

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 リウマチ科科長
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
井上祐三郎 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：. 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- 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 13th 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. 13th

International Symposium 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。