

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462844

研究課題名(和文) シェーグレン症候群ACR診断基準修正案の策定

研究課題名(英文) Drafting of a revised ACR criteria for Sjogren's syndrome.

研究代表者

高木 幸則 (TAKAGI, Yukinori)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教

研究者番号：30295084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：超音波はシェーグレン症候群(SS)のACR基準に含まれる各項目とほぼ同等の診断能を有し、それらの一つを超音波で代替しても、十分な診断能を有することが証明できた。このため、ACR基準の3項目のうち、いずれかが侵襲性などの理由で使用できない様な場合に、超音波が十分な代替検査項目になり得ると考えられた。また、統計学的手法によって超音波によるSS唾液腺の重症度評価が、各種治療による治療効果(唾液腺機能の改善)と最も関連の大きいことが証明できた。これらの結果より、診断だけではなく治療効果の予測にも有用である超音波が、近い将来再び改訂されるであろうSSの診断基準作成に大きく貢献するものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Incorporating the US criteria as an alternative to one of the three ACR classification items achieved 89-91% sensitivity, 87-96% specificity and 89% or 92% accuracy, which was comparable to that of the original ACR classification. Furthermore, kappa analysis indicated that the results of the original ACR and US-replaced ACR classifications matched completely ($\kappa = 0.960-0.974$). Therefore, US can be used as an alternative to any of the three ACR classification items. Also, multiple regression analysis indicated that the baseline US score before treatment was the most important factor [standardized regression coefficient (β) = -0.523, t-statistic (t) = -7.967, $P < 0.001$] in predicting negative outcomes in SS patients. Salivary gland US grading may help to predict outcomes of treatment for impaired salivary function in patients with SS. These results suggest that US is a promising technique, which can be used as a practical item in the classification criteria of SS.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：シェーグレン症候群 超音波 診断基準

1. 研究開始当初の背景

2012年、SICCA(Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance)からシェーグレン症候群(SS)の国際統一診断基準(ACR診断基準)が提起された。自覚症状を省き、診断基準が客観的検査3項目と大幅にスリム化された分、これまでSSと診断されてきた患者がSSと診断できない、またSSの初期患者を非SSと誤って診断してしまう恐れがあるなど、各国から様々な問題点が指摘されている。

そこで、本研究では、これら問題点の改善を目的に、超音波画像診断を用いたSSのACR診断基準の修正案を作成したい。

はじめに、SSの診断基準に関して、数多くの研究を網羅的に再現性のある方法に従って集め、systematic reviewを行う。続いて、SS疑いにて当院口腔乾燥症外来を受診した患者に対し、ACR診断基準に含まれる、自己抗体、病理、眼染色の各診断項目および超音波画像診断を用い、prospective studyを行う予定である。

その結果を元に、世界的に広く受け入れられる不偏的なACR診断基準の修正案を提案したく研究をスタートした。

2. 研究の目的

2012年SICCAから発表されたSSの新しい診断基準(ACR診断基準)の要点を以下に示す。

- (1) 抗SS-AまたはSS-B抗体陽性あるいはリウマチ因子陽性かつ抗核抗体320倍以上
- (2) リサミンググリーン点眼による染色スコアが3以上
- (3) 口唇腺生検でfocus scoreが1以上

* 3項目中2項目陽性でSSと診断

これまで、SS診断のゴールドスタンダードとされてきた2002年のヨーロッパ・アメリカ合同改訂分類基準(AECG基準)や我国で広く用いられてきた1999年の日本の厚生省改訂診断基準と比べ、診断項目の大幅な減少・簡素化が見られる。そして、これまで有用視されてきた唾液腺造影をはじめとする画像診断の項目は全て削除されてしまっている。

これまで我々は、SS診断における画像診断の有用性を様々な角度から検証してきた。特に近年では、これまでの診断項目には含まれていない、超音波やMRIといった非侵襲的な画像検査法の有用性を報告している(ARD 2010; 69:1321-1324, AJNR 2005; 26:1207-1214)。特に超音波に関しては、簡便、安価なこともあ

り、世界各国からもその有用性の報告が増えてきている。

新しく提起されたACR診断基準は簡潔・明瞭化された点は大いに評価されるべきであるが、近年以下のような問題点が指摘されてきている。

- (1) 診断項目を3項目に限定したために「診断不能」とされる症例が増える可能性

例: 自己抗体、眼染色のどちらかが陽性、どちらかが陰性となり、口唇腺生検で確定診断を行おうとしたが、侵襲性のある口唇腺生検に関して、患者の同意が得られず、確定診断に至らないような症例が出てくるのではないかと?

例: 自覚症状が省かれたために、口渇や眼の乾燥があり、自己抗体が陽性であって明らかにSSが疑われるにも関わらず、確定診断に至らない症例が出てくるのではないかと?

- (2) 軽度のSSをみすみす見逃してしまい、治療を開始するタイミングを失ってしまう可能性

例: SSの初期で眼染色や口唇腺生検ではその診断基準を満たさないような病期が軽い症例を非SSと誤った診断に至る可能性が出てくるのではないかと?

このような問題が各国から多数報告されてきており、今後このACR診断基準がSS診断のゴールドスタンダードと成り得るにはいくらかの修正が必要になってくるのではないかと考える。

我々はこれまでの研究から、簡便、安価で非侵襲的な画像検査法である超音波がその大きな鍵をにぎるのではないかと予想している。その理由は以下に挙げるような点である。

- (1) 簡便、安価で非侵襲的な検査法であるため、追加項目として、あるいは口唇腺生検などの代替項目として用いやすい
- (2) SSの標的臓器である唾液腺そのものの変化を捉えている
- (3) グレード分類を行うことで、SSの病期に応じた患者を拾い上げることが可能である
- (4) 患者・術者ともに負担が少ないため、繰り返し検査が可能で、SSの病態変化にも対応できる

そこで、本研究では、新しいSSのACR診断基準の問題点修正にむけて、まずはじめに、

SS 診断基準に関してこれまで報告されている多数の文献の review を行う予定である。一般的に review には大きく 3 つの段階があり、① narrative review、② systematic review、③ meta-analysis が挙げられる。meta-analysis は統計的手法を用いて、データを量的に統合するもので、systematic review の一部と考えられる。それぞれの特徴をまとめると以下の様になる。

Reviewの種類	主観的 客観的	文献検索ソフト の再現性	質的 量的	統計的手法
Narrative	主観的	無	質的 (Qualitative)	無
Systematic Meta-analysis	客観的	有	量的 (Quantitative)	無or有 必須

今回の研究では、より客観性の高い評価を必要とするため、関連する研究を網羅的に再現性のある方法に従って集め、統計学的手法を用いて統合する systematic review を行う。この過程を通して、ACR 診断基準の修正案を作成するにあたり、以下の点に注目して検討を加えたい。

- (1) 超音波を ACR 基準の追加項目として用いるべきか、あるいは ACR 基準のうち の 1 項目の代替項目として用いるべきか
- (2) 超音波診断に使う具体的な基準、グレードは何を用いるべきか
- (3) 口腔および眼乾燥症状の有無を診断項目に加えるかどうか

続いて、SS 疑いにて当院口腔乾燥症外来を受診した患者に対し、実際に ACR 診断基準に含まれる自己抗体、病理、眼染色の各診断項目および超音波を用い、prospective study を行う。

systematic review により得られた結果と実際の臨床における prospective study により得られた結果を比較・検討の上統合し、ACR 診断基準の修正案を提案する予定である。

ACR 診断基準に対する問題点の指摘は近年、ヨーロッパのリウマチ科医を中心に確実に増えてきている。しかしながら、systematic review を行い、系統的にその評価を行った報告はまだない。

今回我々は超音波を加えた SS の診断基準を世界に先駆けて提案したいと考えている。その点において本研究は先導的なものであり、世界的に広く受け入れられる不偏的な修正案が提案できれば、混迷している SS 診断の一助となることが期待される。

3. 研究の方法

本研究はまず平成 26 年度において、systematic review ならびに meta-analysis を実施することにより、SS 患者唾液腺超音波画像診断に最適と思われる 1) 撮影手技ならびに方法、および 2) 診断基準の策定を行う。

ここで得られたデータをもとに次年度以降、SS 疑いにて口腔乾燥症外来を受診した患者を対象として、ACR 診断基準に含まれた 3 つの検査項目に加えて、超音波画像診断をすべての対象患者に実施し、超音波画像診断を ACR 診断基準による SS 診断基準に加える臨床上の意義について検討する。

最終的には、得られた結果を参考に ACR 診断基準の修正案を立案し、これを提示したい。

平成 26 年度概要

systematic review

本研究における systematic review ならびに meta-analysis は、2009 年に公表された PLISMA 声明に準拠して実施する。

オンライン文献検索の対象とするサーチエンジンは以下に示す 4 サイトである。

- (1) PubMed
- (2) Cochran Library
- (3) Embase
- (4) Web of Science

検索対象とする期間は最近の超音波診断の急速の進歩、特に color/power Doppler 解析が可能汎用機種が利用可能となった時期、およびデジタル化された画像データが端末のビューアで観察可能となった時期を考慮して、1995 以降に絞り込みたい。

検索キーワードとしては次の 3 つである。

- (1) Sjögren' s syndrome (or Sjögren syndrome)
- (2) ultrasonography (or sonography)
- (3) salivary gland (or parotid gland, or submandibular gland)

そのほかの検索の inclusion criteria を以下に示す。

- (1) ヒトを対象とした臨床研究であること
- (2) 論文の言語は英語であること
- (3) 対象とする論文の形式としては、Original Research および Review のみとする
- (4) 表層臓器に適切と思われるプローブを使っていること
- (5) 超音波検査の実施者と画像の評価者とは重複していないこと
- (6) 超音波検査及び画像解析に与したもの

が最終診断を知っていたか否かの記載があること

- (7) シェーグレン症候群の確定診断には、次のいずれかの診断基準を用いていること
- Preliminary European classification (pE, 1993年)
 - American-European Consensus Group classification (AECG, 2002年)
 - American College of Rheumatology classification (ACR, 2013年)
 - Revised Japanese Ministry of Health classification (JPN, 2002年)
- (8) 診断能についての結果とともに患者実数(true/false positive および true/false negative)についての記載があること

集めた文献から以下に示すデータの抽出と統合解析を行う。

- (1) 患者数、(2) 平均年齢、(3) SS/non-SS 確定患者数、(4) 1 次性/2 次性 SS 患者数、(5) 血清 SS-A/SS-B 陽性並びに陰性患者数、(6) リウマチ因子検査陽性/陰性患者数、(7) 抗核抗体検査陽性/陰性患者数、(8) 口唇腺生検陽性/陰性患者数、(9) 眼染色検査陽性/陰性患者数、(10) 口腔乾燥症状陽性/陰性患者数、(11) 眼乾燥症状陽性/陰性患者数、(12) 唾液量(刺激あるいは安静時)低下患者数、(13) Schirmer 検査による涙液量低下患者数、(14) 耳下腺超音波検査陽性/陰性患者数と診断基準、(15) 顎下腺超音波検査陽性/陰性患者数と診断基準、(16) 唾液腺超音波画像上、低エコー領域を伴う耳下腺/顎下腺数、(17) 唾液腺超音波画像上、高エコー線を伴う耳下腺/顎下腺数、(18) 唾液腺超音波画像上、不明瞭な外形を伴う耳下腺/顎下腺数

以上で得られた統計数をもとに最適の超音波診断基準を策定し、次年度から始める prospective study に適用する。

平成 27 年度以降の概要

prospective study

SS 疑いにて当院口腔乾燥症外来を受診した患者に対し、以下の検討項目を用い、prospective study を行う。研究期間を通しての予定患者数は 150 名を予定する。

医科検査に関してはリウマチ・膠原病内科の専門医が、画像検査および routine 検査に関しては歯科放射線科の専門医が担当する。

検討項目		
医科検査	自己抗体	SS-A、SS-B、リウマチ因子、抗核抗体
	口唇腺生検	focus score
	眼染色スコア	染色score
画像検査	超音波所見	低エコー域、高エコーの線条、腺外形の不明瞭化
routine検査	自覚症状	口腔乾燥、眼乾燥
	他覚所見	唾液量(サクソテスト)、涙液量(Schirmer検査)

prospective study により得られた結果を元に、超音波による診断基準を取り入れた以下の ACR 診断基準修正案を提起する。

- (1) ACR 診断基準に超音波画像検査を追加したもの
- (2) ACR 診断基準の 1 項目を超音波画像検査により代替したもの

超音波は簡便、安価で非侵襲的画像検査であり、追加や代替による患者や検査者の負担は少ない。また、標的臓器そのものの変化を捉えることができ、グレード分類を行うことで SS の初期患者も拾い上げることが可能である。これらの利点から、ACR 診断基準の項目と比較して、決して劣ることのない診断項目と考える。これら修正案と従来の ACR 診断基準の診断能の比較検討を行い、より診断精度の高い基準を模索する。

最後に systematic review により得られた結果と実際の臨床における prospective study により得られた結果を比較・検討する。この際、超音波の具体的陽性所見の基準、threshold の設定、対象腺の選定および、自覚症状や他覚所見など超音波以外の有効アイテムの有無などを注意深く検討する。

以上の結果を統合し、ACR 診断基準の最終修正案を立案する。

(役割分担)

平成26年度	平成27年度以降		
systematic review	prospective study		総括
高木 角 中村	医科検査 中村(英)	画像/routine検査 高木 佐々木	中村

なお、平成 26 年度の研究計画の遂行には大きな支障はないものとする。27 年度以降は予定患者数の不足や超音波を組込んだ診断基準が当初予想した結果と異なった場合でも、それらを本研究の最終結果として報告する予定である。

本研究は長崎大学病院倫理委員会ならびに患者の承認を得た上で実施する。

4. 研究成果

我々がこれまでに発表した SS 診断における超音波診断基準を用い、ACR 診断基準に含まれる各項目との比較・検討を行った結果、以下の様な成果が得られた。

- (1) ACR 基準に US を 4 項目目として追加し、このうち 3 項目以上で SS と診断した場合は、それぞれ 71%、99%、87%で、ややバランスに欠ける結果になった。さらに ACR 基準の 3 項目のうち 1 項目を超音波で置き換えた場合には、それぞれ 89-91%、87-96%、89-92%といずれも高い値を示した。また、これら置き換えを行った場合と ACR 基準で確定診断が可能であった重複症例における診断の一致レベルはカッパ係数 0.960-0.974 (0.81-1.00: very good) と高い値を示した。

続いて、当院の口腔乾燥症外来において唾液腺洗浄、塩酸セビメリン・ピロカルピンの内服/含嗽、漢方薬内服などの各種治療を行った SS 患者を対象とし、得られた超音波画像を基に、耳下腺、顎下腺の重症度判定 (Grade0-Grade4) を行い、両腺の Grade の合計を唾液腺超音波スコア (0-8) とした。そして、これらのデータを基に治療効果 (唾液分泌増加量) 予測因子の検証を行ったところ、以下の様な成果が得られた。

- (2) 重回帰分析により、各種予測因子 (AECG 基準による確定診断、その他膠原病の合併、治療期間、年齢、性別、初診時唾液量) の中で唾液腺超音波スコア (0-8) が最も治療効果と関連が大きいことが分かった。

以上の結果から、超音波による代替基準は信頼性が高く、元の ACR 基準とほぼ同等の診断能を有すると判断可能であった。このため、ACR 基準の 3 項目のうち、いずれかが侵襲性などの理由で使用できない場合には超音波が十分な代替検査項目になりうると考えられた。

また、SS の診断だけではなく、治療効果の予測にも有用である超音波は今後ますますその存在価値を増し、近い将来再び改訂されるであろう SS の診断基準作成に大きく貢献するものと確信した。

SS 診療ガイドラインにおいても超音波は SS 重症度や治療反応性において有用なツールとしての位置付けになる予定であり、SS 診療においての利用価値は高い。

今後、今回の研究機関内では完遂に至らなかった systematic review の成果を基に、超音波画像診断の以下の様な問題点の改善にあたりたい。

- ① 診断評価項目の選択や定義が曖昧であること、
- ② 客観性の高い定量化された評価基準が確立されていないこと、

これらを改善・解決していくことで、標準化された SS 診断基準ならびに重症度判定を提示できるものとする。

このことは以下の様な現状の改善につながるのではないだろうか。

- ③ 現在 SS 患者の重症度に合わせた、系統だった治療法はまだ十分には確立できておらず、担当医の経験・技量によるところが大きい。全国的に見ても、SS を中心とする口腔乾燥症患者の治療体系は残念ながら遅れていると言わざるおえず、担当医間、医療機関の間で大きな差が見られる。

そして、超音波画像診断の問題点の改善により、将来的にそれぞれの病期に対応した患者管理が提案できるようになることを期待している。

このことを最終的な目標と掲げ、今後の研究を鋭意進めていきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Salivary gland US as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome
Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T
Rheumatology, 55(2):237-45, 2016
DOI:10.1093/rheumatology/kev278
査読有
- ② Arterial Spin Labeling Imaging for the Parotid Glands of Patients with Sjögren's Syndrome.
Kami YN, Sumi M, Takagi Y, Sasaki M, Uetani M, Nakamura T.
PLoS One. 2016 Mar 9;11(3):e0150680. 2016
doi: 10.1371/journal.pone.0150680.

eCollection
査読有

- ③ Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I seropositive patients with Sjögren's syndrome.
Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. BMC Musculoskelet Disord. Nov 4;16:335. 2015
doi: 10.1186/s12891-015-0773-1.
査読有

- ④ Comorbid case of IgG4-related disease and primary Sjögren's syndrome.
Nakashima Y, Nakamura H, Horai Y, Hayashi T, Takagi Y, Nakamura T, Kawakami A
Modern Rheumatol 25(3), 462-467, 2015
査読有

- ⑤ Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.
Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T
Rheumatology, 53(11):1977-83, 2014
DOI:10.1093/rheumatology/keu238
査読有

[学会発表] (計 5 件)

- ① 高木 幸則 :
当院における口腔乾燥症外来の取り組み～ドライマウスの診断と治療～
長崎シェーグレン症候群研究会 (長崎県・長崎市)
ベストウェスタンプレミアホテル長崎
2016 11/8 シンポジウム
- ② 高木 幸則 :
超音波画像診断によるシェーグレン症候群の治療効果予測
第 24 回日本シェーグレン症候群学会
学術集会(新宿区・東京都)
京王プラザホテル
2015 9/18-19
- ③ 高木 幸則, 中村 卓 :
超音波画像診断によるシェーグレン症

候群の治療効果予測
第 19 回臨床画像大会および教育研修会
(岡山市・岡山県)
岡山大学鹿田キャンパス
2014 10/31-11/2

- ④ 中村 卓 :
シェーグレン症候群および IgG4 関連疾患における唾液腺超音波画像診断の有用性
第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会(長崎市・長崎県)
ホテルニュー長崎
2014 9/12-13 シンポジウム

- ⑤ 中村 卓 :
歯科の立場から見たシェーグレン症候群：口腔乾燥症改善の試み
第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会(長崎市・長崎県)
ホテルニュー長崎
2014 9/12-13 シンポジウム

[図書] (計 1 件)

高木 幸則 :
リウマチ科～シェーグレン症候群における超音波検査の有用性～
科学評論社
2016 602-606

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
高木 幸則 (TAKAGI, Yukinori)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教
研究者番号：30295084
- (2) 研究分担者
中村 英樹 (NAKAMURA, Hideki)
長崎大学・病院(医学系)・講師
研究者番号：10437832
- 佐々木 美穂 (SASAKI, Miho)
長崎大学・病院(歯学系)・助教
研究者番号：10437874
- 中村 卓 (NAKAMURA, Takashi)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授
研究者番号：30172406
- 角 美佐 (SUMI, Misa)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授
研究者番号：90284702