

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)分担班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  
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  
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 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、新たに關  
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) 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

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。

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。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分担班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。