

膠原病 Journal Club

2021/1/13 住友 秀次

CLINICAL SCIENCE

Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities

[Ann Rheum Dis. 2020;79:1333-1339.]

SLE 分類基準について

- SLEはheterogeneousな集団でありgold standardが存在しないため“診断基準”は存在しない.
- “分類基準”はあるが, 様々なコホートごとにperformanceは異なる

ACR (American College of Rheumatology) 改訂分類基準 (1997)

[Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-77.] [Arthritis Rheum. 1997; 40: 1725.]

基準

1. **頬部紅斑** (Malar rash) : 鼻梁から鼻唇溝へ広がる紅斑, 平坦なことも隆起していることもある
2. **円板状皮疹** (Discoid rash) : 隆起性紅斑で, 癒着性角質性鱗屑および毛包性角栓を伴う. 古い病変部には萎縮性瘢痕が生じる場合がある
3. **日光過敏** (Photo-sensitivity) : 日光に対する過敏な反応による皮疹
4. **口腔潰瘍** (Oral ulcers) : 口腔, 鼻咽頭の潰瘍, 通常無痛性
5. **関節炎** (Arthritis) : 2ヵ所以上の末梢性の非破壊性関節炎で, 痛み・腫れ・関節液貯留を伴う
6. **漿膜炎** (Serositis) : ①胸膜炎 - 胸痛・胸膜摩擦音・胸水, ②心膜炎 - 心電図・心膜摩擦音・心のう水, のいずれか
7. **腎障害** (Renal disorder) : ①尿蛋白 - 0.5g/日以上または3+以上, ②細胞性円柱, のいずれか
8. **神経障害** (Neurologic disorder) : ①痙攣, ②精神症状, のいずれか (薬剤, 尿毒症, ケトアシドーシス, 電解質異常を除く)
9. **血算異常** (Hematologic disorder) : ①溶血性貧血, ②白血球減少 ($<4000/\text{mm}^3$), ③リンパ球減少 ($<1500/\text{mm}^3$), ④血小板減少 ($<100,000/\text{mm}^3$), のいずれか
10. **免疫異常** (Immunologic disorder) : ①抗DNA抗体, ②抗Sm抗体, ③抗リン脂質抗体 (IgG or IgM anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, false-positive test for *Treponema pallidum*), のいずれか
11. **抗核抗体** (Antinuclear antibody) : 抗核抗体の陽性 (薬剤によるものを除外)

判定

- 上記**4項目以上**でSLEと分類する (出現時期は一致しなくともよい)

THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Table 5. Comparison of sensitivity and specificity of 1982 and 1971 criteria using scleroderma criteria databank

	Sensitivity: 172 SLE	Specificity: 299 scleroderma 119 dermato/polymyositis
1982 criteria	83%	89%
1971 criteria	78%	87%

Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus

1. Delete item 10(a) ("Positive LE cell preparation"), and
2. Change item 10(d) to "Positive finding of antiphospholipid antibodies based on 1) an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, 2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or 3) a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by *Treponema pallidum* immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test."

ACR 1982/1997 分類基準

[Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-77.]

[Arthritis Rheum. 1997; 40: 1725.]

- 感度 83%, 特異度 89%. 世界的に広く使われている.
- 1997年 LE細胞陽性の削除, 抗リン脂質抗体の記載の変更がなされた.
- 以下の欠点が指摘されている
 - 皮膚ループス症状の重複が多い
 - 病理でループス腎炎の所見があっても腎症と診断されない場合がある
 - 神経症状が痙攣と精神症状に限られる
 - 補体低値を反映できない
 - 抗CLβ2GP1抗体について記載がない
- 早期のSLEに対する感度は低い

臨床11項目

1. **急性皮膚ループス**：皮膚筋炎を除外。ループス頬部皮疹（頬部円板状皮疹は含まない）、水疱性ループス、SLEに伴う中毒性表皮壊死症、斑状丘疹状ループス皮疹、光線過敏ループス皮疹。あるいは、亜急性皮膚ループス（瘢痕を残さずに治る非硬化性の乾癬状あるいは標的状皮疹。炎症後の色素沈着異常や毛細血管拡張症を伴うことはある）
2. **慢性皮膚ループス**：古典的円板状皮疹：限局（頸部より上）あるいは全身（頸部ならびに頸部以下）、過形成（疣贅状）ループス、ループス脂肪織炎（深在性ループス）、粘膜ループス、慢性ループスエリテマトーデス、凍瘡状ループス、円板状ループスと扁平苔癬の重複。
3. **口腔潰瘍**：口蓋、頬部、舌、あるいは鼻腔潰瘍。ただし血管炎、ベーチェット病、ヘルペスなどの感染症、炎症性腸疾患、反応性関節炎、酸性食品など他の既知の病因を除く。
4. **非瘢痕性脱毛**：びまん性に薄い、あるいは壊れた毛髪がみられる傷んだ毛髪。ただし円形脱毛症、薬剤性、鉄欠乏、男性ホルモンによる脱毛症など他の既知の病因を除く。
5. **滑膜炎**：2カ所以上の関節腫脹あるいは滑液貯留を伴う滑膜炎。または、2カ所以上の関節痛と30分以上の朝のこわばり。
6. **漿膜炎**：一日以上続く典型的な胸膜炎、または胸水、胸膜摩擦音。一日以上続く典型的な心外膜痛（臥位で痛み、前かがみ座位で軽減する）、または心嚢液貯留、心外膜摩擦音、心エコーによる心外膜炎。ただし感染症、尿毒症、Dressler心外膜炎など他の既知の病因を除く。
7. **腎症**：尿蛋白/クレアチニン比（または24時間尿蛋白）で一日500mgの尿蛋白が推定される。または赤血球円柱。
8. **神経症状**：痙攣、精神障害、多発単神経炎（血管炎など他の病因を除く）、脊髄炎、末梢神経障害、脳神経障害（血管炎、感染症、糖尿病などの他の病因を除く）。急性錯乱状態（中毒、代謝疾患、尿毒症、薬剤性などの他の病因を除く）。
9. **溶血性貧血**
10. **白血球減少、リンパ球減少**：少なくとも一回は白血球 $<4000/\text{mm}^3$ 。ただしフェルティ症候群、薬剤性、門脈圧亢進など他の病因を除く。あるいは、少なくとも一回はリンパ球 $<1000/\text{mm}^3$ 。ただしステロイドによるもの、薬剤性、感染症など他の病因を除く。
11. **血小板減少**：少なくとも一回は $<100,000/\text{mm}^3$ 。薬剤性、門脈圧亢進症、血栓性血小板減少性紫斑病などの他の病因を除く。

免疫6項目

1. **抗核抗体**
2. **抗dsDNA抗体**
3. **抗Sm抗体**
4. **抗リン脂質抗体**：ループスアンチコアグラント陽性、迅速血漿レアギンテスト（RPRテスト）偽陽性、中～高力価の抗カルジオリピン抗体（IgA、IgGまたはIgM）、抗 β 2-glycoprotein I抗体陽性（IgA、IgGまたはIgM）
5. **低補体**
6. **溶血性貧血がなく直接クームス陽性**：溶血性貧血がない場合の直接クームステスト陽性（Direct Coombs' test in the absence of hemolytic anemia）

判定

- 臨床11項目と免疫6項目からそれぞれ1項目以上、合計4項目でSLEと分類する
- 項目が同時に出現する必要はない
- 腎生検でSLEに合致した腎症があり抗核抗体か抗dsDNA抗体が陽性であればSLEと分類する

Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Derivation cohort

Table 4. Performance of the proposed SLICC criteria compared with the current ACR criteria in the derivation sample (n = 702 scenarios)*

	Rule	
	1997 ACR criteria	SLICC criteria
Sensitivity†	267/310 (86)	292/310 (94)
Specificity‡	365/392 (93)	361/392 (92)
Misclassified cases	70	49

Validation cohort

Table 6. Performance of the proposed SLICC criteria compared with the current ACR criteria in the validation sample (n = 690 scenarios)*

	Rule	
	1997 ACR criteria	SLICC criteria
Sensitivity†	290/349 (83)	340/349 (97)
Specificity‡	326/341 (96)	288/341 (84)
κ	0.79	0.82
Misclassified cases§	74	62

SLICC 2012 分類基準

[Arthritis Rheum. 2012; 64: 2677-86.]

- NIHの支援を受け, より感度の高い分類基準が作成された.
- 皮膚ループスを急性/慢性に分けた
- 脱毛, 低補体が1項目として加わる
- 抗CL β 2GP1抗体の記載追加
- 関節炎の "非びらん性" 削除
- 神経症状に脊髄炎, 末梢神経障害追加
- 自己免疫疾患であることが明確化
- ACR 1997より感度は高いが, 特異度は低い.
- 早期のSLEに対しては感度が低い.

エントリー基準：少なくとも1回は **抗核抗体 80倍**以上 (Hep2細胞の関節蛍光抗体法または同等の検査法)

臨床項目		Score
全身症状	38.3度をこえる発熱	2
皮膚	非瘢痕性脱毛	2
	口腔内潰瘍	2
	亜急性皮膚ループスや円板状ループス	4
	急性皮膚ループス (蝶形紅斑や斑状丘疹状皮疹)	6
関節炎	関節症状：2関節以上の腫脹や滑液貯留を伴う滑膜炎、または、2関節以上の疼痛と30分以上の朝のこわばり。	6
神経	せん妄：以下の特徴。(1) 集中力低下を伴う意識や覚醒レベルの変化(2) 数時間から2日未満で症状発現(3) 一日での症状の変動(4) 急性/亜急性での認知の変化(記憶障害や見当識障害など)または行動、気分、感情の変化(落ち着きのなさ、睡眠/覚醒サイクルの逆転など)。精神障害は洞察のないせん妄や幻覚、せん妄のない精神障害。てんかん発作は原発全般発作、部分発作、焦点発作など。	2
	精神障害	3
	痙攣	5
漿膜炎	胸水又は心嚢液	5
	急性心外膜炎：以下の2つ以上満たす(1) 心膜の胸痛(鋭い、吸気で悪化前傾で改善)(2) 心膜の摩擦(3) 新しい広範囲ST上昇 or PR低下(4) 新規 or 画像での心嚢液悪化(超音波, X線, CT, MRI)	6
血液	4,000/mm ³ 未満の白血球減少	3
	100,000/mm ³ 未満の血小板減少	4
	自己免疫性溶血	4
腎	0.5g/日以上の尿蛋白	4
	腎生検でクラスIIまたはVのループス腎炎	8
	腎生検でクラスIIIまたはIVのループス腎炎	10
免疫学的項目		
抗リン脂質抗体	抗カルジオリピン抗体 または 抗β2GP1抗体 または ループスアンチコアグラント	2
補体	C3かC4どちらか低下	3
	C3とC4両方低下	4
特異抗体	抗dsDNA抗体 または 抗Sm抗体	6

判定：少なくとも **臨床項目 1項目**を含む**10点以上**で分類。症状は一度でも出現すれば含める。各項目で高い方の点を合計する。SLE由来でないものは含めない。

2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus

EULAR/ACR 2019 分類基準

[Ann Rheum Dis. 2019; 78: 1151-59.]

Table 4 Operating characteristics of the new classification criteria compared with the ACR 1997 and SLICC 2012 classification criteria in the derivation and the validation cohorts

	ACR 1997 criteria	SLICC 2012 criteria	EULAR/ACR 2019 criteria
Derivation			
Sensitivity (95% CI)	0.85 [0.81 to 0.88]	0.97 [0.95 to 0.98]	0.98 [0.97 to 0.99]
Specificity (95% CI)	0.95 [0.93 to 0.97]	0.90 [0.87 to 0.92]	0.96 [0.95 to 0.98]
Combined (95% CI)	1.80 [1.76 to 1.83]	1.87 [1.84 to 1.90]	1.94 [1.92 to 1.96]
Validation			
Sensitivity (95% CI)	0.83 [0.80 to 0.85]	0.97 [0.95 to 0.98]	0.96 [0.95 to 0.98]
Specificity (95% CI)	0.93 [0.91 to 0.95]	0.84 [0.80 to 0.87]	0.93 [0.91 to 0.95]
Combined (95% CI)	1.76 [1.73 to 1.80]	1.80 [1.77 to 1.84]	1.90 [1.87 to 1.92]

ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

- 過去の分類基準より感度・特異度とも優れた分類基準として開発
- data-driven and expert-based consensus-finding methods
- Inclusion criteriaをANA>80xとし、臨床7項目・免疫3項目のスコアリングをする
- 発熱の追加 (early SLEのinclude)
- Class 3/4とClass 2/5を分けた (Class 3/4は診断価値が高く、ANA+ならばそれだけで分類される)
- 評価コホート: 感度 96%, 特異度93%

本日の論文

Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities.

SR Johnson, *et al.* Ann Rheum Dis. 2020; 79(10): 1333–39.

Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities [Ann Rheum Dis 2020; 79: 1333–39.]

- EULAR/ACR 2019, SLICC 2012, ACR 1997の3分類基準を比較
- ACR, SLICC は新規発症より長期罹患患者でperformanceが良い
- 早期SLEを評価する必要性が高くなり, ACR 1997よりも感度が高く, SLICC 2012より特異性が高い分類基準としてEULAR/ACR 2019は開発された.
- SLEのサブグループでの評価は未知数 (性別・人種・罹病期間)
- 発症早期のSLEに対するPerformanceが高いかどうかを確認する.

目的

- EULAR/ACR 2019 分類基準を, SLE患者群別に評価する.
- 性別, 人種, 罹病期間で評価 (特に罹患早期群が重要)
- SLICC 2012, ACR 1982/1997 と比較する

方法

- 16か国*, 21施設のSLEとmimicking controlのデータを用いて, 各分類基準の感度・特異度を比較する

* Austria, Canada, Croatia, France, Germany, Greece, 香港, Hungary, 日本, Italy, Mexico, Portugal, Spain, Turkey, UK, USA

結果

- コホート：1,270人
- 人種
Black (n=68 (5%)), Asian (n=118 (9%)), Hispanic (n=124 (10%)),
White (n=941 (74%))
- 性別
男性 172人, 女性 1098人
- SLE 罹病期間 (医師に診断されてからData提出までの期間)
<1年 (n=34 (3%)), 1-3年 (n=196 (16%)), 3-5年 (n=157 (12%)),
>5年 (n=879 (69%))

Table 1 Sensitivity and specificity of systemic lupus erythematosus (SLE) classification criteria across sexes, ethnicities and disease duration

	Sensitivity			Specificity		
	ACR 1982/1997 Criteria	95% CI SLICC 2012 Criteria	EULAR/ACR 2019 Criteria	ACR 1982/1997 Criteria	95% CI SLICC 2012 Criteria	EULAR/ACR 2019 Criteria
Sex						
Women	0.83	0.97	0.97	0.93	0.82	0.94
n=1098	0.80 to 0.86	0.95 to 0.98	0.95 to 0.98	0.91 to 0.95	0.79 to 0.86	0.91 to 0.96
Men	0.78	0.94	0.93	0.94	0.9	0.96
n=172	0.68 to 0.87	0.87 to 0.98	0.86 to 0.98	0.87 to 0.98	0.82 to 0.96	0.90 to 0.99
Disease duration						
<1 year	0.56	0.89	0.89	0.92	0.92	0.92
n=34	0.21 to 0.86	0.52 to 0.99	0.52 to 1.00	0.74 to 0.99	0.74 to 0.99	0.74 to 0.99
1 to <3 years	0.81	0.98	0.97	0.95	0.88	0.96
n=196	0.72 to 0.88	0.93 to 1.00	0.92 to 0.99	0.88 to 0.98	0.80 to 0.94	0.90 to 0.99
3 to <5 years	0.81	0.91	0.96	0.94	0.89	0.99
n=157	0.70 to 0.90	0.82 to 0.97	0.88 to 0.99	0.87 to 0.98	0.80 to 0.94	0.94 to 1.00
≥5 years	0.84	0.97	0.96	0.93	0.81	0.93
n=879	0.80 to 0.87	0.96 to 0.99	0.94 to 0.98	0.90 to 0.95	0.76 to 0.85	0.89 to 0.95
Ethnicity						
White	0.83	0.96	0.95	0.93	0.83	0.94
n=941	0.79 to 0.86	0.94 to 0.97	0.93 to 0.97	0.90 to 0.95	0.80 to 0.87	0.91 to 0.96
Black	0.82	0.98	0.98	1	0.92	1
n=68	0.70 to 0.91	0.90 to 1.00	0.90 to 1.00	0.74 to 1.00	0.62 to 1.0	0.74 to 1.00
Hispanic	0.86	1	1	0.96	0.78	0.96
n=124	0.76 to 0.93	0.95 to 1.00	0.95 to 1.00	0.87 to 1.00	0.65 to 0.89	0.87 to 1.00
Asian	0.77	0.99	0.97	0.93	0.91	0.91
n=118	0.65 to 0.86	0.93 to 1.00	0.91 to 1.00	0.82 to 0.99	0.79 to 0.98	0.79 to 0.98

Non-overlapping CIs indicate statistical significance.

ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

SENSITIVITY	Estimate	Lower CI	Upper CI
EULAR/ACR Criteria	97	95	98
ACR Criteria	83	80	86
SLICC Criteria	97	95	98
SPECIFICITY			
EULAR/ACR Criteria	94	91	96
ACR Criteria	93	91	95
SLICC Criteria	82	79	86

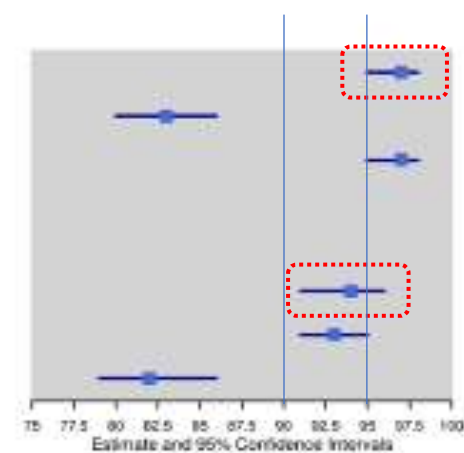


Figure 1 Forest plot comparing the sensitivity and specificity of systemic lupus erythematosus classification criteria in Women. All women (n=1098) were included in this analysis. ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

SENSITIVITY	Estimate	Lower CI	Upper CI
EULAR/ACR Criteria	95	93	97
ACR Criteria	83	79	86
SLICC Criteria	96	94	97
SPECIFICITY			
EULAR/ACR Criteria	94	91	96
ACR Criteria	93	90	95
SLICC Criteria	83	80	87

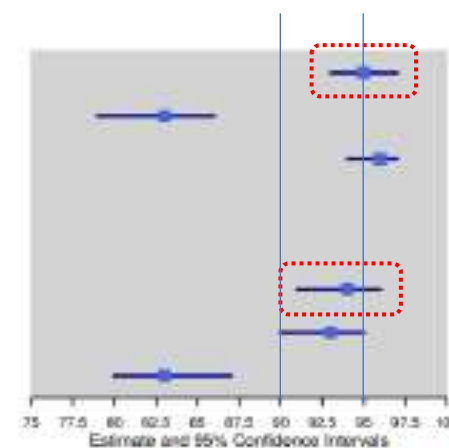


Figure 2 Forest plot comparing the sensitivity and specificity of systemic lupus erythematosus classification criteria in white subjects. All white subjects (n=941) were included in this analysis. ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

Table 2 Frequency of criteria in early and established systemic lupus erythematosus

Criteria	Early disease <3 years duration (%)	Established disease >5 years duration (%)
Constitutional		
Fever	12.60	15.10
Mucocutaneous		
Non-scarring alopecia	<u>29.4</u>	26.4
Oral ulcers	<u>25.2</u>	17.9
Subacute cutaneous or discoid lupus	11.1	11.3
Acute cutaneous lupus	34.2	<u>44.5</u>
Arthritis	28.70	<u>69.30</u>
Neurological		
Delirium	0	0.60
Psychosis	2.10	1.40
Seizure	2.10	<u>5.60</u>
Serositis		
Pleural or pericardial effusion	<u>18.90</u>	10.50
Acute pericarditis	3.50	<u>6.80</u>
Hematological		
Leucopenia	39.90	<u>44.50</u>
Thrombocytopenia	41.30	35.90
Autoimmune haemolysis	18.90	19.60
Renal		
Proteinuria >0.5g/24 hours	9.80	7.20
Renal biopsy class II or V lupus nephritis	7.00	8.90
Renal biopsy class III or IV lupus nephritis	16.10	<u>24.70</u>
Antiphospholipid antibodies		
Anticardiolipin antibodies or Anti-β2GP1 antibodies or Lupus anticoagulant	26.60	28.00
Complement proteins		
Low C3 or low C4	21.70	24.70
Low C3 and low C4	49.70	46.20
Highly specific antibodies		
Anti-dsDNA antibody or Anti-Smith antibody	83.20	78.30

Early(<3Y)とEstablished(>5Y)の比較

- Early SLEで多い項目：
口腔内潰瘍, 非瘢痕性脱毛, 胸水/心嚢液
- Established SLEで多い項目：
急性皮膚ループス, 関節炎, 痙攣
心膜炎, 白血球減少,
腎炎 Class III/IV

Discussion

- 今回の検討ではEarly SLEでもEULAR/ACR 2019 criteriaが良い performanceを示すことが明らかになった.
- 「Early disease」の定義を、「医師が診断してからData提出するまで」としているが、「初めての症状がでてから**年以内」とも考えられる. まだデータセットがなく今後の検討課題.
- Limitation:
Whiteの率が高く他人種が少ない, Early SLEの率が低い

結論

- EULAR/ACR 2019 分類基準は罹患早期患者であっても、男性・女性，人種（White・Black・Hispanic・Asian）であっても高い感度・特異度を認めた。
- ACR 1982/1997, SLICC 2012 分類基準よりもすぐれていた。