

マルホ皮膚科セミナー

2017年12月21日放送

「第116回日本皮膚科学会総会 ⑦ 教育講演13-1

皮膚筋炎/多発筋炎の新しい診断基準とガイドライン」

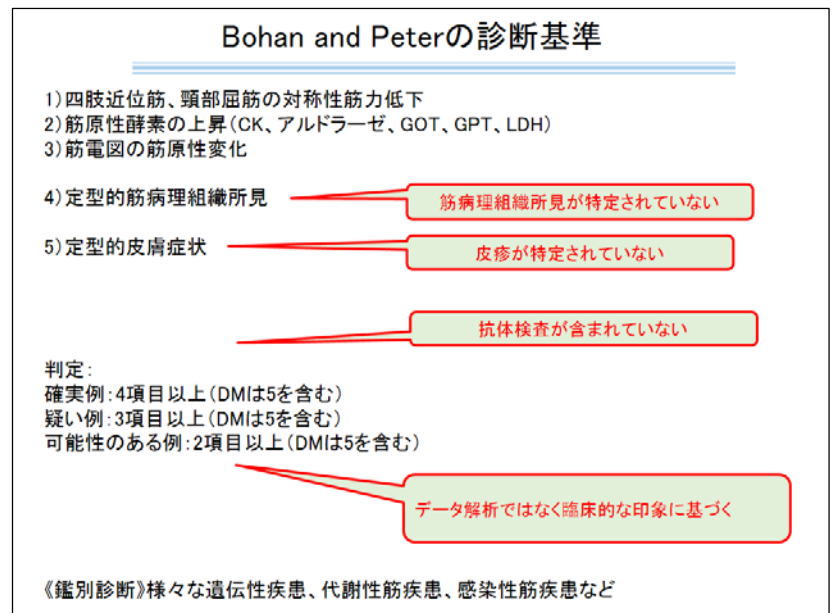
和歌山県立医科大学 皮膚科
教授 神人 正寿

診断基準

本日、私は多発筋炎・皮膚筋炎、以下PM/DMと称しますが、新しい診断基準とガイドラインという2つの話題についてお話しします。

はじめに、これまでPM/DMやそれから封入体筋炎のような炎症性筋疾患の診断基準というのは1970年以降10種類以上発表されており、なかでもBohan and PeterやTanimotoの基準が有名ですが、まずBohan and Peterの診断基準は筋力低下、筋原性酵素、筋電図、筋病理、そして皮膚症状の5項目よりなります。

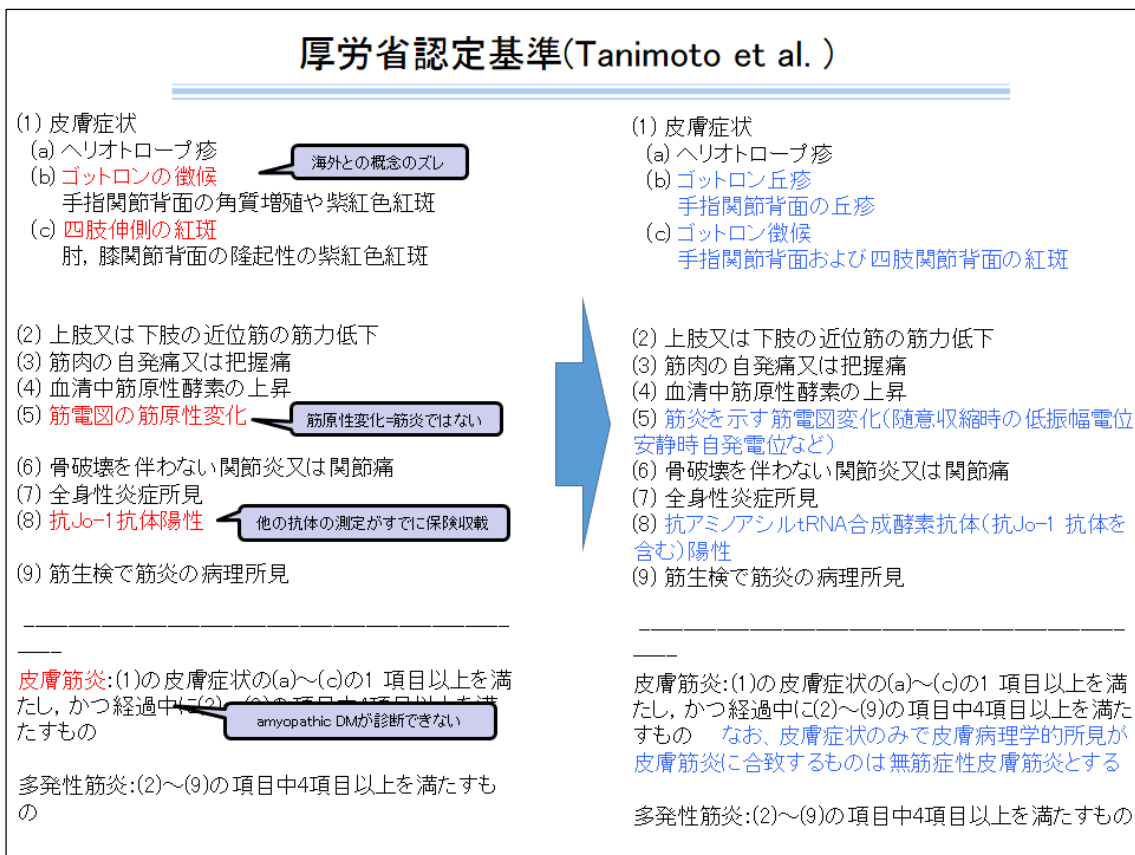
問題点として、筋病理組織所見や皮疹が特定されていないとか、Jo-1などの抗体検査が含まれていないなどの問題がありました。もうひとつ、昔の診断基準はだいたいそうですが、症例のデータベースの解析ではなく臨床的な印象に基づいた作られ方をしています。



一方、Tanimoto らによる、最近までの厚労省の認定基準はどうでしょうか？これも問題点が非常に多いことで知られていました。

たとえば、ゴットロンの定義が海外とずれていてわかりづらいこと。海外では、ゴットロン丘疹は丘疹で徴候は紅斑という風に使い分けていますが、日本のゴットロンの徴候は、手の丘疹と紅斑、そして残りの部分が四肢伸側の紅斑に当たるといふ、概念にずれがあります。それから筋電図の筋原性変化は筋疾患ということを示すことができますが、筋炎の特異的所見とはまた違うということが指摘されています。さらに従来から知られていた抗 Jo-1 抗体に加えて、最近は他の抗体の測定も保険収載されています。そして、筋肉に重きを置いた認定基準なので、我々皮膚科医を悩ませるような筋症状のない amyopathic DM は、たとえ治療抵抗性で予後不良の急速進行性の間質性肺炎を合併するような例であっても診断できません。

というわけで、私も参加している厚労省研究班で議論されて、去年から、この青字のように変更しました。



まずゴットロンの定義を海外に統一しました。また、より筋炎に特異的な筋電図所見を加えました。それから、Jo-1 以外の ARS 抗体も診断基準に含めました。最後に、皮疹だけの amyopathic DM も診断できるようにしましたが、さすがに皮膚症状だけだと誤診が生じるような事態も想定して、皮膚生検をするように書いています。

この改訂で認定という意味では問題なくできるようになったのではないのでしょうか？
 ただ、診断基準という意味では物足りなさは否めません。診断に迷った時にこの基準を使おうとは少なくとも皮膚科医は思わないでしょう。

the International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP)
炎症性筋疾患の国際診断基準案

	筋生検 なし	筋生検 あり
18 ≤ 発症年齢 < 40	1.3	1.5
発症年齢 ≥ 40	2.1	2.2
筋力低下		
客観的な進行性の上肢近位筋筋力低下(対称性)	0.7	0.7
客観的な進行性の下肢近位筋筋力低下(対称性)	0.8	0.5
頸部の屈筋群優位の筋力低下	1.9	1.6
下肢の近位筋優位の筋力低下	0.9	1.2
皮膚症状		
ヘリオロープ疹	3.1	3.2
ゴットロン丘疹	2.1	2.7
ゴットロン徴候	3.3	3.7
その他		
嚥下障害、食道蠕動障害	0.7	0.6
検査所見		
抗Jo-1 (抗Histidyl-tRNA synthetase) 抗体陽性	3.9	3.8
血清CK値、LDH値、GOT(ASAT/AST)値、GPT(ALAT/ALT)値のいずれかの上昇	1.3	1.4
筋生検		
筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない)		1.7
筋線維束周囲と/または血管周囲への単核球浸潤		1.2
Perifascicular atrophy		1.9
Rimmed vacuoles		3.1
合計スコア	5.53	6.69

炎症性筋疾患と診断された患者

```

        graph TD
            Start[炎症性筋疾患と診断された患者] --> Q1{発症年齢 > 18歳}
            Q1 -- No --> Q2{ヘリオロープ疹, ゴットロン丘疹, ゴットロン徴候のいずれか}
            Q1 -- Yes --> Q3{ヘリオロープ疹, ゴットロン丘疹, ゴットロン徴候のいずれか}
            Q2 -- No --> Q4{手指筋力低下  
治療反応性が悪い  
筋生検でrimmed vacuolesのいずれか}
            Q2 -- Yes --> Q5{容観的な両側性の上肢近位筋力低下  
(通常進行性)  
容観的な両側性の下肢近位筋力低下  
(通常進行性)  
頸部屈筋が伸筋に比べて弱い  
下肢近位筋が遠位筋に比べて弱い  
のいずれか}
            Q3 -- No --> Q4
            Q3 -- Yes --> Q6{容観的な両側性の上肢近位筋力低下  
(通常進行性)  
容観的な両側性の下肢近位筋力低下  
(通常進行性)  
頸部屈筋が伸筋に比べて弱い  
下肢近位筋が遠位筋に比べて弱い  
のいずれか}
            Q4 -- No --> PM[PM (IMNM)]
            Q4 -- Yes --> IBM[IBM]
            Q5 -- No --> ADM[ADM]
            Q5 -- Yes --> DM[DM]
            Q6 -- No --> ADM
            Q6 -- Yes --> DM
            Q3 -- No --> JDM[Juvenile myositis other than JDM***]
            Q3 -- Yes --> JDM
    
```

皮疹がない場合、筋生検が必須である

(http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iimを改変)

その様な状況に対して、IMCCP という国際組織によって、炎症性筋疾患の国際診断基準案が数年前に策定されました。

これまでの基準のような臨床的な印象に頼るのではなく、あくまでシステマティックにデータ解析から診断基準をつくらうということで、多数の項目からなるデータシートを個々の症例で作成して、データシートを解析して、診断力の高い項目を抽出することでできたのがこの新しい診断基準案で、これは日本語訳したものです。注意しなければならないのは、PM/DM だけではなくて封入体筋炎などを含めた炎症性筋疾患全体をひっくるめて診断するための基準です。

非常に斬新な診断基準で、それぞれの項目に点数がついていますが、とくに合計何点以上は炎症性筋疾患、と決めていません。より精度の高い診断をしたければ自分でボーダーをあげると、非典型例も含めたければボーダーを下げるという感じで、あまり他に類を見ない診断基準だと思います。ただ、一応はこのあたりの数字が cutoff に使われることが多いようです。

それからもうひとつ、筋生検なしの点数とありの点数という2つがありますが、皮疹がなかったら基本的に筋生検が必須で、筋生検をしないと診断がつかない、と言っています。そして、スコアから炎症性筋疾患ありと判定されたら、さらに右側のツリーでPM、封入体筋炎、ADM, DM, 小児のPM、小児のDMという6つの筋炎に分類されます。

IMCCPが自分たちの欧米の症例から求めた感度と特異度では、Bohan and Peterや厚労省の基準はかなり特異度が低くなっており、新しい診断基準がベストと主張しています。そして日本でもこの新しい基準案が将来認定基準として導入される可能性が高いので、日本人患者における妥当性というのが気になるところです。

そこで、厚労省研究班が主導した疫学調査で、これまでで一番大規模な調査を行って、皆様にご協力いただき、収集した日本人のPM/DM群410例、非PM/DM群412例を用いて、日本人患者でのIMCCP基準案の妥当性を検討しました。日本の症例でもやはりIMCCP案の方が感度、特異度とも従来の2つよりすぐれていることが示されました。なので、日本人患者でもこの新しい基準を用いることは妥当であると考えられました。今後、厚労省に働きかけて、他の皮疹や新しい特異抗体を含めて、もっとより良い診断と認定ができるようにしていきたいと考えています。

ガイドライン

次にガイドラインの話です。PM/DMを診療しているのは主に皮膚科、内科、小児科などになりますが、同じ病気を見ているはずなのに、全然考え方が違います。そんな我々が、立場を超えて議論を重ねて筋炎のガイドラインを研究班で作りました。

23個のクリニカルクエスチョン(CQ)があり、基本的には治療ガイドラインで、まずは治療だけでも統一見解を出そう、という感じだったというのが正直なところです。本日は特に皮膚科に関係ありそうな2つのCQについてご紹介します。

たとえば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というCQで、日常診療でも悩ましいところですが、実際、悪性腫瘍の治療だけでDMが治ってしまう患者さんがいますし、先にステロイドや免疫抑制剤を投与しても効き目が悪いことが多いし、そもそも悪性腫瘍の進行が早くなったり、創傷治癒遅延や感染症の問題でステロイドが減るまで外科が手術をしてくれなくなったり、化学療法によって過度の免疫抑制状態になったりという問題があります。なので、待てる場合には悪性腫瘍の治療をまず試みて良い、推奨度C1となっています。科学的根拠がないが、行うよう勧められるとなっています。

次にCQ21、皮膚症状のみのDM患者や皮膚症状のみの遷延したDM患者の治療法は何か、で、ステロイド外用やダブソン、IVIG、ヒドロキシクロロキン、あるいは免疫抑制剤などが書いてありますが、たとえば抗アレルギー剤については記載がありません。これは、そういう論文があまりないので、ガイドラインで取り上げるのがなかなか難しかったという事情があります。あと、グロブリンはガイドラインには載っていますが、添付文書に

は、本剤は皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではないと書いてあります。

基本的に大規模な臨床試験が難しい疾患ですが、今後皮膚科医でエビデンスを作っていかなければいけないと考えています。

このガイドラインについては現在英語化作業が進められていて、世界のスタンダードとなればよいと思います。一方で診断のガイドラインの策定と先程申し上げたような治療のエビデンスの蓄積が必要になってくると考えられます。