

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

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チョン 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