

Ⅲ. 分担研究報告

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)）
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）

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 若年性特発性関節炎（以下 JIA）は、小児 1 万人あたり 1 人とまれな疾患であり、16 歳未満に発症した原因不明の慢性関節炎と定義される。JIA の中には 7 病型が存在し、それぞれ臨床像・合併症・治療反応性・疾患予後が異なるが、地域差・民族差が存在することが知られている。これまで本邦の JIA の疫学について、小児リウマチを専門とする医療機関の診療記録をベースにした詳細な疫学調査はなく、実態は不明な点が多かった。また、生命予後や身体機能予後に関わる重篤な合併症の病態はいまだ明らかでなく、定まった診断・治療指針はない。我々は全国の小児リウマチ診療基点病院に協力を依頼し、JIA の大規模疫学調査を行うと共に、マクロファージ活性化症候群、ぶどう膜炎の診療ガイドライン作成を目指して、実態調査並びに既知の分類基準との整合性を確認する作業を行う事とした。

A 研究目的

JIA の重篤な合併症として、二次性の血球貪食症候群であるマクロファージ活性化症候群（以下 MAS）や、眼のぶどう膜炎（以下 JIA-U）があげられる。MAS は一度発症すれば進行が早く致死性の疾患であるため、早期発見・早期治療介入が必要な疾患であるが、2005 年に初めて国際的な診断基準が作成され、2016 年に新たに分類基準として改訂された。2016 年改訂分類基準について、本邦 JIA 患児における有用性を確認し、診断・治療ガイドラインの策定につなげる必要がある。また、JIA-U は無症候性に発症するものが多く、放置すれば失明の可能性が高い疾患であるためこれも早期発見が重要である。本邦における JIA-U の実態や治療状況・視力予後についてはいまだ纏まっ

た報告がない。JIA そのものが地域差・民族差が大きい疾患であり、ぶどう膜炎発症に HLA の関与も報告されていることから、まずは本邦における患者実態を調査することが診断・治療ガイドライン策定に重要と考えた。

治療を考慮する上で、現在使用されている薬剤の有効性・安全性を確認することは重要である。JIA の関節炎に対し key drug として使用されるメトトレキサート（以下 MTX）は、高齢者に比し若年者で代謝が早く、欧米人に比しアジア人で血中濃度が上がりやすい事が近年報告されるようになってきた。現在の MTX 投与量・投与方法は主に欧米からの文献報告を基に規定されている。果たしてこれが本邦 JIA 患児に適切であるか？また、小児期を通じてとして全

年齢をひとくくりに考えてよいかどうか？という疑問がある。ガイドライン作成のためにはこれらの問題もクリアされなければならない。

JIAは発症10年ほどで全体として約3割程度が寛解する疾患である。しかし逆をいえば7割は成人期にも継続して診療を受けている。このいわゆる carry-over 症例について、誰がどういった形で診療をすべきかといった問題についてもガイドラインでは触れなければならない。しかし、成人への移行期に転居・転院・転科のため診療記録が途絶えてしまうためその実態は不明な点が多い。就学・就労など社会背景、妊娠出産といった次世代への影響、疾患・治療による悪性疾患や重篤な感染症の発生など長期的な予後についても実態調査を行う必要がある。

以上より、本邦のJIAの実態について大規模なデータベースを構築する必要があると考え、全国の小児リウマチ診療を行っている専門施設において疫学調査を行うこととした。

B 研究方法

当研究班の分担研究者および当分担研究班の研究協力者に依頼し、各施設の倫理委員会に承認を得た上で診療録に基づいた患者情報を収集した。ここの症例について、年齢、性別、発症時年齢、診断時年齢、現在の年齢、JIA病型、家族歴、合併症、発症時の臨床・検査所見、現在の臨床・検査所見、日常生活困難度、過去および現在治療、18歳以上に症例については社会背景について情報を得た。難治性病態についての評価方法は以下の通りである。

- ①各施設で診療中の全身型JIAの急性期情報について、MAS（過去10年間）あるいは全身型JIAの初発/再燃が疑われるエピソード（過去5年間）について、MASについてのカルテ情報を収集（熱型、皮疹やリンパ節腫脹・肝脾腫など臨床所見、血液・尿など生体試料の検査所見、治療など）。これらの情報を基に各委員がMAS確定群（definite MAS）、早期MAS群（onset of MAS）、非MAS群かに診断分けを行った。70%以上の一致率をもって最終判断とし、一致しない症例については班会議で意見交換を行いながら、delfi法により70%以上の一致率に至るまで投票を繰り返した。なお、上記3群の定義は過去の文献報告に基づく（Minoia F, et al. J Rheumatol. 2015;42:994-1001.）。振り分けたそれぞれの群について、2016年改訂MAS分類基準（Ravelli A, et al. Ann Rheum Dis. 2016 ;75:481-9.）を用いて判定し、感度・特異度について validation を行った。
 - ②各施設で診療中のぶどう膜炎症例（過去10年間）について、家族歴、治療、視力予後、眼科合併症、眼科手術歴について情報を収集し、検討を行った。
 - ③MTX内服中で、同意を得られたJIA患者について、普段の通院・血液検査時に合わせて赤血球中ポリグルタミル化MTX濃度（以下MTX-PG）を測定した。MTX-PGは内服時期に関わらず安定した代謝産物で、効果や副作用との相関が確認されている物質である。測定はシミックスファーマサイエンス社に外注で依頼した。
- 【倫理的配慮】診療録に基づく患者情報の

収集については、各施設で倫理委員会の承認を得た文書を院内に掲示し、包括同意を得た。また、情報を収集・解析する際は、それぞれ施設ごとに新たに作成した患者番号を振り分けて収集し、個人が特定できない形とした。MTX 血中濃度測定患者には個別に研究計画・説明書を用いて各施設担当者が説明を行い、個々に同意書を得て行った。試料を検査会社に提出する際は、上記患者番号を用い、個人情報には触れない形をとった。研究参加は任意であり、参加の拒否・参加後の同意撤回はいつでも可能である旨も明記し、患者の意思尊重や個人情報の保護に配慮した。

C 研究結果 (図表参照)

1) 疫学研究

分担研究者および分担班研究協力者の所属する計 15 施設から 730 症例についての患者情報を得た。本研究班全体の調査として、日本小児学会認定専門医研修施設に依頼した一次調査では

(回答率 91.13%)、JIA 患者は 2,437 人 (平成 28 年 10 月 31 日時点) であり、推定で日本の JIA 患者の約 30% の情報が、本研究班の調査結果に含まれると考える。

発症時病型割合は、平成 17 年度の小児慢性特定疾患調査票を用いたデータに比べ、全身型が減少、少関節炎と付着部炎関連関節炎が増加していた。性別では全体で 67.8% と女児が多かったが、以前の報告同様、全身型と付着部炎関連関節炎では男児が多かった。しかし、全身発症型関節炎 (全身症状が落ち着いた後に関節炎のみが遷延する

タイプ) では有意に女児が多かった。発症年齢は全体で平均 6.6 歳 ± 4.3 歳、少関節炎ではより年少で、多関節炎・付着部炎関連関節炎・乾癬性関節炎でより年長で発症していた。多関節炎ではリウマトイド因子陽性と陰性では有意差があり、陰性群では二峰性の傾向がみられた ($p < 0.0001$)。発症から診断までの期間は全体で 0.55 ± 1.4 年で、ほぼ 1 年以内に診断がされており、全身型で最も早かった。ぶどう膜炎は全体の 6.1% に認め、少関節炎でも最も多く、次いで未分類関節炎で認められた。ぶどう膜炎の発症リスクとされる抗核抗体との関連については、無し群で有意に低い傾向にあったが、有り群でも 45.9% が 80 倍以下であった。

検査所見では、発症時の平均 CRP・血液沈降速度など炎症マーカーは全身型で高値であった。発症時の平均 MMP-3 は全病型で小児基準値 ($< 15 \text{ ng/ml}$) より著明高値であったが、付着部炎関連関節炎がもっとも低く、リウマトイド因子陰性多関節炎がもっとも高かった。診断時抗核抗体 (ANA) は性別・発症年齢・病型と相関があり (順序ロジスティック回帰分析

$p < 0.0001$ 、 $p = 0.0067$ 、 $p < 0.0001$)、女性・低年齢発症・少関節炎/多関節炎/付着部炎関連関節炎で高値になる傾向があった。抗シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体 (ACPA) は全体の 10% で陽性で、リウマトイド因子 (RF) と相関がみられた。小児での関節破壊 score である Poznaski score (マイナスになるほど破壊進行) は 120 例で検討

され、リウマトイド因子陽性多関節炎では他の病型に比し有意に破壊進行を認めた。他の病型ではプラスになった症例も多く、成長期に治療が奏功すれば関節破壊が改善する可能性も示唆された。

疾患活動性を示す JADAS-27 の平均値は、診断時すべての病型が高疾患活動性 (4.2<) であったが、リウマトイド因子陽性多関節炎では他の病型に比し有意に高値であった。最終観察時は全身発症型関節炎・リウマトイド因子陽性多関節炎・付着部炎関連関節炎で中等度活動性が持続していた。日常生活困難度をしめす CHAQ-DI は最終観察時全病型で 0.6> と改善していた。最終観察時の JADAS-27 と CHAQ-DI の関連をみたグラフでは、わずかに相関がみられた。

治療中の感染症は 4415.51 人年で水痘：24 例、帯状疱疹：8 例、EB ウイルス感染症：11 例、サイトメガロウイルス感染症：6 例に認めたがいずれも後遺症なく治癒した。結核・B 型肝炎は一例もみとめなかった。

悪性腫瘍は 2 例に認め (胚細胞腫 1 例、悪性リンパ腫 1 例) いずれも治療により寛解している。これらの発症率は無治療 JIA における悪性疾患発症頻度を大きく超えるものではなく、治療による発生増加の証拠はなかった。

経過中、病的骨折は 11 例 (1.5%) に認め、全身発症型関節炎が最多であった。病的骨折とステロイドの累積投与期間、DEXA 法による骨密度 (L2-4) とは相関がみられた。

治療では、非ステロイド抗炎症薬

(NSAIDs) は全体の 80.7% で、MTX は全体の 78.2% で投与されており、投与量は 7mg/m²前後であった。MTX 中止 (全体で 28.7%) の理由は病勢改善が最も多く 124 例 (59.6%)、ついで副作用 45 例 (21.6%) で、うち 35 例 (16.8%) が嘔気によるものであった。無効中止例も 23 例 (11.1%) に認めた。グルココルチコイド (GC) は全体の 71% で使用され、全身型/全身発症型関節炎では半数が現在も継続中であった。関節型 JIA (全身型および全身発症型関節炎を除いた病型) の中ではリウマトイド因子陽性多関節炎で GC 内服継続者が多かった (p<0.0001)。GC の累積内服期間 (月) では、全身発症型関節炎で有意に長く、先にのべた病的骨折および骨密度低下との関連が示唆された。生物学的製剤は全体で 62.2% に投与歴があり、未分類関節炎が最も多く (90%)、ついでリウマトイド因子陽性多関節炎で (84.9%)、全身発症型関節炎 (76.4%)、全身型 (72.4%) であった。生物学的製剤を中止できたのは全体の 6.6% で、全身型が最多であった (10%)。製剤別ではトシリズマブが最も多く、最初に JIA に承認された生物学的製剤であること、全身型の全身症状に対して適応がある唯一の薬剤であること、承認適応が 2 歳から取得されていること、自己注射習得の必要がないことなどが要因と考える。その他の生物学的製剤では、ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ投与症例が多かった。生物学的製剤が中止された理由で

は、全身型ではトシリズマブ使用例で病勢改善と副作用による中止が多かったが、全身発症型関節炎では病勢改善により中止した症例はなかった。関節型 JIA による中止理由は、それぞれ病勢改善 7.4%、一次無効 9.5%、二次無効 8.9%で、エタネルセプトでは一次無効、アダリムマブでは二次無効が多い傾向があった。その他の治療では、整形外科手術が 26 例 (3.6%)、血漿交換療法施行が 8 例 (1.1%) で施行されていた。

18 歳以上の成人例は 148 例あり、うち 71.6%が生物学的製剤を使用していた。病型別には大きな差がなかった。生活状況では就学 78 例、就労 42 例、就学・就労無し 13 例、不明 15 例であった。就学者では **absenteeism** は低いが、疾病による運動・勉強の制限や通院による負担が発生している事がわかる。就労者では、**absenteeism**、**presentism** の両方に影響が見られた。妊娠・出産は 4 例で認めた。

移行期医療については、59 例で特に理由なく小児科での診療が継続されており、85 例で具体的な成人科への転科予定もなかった。必ずしも生物学的成人年齢がスムーズな移行時期ではないことが伺え、その背景には本人や家人の受容・成熟状態が関わっていると思われる。

2) 2016 改訂 MAS 分類基準 validation

各施設から情報を得た全身型 JIA 患児は 98 例で、うち生物学的製剤使用中の症例、明らかな感染症の合併があり

修飾を受けているもの、他のリウマチ性疾患 (合併含む) が疑われるもの、エピソードのあった時点で 20 歳を超えているもの、欠損データが多く評価できないものは除外し、85 例を解析対象とした。Expert opinion から導かれた結果は MAS25 例 (onset6 例、full-blown9 例)、non-MAS (全身型 JIA の初発/再燃) 60 例という内訳であった。結果、2016 改訂 MAS 分類基準の感度は 96%、特異度は 100%と極めて良好な結果が得られ、本分類基準は日本人全身型 JIA 患者においても有用であることが確認された。特に、発症早期の段階に限定しても感度 100%であることから早期診断にも有用であった。なお、onset of MAS 群と full-blown MAS 群では後者で基準を満たす項目数が有意に多く、各項目の中では、後者で血小板と TG の基準を満たした率が高いことが判明し、MAS 進行度の判定にも有用である可能性が示唆された。

3) ぶどう膜炎実態調査

ぶどう膜炎を合併した 34 症例 (中央値 13.5 歳) についてカルテ情報を整理した。海外既報告と比較してみると、少関節炎が多い (76%)、女性が多い

(76%、ただしこれは最多数の病型である少関節炎の女性比率と同程度)、4 歳以下で関節炎発症が多い (62%)、関節炎発症から 7 年以内のぶどう膜炎発症が多く (97%)、関節炎より以前にぶどう膜炎を発症するものもある (6%)、半分は両側性で、半分は無症状、前房部に多く (68%)、関節炎の活動性と無

関係に発症（94%が非活動期）、ANA陽性が多く（62%）、リウマトイド因子陰性が多い（97%）など本邦でも共通する特徴が確認された。新たな情報としては、ACPAは測定された全員が陰性であったこと、HLA-B27、51の陽性率は高くないこと、発症時の合併症は41%で見られ虹彩後癒着が最も多いが、経過中に合併症が56%に増加し、白内障の比率が増える、ぶどう膜炎発症抑制効果があるとされるMTX内服中でも発症し（24%）、ぶどう膜炎発症後はMTX内服例が96%に増加するものの病勢をコントロールできず56%で生物学的製剤が必要となる、生物学的製剤ではインフリキシマブが最も使用されている、44%がすでに眼科手術をうけており23%が眼内レンズを挿入していることがわかった。総合すると、JIAに合併するぶどう膜炎（JIA-U）は疾患活動性が低く、免疫抑制剤を使用し、定期的に眼科受診をしている症例においても発症し、一旦発症すると難治性で寛解（41%で炎症が沈静化せず）、視力予後の悪い疾患であることが伺える。特に、白内障の合併が多く、数十年で入れ替えの必要な眼内レンズを小児期ですでに挿入されていること、小児やJIAに適応のない生物学的製剤も治療の選択肢になっていることなどは、今後のぶどう膜炎管理を考える上で重大な事実であり、むしろいかにぶどう膜炎を発症させないようにするか、が焦点になってくると考える。

4) MTX-PG 血中濃度

各施設から同意が得られた、JIA 患児 36 人について、現在 MTX-PG 濃度を解析中である。

D 健康危険情報

疫学研究のためなし

E 研究発表

1 論文発表

現在準備中

2 学会発表

・安村純子ら. 本邦の小児リウマチ専門施設における若年性特発性関節炎関連ぶどう膜炎の実態調査-疫学. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会（2017年4月、福岡）

・八代将登ら. 本邦の小児リウマチ専門施設における若年性特発性関節炎関連ぶどう膜炎の実態調査-治療. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会（2017年4月、福岡）

3 出版物

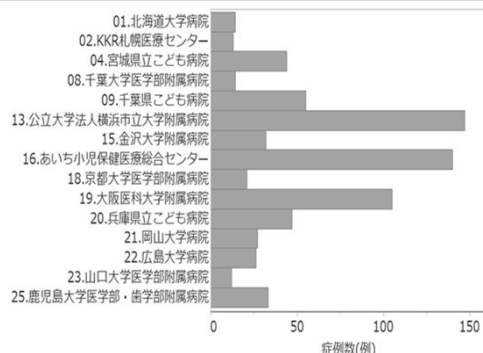
・一般社団法人日本リウマチ学会 小児リウマチ調査検討小委員会編集. 若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2007.（2017年4月発刊に向けて現在出版準備中）

F 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

JIA疫学二次調査結果

疫学調査参加施設と症例数



発症時病型

病型	症例数(例)	割合(%)	H17小慢 (%)*
全身型	203	(27.8%)	41.7
少関節炎	242	(33.2%)	20.2
リウマトイド因子陰性多関節炎	96	(13.2%)	13.7
リウマトイド因子陽性多関節炎	145	(19.9%)	18.2
付着部炎関連関節炎	26	(3.6%)	1.6
乾癬性関節炎	4	(0.5%)	0.0
未分類関節炎	10	(1.4%)	4.7
不明	4	(0.5%)	
合計	730	(100%)	100

* 武井. 平成17年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)

最終観察時の病型

* 以降、“全身症状消失後に遷延する関節炎”を伴わない全身型のみ

病型	症例数(例)	割合(%)
全身型*	170	(23.3%)
全身発症型関節炎	34	(4.7%)
持続型少関節炎	184	(25.2%)
進展型少関節炎	40	(5.5%)
リウマトイド因子陰性多関節炎	95	(13%)
リウマトイド因子陽性多関節炎	152	(20.8%)
付着部炎関連関節炎	37	(5.1%)
乾癬性関節炎	4	(0.5%)
未分類関節炎	10	(1.4%)
不明	4	(0.5%)
合計	730	(100%)

性別

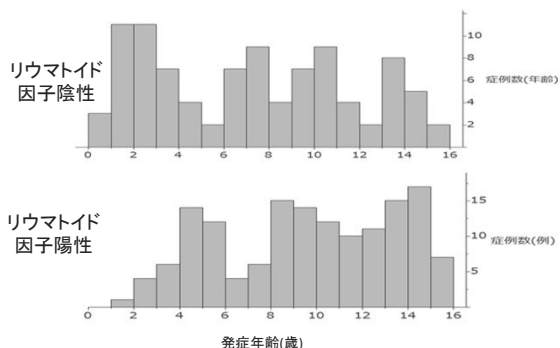
最終観察時病型	(Fisherの正確検定/両側検定)		
	女児	男児	症例数
全身型	84(49.4%)	86	170
全身発症型関節炎	24(70.6%)	10	34
持続型少関節炎	130(70.6%)	54	184
進展型少関節炎	33(82.5%)	7	40
リウマトイド因子陰性多関節炎	67(70.5%)	28	95
リウマトイド因子陽性多関節炎	128(84.2%)	24	152
付着部炎関連関節炎	18(48.6%)	19	37
乾癬性関節炎	0(0%)	4	4
未分類関節炎	8(80.0%)	2	10
全体	492(67.8%) _(例)	234 _(例)	726 _(例)

p=0.0253

平均発症年齢

最終観察時病型	平均発症年齢±SD	症例数
全身型	5.7±3.7	170
全身発症型関節炎	5.3±3.7	34
持続型少関節炎	4.6±3.7	183
進展型少関節炎	4.7±3.8	40
リウマトイド因子陰性多関節炎	7.2±4.4	95
リウマトイド因子陽性多関節炎	9.6±3.8	148
付着部炎関連関節炎	9.6±4.1	36
乾癬性関節炎	12.7±1.6	4
未分類関節炎	7.2±4.0	10
全体	6.6±4.3 (歳)	720 (例)

多関節炎の発症年齢分布



発症から診断までの期間

最終観察時病型	平均期間±SD	症例数
全身型	0.24±1.15	166
全身発症型関節炎	0.20±0.67	34
持続型少関節炎	0.43±0.78	180
進展型少関節炎	0.83±1.21	39
リウマトイド因子陰性多関節炎	0.91±2.29	94
リウマトイド因子陽性多関節炎	0.58±1.13	147
付着部炎関連関節炎	0.86±1.27	36
乾癬性関節炎	1.69±2.13	4
未分類関節炎	2.58±4.11	10
全体	0.55±1.40	710

(年) (例)

ぶどう膜炎合併率

最終観察時病型	ぶどう膜炎あり	症例数
全身型	0(0%)	170
全身発症型関節炎	0(0%)	34
持続型少関節炎	29(15.7%)	184
進展型少関節炎	7(17.5%)	40
リウマトイド因子陰性多関節炎	5(5.3%)	95
リウマトイド因子陽性多関節炎	0(0%)	152
付着部炎関連関節炎	2(5.4%)	37
乾癬性関節炎	0(0%)	4
未分類関節炎	1(10.0%)	10
全体	44(6.1%)	726

(例) (例)

ぶどう膜炎合併の有無と診断時抗核抗体の関連

		抗核抗体					
		40倍以下	80倍	160倍	320倍	640倍	1280倍以上
ぶどう膜炎 / 例 (%)	有	6 16.2%	11 29.7%	11 29.7%	2 5.4%	5 13.5%	2 5.4%
	無	371 64.5%	76 13.2%	77 13.4%	35 6.1%	12 2.1%	4 0.7%

Pearsonのχ²乗検定 p<0.0001

家族歴

- JIA:11例(1.5%)
- 関節リウマチ:34例(4.7%)
- 上記以外のリウマチ性疾患:26例(3.6%)
- HLA-B27関連疾患:6例(0.8%)
- 甲状腺疾患の家族歴:12例(1.6%)

診断時CRP

最終観察時病型	平均CRP±SD	症例数
全身型	11.0±7.0	133
全身発症型関節炎	10.8±6.9	25
持続型少関節炎	1.3±2.0	171
進展型少関節炎	0.8±1.2	33
リウマトイド因子陰性多関節炎	2.7±3.6	81
リウマトイド因子陽性多関節炎	1.8±2.1	133
付着部炎関連関節炎	1.3±2.1	36
乾癬性関節炎	3.6±6.3	4
未分類関節炎	1.1±1.8	8

(mg/dL) (例)

診断時血液沈降速度(1時間値)

最終観察時病型	平均値±SD	症例数
全身型	81.6±31.2	94
全身発症型関節炎	95.3±30.1	12
持続型少関節炎	32.5±26.1	154
進展型少関節炎	28.9±18.3	29
リウマトイド因子陰性多関節炎	39.3±31.4	78
リウマトイド因子陽性多関節炎	44.3±28.1	124
付着部炎関連関節炎	27.8±31.4	35
乾癬性関節炎	36.5±44.6	4
未分類関節炎	22.1±14.8	7

(mm/hr) (例)

診断時血清MMP-3(ステロイド非投与例)

最終観察時病型	平均MMP-3±SD	症例数
全身型	130.5±253.8	78
全身発症型関節炎	94.8±141.5	17
持続型少関節炎	185.8±402.9	141
進展型少関節炎	109.7±95.6	27
リウマトイド因子陰性多関節炎	270.5±323.5	64
リウマトイド因子陽性多関節炎	167.3±153.4	102
付着部炎関連関節炎	81.2±126	32
乾癬性関節炎	200.1±214	4
未分類関節炎	130.5±253.8	78

(ng/mL) (例)

少関節炎 vs. 付着部炎関連関節炎 p=0.0005
 リウマトイド因子陰性多関節炎 vs. 付着部炎関連関節炎 p<0.0001 (Wilcoxon検定)

診断時抗核抗体

	40倍以下	80倍	160倍	320倍	640倍	1280倍	
女	218 52.0%	75 17.9%	73 17.4%	31 7.4%	16 3.8%	6 1.4%	例 (%)
男	158 82.3%	12 6.3%	15 7.8%	6 3.1%	1 0.5%	0 0%	

Pearsonのχ²乗検定 p<0.0001

抗核抗体	平均年齢±SD	症例数(例)
40倍以下	7.2±4.4	374
80倍	6.7±4.4	87
160倍	5.7±4.3	88
320倍	5.8±4.4	37
640倍	5.8±4.5	16
1280倍以上	4.1±3.2	6

診断時の抗核抗体

最終観察時病型	40倍以下	80倍	160倍	320倍	640倍	1280倍	
全身型	110 90.9%	7 5.8%	4 3.3%	0 0%	0 0%	0 0%	
全身発症型関節炎	21 100.0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	
持続型少関節炎	79 45.4%	29 16.7%	41 23.6%	16 9.2%	8 4.6%	1 0.6%	
進展型少関節炎	13 38.2%	4 11.8%	10 29.4%	4 11.8%	2 5.9%	1 2.9%	
リウマトイド因子陰性多関節炎	41 51.3%	15 18.8%	11 13.8%	9 11.3%	2 2.5%	2 2.5%	
リウマトイド因子陽性多関節炎	74 56.9%	25 19.2%	18 13.8%	7 5.4%	4 3.1%	2 1.5%	
付着部炎関連関節炎	30 83.3%	3 8.3%	1 2.8%	1 2.8%	1 2.8%	0 0%	
乾癬性関節炎	2 50.0%	1 25.0%	1 25.0%	0 0%	0 0%	0 0%	
未分類関節炎	4 50.0%	3 37.5%	1 12.5%	0 0%	0 0%	0 0%	(例)

診断時のリウマトイド因子

最終観察時病型	陽性	陰性	症例数
全身型	2(1.9%)	102(98.1%)	104
全身発症型関節炎	1(4.8%)	20(95.2%)	21
持続型少関節炎	2(1.2%)	165(98.8%)	167
進展型少関節炎	1(2.7%)	36(97.3%)	37
リウマトイド因子陰性多関節炎	4(5.0%)	76(95.0%)	80
リウマトイド因子陽性多関節炎	121(95.3%)	6(4.7%)	127
付着部炎関連関節炎	0(0%)	34(100%)	34
乾癬性関節炎	0(0%)	3(100%)	3
未分類関節炎	3(37.5%)	5(62.5%)	8
全体	134(23.1%)	447(76.9%)	581 (例)

診断時の抗CCP抗体

最終観察時病型	陽性	陰性	症例数
全身型	2(4.7%)	41(95.3%)	43
全身発症型関節炎	0(0%)	10(100%)	10
持続型少関節炎	3(2.3%)	126(97.7%)	129
進展型少関節炎	2(7.7%)	24(92.3%)	26
リウマトイド因子陰性多関節炎	4(6.3%)	60(93.8%)	64
リウマトイド因子陽性多関節炎	91(82.0%)	20(18.0%)	111
付着部炎関連関節炎	0(0%)	27(100%)	27
乾癬性関節炎	0(0%)	4(100%)	4
未分類関節炎	3(50.0%)	3(50.0%)	6
全体	315(25.0%)	105(75.0%)	420 (例)

診断時リウマトイド因子と抗シトルリン化ペプチド抗体

リウマトイド因子:RF
抗シトルリン化ペプチド抗体:ACPA

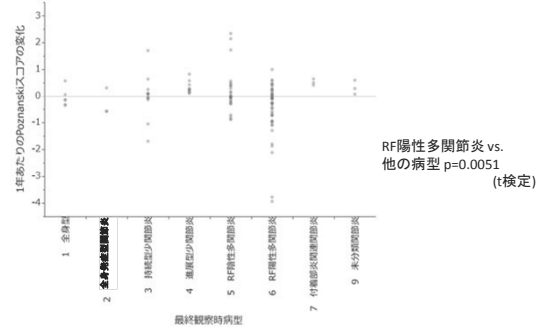
ACPA

		陰性	陽性	例 (%)
RF	陰性	129 88.4 %	17 11.6 %	
	陽性	15 21.1 %	56 78.9 %	

Fisherの正確検定/両側検定 p<0.0001

Poznanski score 1年あたりの変化量(左手)

経過中と診断時の2回Poznanski scoreのdataが得られた120例での検討
(平均観察期間 3.6±2.8年)



診断時JADAS-27

最終観察時病型	平均値±SD	症例数
全身型	14.60	1
全身発症型関節炎	22.10	1
持続型少関節炎	13.37±6.78	19
進展型少関節炎	15.96±7.33	5
リウマトイド因子陰性多関節炎	16.59±7.46	16
リウマトイド因子陽性多関節炎	24.90±7.98	33
付着部炎関連関節炎	14.26±7.81	12
乾癬性関節炎	N.D	0
未分類関節炎	13.00	1

RF陽性多関節炎 vs. その他の病型 p<0.0001
(Wilcoxon検定)

最終観察時JADAS-27

最終観察時病型	平均値±SD	症例数
全身型	0.30±0.84	85
全身発症型関節炎	2.35±6.23	22
持続型少関節炎	0.97±2.21	98
進展型少関節炎	2.03±3.19	23
リウマトイド因子陰性多関節炎	1.34±2.78	55
リウマトイド因子陽性多関節炎	2.71±4.22	82
付着部炎関連関節炎	3.36±4.78	22
乾癬性関節炎	0.00	1
未分類関節炎	1.46±3.71	9

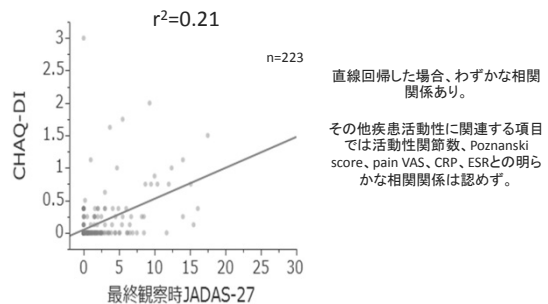
全身型 vs. その他の病型 p<0.0001
RF陽性多関節炎 vs. その他の病型 p=0.0002
(Wilcoxon検定)

最終観察時CHAQ DI

最終観察時病型	平均値±SD	Sample数
全身型	0.04±0.15	70
全身発症型関節炎	0.06±0.15	6
持続型少関節炎	0.11±0.28	96
進展型少関節炎	0.31±0.64	23
リウマトイド因子陰性多関節炎	0.13±0.32	41
リウマトイド因子陽性多関節炎	0.30±0.51	69
付着部炎関連関節炎	0.26±0.36	14
乾癬性関節炎	0.00±0.00	2
未分類関節炎	1.00±1.73	3 (例)

全身型 vs. RF陽性多関節炎 p<0.0001
全身型 vs. 付着部炎関連関節炎 p=0.0005
(Wilcoxon検定)

最終観察時CHAQ DIとJADAS-27の相関



病的骨折について

最終観察時病型	病的骨折あり	症例数
全身型	6(3.5%)	170
全身発症型関節炎	4(11.8%)	34
持続型少関節炎	0(0%)	184
進展型少関節炎	0(0%)	40
リウマトイド因子陰性多関節炎	0(0%)	95
リウマトイド因子陽性多関節炎	1(0.7%)	152
付着部炎関連関節炎	0(0%)	37
乾癬性関節炎	0(0%)	4
未分類関節炎	0(0%)	10
全体	11(1.5%)	726 (例)

全身型 vs. 全身発症型関節炎 p=0.0648
 全身発症型関節炎 vs. その他の病型 p=0.0011
 (Fisherの正確検定/両側検定)

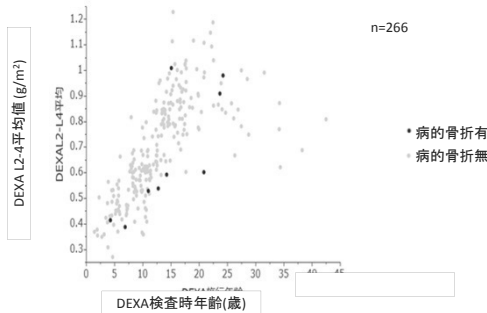
病的骨折の有無とグルココルチコイドの累積投与期間

	累積投与期間	症例数
病的骨折無	47.2±56.3	489
病的骨折有	154.1±115	111

(月) (例)

p=0.0002 (Wilcoxon検定)

DEXA L2-4平均値の年齢別分布 (病的骨折の有無別)



NSAIDs投与歴

最終観察時病型	投与歴あり	症例数
全身型	97(57.1%)	170
全身発症型関節炎	21(61.8%)	34
持続型少関節炎	165(89.7%)	184
進展型少関節炎	33(82.5%)	40
リウマトイド因子陰性多関節炎	84(88.4%)	95
リウマトイド因子陽性多関節炎	141(92.8%)	152
付着部炎関連関節炎	32(86.5%)	37
乾癬性関節炎	4(100%)	4
未分類関節炎	9(90.0%)	10
全体	11(80.7%)	726 (例)

投与されたNSAIDsの種類と投与された症例数

- イブプロフェン 342例
- ナプロキセン 162例
- フルルビプロフェン 74例
- セレコキシブ 18例
- ロキソプロフェン 51例
- ジクロフェナク 20例
- メロキシカム 20例
- アスピリン 21例
- エトドラク 5例 など

MTXの投与歴

最終観察時病型	投与歴なし	投与既往	最終観察時投与中	症例数
全身型	118(69.4%)	32(18.8%)	20(11.8%)	170
全身発症型関節炎	7(20.6%)	13(38.2%)	14(41.2%)	34
持続型少関節炎	11(6.0%)	48(26.1%)	125(67.9%)	184
進展型少関節炎	2(5.0%)	10(25.0%)	28(70.0%)	40
リウマトイド因子陰性多関節炎	2(2.1%)	35(36.8%)	58(61.1%)	95
リウマトイド因子陽性多関節炎	5(3.3%)	57(37.5%)	90(59.2%)	152
付着部炎関連関節炎	14(37.8%)	7(18.9%)	16(43.2%)	37
乾癬性関節炎	0(0%)	2(50.0%)	2(50.0%)	4
未分類関節炎	0(0%)	4(40.0%)	6(60.0%)	10 (例)
全体	11(28.7%)	208(28.7%)	359(49.5%)	726

全身型 vs. 全身発症型関節炎 MTX投与歴 30.6% vs. 79.4% p<0.0001
 (Fisherの正確検定/両側検定)

MTXの投与量

最終観察時病型	平均量	±SD	Sample数
全身型	7.2	±2.8	20
全身発症型関節炎	8.5	±2.0	14
持続型少関節炎	7.4	±2.4	120
進展型少関節炎	6.8	±2.8	26
リウマトイド因子陰性多関節炎	7.0	±2.4	53
リウマトイド因子陽性多関節炎	7.6	±2.5	85
付着部炎関連関節炎	7.1	±2.3	14
乾癬性関節炎	7.5	±1.3	2
未分類関節炎	7.0	±2.2	5
	(mg/m ²)	(mg/m ²)	(例)

グルココルチコイドの投与歴

最終観察時病型	投与歴なし	投与既往	最終観察時 投与中	症例数
全身型	3(1.8%)	81(46.6%)	86(50.7%)	170
全身発症型関節炎	0(0%)	17(50.0%)	17(50.0%)	34
持続型少関節炎	91(49.5%)	78(42.3%)	15(8.2%)	184
進展型少関節炎	17(42.5%)	19(47.5%)	4(10.0%)	40
リウマトイド因子陰性多関節炎	35(36.8%)	50(52.6%)	10(10.5%)	95
リウマトイド因子陽性多関節炎	33(21.7%)	84(55.3%)	35(23.0%)	152
付着部炎関連関節炎	24(64.9%)	11(29.7%)	2(5.4%)	37
乾癬性関節炎	3(75.0%)	1(25.0%)	0(0%)	4
未分類関節炎	5(50.0%)	3(30.0%)	2(20.0%)	10
全体	211(29.1%)	344(47.4%)	171(23.6%)	726(例)

グルココルチコイド累積投与期間の平均

最終観察時病型	平均量±SD	症例数
全身型	54.8±57.9	165
全身発症型関節炎	107.0±93.8	33
持続型少関節炎	32.7±31.6	87
進展型少関節炎	35.7±42.3	23
リウマトイド因子陰性多関節炎	39.3±54.5	59
リウマトイド因子陽性多関節炎	50.1±66.7	114
付着部炎関連関節炎	13.9±14.2	13
乾癬性関節炎	72.0	1
未分類関節炎	51.4±41.8	5
	49.5±60.1	500
	(月)	(例)

全身型 vs. 全身発症型関節炎 p=0.0008 (Wilcoxon検定)

生物学的製剤投与歴

最終観察時病型	投与歴なし	投与既往	最終観察時 投与中	症例数
全身型	47(27.6%)	17(10.0%)	106(62.4%)	170
全身発症型関節炎	8(23.5%)	3(8.8%)	23(67.6%)	34
持続型少関節炎	121(65.8%)	10(5.4%)	53(28.8%)	184
進展型少関節炎	19(47.5%)	2(5.0%)	19(47.5%)	40
リウマトイド因子陰性多関節炎	37(38.9%)	7(7.4%)	51(53.7%)	95
リウマトイド因子陽性多関節炎	23(15.1%)	7(4.6%)	122(80.3%)	152
付着部炎関連関節炎	16(43.2%)	1(2.7%)	20(54.1%)	37
乾癬性関節炎	2(50.0%)	1(25.0%)	1(25.0%)	4
未分類関節炎	1(10.0%)	0(0.0%)	9(90.0%)	10(例)
全体	274(37.7%)	48(6.6%)	404(55.6%)	726

各生物学的製剤ごとの投与率 (JIAに適應のあるもののみ)

	全身型	全身発症型関節炎	持続型少関節炎	進展型少関節炎	リウマトイド因子陰性多関節炎	リウマトイド因子陽性多関節炎	付着部炎関連関節炎	乾癬性関節炎	未分類関節炎
症例数	170	34	184	40	95	152	37	4	10
トシリズマブ									
投与既往	25(14.7%)	6(17.7%)	6(3.3%)	1(2.5%)	7(7.4%)	18(11.8%)	1(2.5%)	1(25%)	1(10%)
投与中	93(54.7%)	19(55.9%)	22(12%)	7(17.5%)	20(21.1%)	67(44.1%)	0	0	3(30%)
エタネルセプト									
投与既往	3(1.8%)	1(2.9%)	2(1.1%)	3(7.5%)	3(3.2%)	21(13.8%)	1(2.7%)	0	0
投与中	3(1.8%)	0	3(1.6%)	4(10%)	13(13.7%)	22(14.5%)	2(5.4%)	0	0
アダリムマブ									
投与既往	1(0.59%)	1(2.9%)	13(7.1%)	2(5%)	4(4.2%)	21(13.8%)	2(5.4%)	1(25%)	1(10%)
投与中	1(0.59%)	0	20(10.9%)	4(10%)	13(13.7%)	19(12.5%)	15(40.5%)	1(25%)	5(50%)
投与歴有 (過去+現在)	123(72.4%)	26(76.4%)	63(35.2%)	21(52.5%)	58(61.1%)	129(84.9%)	21(56.8%)	2(50%)	9(90%)

*投与既往=過去に投与され、途中で中止となった症例

その他の生物学的製剤 (治験症例含む)

- ・インフリキシマブ: 投与既往20例、投与中10例 (10例中7例でぶどう膜炎合併)
- ・ゴリムマブ: 投与既往1例、投与中7例
- ・セルトリズマブ・ペゴル: 投与中3例
- ・アバタセプト: 投与既往1例、投与中7例
- ・カナキヌマブ: 投与既往1例、投与中11例

全身型及び全身発症型関節炎における生物学的製剤中止理由 (%は投与症例総数に対する数値)							
	病勢改善	一次無効	二次無効	副作用	その他	中止例数 (投与例総数)	
トシリズマブ	全身型	15	1	2	6	1	25(118)
		12.7%	0.8%	1.7%	5.1%	0.8%	21.2%
	全身発症型関節炎	0	4	0	2	0	6(25)
		0%	16%	0%	8%	0%	24%
エタネルセプト	全身型	0	2	1	0	0	3(6)
		0%	33.3%	16.7%	0%	0%	50%
	全身発症型関節炎	0	1	0	0	0	1(1)
		0%	100%	0%	0%	0%	100%
アダリムマブ	全身型	0	0	1	0	0	1(2)
		0%	0%	50%	0%	0%	50%
	全身発症型関節炎	0	0	1	0	0	1(1)
		0%	0%	100%	0%	0%	100%
全体	15	8	5	8	1	37(153)	
	9.8%	5.2%	3.3%	5.2%	0.7%	24.2%	

関節型JIAにおける生物学的製剤の中止理由 (%は投与症例総数に対する数値)						
	病勢改善	一次無効	二次無効	副作用	その他	中止症例総数 (投与症例総数)
TCZ	14	10	5	3	3	35(154)
	9.1%	6.5%	3.2%	1.9%	1.9%	22.7%
ETN	4	14	7	3	2	30(74)
	5.4%	18.9%	9.5%	4.1%	2.7%	40.5%
ADA	8	9	19	6	2	44(121)
	6.6%	7.4%	15.7%	5%	1.7%	36.4%
全体	26	33	31	12	7	109(349)
	7.4%	9.5%	8.9%	3.4%	2%	31.2%

Fisherの正確検定/両側検定のp値 ($\alpha=0.167$)

	病勢改善	一次無効	二次無効	副作用
TCZ vs. ETN	p=0.4362	p=0.0096	p=0.0609	p=0.3927
TCZ vs. ADA	p=0.5081	p=0.8133	p=0.0004	p=0.1880
ETN vs. ADA	p=1.0000	p=0.0216	p=0.2790	p=1.0000

最終観察時の生物学的製剤使用(18歳以上)			
最終観察時病型	生物学的製剤投与例	%	症例数
全身型	18	85.7	21
全身発症型関節炎	8	72.7	11
持続型少関節炎	8	50	16
進展型少関節炎	5	71.4	7
リウマトイド因子陰性多関節炎	15	78.9	24
リウマトイド因子陽性多関節炎	45	76.3	59
付着部炎関連関節炎	2	50	4
乾癬性関節炎	1	50	2
未分類関節炎	4	100	4
全体	106	71.6	148

成人例(18歳以上)の就学状況			
出席状況		運動制限	
病勢のために欠席することはない	73	制限なし	61
病勢のために欠席・遅刻・早退する	1	強い運動は制限	10
病勢が強く、通学できていない	1	運動禁止	3
病勢以外の理由で不登校となっている	0		
詳細不明	3		
(例)			
通院の負担		勉強	
通院による就学への負担はない	53	不自由なく可能	69
負担が大勢に影響はない	16	病勢のために制限されている	3
通院により就学上、非常に不利な状況となっている	1	詳細不明	6
詳細不明	8		
(例)			

成人例(18歳以上)の就労状況			
出席状況		運動制限	
病勢のために就労時間が制限・欠勤することはない	35	制限なく労働できている	18
病勢のために欠勤・遅刻・早退する。フルタイムで働けない	4	激しい肉体労働は制限されている	12
病勢が強く休職している	0	仕事上、肉体労働は行わない	11
病勢以外の理由で休職している	1	詳細不明	1
詳細不明	2		
(例)			
通院の負担			
通院による就学への負担はない	23		
負担が大勢に影響はない	16		
通院により就労上、非常に不利な状況となっている	2		
詳細不明	1		
(例)			

成人例(18歳以上)を小児科で診療している理由	
特に理由なし	59
理由あり	89
(例)	
小児科で診療されている理由(複数回答可)	
まだ学生であるため	28
病勢がまだコントロールできていないため	13
本人の希望	40
保護者の希望	16
紹介可能な成人科が存在しないため	3
成人科と併診している	4

成人例(18歳以上)が成人診療科へ 転科する予定

予定なし 85
 予定あり 63
 (例)

- 予定している転科のタイミング(複数回答可)
- 進学を契機に転科予定 9
 - 就職を契機に転科予定 16
 - 結婚、育児希望を契機に転科予定 5
 - 病勢がコントロール出来次第転科予定 6
 - 本人の希望のタイミングで転科予定 22
 - 保護者の希望のタイミングで転科予定 8
 - 紹介可能な成人科が見つかり次第転科予定 7

マクロファージ活性化症候群

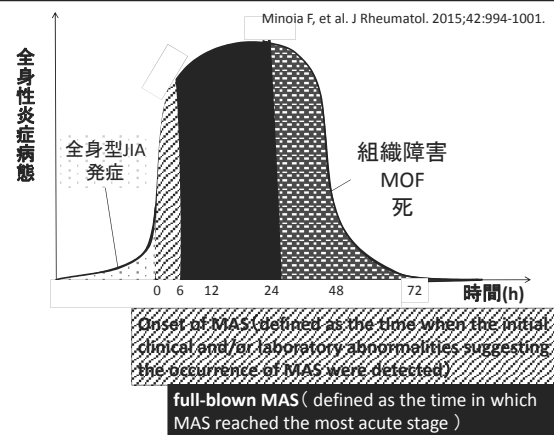
The classification criteria for MAS in systemic juvenile idiopathic arthritis

(Ravelli A, et al. Ann Rheum Dis. 2016 ;75:481-9.)

全身型JIAと診断されている症例または疑われる発熱を呈する症例において、下記の基準を満たす場合

- 1 血清フェリチン値上昇 (>684ng/ml)
+
- 2 下記のうち少なくとも2項目以上を満たした場合

- 血小板減少(≤18.1万/μl)
- AST上昇(>48 IU/l)
- トリグリセライド上昇(>156mg/dl)
- 低フィブリノーゲン血症(≤360mg/dl)



結果

【対象】 合計98例
 2006年10月～2016年5月にMASと診断した症例 32例
 2013年4月～2015年12月の全身型JIA(s-JIA)の新規診断例および再燃例 66例

【除外症例】 合計13例
 MAS以外の疾患が疑われる症例 4例
 TCZ使用例 2例
 データが不十分(フェリチン値なし等) 7例 (MAS診断例2例, s-JIA症例5例)

解析対象例 85例

MAS症例 25例
 onset of MAS 6例
 full-blown MAS 19例
 s-JIA症例 60例

Full-blown MAS 19症例のMAS合併時の各項目値

症例	フェリチン	血小板	AST	TG	fibrinogen
	>684	≤18.1	>48	>156	≤360
6	8042.6	20	136	320	244
8	46255	11.5	308	nd	360
9	8983.1	17.7	542	287	289
14	1397	13.2	633	nd	308
23	32572	15.2	1729	nd	67
24	5120	17	61	nd	nd
25	7398	21.6	432	213	286.3
26	7963	19.5	245	nd	345
27	18027.5	10.5	422	130	276
29	3665	18.5	182	nd	153
50	85836	12.6	2191	273	299
56	13087.1	13.5	49	118	459
57	20755.7	18	78	215	226
64	55442.4	20.8	80	nd	384
67	3382.7	15.5	170	284	191
77	11080.3	14.1	99	141	nd
95	68310	7.1	1096	325	118
96	42490	8.2	356	397	nd
98	4144	12.8	76	290	286

分類基準の条件を満たす

Onset of MAS 6症例のMAS合併時の各項目値

症例	フェリチン >684	血小板 ≤18.1	AST >48	TG >156	fibrinogen ≤360
2	10351	22.1	62	150	308
7	6030	21.7	64	140	306
20	2510	25.6	403	108	301
62	30373.3	19.7	56	144	330
79	7550.38	21.6	82	240	487
87	2202	14.9	95	227	204

	Full-blown MAS	Onset of MAS	S-JIA
診断基準を満たすもの	18	6	0
診断基準を満たさないもの	1	0	60
特異度	94.7%	100%	
感度		96% (24/25)	100% (25/25)

Onset of MAS/Full-blown MAS 24症例

診断基準を満たすもの	24例	4項目満たす	3項目満たす	2項目満たす
4項目すべて測定	16	7	3	5
3項目測定	7		4	3
2項目測定	1			1

Full-blown MAS 18症例

診断基準を満たすもの	18例	4項目満たす	3項目満たす	2項目満たす
4項目すべて測定	10	6	3	1
3項目測定	7		4	3
2項目測定	1			1

Onset of MAS 6症例

診断基準を満たすもの	6例	4項目満たす	3項目満たす	2項目満たす
4項目すべて測定	10	1	0	5

4項目すべて測定した症例での比較では、Full-blown MASの方が多くの項目を満たす症例が多い。
→ 重症化した方が陽性項目数が増える。

Onset of MAS/Full-blown MAS 24症例

	測定されていた症例	基準を満たした症例	基準を満たさない症例
血小板数	25 (100%)	15 (60%)	10 (40%)
AST	25 (100%)	25 (100%)	0 (0%)
TG	18 (72%)	11 (61%)	7 (39%)
Fibrinogen	22 (88%)	19 (86%)	3 (14%)

Full-blown MAS 18症例

	測定されていた症例	基準を満たした症例	基準を満たさない症例
血小板数	19 (100%)	14 (74%)	5 (26%)
AST	19 (100%)	19 (100%)	0 (0%)
TG	12 (63%)	9 (75%)	3 (25%)
Fibrinogen	16 (84%)	14 (88%)	2 (12%)

Onset of MAS 6症例

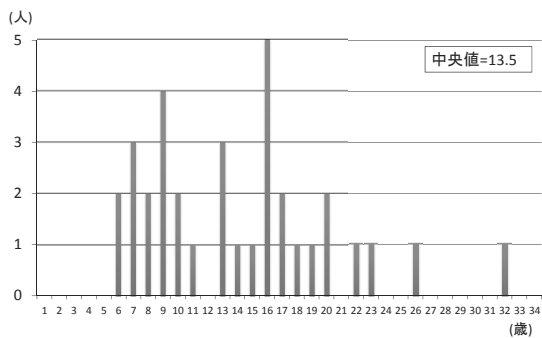
	測定されていた症例	基準を満たした症例	基準を満たさない症例
血小板数	6 (100%)	1 (17%)	5 (83%)
AST	6 (100%)	6 (100%)	0 (0%)
TG	6 (100%)	2 (33%)	4 (66%)
Fibrinogen	6 (100%)	5 (83%)	1 (17%)

TG値が測定される割合が低い傾向にある。
AST値の上昇、Fibrinogen値の低下はMAS早期から認められ、
病期が進行すると血小板数の低下やTGの上昇を認める。

JIAに合併するぶどう膜炎 (JIA-U)

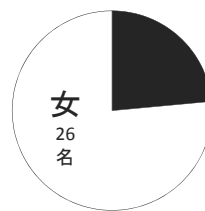
項目: 人口動態

現在の年齢 n=34

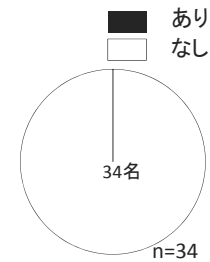


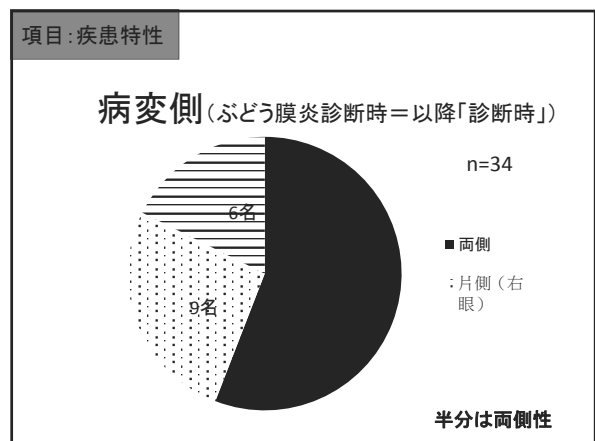
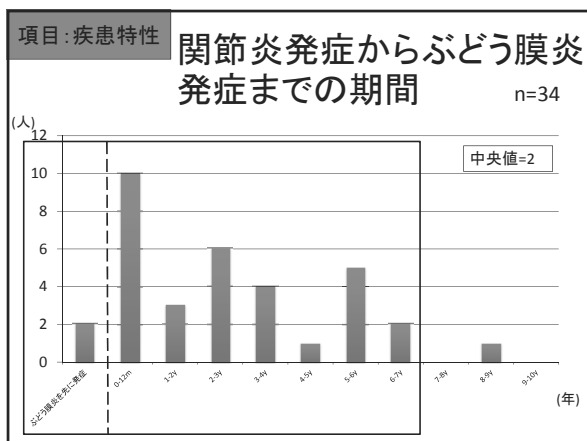
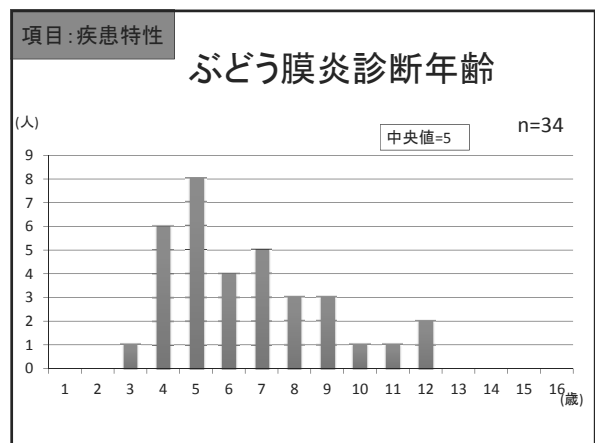
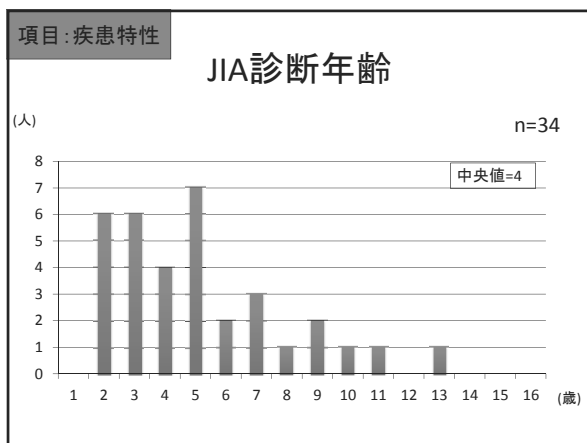
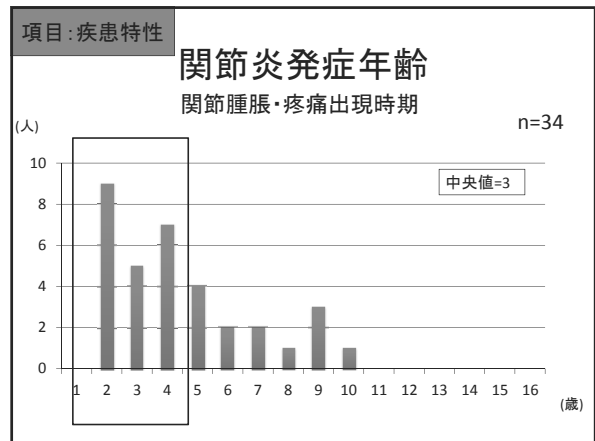
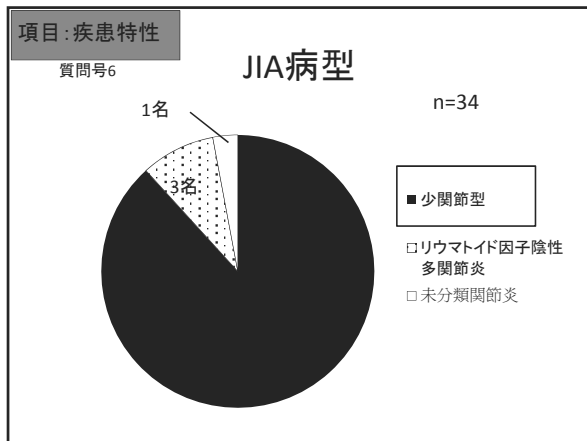
項目: 人口動態

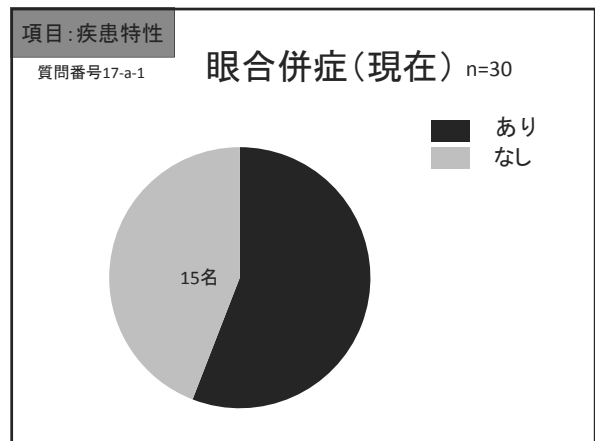
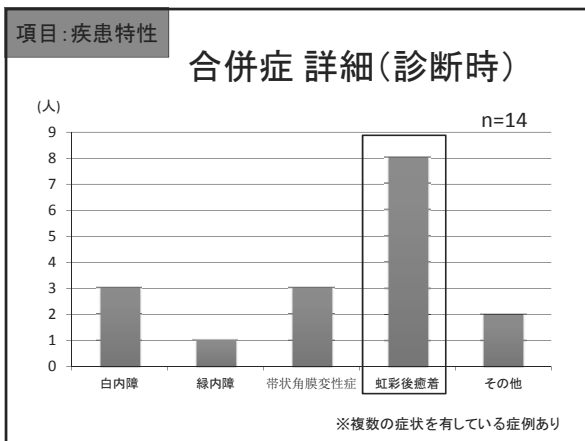
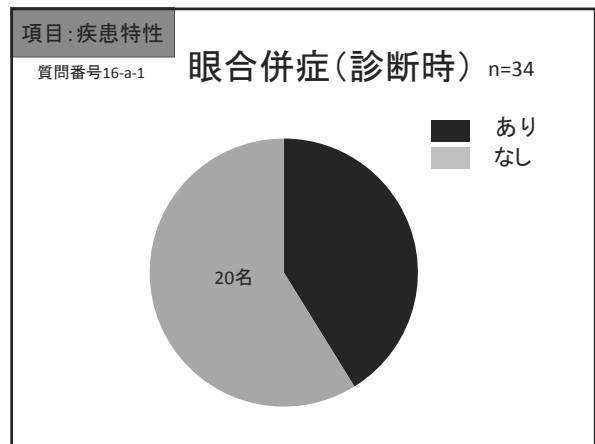
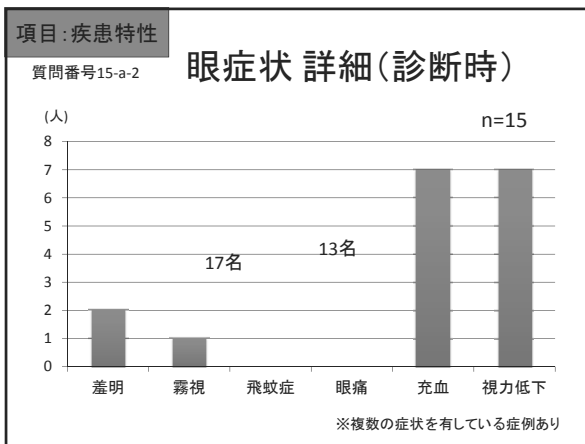
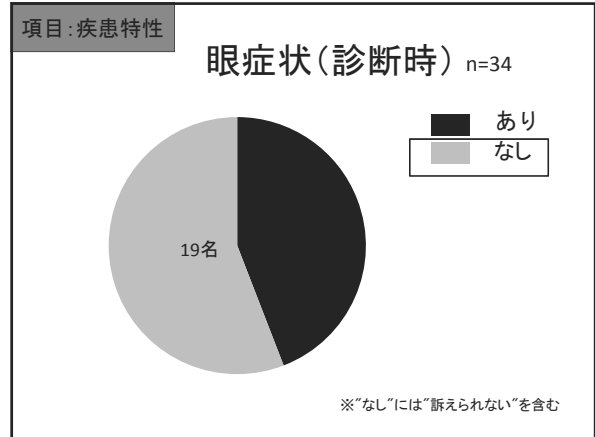
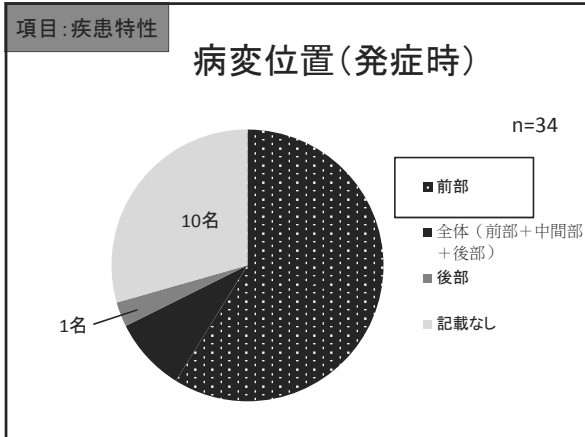
性別

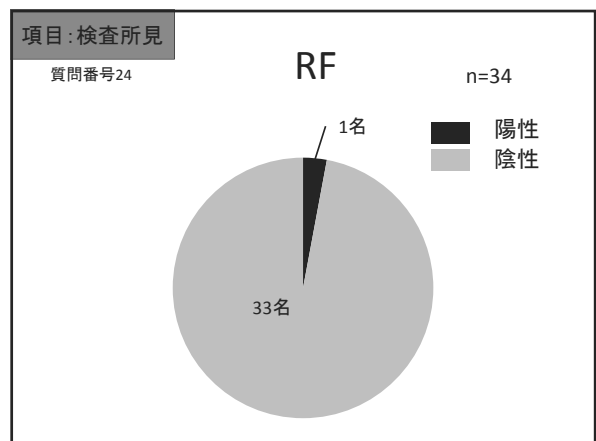
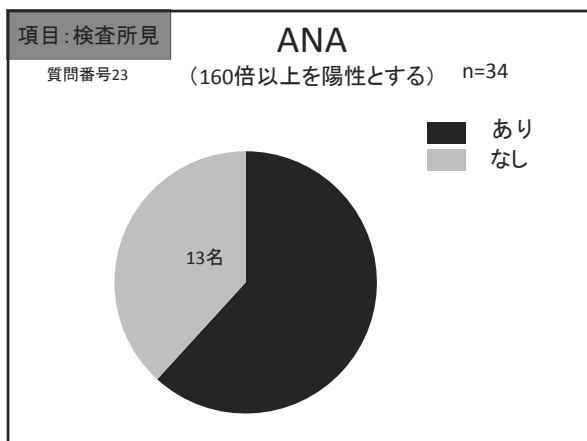
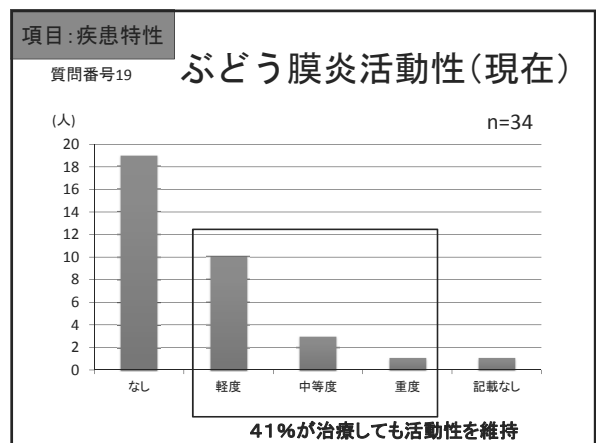
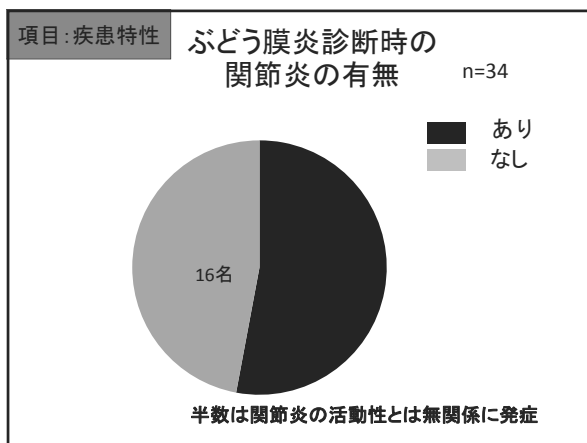
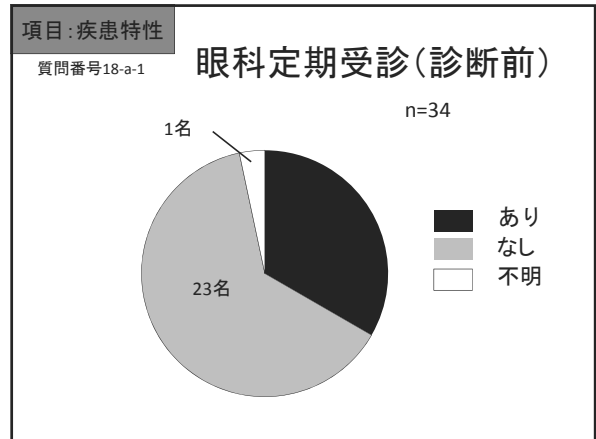
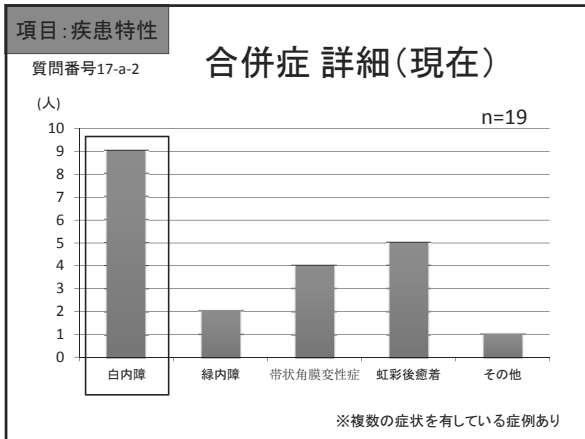


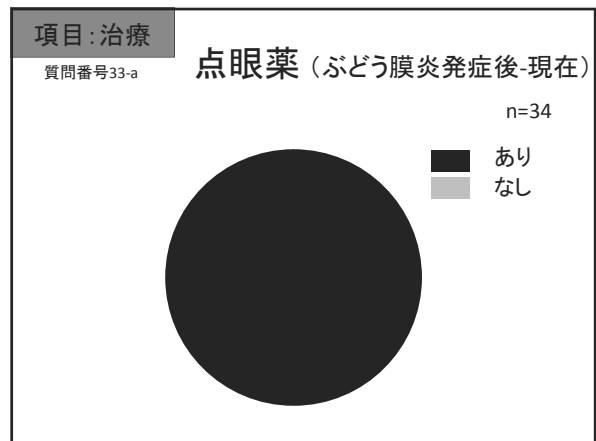
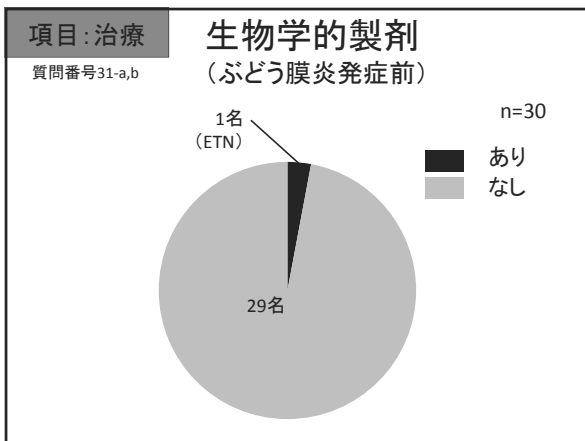
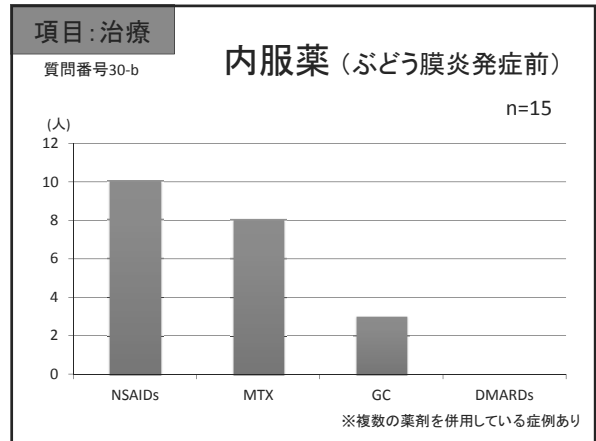
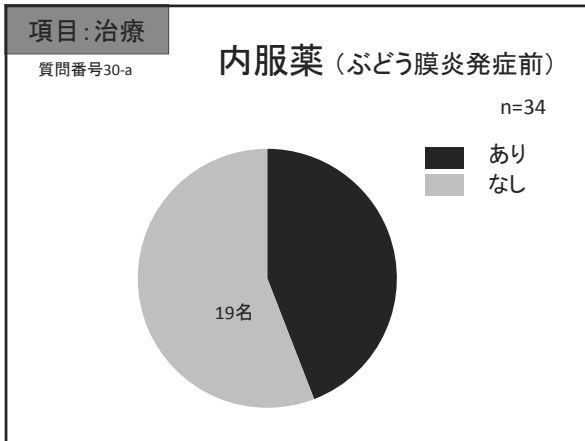
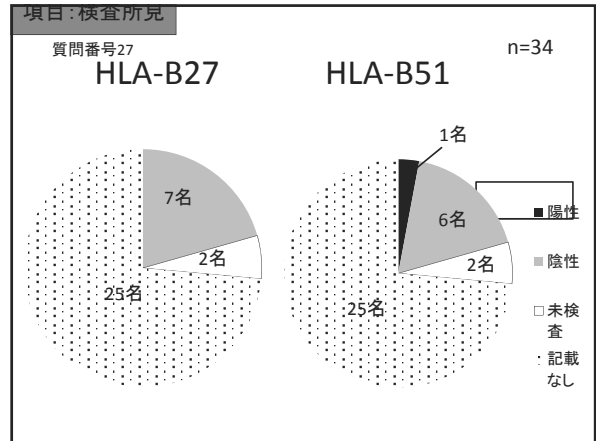
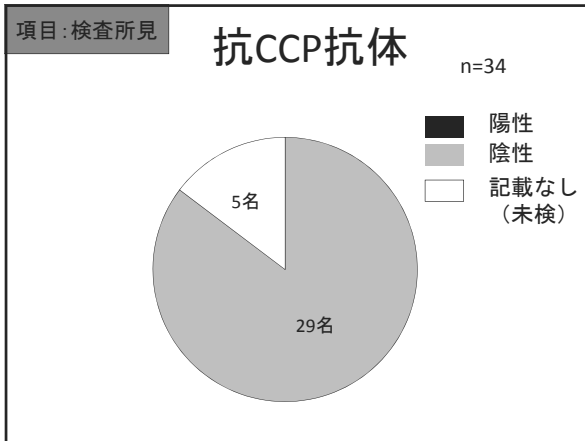
ぶどう膜炎の家族歴

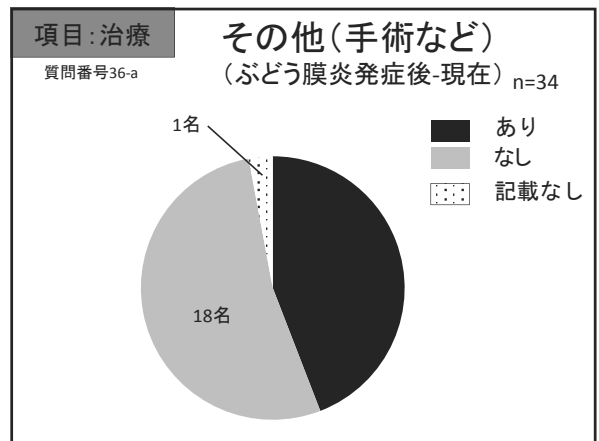
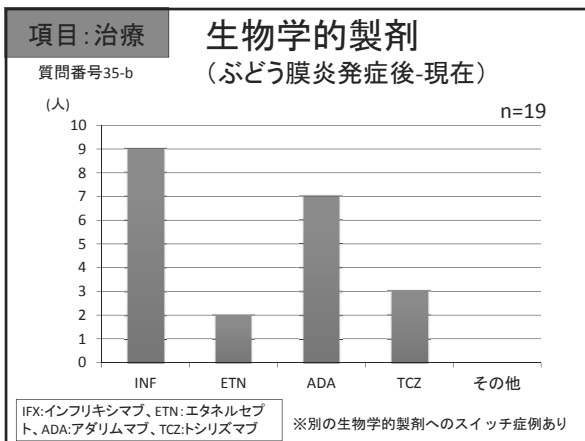
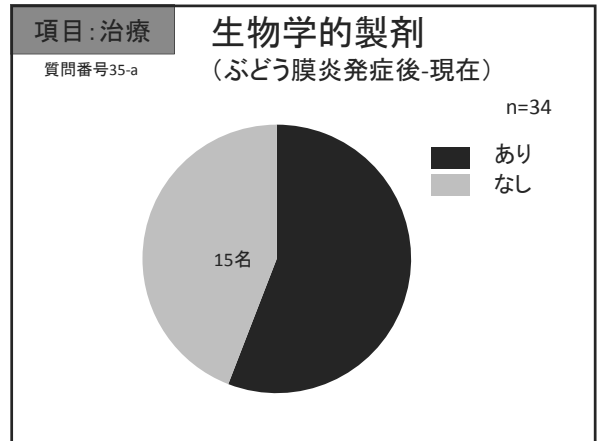
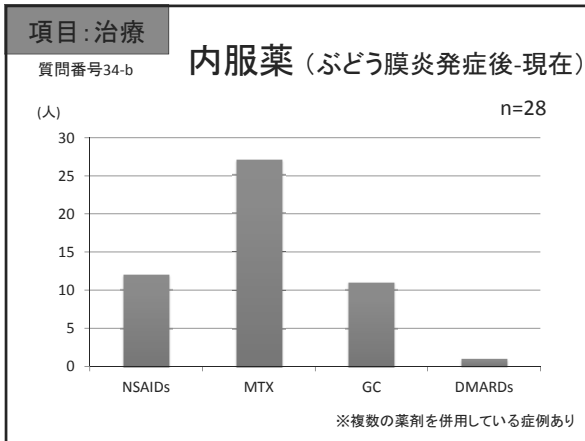
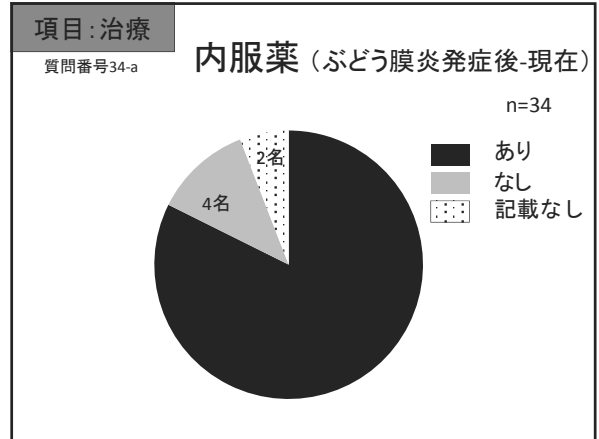
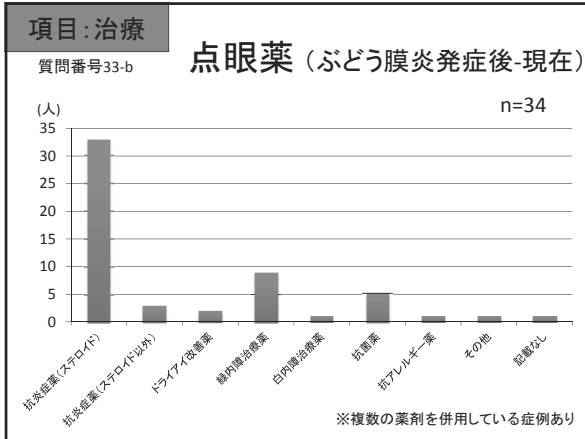












項目:治療

その他(手術など)

質問番号36-b

(ぶどう膜炎発症後-現在) n=15

- 1 帯状角膜炎除去術
- 2 トリアムシロン注射
- 3 超音波乳化吸引術(PEA)+後房型有水晶体眼内レンズ(IOL)
- 4 PEA+IOL→癒着解除、虹彩切除術
- 5 右PEA+IOL、左トラベキュlectミー
- 6 右PEA+IOL+前部硝子体切除(A-vit)
- 7 両側PEA+IOL、DEX眼内注射
- 8 左PEA+A-vit
- 9 左緑内障開放+PEA+IOL
- 10 左PEA+IOL
- 11 左PEA+IOL
- 13 角膜輪部水晶体+A-vit
- 14 帯状角膜炎除去術
- 15 水晶体再建術

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)）
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）

小児 SLE の診療の手引きの作成に関する研究

研究分担者： 鹿児島大学医学部保健学科 教授 武井 修治

研究要旨

小児 SLE は SLE 全体の 15-17%を占め、成人例と比べてもその病態はより重篤・急性なばかりか、副腎皮質ステロイド薬による成長障害など小児に特有な副作用がある。しかしながら小児 SLE の診療経験の豊富な小児科医は極めて少ないため、専門性の高い医療を均一に提供するための診療ガイドラインが求められていた。しかし、成人領域においても包括的な SLE 診療ガイドラインは存在せず、2010 年に腎や神経精神ループスに限定したガイドライン/recommendation が発表されたものの、小児 SLE を対象とした診療ガイドラインはない。

そこで、本邦での 2 回の小児 SLE 全国調査で判明した予後の改善に関連した治療情報や、小児 SLE を対象とした内外の文献を収集し、小児科専門医を対象とした小児 SLE の診療の手引きの作成を試みた。しかしながら収集した文献には前向き研究など evidence レベルの高い報告は極めて少なく、後ろ向きの症例集積研究などが主体であった。そこでまずは収集した研究情報を元に素案を作成し、6 名の小児 SLE のエキスパートによる討議を繰り返しながら、小児 SLE 診療の手引きとしてまとめた。

診療の手引きでは、臓器障害の軽重やリスクをもとに重症度分類を規定し、重症度に従った寛解導入療法、寛解維持療法に分けて記載した。また診療手順を 3 ステップに分け、それぞれの段階で必要な検査やその目的を述べた。また日常生活について記載し、予防接種や妊娠分娩での注意点なども掲載した。

Key Words：全身性エリテマトーデス、小児、診療の手引き、診断、治療

研究協力者

伊藤保彦(日本医科大学小児科 教授)、五十嵐徹(日本医科大学小児科 講師)、山口賢一(聖路加国際病院リウマチ膠原病センター 医長)、山崎和子(埼玉医科大学総合医療センター小児科 講師)、久保田知洋(鹿児島大学病院小児科 医員)、新井達(聖路加国際病院皮膚科 部長)

A. 研究目的と背景

全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus (SLE)は自己免疫疾患の代表的な疾患であり、特徴的な皮疹のみならず、腎や中枢神経系に多様な臓器障害を引き起こす全身性難治性疾患である。SLE のうち、16 歳未満の小児期に発症する SLE

(小児 SLE)は SLE 全体の 15-17%を占め、成人例と比べるとその病態をより重篤で、臨床経過もより急性である。また、SLE の治療薬には、成人にない副作用(成長障害)や薬理代謝の違いがあるため、小児 SLE の診療には小児特有の高い専門性が求められる。

しかしながら、本邦における小児リウマチ専門医は約 60 名と少なく(平成 26 年度)、また専門医の勤務する小児医療機関は、特定の地域に偏在している。その結果、本邦の小児 SLE の多くは、腎、神経、感染症、免疫、アレルギー等に専門性を持つ小児科専門医や、成人のリウマチ専門医によって診療されているのが現状である。

その一方で、小児リウマチ専門施設を中心に、小児 SLE の治療において免疫抑制薬の積極的な併用が進められ、その累積 10 年生存率は 2005 年の全国調査では 93.8%まで改善した¹⁾。しかし永続的な臓器障害を抱えた 10 年累積生存率は 73.5%に過ぎず、約 1/4 は永続的な障害を抱えて生存していた。

これらの状況から、より高度な専門医療をより均一に提供する方法として、小児 SLE に対する診療ガイドライン作成の必要性が再確認された。しかし多様な病態・臨床像をもつ SLE では、成人領域においても包括的な診療ガイドラインは現在でも存在せず、ようやくループス腎炎や神経精神ループスに対する診療ガイドラインが European League Against Rheumatism (EULAR)や American College of Rheumatology (ACR)から 2010 年に発表されたのみである。このような成人 SLE の状況を鑑み、更に

evidence 少ない小児 SLE では Minds に準拠した診療ガイドラインを策定することは極めて困難と思われた。そこで、可能な限り evidence の高い文献を収集し、良質な expert opinion を盛り込んだ小児 SLE の診療の手引きを作成することを目的とした。

B. 研究方法

小児 SLE の診療経験が豊富で、小児 SLE に対する臨床研究を行っている小児リウマチ医 5 名を小児 SLE 診療の手引き作成委員として依頼した。また腎が SLE の主要な臓器障害であることから、作成委員 5 名のうち 2 名は小児腎専門医である。また皮疹については皮膚科医 1 名の協力を仰いだ。

作成の基盤となる小児 SLE における医療情報は、本邦で行われた 2 つの全国調査から収集した。一つは 1980 年~1994 年に発症した小児 SLE を対象とした全国調査と、もう一つは 1995 年~2006 年に発症した小児 SLE を対象とした全国調査であり、2 つの全国調査を比較して、予後改善と関連した治療を解析した。

文献は、PubMed を用いて小児 SLE の臨床像、病態、治療、予後に関連する文献を、作成委員で分担して可能な限り収集した。以上の情報を集約し、narrative な診療の手引きのドラフト素案を作成した。またこの素案は、分担班会議を 5 回開催して作成委員同士で素案に対する意見交換や決定を行い、メール会議等を介して、その削除修正を繰り返した。

C. 研究結果

1. 作成までの経緯(図 1)

小児 SLE を対象とした 2 つの全国調査で得られた情報は、小児期のリウマチ膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究班 ((2008 年~2010 年、主任研究者：横田俊平) で整理され、本手引きの基盤となった。ただ、SLE の治療薬として極めて重要なミコフェノール酸モフェチル mycophenolate mofetil (MMF) と hydroxychloroquine

(HCQ) の 2 製剤に対する保険適応は本邦では認められていなかった。しかし、この研究班の最終年である 2010 年に、欧州リウマチ学会 European League Against Rheumatism (EULAR) が神経精神ループス、European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) と共同してループス腎炎、また同じ 2010 年に米国リウマチ学会 American College of Rheumatology (ACR) がループス腎炎診療ガイドラインを公表し、MMF と HCQ の位置づけが明確に示された。その結果、本邦でも公知申請に向けた動きが加速したが、作成した小児 SLE の診療の手引きの中で MMF と HCQ の位置づけを明確に記載できないため、両製剤の保険適応の動きを見守ることになった。

その後、2015 年に小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究班 (2015 年~2016 年、主任研究者・森雅亮) が組織され、同じ 2015 年にこの 2 製剤は本邦でも保険適応を取得し、診療の手引きの完成に向けた作業が進められた。

2. 構成

手引きを構成する項目を表 1 に示す。

小児 SLE の病態や特徴、2 つの全国調査の成績、小児リウマチ医療の現状などを説明し、本手引きが作られた背景を概略した。

また、収集された論文の全てが小児 SLE を対象とした研究ではなく、また小児 SLE を対象とした研究であってもその多くが症例集積研究など、必ずしもエビデンスレベルの高い論文ではなかった。したがって、収集した論文の情報を小児 SLE 診療のエキスパートである作成委員が判断・検討し、この手引きに反映させたことを説明して、本手引きの使い方の注意を喚起した。

3. 小児 SLE 診療の手引き

1) 診療の手順と必要な検査

小児 SLE の診療の手順を、step 1 から step 3 に分けて記載した(表 2)。またこのステップを踏むことによって、治療開始時に必要な重症度分類が出来るよう、それぞれの step で実施すべき検査や、治療開始までに行う検査の意味づけを示した (表 3)。

診断については、従来の小児 SLE の分類基準のみならず、2014 年に発表された SLICC 分類診断を記載した。また、皮疹は診断の契機となる重要な所見であり、SLICC 分類基準では多様な皮疹が組み込まれたことから、appendix 1 の中で画像を用いて皮疹への説明を強化した。

2) 治療

小児 SLE の治療において、最も重要な目標は、臓器障害の発生抑止、あるいはその進行抑止である。そこで小児 SLE の重症度分類は、予後からみた臓器障害の軽重と発生リスクで規定し、低リスク群、中程度リスク群、高リスク群の 3 群に分けた。また、初期治療はこれらの重症度(リスク)に応じた治療を選択する方式とした。また、リスクに応じた寛解導入療法と寛解維持療法をそれぞれ記載した。

治療薬についても、投与対象の重症度(リ

スク群)を記載するとともに、SLE の病態 (SLE,ループス腎炎、ネフローゼ症候群) 別の保険適応も記載して便宜を図った(表 4)。

3) 長期寛解期の治療と日常生活
寛解病態の評価指標を記載する共に、長期経過の副作用についての記載を行った。また、日常生活上の注意点、予防接種、妊娠と分娩に関する情報を記載した。

4. 今後の方針

この診療の手引きは、日本小児リウマチ学会での承認を得た後、日本小児科学会、日本リウマチ学会でのパブリックコメントを得る予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Wakiguchi H, Takei S, Kubota T, Miyazono A, Kawano Y. Treatable renal disease in children with silent lupus nephritis detected by baseline biopsy; association with serum C3 levels. Clin Rheumatol 2016, Epub ahead of print.

2) 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, Atsumi T, Mori M. A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan. Mod Rheumatol 2015, 25: 858-864.

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 2015, 25: 854-857.

4) 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 2015, 25: 335-343.

2. 学会発表

なし

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

3. その他

なし

表1:小児SLE診療の手引き2017の構成

緒言

I. 小児SLE診療の手引きの成り立ち

1. 小児SLEの病態と特徴
2. 全国調査の成績と治療目標の変遷
3. 小児リウマチ医療の現状
4. 小児SLE診療の手引き2017の使い方(限界)
文献

II. 小児SLE診療の手引き

1. 診断と病態把握
 - 1-1. 診断(第一段階)
Appendix 1 (小児SLEの皮疹)
 - 1-2. 病態及び疾患活動性評価(第二段階)
 - 1-3. 治療開始前のベースライン評価(第三段階)
文献

2. 治療施設の検討
文献

3. 治療

- 3-1. 治療目標
- 3-2. 初期治療の重要性
- 3-3. 重症度分類
低リスク群
中程度リスク群
高リスク群
Appendix 2
その他の注意点
- 3-4. 臓器障害リスク群の治療
 - a) 低リスク群の治療
・寛解導入
・寛解維持
 - b) 中等度リスク群の治療
・寛解導入
・寛解維持

3. 治療(つづき)

- 3-4. 臓器障害リスク群の治療(つづき)
 - c) 高度リスク群の治療
・寛解導入
・寛解維持
 - d) 併用薬
補足1 HCQ
補足1 メチルプレドニゾンパルス療法
補足3 MMF
補足4 IVCY

文献

- 3-5. 合併症の治療
 - a) 短期効果の指標
 - b) 長期効果の指標
 - c) 疾患活動性指標の使い方
- 3-6. 合併症の治療
 - a) 抗リン脂質抗体症候群
 - b) シェーグレン症候群
 - c) TMA

文献 Appendix 3

4. 寛解期の診療

- 4-1. 治療目標
- 4-2. 寛解病態の評価指標
 - a) 臨床症状
 - b) 検査所見
- 4-3. 副作用の評価
文献

5. 診療手順

6. 患者とその家族への説明.

- 6-1. 日常生活
- 6-2. 予防接種
- 6-3. 妊娠と分娩
- 6-4. 患児と家族支援
文献

表2:小児SLEの診療の手順

Step 1 : 診断

小児SLE分類基準の確認(表1)

鑑別及び併発膠原病の確認

各種自己抗体の検索

抗SS-A/Ro抗体, 抗SS-B/La抗体, 抗RNP抗体, 抗SC 1 -70抗体, など

必要に応じて小唾液腺生検, 唾液腺造影, Schirmerテスト, Saxonテスト

Step 2 : 臓器障害と疾患活動性評価

臓器障害の評価

中枢神経系: 頭部MRIまたはCT, 脳波, 脳血流シンチグラフィ (SPECT)

腎: 尿所見, 腎生検, 腎機能評価, 尿細管機能評価

呼吸器: 胸部X線写真, 胸部CT, 呼吸機能, KL-6

循環器: 心電図, 心臓超音波検査

視覚器: 眼底, 細隙灯, 涙腺機能

末梢循環: サーモグラフィ

疾患活動性(重症度) 評価

血清補体値, 抗dsDNA抗体, 尿蛋白, ESR,

SLEDAI(表3)やBILAGによる疾患活動性(重症度)の総合評価

Step 3 : 治療開始後に向けた, 副作用や合併症のベースライン評価

骨評価: 骨塩量, 骨代謝マーカー, 大腿骨頭部MRI,

眼科検診: 眼圧, 白内障チェック

成長評価: 身長, 体重, 体脂肪

その他: 頸動脈超音波 (動脈硬化), 脂質

表3: 治療開始までに必要な検査

必要/有用な検査	意味づけ	参考事項
1) 診断・鑑別診断		
抗核抗体	診断項目11	・抗核抗体が陰性の場合、SLEは否定的である。 ・低力価の抗核抗体は健康小児でもみられることに留意する(ANA80倍(20%)、160倍(13%))。
抗dsDNA抗体	診断項目10	・本邦で多用されているELISAは、診断基準の標準手技(Farr)より感度が高いが特異性が劣る。
抗Sm抗体	診断基準10	・陽性率20-30%と感度は低いが、特異性が高い。
末梢血	診断項目9	
凝固検査	抗カルジオリピン抗体症候群、DICのscreening	・APTTの延長があれば抗リン脂質抗体症候群の合併を考慮(Appendix-3参照)。線溶系の検査としてFDP, TAT, Fibrinogenも重要。
尿一般、沈査、蛋白定量)	診断項目7	・尿蛋白陰性でも、細胞円柱を検出することがある。
補体	診断項目12	・C3, C4, CH50の低値は発症初期からみられ、診断や病態把握に有用。
抗カルディオリピン抗体(IgG/IgM)、β2GPI	診断項目10	・血栓症の有無の精査(Appendix-3参照)
赤沈、CRP	除外診断、併発感染症スクリーニング	・赤沈: 全例で亢進。正常ならSLEを否定又はDICを合併。 ・CRP: SLEによる漿膜炎、髄膜炎がある場合のみ増加。それ以外で増加した場合は、感染症の存在を考慮する。
心エコー、心電図、胸部Xp	診断項目6	
抗SS-A/B抗体、RF、唾液腺シンチ/MRI、小唾液腺生検	シェーグレン症候群合併	・環状紅斑や著明な倦怠感がある場合。初期には乾燥症状はまれ。
抗RNP抗体、抗Scl-70抗体	MCTDとの鑑別	・レイノー症状や指のソーセージ腫脹を伴う。

表3: 治療開始までに必要な検査(続き)

2) 病態、合併病態評価

生化学検査	肝、腎、膵の機能評価	・AST, ALT, LD(肝), BUN、Creatinine、電解質、尿中β2MG(腎), アミラーゼ(膵)
腎生検	腎病理組織像	・国際分類による評価は、治療方針決定に必須情報
頭部MRI, 脳血流シンチ、EEG	NP-SLE病態	・精神症状があれば、抗リボソームP抗体を追加(Appendix-2参照)。
免疫グロブリン	免疫病態評価	
眼底検査、細隙灯	眼病態評価	・網膜血管炎、ぶどう膜炎
呼吸機能検査、KL-6	間質性肺炎	・呼吸機能検査では、CO拡散能の感度が高い。
甲状腺機能(TSH, T3, T4)	甲状腺疾患	
クームス検査	自己免疫性溶血性貧血	・貧血がある場合
抗平滑筋抗体等	自己免疫性肝炎	

3) 副作用評価のためのベースライン評価

身長・体重・体脂肪	成長障害の監視	
骨塩量(DEXA)、骨代謝マーカー	骨粗鬆症の監視	・ビスフォスフォネート製剤の適応
頚動脈エコー、血清脂質	動脈硬化の監視	
眼科検診	白内障、緑内障監視	

表4：小児SLEにおける免疫抑制薬の適応、投与量

薬剤		適応病態		一日投与量	有効血中濃度	小児SLEでの 保険適応		
		障害risk	病態			SLE	LN	NS
Mizoribine	MZR	軽度	・ Class II 腎炎(寛解維持)	2-4mg/kg/日 (分1～分3)	分1：ピーク値1μg/ml	×	○	○
Azathioprine	AZP	軽度～中等度	・ Class III、IV 腎炎(寛解維持) ・ ステロイドsparing効果	1-3mg/kg/日 (Max 150mg/日)		○	○	×
Cyclosporin A	CYA	中等度～重度	・ Class V 腎炎(寛解導入) ・ Class III,IV, V 腎炎(寛解維持) ・ ステロイドsparing効果 ・ MAS	1.5-5mg/kg/day (分1又は分2)	分1：ピーク値400-700μg/ml 分2：トラフ値 50-100μg/ml	×	×	○
Tacrolimus	TAC	中等度～重度	・ Class V 腎炎(寛解導入) ・ Class III,IV, V 腎炎(寛解維持) ・ ステロイドsparing	0.05-0.15 mg/kg/日 (分1)	トラフ値：3～5 (～8)ng/ml	×	×	×
Mycophenolate mofetil	MMF	中等度～重度	・ Class III, IV, V 腎炎(寛解導入) ・ Class II～V 腎炎(寛解維持) ・ IVCY不応例 ・ ステロイドsparing効果	1g/m ² /日(分2) または 0.5～2 g/day(成人)		×	○	×
Intravenous cyclophosphamide pulse therapy	IVCY	中等度～重度	・ Class III, IV, V 腎炎(寛解導入) ・ NP-SLE ・ 肺出血(血管炎) ・ 劇症APS	500mg*/m ² 6回/月1回→2回/3か月毎 (最大6回) *増量可能(最大750mg)		○	○	×
Hydroxychloroquine	HCQ	軽度～中等度	・ 皮疹、倦怠感 ・ ステロイドsparing効果 ・ 再発抑制	理想体重に応じて 200～400mg/日(分1)		○	○	×

MAS:マクローファージ活性化症候群、LN：ループス腎炎、NS：ネフローゼ症候群、NP-SLE：神経精神症状SLE、APS；抗リン脂質抗体症候群

1994年 小児膠原病全国調査(主任研究者:藤川 敏)、
分担研究:本邦の小児SLEの臨床像と予後(武井修治)

1995年 小児SLE全国調査
1980~1994発症例'80-94Survey

2008年小児SLE全国調査
1995~2006発症例'95-06 Survey

2008~2010年厚労科研:
小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療
に関する研究(横田俊平)
分担研究:小児SLEの難治性病態と治療に関する研究
(武井修治)

小児リウマチ性疾患
調査検討小委員会
2011~2014年
委員長 横田俊平
2015~
委員長 武井修治

2015~2016厚労科研:
JIA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診療ガイドラインの
策定に関する研究(森 雅亮)
・SLE分担班(武井修治)

特定疾患治療研究班

2014~2016年厚労科研
自己免疫性疾患に関する調
査研究(住田孝之)
・SLE分担班(渥美達也)

図1:小児SLE診療の手引き2017—作成の経緯

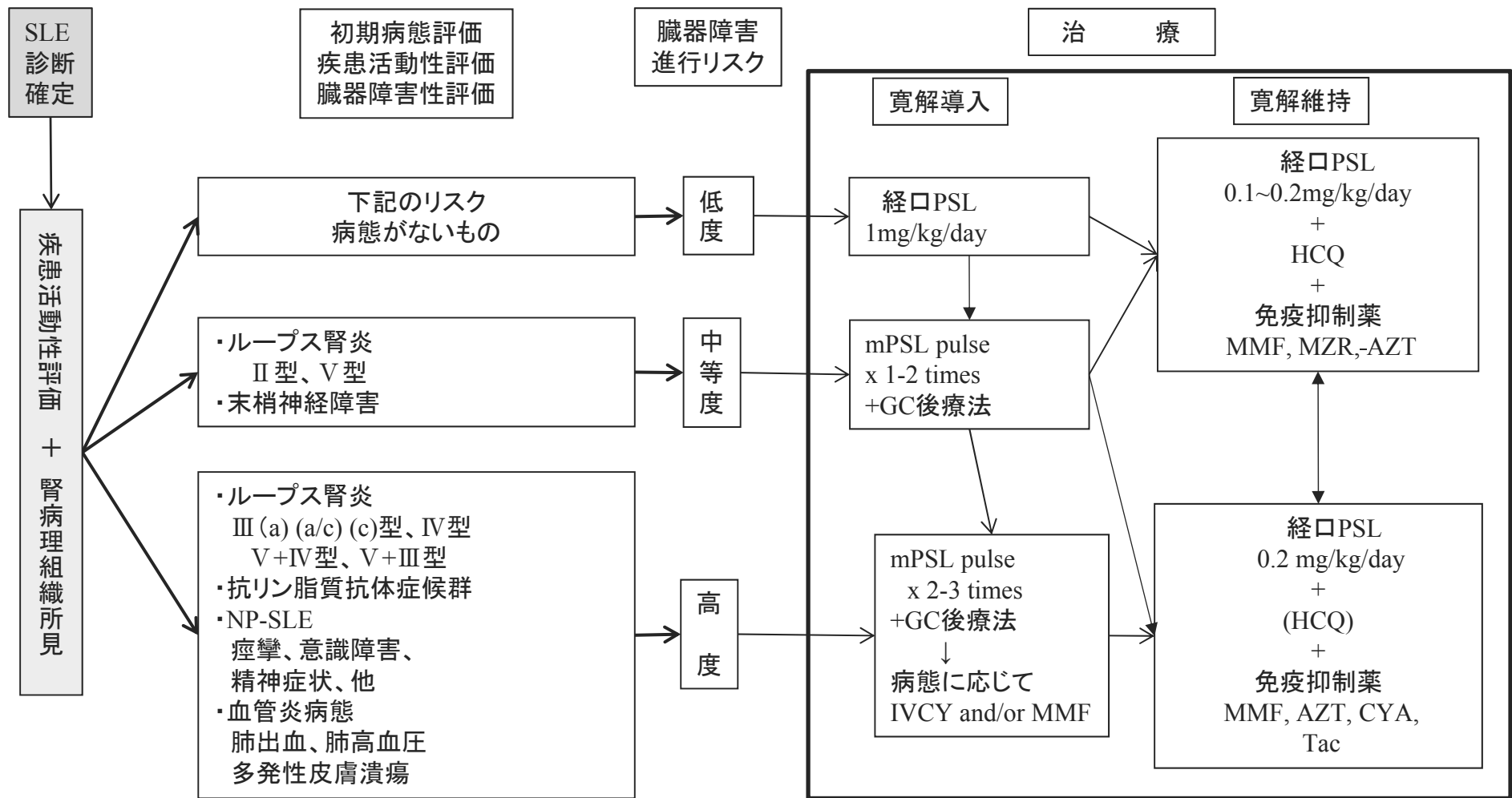


図2: 小児SLEの治療手順診断確定後、疾患活動性の評価や薬効評価のための検査を行い、速やかに治療を開始する。腎生検は安全性を優先して、治療開始後の安定した時期に行う。内服PSL0.2mg/kg/day以下で寛解維持できない例、再燃反復例ではリスクを一つ上げた治療を行う。腎炎例、抗リン脂質抗体症候群では、抗凝固療法を併用する。IVCYとMMFの使い分けは本文で示すが、ClassV腎炎の場合はMMFが用いられる。mPSLやIVCYの実際は本文8~9頁と補2、補足4に記載した。

NP-SLE; 神経精神ループス、PSL: プレドニゾロン、mPSL pulse: メチルプレドニゾロンパルス療法、GC: グルココルチコイド、IVCY: 経静脈シクロフォスファミドパルス療法、MMF: ミコフェノレート酸モフェチル、MZR: ミゾリビン、AZT: アザチオプリン、HCQ: ハイドロキシクロロキン、CYA: シクロスポリンA、Tac: タクロリムス

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)）
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）

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 客員教授 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ある。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検体保管と測定ネットワーク構築を課題とした。平成 28 年度は新診断基準の validation、間質性肺炎合併例の CT 像および病理像の検討ならびに診断の手引き作成を行い、また筋炎特異的自己抗体測定のための班員施設における倫理委員会申請を行っている。

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ある。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28年度は、前年度に作成したロードマップに従い、以下の検討を行った。

- ① 国内症例を用いた IMCCP 分類基準の Validation：班員施設から倫理委員会承認の下に臨床情報を収集し、IMCCP 基準項目に即して会議にて合意形成を行う。
- ② 間質性肺炎合併症例の検討：班員施設の倫理委員会承認の下に収集された患者肺 CT 画像を放射線診断の専門家と検討する。検討内容は過去の成人皮膚筋炎合併間質性肺炎関連論文のレビューより、病変の領域、分布、画像パターン、広がり、および治療反応性とした。また同じ

く班員施設の肺生検および剖検組織を肺病理専門家のもとで検討する。

- ③ 筋炎特異的自己抗体による JDM 再分類の試み：中心となって行う信州大学倫理委員会で承認されており、これをもとに各施設倫理委員会申請中である。今後、日本医科大学アレルギーリウマチ内科の協力を得て、班員施設から患者血清を収集し、自己抗体を測定する。また、患者臨床情報を既に作成した2次調査票をもとに収集し、自己抗体との関連を検討する。
- ④ 診断手引きの作成：班員が分担して手引きを作成し、日本小児リウマチ学会ならびに日本リウマチ学会へのパブリックコメントを募集の上、最終版を作成する。

(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、個人の特特定が不可能であるよう配慮した。

3 研究結果

- 1) IMCCP 国際診断基準の validation : 班員施設より 52 症例の臨床情報を収集し、分担班会議において 1 症例毎に詳細な検討を行った。現在、分担班会議で検討された結果を解析中である。今後成人症例における解析結果と合わせて、国際的に統一された成人および小児の皮膚筋炎の分類基準としてまとめて行く予定である。
- 2) 急速進行性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計 13 症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、死亡例においては剖検所見、治療の介入時期と予後を検討した。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。肺 CT の検討では、成人例同様に下肺野のスリガラス状陰影を呈する症例で急速進行性となる傾向が見られ、このような所見を呈しながら早期治療により治癒に至った症例も見られた。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。剖検および生検組織の病理学的検討では、死亡例の多くが肺胞壁に沿った硝子化を伴う DAD パターンを呈しており、初期に生じたと考えられる器質化とは別の、あるいは進展による変化と考えられた。こうした検討から、少なくとも一部の急速進行性間質性肺炎の症例では、早期介入により救命しうる可能性が示唆された。

- 3) 筋炎特異的自己抗体による JDM 再分類の試み : 班研究としての検討は、各施設倫理委員会での審査中であることから、実質的な結果を得るに至っていない。
- 4) 診断治療の手引き作成 : 前年度に作成した執筆分担案にしたがって各班員が作成、分担研究者の小林がまとめている。頻度の少ない疾患であり、海外文献を合わせてもエビデンスレベルの高い論文はほとんど存在しないことから、執筆に当たっては極力エビデンスに基づきながらも、実質的にはエキスパートによる合意に基づいた (Consensus-based) 診療の手引きとせざるを得なかった。また、病態・治療・予後などは成人 DM と共通する点と異なる点があることから、そうした点を明らかにするような記載としている。作成された手引きは、大きく一般医向けの初期診療用手引きと、専門医がリファレンス

にも用いることができる専門的内容の2つに分けられている。診療における基本方針として“原則として診断が疑われた段階で専門医に集約する”としながらも、一部の地域性等も考慮して非専門医でも専門医にコンサルとしながら診療に当たれるよう配慮しているのが特徴と言える。

4 評価

1) 達成度について

3年間の予定が2年間に短縮されたこともあり、予定されていた間質性肺炎のCT像・病理像の検討結果を今回の手引きに活かすことは出来なかった。今後の新規研究班成立時の課題としたい。また、新分類基準の validation が既に統計解析の段階に至っているにもかかわらず、IMCCP からはいまだに公表されていない状況である。今後、IMCCP からの報告ならびに成人領域との共同研究を経て、国際的に通用する診断基準を作成し、診療の手引きの改定や指定難病および小児慢性疾患特定疾患における診断基準として使用してゆく予定である。こうしたいくつかの問題点を残しながらも、現時点でのエビデンスをフルに活かし、かつ成人や海外と本邦小児例の違いに十分な配慮をした診療の手引きは既に原案が完成しており、日本リウマチ学会等のパブリックコメントを経て発刊できる段階に至っている。

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。また急速進行性間

質性肺炎はわが国に多く、そうした症例の検討はこの致死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

診療の手引きの普及により、JDM 診療の一般医と専門医の連携が容易となる。その結果、専門医への集約化によって短期および長期的予後の改善が期待され、子どもたちの医療・福祉の向上につながる。政策的には、新基準を指定難病および小児慢性疾患特定疾患共通の診断基準とすることで一括した政策的取り扱いが可能となり、診療の手引きによる治療の標準化は医療費の客観的評価を可能にする。

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 年度に策定したロードマップに基づき、ほぼ完成に近づいている。(パブリックコメント募集、関連学会での承認の段階)また、既に作成された IMCCP 診断基準日本語版を用いた調査は各施設倫理委員会承認のもとに集計され、現在統計解析の段階まで進んでいる。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し終えた。

今後、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) JDM 診断の手引きの完成を行い、さらに引き続き 4) 筋炎特異的自己抗体による病型分類、予後の予測、および治療法確立を目指し、ほぼ目的を達成した。今後の新規研究班に継続していきたい。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

<学会発表>

1. 植木将弘, 小林一郎, 戸澤雄介, 竹崎俊一郎, 山田雅文, 桑名正隆, 有賀正: 当科における若年性皮膚筋炎患者での診断遅延例の検討 第 60 回日本リウマチ学会総会 (2016 年 4 月 21-24 日 横浜)
2. 小林一郎: 水痘・帯状疱疹とその予防 シンポジウム 9 臨床に役立つ感染症とリウマチ性疾患の関連 第 60 回日本リウマチ学会総会 (2016 年 4 月 21-24 日 横浜)
3. 小林一郎: 小児 SS は成人 SS の早期発症例か? ミニシンポジウム 小児と成人のシェーグレン症候群の対比について 第 25 回日本シェーグ

レン症候群学会学術集会 (2016 年 9 月 8-9 日 東京)

4. 小林一郎: 自己免疫疾患モデルとしての免疫不全症 シンポジウム “自己免疫疾患の発症機序” 第 26 回日本小児リウマチ学会総会 (2016 年 10 月 21-23 日 千葉)
5. 辻岡 孝郎 小林一郎 植木 将弘 戸澤 雄介 杉山 未奈子 竹崎 俊一郎 大島 淳二郎 井口 晶裕 山田 雅文 有賀 正; 骨関節痛を伴った急性白血病と若年性特発性関節炎の比較検討. 第 26 回日本小児リウマチ学会総会 (2016 年 10 月 21-23 日 千葉)
6. 寺田健作、針生珠海、佐藤逸美、加藤昌、恩田哲雄、寺下友佳代、古瀬優太、鈴木靖人、仲西正憲 鈴木諒太、大倉有加、小林一郎; 発症 3 年半後に診断した若年性皮膚筋炎・若年性特発性関節炎の overlap と考えられる一症例. 第 26 回日本小児リウマチ学会総会 (2016 年 10 月 21-23 日 千葉)
7. 大倉 有加 小林一郎 高橋 豊 戸澤雄介 植木将弘 竹崎俊一郎 山田雅文 有賀 正; 無菌性髄膜炎を合併したシェーグレン症候群 5 例の検討. 第 26 回日本小児リウマチ学会総会 (2016 年 10 月 21-23 日 千葉)

<論文>

1. 小林一郎 小児期発症皮膚筋炎-若

- 年性皮膚筋炎— 特集“慢性疾患患児の一生を診る” 小児内科2016; 48: 1672-5.
2. 小林一郎 水痘・帯状疱疹ウイルスとリウマチ性疾患 臨床免疫・アレルギー科 2016; 66: 454-9.
 3. Okura Y, Kobayashi I, Yamada M, Sasaki S, Yamada Y, Kamioka I, Kanai R, Takahashi Y, Ariga T. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations in C3 deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:640-644.
 4. Kobayashi I, Tozawa Y, Ueki M, Takezaki S, Watanabe S, Iwafuchi H, Yamada M, Kuwana M, Ariga T. Tacrolimus in combination with methotrexate and corticosteroid for the treatment of child-onset anti-SRP antibody-positive necrotizing myopathy. Scand J Rheumatol 2016
<http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2016.1241297>
 5. Muramatsu K, Ujiie H, Yokozeki M, Tsukinaga I, Ito M, Shikano T, Suzuki A, Tozawa T, Kobayashi I. Recurrence of juvenile dermatomyositis 8 years after remission. JAAD Case Reports 2017;3:29-32.
 6. Nakakubo S, Sasaki D, Uetake K, Kobayashi I. Stroke during norovirus infection as the initial episode of antiphospholipid syndrome. Global Pediatr Health 2016; vol. 3, 2333794X15622771.
 7. Ueki M, Kobayashi I, Tozawa Y, Konishi S, Takezaki S, Okamoto T, Yamada M, Ariga T. Anasarca as the initial symptom in a Japanese girl with Sjögren syndrome. Mod Rheumatol Case Reports(in press.)
- 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。

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)）
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）

小児期 Sjögren 症候群の診断基準・重症度分類の標準化と診療ガイドライン策定に関する研究
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、**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臓器病変や QOL を著しく阻害する全身倦怠感なども出現する。SS は経過の個人差が大きく、腺障害、腺外臓器病変の出現時期やその重症度、進行速度も様々であり、また、特徴的とされる腺障害に対して免疫抑制療法の効果が十分でないことから、治療のスタンダードがない。これらの問題を解決するには、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。我々はこれまで、小児の SS 患者は成人の SS の早期病態を呈していることを報告してきた。小児の SS 患者を適切に診断し、フォローアップしていくことが SS の病態解明、ひいては治療・診療のスタンダードを作り上げていくことに寄与する。一方、小児期の患者でも重篤な臓器障害を呈する患者は少なくない。これらの患者の重症度評価を行い、治療反応性を評価していく必要がある。

本研究では①「小児期 Sjögren 症候群診断の手引き」の診断感度の解析 ②「小児期 Sjögren 症候群診療の手引き」の作成 ③ESSDAI を用いた小児期 SS 患者の重症度評価、を行った。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、班員が一堂に会してこれらの症例の診断について検討し、41 例を SS とした。これらの症例を「診断の手引き」で判定したところ、最終観察時には definite 29 例、probable 2 例となった。経過中に possible や probable から definite に至る例もみられた。診断感度は definite 93%、probable 以上 100%であり、厚生省の改訂診断基準が 90%、ACR/EULAR の最新の分類基準では 83.8%と比較して最も高かった。また、他の診断基準では SS と診断分類されない例も possible や probable として SS の可能性を示せることは、患者フォローアップの上から重要と考えられた。これらの患者の臨床情報と文献をもとに、「小児期 SS 診療の手引き」を作成した。また、SS と診断した患者の ESSDAI を用いた重症度の検討では、初診時～6 か月に重症が 25%と高く、腺外症状で受診することが多い小児の特徴と考えられた。

A. 研究目的

Sjögren 症候群(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臓器病変や QOL を著しく阻害する全身倦怠感なども出現する。SS は経過の個人差が大きく、腺障害、腺外臓器病変の出現時期やその重症度、進行速度も様々であり、また、特徴的とされる腺障害に対して免疫抑制療法の効果が十

分でないことから、治療のスタンダードがない。これらの問題を解決するには、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。我々はこれまで、小児の SS 患者は成人の SS の早期病態を呈していることを報告してきた。従って小児の SS 患者を適切に診断し、フォローアップしていくことが SS の病態解明、ひいては治療・診療のスタンダ

ードを作り上げていくことに寄与する。一方、小児期の患者でも重篤な臓器障害を呈する患者は少なくない。これらの患者の重症度評価を行い、治療反応性を評価していく必要がある。

上記より、本研究では

- ①「小児期 Sjögren 症候群診断の手引き」の診断感度の解析
- ②「小児期 Sjögren 症候群診療の手引き」の作成
- ③ ESSDAI を用いた小児期 SS 患者の重症度評価を行う。

これらをもとに、SS の早期診断を可能とし、適切なフォローアップをするシステムを確立することを目的とする。

B. 研究方法

①患者情報の集積

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 患者の情報を調査票を用いて集積した。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研究分担者で検討した。全員の合意をもって SS と診断した。

SS と診断された症例を、「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」にあてはめ、診断分類し、また、他の診断基準と比較した。

②診療の手引きの作成

患者情報および文献から、一般医を対象とした「小児期シェーグレン症候群 診療の手引き」を作成した。

③ESSDAI を用いた重症度評価

SS の重症度評価として国際的に使用されている ESSDAI 日本語版により、集積

症例の 1) 初診から 6 か月、2) 初診から 7 か月～1 年、の 2 期間の重症度を評価した。

(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を行う。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。

C. 研究結果

①SS の診断

今回の調査では主治医診断による小児 SS 78 例のデータが集積された。これらの症例を研究分担者、研究協力者全員で診断の妥当性について検証した。全員の意見の一致をもって SS とし、41 例が SS と診断され、17 例が SS 疑いと判断された。

②「小児期シェーグレン症候群 診断の手引き」の診断感度

SS と診断した 41 例を「診断の手引き」および既存の 4 つの診断・分類基準で評価したところ、最終観察時の診断感度は「厚生省改訂診断基準(1999)」90.3%、

「European-American consensus croup 改訂分類基準(2002)」41.9%、「American College of Rheumatology 分類基準

(2012)」74.9%、「2016 ACR/EULAR 一次性シェーグレン症候群分類基準」83.9%となった。「診断の手引き」ではDefinite 93.5%、probable 以上100%となり、最も診断感度が高かった。

③診療の手引きの作成

集積した症例のデータと文献から、小児リウマチ膠原病の非専門医を対象とした、「小児期シェーグレン症候群 診療の手引き」を作成した。SSには、日本シェーグレン症候群学会が監修した「シェーグレン症候群診断・治療マニュアル」が市販されているため、病態や診断手技の詳細はそれを参考にすることとし、この「手引き」は非専門医に小児SSの存在を知らしめ、SS疑いの患者を見逃さないようにすること、適切な経過フォローができるようにすることを目的とした。今後、関連学会の承認を受け、何らかの形で出版を計画している。

③ESSDAIを用いた重症度評価

一次性SS症例36例について、初診から6か月まで、7か月から1年の期間でESSDAIを評価した。初診から半年の間のESSDAIは14点以上の重症が9例(25.0%)、5点～13点の中等症が19例(52.8%)、5点未満の軽症が8例(22.2%)であった。受診後7ヶ月から1年までの間のESSDAIは14点以上の重症が5例(13.9%)、5点～13点の中等症が17例(47.2%)、5点未満の軽症が14例(38.9%)であった。専門施設初診から半年の間のESSDAI陽性項目は、「健康状態」の項目が20例(55.6%)と最も頻度が高かった。臓器病変を有する例は、「腎病変」1例、「末梢神経障害」2例、「中枢神経障害」3例、「血液障害」4例であった。

初診時から6か月までの重症度が高いのは、小児の特徴と考えられた。初診から6か月の間で、ステロイド薬は10例(27.8%)に、免疫抑制薬は6例(16.7%)に使用されていた。これまで、小児期のSSの治療に関して客観的な指標を用いて解析された報告はなく、今後、標準的な治療法を構築していく上での有用なデータが得られた。

E. 研究発表

1) 国内

<論文>

・冨板美奈子: 小児期の Sjögren 症候群の診断と治療 小児科診療 78; 1115-1123, 2015.

・冨板美奈子: II. 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. 別冊日本臨床 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-I 日本臨床社 874-879, 2015.

・冨板美奈子: 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.

・冨板美奈子: シェーグレン症候群. 小児慢性特定疾病—診断の手引き 日本小児科学会監修、国立成育医療研究センター 小児慢性特定疾病情報室編、463-465, 2015

・冨板美奈子: 小児の特性を考慮した診断・分類基準はあるか? シェーグレン症候群 分子リウマチ治療 9, 53-56, 2016.

・冨板美奈子: 小児シェーグレン症候群を疑ったときの診断の進め方 小児科 57, 1045-1051, 2016.

<発表>

- ・冨板美奈子：小児期の Sjögren 症候群～臨床像と診断～ 第1回 中国・四国 女性リウマチ医の会 特別講演1 2015.6.21 松山
- ・冨板美奈子：小児期の Sjögren 症候群～早期診断と管理～ 第8回静岡小児膠原病・自己炎症性疾患研究会 特別講演 2015.7.25 静岡
- ・冨板美奈子：小児期のシェーグレン症候群：早期診断とフォローアップ 第14回東海小児リウマチ・膠原病研究会 特別講演 2016.2.13 名古屋
- ・冨板美奈子：小児期のシェーグレン症候群をどのように診断するか 第25回日本シェーグレン症候群学会 ミニシンポジウム 小児と成人のシェーグレン症候群の対比について 2016.9.9 東京
- ・冨板美奈子：小児期のシェーグレン症候群 第26回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 会頭講演 2016.10.22 千葉

国外

<発表>

- ・Tomiita M, Malyavantham. M, Kobayashi I, Nonaka Y, Hoshioka A, Ambrus Jr. J.L.,

Suresh L, Novel Autoantibodies in Pediatric Sjögren' s Patients

13th International Sympojium on Sjögren' s syndrome. 2015. 5. 20, Bergen, Norway

- ・Tomiita M, Inoue Y, Arima T, Nakano T, 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 Sympojium on Sjögren' s syndrome. 2015. 5. 21, Bergen, Norway

F. 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。

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)）
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）

小児期発症難治性血管炎症候群の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者：愛媛大学大学院医学系研究科分子・機能領域小児科学講座 助教 中野直子

研究要旨

血管炎症候群は全身の動静脈に非特異的炎症を来し血管の形態異常およびその栄養血管に支配される臓器の障害を来す原因不明の疾患である。小児では川崎病と IgA 血管炎が最多であるが、いずれもセルフリミットな経過を辿ることが多い。一方で慢性に経過する小児期発症血管炎症候群は高安動脈炎（TA）と結節性多発動脈炎（PAN）が主な疾患であるが、特に PAN については臨床像も明らかではない。

TA に対し近年免疫抑制薬を含めた強力な早期治療導入が可能となりつつあるが、2012 年の全国調査では 31 例中 2 例の死亡例が報告され、依然として診断・治療に難渋する疾患である。また、PAN は 2008 年に欧州リウマチ学会/小児リウマチ国際研究機関/小児リウマチヨーロッパ協会（EULAR/PRINTO/PReS）の合同会議で小児の診断基準が設けられたが、厚労省の診断基準と比較すると感度は悪く不可逆的な血管病変の確認が必要であるため合併症や後遺症は必発であり、早期診断が求められる。2014 年に初めて報告された ADA2 欠損症は PAN に表現型が類似していることから、蛋白の機能解析を通じて血管炎の病態解明につながる可能性を秘めている。

将来的には以下の 4 点を明確にする必要がある。

1. 小児期発症高安動脈炎の疫学調査（病態、治療の実際、合併症、後遺症）
2. 小児期発症高安動脈炎の文献検索を用いた治療および予後因子の検討
3. 小児期発症結節性多発動脈炎およびその他の血管炎症候群の疫学調査
4. 小児期発症結節性多発動脈炎症例における CECR1 遺伝子検査と免疫学的検査を含めた機能解析と ADA2 欠損症症例との比較検討

しかし、本年度はこのうち 1 と 3 について疫学調査を中心に研究を行った。

A. 研究の背景と目的

血管炎症候群は全身の動静脈に非特異的炎症を来し血管の形態異常およびその栄養血管に支配される臓器の障害を来す原因不明の疾患である。小児では川崎病と IgA 血管炎が最多であるが、いずれもセルフリミットな経過を辿ることが多い。一方で慢性に経過する小児期発症血管炎症候群は高安動脈炎と結節性多発動脈炎が主な疾患であるがその臨床像はよく知られてい

ない。治療は、成人の治療プロトコールに準じてステロイド薬を中心に免疫抑制薬が使用され、難治例には生物学的製剤の使用例が散見されるが、小児を対象とした診療ガイドラインは策定されていないのが現状である。

高安動脈炎に対し近年免疫抑制薬が保険収載され、強力な早期治療導入が可能となりつつあるが、2012 年の全国調査では 31 例中 2 例の死亡例が報告され、両者はともに急性期のエピソード

一ドであった。依然として診断・治療に難渋する疾患であることが明らかになった。

また、結節性多発動脈炎は2008年に欧州リウマチ学会/小児リウマチ国際研究機関/小児リウマチヨーロッパ協会 (EULAR/PRINTO/PReS) の合同会議で小児の診断基準が設けられたが、厚労省の診断基準と比較すると感度は悪く、不可逆的な血管病変の確認が必要であるため合併症や後遺症は必発であり、早期診断が求められる。2014年に報告されたADA2欠損症は結節性多発動脈炎の表現型が類似していることから、血管炎の病態解明につながる可能性を秘めている。将来的には以下の4点を具体的に明確にする必要がある。

1. 小児期発症高安動脈炎の疫学調査 (病態、治療の実際、合併症、後遺症)
2. 小児期発症高安動脈炎の文献検索を用いた治療および予後因子の検討
3. 小児期発症結節性多発動脈炎およびその他の血管炎症候群の疫学調査
4. 小児期発症結節性多発動脈炎症例およびCECR1遺伝子検査と免疫学的検査を含めた機能解析とADA2欠損症症例との比較検討

本年度は、このうち1と3について疫学調査を中心に研究を行った。4については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に即して、研究の準備に時間を要する可能性が高いので、来年度以降の課題として検討することとした。

B. 研究方法

平成28年度は、全国の小児科医の勤務する医療施設にアンケートを送付し、TAとPANの疫学調査に着手した。

倫理審査などの書類手続きに時間がかかるPANについて二次調査を行い、遺伝子検査や機能解析を施行する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、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

(3)遺伝情報に関する倫理指針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日策定、平成25年2月8日改正)に従った。

遺伝子検査およびそれに関連する遺伝カウンセリングなどの遺伝診療に関して、検査を受ける人(以下「被検者」)、血縁者及びその家族の人権を尊重し、被検者及び血縁者が特定の遺伝子変異を保有するが故に不当な差別(遺伝的差別)を受けることがないように努め、必要に応じて適切な医療及び臨床心理的、社会的支援を受けることができるように務める。

遺伝的検査のための試料は厳格に保管し、また個人識別情報及び検査結果としての個人遺伝情報はその機密性を保護する。

方法として、連結可能匿名化を利用する。研究機関等に渡す検査依頼書には、患者名などの個人情報的一切記載せず、記号化した識別番号のみを記入する。患者名が記載された遺伝子検査の依頼書・報告書等は、研究代表者の元で管理され、みだりに複写したり、担当者以外が容易にアクセス可能な状態にしない。

インフォームド・コンセントについて、遺伝カウンセリング後に本人、もしくは代諾者に文章を用いて口頭で説明し、十分に考える時間を与えた上で文章で同意を得るとともに、必要に応じて遺伝カウンセリングの機会を提供する。

C. 研究結果

- 1) アンケート結果により、全国の小児科で診断治療されているTA、PAN、その他の血管炎について15歳未満と15歳以上の患者数の全国の分布を明らかにした。TAについては15歳未満が69人、15歳以上が70人、PANは15歳未満が16人、15歳以上が23人、その他の血管炎は15歳未満が57人、15歳以上が40人であった。
- 2) 上記調査でPANの症例を治療している全施設（30施設）39症例に対し、患者背景、臨床症状、検査結果、治療経過などについての二次調査を行った。20施設、27症例の情報を収集した。その内訳はPANが19例、皮膚型PAN（cPAN）が10例であった。

3) PAN症例の二次調査と同時に、CECR1遺伝子異常やADA活性の精査の結果と精査希望の有無についての情報も収集した。遺伝子異常やADA活性の精査を既に施行されていた症例は8症例で、すべてPAN症例であった。その内遺伝子異常を指摘された症例は3症例であった。

また、精査希望は14症例であった。

4) 今後はこれらの結果を踏まえて診療ガイドラインの策定を行っていく予定である。

D. 研究発表

1 学会発表

Naoko N, Fumihiro O, Kazuhiro K, Hiroaki U, Kazuko Y, Shinji A, Shoko E, Yoji S, Kazuhiro K, Masaaki M Polyarteritis Nodosa in children: nationwide survey of Japan The 18th International Vasculitis & ANCA workshop, 2017 (Tokyo)

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