

患に関する調査研究班（住田班）の中で、小児例も含めた SLE 診療ガイドライン (GL) 作成（渥美班）が行われている。この GL は Minds に準拠した形で 5 つのクリニカルクエスション CQ を設定し、二次文献をもとにエビデンスレベルと推奨度を付した回答の検討が進められており、小児 SLE においてもその作業が進められている。しかし小児領域には高いエビデンスと推奨度を明確に提示できる CQ 項目が少ないことが想定される。そこで小児 SLE 診療の手引きでは、より包括的な内容を含むことで SLE 診療 GL を補完する必要があるものと思われ、記載形式についてもより narrative な様式とすることが決定された。

また、作成中であった小児 SLE 診療の手引き案（2014）を素案として、各研究協力者の専門領域を中心に改訂作業の分担や意見の統合方法を決定した。

### 3. 今後の方針

SLE 診療 GL の作成（渥美班）で策定された CQ に対し、小児 SLE を対象とした二次文献を用いて、エビデンス評価と推奨度を付した回答を作成する。また CQ をベースに、より詳細な記述的な形式の小児 SLE 診療の手引きを作成するとともに、CQ にない事項に対する記述を加え、より包括的な小児 SLE 診療の手引きを作成する。

また、1995～2004 年発症小児 SLE を対象とした前回の全国調査から 10 年が経過したため、2005 年以降発症例を対象とした全国調査を行い、作成する小児 SLE 診療の手引きを検証するデータの収集を始める。

### D. 健康危険情報

なし

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Hara R, Miyazawa H, Nishimura K, Momoi T, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Kizawa T, Shimamura S, Yasuda S, Hiromura K, Sada KE, Kawaguchi Y, Tamura N, Takei S, Takasaki Y, Mori M. A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan. *Mod Rheumatol*, Epub ahead of print, 2015.
- 2) Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi KI, Ito S, Iwata N, Masunaga K, Shimojo N, Ariga T, Okada K, Takei S. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*, 25(3): 335-343, 2015.
- 3) 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(6): 854-857, 2015.

#### 2. 学会発表

- 1) Wakiguchi H, Takei S, Kubota T, Yamasaki Y, Yamatou T, Nerome Y, Akaike H, Nonaka Y, Takezaki T, Imanaka H, Kawano Y. Clinical features of children with silent lupus nephritis. American College of rheumatology annual meeting, 2015 年 11 月 (San Francisco, USA)
- 2) 赤池治美, 根路銘安仁, 野中由希子, 嶽崎智子, 久保田知洋, 山遠 剛, 今中

啓之，河野嘉文，武井修治．小児リウマチ性疾患患者に対する HB ワクチン接種の抗体陽転率と安全性．第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会，2015 年 4 月（名古屋）

- 3) 脇口宏之，久保田知洋，宮園明典，山崎雄一，山遠 剛，根路銘安仁，赤池治美，野中由希子，嶽崎智子，今中啓之，武井修治，河野嘉文．小児 SLE における silent ループス腎炎の特徴．第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会，2015 年 4 月（名古屋）
- 4) 脇口宏之，久保田知洋，宮園明典，山崎雄一，山遠 剛，根路銘安仁，赤池治美，野中由希子，嶽崎智子，今中啓之，武井修治，河野嘉文．小児ループス腎炎における血清補体値と腎病理所見の関係．第 25 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会，2015 年 10 月（金沢）

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

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

**若年性皮膚筋炎（JDM）の診療ガイドライン作成に関する研究**

研究分担者：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

研究要旨

若年性皮膚筋炎（JDM）は特徴的な皮疹を伴う炎症性筋疾患で有る。小児人口 10 万人あたり 1.74 と比較的まれな疾患であるが、その死亡率は SLE や JIA を凌ぎ、その死因の多くは急速進行性間質性肺炎であることが明らかにされた。一方、従来用いられている皮膚筋炎の診断基準は診断・検査法の進歩に十分対応していないことが指摘されている。2012 年 8 月に International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) から IIM (Idiopathic inflammatory myopathy) の国際診断基準案（IMCCP 案）が公表された。また、近年、筋炎特異的自己抗体による臨床像の違いも報告されている。

以上を踏まえ本分担班においては、①新たな IMCCP 基準の国内小児例を対象とした Validation と、国際的比較に耐えうる診断ガイドライン作成②間質性肺炎合併例における予後因子の検討、③診断治療の手引き作成、④筋炎特異的自己抗体による JDM の細分類の提案、⑤検体保管と測定ネットワーク構築を課題とした。平成 27 年度の課題としては、ガイドライン作成に必要な各施設倫理委員会申請、間質性肺炎合併例の検討を行った。

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
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
小林 法元	信州大学医学部小児医学教室 講師
竹崎 俊一郎	北海道大学病院小児科 医員
野澤 智	横浜市立大学附属病院小児科 助教
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

## 1 研究目的

若年性皮膚筋炎（JDM）は特徴的な皮疹を伴う炎症性筋疾患で有る。小児人口 10 万人あたり 1.74 と比較的まれな疾患であるが、その死亡率は SLE や JIA を凌ぐことがこれまでの研究で明らかとなった（厚生労働省科学研究費 H20-免疫一般-008。研究代表者 横田俊平）。さらに同研究で、その死因の多くは急速進行性間質性肺炎であることも明らかにされた。一方、その診断基準としては Bohan and Peter の診断基準（1975 年）あるいは 1992 年に厚生省自己免疫疾患調査研究班の診断基準（1992 年）が用いられているが、これらの基準は診断・検査法の進歩に十分対応していないことが指摘されている。2012 年 8 月に International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) から IIM (Idiopathic inflammatory myopathy) の国際診断基準案（IMCCP 案）が公表された。IIM には成人 PM/DM のみならず JDM も含まれており、小児例の解析も行われているが、本邦では新規の本診断基準が適合しうるか、まだ不明である。また、近年、筋炎特異的自己抗体による臨床像の違いも報告されている。

以上を踏まえ本分担班においては、以下の 4 点を目的とした。

- ① 新たな基準の国内症例を対象とした Validation と、国際的比較に耐えうる診断ガイドライン作成
- ② 間質性肺炎合併例における予後因子の検討
- ③ 診断治療の手引き作成
- ④ 筋炎特異的自己抗体による JDM の細分類の提案。

これらの達成を通して、研究班全体の目的である検体保管と測定ネットワーク構築、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。

## 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する。まず、第 1 回目のスタートアップ・ミーティングにおいて、ロードマップ、役割分担、および研究デザインの確認、班員所属施設の症例数の確認をおこなう。第 2 回目会合において、2009 年から 2015 年までの間質性肺炎合併症例の臨床像および CT 像の検討をおこなう。

（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) 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申請中。承認後は各班員施設の倫理委員会に申請予定。

② JDM 国際基準の妥当性に関する疫学調査:調査用紙の内容を検討し、班員に配付した。

2) 急速間質性肺炎の診断と治療に関する研究:前回の研究班(横田班)の結果を再確認した後に、各施設より持ち寄られた過去5年間の生存例17例および死亡例2例(計19例)の臨床および検査所見、診断から治療までの時間的経過、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検討した。さらに今回および前回の調査の対象期間外で特に有用な情報が得られると判断した2例についても同様の検討を行った。前回の調査に比較して死亡例が2例と少なく、全体としてわずかな病変を呈する早期より強力な治療介入が行われている傾向が見られた。治療にはステロイド薬に加えシクロホスファミド静注、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、もしくはそれらの併用が行われていた。現在これらの時間的・量的違いや検査データの違いにつきデータの整理と解析を行っている。また、抗ARS抗体陽性でCT上網状影を呈する症例では慢性的経過を取っており、これが成人例での報告と同様に考えて良いか、さらに詳細な検討が必要である。

3) 診断治療の手引き作成:執筆分担案を作成し班員に周知した。執筆に当たっては極力エビデンスに基づく記載とし、成人DM/PMとJDMとの違いを明記することを確認した。

### 4 評価

#### 1) 達成度について

本分担班の最終目標としたJDMの診断・治療のガイドラインの作成に向けて、各班員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

JDMを新たな国際基準を用いて診断することは、本疾患の人種間比較や治療法確立に極めて有用である。また急速進行性肺炎はわが国に多く、そうした症例の検討はこの致死合併症の治療法確立に繋がるもので、この成果を国際的に共有することは非常に重要である。こうした合併症を含めた包括的かつ具体性のある診療の手引きを将来国内外に提示することは、今後の国際的共同研究による病態解明や、実地臨床における国民への還元などの点において大きな意義をもつ。

#### 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、JDM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

今回分担任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う点で、効率性も高い。

#### 5 結論

本研究の最終目標は、JDM 診療の手引き作成である。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のロードマップとマイルストーンを明示し、それに基づいた活動に着手している。その中核をなす IMCCP 診断基準日本語版は既に作成されており、各施設倫理委員会承認を待って直ちに調査開始することが可能である。また、最大の死因である間質性肺炎についても、症例の集積が行われ、現在臨床経過・検査所見・画像・治療法などにつき解析を開始している。

来年度以降、本分担任では 1) IMCCP 基準の我が国 JDM 症例における Validation と、それに基づく診断基準作成・普及、2) 間質性肺炎診療ガイドライン作成、3) エビデンスに基づく JDM 並びに各合併症の治療ガイドライン作成、4) 筋炎特異的自己抗体による病型分類、予後の予測、および治療法確立、5) これらを包括した診療の手引き作成をおこなう。これらの研究を、本研究班全体の目標である、1) 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、2) 炎症病態の基礎的検討からの治療法評価など、多角的な解析に繋げてゆく予定である。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

##### <学会発表>

- 1) 植木将弘 竹崎俊一郎, 山田雅文, 小林一郎, 有賀正: 関節痛を主症状とした若年性皮膚筋炎(JDM)の2例 第118回日本小児科学会総会(2015年4月17-19日 大阪)
- 2) 小林一郎 森 雅亮: 小児リウマチ性疾患における予防接種ガイドライン 第59回日本リウマチ学会総会 (2015年4月23-25日 名古屋)
- 3) 竹崎 俊一郎、戸澤 雄介、植木将弘、小林 一郎: 若年性皮膚筋炎(JDM)における抗ARS 抗体測定の有用性の検討 第59回日本リウマチ学会総会 (2015年4月23-25日 名古屋)
- 4) 小林一郎: 小児リウマチ性疾患における予防接種ガイドライン—シンポジウム2 免疫不全と感染症 予防接種ガイドラインを含めて— 日本感染症学会第64回東日本地方会学術集会・日本化学療法学会 第62回東日本支部総会合同学会 (2015年10月21-23日 札幌)
- 5) Takezaki S, Kobayashi I, Kobayashi N, Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with

juvenile dermatomyositis. Asian Society of Pediatric Research 2015. (April 15-17 Osaka)

<論文>

- 1) 小林一郎：若年性皮膚筋炎．特集  
小児リウマチ性疾患の最新治療．小  
児科診療 2015； 78 (8)： 1101-8
- 2) 小林一郎：若年性皮膚筋炎-間質性  
肺疾患および成人皮膚筋炎との違  
いを中心にー 臨床リウマチ  
2015； 27： 163-170.
- 3) Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K,  
Ito S, Iwata N, Masunaga K,  
Shimojo N, Ariga T, Okada K, Takei  
S. Pediatric Rheumatology  
Association of Japan (PRAJ)  
Recommendation for Vaccination  
in Pediatric Rheumatic Diseases.  
Mod Rheumatol. Mod Rheumatol.  
2015 May;25(3):335-43. doi:  
10.3109/14397595.2014.969916.  
Epub 2014 Nov 10..
- 4) Kobayashi N, Takezaki S,  
Kobayashi I, Iwata N, Mori M,  
Nagai K, Nakano N, M 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  
diseases associated with  
juvenile dermatomyositis.  
Rheumatology 2015  
May;54(5):784-91. (First 3  
authors equally contributed)

- 5) 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。

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

研究分担者：千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 部長 富板美奈子

研究要旨

Sjögren 症候群(SS)は、一般には中年女性に多い眼と口腔の乾燥症状を訴える疾患として、小児では稀であると思われる。しかし、SS の乾燥症状は外分泌腺の自己免疫性炎症による障害のなれの果てとして生じるものであり、外分泌腺の障害自体は、小児期に発症して緩徐に進行する。また、SS は全身性の炎症性疾患であり、外分泌腺の機能低下のみならず、様々な腺外臓器障害を認め、生命に関わるような重篤な症状も出現する。また、慢性疲労はよくみられる症状であり、生命に直結はしないものの、患者の quality of life を著しく障害する。SS の治療のスタンダードはなく、これらの患者に対していつ、どのように介入することが望ましいかは、不明である。

これらの問題を解決するには、発症早期と考えられる小児SS患者を早期に診断し、経時的に経過を観察することで、病因や悪化因子を発見し、早期治療介入につなげることが必要である。現在、成人のSS患者の診断・分類基準は複数存在するが、小児を対象とした診断・分類基準はなく、その必要性が言われている。これを受けて日本シェーグレン症候群学会と日本小児リウマチ学会は合同で「小児期Sjögren症候群診断の手引き」を作成している。

本研究では

1. 小児期Sjögren症候群診断の手引きの診断精度の解析
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. 腺障害・腺外臓器障害に対する診療ガイドラインの策定

を行う。

平成27年度は、診断の手引きの診断精度の解析のため、gold standardとなる症例として研究分担者の所属施設の主治医診断による小児SS症例を集積し、複数名の専門医でこれらの症例のSS診断について詳細を検討した。

研究協力者 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  
小林 一郎 北海道大学大学院医学研究科小児科 講師  
梅林 宏明 宮城県立こども病院総合診療科・リウマチ科 リウマチ科科长  
総合診療科部長  
岩田 直美 あいち県立小児保健医療総合センター 感染症・予防診療科医長



岡本 奈美 大阪医科大学大学院医学科小児科学 助教  
井上祐三朗 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 講師  
原 良紀 横浜市立大学附属病院 助教  
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

## 1 研究目的

本研究では、すでに日本シェーグレン症候群学会、日本小児リウマチ学会によって策定された「小児期 Sjögren 症候群診断の手引き」の診断精度を検証し、普及を図る事により、SS の早期診断を可能とし、フォローアップシステムを確立する。また、SS 慢性疲労及び腺外臓器障害等を中心とした診療ガイドラインを策定する。

## 2 研究方法

平成 27 年度は、研究初年度として、すでに日本シェーグレン症候群学会と日本小児リウマチ学会が合同で作成した「小児期 Sjögren 症候群診断の手引き」の診断精度を検討するために、研究分担者の所属施設の主治医診断による小児 SS 患者および非 SS 患者の情報を集積した。診断の gold standard とするため、個々の SS 患者について、SS 診断の妥当性について専門医で検討した。

(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、個人の特定制が不可能であるよう配慮した。

## 3 研究結果

今回の調査では主治医診断による小児 SS 50 例のデータが集積された。このうち 38 例について、専門医 7 名で、診断の妥当性について検証した。25 例が専門医全員により SS と診断された。

## 4 評価

### 1) 達成度について

SS 診断基準・分類基準の診断精度の検討においては、診断の gold standard が必要となる。これまでの国際基準の研究方式にならない、複数の専門医により SS 診断の合意をえた gold standard となる小児期 SS 患者のデータを 25 例集積できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児期 SS は海外でも症例数が少ない。複数の施設の小児リウマチ専門医によっ

て診断された SS 症例としては、世界でも最も多い症例数となる。

### 3) 今後の展望について

診断の手引きの普及により、小児 SS の早期診断・フォローアップが可能となる。これにより、重篤な臓器障害の適切な診断や、慢性疲労の原因検索が可能となる。さらに診療ガイドラインの策定により、これらの患者に対する適切な治療が可能となる。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

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、小児期 SS 診断の手引きの確立、難病性病態の診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

本研究の最終目標は、小児期シェーグレン症候群とそ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、すでに作成された「小児期 Sjögren 症候群診断の手引き」の診断精度確認のための症例集積と解析を行った。

来年度以降、本分担任では 1) 手引きの診断精度の解析、2) フォローアップシステムの確立、3) 文献検索システムによる世界的な小児期 SS 症例の収集と検討、4) 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、小児期 SS 患者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、患者およびその家族、社会への貢献は大きなものとなるだろう。

### 1) 研究発表

#### 1) 国内

##### <論文>

1. 富板美奈子：小児期の Sjögren 症候群の診断と治療 小児科診療 78; 1115-1123, 2015.
2. 富板美奈子：Ⅱ. 全身性自己免疫疾患 小児科領域における自己免疫疾患（小児期発症型） Sjögren 症候群. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 免疫症候群-その他の免疫疾患を含めてⅠ 日本臨牀社 874-879, 2015.
3. 富板美奈子：Sjögren 症候群. 小児疾患診療のための病態生理 2 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編 東京医学社 899-904, 2015.

##### <発表>

- ・第 1 回 中国・四国 女性リウマチ医の会 2015.6. 21 松山
- 小児期の Sjögren 症候群-臨床像と診断-
- ・第 8 回静岡小児膠原病・自己炎症性疾患研究会 2015.7. 25 静岡
- 小児期の Sjögren 症候群～早期診断と管理～

#### 2) 国外

##### <発表>

1. Tomiita M, Malyavantham K, Kobayashi I, Nonaka Y, Hoshioka A, J.L. Ambrus Jr., L. Suresh. Novel Autoantibodies in Pediatric Sjögren's Patients 13<sup>th</sup> International Symposium on

Sjögren's syndrome. 2015. 5. 20, Bergen, Norway

2. Tomiita M, Inoue Y, Arima M, Nakano N, Yamamoto K, Yamaide F, Kudo K, Yamaide A, Hoshioka A, Shimojo N. Long time follow-up of pediatric Sjögren's syndrome: The rate of patients who developed other rheumatic diseases is not high. 13<sup>th</sup>

International Sympojium on Sjögren's syndrome. 2015. 5. 21, Bergen, Norway

3) 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。

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表(平成27年度)

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
Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, <u>Mori M.</u>	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)	1-10	2015
Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, <u>Mori M.</u> , 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, <u>Mori M.</u> , Yokota S, Tsutsumi H.	Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis.	Mod Rheumatol	25(2)	210-214	2015
Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, <u>Mori M.</u> , 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(6)	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, <u>Mori M.</u>	A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan.	Mod Rheumatol	25(6)	858-864	2015
Kanetaka T, <u>Mori M.</u> , 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	29	1-6	[Epub ahead of print]

Kobayashi N, Kobayashi I, <u>Mori M</u> , 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
Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, Shimojo N, Ariga T, Okada K, Takei S.	Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ) Recommendation for Vaccination in Pediatric Rheumatic Diseases	Modern Rheumatology	25(3)	335-343	2015
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
岡本奈美	JIAの治療総論	小児科診療	78	1039-1046	2015
村田卓士、岡本奈美、謝花幸祐、西藤奈菜子	開業専門医として、リウマチ性疾患のトランジションをどうサポートするか？	外来小児科	18	330-334	2015
小林一郎	若年性皮膚筋炎	小児科診療 特集：小児リウマチ性疾患の最新治療	78	1101-8	2015
小林一郎	若年性皮膚筋炎－間質性肺疾患および成人皮膚筋炎との違いを中心に－	臨床リウマチ	27	163-70	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(平成27年度)

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
森雅亮、岡本奈美ら	—	一般社団法人日本リウマチ学会 小児リウマチ調査検討小委員会	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	—
岡本奈美	若年性特発性関節炎	水口雅、市橋光、崎山弘	今日の小児治療指針第16版	医学書院	東京	2015	278-280
岡本奈美	若年性関節炎へのアプローチ	公益財団法人日本リウマチ財団 教育研修委員会、一般社団法人日本リウマチ学会生涯教育委員会	リウマチ病学テキスト第2版	診断と治療社	東京	2016	50-52
岡本奈美	若年性特発性関節炎(JIA)初期診療の手引き案(2015年)	松前謙司	クリニシアン	エーザイ株式会社	東京	2015	190-198
森 雅亮	—		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	

## V. 研究成果刊行物・別冊



REVIEW ARTICLE

# 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”

Shumpei Yokota, Masako Kikuchi, Tomo Nozawa, Taichi Kanetaka, Tomomi Sato, Kazuko Yamazaki, Nodoka Sakurai, Ryoki Hara, and Masaaki Mori

Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan

## Abstract

Inflammation has often been considered to be a nonspecific response and to play a bridging role in the activation of adaptive immunity. However, it is now accepted that inflammation is the product of an independent innate immune system closely linked to the adaptive immune system. The key mediators of inflammation are inflammatory cytokines, as determined by multiple lines of evidence both *in vitro* and *in vivo*. Due to the crucial role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of autoimmune disorders, anti-cytokine treatment has been developed as a therapy for rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis (JIA), and inflammatory bowel diseases. We recently completed several clinical trials of anti-cytokine treatment for children with systemic inflammatory diseases: anti-IL-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) for children with two subtypes of JIA (poly-JIA and systemic JIA), anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody (infliximab) for children with Kawasaki disease, and anti-IL-1- $\beta$  monoclonal antibody (canakinumab) for children with cryopyrin-associated periodic syndrome. This review summarizes the basis of inflammation in terms of innate immunity and adaptive immunity in these systemic inflammatory diseases, clinical efficacy, and tolerability of these biologic agents, and attempts to determine the roles of individual inflammatory cytokines in disease pathogenesis.

## Abbreviations

IFN- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; Th1, T helper cell; Treg, regulatory T cell; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; DAMPs, damage-associated molecular patterns; TLR, Toll-like receptor; MDA5, melanoma differentiation-associated gene-5; NLRs, Nod-like receptor; IL-6, interleukin-6; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; MyD88, myeloid differentiation primary-response protein-88; IRAK-4, interleukin-1 receptor-associated kinase-4; NEMO, NF- $\kappa$ B essential modulator; MHC, major histocompatibility; TCRs, T cell receptors; CRP, C-reactive protein; SAA, serum amyloid A; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IVGG, intravenous gamma globulin; PE, plasma change; HSP-65, heat shock protein-65; MMP-3, matrix metalloproteinase-3; MCP-1, monocyte chemo-attractant protein-1; ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1; TFs, tissue factors; CAPS, cryopyrin-associated periodic syndrome; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; MWS, Muckle-Wells syndrome; CINCA, chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome; NOMID, neonatal-onset multisystem inflammatory disease

## Introduction

Infectious diseases, in which defenses against an infectious agent are established and can later be recalled, account for, practically, all childhood illnesses. Inflammatory pathogenesis depends initially on the balance between invasiveness of an infectious agent such as a bacterium or virus and inflammatory processes triggered in the host in defense [1]. On the other hand, inflammation such as that seen in rheumatic diseases, though unclear how it is triggered,

damages and destroys organs and tissues, resulting in fibrotic changes caused by repair.

Inflammation is systemically manifested as fever and sickness behaviors such as malaise and anorexia, and locally as redness, warmth, swelling, and pain at the affected area. Corresponding pathological changes at a local inflammatory site, irrespective of the organ, are infiltration by inflammatory cells such as neutrophils in the acute phase and mononuclear cells in the chronic phase, tissue edema, and a mixture of tissue destruction and fibrosis in longstanding inflammation. It is interesting and valuable for establishing the therapeutic concept to understand what the common inducing factor(s) is/are for inflammation in human diseases, and how the inflammatory cytokines play a role in inflammation under pathological as opposed to physiological conditions.

Correspondence to: Professor Shumpei Yokota, Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fuku-ura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan. Tel: +81-45-787-2669. Fax: +81-45-786-9503. E-mail: syokota@med.yokohama-cu.ac.jp

## Keywords

cryopyrin-associated periodic syndrome, inflammation, innate immunity, Kawasaki disease, systemic-onset juvenile idiopathic arthritis

## History

Received 5 February 2014  
 Accepted 5 March 2014  
 Published online 16 May 2014

In this review, we consider typical inflammatory diseases such as Kawasaki disease, systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (systemic JIA) and cryopyrin-associated periodic fever syndrome. We review efficacy as well as adverse effects of novel therapeutic agents designed to inhibit individual cytokines and, in turn, roles of individual inflammatory cytokines in inflammatory pathogenesis.

## Inflammation and immunity

### The innate immune system and diseases

Inflammation has been considered to be a nonspecific and an unsophisticated system, and to play only a bridging role in the activation of the more specific and sophisticated adaptive immune system. However, it was very recently clarified that inflammation was an independent system though it was closely linked to the immune system [2].

Thus, the system to generate inflammatory cytokines and type I interferon (IFN) as an effector molecule is called innate immunity, while the classical immune system with memory is called adaptive immunity [3]. It is unquestionable that both systems are intimately connected to one another and that their interactions contribute to inflammatory pathogenesis.

Inflammation is a functional manifestation of innate immunity, whose immunocompetent cells include dendritic cells, monocytes/macrophages, neutrophils in a broad sense, and humoral factors such as chemokines and complement in addition to inflammatory cytokines and type I IFN. Conversely, adaptive immunity is mediated by specific T-cell subsets including Th1, Th2, Treg and Th17 cells, and B cells [4]. B cells differentiate eventually into plasma cells, which yield antigen-specific antibodies as a final product of adaptive immunity.

Two kinds of stimuli are known to bring about inflammation involving dendritic cells and monocytes/macrophages: one is pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) where a virus or bacterium is the pathogen; the other is damage-associated molecular patterns (DAMPs) where the triggers are intracellular proteins, enzymes, nucleic acids, and nuclear proteins which are released into surrounding tissues as a result of host cell apoptosis and/or necrosis [5]. Contrary to adaptive immunity, neither PAMPs nor DAMPs are specific for any antigen, but each binds to a receptor that recognizes it according to the pattern.

Dendritic cells and macrophages express Toll-like receptors (TLRs; TLR2, TLR4, and TLR5) residing on their surfaces and have intracellular sensors such as TLRs (TLR3, TLR7/8, and TLR9), melanoma differentiation-associated gene-5 (MDA5), retinoic acid-inducible gene-I and Nod-like receptors (NLRs) as well. These receptors or sensors recognize inflammation-provoking factors, PAMPs and DAMPs. Dendritic cells and macrophages are activated by recognition of such inflammation-provoking factors to ultimately produce and release type I IFN and such inflammatory cytokines as interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$ , and IL-18 [6].

Thus, in the inflammation system, PAMPs and DAMPs are provoking factors, which are bound by receptors expressed on dendritic cells and macrophages. These cells eventually release inflammatory cytokines and type I IFN that trigger inflammation. Among genetic variants of this system causing disease are myeloid differentiation primary-response protein-88 (MyD88) deficiency, IL-1 receptor-associated kinase (IRAK)-4 deficiency, NF- $\kappa$ B essential modulator (NEMO) deficiency, and IkB $\alpha$ -deficiency [7]. Autoinflammatory syndrome is a prime example of a phenotype of individual amino acid substituted protein components of the inflammasome that activates pro-IL-1 $\beta$  and pro-IL-18 [8]. Moreover, there are diseases that are caused by an excessive amount

of cytokines produced presumably due to functional abnormality of production and regulation, although the mechanisms such as hemophagocytic lymphohistiocytosis, septic systemic inflammatory response syndrome, and macrophage activation syndrome [9] are unclear.

### Adaptive immunity and diseases

Antigens are the triggers of adaptive immunity. An antigen is first taken up by antigen-presenting cells, that is, monocytes/macrophages and B cells, processed and presented to CD4<sup>+</sup>T cells. These recognize the antigen via T-cell receptors (TCRs) restricted by self-major histocompatibility complex (MHC) molecules. Naïve CD4<sup>+</sup>T cells can then differentiate into Th1 cells in the presence of IL-12 to produce IFN- $\gamma$  which plays a role in anti-viral and anti-tumor activities. Naïve CD4<sup>+</sup>T cells can also differentiate into Th2 cells under the influence of IL-4 to release IL4 itself, and support IgE production, potentially contributing to allergic illness development. Furthermore, naïve T-cells may also differentiate into Th17 cells in the presence of TGF- $\beta$  together with IL-6 to release IL-17 which plays a role in inflammation and autoimmunity. These naïve CD4<sup>+</sup>T cells may also differentiate into Treg cells in the presence of TGF- $\beta$  to release IL-10 as well as TGF- $\beta$  which are involved in the control of T-cell activation [10]. In this way, a variety of effector cells including Th1, Th2, Th17, Treg, and CD8<sup>+</sup>T cells develops under the influence of essential T-cell cytokines and TGF- $\beta$  and regulates information and reactions to eventually promote differentiation/proliferation of B cells that produce an antigen-specific antibody.

This system constitutes adaptive immunity. In other words, adaptive immunity may be regarded as a system that generates an antibody maintaining antigenic specificity after processing information on that antigen restricted by self-MHC. Autoimmunity represents a “functional abnormality” of this system as follows: an antibody produced by B cells, if it targets self-components, is bound to self-cells or self-tissues to cause chronic inflammation. Primary immunodeficiency syndrome is a set of symptoms that occur due to gene mutation of individual functional proteins formed at individual steps of this system [11].

### Clinical symptoms/laboratory data on inflammation

Inflammation manifests itself systemically as fever, malaise, and anorexia. It was known from animal experiments that costimulation with IL-1 $\beta$  and IL-6 is essential for fever development [12]. It was also reported that both malaise and anorexia were triggered only when a trace amount of both IL-1 $\beta$  and IL-6 were concurrently administered, as seen in experiments using rats whose cerebral ventricles were injected with various inflammatory cytokines through indwelling catheters to monitor food intake and quantity of motion as a reflection of malaise and anorexia [12].

In human beings as well, administration of an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) results in prompt improvement of fever, sickness behavior, skin rash, and laboratory abnormalities seen in inflammatory responses through specific blockade of IL-6 activity in patients with systemic-onset JIA in which excessive production of IL-6 plays a critical role in pathogenesis (see later discussion). Similarly, anti-IL-1 $\beta$  monoclonal antibody (canakinumab) administration results in blockade of the specific inflammatory cytokine, IL-1 $\beta$ , and is effective in relieving various symptoms including fever, chronic sterile meningitis, and arthropathy in CAPS cases where an excessive amount of IL-1 $\beta$  is produced (see later discussion). Thus, it is clear that physical manifestations of inflammation including fever, malaise, and anorexia are the functional expression of inflammatory cytokines.

At the bedside, C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) are used as markers of inflammation. Information on the production of hepatic CRP and SAA can be obtained by means of quantitative estimation of mRNA using hepatic cells cultured in the presence of different inflammatory cytokines [13,14]. The quantity of CRP-mRNA is slightly increased by IL-6 alone but is maximally increased by concomitant addition of IL-6 and IL-1 $\beta$  [13]. On the other hand, the maximal amount of SAA-mRNA is produced when IL-6 + IL-1 $\beta$  or IL-6 + TNF $\alpha$  are added to the medium [14]. Consequently, it is clear that inflammatory markers frequently used at the bedside reflect quantities of inflammatory cytokines produced by the innate immune response.

Moreover, chronic inflammatory disease is without exception associated with iron deficiency anemia. In a hepatic cell culture system, addition of IL-6 stimulates *de novo* synthesis of hepcidine which has recently been found to inhibit iron release in the reticuloendothelial system and to suppress gastrointestinal absorption of iron [15]. It was known empirically in the clinical setting that iron administration was ineffective in the treatment of the chronic anemia seen in chronic inflammation. It was also reported that the level of hepcidine was inversely correlated with the degree of anemia in Castleman's disease [16].

## Kawasaki disease and TNF- $\alpha$

### Characteristics of symptoms and interpretation of laboratory data

Kawasaki disease is an acute inflammatory illness that subsides in about 2 weeks. Its diagnosis is made based on a combination of clinical symptoms as follows: persisting fever, skin rash, indurative edema in the peripheral limbs, ocular hyperemia, cervical lymphadenopathy, red fissures and bleeding of the lips, strawberry tongue and redness, and ulceration of BCG vaccination scars. These signs and symptoms develop with diverse kinetics over the course of the illness, eventually coalescing into the complete clinical picture. Coronary artery lesions are still serious complications in 5–10% of affected children despite the administration of intravenous high-dose gamma globulin. The pathogenic basis of each symptom is clear: fever and skin rash reflect reactions of inflammatory cytokines; ocular hyperemia, or vascular dilatation in the eyeball is an expression of vasculitis; and indurative edema results from plasma extravasation due to endothelial disruption of the medium-sized vessels [17]. A BCG vaccination scar results from a delayed-type hypersensitivity reaction against inflammation-inducing factors which are cross-reactive with BCG.

Membranous desquamation begins to appear at the boundary between the skin and nails 12 days after disease onset, which finding establishes the final diagnosis of Kawasaki disease. During the course of the disease, coronary artery lesions develop as a reflection of systemic inflammation usually 10 days or more after the onset but around 7 days in some cases with severe inflammation.

Blood laboratory data also run a unique course. The white blood cell count ranges from 10 000 to 15 000/ $\mu$ L or more, with neutrophils accounting for over 70% or often 80–90%. Left shift of white blood cells (ratio of mature to immature cells) is not observed with about 1–5% stab neutrophils and over 95% hypersegmented neutrophils. Such characteristic features of white blood cell differentiation are frequently seen in other systemic vasculitides, for example, Takayasu disease and polyarteritis nodosa, suggesting that Kawasaki disease is not of infectious etiology but represents a sterile inflammatory condition. The level of fibrinogen–fibrin degradation product rises up to 200–500  $\mu$ g/mL in the FDP-E fraction (normal range: <60  $\mu$ g/mL), and 3–8  $\mu$ g/mL in the D-dimer fraction, indicating endothelial dysfunction [18].

The blood stream containing such inflammatory cytokines as IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  continuously bathes the surface of endothelial cells, the structures of which are injured due to induced inflammation. FDP and D-dimer levels, reflecting the extent of damaged endothelial cells [19,20], are not as markedly increased as in virus-associated hemophagocytic syndrome and macrophage activation syndrome, presumably because inflammation is relatively limited to the medium-sized vessels in Kawasaki disease.

As the disease progresses, the serum albumin level declines often down to 2 g/dL or lower in parallel with progression of indurative edema in the peripheral limbs. Increased levels of CRP and SAA are reflected by elevations of IL-1 $\beta$  and IL-6 [13,14] while LDH levels from 300 to 500 IU/L indicate destruction of over-mature neutrophils, disruption of endothelial cells and injury of other organs and cells.

### Therapy of Kawasaki disease

In 1991, Newburger proposed high-dose intravenous gamma globulin (IVGG) therapy (2 g/kg body weight), which is now the first-line treatment [21]. Although its mechanism of action remains unclear, IVGG is considered to readjust excessive inflammatory cytokines to a balanced level. Thus, it was shown that IVGG decreased the IL-6 level to normal although the soluble IL-6 receptor level remained rather high and the TNF $\alpha$  level was unchanged (although the prior high level of soluble TNF $\alpha$  receptor was markedly reduced) [22]. Nevertheless, 5–10% of cases have a sequel of coronary artery lesions despite additional IVGG therapy. Therefore, steroid therapy including methylprednisolone pulse treatment was reportedly tried, but its efficacy was hard to evaluate according to a meta-analysis [23,24]. Another therapy using ulinastatin, which prevents activated neutrophils from releasing elastase and suppresses elastase activity, was reported [25] but, although it is useful as complementary treatment, there is little pathophysiological rationale for its use.

### Plasma exchange

In Kawasaki disease, plasma levels of a plethora of inflammatory cytokines including IL-6, IL-10, IL-17, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , and soluble E-selectin change markedly from the acute to the recovery period [26]. It was demonstrated that inflammatory cytokines are essential factors for the pathogenesis of inflammation in Kawasaki disease and that coronary artery lesions are caused by abnormal activation of endothelial cells, progressive injury of the arterial media, and activation/disruption of the coagulation and fibrinolysis systems [27,28].

If inflammatory cytokines play a central role in the pathogenesis of inflammation and coronary artery lesions in Kawasaki disease, it would be a reasonable therapeutic strategy to comprehensively deplete them or to specifically eliminate the major leading ones. The former strategy corresponds to plasma exchange while the latter represents anti-cytokine monoclonal antibody therapy. Additionally, it will be of value to stabilize the cytokine-producing cells, although this may not be essential because Kawasaki disease is a febrile acute syndrome, but is not a persistent or chronic illness.

Plasma exchange (PE) has been performed in our department since 2000 for the purpose of depleting all of the inflammatory cytokines, chemokines, and potential inflammation-provoking factors [29]. Evaluation of its therapeutic efficacy requires reference indexes, and to this end we have been using post-treatment types of fever and fractional changes proposed by Mori et al. in our department [30].

Coronary artery lesions are likely to develop with a probability of about 70% in cases that have a recurrent fever over 38°C

within 24 h after a second IVGG infusion with persistent positivity for fractional changes [30]. A total of 125 Kawasaki disease patients refractory to IVGG were treated by PE. Of these, 105 (84.0%) whose coronary arteries were normal before PE had no sequelae. Dilatation was present before PE in 14 patients (11.2%), but persisted only in two (1.6%) in the late period. In four of the six patients (4.8%) in whom aneurysms had already formed before PE, the lesions had advanced into giant aneurysms, but in the other two patients (1.6%) they returned to the normal range. Thus, the efficacy of PE for Kawasaki disease refractory to IVGG is remarkable, particularly if it is initiated before coronary artery lesions arise [31].

### Infliximab therapy (TNF $\alpha$ inhibition therapy)

Infliximab is a chimeric (human and mouse) monoclonal antibody that directly binds to TNF- $\alpha$  and blocks its function. The biological function of TNF- $\alpha$  is (1) it induces other inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$  and IL-6; (2) it acts on vascular endothelial cells to enhance vascular permeability and stimulate leukocyte migration from the blood stream into surrounding tissues; (3) it promotes expression of adhesion molecules on the surface of endothelial cells and increases their release (E- and L-selectin, ICAM-1, etc.); (4) it binds to TNF $\alpha$  receptors on the cell membrane to induce cellular apoptosis by mitochondrial permeability transition; and (5) it stimulates ferritin production in the reticuloendothelial system [32–36].

In addition, since infliximab administration cures synovitis in rheumatoid arthritis and JIA, this agent has been approved for the treatment of chronic inflammatory diseases including Crohn's disease, ankylosing spondylitis, psoriasis, ulcerative colitis, and arthritis.

In 2005, Burns et al. made a retrospective analysis of 16 cases of Kawasaki disease gathered from around the USA who were treated with infliximab [37]. These 16 cases had not responded to two or three courses of IVGG but infliximab administration immediately reduced their temperature and lowered the CRP level in all. However, 12 of them developed coronary artery dilatation/aneurysm although four improved later. All four cases without a coronary artery lesion had been treated with infliximab within 11 days of disease onset, whereas the 12 cases with lesions had been similarly treated but 11 days or more after onset. This suggests a narrow “window of opportunity” for such treatment. Thereafter, a prospective clinical study of infliximab efficacy was performed in 24 Kawasaki disease patients who did not respond to IVGG [38]. Half of these patients were treated with a second round of IVGG and if they again failed to respond, they were treated with infliximab. The other half were first treated with infliximab and nonresponders then given a second course of IVGG. A reduction in body temperature was observed in 8 cases of the first group and 11 of the second. The effect on coronary artery lesions was not different between the two groups.

Subsequently, we performed an open-label trial of infliximab in 20 cases unresponsive to IVGG [39]. This clinical trial was characterized by rescue plasma exchange planned to be implemented in patients where IVGG–infliximab failed. When infliximab was administered to patients with fever but in whom fractional changes (+) persisted after IVGG, inflammatory symptoms were improved and indexes of inflammation normalized rapidly in all cases. Fever recurrence and re-elevation of laboratory values were seen within 48 h in two cases, who were then additionally treated by plasma exchange without any sequelae. Thus, in this trial, alleviation of inflammation was achieved in all patients. Plasma exchange improved two cases with coronary artery dilatation at the time of infliximab administration.

More recently, the infliximab-PE study was expanded to 76 patients with Kawasaki disease refractory to IVGG. Seventy

patients rapidly responded to infliximab without any sequelae. Six patients refractory to infliximab were additionally treated with PE, with only one dilatation and no aneurysms [in preparation].

According to these results, it should be possible to almost completely prevent the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease using a sequential therapeutic regimen consisting of IVGG infusion, infliximab and plasma exchange provided that this is carried out within 10 days of onset even in intractable cases if initiated before coronary artery lesions arise.

### Conclusions on Kawasaki disease

In Kawasaki disease, inflammation can be negated by comprehensive removal of inflammatory cytokines involved in acute inflammation (using plasma exchange) or by selective removal of leading cytokines (using infliximab). Conversely, it is well understood that Kawasaki disease is caused by rapid excessive generation of inflammatory cytokines. Such generation of inflammatory cytokines occurs via activation of innate immunity although the factors responsible therefor are not known. As mentioned above, inflammation in Kawasaki disease will be triggered by PAMPs or DAMPs.

We previously proposed that heat shock protein (HSP)-65, which strongly evokes inflammation, is a candidate causative factor in Kawasaki disease [40]. HSP-65 is an inflammatory/immunoactive protein expressed in all bacteria including BCG, and similar to the P1 antigen in human cells [41]. HSP-65 was thereafter proposed to cause Kawasaki disease [42,43]. The following scenario is conceivable: bacterial infection causes inflammation via PAMPs and at the same time DAMPs such as bacterial cells/nuclear proteins, HSP-65, HMGB-1, and S100 trigger inflammation via different routes [44], resulting in an excessive amount of inflammatory cytokines which are not appropriately controlled because of disordered (or immature?) immunoregulatory function in these young patients (>85% of whom are <5 years old). We anticipate that the triggering factors involved in the initial phase of the disease will be the subject of extensive studies in future.

### Systemic-onset JIA and IL-6

Characteristic symptoms and interpretation of laboratory data of systemic JIA.

Systemic JIA is a type of JIA and the main symptoms of which are remittent fever, skin rash, and arthritis. Severe cases may be associated with hepatosplenomegaly, systemic lymphadenopathy, and serositis [45]. Arthritis is likely to affect the shoulder and hip joints unlike in articular JIA. Advanced articular JIA is characterized by narrowing of the joint space as occurs in adult rheumatoid arthritis, whereas systemic JIA progresses to markedly advanced osteoporosis and poor growth/deformity of the epiphyseal nucleus, suggesting that the two types of JIA are different disease entities [46]. A problematic complication is macrophage activation syndrome, which is regarded as a pathological condition indicating a poor prognosis [47].

Blood values are reported to specifically show an elevation of inflammatory factors such as CRP and SAA, leukocytosis usually above 15 000/ $\mu$ L with 70–90% mature neutrophils with no left shift, elevated levels of IL-6 and IL-18, an increased level of heme oxygenase (HO)-1 [48] and an elevation of the ferritin level [49]. Its clinical diagnosis, however, is made by exclusion of infectious disease, other rheumatic disease, or malignancy including leukemia.

The diagnosis is established based on the following: clinical manifestations of fever, skin rash, and arthritis, especially physical findings of arthritis, hyperplasia of the synovial membrane evidenced by joint echography, synovial fluid retention, increased blood supply verified by power Doppler, exclusion of malignancy