADI4 and the HLA-DRB1 shared epitope in juvenile idiopathic arthritis.	PLoS One	12(2)	e0171961. doi: 10.1371/journal.pone.0171961.	2017
Takada H, Kimura N, Yoshihashi-Nakazato Y, <u>Kawahata K</u> , <u>Kohsaka H</u> .	Discoid Lupus Erythematosus Complicated with Pregnancy-induced Hemophagocytic Syndrome.	Intern Med	56(12)	1581-3	2017
Hasegawa H, <u>Kawahata K</u> , Mizoguchi F, Okiyama N, Miyasaka N, <u>Kohsaka H</u> .	Direct suppression of autoaggressive CD8+ T cells with CD80/86 blockade in CD8+ T cell-mediated polymyositis models of mice.	Clin Exp Rheumatol	35(4)	593-7	2017
Sano H, Sano Y, Ishiguchi E, Shimizu F, Omoto M, Maeda T, Nishihara H, Takeshita Y, Takahashi S, Oishi M, <u>Kanda T</u> .	Establishment of a New Conditionally Immortalized Human Skeletal Muscle Microvascular Endothelial Cell Line	J Cell Physiol	232	3286-95	2017
Nishihara H, Shimizu F, Kitagawa T, Yamanaka N, Akada J, Kuramitsu Y, Sano Y, Takeshita Y, Maeda T, Abe M, Koga M, Nakamura K, <u>Kanda T</u>	Identification of galectin-3 as a possible antibody target for secondary progressive multiple sclerosis	Mult Scler	23	382-94	2017
3) Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, Spampinato SF, Shimizu F, Yamamoto E, Sano Y, Kryzer TJ, Lennon VA, <u>Kanda T</u> , Ransohoff RM	Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	4	e311	2017
<u>Mori M</u> , Nakagawa M, Tsuchida N, Kawada K, Sato J, Sakiyama M, Hirano S, Sato K, Nakamura H.	Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology field.	Pediatr Int	60(2)	108-14	2017
<u>Muro Y</u> , Nakanishi H, Katsuno M, Kono M, Akiyama M.	Prevalence of anti-NT5C1A antibodies in Japanese patients with autoimmune rheumatic diseases in comparison with other patient cohorts.	Clin Chim Acta.	472	1-4	2017
Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hooper MM, <u>Kuwana M</u> , McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiéry JL, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ; AMBITION investigators.	Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION	Ann Rheum Dis	76(7)	1219-27	2017

Tanizawa K, Handa T, <u>Nakashima R</u> , Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, Aihara K, Ikezoe K, Sokai A, Nakatsuka Y, Taguchi Y, Hatta K, Noma S, Kobashi Y, Yoshizawa A, Oga T, Hirai T, Chin K, Nagai S, Izumi T, Mimori T, Mishima M.	The long-term outcome of interstitial lung disease with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies.	Respir Med	127	57-64	2017
Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, <u>Nakashima R</u> , Imura Y, Mimori T, Suda T.	Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases.	Respir Investig	55	130-7	2017
Hozumi H, Fujisawa T, Enomoto N, <u>Nakashima R</u> , Enomoto Y, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Murakami A, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T.	Clinical Utility of YKL-40 in Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease.	J Rheumatol	44	1394-401	2017
Nitta T, Kochi Y, <u>Muro R</u> , Tomofuji Y, Okamura T, Murata S, Suzuki H, <u>Sumida T</u> , Yamamoto K, Takayanagi H.	Human thymoproteasome variations impact CD8 T cell selection and autoimmunity.	Science Immunol	2(12)	eaan5165	2017
Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Umehara H, <u>Kawakami A</u> , Nakamura H, Sano H, <u>Tsubota K</u> , Ogawa Y, <u>Takamura E</u> , Saito I, Inoue H, <u>Nakamura S</u> , Moriyama M, <u>Takeuchi T</u> , <u>Tanaka Y</u> , Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Comparison of the performance of new ACR-EULAR classification criteria for primary Sjogren's syndrome with former sets of criteria in Japanese patients.	Ann Rheum Dis	76(12)	1980-5	2017
Iizuka-Koga M, Asashima H, Ando M, Lai C-Y, Mochizuki S, Nakanishi M, Nishimura T, Tsuboi H, Hirota T, Takahashi H, Masumoto I, Otsu M, <u>Sumida T</u> .	Functional analysis of dendritic cells generated from T-iPS cells from CD4+ T cell clones of Sjögren's syndrome.	Stem Cell Reports	8(5)	1155-63	2017
Takahashi H, Tsuboi H, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Moriyama M, Matsumoto I, <u>Nakamura S</u> , <u>Sumida T</u> .	cDNA microarray analysis identifies NR4A2 as a novel molecule involved in the pathogenesis of Sjogren's syndrome.	Clin Exp Immunol	190(1)	96-109	2017
Mimori T, Harigai M, <u>Atsumi T</u> , <u>Fujii T</u> , <u>Kuwana M</u> , Matsuno H, Momohara S, <u>Takei S</u> , Tamura N, Takasaki Y, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T.	Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan.	Mod Rheumatol	27(5)	755-65	2017
<u>Masaki Y</u> , Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, <u>Nakamura S</u> , Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, <u>Sumida T</u> .	A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	27(5)	849-54	2017

Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, Yamamura M, <u>Fujii T</u> , Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, Banno S, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.	Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Mod Rheumatol	27(4)	646-51	2017
Kuramoto N, Ohmura K, Ikari K, Yano K, Furu M, Yamakawa N, Hashimoto M, Ito H, <u>Fujii T</u> , Murakami K, <u>Nakashima R</u> , Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Matsuda F, Mimori T, Terao C.	Anti-centromere antibody exhibits specific distribution levels among anti-nuclear antibodies and may characterize a distinct subset in rheumatoid arthritis.	Sci Rep	7(1)	6911	2017
Ishizaki J, Takemori A, Suemori K, Matsumoto T, Akita Y, Sada KE, <u>Yuzawa Y</u> , Amano K, Takasaki Y, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Yasukawa M, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (<u>Fujii T</u>).	Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Arthritis Res Ther	19(1)	218	2017
Minowa K, <u>Amano H</u> , Ando S, Watanabe T, Ogasawara M, Kawano S, Kaneko T, Morimoto S, Yamaji K, Tamura N, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y.	Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study.	Mod Rheumatol	27	72-6	2017
48) Oku K, <u>Atsumi T</u> , Akiyama Y, <u>Amano H</u> , Azuma N, Bohgaki T, Asanuma YF, Horita T, Hosoya T, Ichinose K, Kato M, Katsumata Y, Kawaguchi Y, <u>Kawakami A</u> , Koga T, <u>Kohsaka H</u> , Kondo Y, Kubo K, <u>Kuwana M</u> , Mimori A, Mimori T, <u>Mimura T</u> , Murakami K, Nakano K, Nakayamada S, Ogishima H, Ohmura K, Saito K, Sano H, Shibuya M, Takahashi Y, Takasaki Y, <u>Takeuchi T</u> , Tamura N, <u>Tanaka Y</u> , Tsuboi H, Tsunoda S, Yukawa N, Yamakawa N, Yamamoto K, <u>Sumida T</u> .	Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC).	Mod Rheumatol	9	1-7	2017
Masuda T, Maeda K, Sato W, Kosugi T, Sato Y, Kojima H, Kato N, Ishimoto T, Tsuboi N, Uchimura K, <u>Yuzawa Y</u> , Maruyama S, Kadomatsu K.	Growth Factor Midkine Promotes T-Cell Activation through Nuclear Factor of Activated T Cells Signaling and Th1 Cell Differentiation in Lupus Nephritis.	Am J Pathol	187(4)	740-51	2017
Miyamae T, <u>Takei S</u> , <u>Itoh Y</u> , Yamanaka H	Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan.	Mod Rheumatol	27(6)	1047-50	2017
Nagakura T, Wakiguchi H, Kubota T, Yamatou T, Yamasaki Y, Nonaka Y, Nerome Y, Akaike H, Takezaki T, Imanaka H, Kawano Y, <u>Takei S</u> .	Tumor necrosis factor inhibitors provide longterm clinical benefits in pediatric and young adult patients with Blau syndrome.	J Rheumatol	44(4)	536-8	2017

Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F	TFOS DEWS II Definition and Classification Report	Ocul Surf	15	276-83	2017
Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, Kinoshita S, Kim H-M, Tchah H-W, Hyon JY, Yoon K-C, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Li M, Liu Z.	New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society	Ocul Surf	15(1)	65-76	2017
Miyashita T, Morimoto S, Honda D, Nakano S, <u>Amano H</u> , Osawa I, Yamaji K, Tomino Y, Takasaki Y, Tamura N.	Outcomes of the Re-classification of WHO Class IV Lupus Nephritis Using the ISN/RPS Classification: a Single Center Retrospective Observational Study from the JUDE Study.	Juntendo Med J	63	362-9	2017
Koguchi-Yoshioka H, Okiyama N, Iwamoto K, Matsumura Y, Ogawa T, Inoue S, Watanabe R, <u>Fujimoto M</u> .	Intravenous immunoglobulin contributes to control anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) antibody-associated dermatomyositis with palmar violaceous macules/papules.	Br J Dermatol	177(5)	1442-6	2017
Chen Z, Wang Y, <u>Kuwana M</u> , Xu X, Hu W, Feng X, Wang H, Kimura A, and Sun L.	HLA-DRB1 alleles as genetic risk factors for the development of anti-MDA5 antibodies in patients with dermatomyositis.	J. Rheumatol	44(9)	1389-93	2017
Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsuzino I, Fukuda K, Kimura H, <u>Kuwana M</u> , Matsubara H, Tatsumi K, and the Japan PH Registry (JAPHR) Network	Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension.	Circ J	82(1)	275-82	2017
Egami Y, Narushima Y, Ohshima M, Yoshida A, Yoneta N, <u>Masaki Y</u> , Itoh K.	Human recombinant Fab fragment from combinatorial libraries of a B cell lymphoma patient recognizes core protein of chondroitin sulfate proteoglycan 4.	J Biochem	163(1)	61-8	2017
Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, <u>Masaki Y</u> , Tsunoda S, Hashimoto C, Murayama K, Yano T, Okamoto R, Kikuchi A, Tamura K, Sato K, Sunami K, Shibayama H, Takimoto R, Ohshima R, Takahashi H, Moriuchi Y, Kinoshita T, Yamamoto M, Numata A, Nakajima H, Miura I, Takeuchi K.	The Standard International Prognostic Index for Predicting the Risk of CNS Involvement in DLBCL without Specific Prophylaxis.	Leuk Lymphoma	8	1-8	2017
Miura K, Konishi J, Miyake T, Makita M, Hojo A, <u>Masaki Y</u> , Uno M, Ozaki J, Yoshida C, Niiya D, Kitazume K, Maeda Y, Takizawa J, Sakai R, Yano T, Yamamoto K, Sunami K, Hiramatsu Y, Kazutoshi Aoyama, Tsujimura H, Murakami J, Hatta Y, Kanno M.	A Host-Dependent Prognostic Model for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	Oncologist	22(5)	554-60	2017
Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, Takada H, Abdrabou SS, Takezaki S, <u>Kobavashi I</u> , Ariga T	A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant mendelian susceptibility to mycobacterial diseases.	Clin Immunol	174	24-31	2017

Sugiyama M, Iguchi A, Yamada M, Terashita Y, Ohshima J, Cho Y, Miyake N, Matsumoto N, Ueki M, Yamazaki Y, Takezaki S, Kobavashi I, Ariga T.	Successful bone marrow transplantation in two sisters with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2.	Bone Marrow Tranplantation	52	1678-80	2017
23. Muramatsu K, Ujiie H, Yokozeiki M, Tsukinaga I, Ito M, Shikano T, Suzuki A, Tozawa T, Kobavashi I	Recurrence of juvenile dermatomyositis 8 years after remission.	J Ammer Acad Dermatol Case Rep	3	29	2017
Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H.	RXR β Is an MHC-Encoded Susceptibility Gene Associated with Anti-Topoisomerase I Antibody-Positive Systemic Sclerosis.	J Invest Dermatol	137(9)	1878-6	2017
Ide M, Jinnin M, Tomizawa Y, Wang Z, Kajihara I, Fukushima S, Hashizume Y, Asano Y, Ihn H.	Transforming growth factor β -inhibitor Repsox downregulates collagen expression of scleroderma dermal fibroblasts and prevents bleomycin-induced mice skin fibrosis.	Exp Dermatol	26(11)	1139-43	2017
Sawamura S, Jinnin M, Shimbara M, Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H.	Serum levels of genomic DNA of α 1(I) collagen are elevated in scleroderma patients.	J Dermatol	44(8)	927-31	2017
Ogawa-Momohara M, Muro Y, Satoh M, Akiyama M.	Autoantibodies to Su/Argonaute 2 in Japanese patients with inflammatory myopathy.	Clin Chim Acta	471	304-7	2017
Taki T, Muro Y, Ogawa Y, Akiyama M.	Palmoplantar hyperkeratosis in dermatomyositis with anti-PM/Sc1 antibodies.	Br J Dermatol	176(5)	e94	2017
Takeichi T, Watanabe N, Muro Y, Teshigawara S, Sato M, Ban N, Akiyama M.	Phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 in the epidermis in adult-onset Still's disease.	J Dermatol	44(10)	1172-5	2017
Muro Y, Iwata N, Tanaka Y, Koderia M, Kono M, Akiyama M.	Anti-dense Fine Speckled 70 Autoantibodies in Japanese Children with Dermatomyositis, Localized Scleroderma, and Idiopathic Arthritis with Iridocyclitis.	J Rheumatol	44(5)	711-2	2017
Araki Y, Mimura T.	Matrix metalloproteinase gene activation resulting from disordered epigenetic mechanisms in rheumatoid arthritis.	Int J Mol Sci	18(5)	905	2017
Araki Y, Mimura T.	The histone modification code in the pathogenesis of autoimmune diseases.	Mediators of Inflammation	2017	1-12	2017
Shoda H, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Sakurai K, Sumitomo S, Fujio K, Yamamoto K.	Increased serum concentrations of IL-1 beta, IL-21 and Th17 cells in overweight patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Res Ther	19	111	2017
Asano T, Furukawa H, Sato S, Yashiro M, Kobayashi H, Watanabe H, Suzuki E, Ito T, Ubara Y, Kobayashi D, Iwanaga N, Izumi Y, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Koga T, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Ueki Y, Eguchi K, Tsuchiya N, Tohma S, Yoshiura KI, Ohira H, Kawakami A, Migita K.	Effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and clinical manifestations in Japanese patients with adult onset Still's disease.	Arthritis Res Ther	19(1)	199	2017

Ikeda T, Fujii H, Nose M, Kamogawa Y, Shirai T, Shiota Y, <u>Ishii T</u> , Harigae H.	Bortezomib treatment induces a higher mortality rate in lupus model mice with a higher disease activity.	Arthritis Res Ther	19(1)	187	2017
Ishizu A, Tomaru U, Masuda S, Sada K, Amano K, Harigai M, <u>Kawaguchi Y</u> , Arimura Y, Yamagata K, Ozaki S, Dobashi H, Homma S, Okada Y, Sugiyama H, Usui J, Tsuboi N, Matsuo S, Makino H	Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis.	Arthritis Res Ther	19	1172-5	2017
Nishino A, Hanaoka M, Katsumata Y, <u>Kawaguchi Y</u> , Yamanaka H	Technetium-99m albumin scintigraphy in protein-losing gastroenteropathy with systemic lupus erythematosus: Typical diagnostic pattern of radiotracer leakage and chronological improvement by treatment.	J Clin Rheumatol	23	41-2	2017
Ochiai M, Sato E, Tanaka E, Tochihara M, Shimizu Y, Osawa H, Sidara K, Sugimoto N, Hoshi D, <u>Kawaguchi Y</u> , Taniguchi A, Yamanaka H	Successful delivery in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis during pregnancy despite first-trimester acute exacerbation of interstitial lung disease.	Mod Rheumatol	27	364-8	2017
Abe G, Kikuchi H, Arinuma Y, <u>Hirohata S</u> .	Brain MRI in patients with acute confusional state of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	27(2)	278-83	2017
Sakuma Y, Nagai T, Yoshio T, <u>Hirohata S</u> .	Differential activation mechanisms of serum C5a in lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	27(2)	292-7	2017
Ohashi R, Fukazawa R, Watanabe M, Hashimoto K, Suzuki N, Nagi-Miura N, Ohno N, Shimizu A, <u>Itoh Y</u> .	Characterization of a murine model with arteritis induced by Nod1 ligand, FK565: A comparative study with a CAWS-induced model.	Mod Rheumatol	27(6)	1024-30	2017
Asano T, Ito H, Kariya Y, Hoshi K, Yoshihara A, Ugawa Y, Sekine H, <u>Hirohata S</u> , Yamaguchi Y, Sato S, Kobayashi H, Migita K, Ohira H, Hashimoto Y, Watanabe H.	Evaluation of blood-brain barrier function by quotient alpha2 macroglobulin and its relationship with interleukin-6 and complement component 3 levels in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	PLoS One	12(10)	e0186414	2017
Kawaguchi S, Higasa K, <u>Shimizu M</u> , <u>Yamada R</u> , Matsuda F.	HLA - HD: An accurate HLA typing algorithm for next - generation sequencing data	Human Mutation	38	788-97	2017
Murakami R, Matsumura N, JB Brown, Higasa K, Tsutsumi T, Kamada M, AT Hisham, Hosoe Y, Kitamura S, Yamaguchi K, Abiko K, Hamanishi J, Baba T, Koshiyama M, Okuno Y, <u>Yamada R</u> , Matsuda F, Konishi I, Mandai M.	Exome sequencing landscape analysis in ovarian clear cell carcinoma shed light on key chromosomal regions and mutation gene networks	The American journal of pathology	187	2246-58	2017
Ishigaki K, Kochi Y, Suzuki A, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Sumitomo S, Yamaguchi K, Nagafuchi Y, Nakachi S, Kato R, Sakurai K, Shoda H, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Miya F, Tsunoda T, Okada Y, Momozawa Y, Kamatani Y, <u>Yamada R</u> , Kubo M, <u>Fujio K</u> , Yamamoto K.	Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis	Nat Genet	49	1120-5	2017

Shinagawa S, Okazaki T, Ikeda M, Yudoh K, Kisanuki YY, Yanagisawa M, <u>Kawahata K</u> , Ozaki S.	T cells upon activation promote endothelin 1 production in monocytes via IFN- γ and TNF- α .	Sci Rep	7	14500	2017
Eri T, <u>Kawahata K</u> , Kanzaki T, Imamura M, Michishita K, Akahira L, Bannai E, Yoshikawa N, Kimura Y, Satoh T, Uematsu S, Tanaka H, Yamamoto K.	Intestinal microbiota link lymphopenia to murine autoimmunity via PD-1(+)/CXCR5(-/dim) B-helper T cell induction.	Sci Rep	7	46037	2017
<u>Okamoto N</u> , Shabana K, Murata T, Tamai H.	A paediatric case of granulomatosis with polyangiitis accompanied with dorsalis pedis artery occlusion and prominent cryofibrinogenemia.	Mod Rheumatol Case Reports	1 (2)	127-33	2017
園部 秀樹, 小川 葉子, 向井 慎, 山根 みお, 亀山 香織, <u>坪田 一男</u>	Sjögren症候群の涙腺における免疫グロブリンの特徴的局在を示した1例	あたらしい眼科	34 (4)	575-9	2017
小澤 信博, 小川 葉子, 西條 裕美子, 鴨居 瑞加, 内野 美樹, 山根 みお, He Jingliang, 向井 慎, <u>坪田 一男</u>	眼類天疱瘡2症例における角膜神経の病的変化 生体レーザー共焦点顕微鏡による観察	あたらしい眼科	34 (4)	560-2	2017
小川 護, 小川 葉子, He Hua, 向井 慎, 山根 みお, Scheffer CG Tseng, <u>坪田 一男</u>	HC-IIA/PTX3複合体投与によるGVHDマウスモデルのマイボーム腺と周辺組織への影響	あたらしい眼科	34 (4)	571-4	2017
<u>川口 鎮司</u>	肺動脈性肺高血圧症	リウマチ科	58	1-6	2017
<u>川口 鎮司</u>	膠原病性肺高血圧症の基礎研究、診断、診療の進歩	最新医学	72	1128-34	2017
<u>廣畑 俊成</u>	各臓器障害 中枢神経ループス	J Visual Dermatol	163 (1)	787-9	2017
<u>富板 美奈子</u>	小児膠原病-長期予後の改善と成人への移行を考える Sjögren症候群	小児科	58	460-75	2017
<u>岡本 奈美</u>	小児膠原病-長期予後の改善と成人への移行を考える 「若年性特発性関節炎」	小児科	58	441-50	2017
<u>岡本 奈美</u>	JIAにおける抗TNF療法	リウマチ科	58	265-71	2017
<u>岡本 奈美</u>	小児で見られる脊椎関節炎	整形・災害外科	60	1477-85	2017

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
	Sato S, Fujimoto and Kuwana M	Anti-MDA5 Autoantibody	Christopher-Stine and Lundberg I	Myositis Handbook: An Inclusive Guide to the Inflammatory Myopathies	Jaaypee Brothers Medical Publishers	New Delhi, India		in press
	McHugh N, Zoe B, Gono T, Kuwana M, and Targoff I.	The role of autoantibodies in myositis	Aggarwal R and Oddis CV	Managing Myositis: A Practical Guide	Springer	London, UK		in press
	伊藤 保彦	急性リウマチ熱	福井 次矢, 高木 誠, 小室 成	今日の治療指針 2018年版	医学書院	東京	2018	1428
	上阪 等, 沢田 哲治, 藤井 隆夫, 山村 昌弘	免疫系序論	デニス L. カスパー ほか	ハリソン内科学 第5版	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2017	2153
	住田 孝之, 他	シェーグレン症候群診療ガイドライン2017年版	住田 孝之	シェーグレン症候群診療ガイドライン2017年版	診断と治療社	東京	2017	1-120
	森 雅亮	自己免疫疾患-Preclinical Stateから発症-早期診療で-	熊谷 俊一	別冊・医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2017	98-106
	森 雅亮, 他	若年性特発性関節炎 診療ハンドブック 2017	一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会	若年性特発性関節炎 診療ハンドブック 2017	メディカルレビュー社	大阪	2017	84

藤本 学、他	成人スチル病診療ガイドライン2017年版	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班	成人スチル病診療ガイドライン2017年版	診断と治療社	東京	2017	
三村 俊英、他	成人スチル病診療ガイドライン2017年版	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班	診断と治療	医学書出版	東京	2017	100
中嶋 蘭	自己抗体と多発性筋炎・皮膚筋炎の病型	宮坂 信之	炎症と免疫	先端医学社	東京	2017	497-503
藤井 隆夫	抗核抗体, 抗DNA抗体	富野 康日己、高橋 和久、長谷部 直幸、渡辺 純夫、藤元 昭一、小松 則夫、弘世 貴久、瀧澤 俊也、瀧美達也	内科外来診断navi	中外医学社	東京	2017	340-2
Satoh T and Kuwana M	T cell abnormalities	Ishida Y and Tomoyama Y	Autoimmune Thrombocytopenia	Springer	London, UK	2017	63-74
Satoh T and Kuwana M	Differential diagnosis: secondary ITP	Ishida Y and Tomoyama Y	Autoimmune Thrombocytopenia	Springer	London, UK	2017	97-106
桑名 正隆	膠原病(全身性エリトマトーデス/混合性結合組織病)に伴う肺動脈性肺高血圧症	伊藤 浩、松原 宏己	新 肺高血圧症診療マニュアル	南江堂	東京	2017	194-8
三村 俊英	特集 厚生労働省指定難病の診断基準と重症度. 成人スチル病	住田 孝之	分子リウマチ治療 10巻1号	先端医学社	東京	2017	24-6
舟久保 ゆう、三村 俊英	非専門医にもできる! リウマチ・膠原病診断 膠原病の疫学		内科 119巻2号	南江堂	東京	2017	187-94
舟久保 ゆう、三村 俊英	§11 膠原病・アレルギー疾患. 1. SLE関連. §11-2 抗リン脂質抗体症候群.	猿田 享男、北村 惣一郎	1336専門家による私の治療 2017-18年度版	日本医事新報社	東京	2017	813-6
三村 俊英	12. リウマチアレルギー性疾患及びアレルギー性疾患 5) 成人スチル病	矢崎 義雄	内科学 第11版	朝倉書店	東京	2017	1244-45
正木 康史	白血球系疾患1) 総論 (1) 白血球減少症 (2) 白血球増加症	矢崎 義雄	内科学 第11版	朝倉書店	東京	2017	1967-70、1970-2
正木 康史	血管内リンパ腫	小澤 敬也、中尾 眞二、松村 到	血液疾患最新の治療2017-2019	南江堂	東京	2017	177-9
中村 誠司	ドライマウスはどのような病気か? 鑑別すべき疾患とは? ~原因別に考えるドライマウスの診断~		超高齢社会におけるドライマウスへの対応 いま、ドライマウスにどう取り組むべきか	ヒューロン・パブリッシャーズ	東京	2017	17-28
中村 誠司	口腔乾燥症(ドライマウス)について①、②		健康教室	東山書房	京都	2017	78-81、86-89
中村 誠司	口腔乾燥	夏目 長門、池上 由美子	治療をささえる. がん患者の口腔ケア	医学書院	東京	2017	53-61
中村 誠司	IX口腔乾燥 93唾液	一般社団法人日本口腔ケア学会	口腔ケア基礎知識	永末書店	京都	2017	274-6
冨板 美奈子	Sjögren症候群の疾患標識抗体-抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、その他	「小児内科」「小児外科」編集委員会	小児臨床検査のポイント2017	東京医学社	東京	2017	357-60
伊藤 梓、國方 彦志、安田 正幸、相澤 奈帆子、石井 智徳、中澤 徹	全身性エリトマトーデス患者における眼血流解析	新家 眞	眼科臨床紀要	眼科臨床紀要会	東京	2017	849

研究成果の刊行に関する一覧表(平成30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
Akizuki S., Ishigaki K., Kochi Y., Law S. M., Matsuo K., Ohmura K., Suzuki A., Nakayama M., Iizuka Y., Koseki H., Ohara O., Hirata J., Kamatani Y., Matsuda F., <u>Sumida T.</u> , Yamamoto K., Okada Y., Mimori T. and Terao C.	PLD4 is a genetic determinant to systemic lupus erythematosus and involved in murine autoimmune phenotypes	<i>Ann Rheum Dis</i>	78(4)	509-518	2019
Kohsaka H., Mimori T., <u>Kanda T.</u> , Shimizu J., Sunada Y., <u>Fujimoto M.</u> , <u>Kawaguchi Y.</u> , <u>Jinnin M.</u> , <u>Muro Y.</u> , Ishihara S., Tomimitsu H., <u>Ohta A.</u> and <u>Sumida T.</u>	Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists	<i>J Dermatol</i>	46(1)	e1-e18	2019
Kohsaka H., Mimori T., <u>Kanda T.</u> , Shimizu J., Sunada Y., <u>Fujimoto M.</u> , <u>Kawaguchi Y.</u> , <u>Jinnin M.</u> , <u>Muro Y.</u> , Ishihara S., Tomimitsu H., <u>Ohta A.</u> and <u>Sumida T.</u>	Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists	<i>Mod Rheumatol</i>	29(1)	1-19	2019
Segawa S., Kondo Y., Nakai Y., Iizuka A., Kaneko S., Yokosawa M., Furuyama K., Tsuboi H., Goto D., Matsumoto I. and <u>Sumida T.</u>	Placenta Specific 8 Suppresses IL-18 Production through Regulation of Autophagy and Is Associated with Adult Still Disease	<i>J Immunol</i>	201(12)	3534-3545	2018
<u>Mimura T.</u> , Kondo Y., <u>Ohta A.</u> , Iwamoto M., Ota A., <u>Okamoto N.</u> , <u>Kawaguchi Y.</u> , Kono H., Takasaki Y., <u>Takei S.</u> , Nishimoto N., <u>Fujimoto M.</u> , Asanuma Y. F., Mimori A., Okiyama N., Kaneko S., Takahashi H., Yokosawa M. and <u>Sumida T.</u>	Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease	<i>Mod Rheumatol</i>	28(5)	736-757	2018

<p>Kochi Y., Kamatani Y., Kondo Y., Suzuki A., Kawakami E., Hiwa R., Momozawa Y., <u>Fujimoto M.</u>, <u>Jinnin M.</u>, <u>Tanaka Y.</u>, <u>Kanda T.</u>, Cooper R. G., Chinoy H., Rothwell S., Lamb J. A., Vencovsky J., Mann H., Ohmura K., Myouzen K., Ishigaki K., <u>Nakashima R.</u>, Hosono Y., Tsuboi H., Kawasumi H., Iwasaki Y., Kajiyama H., Horita T., Ogawa-Momohara M., Takamura A., Tsunoda S., Shimizu J., <u>Fujio K.</u>, <u>Amano H.</u>, Mimori A., <u>Kawakami A.</u>, Umehara H., <u>Takeuchi T.</u>, Sano H., <u>Muro Y.</u>, <u>Atsumi T.</u>, <u>Mimura T.</u>, <u>Kawaguchi Y.</u>, Mimori T., Takahashi A., Kubo M., Kohsaka H., <u>Sumida T.</u> and Yamamoto K.</p>	<p>Splicing variant of WDFY4 augments MDA5 signalling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis</p>	<p><i>Ann Rheum Dis</i></p>	<p>77(4)</p>	<p>602-611</p>	<p>2018</p>
<p>Kondo Y., Yokosawa M., Kaneko S., Furuyama K., Segawa S., Tsuboi H., Matsumoto I. and <u>Sumida T.</u></p>	<p>Transcriptional Regulation of CD4+ T Cell Differentiation in Experimentally Induced Arthritis and Rheumatoid Arthritis</p>	<p><i>Arthritis Rheumatol</i></p>	<p>70(5)</p>	<p>653-661</p>	<p>2018</p>
<p>Oku K., <u>Atsumi T.</u>, Akiyama Y., <u>Amano H.</u>, Azuma N., Bohgaki T., Asanuma Y. F., Horita T., Hosoya T., Ichinose K., Kato M., Katsumata Y., <u>Kawaguchi Y.</u>, <u>Kawakami A.</u>, Koga T., Kohsaka H., Kondo Y., Kubo K., <u>Kuwana M.</u>, Mimori A., Mimori T., <u>Mimura T.</u>, Murakami K., Nakano K., Nakayamada S., Ogishima H., Ohmura K., Saito K., Sano H., Shibuya M., Takahashi Y., Takasaki Y., <u>Takeuchi T.</u>, Tamura N., <u>Tanaka Y.</u>, Tsuboi H., Tsunoda S., Yukawa N., Yamakawa N., Yamamoto K. and <u>Sumida T.</u></p>	<p>Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)</p>	<p><i>Mod Rheumatol</i></p>	<p>28(4)</p>	<p>642-648</p>	<p>2018</p>

Sumida T., Azuma N., Moriyama M., Takahashi H., Asashima H., Honda F., Abe S., Ono Y., Hirota T., Hirata S., <u>Tanaka Y.</u> , Shimizu T., Nakamura H., <u>Kawakami A.</u> , Sano H., Ogawa Y., <u>Tsubota K.</u> , Ryo K., Saito I., Tanaka A., <u>Nakamura S.</u> , <u>Takamura E.</u> , Tanaka M., Suzuki K., <u>Takeuchi T.</u> , Yamakawa N., Mimori T., <u>Ohta A.</u> , Nishiyama S., Yoshihara T., Suzuki Y., Kawano M., <u>Tomiita M.</u> and Tsuboi H.	Clinical practice guideline for Sjogren's syndrome 2017	<i>Mod Rheumatol</i>	28(3)	383-408	2018
Yamagata K., Usui J., Nagata M., Sugiyama H., Sada K. E., Muso E., Harigai M., Amano K., <u>Atsumi T.</u> , Fujimoto S., <u>Yuzawa Y.</u> , 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.(Fujii T)	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
Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, Amengual O, Yasuda S, <u>Atsumi T.</u>	Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome.	<i>Rheumatology (Oxford)</i>			in press
Fujieda Y., Amengual O. and <u>Atsumi T.</u>	Pathogenic role of antiphospholipid antibodies: an update	<i>Lupus</i>	27(13)	2012-2013	2018
Kato M, Hisada R, Atsumi T.	Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies.	<i>Expert Rev Clin Immunol.</i>			in press
Abe N, Oku K, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Mori R, Morishita E, Suzuki-Inoue K, <u>Atsumi T.</u>	Potential therapeutics for antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis.	<i>ModRheumatol</i>	17	1-21	
Kanda M. and <u>Atsumi T.</u>	Thrombopoietin mimetics for systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies should be discussed separately	<i>Lupus</i>	27(11)	1876-1877	2018

Terao C., Yoshifuji H., Matsumura T., Naruse T. K., <u>Ishii T.</u> , Nakaoka Y., Kirino Y., Matsuo K., Origuchi T., Shimizu M., Maejima Y., Amiya E., Tamura N., Kawaguchi T., Takahashi M., Setoh K., Ohmura K., Watanabe R., Horita T., <u>Atsumi T.</u> , Matsukura M., Miyata T., Kochi Y., Suda T., Tanemoto K., Meguro A., Okada Y., Ogimoto A., Yamamoto M., Takahashi H., Nakayamada S., Saito K., <u>Kuwana M.</u> , Mizuki N., Tabara Y., Ueda A., Komuro I., Kimura A., Isobe M., Mimori T. and Matsuda F.	Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis	<i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>	115(51)	13045-13050	2018
Oku K., <u>Atsumi T.</u>	Systemic lupus erythematosus; nothing stale her infinite variety.	<i>ModRheumatol</i>	28(5)	758-765	
Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, <u>Atsumi T.</u>	Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus.	<i>Rheumatology (Oxford)</i>			in press
Kaneko Y., <u>Kameda H.</u> , Ikeda K., <u>Ishii T.</u> , Murakami K., Takamatsu H., <u>Tanaka Y.</u> , Abe T. and <u>Takeuchi T.</u>	Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial	<i>Ann Rheum Dis</i>	77(12)	1720-1729	2018
Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, 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 Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension	<i>Circ J</i>			in press

Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, <u>Takeuchi T</u> , <u>Kuwana M</u> .	Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease.	<i>Circ J</i>	82	546-554	2018
Ueki M, <u>Kobayashi I</u> , Takezaki S, et.al.	Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies.	<i>Mod Rheumatol</i>	29	351-356,	2019
Concha JSS, Patsatsi A, Marshak-Rothstein A, Liu ML, Sinha AA, Lee LA, Merola JF, Jabbari A, Gudjonsson JE, Chasset F, Jarrett P, Chong B, Arkin L, Fernandez AP, Caproni M, Greenberg SA, Kim HJ, Pearson DR, Femia A, Vleugels RA, Fiorentino D, <u>Fujimoto M</u> , Wenzel J, Werth VP.	Advances in Cutaneous Lupus Erythematosus and Dermatomyositis: A Report from the 4th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus-An Ongoing Need for International Consensus and Collaborations.	<i>J Invest Dermatol.</i>	139(2)	270-276	2019
Nakamura N, Izumi R, Hoshi Y, Takai Y, Ono R, Suzuki N, Nagai T, Ishii Y, Ishii T, Harigae H, Okada S, Aiba S, Okiyama N, <u>Fujimoto M</u> , Kuroda H, Tateyama M, Aoki M.	FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis.	<i>Rheumatology (Oxford). online</i>			2019
Okiyama N, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, <u>Fujimoto M</u> .	Antihelix/helix violaceous macules in Japanese patients with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) antibody-associated dermatomyositis.	<i>Br J Dermatol. online</i>			2018
Ueda-Hayakawa I, Hamaguchi Y, Okiyama N, Motegi S, Yamaoka T, Miyake S, Higashi A, Okamoto H, Takehara K, <u>Fujimoto M</u>	Autoantibody to transcriptional intermediary factor-1 β as a myositis-specific antibody: clinical correlation with clinically amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis with mild myopathy.	<i>M. Br J Dermatol online.</i>			2018
Inoue S, Okiyama N, Shobo M, Motegi S, Hirano H, Nakagawa Y, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, <u>Fujimoto M</u> .	Diffuse erythema with 'angel wings' sign in Japanese patients with anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-associated dermatomyositis.	<i>Br J Dermatol.</i>	179(6)	1414-1415.,	2018

Nawata T, Kubo M, Oishi K, Murata Y, Oishi M, Okazaki Y, Omoto M, <u>Kanda T</u> , <u>Kuwana M</u> , and Yano M	A case of cancer-associated myositis with anti-Mi-2 antibodies: false-positive anti-transcriptional intermediary factor 1-g antibodies by commercial enzyme-linked immunosorbent assay	<i>Int. J. Rheum. Dis</i>			Epub ahead of print
Shima Y., <u>Kawaguchi Y.</u> and <u>Kuwana M.</u>	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
Sato S., Masui K., Nishina N., <u>Kawaguchi Y.</u> , <u>Kawakami A.</u> , Tamura M., Ikeda K., Nunokawa T., Tanino Y., Asakawa K., Kaneko Y., Gono T., Ukichi T., Kaieda S., Naniwa T., <u>Kuwana M.</u> and investigators J.	Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients)	<i>Rheumatology (Oxford)</i>			2018
Shimura K., Miura J., Kawamoto M., <u>Kawaguchi Y.</u> , Yamanaka H. and Uchigata Y.	Genetic differences between type 1 diabetes with and without other autoimmune diseases	<i>Diabetes Metab Res Rev</i>	34(7)	e3023	2018
Kawasumi H., Katsumata Y., Nishino A., Hirahara S., <u>Kawaguchi Y.</u> , <u>Kuwana M.</u> and Yamanaka H.	Association of Serum Soluble CD163 with Polymyositis and Dermatomyositis, Especially in Anti-MDA5 Antibody-positive Cases	<i>J Rheumatol</i>	45(7)	947-955	2018
Ichimura Y., <u>Kawaguchi Y.</u> , Takagi K., Tochimoto A., Higuchi T., Kataoka S., Katsumata Y. and Yamanaka H.	Capillary abnormalities observed by nailfold video-capillaroscopy in Japanese patients with systemic sclerosis	<i>Mod Rheumatol</i>	28(6)	1066-1068	2018
Kirino Y., <u>Kawaguchi Y.</u> , Tada Y., Tsukamoto H., Ota T., Iwamoto M., Takahashi H., Nagasawa K., <u>Takei S.</u> , Horiuchi T., Ichida H., Minota S., Ueda A., <u>Ohta A.</u> and Ishigatsubo Y.	Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study	<i>Mod Rheumatol</i>	28(5)	858-864	2018

Nakatsuka Y., Handa T., <u>Nakashima R.</u> , 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>			2019
Nishioka A., Tsunoda S., Abe T., Yoshikawa T., Takata M., Kitano M., Matsui K., <u>Nakashima R.</u> , Hosono Y., Ohmura K., Mimori T. and Sano H.	Serum neopterin as well as ferritin, soluble interleukin-2 receptor, KL-6 and anti-MDA5 antibody titer provide markers of the response to therapy in patients with interstitial lung disease complicating anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis)	<i>Mod Rheumatol</i>		1-7	2018
Hozumi H, Fujisawa T, <u>Nakashima R.</u> , Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T.	Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-positive Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-matched Analysis.	<i>J Rheumatol.</i>	e-Pub ahead of print		2019
Shirai T., Shiota Y., Fujii H., <u>Ishii T.</u> and Harigae H.	Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries)	<i>Scand J Rheumatol</i>		1-7	2019
Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, Yoshida S, Nishimoto N.	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study).	<i>Ann Rheum Dis.</i>	77(3)	348-354	2018
Ishii Y., Shirai T., Hoshi Y., Fujita Y., Shiota Y., Fujii H., <u>Ishii T.</u> and Harigae H.	Nasal Septal Perforation in Propylthiouracil-Induced Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis	<i>Case Rep Rheumatol</i>	2018	8192021	2018
Shirai T., Hanaoka R., Goto Y., Kojima I., Ishii Y., Hoshi Y., Fujita Y., Shiota Y., Fujii H., <u>Ishii T.</u> and Harigae H.	Takayasu Arteritis Coexisting with Sclerosing Osteomyelitis	<i>Intern Med</i>	57(13)	1929-1934	2018
Shirai T., Fujii H., Saito R., Nasu K., Kamogawa Y., Fukuhara N., Fujita Y., Shiota Y., <u>Ishii T.</u> and Harigae H.	Relapsing Polychondritis Complicated by Myelodysplastic Syndrome Is Resistant to Immunosuppression: Comment on the Article by Dion et al	<i>Arthritis Rheumatol</i>	69(3)	682-683	2017

Ohtsuji M., Lin Q., Okazaki H., Takahashi K., <u>Amano H.</u> , Yagita H., Nishimura H. and Hirose S.	Anti-CD11b antibody treatment suppresses the osteoclast generation, inflammatory cell infiltration, and autoantibody production in arthritis-prone FcgammaRIIB-deficient mice	<i>Arthritis Res Ther</i>	20(1)	25	2018
Lin Q., Ohtsuji M., <u>Amano H.</u> , Tsurui H., Tada N., Sato R., Fukuyama H., Nishimura H., Verbeek J. S. and Hirose S.	FcgammaRIIb on B Cells and Myeloid Cells Modulates B Cell Activation and Autoantibody Responses via Different but Synergistic Pathways in Lupus-Prone Yaa Mice	<i>J Immunol</i>	201(11)	3199-3210	2018
Miyashita T, Morimoto S, Honda D, Nakano S, <u>Amano H.</u> , Osawa I, Yamaji K, Tomino Y, Takasaki Y, Tamura N.	Outcomes of the Re-classification of WHO Class IV Lupus Nephritis Using the ISN/RPS Classification: a Single Center Retrospective Observational Study from the JUDE Study.	<i>Juntendo Med J</i>	63(5)	362-9	2017
Minowa K, <u>Amano H.</u> , Ando S, Watanabe T, Ogasawara M, Kawano S, Kaneko T, Morimoto S, Yamaji K, Tamura N, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y.	Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study.	<i>Mod Rheumatol</i>	27(1)	72-6	2017
Tsukamoto M., Suzuki K. and <u>Takeuchi T.</u>	Initial presentation determines clinical entity in patients with anti-centromere antibody positivity	<i>Int J Rheum Dis</i>	22(1)	103-107	2019
Tsukamoto M., Suzuki K. and <u>Takeuchi T.</u>	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
Yasuoka H., Shirai Y., Tamura Y., <u>Takeuchi T.</u> and <u>Kuwana M.</u>	Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease	<i>Circ J</i>	82(2)	546-554	2018
Ishioka-Takei E., Yoshimoto K., Suzuki K., Nishikawa A., Yasuoka H., Yamaoka K. and <u>Takeuchi T.</u>	Increased proportion of a CD38(high)IgD(+) B cell subset in peripheral blood is associated with clinical and immunological features in patients with primary Sjogren's syndrome	<i>Clin Immunol</i>	187	85-91	2018

<p>Tsukamoto M., Suzuki K. and <u>Takeuchi T.</u></p>	<p>Clinical and Immunological Features of Anti-centromere Antibody-Positive Primary Sjogren's Syndrome</p>	<p><i>Rheumatol Ther</i></p>	<p>5(2)</p>	<p>499-505</p>	<p>2018</p>
<p>Inoue Y, Mitsunaga K, Yamamoto T, Chiba K, Yamaide F, Nakano T, Yamaide A, Suzuki S, Arima T, Yamaguchi KI, <u>Tomiita M</u>, Shimojo N, Kohno Y.</p>	<p>Early use of alendronate as a prospective factor against the development of glucocorticoid-induced bone loss in childhood-onset rheumatic diseases: a cross-sectional study.</p>	<p><i>Pediatric Rheumatol Online J</i></p>	<p>16(1)</p>	<p>36-44</p>	<p>2018</p>
<p>Sonobe H., Ogawa Y., Yamada K., Shimizu E., Uchino Y., Kamoi M., Saijo Y., Yamane M., Citterio D., Suzuki K. and <u>Tsubota K.</u></p>	<p>A novel and innovative paper-based analytical device for assessing tear lactoferrin of dry eye patients</p>	<p><i>Ocul Surf</i></p>	<p>17(1)</p>	<p>160-166</p>	<p>2019</p>
<p>Ogawa Y, Shimizu E, <u>Tsubota K.</u></p>	<p>Special Issue; Mechanisms of Disease in Sjögren Syndrome. Interferons and dry eye in Sjögren's syndrome.</p>	<p><i>Int J Mol Sci</i></p>	<p>19</p>	<p>3548</p>	<p>2018</p>
<p><u>Tsubota K.</u></p>	<p>Dry Eye Research Update in Japan in Celebration of the 25th Anniversary of the Dry Eye Society and the 10th Anniversary of Hakone Dry Eye Club</p>	<p><i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i></p>	<p>59(11)</p>	<p>DESi-DE Sii</p>	<p>2018</p>
<p>Kurose N., Futatsuya C., Mizutani K. I., Kumagai M., Shioya A., Guo X., Aikawa A., Nakada S., Fujimoto S., Kawabata H., <u>Masaki Y.</u>, Takai K., Aoki S., Kojima M., <u>Nakamura S.</u> and Yamada S.</p>	<p>The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome</p>	<p><i>Hum Pathol</i></p>	<p>77</p>	<p>130-138</p>	<p>2018</p>
<p>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 <u>Nakamura S.</u></p>	<p>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)</p>	<p><i>Mod Rheumatol</i></p>		<p>1-6</p>	<p>2019</p>
<p>Furusho K, Shibata T, Sato R, Fukui R, Motoi Y, Zhang Y, Saitoh S, Ichinohe T, Moriyama M, <u>Nakamura S</u>, Miyake K.</p>	<p>Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs</p>	<p><i>Int Immunol</i></p>	<p>31(3)</p>	<p>167-73</p>	<p>2018</p>

Fujimoto S., Koga T., <u>Kawakami A.</u> , Kawabata H., Okamoto S., Mizuki M., Yano S., Ide M., Uno K., Yagi K., Kojima T., Mizutani M., Tokumine Y., Nishimoto N., Fujiwara H., Nakatsuka S. I., Shiozawa K., Iwaki N., <u>Masaki Y.</u> and Yoshizaki K.	Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan	<i>Mod Rheumatol</i>	28(1)	161-167	2018
Ichinose K., Kitamura M., Sato S., Fujikawa K., Horai Y., Matsuoka N., Tsuboi M., Nonaka F., Shimizu T., Fukui S., Umeda M., Koga T., Kawashiri S. Y., Iwamoto N., Igawa T., Tamai M., Nakamura H., Origuchi T., Nishino T. and <u>Kawakami A.</u>	Podocyte foot process width is a prediction marker for complete renal response at 6 and 12 months after induction therapy in lupus nephritis	<i>Clin Immunol</i>	197	161-168	2018
Nakamura H., Horai Y., Shimizu T. and <u>Kawakami A.</u>	Modulation of Apoptosis by Cytotoxic Mediators and Cell-Survival Molecules in Sjogren's Syndrome	<i>Int J Mol Sci</i>	19(8)		2018
Endo Y., Koga T., Ishida M., Fujita Y., Tsuji S., Takatani A., Shimizu T., Sumiyoshi R., Igawa T., Umeda M., Fukui S., Nishino A., Kawashiri S. Y., Iwamoto N., Ichinose K., Tamai M., Nakamura H., Origuchi T., <u>Kuwana M.</u> , Hosono Y., Mimori T. and <u>Kawakami A.</u>	Recurrence of anti-MDA5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis after long-term remission: A case report	<i>Medicine (Baltimore)</i>	97(26)	e11024	2018
Endo Y., Koga T., Suzuki T., Hara K., Ishida M., Fujita Y., Tsuji S., Takatani A., Shimizu T., Sumiyoshi R., Igawa T., Umeda M., Fukui S., Nishino A., Kawashiri S. Y., Iwamoto N., Ichinose K., Tamai M., Nakamura H., Origuchi T., <u>Kuwana M.</u> and <u>Kawakami A.</u>	Successful treatment of plasma exchange for rapidly progressive interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: A case report	<i>Medicine (Baltimore)</i>	97(15)	e0436	2018
Shimizu T, Nakamura H, Takatani A, Umeda M, Horai Y, Kurushima S, Michitsuji T, Nakashima Y, <u>Kawakami A.</u>	Activation of Toll-like receptor 7 signaling in labial salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients.	<i>Clin Exp Immunol</i>	17	[Epub ahead of print]	2018

Ichinose K, Kitamura M, Sato S, Eguchi M, Okamoto M, Endo Y, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Sumiyoshi R, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Igawa T, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Nishino T, <u>Kawakami A.</u>	Complete renal response at 12 months after induction therapy is associated with the renal relapse-free rate in lupus nephritis ~ a single center retrospective cohort study.	Lupus	12	96120331 9829827 [Epub ahead of print]	2019
Ichinose K, Kitamura M, Sato S, Fujikawa K, Horai Y, Matsuoka N, Tsuboi M, Nonaka F, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Nishino T, <u>Kawakami A.</u>	Factors predictive of long-term mortality in lupus nephritis: A multicenter retrospective study of a Japanese cohort.	Lupus	12	96120331 9826690 [Epub ahead of print]	2019
Fujimoto S., Kawabata H., Kurose N., Kawanami-Iwao H., Sakai T., Kawanami T., Fujita Y., Fukushima T. and <u>Masaki Y.</u>	Sjogren's syndrome manifesting as clinicopathological features of TAFRO syndrome: A case report	Medicine (Baltimore)	96(50)	e9220	2017
<u>Hirohata S.</u> , Sakuma Y., Matsueda Y., Arinuma Y. and Yanagida T.	Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus	Clin Exp Rheumatol	36(6)	1003-1007	2018
Matsueda Y., Arinuma Y., Nagai T. and <u>Hirohata S.</u>	Elevation of serum anti-glucose-regulated protein 78 antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus	Lupus Sci Med	5(1)	e000281	2018
Doi K., Nishida O., Shigematsu T., Sadahiro T., Itami N., Iseki K., <u>Yuzawa Y.</u> , Okada H., Koya D., Kiyomoto H., Shibagaki Y., Matsuda K., Kato A., Hayashi T., Ogawa T., Tsukamoto T., Noiri E., Negi S., Kamei K., Kitayama H., Kashihara N., Moriyama T., Terada Y. and Japanese Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury C.	The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016	Clin Exp Nephrol	22(5)	985-1045	2018
Arai H., Hayashi H., Ogata S., Uto K., Saegusa J., Takahashi K., Koide S., Inaguma D., Hasegawa M. and <u>Yuzawa Y.</u>	Progression of immunoglobulin G4-related disease to systematic lupus erythematosus after gastric cancer surgery: A case report	Medicine (Baltimore)	97(51)	e13545	2018

Kubota T, <u>Takei S</u> , Shimizu M, Yasumura J, Nakagishi Y, Kizawa T, Yashiro M, Wakiguchi H, Yamasaki Y, Kawano Y.	Early prediction for over two years efficacy of the first biologic agent for polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A multi-institutional study in Japan.	<i>Mod Rheumatol</i>	28(5)	826-831	2018
Kadota H., Gono T., Shirai Y., Okazaki Y., Takeno M. and <u>Kuwana M.</u>	Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myositis: a Case Report and Literature Review	<i>Curr Rheumatol Rep</i>	21(4)	10	2019
Gono T., Okazaki Y., Murakami A. and <u>Kuwana M.</u>	Improved quantification of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay kit for measuring anti-MDA5 antibody	<i>Mod Rheumatol</i>	29(1)	140-145	2019
Ueki M., Kobayashi I., Takezaki S., Tozawa Y., Okura Y., Yamada M., <u>Kuwana M.</u> and Ariga T.	Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies	<i>Mod Rheumatol</i>	29(2)	351-356	2019
Aoyama J., Hayashi H., Yajima C., Takoi H., Tanaka T., Kashiwada T., Kokuho N., Terasaki Y., Nishikawa A., Gono T., <u>Kuwana M.</u> , Saito Y., Abe S., Seike M. and Gemma A.	Anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial pneumonia without cutaneous manifestations	<i>Respir Med Case Rep</i>	26	193-196	2019
Sakamoto S., Okamoto M., Kaieda S., Fujimoto K., Nagata S., Tominaga M., Nakamura M., Zaizen Y., Nouno T., Koga T., Kawayama T., <u>Kuwana M.</u> , Ida H. and Hoshino T.	Low positive titer of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is not associated with a poor long-term outcome of interstitial lung disease in patients with dermatomyositis	<i>Respir Investig</i>	56(6)	464-472	2018
Sato S, Hirakata M, Asano K, and <u>Kuwana M</u>	Anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with interstitial lung disease	<i>Open J. Rheumatol. Autoimmun. Dis</i>	8	34-42	2018
Fukue R, Gono T, Hayashi H, Tarasaki Y, and <u>Kuwana M</u>	Rapidly progressive multiple digital gangrenes and diffuse alveolar damage in a patient with anti-synthetase antibody complicated with gastric cancer	<i>J. Clin. Rheumatol</i>			Epub ahead of print
Ogawa-Momohara M., <u>Muro Y.</u> , Kono M. and Akiyama M.	Prognosis of dysphagia in dermatomyositis	<i>Clin Exp Rheumatol</i>	37(1)	165	2019
Ogawa-Momohara M., <u>Muro Y.</u> , Mitsuma T., Katayama M., Yanaba K., Nara M., Kakeda M., Kono M. and Akiyama M.	Strong correlation between cancer progression and anti-transcription intermediary factor 1 gamma antibodies in dermatomyositis patients	<i>Clin Exp Rheumatol</i>	36(6)	990-995	2018
Teraishi M., Nakajima K., Ishimoto T., Yamamoto M., Maeda N., <u>Muro Y.</u> and Sano S.	Anti-transcription intermediary factor 1 gamma antibody titer correlates with clinical symptoms in a patient with recurrent dermatomyositis associated with ovarian cancer	<i>Int J Rheum Dis</i>	21(4)	900-902	2018

Yamaguchi K, Yamaguchi A, Kashiwagi C, Sawada Y, Taguchi K, Umetsu K, Oshima K, Uchida M, Suzuki M, Kono S, Takemura M, Masubuchi H, Kitahara S, Hara K, Maeno T, Motegi SI, <u>Muro Y</u> , Sakairi T, Hisada T, Kurabayashi M	Differential clinical features of patients with clinically amyopathic dermatomyositis who have circulating anti-MDA5 autoantibodies with or without myositis-associated autoantibodies.	<i>Respir Med.</i>	140	1-5	2018
<u>Kameda H.</u> , Fujii T., Nakajima A., Koike R., Sagawa A., Kanbe K., Tomita T., Harigai M., Suzuki Y. and Japan College of Rheumatology subcommittee on the guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid a.	Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis	<i>Mod Rheumatol</i>	29(1)	31-40	2019
Komai T., Inoue M., Okamura T., Morita K., Iwasaki Y., Sumitomo S., Shoda H., Yamamoto K. and <u>Fujio K.</u>	Transforming Growth Factor-beta and Interleukin-10 Synergistically Regulate Humoral Immunity via Modulating Metabolic Signals	<i>Front Immunol</i>	9	1364	2018
Tsuchida Y., Sumitomo S., Ota M., Tsuchiya H., Nagafuchi Y., Shoda H., <u>Fujio K.</u> , Ishigaki K., Yamaguchi K., Suzuki A., Kochi Y. and Yamamoto K.	Reduction of CD83 Expression on B Cells and the Genetic Basis for Rheumatoid Arthritis: Comment on the Article by Thalayasingam et al	<i>Arthritis Rheumatol</i>	70(10)	1695-1696	2018
Sakurai K., Ishigaki K., Shoda H., Nagafuchi Y., Tsuchida Y., Sumitomo S., Kanda H., Suzuki A., Kochi Y., Yamamoto K. and <u>Fujio K.</u>	HLA-DRB1 Shared Epitope Alleles and Disease Activity Are Correlated with Reduced T Cell Receptor Repertoire Diversity in CD4+ T Cells in Rheumatoid Arthritis	<i>J Rheumatol</i>	45(7)	905-914	2018
Teruya S., Okamura T., Komai T., Inoue M., Iwasaki Y., Sumitomo S., Shoda H., Yamamoto K. and <u>Fujio K.</u>	Egr2-independent, Klf1-mediated induction of PD-L1 in CD4(+) T cells	<i>Sci Rep</i>	8(1)	7021	2018
Kitagawa A., Tsuboi N., Yokoe Y., Katsuno T., Ikeuchi H., Kajiyama H., Endo N., Sawa Y., Suwa J., Sugiyama Y., Hachiya A., <u>Mimura T.</u> , Hiromura K. and Maruyama S.	Urinary levels of the leukocyte surface molecule CD11b associate with glomerular inflammation in lupus nephritis	<i>Kidney Int</i>	95(3)	680-692	2019
Araki Y., Aizaki Y., Sato K., Oda H., Kurokawa R. and <u>Mimura T.</u>	Altered gene expression profiles of histone lysine methyltransferases and demethylases in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts	<i>Clin Exp Rheumatol</i>	36(2)	314-316	2018

Hanaoka H., Iida H., Kiyokawa T., Takakuwa Y. and <u>Kawahata K.</u>	Mycophenolate mofetil treatment with or without a calcineurin inhibitor in resistant inflammatory myopathy	<i>Clin Rheumatol</i>	38(2)	585-590	2019
Takakuwa Y., Hanaoka H., Kiyokawa T., Iida H., Fujimoto H., Yamasaki Y., Yamada H. and <u>Kawahata K.</u>	Low-dose rituximab as induction therapy for ANCA-associated vasculitis	<i>Clin Rheumatol</i>	38(4)	1217-1223	2019
Takakuwa Y., Hanaoka H., Kiyokawa T., Iida H., Ishimori K., Uekusa T., Yamada H. and <u>Kawahata K.</u>	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>			2019
Hanaoka H., Iida H., Kiyokawa T., Takakuwa Y. and <u>Kawahata K.</u>	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
Hanaoka H., Iida H., Kiyokawa T., Takakuwa Y. and <u>Kawahata K.</u>	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
Uchida M., Ooka S., Goto Y., Suzuki K., Fujimoto H., Ishimori K., Matsushita H., Takakuwa Y. and <u>Kawahata K.</u>	Anti-IL-10 antibody in systemic lupus erythematosus	<i>Open Access Rheumatol</i>	11	61-65	2019
Asari Y., Yamasaki Y., Tsuchida K., Suzuki K., Akashi Y. J., Okazaki T., Ozaki S., Yamada H. and <u>Kawahata K.</u>	Hemodynamic heterogeneity of connective tissue disease patients with borderline mean pulmonary artery pressure and its distinctive characters from those with normal pulmonary artery pressure: a retrospective study	<i>Clin Rheumatol</i>	37(12)	3373-3380	2018
Hanaoka H., Iida H., Kiyokawa T., Takakuwa Y. and <u>Kawahata K.</u>	A positive direct Coombs' test in the absence of hemolytic anemia predicts high disease activity and poor renal response in systemic lupus erythematosus	<i>Lupus</i>	27(14)	2274-2278	2018
Shimizu J., Yamano Y., <u>Kawahata K.</u> and Suzuki N.	Relapsing polychondritis patients were divided into three subgroups: patients with respiratory involvement (R subgroup), patients with auricular involvement (A subgroup), and overlapping patients with both involvements (O subgroup), and each group had distinctive clinical characteristics	<i>Medicine (Baltimore)</i>	97(42)	e12837	2018

Hanaoka H., Iida H., Kiyokawa T., Takakuwa Y., Okazaki T., Yamada H., Ozaki S. and <u>Kawahata K.</u>	Renal protective effect of antiplatelet therapy in antiphospholipid antibody-positive lupus nephritis patients without antiphospholipid syndrome	<i>PLoS One</i>	13(5)	e0196172	2018
Umezawa N., <u>Kawahata K.</u> , Mizoguchi F., Kimura N., Yoshihashi-Nakazato Y., Miyasaka N. and Kohsaka H.	Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy	<i>Sci Rep</i>	8(1)	5498	2018
Iida H, Hanaoka H, Okada Y, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Yamada H, Okazaki T, Ozaki S, Yamaguchi K, Nakajima Y, <u>Kawahata K.</u>	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>		doi: 10.1111/1756-185X.13508	2019
Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, Takakuwa Y, <u>Kawahata K.</u>	Early achievement of deep remission predicts low incidence of renal flare in lupus nephritis class III or IV.	<i>Arthritis Res Ther</i>	20(1)	86	2018
<u>Shimizu M.</u> , Mizuta M., Yasumi T., Iwata N., Okura Y., Kinjo N., Umebayashi H., Kubota T., Nakagishi Y., Nishimura K., Yashiro M., Yasumura J., Yamazaki K., Wakiguchi H., Okamoto N. and <u>Mori M.</u>	Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis	<i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i>	70(9)	1412-1415	2018
Matsui T., Matsumoto T., Hirano F., Tokunaga F., Okamoto K., Tohma S., Morio T., Kohsaka H. and <u>Mori M.</u>	Survey of the awareness of adult rheumatologists regarding transitional care for patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan	<i>Mod Rheumatol</i>	28(6)	981-985	2018
<u>Mori M.</u> , Hara T., Kikuchi M., Shimizu H., Miyamoto T., Iwashima S., Oonishi T., Hashimoto K., Kobayashi N., Waki K., Suzuki Y., Otsubo Y., Yamada H., Ishikawa C., Kato T. and Fuse S.	Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial	<i>Sci Rep</i>	8(1)	1994	2018
<u>Mori M.</u> , Nakagawa M., Tsuchida N., Kawada K., Sato J., Sakiyama M., Hirano S., Sato K. and Nakamura H.	Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology	<i>Pediatr Int</i>	60(2)	108-114	2018

Mori M., Sugiyama N., Morishima Y., Sugiyama N., Kokubo T., Takei S. and Yokota S.	Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance	<i>Mod Rheumatol</i>	28(1)	101-107	2018
Nakaseko H., Iwata N., Yasuoka R., Kohagura T., Abe N., Kawabe S. and Mori M.	Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in juvenile patients with autoimmune diseases)	<i>Mod Rheumatol</i>	1-15		2018
Sakurai N., Hino-Shishikura A., Nozawa T., Kamide H., Ohara A., Nishimura K., Kikuchi M., Hara R., Mori M. and Ito S.	Clinical significance of subcutaneous fat and fascial involvement in juvenile dermatomyositis)	<i>Mod Rheumatol</i>	1-6		2018
Yokoyama K., Mori M. and Yoshida A.	Mycophenolate mofetil therapy for two cases of antiphospholipid antibody-associated chorea	<i>Mod Rheumatol</i>	28(4)	709-711	2018
Sakumura N, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A.	Soluble CD163, a unique biomarker to evaluate the disease activity, exhibits macrophage activation in systemic juvenile idiopathic arthritis.	<i>Cytokine</i>	110	459-65	2018
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
Takakura M., Shimizu M., Yakoyama T., Mizuta M. and Yachie A.	Transient natural killer cell dysfunction associated with interleukin-18 overproduction in systemic juvenile idiopathic arthritis	<i>Pediatr Int</i>	60(10)	984-985	2018
Shabana K., Okamoto N., Sugita Y., Shindo K., Murata T., Tamai H. and Fujiwara K.	The findings of musculoskeletal ultrasonography on primary Sjogren's syndrome patients in childhood with articular manifestations and the impact of anti-cyclic citrullinated peptide antibody)	<i>Mod Rheumatol</i>		1-20	2018
Kumagai H., Tobina T., Ichinoseki-Sekine N., Kakigi R., Tsuzuki T., Zempo H., Shiose K., Yoshimura E., Kumahara H., Ayabe M., Higaki Y., Yamada R., Kobayashi H., Kiyonaga A., Naito H., Tanaka H. and Fuku N.	Role of selected polymorphisms in determining muscle fiber composition in Japanese men and women	<i>J Appl Physiol (1985)</i>	124(5)	1377-1384	2018

Wang J. and <u>Yamada R.</u>	In silico study of medical decision-making for rare diseases: heterogeneity of decision-makers in a population improves overall benefit	<i>PeerJ</i>	6	e5677	2018
<u>富板美奈子</u>	小児期のシェーグレン症候群の診断と外来フォローのポイント	小児科	60(3)	251-257	2019
<u>富板美奈子</u>	小児期シェーグレン症候群	日本臨床	77(3)	484-488	2019
五野貴久、 <u>桑名正隆</u>	成人特発性炎症性筋疾患	日本臨床	77(3)	456-461	2019
<u>桑名正隆</u>	炎症性筋疾患と自己抗体	Medical Practice	35(6)	879-884	2018
<u>藤井 隆夫</u> 、 <u>野澤 和久</u> 、 <u>高崎 芳成</u>	小型血管炎. ANCA 関連血管炎; 専門領域の視点から. 診療科による ANCA 関連血管炎治療に対する考え方の相違について	日本臨床	76	371-376	2018
<u>小林一郎</u>	Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE)による若年性皮膚筋炎における推奨,	リウマチ科	59	381	2018

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
坪井洋人、萩原晋也、 <u>住田孝之</u>	病型と診断基準、分類基準	竹内勤、川上純、住田孝之	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル	診断と治療社	東京	2018	2-13
<u>住田孝之</u>	これからの治療と展望	竹内勤、川上純、住田孝之	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル	診断と治療社	東京	2018	225-230
鬼澤 秀夫、 <u>中嶋蘭</u>	医学用語解説 MDA5	宮坂 信之	炎症と免疫	先端医学社	東京都	2018	548-551
<u>正木康史</u>	第4章 臨床症状 2 腺外症状 1) 血液リンパ増殖性病変 第4章 臨床症状 5 IgG4 関連疾患 1) 診断	日本シェーグレン症候群学会	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第3版	診断と治療社	東京	2018	p117-122, p178-186
<u>正木康史</u>	第2部 各疾患別ステロイドの使い方 正木康史 2. 血液疾患	山本一彦	改訂第3版ステロイドの選び方・使い方ハンドブック	羊土社	東京	2018	p113-139
森山 雅文、 <u>中村誠司</u>	第3章 診断手技・手法 1. 唾液分泌量の測定	日本シェーグレン症候群学会	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第3版	診断と治療社	東京	2018	44-47
森山 雅文、 <u>中村誠司</u>	第5章 対応と治療 2. 口腔乾燥症の対応と治療	日本シェーグレン症候群学会	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第3版	診断と治療社	東京	2018	214-218
小川葉子、 <u>坪田一男</u>	涙腺生検病理診断.	日本シェーグレン症候群学会編集 竹内勤、川上 純、住田孝之監修.	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル. 改訂第3版	診断と治療社	東京	2018	76-82
<u>高村悦子</u>	Schirmer テスト・涙液層破壊時間・角結膜染色検査	日本シェーグレン症候群学会編集、竹内勤、川上純、住田孝之監修	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル改訂第3版	診断と治療社	東京	2018	
<u>富板美奈子</u>	小児のシェーグレン症候群	日本シェーグレン症候群学会	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル改訂第3版	診断と治療社	東京	2018	168-177

富板美奈子	小児期シェーグレン症候群診断の手引き	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と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シェーグレン症候群分担任	小児期シェーグレン症候群診療の手引き	羊土社	東京	2018	31-36
富板美奈子	Sjögren 症候群	「小児内科」・「小児外科」合同編集委員会	小児疾患の診断・治療基準 小児内科 50 巻臨時増刊号	東京医学社	東京	2018	306-307
富板美奈子	IGG4 関連疾患	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	88-91
秋葉靖、富板美奈子	エリテマトーデス	大嶋勇成、宮地良樹	こどもの皮膚の診かた	診断と治療社	東京	2019	157-159
Hirohata S.	Epidemiology of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus	Hirohata S.	Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment.	Springer International Publishing AG	New York, NY	2018	pp. 1-14
Hirohata S.	Immunopathology of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus	Hirohata S.	Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment.	Springer International Publishing AG	New York, NY	2018	pp. 29-42
Hirohata S.	Pathology of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus	Hirohata S.	Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment.	Springer International Publishing AG	New York, NY	2018	pp. 43-58

Arinuma Y, Hirohata S.	Clinical Features	Hirohata S.	Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment.	pringer International Publishing AG	New York, NY	2018	pp. 59-76
Arinuma Y, Hirohata S.	Imaging of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus	Hirohata S.	Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment.	pringer Interna tional Publishi ng AG	New York, NY	2018	pp. 123-128
厚労科研: JIA 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 (代 表、森雅亮)	小児 SLE 診療の 手引き 2018	武井修治	小児 SLE の診療の手 引き 2018	羊土社	東京	2018	
亀田秀人	全身性エリテマ トーデス	福井次矢、高 木誠、小室一 成	今日の治療指針	医学書院	東京	2018	840-842
亀田秀人	ステロイド等価 換算、薬物相互 作用	山本一彦	ステロイドの選び方 ・使い方ハンドブック 改訂第 3 版	羊土社	東京	2018	27-33
Araki Y, Mimura T	Chapter 12: Epigenetic Basis of Autoimmune Disorders in Humans.	Trygve Tollefsbol	Epigenetics in Human Disease, 2nd edition.	Elsevie		2018. 5. 18	353-386
三村俊英	X 膠原病・類縁 疾患. 9. 成人ス テイル病	門脇孝・小室 一成・宮地良 樹	「診療ガイドライン」 UP-TO-DATE2018-2019	メディカルレビ ュー社		2018. 1. 17	645-649
川畑仁人	リウマチ・膠原 病治療総論	川畑仁人	リウマチ・膠原病治療 薬ハンドブッカーエ キスパートが教える 極意—第 1 版	文光堂	東京	2018	2-6
川畑仁人	添付文書及びガ イドラインに基 づく薬剤と疾患 の対応表	川畑仁人	リウマチ・膠原病治療 薬ハンドブッカーエ キスパートが教える 極意—第 1 版	文光堂	東京	2018	18-21

川畑仁人	セルトリズマブ ペゴル	川畑仁人	リウマチ・膠原病治療 薬ハンドブックーエ キスパートが教える 極意ー第1版	文光堂	東京	2018	100-106
岡本奈美	分担執筆	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	成人スチル病診療ガ イドライン 2017 年版	診断と治療社	東京	2018	
岡本奈美	腺障害の検査	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	小児期シェーグレン 症候群診療の手引き 2018 年版	羊土社	東京	2018	27-30
森 雅亮.	若年性特発性関 節炎.		希少疾患用医薬品の 適応拡大と事業性評 価.	技術情報協会	東京	2018	
森 雅亮.	小児リウマチ 性疾患における 薬剤.		リウマチ・膠原病治療 薬ハンドブック.	文光堂	東京	2018	215-231
森 雅亮.	若年性特発性関 節炎.		診断と治療のABC 139 リウマチ・膠原病.	最新医学社	東京	2018	88-97.
岡本奈美	若年性特発性関 節炎 (JIA)	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	2018	69-71
Kawaguchi S, Higasa K, Yamada R, Matsuda F	Comprehensive HLA typing from a current allele database using next-generation sequencing data	Sebastian Bo egel	HLA Typing	Humana Press, N ew York, NY	New York	2018	225-233

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
Takakura M, Shimizu M, Irabu H, Sakumura N, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A.	Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis during tocilizumab therapy	<i>Clin Immunol</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
Takenaka S, Ogura T, Oshima H, Izumi K, Hirata A, Ito H, Mizushina K, Inoue Y, Katagiri T, Hayashi N, Kameda H.	Development and exacerbation of pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases.	<i>Mod Rheumatol</i>			in press
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
Takeshita 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 1 gamma 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 α and anti-Ro52 β 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 USA</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., Ricciari 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 (2cccPA) 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.成人スチル病	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成人スチル病〔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. 成人スチル病. 「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, 園村 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, 齋藤 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