

別紙1

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療

に関する研究

(H20—免疫—一般—008)

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 横田 俊平

平成20(2008)年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究	-----	3
横田俊平		
(資料1) 一次調査のアンケート調査用紙		
(資料2) 一次調査結果 概要		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	8
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	8

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
総括研究報告書

小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究

研究代表者 横田 俊平 横浜市立大学医学研究科発生成育小児医療学 教授

研究要旨

近年炎症病態の臨床医学による解明が進み、リウマチ・膠原病の病態理解の進歩は新しい治療薬の開発にまで至っている。早期診断・早期治療の原則さえ貫ければ臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好な予後を期待できる。しかし小児科領域においては、「難治性病態」は治療法が未確立で長期的予後どころか短期的予後も不良のままである。そこで、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成を研究の最終目標として本研究班は設立された。

本年度は 1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査（一次調査, 2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集, 3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定（二次調査票の作成）等の検討を行なった。

研究分担者	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科 教授
	三好 麻里	兵庫県立こども病院アレルギー科 部長
	金城 紀子	琉球大学医学部小児科 助教
	森 雅亮	横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科 准教授
	村田 卓士	大阪医科大学小児科 准講師
	永井 和重	札幌医科大学医学部小児科 講師
	今川 智之	横浜市立大学医学研究科小児科 准教授
	升永 憲治	久留米大学医学部感染医学講座 助教
	中野 直子	愛媛大学医学部小児科 医長
	小林 法元	長野県立こども病院総合診療科 医監
	岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター感染免疫科 医長
	梅林 宏明	宮城県立こども病院総合診療科

A. 研究目的（背景）

近年炎症病態の臨床医学による解明が進み、リウマチ・膠原病の病態理解の進歩は新しい治療薬の開発にまで至っている。早期診断・早期治療の原則さえ貫ければ臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好な予後を期待できる。しかし小児科領域においては、小児リウマチ医が全国でわずか 40 数名と寡少のためリウマチ・膠原病診療の進歩が全国に行き渡らず、また「難治性病態」はさらに少数例のため治療法が未確立で長期的予後どころか短期的予後も不良のままである。

そこで平成 12 年度厚生省科研費補助金で行った「若年性関節リウマチの実態調査」を基礎に、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、(1)全国的な頻度調査を行い、罹患者と死亡例の主治医・病理医を糾合して検討会を設ける、(2)班員の総力を挙げて文献検索システムにより症例・報告を集めて難治性病態の診断・治療の世界的趨勢を知り、臨床経過、治療方法について検討を行う、(3)炎症学的検討により病態を分析し、個々の治療法の是非につき検討を行う、(4)以上の研究をまとめ上げ、エビデンスに基づいた、現状で考え得る最良の診断と治療方法についてガイドラインの作成を行い医療行政施策に資する、(5)小児リウマチ医の育成に向けた研修システムの構築を行う、などを研究の骨子とした研究目的とする。

B. 研究方法

本難治性病態の研究は 5 本の柱から成り、その達成目標は 1) 全国調査による小児難治例の収集と診断・治療に関わる問題点の把握と改善、2) 文献検索システムによる世界的な希少難治性病態症例の収集と検討、3) 炎症病態の基礎的検討からの治療法評価、4) 診断・治療のガイドライン作成、5) 小児リウマチ医の育成システムの樹立、である。

本年度の研究として、(1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査を行い、その頻度と難治症状、死亡例について一次調査を行う、(2) 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いて世界的規模での収集を行う、(3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定（二次調査票の作成）等の検討を行うことを予定した。

(1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査（一次調査）（資料1）

研究を行う難治性小児リウマチ性疾患の対象として、①若年性特発性関節炎（JIA）におけるマクロファージ活性化症候群とメトトレキサート不応多関節型 JIA、②全身性エリテマトーデスにおけるループス腎炎、中枢神経ループス、肺泡出血（肺病変）と血小板低値持続症例、③若年性皮膚筋炎における間質性肺炎・肺病変、皮下脂肪織炎・lipodystrophy と石灰化症例、④小児強皮症における肺病変、シクロホスファミド抵抗症例、⑤混合性結合組織病における肺高血圧症、レイノー現象に伴う皮膚潰瘍、⑥小児期の血管炎症候群における高安病の確定診断法、ステロイド+シクロホスファミド抵抗例の治療、⑦線維筋痛症における診断の手順、成人と小児の線維筋症の差異と小児線維

筋症の臨床像、⑧小児リウマチ性疾患における眼病変、⑨シェーグレン症候群における長期的予後の9疾患・症状を決定した。これらの疾患について、全国の小児科入院施設約3,000ヵ所に対して、難治性病態の病児の症例数と病状についてのアンケート調査を行った。

(2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集

難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につき PubMed 等の文献検索システムを使って情報を集めて研究資料とし、研究班会議で診断の標準化、治療の有効性、新しい治療の導入の可能性の検討を行った。この結果を診断・治療のガイドラインに生かす。

(3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定（二次調査票の作成）

今回行なった全国アンケートの結果を基盤として、上記の「難治性小児リウマチ性疾患」9疾患に対して更に個別に二次調査票を作成した。

(倫理的配慮)

- ・本研究において研究対象となる患児ならびに保護者に対して研究参加に関する利益と不利益について口頭および文書にて説明し同意を得た上で、患者病歴について疫学的調査を行う。また患児と保護者より研究参加に関する同意がなされなかった場合にも不利益が生じない旨、口頭および文書にて伝えた。さらに本疫学研究に関して研究代表者が所属する横浜市立大学における研究倫理委員会に研究計画書を提出し承認を得た上で研究を開始した。
- ・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する。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) 全国アンケート集計結果（資料2）

アンケートを配布した小児科施設は3,013病院で、小児科が閉鎖あるいは縮小化された病院等を除いた1,123施設から返答を得た(37.3%)。このうち「症例あり」との返答を頂いたのは410施設で、総計2,832例の報告があった。その内訳は、①若年性特発性関節炎：1,319例、②全身性エリテマトーデス：633例、③若年性皮膚筋炎：252例、④小児強皮症：31例、⑤混合性結合組織病：92例、⑥小児期血管炎症候群：110例、⑦線維筋痛症：99例、⑧小児リウマチ性疾患における眼病変：159例、⑨シェーグレン症候群：137例であり、頻度的には若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎の順で、平成12年度の全国調査の際に得られた頻度調査の結果と差異はなかった。上記の疾患群のうち、死亡した症例は①14例(1.1%)、②3例(0.7%)、③12例(4.8%)、⑤4例(4.3%)、⑥2例(1.8%)で、若年性皮膚筋炎と混合性結合組織病での死亡割合が有意に高かった。また、集計結果から難治性小児リウマチ性疾患が満遍なく全国の小児科施設において診察されている現状も確認された。

2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集

各難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につき、実情を把握することができた。来年度に行なう難治例の二次調査票の作成のために十分な情報を得ることができた。

3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定（二次調査票の作成）

各難治性病態において、その重症化因子あるいは死因を探るため、各疾患ごとに適した二次調査票を作成した。来年度早々にこれらの調査票を配し、詳細な実態調査を行なう予定である。

D. 考察

リウマチ・膠原病の臨床は、成人でも小児でも最近になって専門化された分野である。しかし免疫学の発展に支えられた病態研究と治療薬・治療法の進歩は著しい。最近のサイトカイン遮断薬による関節リウマチ及び若年性関節リウマチのほぼ完全な炎症抑制はその成果の一端である。しかし一般臨床の中では依然旧態然たる診療が行われ、専門医療と一般医療との間に著しい格差が生じている。今回の研究はリウマチ・膠原病の難治性病態に研究を絞り剖検例の検討と文献検索システムを用いた症例検討の上に立って、子どもを不幸な転帰から守る診断・治療のガイドラインの作成を目的としている。わが国でも欧米諸国でも、小児期リウマチ・膠原病の個々の疾患の発症率はおよそ小児人口 10 万人対数人～20 人である（平成 12 年度調査結果）。しかし難治性病態についてはさらに少なく（なお川崎病の難治例は年間 600～800 名）、診断・治療の詳細は文献に頼らざるを得ず、また治療の結果についての報告はごく限られている。したがって症例検討と報告文献の精査を基盤とした「診断・治療のガイドライン」の作成は必要不可欠であると同時に、やがてこのガイドラインに基づいた治療経験を糾合することにより、次世代の治療への橋渡しになることを期待している。

本年度は、1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査を行い、その頻度と難治症状、死亡例について一次調査を行う、2) 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いて世界的規模での収集を行う、3) 次年度に行う難治例の詳細調査における調査項目の選定等の検討を行うことができた。全国アンケートの結果（総計 2,832 例）、平成 12 年度の全国調査の際に得られた頻度調査の結果と同様、小児期 3 大リウマチ性疾患は①若年性特発性関節炎、②全身性エリテマトーデス、③若年性皮膚筋炎であることが確認できた。また、難治症例における死亡例の割合が高いのは、若年性皮膚筋炎 252 例中 12 例（4.8%）と混合性結合組織病 92 例中 4 例（4.3%）であった。この死亡例の詳細な解析を来年度に徹底的に行なう。集計結果から、難治性小児リウマチ性疾患が満遍なく全国の小児科施設において診察されている現状も確認された。また、難治性小児リウマチ性疾患ごとに文献検索システムによる難治性病態症例を収集することができたため、各難治性病態においてその重症化因子あるいは死因を探るための二次調査票を作成するに至った。来年度早々にこれらの調査票を配し、詳細な実態調

査を行なう準備が整った。

E. 結論

本研究の最終目標である小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成に向けて、本年度は 1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査（一次調査, 2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集, 3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定（二次調査票の作成）等の検討を行なうことができた。来年度からも上記の最終目標達成のため、更なる検討・解析を行っていく所存である。

F. 健康危険情報
特記すべきなし。

G. 研究発表
本年度はなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず。

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

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
該当せず							

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
該当せず					

別紙5

研究成果の刊行物・別刷

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
該当せず							

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
該当せず					

資料1. 一次調査のアンケート調査用紙

厚生労働科学研究「小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断
と治療に関する研究」調査票

施設名 _____ 記載者名 _____

e-mail _____

Q1. 下記疾患の貴院の年間患児数(概数で可)をご記入ください。

Q2. これらの疾患で、過去5年間(2004年以降)に死亡した症例がありますか？

Q3. これらの疾患で、治療にきわめて難渋した症例がありますか？

	疾患名	Q1		Q2.		Q3.	
		全総数	例	□ある、□なし	□ある、□なし		
1	若年性特発性関節炎(JIA)		例	例	例		例
2	全身性エリテマトーデス (SLE)		例	例	例		例
3	若年性皮膚筋炎		例	例	例		例
4	全身性強皮症		例	例	例		例
5	混合性結合組織病		例	例	例		例
6	小児期血管炎症候群(川崎病除く)						
a)	高安病		例	例	例		例
b)	結節性多発動脈炎		例	例	例		例
c)	その他(ウェーグナー肉芽腫症等)		例	例	例		例
7	線維筋痛症		例	例	例		例
8	シェーグレン症候群		例	例	例		例
9	眼病変のみられる症例(全疾患)		例	例	例		例

● ご協力ありがとうございました。

平成 20 年度厚生労働科学研究「小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究」調査のお願い

常日頃の診療にご多忙のことと存じますが、皆様にはご健勝のこととお慶び申し上げます。さて、リウマチ・膠原病は、小児期の疾患の中でも依然として「不治の病」とされ難病を代表とする疾患群です。しかし本症の病理・病態は、自己免疫を基礎とする全身性慢性炎症性疾患であり、最近の炎症学、リウマチ学の進歩に支えられて診断技術、治療薬・治療法は著しく進歩してきました。小児患児は、早期診断・早期対応の原則さえ貫ければ、臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好的な予後を期待できるようになってきました。しかし全体的には生命予後の向上をみる一方で、小児リウマチ専門医が全国でわずか 40 数名と寡少のため早期診断に及ばず臓器の炎症性破壊が進行した病児が後を絶ちません。また治療選択の基準がないため大量のステロイド薬投与など不適切な治療に悩み、とくに難治性病態を併発した例では治療方針が確定していないとの理由で十分な治療が受けられず予後不良となっている現状もあります。

そこで、本研究では、小児期のリウマチ・膠原病及びその難治性病態の全国調査により症例の頻度調査を行い、次に剖検例について主治医と担当病理医の出席を求めて検討会を催し、他方で PubMed を用いて希少症例の世界的規模の収集を行い、最終的には最良の診断・治療ガイドラインの作成を行いたいと考えています。

ご面倒をおかけいたしますが、別紙の調査票に必要事項をご記入いただき、9月20日までに FAX にてご返送いただけると幸いです。なお、本研究は横浜市立大学附属病院の倫理委員会の承認をうけております。その他何か不明な点などございましたら、本研究事務局の横浜市立大学 森 (mmori@med.yokohama-cu.ac.jp) までお問い合わせください。

本一次調査のあと、「死亡例」もしくは「治療難渋例」をお持ちであるとご回答いただいたご施設には、二次調査票を送らせて頂くことになるかと存じます。この二次調査は後日地域ごとに症例の詳細な解析を行なうことを目的としておりますので、その結果によって以下の研究班員により改めてご連絡が届くことをご了承ください。

本研究班班員：

横田俊平 (横浜市立大学)、武井修治 (鹿児島大学)、三好麻里 (兵庫県立こども病院)、金城紀子 (琉球大学)、永井和重 (札幌医科大学)、村田卓士 (大阪医科大学)、升永憲治 (久留米大学)、中野直子 (松山市民病院)、小林法元 (長野県立こども病院)、岩田直美 (あいち小児保健医療総合センター)、梅林宏明 (宮城県立こども病院)、森 雅亮 (横浜市立大学附属市民総合医療センター)、今川智之 (横浜市立大学)、

厚生労働科学研究「小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究」

研究班主任 横田 俊平

小児期のリウマチ・膠原病の難治性
病態の診断と治療に関する研究

研究の背景

小児期のリウマチ・膠原病では毎年少なからぬ症例が予後不良となっている。その実態を調査し、死亡原因を明らかにするとともに、死亡に至る共通の難治性病態に対して早期診断・早期治療を旨指した対処法を構築する。

研究の目標

1. 小児リウマチ医の拠点を繋ぐ全国ネットワークを形成し、全国調査による小児リウマチ・膠原病の難治例の収集と診断・治療に関わる問題点の把握と改善。
2. 文献検索システムによる世界的な希少難治性病態症例の収集と検討。
3. 慢性炎症病態の基礎的検討からの治療法評価。
4. 難治例の早期診断・治療のガイドライン作成。
5. ネットワークを通じた小児リウマチ医の育成システムの樹立。

平成20年度の研究

1. 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査を行い、その頻度と難治例の症状、死亡例について一次調査を行う。
2. 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いて世界的規模での収集を行う。
3. 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定（二次調査票の作成）等の検討を行う。

研究班員の分布

<沖縄ブロック>

琉球大学

<中部北陸ブロック>

長野こども病院

<北九州ブロック>

久留米大学

<南九州ブロック>

鹿児島大学

<北海道ブロック>

札幌医科大学

<東北ブロック>

宮城こども病院

<関東甲信ブロック>

横浜市立大学

<中部東海ブロック>

あいち小児保健
医療総合センター

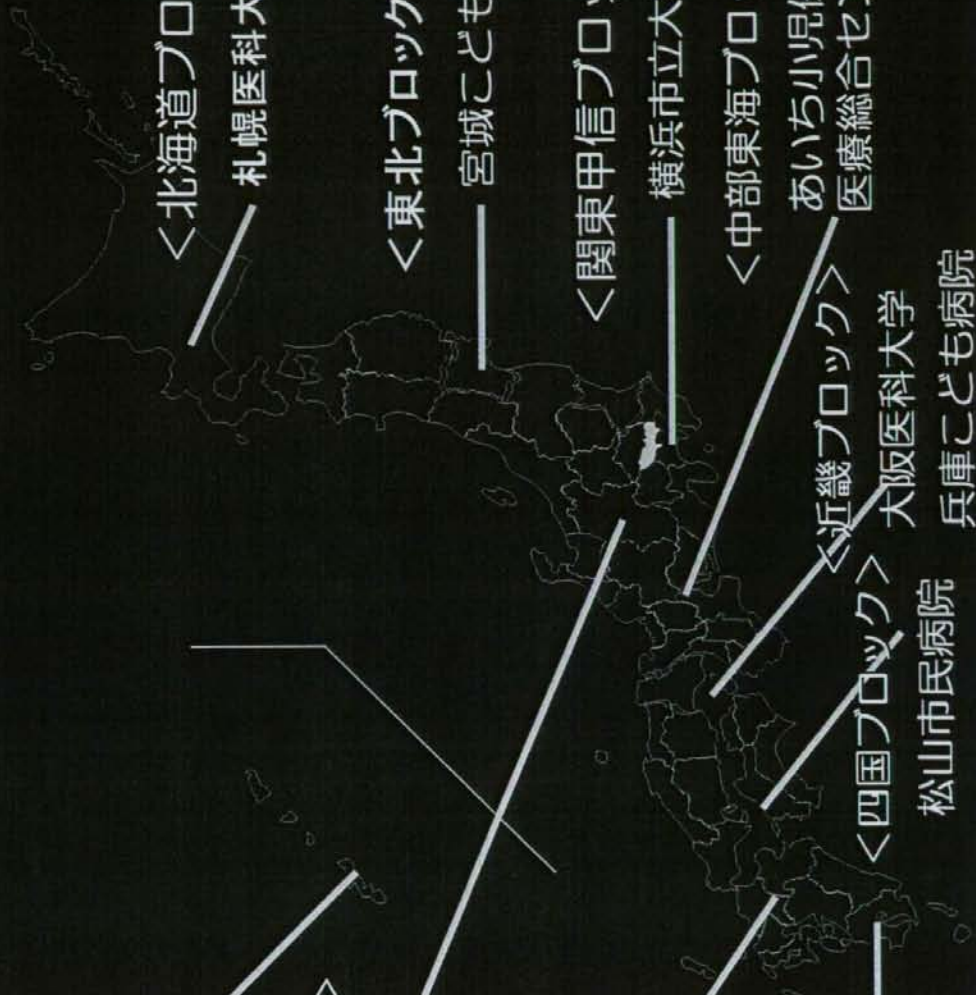
<近畿ブロック>

大阪医科大学

兵庫こども病院

<四国ブロック>

松山市民病院



小児リウマチ性疾患難治性病態の全国調査 (一次調査) 対象疾患・症状

1. 若年性特発性関節炎
2. 全身性エリテマトーデス
3. 若年性皮膚筋炎
4. 強皮症
5. 混合性結合組織病
6. 小児期の血管炎症候群 (高安病)
7. 線維筋痛症
8. 小児リウマチ性疾患における眼病変
9. シェーグレン症候群

小児リウマチ性疾患難治性病態の全国調査 (一次調査) 方法

- 対象施設
 - 全国の小児科入院施設 (約3,000施設)
- 調査方法
 - アンケート形式の調査
 - 調査内容：平成19年度の難治性病態の病児の症例数と病状
 - 難治例の定義：
 - ①種々の治療に抵抗(ステロイド薬など減量不可)
 - ②予後に影響を与える合併症の存在
 - ③予後不良例
- 調査期間：平成20年4月～20年12月

一次調査の結果

- 一次調査送付施設数 : 3,013 施設
- 回答数 : 1,123 施設 (37.3%)
- 小児リウマチ性疾患あり : 410 施設
- 総症例数 : 2,832 症例

一次調査の結果(1)

～小児リウマチ性疾患症例の内訳(1年間)～

・ 症例の内訳

	症例数
①若年性特発性関節炎	1,319
②全身性エリテマトーデス	633
③若年性皮膚筋炎	252
④小児強皮症	31
⑤混合性結合組織病	92
⑥小児期血管炎症候群	110
⑦線維筋痛症	99
⑧小児リウマチ性疾患における眼病変	159
⑨シェーグレン症候群	137

・ 平成12年度全国調査結果と差異はなかった。

一次調査の結果(2) ～難治病態を有する症例の内訳(1年間)～

・ 症例の内訳

	症例数	(%)
①若年性特発性関節炎	137例	10.4
②全身性エリテマトーデス	76例	12.0
③若年性皮膚筋炎	34例	13.5
④小児強皮症	3例	9.7
⑤混合性結合組織病	26例	28.3
⑥小児期血管炎症候群	23例	20.9
⑦線維筋痛症	27例	27.3
⑧小児リウマチ性疾患における眼病変	9例	15.9
⑨シエーグレン症候群	10例	7.3