

201510096A

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）

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
診療

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 雅 亮

平成 28(2016)年 3 月

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）

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

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 雅 亮

平成 28(2016) 年 3 月

目 次

I 構成員名簿	1
---------	---

II 総括研究報告	3
-----------	---

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

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座 教授 森 雅亮

III 分担研究報告

1. 若年性特発性関節炎(JIA)の診療ガイドライン作成に関する研究	9
------------------------------------	---

大阪医科大学大学院医学科小児科学 助教 岡本 奈美

2. 小児 SLE の診療ガイドライン作成に関する研究	15
-----------------------------	----

鹿児島大学医学部保健学科 教授 武井 修治

3. 若年性皮膚筋炎(JDM)の診療ガイドライン作成に関する研究	19
----------------------------------	----

北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学分野小児科学 講師 小林 一郎

4. 小児期発症シェーグレン症候群(SS)の診療ガイドライン作成に関する研究	24
--	----

千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 部長 富板 美奈子

IV 研究成果の刊行に関する一覧表	29
-------------------	----

V 研究成果刊行物・別冊	33
--------------	----

I . 構成員名簿

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

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薬害監視学講座	教 授
研 究 分 担 者	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
	岡本 奈美	大阪医科大学大学院医学科小児科学	助 教
	小林 一郎	北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学分野小児科学	講 師
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科	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
研 究 協 力 者	秋岡 親司	京都府立医科大学大学院小児発達医学	講 師
	五十嵐 徹	日本医科大学小児科	講 師
	井上祐三朗	千葉大学大学院医学研究院小児病態学	講 師
	岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター	感染症科医長
	梅林 宏明	宮城県立こども病院総合診療科・リウマチ科	総合診療科部長
	大倉 有加	KKR札幌医療センター小児・アレルギーセンター	医 長
	金城 紀子	琉球大学大学院医学研究科育成医学	助 教
	久保田知洋	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学	診療助教
	小林 法元	信州大学医学部小児医学教室	講 師
	清水 正樹	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学	助 教
	竹崎俊一郎	北海道大学病院小児科	医 員
	田中絵里子	東京医科歯科大学小児科	助 教
	中岸 保夫	兵庫県立こども病院リウマチ科	医 長
	西村 謙一	横浜市立大学附属病院小児科	指導診療医
	西本 憲弘	東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門/大阪リウマチ・膠原病クリニック	兼任教授/院長
	野中由希子	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野	医 員
	野澤 智	横浜市立大学附属病院小児科	助 教
	原 良紀	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学	助 教
	八代 将登	岡山大学病院小児科学	助 教
	八角 高裕	京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学	講 師
	安村 純子	広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学	クリニカルスタッフ
	山口 賢一	聖路加国際病院リウマチ膠原病センター	医 長
	山崎 和子	埼玉医科大学総合医療センター小児科	非常勤講師
	山崎 雄一	鹿児島大学病院小児科	助 教
	脇口 宏之	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野	医 員

Ⅱ．総括研究報告

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)
総括研究報告書

研究課題：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
(課題番号：H27-難治等(難)一般-029)

研究代表者：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授 森 雅亮

研究要旨

小児期のリウマチ・膠原病は、現代でも不治の病とされ、発病の機構が明らかでない、治療方法が未確立、希少な疾病、長期の療養を必要とする、の4要素を満たす難病である。リウマチ・膠原病の病態は自己炎症・自己免疫を基盤とする全身性炎症性疾患で、炎症学、リウマチ学の著しい進歩に支えられ診断技術、治療薬・治療法は目覚ましく進歩した。即ち炎症病態は早期診断・早期治療介入の原則さえ貫けば臓器障害を成人期まで持ち越すことなく良好な予後を期待できる。しかし小児リウマチ専門医は全国で70余人と寡少で、医療の集約化が果たされていない現在、治療の進歩に普及が遅れ、難治性病態に陥った子どもたちはしばしば死の淵に立たされている。標準的な診断・治療ガイドラインが存在しない為、依然として大量ステロイド長期投与等不適切な治療が行われ積極的な抗炎症治療、免疫抑制療法が導入されていない。加えて、個々の疾患には死に直結、或いは日常生活を大きく障害する難治性病態が存在する。若年性特発性関節炎(JIA)のマクロファージ活性化症候群、全身性エリテマトーデス(SLE)の中枢神経ループス、若年性皮膚筋炎(JDM)の急速進行性間質性肺炎(RP-ILD)、シェーグレン症候群(SS)の慢性疲労及び腺外臓器障害等であるが、その難治性病態を早期に規定する重症度分類も未だ策定されていない。

そこで本研究では、小児リウマチ性疾患の中で発症頻度が高いリウマチ・膠原病特に難治性病態を中心に診断・治療ガイドラインを3年間にわたって策定し、関連学会である日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会と本研究のプロダクトを共有し連携体制を密接に取り、患者および保護者を庇護する医療的ネットワークの構築を図ることを目的としている。平成27年度は、研究初年度として、各分担班にて診断・治療ガイドラインのためのロードマップとマイルストーンを明示していただき、それに基づいた不可欠な活動に着手していただいた。

研究分担者	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科	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	教授
	小林 一郎	北海道大学大学院医学研究科小児科	講師
	富板美奈子	千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科	部長
	岡本 奈美	大阪医科大学大学院医学科小児科学	助教

1 研究目的

本研究では、小児リウマチ性疾患の中で発症頻度が高いリウマチ・膠原病の特に難治性病態（若年性特発性関節炎（JIA）のマクロファージ活性化症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）の中枢神経ループス、若年性皮膚筋炎（JDM）の急速進行性間質性肺炎（RP-ILD）、シェーグレン症候群（SS）の慢性疲労及び腺外臓器障害等を中心に診断・治療ガイドラインを3年間にわたって策定する。それに基づき、関連学会である日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会と本研究のプロダクトを共有し連携体制を密接に取り、患者および保護者を庇護する医療的ネットワークの構築を図ることを目的としている。

2 研究方法

平成27年度は、研究初年度として、各分担班にて診断・治療ガイドラインのためのロードマップとマイルストーンを作成し、それを達成するために不可欠な活動に着手していくこととなった。

本研究は、JIA, SLE, JDM, SSの疾患毎に分担班を作成し、それぞれの方向性を具体的に掲げていただいた。

（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。

3 研究結果

（1）JIA班（班長：大阪医科大学 岡本奈美 分担研究者）

【目標】

- 1) 全身型以外のJIA（関節型）の指定難病認定
- 2) 難治性病態の診断と治療に関する研究
 - ① マクロファージ活性化症候群の診断基準、重症度分類、診断・治療のガイドラインの作成
 - ② 全身型発症関節炎の病態・治療研究
 - ③ ぶどう膜炎の実態調査
- 3) JIA疫学調査（ILAR分類の推移：発症時→経過中、および各病型の予後）
- 4) JIA治療薬の長期安全性調査

（2）SLE班（班長：鹿児島大学 武井修治 分担研究者）

【目標】

- 1) 小児SLEに特化した包括的な診療ガイドライン「小児SLE診療の手引き」の完成
- 2) 難治病態の合併率（診断基準を含む）や予後予測因子の抽出
- 3) 本邦の小児リウマチ学会登録システムを活用した以下のエビデンス集積
 - ① 本邦における小児SLE分類項目（1986）とSLE分類基準米国リウマチ学会双方の基準と前出の予

後予測因子を網羅するために必要な患者登録内容を抽出する。

- ② 本邦小児 SLE での腎炎及び中枢神経ループス合併率と予後予測因子の有用性の検証

- ③ 患者登録システムを利用した、エンドキサンパルス、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、ハイドロキシクロロキン(HCQ)の投与状況及び治療反応性の調査

- 4) その後の検証でガイドラインによる患者治療成績も調査し、見直しも検討する。

- (3) JDM 班 (班長：北海道大学 小林一郎 分担研究者)

- 1) 診断基準の validation と本邦の診断ガイドライン作成

- ① 代表者所属施設(東京医科歯科大学)の倫理委員会にて承認後、各分担者施設の倫理委員会申請

- ② JDM 国際基準の妥当性に関する疫学調査：調査用紙に基づいた、研究協力者の各施設での記載

- 2) 急速間質性肺炎の診断と治療に関する研究：診断時およびその後の検査、画像の推移、剖検所見、治療の介入時期と予後を判定

- 3) 診断治療の手引き作成：立案した分担執筆案に基づいた作成、成人 DM/PM と JDM との違いを明記

- 4) 自己抗体による細分類の提案：日本人小児における各抗体と臨床像の違いの検討、臨床情報の収集と検体の抗体測定

- 5) 血清など試料の保管と測定のネットワーク構築：分子診断→バイオバンク等の方向性を検討

- (4) SS 班 (班長：千葉県立こども医療センター 富板美奈子 分担研究者)

- 1) 診断の手引きの診断精度の検討
- 2) 診断の手引きを用いて診断した患者の予後解析のための prospective 研究

- 3) 腺外臓器障害の実態調査 (病態、治療の実際) と文献検索

- 4) 腺外臓器障害に対する診療ガイドラインの策定

4 評価

- 1) 達成度について

本研究の最終目標とした難治性病態の診断・治療のガイドラインの作成に向け、各分担班での作業内容が具現化され、十分に成果を得ることができた。来年度以降に継続する礎を構築することができた。

- 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児リウマチ・膠原病の難治性病態を体系的に研究していく試みは、本邦では初めてである。この成果を、将来国内外に提示することの意義は大きい。

- 3) 今後の展望について

診断・治療のガイドライン作成と普及により、リウマチ・膠原病診療の一般医と専門医の診療の分業体制が進む。難治例は専門医の医療に集約化され、子どもたちの医療・福祉の向上につながる。政策的には、診断・治療のガイドラインを「難病指定」などに活用でき、治療の標準化は医療費請求の客観化につながる。

- 4) 研究内容の効率性について

今回分担班で掲げた研究内容をもとに、文献検索で蓄積されたデータを駆使して、各疾患の難病性病態の診断・治療ガイドラ

インを作成し、今後の病態解明に役立てることができるといふ点で、効率性も高い。

5 結論

本研究の最終目標は、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である。平成 27 年度は、研究初年度として、各分担班にて診断・治療ガイドラインのためのロードマップとマイルストーンを明示していただき、それに基づいた不可欠な活動に着手していただいた。

来年度以降、本研究班では 1) 小児難治例の診断・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など、多角的に解析を行っていく予定である。今回の研究班での研究成果により各難治性病態の新たな治療戦略が構築でき、その普及を図っていくことができれば、本研究班の意義は十分に発揮されることになるだろう。

6 研究発表

1) 国内

<論文>

- ・日本リウマチ学会小児調査検討小委員会：若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社. (大阪). 2015.10
- ・木澤敏毅、原 良紀、森 雅亮. 特集：小児リウマチ性疾患の最新治療. 全身性エリテマトーデスの新しい治療法：MMF の位置づけ. 小児科診療 1093-1099, 2015.
- ・森 雅亮、原 良紀. 小児期発症全身性エリテマトーデスに対するミコフ

ェノール酸モフェチルの使用実態に関する全国調査—本症に対する世界初の適応拡大を目指して—. リウマチ科 54: 205-212, 2015.

<発表>

- ・森 雅亮. ワークショップ リウマチ性疾患の新しい治療法. 小児期 SLE におけるミコフェノール酸モフェチルの有用性～本邦使用実態調査成績からの解析～. 第 59 回日本リウマチ学会学術集会. 2015. 4. 名古屋
- ・森 雅亮. シンポジウム 小児感染免疫領域に必要な診療支援ネットワーク. 自己免疫疾患（リウマチ・膠原病）. 第 47 回日本小児感染症学会・学術集会. 2015. 10-11. 福島.
- ・森 雅亮. 教育講演 自己免疫疾患の治療 Up To Date～小児リウマチ性疾患を中心に～. 第 47 回日本小児感染症学会・学術集会. 2015. 10-11. 福島.

2) 国外

- ・Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M. Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". Mod Rheumatol. 25:1-10, 2015.
- ・Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, Nakano N, Miyoshi M, Kinjo N, Murata T, Masunaga K, Umebayashi H, Imagawa T, Agematsu K, Sato S, Kuwana M,

- Yamada M, Takei S, Yokota S, Koike K, Ariga T. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* (Oxford). 54:784-91, 2015.
- Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, Nagahama K, Okudera K, Miyamae T, Imagawa T, Nakamura T, Mori M, Yokota S, Tsutsumi H. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 25:210-214,2015.
 - Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, Mori M, Takei S, Kawaguchi Y, Tamura N, Takasaki Y. Surveillance for the use of mycophenolate mofetil for adult patients with lupus nephritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 25:854-857, 2015.
 - Hara R, Miyazawa H, Nishimura K, Momoi T, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Kizawa T, Shimamura S, Yasuda S, Hiromura K, Sada K, Kawaguchi Y, Tamura N, Takei S, Takasaki Y, Atsumi T, Mori M. A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan. *Mod Rheumatol* 25:858-864, 2015.
 - Kanetaka T, Mori M, Nishimura KI, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Hara R, Yamazaki K, Yokota S. Characteristics of FDG-PET findings in the diagnosis of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2015 Sep 29;1-6. [Epub ahead of print]
 - Kobayashi N, Kobayashi I, Mori M, Sato S, Iwata N, Shigemura T, Agematsu K, Yokota S, Koike K. Increased Serum B Cell Activating Factor and a Proliferation-inducing Ligand Are Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Juvenile Dermatomyositis. *J Rheumatol*. 42:2412-8, 2015
- 7 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。

Ⅲ. 分担研究報告

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

研究課題：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（課題番号：H27-難治等(難)一般-029）

研究代表者：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授 森 雅亮

若年性特発性関節炎(JIA)の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者：大阪医科大学大学院医学科小児科学 助教 岡本 奈美

研究要旨

本研究では、小児リウマチ性疾患の中で発症頻度が高いリウマチ・膠原病特に難治性病態を中心に**診断・治療ガイドライン**を3年間にわたって策定し、関連学会である日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会と本研究のプロダクトを共有し連携体制を密接に取り、患者および保護者を庇護する医療的ネットワークの構築を図ることを目的としている。

若年性特発性関節炎(JIA)班では、今後三年間の研究目標、ロードマップおよびマイルストーンを明示した。研究目標として、1) 全身型以外のJIA(関節型)の指定難病認定、2) 難治性病態の診断と治療に関する研究、3) JIA疫学調査(ILAR分類の推移:発症時→経過中、および各病型の予後)、4) JIA治療薬の長期安全性調査、等の作業を行っていくこととする。

平成27年度は、本研究の最終目標である難治性病態の診断・治療のガイドラインの作成に向け、各分担班での作業内容が可視化され、当初の予定通り来年度以降継続する作業の礎を構築することができた。特に、指定難病認定申請にあたり、新たに関節型JIAの重症度分類を策定できた意義は大きい。

研究協力者	岩田直美	あいち小児保健医療総合センター感染症・予防診療科 医長
	梅林宏明	宮城県立こども病院総合診療科 部長、リウマチ科 科長
	大倉有加	KKR札幌医療センター 小児・アレルギーセンター 医長
	金城紀子	琉球大学大学院医学研究科育成医学 助教
	久保田知洋	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学 診療助教
	清水正樹	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学 助教
	原 良紀	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 助教
	中岸保夫	兵庫県立こども病院リウマチ科 医長
	西村謙一	横浜市立大学附属病院小児科 指導診療医
	西本憲弘	東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門 兼任教授
		大阪リウマチ・膠原病クリニック 院長

八代将登	岡山大学病院小児科学 助教
安村純子	広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学 クリニカルスタッフ
八角高裕	京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学 講師
脇口宏之	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 医員

1 研究目的

若年性特発性関節炎(JIA)分担任研究における今後三年間の研究目標を以下のよう
に定め、その目標を達成し最終的に社会
に対して具現化すること。

【目標】

- 1) 全身型以外の JIA（関節型 6 病型）の
指定難病認定
- 2) 難治性病態の診断と治療に関する研
究
 - ① マクロファージ活性化症候群診
断基準 2015 の validation、重症
度分類および診断・治療ガイドラ
インの作成
 - ② 全身型発症関節炎の病態・治療研
究
 - ③ ぶどう膜炎の実態調査
- 3) JIA 疫学調査（ILAR 分類の推移：発
症時→経過中、および各病型の予後）
- 4) JIA 治療薬の長期安全性調査

2 研究方法

平成 27 年度は、研究初年度として、**診
断・治療ガイドライン**のために不可欠な
関節型 JIA の重症度分類を策定する活動
に着手した。

その他掲げた目標に取り組む実行サブグ
ループを作成し、具体的な方策を検討した。
(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。

3 研究結果

- 1) 指定難病認定申請にあたり、新たに関
節型 JIA の重症度分類（厚生労働省研
究班）を策定した（添付 1）。
- 2) ①研究班協力者の施設から過去 10 年
間に発生したマクロファージ活性化
症候群の患者数を調査したところ 55
例いることが判明した。今後この症例
に対し詳細な 2 次調査を行い、
validationを行っていく。また、これ
らの症例における継時的なデータ変
化率を検討し重症度分類を策定して
いく
- ②全身型で発症し、全身症状が焼失し

たのちに関節炎のみ残る病型（全身発症型関節炎）を、発症時のデータや臨床所見から区別できるのか、治療反応性が異なるのかを調査するために、発症時の検体が施設に保管されておりかつ5年以上の経過を現在もフォローできている症例を調査した。研究協力者の施設にて39例が該当した。今後発症時のデータと現在の臨床症状の検討を行う予定である。

③研究協力員の施設にて過去10年間に発症したJIAに合併するぶどう膜炎の症例を調査したところ、26例いることが判明した。今後この症例について臨床症状や治療反応性など疫学調査を施行する予定である

- 3) 日本小児リウマチ学会に協力を依頼し、国際リウマチ学会のJIA分類について疫学調査を施行する予定である。
- 4) 研究協力員の施設にて長期間免疫抑制剤・生物学的製剤を使用中の症例における重篤な感染症や悪性疾患などの実態調査を施行予定である。

4 評価

1) 達成度について

本研究の最終目標とした難治性病態の診断・治療のガイドラインの作成に向け、各分担任での作業内容が具現化され、十分に成果を得ることができた。特に、指定難病認定申請にあたり、新たに関節型JIAの重症度分類を策定できた意義は大きい。また、当初の予定通り来年度以降継続する作業の礎を構築することができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

マクロファージ症候群、全身発症型関節炎、ぶどう膜炎および長期間免疫抑制剤・生物学的製剤使用中の重篤な感染症や悪性疾患などの本邦における実態調査から、最終的に実地で有用な本疾患の診療ガイドラインを作成していこうとする取り組みは、世界初の試みである。この成果を、将来国内外に提示することの意義は大きい。

3) 今後の展望について

本診療ガイドライン作成と普及により、リウマチ・膠原病診療の一般医と専門医の診療の分業体制が進み、難治例を専門医医療に集約化させることが可能となるであろう。政策的には、診療ガイドラインを「難病指定」などに活用でき、治療の標準化は医療費請求の客観化につながる。

4) 研究内容の効率性について

今回JIA班で検討した研究内容をもとに、文献検索で蓄積されたデータを駆使して、各疾患の難病性病態の診断・治療ガイドラインを作成し、今後の病態解明に役立てることができるという点で、効率性も高い。

5 結論

平成27年度は、本研究の最終目標とした難治性病態の診断・治療のガイドラインの作成に向け、JIA分担任では作業内容が可視化され、来年度以降継続する作業の礎を構築することができた。

特に、指定難病認定申請にあたり、新たに関節型JIAの重症度分類を策定できたことは特筆に値する。

6 研究発表

1) 国内

<論文>

- ・ 日本リウマチ学会小児調査検討小委員会：若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社. (大阪). 2015.10

2) 国外

- ・ Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M. Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". Mod Rheumatol. 25:1-10, 2015.
- ・ Kanetaka T, Mori M, Nishimura KI, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Hara R, Yamazaki K, Yokota S. Characteristics of FDG-PET findings in the diagnosis of

systemic juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol 2015 Sep 29;1-6. [Epub ahead of print]

7 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。

添付1 関節型若年性特発性関節炎 重症度分類(厚生労働省研究班 2015 年)

<重 症>

寛解基準をみたさず、下記のいずれかを満たす場合

1. 高度な疾患活動性 (JADAS-27 > 4.2) があるもの。
2. 高度な関節破壊があるもの
3. 中等度疾患活動性 (JADAS-27 2.1~4.2) を維持するために、免疫抑制薬や生物学的製剤の使用が必要なもの。

<中等症>

寛解基準を満たさず、下記のいずれかを満たす場合

1. 中等度の疾患活動性 (JADAS-27 2.1~4.2) があるもの。
2. 活動性の股関節炎または頸椎病変があり、かつ CHAQ $\geq$ 0.6
3. ぶどう膜炎が治療抵抗性のもの
4. 低疾患活動性 (JADAS-27 $\leq$ 2) を維持するために、免疫抑制薬や生物学的製剤の使用が必要なものの。

<軽症>

上記以外のもの

○寛解基準

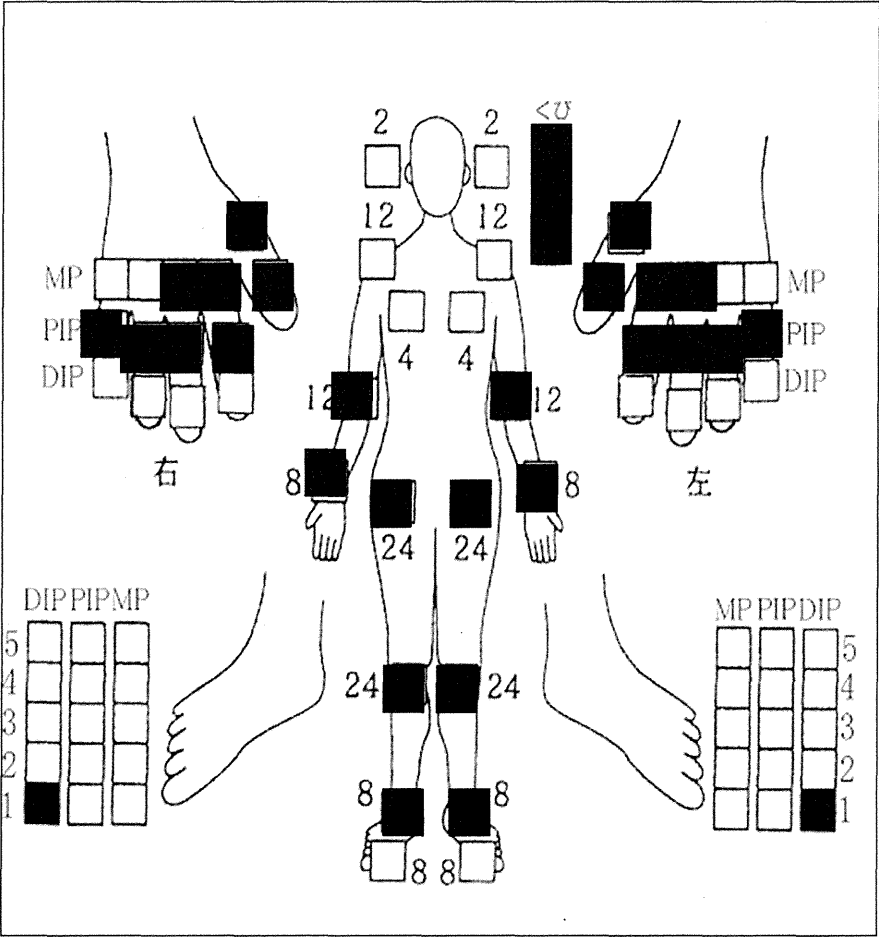
治療中に以下のすべての状態が直近の6か月以上連続するものを寛解とする。

1. 活動性関節炎がない、2. 活動性ぶどう膜炎がない、
 3. 赤沈値正常* かつCRP<0.3mg/dl、 4. 朝のこわばりが15分以下
- *正常値：50歳未満 男性 $\leq$ 15mm/h 女性 $\leq$ 20mm/h
50歳以上 男性 $\leq$ 20mm/h 女性 $\leq$ 30mm/h

○JADAS-27：以下の1~4項目の数値の総和で評価する(0~57)

1. 評価者による全般評価 (VAS) (0-10cm)
2. 患者による全般評価(VAS) (0-10cm)
3. 活動性関節炎* 数 (0-27)
*圧痛または腫脹のある関節。圧痛がない場合は伸展負荷にて痛みがある
4. 標準化赤沈値** (0-10)
**(赤沈値mm/h-20)/10で算出 (20mm/h未満は0、120mm/h以上は10)

○JADAS-27の評価関節（図中の■で表した関節）



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

研究課題：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（課題番号：H27-難治等(難)-一般-029）

研究代表者：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授 森 雅亮

小児 SLE の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者： 武井修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授

研究要旨

全身性エリテマトーデス SLE の中核病態は、免疫異常を背景とした全身性血管炎であり、全身の臓器に多様な機能障害が発生する。SLE の約 1/4 は 16 歳未満に発症し(小児 SLE)、その病態は一般に成人より急性で重篤である。そのため、小児ではより強力な治療(グルココルチコイドや免疫抑制薬)が必要であるが、その一方で低身長など小児特有の副作用がある。しかしながら、これら小児の特性を反映した診療ガイドライン GL は存在しない。

そこで、小児リウマチ学会、小児腎臓病学会、小児皮膚科学会の専門医で構成される作業チームを構築し、現在作成が進められている Minds に準拠した SLE 診療 GL(渥美班)と連動し、これを補完するより包括的で記述的な小児 SLE 診療の手引きを作成に着手した。また、この分担研究班で予定した小児 SLE の全国調査により、小児 SLE 診療の手引きへの反映や検証を予定している。

研究協力者

五十嵐 徹 日本医科大学小児科 講師
田中絵里子 東京医科歯科大学小児科 助教
山口 賢一 聖路加国際病院リウマチ膠原病センター 医長
久保田知洋 鹿児島大学小児科 医員

A. 研究の背景と目的

全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematoses (SLE)は、自然免疫及び獲得免疫の異常を基盤とする自己免疫疾患であり、その中核病態は免疫複合体沈着による全身性血管炎である。そのため、血管に富む腎や中枢神経系などを始めとした多様な臓器に機能障害が引き起こされる。SLEのうち、16歳未満で発症するものは小児SLEとよばれ、全体の約1/4を占める。

成人例と比べ、一般に小児SLEの経過は急性で、その病態は重篤である。またSLEの基本治療薬であるグルココルチコイドGCには、成長障害などの小児特有の副作用がある。そのため、小児SLEではより少量のGCでより長期の寛解を維持することが求められるため、併用する免疫抑制薬の重要性が高い。その一方で、免疫抑制薬は、感染症や思春期患児における生殖系への影響など、小児に特有な解決すべき問題も多い。

しかしながら、小児例を対象としたSLE診療ガイドラインは策定されていない。また、成人領域においても、ループス腎炎を標的とした診療ガイドラインはあるものの、小児例に対する記載は少なく、広範なSLE病態を包括する診療ガイドラインはないのが現状である。

そこで、平成27年度の本研究分担任では、小児SLEを対象とした包括的な小児SLE診療ガイドライン作成のための基盤整備を行うことを目的とした

B. 研究方法

SLEは、自己免疫現象を基盤とした全身の血管炎により病態が構成されるため、その

臨床像や臓器障害は広範で多様なものとなる。具体的には、臓器障害については腎、中枢神経、皮膚が重要であり、疾患活動性を反映する免疫病態解析の点から、補体や自己抗体を中心とした免疫学的な解析も必要である。したがって、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本小児皮膚科学会の専門医で分担任を構成することとした。

小児SLE診療の手引きの基盤資料として、これまで日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会で作成中の、小児SLEの診療の手引き(案)を用いることとした。この診療手引き案は、これまで本邦で実施された時代の異なる二つの小児SLE全国調査の治療成績を比較し、その臨床像や予後改善に影響を与えた要因を小児SLEの特性とともに解析し、診療ガイドラインとして整備中であった。一方、SLEの治療を大きく変えるMMFとHCQの使用について公知申請がなされ、2015年秋に承認されたことから、本分担任で整備を進めることとなった。

C. 研究結果及び今後の方針

1. 小児SLE診療の手引き作成チームの構築

広範な診療ガイドラインの作成にあたっては、広い領域からの専門的な視点が必要である。そこで、研究協力者として、小児SLEを診療する小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本小児皮膚科学会に協力者の選定を依頼し、各学会の小児SLE領域の専門医からなるチームを組織した。

2. 小児SLE診療の手引きの構成の決定

難治性疾患等政策研究事業の自己免疫疾