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検体保管と測定の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
山﨑 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のネットワーク構築、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的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、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、本分担班では 1)IMCCP 基準の我が国 JDM 症例おける 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る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ーシンポジウム２　免疫不全と感染症予防接種ガイドラインを含めてー日本感染症学会第 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。