

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

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

全身型発症関節炎の病態・治療研究

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

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。

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

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

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
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う点で、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。