

Ⅲ. 分担研究報告

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))
小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた
全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化

成人科医師への小児リウマチ性疾患成人移行例診療における問題点についてのアンケート調査 — 「小児リウマチ性疾患の移行期診療ガイド」作成にむけて —

研究分担者：松井利浩 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 副リウマチ性疾患研究部長

研究分担者：大島至郎 国立病院機構大阪南医療センター 免疫異常疾患研究室長
研究分担者：西山 進 倉敷成人病センター・リウマチ膠原病センター診療部リウマチ科 部長
研究分担者：橋本 求 京都大学医学部附属病院リウマチセンター 特定助教
研究分担者：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
研究分担者：梅林宏明 宮城県立こども病院総合診療科 部長
研究分担者：宮前多佳子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師

研究協力者：平野史生 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 助教
研究協力者：毛利万里子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野 助教
研究協力者：松本拓実 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科 大学院生

研究要旨

「小児リウマチ性疾患の移行期診療ガイド」作成に向け、成人科医師の要望を知るために、成人科医師が感じる移行期診療の問題点につき、National Database of Rheumatic Diseases in Japan(NinJa)参加 45 施設、小児リウマチ学会調査による移行例転院先 36 施設の成人科医師を対象としてアンケート調査を実施した。その結果、小児科との連携状況や移行実績が明らかになるとともに、移行期医療の現状での問題点、移行期診療ガイド作成に向けた具体的な要望、課題などに関して多くの意見を収集できた。今後、これらを参考に、成人科医師の視点、要望を十分に踏まえた移行期診療ガイド作成を行っていく。

A. 研究目的

小児リウマチ性疾患の予後は著しく改善してきているが、大部分の患者は成人になっても治療継続を要する。成人移行後も小児科に留まる症例も多く、成人科への移行がスムーズに行われているとは言い難いが、現行では小児科側にも成人科側にも問題があると言わざるを得ない。移行期医療の問題の解決および円滑な遂行のため、本研究班において「小児リウマチ性疾患の移行期診療ガイド」の作成を計画している。本研究の目的は、成人科医師が感じる移行期診療の問題点を調査し、診療ガイドへの要望を知ることである。

B. 研究方法

National Database of Rheumatic Diseases in Japan(NinJa)参加 45 施設、小児リウマチ学会調査による移行例転院先(以下 PRAJ)36 施設の成人科医師を対象に、小児リウマチ性疾患患者の成人科移行に関するアンケート調査を実施した。

<倫理的配慮>

今回は医師対象の意識調査であり、倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

NinJa21 施設(47%)、PRAJ18 施設(50%)から回答を得た(大学 16 施設、国立病院機構 7 施

設、公立病院 3 施設、一般施設他 13 施設)。回答医師は 46 名(内科 40 名、整形外科 6 名)、医師歴は平均 24.5 歳(7-46 年)であった。移行症例に関して小児科と連携があるのは 24 施設(62%)、連携先は自施設が 17、他施設 4、両者 3 であったが、移行実績のある PRAJ 施設でも連携ありの回答は 72%に留まった。患者一人当たりの診療時間は、移行例>成人発症例との回答が 33%を占め、平均診療時間は成人発症例 8.9 分に対して移行症例は 11.2 分と長かった。移行症例における問題点および不安点として、長期病歴・問題点の把握が困難、小児科からの情報が不足(病歴、治療内容、治療方針、ムンテラ内容、児や親との関係性)、患者・親への教育が不十分、患者の自立不足、親への対応が難しい(口出し、非常識な要求、診察時間の調整と長時間化)、患者の経済的困窮と 20 歳での公費の打ち切り、小児と成人との相違への困惑(治療方針、薬剤、検査値、医療費助成制度など)、信頼関係の構築の困難さ、小児科医との治療方針との違い、移行期特有の問題への不安(成長障害、学業、就職、結婚、妊娠)、先天性疾患合併例への対応などが挙げられた。また、移行時に提供してほしい情報およびガイドへの要望として、発症時の症状、診断根拠、再燃時の症状と具体的な対応、薬剤副作用歴、薬剤変更の根拠、本人・家族の性格や理解度、こだわりや家族関係、本人・家族との関係性やトラブル、ムンテラ内容、今後の治療方針や薬剤の変更や継続の可否とその理由、妊娠の適否や休薬の可否などであった。

D. 考察

E. 結論

成人科医から多くの貴重なご意見を頂戴した。この結果を参考に、成人科医師の視点、要望を十分に踏まえた移行期診療ガイド作成を行っていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsui T, Matsumoto T, Hirano F, Tokunaga F, Okamoto K, Tohma S, Morio T, Kohsaka H, Mori M. Survey of the awareness of adult rheumatologists regarding transitional care for patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol. 2018 Feb 8:1-5. doi: 10.1080/14397595.2018.

2. 学会発表

1) 松井 利浩, 徳永 郁香, 岡本 圭祐, 松本 拓実, 平野 史生, 當間 重人, 森尾 友宏, 上阪 等, 森 雅亮. 小児の膠原病および若年性特発性関節炎 若年性特発性関節炎患者の成人移行後診療に関する成人診療科医の意識調査. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会(2017 年 4 月, 福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))
小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた
全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化

「若年性特発性関節炎における全国調査の解析と、シームレスな診療体制を構築するための課題の検討」

研究分担者：梅林宏明 宮城県立こども病院総合診療科 部長

研究協力者

井上なつみ 金沢大学医薬保健研究域 医学系小児科 医員
大倉有加 KKR 札幌医療センター小児・アレルギーリウマチセンター 医長
岡本奈美 大阪医科大学大学院医学系研究科泌尿生殖・発達医学講座小児科 助教
木澤敏毅 JCHO 札幌北辰病院小児科 医長
久保田知洋 鹿児島大学病院小児科 医員
清水正樹 金沢大学医薬保健研究域 医学系小児科 助教
謝花幸祐 大阪医科大学大学院医学系研究科泌尿生殖・発達医学講座小児科 助教(准)
中岸保夫 兵庫県立こども病院リウマチ科 医長
西村謙一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 助教
水田麻雄 金沢大学医薬保健研究域 医学系小児科 大学院生
八代将登 岡山大学病院小児科 助教
八角高裕 京都大学大学院医学研究科発生成育発達医学講座発達小児科学 講師
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
山出晶子 千葉県立こども病院アレルギー・膠原病科 主任医長
脇口宏之 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座 助教
松本拓実 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病リウマチ内科/生涯免疫難病学講座 大学院生

研究要旨

若年性特発性関節炎 (JIA: Juvenile Idiopathic Arthritis) は 16 歳未満に発症し、少なくとも 6 週間以上持続する、原因不明の慢性関節炎である。

平成 27・28 年度に行われた「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」において、本邦初の小児リウマチ専門施設に対する JIA の大規模疫学調査が行われた。そこで、難治性病態や重篤な合併症について、さらには治療薬の使用実態などが明らかとなった。また、18 歳以上の移行期医療に係る患者のなかで、小児科での診療を続けている患者の状況も明らかとなった。これらの結果をふまえて、成人移行例も多い JIA 患者において、患者の長期的予後に影響を与える難治性病態や合併症、安全な薬剤使用などに関する調査検討を行い、スムーズな成人移行を果たすべくその課題を検討した。

研究協力施設へ依頼し後方視的に診療録を用いた調査では、難治性病態である全身発症型関節炎の病態解析や、合併症であるぶどう膜炎に関する調査、インフルエンザワクチン接種およびインフルエンザ罹患と重症化等に関する調査などを行った。また、JIA の関節炎に対する主要な治療薬である MTX について、日本人 JIA 患児における赤血球中ポリグルタミン化メトトレキサート (MTX-PG) 濃度からみた至適 MTX 投与量・投与方法に関する検討も行われ、適切な用法用量を示唆する結果も得られた。さらに、JIA 患者会に対する移行期医療に関するアンケート調査も行われ、患者視点からの移行医療に対する意識を認識することができた。

これらの作業により、JIA 診療のなかで移行期医療に係る小児期の課題を解決する上での礎を築くことができた。今後はそれぞれの作業を発展させるとともに、移行期医療に係る診療科間、施設間の協力体制の状況を調査し、シームレスな JIA の診療体制を構築するための課題を明らかにしたい。

A. 研究目的

平成 27・28 年度に行われた「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」における、「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」では、本邦初の JIA に対する大規模疫学調査が行われた。そこでは、難治性病態や重篤な合併症である全身発症型関節炎やぶどう膜炎の実態が明らかとなった。また、治療経過中の合併症や治療薬の使用実態なども明らかとなった。

一方、JIA は小児期のうちに治療が完結する例もあれば、成人に達してからも治療や通院が必要な例も多い。成人に移行する例はすなわち罹病期間が長くなるわけだが、関節をはじめとする臓器合併症、ならびに薬剤副作用や感染症による身体へのダメージは、患者の長期的な生活の質や予後に影響を与える。

本研究では、JIA における難治性病態や治療経過中の合併症、治療薬の安全使用などについて調査・検討し、成人への移行例における小児期の問題点を明らかにし、その対応策を図ることを目的とする。

また、移行期医療の充実のためには、医療者の視点のみならず患者側からの視点を組み入れる必要があり、JIA 患者会へのアンケートを行うことでその基礎データを作成する。

B. 研究方法

平成 29 年度は研究初年度として、以下の研究を進めた。

1. 全身発症型関節炎の病態解析
2. JIA 患者におけるインフルエンザ感染およびワクチン接種に関する調査
3. JIA 関連ぶどう膜炎の実態調査
4. 関節型 JIA におけるアンカードラッグである MTX について、日本人 JIA 患児における赤血球中ポリグルタミル化メトトレキサート（MTX-PG）濃度からみた至適 MTX 投与量・投与方法に関する検討
5. JIA 患者会を対象とした移行医療に関するアンケート調査

1～3 については研究協力施設である小児リウマチ専門医療機関において後方視的に診療録を用いて調査を行った。4 では各施設で同意が得られた JIA 患児から、普段の通院・血液検査時に合わせて MTX-PG 濃度測定に係る採血を施行した。5 では患者会の集いに参加した患者および家族にアンケート調査を実施した。

（倫理面への配慮）

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、情報の解析においては、それぞれ施設ごとに新たに作成した研究番号を振り分け、個人が特定できない形とした。MTX-PG 濃度測定患者に対しては、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、個々に文書にて同意を得た。試料を検査会社に提出する際は、新たな研究番号を用いて個人情報には触れない形をとった。いずれも、研究参加は任意であり、参加後の同意撤回はいつでも可能である旨も記載し、患者・家族の意思尊重や個人情報の保護に配慮した。

C. 研究結果

1. 全身発症型関節炎の病態解析

一次調査（予備調査）を行い、143 例の患者情報が集められた。そのうちデータ欠損などにより 6 例が除外され、対象は 137 例（関節炎残存群<トシズマブ承認前>35 例、関節炎残存群<トシズマブ承認後>26 例、関節炎非残存群 76 例）であった。今後、文献検索と既報の整理を行い、二次調査を行う予定である。

2. JIA 患者におけるインフルエンザ感染およびワクチン接種に関する調査

437 例についてインフルエンザワクチン接種とその副反応の有無、インフルエンザ罹患と重症化に関する調査を行った。本調査における JIA 患者のワクチン接種率は 57%で、13 歳以上では 53%であった。これは 13 歳以上の JIA 患者においては一般集団と比較して有意にワクチン接種率が高いことが明らかとなった。また、ワクチン接種後の副反応は 57 例の報告があり、発熱 1 例、関節痛 1 例、局所腫脹 55 例であり、目立った有害事象や原疾患が再燃した例はみられなかった。一方で、ワクチン未接種患者がインフルエンザ罹患後に原疾患が悪化していた。インフルエンザに罹患した 71 例のうち、ワクチン接種後に罹患した例は 39 例（55%）だった。ワクチンとインフルエンザの罹患率については有意な相関は認めず、重症化した症例もいなかった。インフルエンザ罹患率に関して、本調査では 71 名（15%）であり、これは同年代の本邦一般集団（26.5%）と比較して有意に低かった（ χ^2 乗検定, $p < 0.05$ ）（国立感染症研究所、今冬のインフルエンザについて 2016/2017 から一部抜粋）。

3. JIA 関連ぶどう膜炎の実態調査

JIA726 例中 44 例（6.1%）にぶどう膜炎が認められた。そのうち 41 例で追加調査の回答が得られた。ぶどう膜炎の平均診断年齢は 5.6 ± 2.9 歳で、発症時期は関節炎発症前が 4.9%、関節炎治療中が 34.2%、関節炎治療中止後が 21.9%であった。診断時、61.5%は無症状で、36.8%に合併症（白内障、虹彩後癒着など）を認めた。JIA 関連ぶどう膜炎のリスク因子として少関節炎、若年発症、抗核抗体陽性、RF 陰性が挙げられた。一方、治療においては MTX の内服や生物学的製剤などの追加治療により、症状の改善が認められていた。しかしながら、ぶどう膜炎が関節炎の疾患活動性が低い状態の時や免疫抑制剤使用下でも発症している例があり、また生物学的製剤も小児や JIA に適応のない製剤が使用されているなどの問題点が明らかとなった。

4. 日本人 JIA 患児における MTX-PG 濃度からみた至適 MTX 投与量・投与方法に関する検討

53 例の JIA 患者で MTX-PG を測定した。そのうち MTX-PG が全く検出されなかった 4 例を除いた 49 例で検討した。赤血球中 MTX-PG 濃度は

75.12 (57.53–98.62) nmol/L で、体表面積あたり MTX 内

服量との相関近似曲線から、本邦の小児における至適 MTX 投与量は 5~10mg/m²/week と考えられた。年齢による変化は海外同様に認められ、15 歳以上では 2~3 歳より 2 倍程度 MTX-PG 濃度が高かった。その他、分割投与、食後投与、嘔気あり群では MTX-PG 濃度が有意に高値であった。

5. JIA 患者会を対象とした移行医療に関するアンケート調査

19 名(母 10 名、父 4 名、20 歳前後の患者 5 名)から回答が得られた。成人リウマチ科に移ることは 67%で不安を感じ、不安な点は新しい主治医と信頼関係を作ることや長い経過を伝えることであった。また、小児科と成人科の併診期間を経て成人科に転科することを 76.5%が希望していた。理由は、慣れる時間が欲しいためや小児科と成人科との連携・情報共有がしやすいと考えるため、であった。転科のタイミングは病気の状態や治療内容、進学・就職、転居、結婚、などであり、年齢ではなかった。成人になる際に知りたい情報として、病気自体の経過や予後、就職、結婚・妊娠・出産、成人後の医療制度を選択する人が多くみられた。

D. 考察

全身発症型関節炎の病態解析においては、今後、研究協力施設に対して二次調査を実施し解析する。また、並行して生物統計家と相談の上、研究デザインの詳細を決定する。関節炎残存群の発症年齢、性別、発症から関節炎出現までの期間、関節炎の持続期間、罹患関節、治療、関節破壊の程度、日常生活の障害度等を解析するとともに、関節炎残存群と非残存群を様々な項目について比較検討する予定である。

インフルエンザ感染およびワクチン接種に関する調査において、JIA 患者は治療によりインフルエンザが重症化しやすいという傾向は認めず、一般集団と比較して同等もしくは年代によってはワクチン接種率が高く、インフルエンザの罹患率も低かったことから、感染予防に対する意識が高い可能性が示唆された。その理由としては、調査対象が小児リウマチ専門施設であり、受診の際に主治医から感染症のリスク管理としての手指衛生など感染予防策が指導され、患者意識も高まることなどが考えられた。

JIA 関連ぶどう膜炎の実態調査においては、その発症リスク因子が明らかとなったが、8 歳未満および関節炎発症から 7 年未満は、ぶどう膜炎発症に最も注意を要する期間と考えられた。関節炎治療終了後にもぶどう膜炎を発症している例も少なくなく、関節炎治療中止後も眼科フォローが必要であることが予想された。治療においても、小児科と眼科での治療薬における認識の差などもあり、今後は眼科とより一層の協力体制が必要であると考えられた。眼科関連学会(日本眼炎症学会)や日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会と協力し、シームレスな診療体制の構築と、診療ガイド

ラインの作成を目標とする。

MTX-PG 測定においては、日本人 JIA 患者における MTX の適切な用法・用量を示唆する結果が得られたことは意義深い。服薬アドヒアランスの向上にも寄与するものと考えられる。

JIA 患者会を対象としたアンケート調査においては、患者視点での移行医療に対する意識を認識することができた。今後、研究担当施設における外来患者とその保護者、および患者会の会員を対象に同様のアンケートを実施し、より多くの人数から得られた回答を基に、移行期医療を充実させるためのデータとする予定である。

E. 結論と今後の展望

平成 29 年度は、JIA における難治性病態や治療経過中の合併症、治療薬である MTX の適正使用、移行にまつわる患者の意識についてなど、移行期医療にも係る小児期の問題点を解決する上での礎となる作業を行うことができた。

今後はそれぞれの作業を発展させるとともに、移行期医療に係る診療科間、施設間の協力体制の状況を調査し、シームレスな JIA の診療体制を構築するための課題を明らかにしたい。また、治療薬である生物学的製剤についても、適正使用に向けた手引きの作成も行う予定である。

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))

小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた
全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化

小児期発症 SLE の移行期における臨床的課題と病態に関する研究

研究協力者 山口 賢一 聖路加国際大学聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center 医長

研究協力者	武井修治	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達成育学講座(小児科) 客員研究員
研究協力者	五十嵐 徹	日本医科大学大学院小児・思春期学 講師
研究協力者	田中 絵里子	東京医科歯科大学大学院医歯薬総合研究科発生発達病態学 助教
研究協力者	金子 詩子	新潟大学大学院医歯薬総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学大講座 小児科学 助教
研究協力者	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
研究協力者	久保田 知洋	鹿児島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学分野 医員
研究協力者	岡本圭祐	東京医科歯科大学大学院医歯薬総合研究科発生発達病態学 大学院生

研究要旨

小児期発症全身性エリテマトーデス childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus (cSLE) に関するエビデンスを構築し、移行期にまた Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) などの国際的なプロジェクトに対して一定の役割を果たすことを目的として、さらには移行期において小児科から内科への診療情報の提供が不足なく円滑にかつ効率的に行われるための仕組みづくりを目的として、以下の 6 つのプロジェクトを計画した。1) cSLE の移行期チェックリストの構築、2) 成人科移行時における SLE の腎機能と骨塩定量の評価、3) 初回発症時に尿異常を呈さない全身性エリテマトーデスの腎予後に関する検討、4) cSLE に対するシクロフォスファミドの長期的副作用調査、5) 米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会による SLE 分類基準 2017 の本邦小児における有用性の検討、6) cSLE における遺伝要因の検討。

A. 研究背景と目的

全身性エリテマトーデス Systemic Lupus Erythematosus (SLE) は、多臓器に病変を生じる多彩な自己抗体に特徴づけられる自己免疫疾患である。SLE のうち、16 歳未満に発症したものが小児期発症 SLE childhood-onset SLE (cSLE) であり、SLE 全体の 15～17%を占める。有病率は小児人口 10 万人当たり 3.9～4.7 であり、厚生労働省令に基づく難病および医薬品医療機器法に基づく希少疾患の要件を満たす疾患である。cSLE は成人発症 SLE と類似の病態と考えられるが、臨床的には成人例と比較して経過は急性で重症例が多い。

cSLE は稀な疾患であるため、臨床研究が容易ではなく根拠に基づいた治療指針の作成の障壁となっている。平成 27 年度から 28 年度に実施された厚生労働科学研究、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において「小児 SLE 診療の手引き 2017」が作成されたが、多くのエビデンスを成人例の知見に頼らざるを得ない状況にあった。

欧米においても同様の問題が指摘されており、欧州では国と地域を超えた共同研究により最終的に cSLE

についての根拠に基づいた国際ガイドラインを作成することを目的としたプロジェクト Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) が進行中である。このプロジェクトの一環として、平成 29 年に「治療推奨」が公表された。そこでは、各地域で独自に行われがちな診断(近年 SLE で提唱された新しい分類基準の小児例における扱いを含む)と治療方法について標準化を目指した取り組みが行われている。本邦においても、SHARE に代表される国際的な共同研究において一定の役割を果たし、結果として本邦の cSLE 診療をより良いものにしてゆく基盤を作ることは、重要な課題と考える。

もうひとつの重要な課題が移行期である。昭和 35 年当時、cSLE の 5 年生存率は 27%以下と推測されるが、医学の進歩に伴い近年では 10 年生存率が 98%を超えるまでになった。一方で、cSLE の薬剤治療なしの完全完解を達成する割合は高くなく、cSLE の患者は数十年間に及ぶ治療を継続せざるを得ない状況にある。その中でも診療科が小児科から内科に切り替わる移行期は、心理的に不安定になりがちな思春期と重なり、様々な課題が生じることが報告されている。移行期を適切に乗り越えることが cSLE の長期予後に重大な影響を及ぼすと考えられているが、未解決な課題が多く残されている。本分担任では、移行期に生じる医学的な課題

を研究するとともに、小児科から内科への診療情報の提供が不足なく円滑にかつ効率的に行われるために役立つ仕組みの構築を目指す。

上記の目的を達成するために、以下の6つのプロジェクトを企画した。1) cSLEの移行期チェックリストの構築、2) 成人科移行時におけるSLEの腎機能と骨塩定量の評価、3) 初回発症時に尿異常を呈さない全身性エリテマトーデスの腎予後に関する検討、4) cSLEに対するシクロフォスファミドの長期的副作用調査、5) 米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会によるSLE分類基準 2017の本邦小児における有用性の検討、6) cSLEにおける遺伝要因の検討。

B. プロジェクトごとの目的と方法

1) cSLEの移行期チェックリストの構築

小児期発症SLEは、移行期を経て成人期に至る長期間の医療を要する場合が少なくない。そのためには要領よく整理されかつ不足の無い診療情報の引継ぎは重要である。一方で、現状ではオンライン化された指定難病の書類を作成する際に、小児期の主治医から申し送られた情報に必要な項目が含まれないために空欄が生じてしまうことを、しばしば経験する。移行期医療に関するリウマチ性疾患全般に関する課題と並行して、SLEに特化した移行期に活用するチェックリストの作成は、円滑な診療情報の引継ぎに有用であると考えられる。

以下の方法で検討を行う。指定難病の申請時に必要な項目をはじめ、厚生労働省SLE診断の手引き、米国リウマチ学会の改定分類基準(1997年改訂)、SLICC分類基準、米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会が共同で作成中の新しい分類基準、米国リウマチ学会で作成されたSLE移行期チェックリストなどで必要とされる項目をリストアップする。これらの項目のうち重複する情報を整理し、日常診療のなかで多くの負担をかけることなく、指定難病の申請に必要な情報に加え、継続的な診療に有用な情報を不足なく申し送るためのチェックリストの作成を行う。作成したチェックリストについてSLE分担任で有用性を検討し、改良を加える。

2) 成人科移行時におけるSLEの腎機能と骨塩定量の評価

全身性エリテマトーデス、ループス腎炎の治療目標は、蛋白尿の消失と将来の腎不全の回避にある。成人科への移行を決定する要因として腎機能低下と骨塩量低下による骨折が重要であると予想される。そこで、小児科の主治医が成人科への移行を患児が何歳の時点で計画したかを明らかにし、その時点での腎機能低下の有無を評価する。また将来的な腎不全の予測を担当医が何を指標に考えているかを明らかにする。免疫抑制薬の使用による腎機能低下への影響についても検討する。また骨量の獲得に影響を与えた因子を明らかにする目的で、骨粗鬆症に対する予防および治療の実施状況について明らかにする。

以下の方法で検討を行う。

主要評価項目

①eGFR (glomerular filtration rate (eGFR) を用いた慢性腎臓病 (CKD) 分類

②骨塩定量 Zスコアを用いた評価

副次評価項目

①自己抗体と腎組織像の関連

②骨折の有無

調査項目

①年齢、性別、身長、体重

②eGFR

③自己抗体値(抗DNA抗体(RIA)、抗dsDNAIgG抗体、抗ssDNA抗体、抗CLβ2GP1抗体、ループスアンチコアグラント、抗Sm抗体)

④尿蛋白クレアチニン比、1日尿蛋白定量、腎生検像(とくに糸球体硬化)、補体C3

⑤PSL、IVCY、免疫抑制薬の使用有無

⑥BMD値(測定日、測定機種、L2-L4値)

⑦intact-PTH、Ca、P、25OHビタミンD

⑧骨粗鬆症の治療の有無と薬

⑨骨粗鬆症予防に使用した薬剤の有無と薬

⑩その他(結婚、妊娠)。

3) 初回発症時に尿異常を呈さない全身性エリテマトーデスの腎予後に関する検討

腎合併症はSLE臓器障害の予後を決定する主要病変の一つであり、cSLEでは成人と比べ合併率や重症度が高いことが示されている。しかし、初回発症時に尿異常を呈さないSLEの腎合併症(silent lupus nephritis: sLN)の腎予後や腎生検による評価の必要性については十分な検討がなされていない。本プロジェクトでは、以下の2点につき検討する。①SLE初回発症時に尿所見に異常を認めない例のうち、腎合併症を病理学的に検索することが治療の選択に有用であった例の割合、②sLNのリスクを血清学的に評価できる検査(補体値や自己抗体の値など)の有用性。

以下の項目についてアンケートによる後ろ向き調査をおこない、結果を解析する。

対象：初回発症時に尿異常のなかったcSLE患者

調査項目：

①初発時の症状、診断基準項目、年齢、身長、体重、

②初発時のSLEDAI score

③初発時の尿所見：定性、沈査、尿生化学

④初発時腎生検施行例 腎組織結果：ISN/RPS分類、IF所見、活動性病変と慢性病変の詳細

⑤初発時腎生検未施行例 その後の尿異常の有無：出現時期と尿所見、腎生検施行例では腎組織結果：ISN/RPS分類、IF所見、活動性病変と慢性病変の詳細

⑥寛解導入治療内容

⑦維持治療内容

⑧経過中に腎合併症の出現・増悪をきたした場合はその時期と尿所見、治療

⑨治療開始後のクレアチニン、シスタチンC値：1、2、5、10年後

⑩腎生検施行例 フォロー腎生検の有無と診断：ISN/RPS分類、IF所見、活動性病変と慢性病変の詳細

4) cSLEに対するシクロフォスファミドの長期的副作用調査

SLE におけるシクロフォスファミドは、ミコフェノール酸モフェチルの保険適応以降、ループス腎炎での使用頻度は減少しているが、最重症例や中枢神経病変などの難治性病態では依然として重要な治療選択肢である。小児期に使用した例の長期的な性腺機能や悪性疾患の発生状況は我々小児科医の手を離れた後に生ずる問題であり、内科へ移行後は把握し得ないのが現状である。本研究では小児期にシクロフォスファミドを使用した例の性腺機能、腫瘍発生状況の調査の基盤を確立し、実際の長期的副作用発現状況を把握することで、今後の治療選択に活用することを目的とする。足掛かりとして卵巣予備能のマーカーである抗ミュラー管ホルモン (AMH) を測定し、長期経過を追うことで妊孕性との相関を併せて評価する。

以下の方法で検討を行う。16 歳未満で発症した 12 歳以上の SLE の女児において、シクロフォスファミド最終投与から 2 年以上経過した症例の月経異常の有無を調査するとともに、AMH を測定し、基準値と比較するほか、累積投与量、投与時年齢での差異を比較検討し、経過を追跡する。治療が望ましい例では必要に応じて小児内分泌医や産婦人科にコンサルトする。内科へ移行した症例において、同一施設で診療を継続している場合は診療録から悪性疾患の発生状況を調査する。

5) 米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会による SLE 分類基準 2017 の本邦小児における有用性の検討

SLE は多彩な全身症状を呈するため、診断の難しい疾患とされていた。1982 年に米国リウマチ学会 (ACR) から改訂版分類基準 (感度 96%、特異度 96%) が発表 (1997 年改訂) され、診断に広く用いられてきたが、小児リウマチにおいては感度が 65% と低く、成人 SLE の基準がそのまま当てはまらないことが報告された。近年、臓器障害予防の観点から早期に診断するための感度の高い様々な分類基準が提唱されているが、2017 年の米国リウマチ学会 (ACR) において欧州リウマチ学会 (EULAR) および ACR が共同で新しい診断基準 (添付資料) が発表されており成人 SLE において感度 98%、特異度 97% と報告された。そこで、新しい基準が本邦 cSLE 症例において、どの程度の感度特異度を有するかを検証することとした。本研究協力施設の全国 13 の小児膠原病診療に関わる中核施設に依頼し、過去 10 年間に診療した小児期発症 SLE 症例の初発時および診断時のデータを後方視的に検討し、対象群 (若年性特発性関節炎、Sjögren 症候群など) と比較して感度特異度を調べる。比較のための分類基準として、SLICC 基準と本邦における小児 SLE 診断の手引き (厚生省研究班 1986 年) を用いる。調査目標症例数は、小児期発症 SLE 100 症例、対象群 100 症例とする。

6) cSLE における遺伝要因の検討

本プロジェクトに関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づく研究となるため、別に報告する。

(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、これらの研究を進めてゆく。研究内容は、研究代表者、研究分担者および研究協力者の施設での倫理審査の承認後に、診療録の後方視的検討を行う。血液などのサンプルを用いる検討では、患者あるいは保護者の同意を得たもののみを使用して解析を行う。

2) 個人情報の保護に関する法律の規定に則り、得られた情報は外部に一切漏れないように厳重に管理を行う。研究結果の公表に際しては、個人の特定が完全に不可能となるように配慮する。

C. 研究経過および今後の展望

1) cSLE の移行期チェックリストの構築

チェックリストの作成のために必要な項目のリストアップを行った。小児期発症 SLE の移行期に活用するチェックリストを完成させ実用化する。これらの内容を、他の小児リウマチ性疾患とともに作成される移行期支援ガイドブックに反映させる。

2) 成人科移行時における SLE の腎機能と骨塩定量の評価

上記の研究を行うために必要な情報のリストアップを行った。

3) 初回発症時に尿異常を呈さない全身性エリテマトーデスの腎予後に関する検討

調査項目に関し、以下の点について研究班内で討議をおこなった。今後は小児リウマチ疾患厚労科研研究班メンバーの所属施設からデータを集めパイロット研究をおこない、その後他の診療施設からデータを集める予定である。腎病理所見は病理医によって評価が異なる可能性が否定できないため、同一病理医による所見の再検討の可能性を考慮する。調査項目は十分か不十分か、今回の調査ではフォロー腎生検の是非は検討していないが検討項目に入れるべきか、についてさらに検討する。検討項目を決定した後に Document のメール添付にて各施設へのアンケート調査を実施する。調査結果をパイロット研究としてまとめ、必要に応じて調査施設を拡大する。検討項目について関連学会で発表し論文化する。また、結果を「診療の手引き」に反映する。

4) cSLE に対するシクロフォスファミドの長期的副作用調査

調査施設での倫理委員会での承認を得るべく準備を進めている。小児期にシクロフォスファミドを使用した例の長期的な副作用発症状況を把握し、安全に使用可能な投与量を検証するほか、卵巣機能低下がある例においては早期介入で妊孕性の向上が目指せる可能性もある、また、将来的に血液悪性腫瘍領域で行われつつある妊孕性温存治療の適応の判断に利用できる可能性もある。

5) 米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会による SLE 分類基準 2017 の本邦小児における有用性の検討

小児期発症 SLE における validation を行い、小

児における早期診断の問題点を明らかにし、小児症例の早期診断に役立てる。

6) cSLE における遺伝要因の検討

本プロジェクトに関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づく研究となるため、別に報告する。

D. 考察

1) 達成度について

初年度である平成 29 年度は、上記のように各プロジェクトの目的と具体的な方法の策定を中心に実施することを目標とし、ほぼ達成された。

E. 結論

平成 29 年度は、今後本分担任で行う研究の目的と方法の策定を行った。

ACR/EULAR SLE分類基準案2017

臨床項目		血液学的項目	
全身症状		白血球減少 < 4000/mm ³	3
38.3度を越える発熱	2	血小板減少 < 100,000/mm ³	4
皮膚症状		自己免疫性溶血	4
非癒痕性脱毛		腎障害	
2	2	蛋白尿 > 0.5g/24h	4
口腔内潰瘍	4	腎生検 ループス腎炎クラス II, もしくはV	8
亜急性皮膚ループスもしくはディスコイド疹	6	腎生検 ループス腎炎クラス III, もしくはIV	10
関節症状		免疫学的項目	
2関節以上の滑膜炎、もしくは30分以上の朝のこわばりを伴う2関節以上の圧痛	6	抗リン脂質抗体	
神経症状		抗カルジオリピンIgG > 40 GPL units, 抗β2GPI IgG > 40 units, ループスアンチコアグラント陽性のいずれか	2
せん妄		補体	
2	2	C3 もしくは C4の低下	3
精神病	3	C3とC4の両方の低下	4
痙攣	5	特異抗体	
漿膜炎症状		抗dsDNA抗体もしくは抗Sm抗体	6
胸水もしくは心嚢水	5	必須項目として抗核抗体80倍以上 10点以上で分類	
急性心外膜炎	6		

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))
小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた
全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の適切な移行期医療のための研究

研究協力者：秋岡 親司 京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 講師

研究協力者：小林 法元 信州大学医学部附属病院小児科 准教授
研究協力者：山崎 和子 埼玉医科大学総合医療センター 小児科 講師
研究協力者：大原 亜沙実 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 指導診療医
研究協力者：小林 一郎 KKR 札幌医療センター小児・アレルギーリウマチセンター センター長
研究協力者：佐藤 智 埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科 医長
研究協力者：竹崎俊一郎 北海道大学病院小児科 医員
研究協力者：中瀬古春奈 あいち小児保健医療総合センター総合診療科 医長
研究協力者：西田 豊 群馬大学大学院医学系研究科小児科 大学院生
研究協力者：山崎 雄一 鹿児島大学病院 小児科 助教
研究協力者：河端美則 埼玉県立循環器呼吸器病センター病理部 医師
研究協力者：野澤久美子 神奈川県立こども医療センター放射線科 医長

研究要旨

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症は、若年期に発症する慢性炎症性疾患である。長期の管理を要することから、移行期医療の対象となる代表的疾患と考えられる。明らかで無かった本邦における若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の実態を、診断、治療、予後のみならず病態解明の視点から症例の詳細解析することで、真に移行期医療に必要な課題を明瞭化する。欧米で発表された新基準を用いた validation study では、同基準の本邦例における有用性が確認されると共に、本邦の小児リウマチ専門医による医療の標準化の達成と適格性、サブ解析における「爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常」の重要性が指摘された。症例詳細（二次）調査により、若年性皮膚筋炎の短期及び長期予後、予後良好例の存在と長期管理必要例の実態が明らかになった。いずれの研究も、データベースを構築した多施設共同研究であり、特に後者は国内例の約半数を解析対象にしていることから、本邦の現状を反映した結果と言え、移行期医療に適切な提言を与えると思われる。継続的な診療享受とシームレスな医療環境整備のために必要な高いレベルのエビデンスを引き続き得るために、ナショナルレジストリへの発展性を意識した年次更新型のデータベース構築が必要と思われた。

A. 研究目的

移行期医療の目的は、小児科と内科の狭間に位置する疾病の適切かつ効率的な医療体制の構築にある。膠原病・自己免疫疾患は、移行期医療の必要度の高い疾患群と考えられるが、個々の疾患の病像や病態は異なり、移行期医療に求められる内容に差があると考えられるため、疾患毎の対応が必要である。また同一疾患でも、活動性があり新規治療法の考案が継続的に必要な場合もあれば、すでに活動性は失われたものの後遺症に関する治療が必要なもの、薬剤等治療関連事象の管理が必要な例など、その内容は様々である。

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症（JDM/JIIMs）は、若年期に発症する原因不明の炎症性疾患で、有病率は小児人口 10 万人あたり 1.74 と比較的稀な疾患であるが、その死亡率は全身性エリテマトーデスや若年性特発性関節炎を凌ぐことがこれまでの研究で明らかとなっている（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）。成人例を含んだ皮膚筋炎・多発筋炎（DM/PM）の一病型に分類されるが、疫学的には 5 歳から 14 歳に発症のピークがあることから、壮年期以降に好発する DM/PM とは病態が異なると予想される。稀少疾患であるため、現在

の所、本邦 JDM/JIIMs 例の実態は明らかではない。軽症例がある一方、急速に進行する致死例も報告されており、治療選択の点からも詳細な解析が重要と思われる。以上の視点から、適切な移行期医療とは何かとの間に、診断、治療と予後、難治例をはじめとする病態解明の 3 つの側面からアプローチする。

JDM の診断には標準的な基準が無く、DM/PM に関する Bohan and Peter の診断基準 (1975 年) あるいは厚生省自己免疫疾患調査研究班の診断基準 (1992 年) が用いられてきた。しかし DM/PM との差異は少なくなく、流用には解釈を要した。DM/PM においても、両基準には診断・検査法の進歩に十分対応できない等の問題があることが指摘されていた。これらをうけて、International myositis classification criteria project (IMCCP) は新しい診断基準 (新基準) を 2012 年に公表、2017 年に論文発表した (Lundberg IE et al, Ann Rheum Dis. 2017, Arthritis Rheumatol 2017)。新基準は JDM/JIIMs 249 例を含めた総計 976 例を検証し、全年齢に対応可能な基準として提唱とされた。しかしこれらに本邦小児例は数例しか含まれておらず、いずれも小児リウマチ専門医により診断された例では無い。そこで、1 点目として、成人で有効なこの新基準が本邦 JDM/JIIMs の診断に有効性であるのか否かを検定する (新基準の validation study)。これは民族差、年齢差による診断上の問題をあぶり出すと共に、移行期の課題をより明確化すると期待される。

当該領域の病態解明における進歩として、筋炎特異的自己抗体の存在が挙げられる。DM/PM では分析化学の進歩により、新たな筋炎特異的自己抗体が多数、提唱されるようになった。同時に複数の筋炎特異的自己抗体を認めることは極めて稀であることに加え、その抗体プロファイルが筋、肺、皮膚等の臓器障害の多寡や予後などを規定する可能性が高いことが指摘されている。JDM/JIIMs でも DM/PM と同様、自己抗体の病態への関与が示唆されている。また病態は治療法や予後と密接に関与することから、本邦 JDM/JIIMs 例における筋炎特異的自己抗体と病態解析は本疾患の管理を考案するに関しても重要と考えられる。自己抗体プロファイルについては JDM/JIIMs と DM/PM で異なることが既に知られており、本邦 JDM/JIIMs 例における自己抗体プロファイリングと病態との相関性を解析することは、移行期医療

の確立に必要な不可欠と考えられる。

JDM/JIIMs では、間質性肺炎、石灰化、リポジストロフィー、血球貪食症候群等を合併する場合、難治例として扱われる。特に難治例は一般的には長期間の療養を要すると考えられており、その管理は移行期医療の重要な課題である。特に、合併する急速進行性間質性肺炎の生命予後は極めて悪く、以前に行われた全国調査では 5 年間に 6 例死亡していた (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)。そのため、現在、間質性肺炎合併例では極めて強い抗炎症療法および免疫抑制療法が選択される傾向にあるが、その根拠となるエビデンスレベルの高い研究は無く、経験的に行われているに過ぎない。一方、致死例のほとんどが抗 MDA5 抗体陽性例であることがすでに明らかになり、抗 MDA5 抗体陽性例が多数見つかるようになった現在、必ずしも重症では無く、早期例あるいは中等度の治療で治癒する例が散見されるようになった。適切な予後予測と治療介入を行うためには、難治例における治療介入を意識した臨床所見および病態の解明が必要と考えられる。

本研究班では、本邦 JDM/JIIMs の多数例の具体的なデータをデータベース登録し、詳細に解析することで、上記の課題に答えることを目的とする。

B. 研究方法

以下に示す 3 つの主要課題に加え、稀少病態を示す例へのアプローチ、厚生労働省科学研究難治性疾患政策研究事業「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班 (平成 27~28 年度)」で作成した JIIM 診断・治療のてびき (羊土社から近日出版予定) を用いた移行先担当医の意向調査等を計画している。いずれの課題もデータベースを構築し、それをもとに解析を行う。データは、後述の倫理面への配慮の上で管理、取り扱う。

①新基準の妥当性の検討 (validation study)

本研究では JIIMs と非 JIIMs を用いて IMCCP による新基準の有用性を、IMCCP と同様の方法で評価する。調査には IMCCP と同様の「若年性皮膚筋炎 (JDM) の国際診断基準の妥当性に関する疫学調査」調査票 (別紙) を用いる。調査対象は、2008 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日に登録施設で

確定診断された JIIMs 患者とそれらとの鑑別を要する非 JIIMs 患者である。登録施設は北海道大学、埼玉医大総合医療センター、横浜市立大学、信州大学、あいち小児保健医療センター、京都府立医科大学、鹿児島大学の 7 施設で、各施設の症例数が両群それぞれ 25 症例を超える場合、確定診断日が新しい患者を登録することとした。Inclusion criteria は、JIIM 患者は、小児リウマチ専門医が JIIM と確定診断した者、非 JIIM 患者 (Comparators) は、筋炎が疑われ、小児リウマチ専門医が非 JIIM と確定診断した者、両群とも確定診断後、登録までに既に 6 か月以上経過した者とした。Exclusion criteria は、調査票に記載する診療情報が不十分な者とした。評価項目は IMCCP と同様とし、JIIM 患者と Comparators 間の比較、成人 PM/DM 例との比較、評価項目の有用性を統計的に検討する。その上で、移行期症例での適応と問題点について検討する。

②適切な移行期医療のための症例二次調査

①の結果を踏まえ、移行期医療の具体的な提言を行うために、病態解析を意識して改変した詳細調査 (二次調査) のデータベース構築を行う。症例の詳細な調査を行い、発症年齢、既往・家族歴、病型、臨床症状、臨床検査値、生理検査所見、病理検査所見、画像検査所見、筋炎特異的・関連自己抗体、治療内容とその後の経過 (含妊娠)、合併症・併存症に関してデータ集積し、適切な移行期医療に関する因子を解明する。調査対象は 2005 年 1 月 1 日から 2017 年 6 月 30 日に登録施設で確定診断された全 JIIMs 患者である。登録施設は北海道大学、群馬大学、埼玉県立小児医療センター、埼玉医大総合医療センター、横浜市立大学、信州大学、あいち小児保健医療センター、京都府立医科大学、鹿児島大学の 9 施設である。症例詳細 (二次) 調査票 (別紙) を用い、診療録のデータを後方視的に解析する。重点項目として、筋炎特異的自己抗体のプロファイルを取り上げる。難治性病態 (合併症として間質性肺炎、石灰化、マクロファージ活性化症候群、リポジストロフィー) を示す例は、③を含めさらに詳細な解析を行う。

③抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎の病態解析

抗 MDA5 抗体陽性致死性間質性肺炎の病態については、厚生労働科学研究難治性疾患政策研究事業「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班 (平成 27~28 年度)」より引き継ぎ、症例解析を行い、本邦小児例の特徴および早期診断や治療を含めた管理に関する提言、さらには病態解明を目指す。北海道大学、KKR 札幌医療センター、群馬大学、埼玉県立小児医療センター、埼玉医大総合医療センター、東京医科歯科大学、横浜市立大学、信州大学、あいち小児保健医療センター、京都府立医科大学、鹿児島大学より、画像および病理検体を収集して行う。詳細な解析は肺病理専門の病理医 (埼玉県立循環器・呼吸器センター病理部) および小児放射線が専門の放射線科医 (神奈川こども医療センター放射線科) に参画頂く。

(倫理面への配慮)

上記研究は、研究対象者に対する人権保護等に配慮し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して行う。研究計画書には研究対象者が被りうる不利益、危険性の排除に言及し、説明と同意に関わる内容も記載する。この研究計画書は研究代表者、分担研究者、研究協力者の施設で倫理審査され、承認後、研究を開始する。①に関しては東京医科歯科大学を主たる研究機関として「若年性皮膚筋炎 (JDM) の診断基準の妥当性に関する疫学調査」として、参画する全ての施設で承認を得た。②および③については信州大学を主たる研究機関として「若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎における筋炎特異的抗体、肺病理および胸部 CT 所見の検討」として、同様に承認を得た。各施設、オプトアウトの機会を設け、倫理面への配慮を行っている。また個人情報の保護については、個人情報の保護に関する法律の規定に沿い、得られた患者の情報の厳重な管理を行い、結果の公表に関しては個人の特定が不可能であるように配慮した。

C. 研究結果

①新基準の妥当性の検討 (validation study)

データ登録数は 122 例 (JIIMs:65 例、非 JIIMs:57 例) であった。ここで全施設担当者による検証を行い、多数決で診断の妥当性を検討した結果、非 JIIMs7 例が JIIMs 例に変更された。5 例を解析対象外とし、最終的に 117 例 (JIIMs:68 例、Comparator:49 例) を解析対象とした。JIIMs のうち JDM は 59 例で、Comparator には若年性特発性

関節炎 19 例、全身性エリテマトーデスが 12 例含まれた。

IMCCP 基準での解析結果は、筋生検を項目に加えない場合、感度 86.7%及び特異度 100%、筋生検を項目に加えた場合、感度 92.1%及び特異度 100%、全群での感度は 89.7%、特異度は 100%であった。従来の厚生省基準および Bohan & Peter 基準に比しいずれも感度の改善を認めた。これらは IMCCP の発表した国際共同研究案に比べて感度は同等、特異度は良好な結果を得た。正診率に関しては、Juvenile amyopathic DM、Juvenile hypomyopathic DM は 100%であったが、JDM は 93.2%で JPM は 43.2%と JIIMs の 7 例が新基準では JIIM に分類されなかった。またサブ解析により、「爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常」が JIIMs で感度 91.2%、特異度 92.5%、オッズ比 75 倍と診断に極めて有用な所見であることが判明した（成人 DM/PM では感度 45.1%と低かった）。

②適切な移行期医療のための症例二次調査（中間解析結果）

現時点で、7 施設 92 例の登録が完了した。男児 51 例、女児 41 例、発症時年齢の中央値は 6.3 歳、診断時は 7.0 歳、経過観察期間は 5.6 年であった。病型では 85%が JDM、3%が Juvenile clinically amyopathic DM (JCADM)、7%が Juvenile clinically hypomyopathic DM (JCHDM)、4%が Juvenile polymyositis (JPM)、1%がその他に分類された。

予後に関する検討では、全体 92 例のうち、Drug-free 寛解が 24%、寛解維持中が 65%、軽快が 6%、不変が 3%、死亡が 2%であった。死亡 2 例の原因は、交通事故と溺死であり、原疾患との関連は無かった。JDM に限った解析でもほぼ同様の結果が得られた。JCADM+JCHDM、JPM いずれも Drug-free 寛解例は認めなかったが、軽快例が 11%および 50%に認められた。治療期間に関する解析では全体の約 8 割の症例が 2 年以内にプレドニゾン日量体重換算 0.2mg 未満を達成していた。Drug-free 寛解の達成率は年次的に増加するものの、5 年で約 25%、10 年で約 50%であった。

合併症としては、全体の 26.9%に間質性肺炎を、15.1%に皮膚の異所性石灰化を、1.1%にマクロファージ活性化症候群を、5.4%にリポジストロフィーを認めた。JDM は全体の結果と同様であったが、JCADM/JCHDM では突出して間質性肺炎合併が多かった。間質性肺炎合併例では、13%が急速進行性の

経過をとり、57%が慢性の経過をとった。30%は不明だった。特に急速進行性間質性肺炎との密接な関連が知られる抗 MDA5 抗体は、解析 79 例中 24 例、30.4%に陽性を認めた。また抗 MDA5 抗体陽性例の 79.2%に間質性肺炎を合併、陰性例の 7.2%に比し有意に高値であった。

③抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎の病態解析

病理医により剖検例 4 例および生検例 1 例での肺組織の評価を行った。剖検例ではいずれも成人 DM/PM 例で認められる diffuse alveolar damage のパターンをとっていたが、硝子膜形成から器質化に進むプロセスが従来の器質化肺炎とは異なり、直接的に「肺胞上皮の脱落」に関わる可能性が示唆された。

放射線科医との詳細な CT 等での画像解析により、従来から指摘のある GGO の出現パターンが進行例で特異的である可能性が示唆された。

D. 考察

①新基準の妥当性の検討（validation study）

今回の研究から、新基準が民族間の差異を超えて本邦 JIIMs の診断に有用であることがわかった。また成人 DM/PM と全般評価における差は無いものの、各項目についてはいくつかの相違があった。同時に、本研究では、本邦における臨床所見の把握率および各種検査の施行率を垣間見ることができた。これらは欧米での国際共同研究に比していずれも高値であり、本邦小児リウマチ専門医における当該領域の診療の標準化が概ね達成できていることが窺い知れた。一方、本検討では非 JIIMs 疾患患者の分布に欧米に比して偏りが認められた。特に成人 DM/PM では一定の関与の認められる神経専門医、皮膚科医の JIIM 診療への関与が低い可能性があり、彼らが当該疾患に新基準を用いる際に問題が生ずる可能性が考えられた。小児リウマチ専門医のみならず非専門医が新基準を使用する際の問題を、明確化する必要があると考えられた。

移行期医療の課題の明確化のため、サブ解析として、成人 PM/DM との比較を行った。結果に示した「爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常」を含めた総合的な提言が、移行先であるリウマチ内科医に対して必要と思われた。さらに有意かつ Odds 比の高い項目を抽出することで、より簡便な改訂診断基準や早期例に対するスクリーニングツールの考案、予後因子や治療・管理も含めた予後予測

因子の提起に繋がると考えられた。

②適切な移行期医療のための症例二次調査（中間解析結果）

92例の中間解析より本邦JDMの予後は、概ね明らかとなった。一方、JCADM、JCHDM、JPMについては症例数が少なく、十分なエビデンスが構築できたとは言えない。引き続き症例集積を行うが、総予定症例数140例は、平成27～28年に「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班」が行った全国調査から推定される国内症例数の約半分に相当することから、JCADM、JCHDM、JPMに関する知見は限られたものとなると思われる。

予後に関する解析から、JDMでは2割の症例で少ない用量のプレドニゾロンが2年間以上持続的に必要であること、免疫抑制薬を含めた治療が75%の症例で5年以上、50%の症例で10年以上必要であることが判明した。これは間違いなく移行期においても薬物管理が必要であることを意味すると共に、長期服薬による治療関連事象についても、移行期に留意すべき事項に挙げられることが判明した。さらなる症例調査を行い、問題点を明確化する予定である。一方、8割の症例は、グルココルチコイド使用は2年以内に終了可能な予後良好例と考えられた。このようにヘテロな集団を意識した上で、短期および長期予後と治療介入に関する仮説を立て、今後の前向きな検討から予後因子あるいは予測因子を見出し、移行期医療の確立を図りたい。この前向きな検討のためには、現在構築中のデータベースの発展型である将来的なレジストリ制度が必須であると思われ、並行してシステムの安定的な確立を目指したい。

③抗MDA5抗体陽性間質性肺炎の病態解析

現時点での解析結果から、病理学的には肺胞上皮の障害が病態の早期に出現している可能性が考えられる。その分子メカニズムは不明であり、今後、網羅的なアプローチが必要と考えている。またサンプル数やサンプル量が限られることから、成人例も含めた解析や、生検等の早期例の解析が、「肺胞上皮の障害」との仮説の証明には重要となると考えられた。

CT等での画像解析により得られたGGOの出現パターンについては、定量的なアプローチを開発す

ると共に、他の疾患バイオマーカーとの相関性の評価を行い、独立したバイオマーカーであるのか否かを検定する予定である。

上記のような難治例の分子メカニズムを解析することで、JIIMsのみならず間質性肺疾患の病態解明に寄与したいと考えている。

E. 結論

適切な移行期医療の確立する過程で、本邦で未解明であったJDM/JIIMsの病像、病態、診断や治療の実際、予後が、validation studyおよび症例二次調査（現時点では中間解析結果）等から明らかになりつつある。この結果は、JDMに分類されるものにも生物学的に多様性が認められることを意味すると共に、今まで画一的に行われてきた治療や管理方法の見直しに繋がると考えられる。さらに真に移行すべき病型、移行する必要がある病型、どのような視点で移行プランを組み立てるか等の課題に答えを与えるものと期待される。加えて、稀少な病像や合併病態あるいは臨床的に難治・重症化に関するメカニズムの解明は、重複病態の多い自己免疫疾患・炎症性疾患の診療に大いに貢献すると見込まれる。このプロジェクトの貫徹と共に、患者個人が継続的に適切な診療が享受でき、今後新たに出てくるであろう課題に迅速に対応するため、ナショナルレジストリへの発展性を意識した年次更新型データベースを構築し、移行期におけるシームレスな診療体制の確立に大きく貢献したい。

JDM班疫学調査

記載法:施設名と記載者名(記載日)を入力後にシートをコピーしてご利用ください。

はクリックすると選択肢が出ますので選択ください。

は文章、数値の入力をしてください。数字は半角をお願いします。

年月日は西暦/月/日で入力ください。選択不要部位を誤って選択した場合はBSで消せます。

1 記載者

施設名:

記載者名:

記載日:

2 患者情報

一連番号: <input type="text"/>	性別: <input type="text"/> ←クリック	年齢(歳) ↓自動計算
生年月日: <input type="text"/>	発症時年月日: <input type="text"/>	発症年齢 <input type="text"/> 0
		治療開始時 <input type="text"/> 0
初診日: <input type="text"/>	確定診断日: <input type="text"/>	最終観察 <input type="text"/> 0
治療開始: <input type="text"/>	最終観察日: <input type="text"/>	
転帰: <input type="text"/>	死亡の場合: 死因 <input type="text"/>	
	死亡日 <input type="text"/>	0

3 家族歴

(3親等まで) ↓クリック

自己免疫疾患

筋疾患

その他

ありの場合詳細

ありの場合詳細

ありの場合詳細

4 タイプ

病型: ←クリック

その他の場合記載→

5 症状

	診断時 ↓クリック	最終観察日まで ↓クリック		診断時 ↓クリック	最終観察日まで ↓クリック
<全身>			<消化器>		
発熱(38℃以上)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	嚥下障害	<input type="text"/>	<input type="text"/>
体重減少(5%以上)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	腹痛	<input type="text"/>	<input type="text"/>
倦怠感	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<肺>		
<皮膚>			IPなしの呼吸障害	<input type="text"/>	<input type="text"/>
紅皮症	<input type="text"/>	<input type="text"/>	間質性肺炎(IP)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
潰瘍	<input type="text"/>	<input type="text"/>	IPありの場合→		
脂肪織炎	<input type="text"/>	<input type="text"/>	発音障害	<input type="text"/>	<input type="text"/>
紅斑性皮疹	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<心臓>		
ヘリオトロープ疹	<input type="text"/>	<input type="text"/>	心膜炎	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ゴットロン丘疹	<input type="text"/>	<input type="text"/>	心筋炎	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ゴットロン徴候	<input type="text"/>	<input type="text"/>	不整脈	<input type="text"/>	<input type="text"/>
爪周囲毛細血管変化	<input type="text"/>	<input type="text"/>	洞性頻脈	<input type="text"/>	<input type="text"/>
脱毛症	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<その他>		
機械工の手	<input type="text"/>	<input type="text"/>	急性発症(2週間以内)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<骨・関節>			石灰化	<input type="text"/>	<input type="text"/>
関節炎	<input type="text"/>	<input type="text"/>	リポジストロフィー	<input type="text"/>	<input type="text"/>
関節痛	<input type="text"/>	<input type="text"/>	血球貪食症候群	<input type="text"/>	<input type="text"/>
骨破壊	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
<筋>					
対称性の上肢近位筋筋力低下(通常進行性)	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
手関節・手指屈筋の筋力低下が同側肩関節外転筋より強い	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
対称性の下肢近位筋筋力低下(通常進行性)	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
頸部の屈筋群優位の筋力低下	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
近位優位の下肢筋力低下	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
近位優位の上肢筋力低下	<input type="text"/>	<input type="text"/>			

筋の把握痛

↓自由記載（筋萎縮や体重増加など あるいは診断時か最終までかの記載も

上記以外がある場合

6 検査値

未検査項目は未記入で

	←クリック	最終観察時	経過中の最高値	その年月日
CK	U/L			
アルドラーゼ	U/L			
AST	U/L			
ALT	U/L			
LD (LDH)	U/L			
γGTP	U/L			
総ビリルビン	mg/dl			
CRP	mg/dl			
ESR (1時間値)	mm/h			
血清アミロイドA	μg/ml			
フェリチン	ng/ml			
総コレステロール	mg/dl			
中性脂肪	mg/dl			
FDP	μg/ml			
FDP-DD	μg/ml			
vWF	%			
sIL2R	U/ml			
KL-6	U/ml			
SP-D	ng/ml			
SP-A	ng/ml			
IL18, ネオプテリンなど他	単位			
①				
②				
③				

7 筋生検

施行の有無	ありの場合施行日
部位がわかるか	わかる場合部位
生検部位における臨床症状またはMRI変化の有無 (施行ありの場合以下の所見の有無)	
タイプI,II線維の壊死、貪食、筋線維の変性	
筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない)	
単核球浸潤が見られる非壊死線維	
筋線維束周囲と/または血管周囲への単核球浸潤	
Perifascicular atrophy	
Rimmed vacuoles	↓ 所見の記載
上記以外の所見	
免疫組織化学の利用	
(利用ありの場合以下にも回答)	
MHC classI発現の亢進した線維	

8 筋電図

施行の有無	ありの場合施行日
(施行ありの場合以下の所見の有無)	
線維自発電位、陽性鋭波、complex repetitive dischargesなどの所見	
短持続・低電位な多相性運動単位活動電位(MUAPs)	
上記以外の所見	↑ 所見の記載

9 MRI

施行の有無	ありの場合施行日
部位がわかるか	わかる場合部位
撮像部位における臨床症状の有無 (施行ありの場合以下の所見の有無)	
STIRまたはT2WIでの筋浮腫	

T1WIでの筋萎縮、筋の脂肪化など
上記以外の所見 ↓ 所見の記載

MRI所見消失の確認までにかかった期間

10 皮膚生検

施行の有無
 部位がわかるか
 (施行ありの場合以下の所見の有無)
 皮膚筋炎に合致する所見

ありの場合施行日
 わかる場合部位

11 自己抗体

施行の有無
 (施行ありの場合以下のチェックを)
 抗核抗体
 ANA陽性の場合染色パターン
 抗ARS抗体
 抗Jo-1抗体
 抗SSA/Ro抗体
 抗SSB/Ro抗体
 抗RNP(U1RNP)抗体
 抗Centromere B抗体
 抗Topoisomerase-1/Scl70抗体
 抗Sm抗体
 抗CCP抗体

↓ 検査施行日 ↓ 抗体価
 ← 複数選択可
 ↓ 検査施行日 ↓ 抗体価

測定方法 測定施設 ↓ 検査施行日 ↓ 抗体価
 抗MDA5抗体
 抗Mi2抗体
 抗TIF1 γ 抗体
 抗NXP2抗体
 抗SRP抗体
 抗SAE抗体
 抗HMGR抗体

その他の自己抗体
 (その他ありの場合)
 ↓ 抗体名 ↓ 検査施行日 ↓ 抗体価
 ①
 ②
 ③
 ④
 ⑤

12 血清確認

↓ クリック
 筋炎関連特異抗体の測定の希望
 ↓ クリック
 治療開始前血清

↓ クリック
 ありの場合下記入力
 途中での血清

13 初期治療

↓ クリック
 mPSL/パルス
 反応性

↓ クリック
 ありの場合
 ↓ クリック
 ない場合経口PSL初期量 mg/kg/day
 ↓ 値記載 ↓ クリック
 ありの場合使用量
 ↓ クリック
 ありの場合服用法
 ↓ クリック
 ありの場合葉酸使用の有無

↓ クリック
 導入のタイミング
 導入その他の場合→

↓ クリック
 ↓ 値記載 ↓ クリック

<p>CyA</p> <p>反応性</p> <p>導入のタイミング</p> <p>導入その他の場合→</p>	<p>ありの場合使用量</p> <p>↓クリック ↓クリック</p> <p>ありの場合投与法</p> <p>↓クリック</p> <p>ありの場合、目標とした血中濃度</p> <p>ng/ml</p>
↓クリック	↓値記載 ↓クリック
<p>Tac</p> <p>反応性</p> <p>導入のタイミング</p> <p>導入その他の場合→</p>	<p>ありの場合使用量</p> <p>↓クリック ↓クリック</p> <p>ありの場合投与法</p> <p>↓クリック</p> <p>ありの場合、目標とした血中濃度</p> <p>ng/ml</p>
↓クリック	↓値記載 ↓クリック
<p>AZA</p> <p>反応性</p> <p>導入のタイミング</p> <p>導入その他の場合→</p>	<p>ありの場合使用量</p>
↓クリック	↓値記載 ↓クリック
<p>MMF</p> <p>反応性</p> <p>導入のタイミング</p> <p>導入その他の場合→</p>	<p>ありの場合使用量</p>
↓クリック	↓値記載 ↓クリック
<p>MTXなしでCyAやTacなど他の免疫抑制剤を用いた場合、その理由</p>	
<p>IVCY</p> <p>反応性</p>	<p>ありの場合1日の使用量</p> <p>↓値記載 ↓クリック</p> <p>ありの場合施行クール数</p> <p>↓クリック</p> <p>ありの場合クール間隔</p> <p>↓クリック</p> <p>ありの場合導入したタイミング</p> <p>↓年月日、パルス後など自由記載</p>
↓クリック	↓クリック
<p>IVIG</p> <p>反応性</p> <p>導入のタイミング</p> <p>導入その他の場合→</p>	<p>ありの場合1日の使用量</p> <p>↓クリック</p>
↓クリック	↓クリック
<p>その他の治療</p> <p>反応性</p> <p>導入のタイミング</p> <p>導入その他の場合→</p>	<p>ありの場合はその内容</p> <p>↓自由記載</p>
↓クリック	↓自由記載

14 治療中止

<p>PSL量 0.2mg/kg/day到達達成した年月日</p> <p>↓クリック</p> <p>PSL維持量(必要最小量)</p> <p>mg/kg/day</p> <p>MTXの中止について</p> <p>タイミング</p> <p>止め方</p>	<p>↓治療開始からの期間(自動計算)</p> <p>0 か月</p> <p>↓期間(例:1年6か月)</p> <p>維持量の継続期間</p> <p>(継続中の場合は継続中)</p> <p>←クリック</p> <p>←クリック</p>
--	---

15 Drug-free寛解

<p>達成</p> <p>↓クリック</p>	<p>ありの場合は達成年月日</p> <p>↓自動計算</p> <p>0</p>
------------------------	--

16(1) 再燃・再発

定義 再燃: 治療中、薬剤減量中に疾患活動性が再び出てくる
 再発: Drug-free寛解達成後、再度活動性が出てくる
 ↓クリック ↓ありの場合回数
 再燃
 再発

再燃もしくは再発がある場合は以下の16(2)へ。ない場合は17へ

16(2) 再燃・再発時の治療

↓治療開始からの期間
自動計算(か月)

1回目 ↓クリック

年月日 0

判断したデータ・症状

再燃再発時のPSL量 mg/kg/day

再燃再発時に使用していた免疫抑制剤の内容

(例:MTX 10mg/m²/w

判断後に追加・変更した治療内容

追加・変更した治療の反応性 ←クリック

↓クリック ↓クリック

年月日 0

判断したデータ・症状

再燃再発時のPSL量 mg/kg/day

再燃再発時に使用していた免疫抑制剤の内容

(例:MTX 10mg/m²/w

判断後に追加・変更した治療内容

追加・変更した治療の反応性 ←クリック

↓クリック ↓クリック

年月日 0

判断したデータ・症状

再燃再発時のPSL量 mg/kg/day

再燃再発時に使用していた免疫抑制剤の内容

(例:MTX 10mg/m²/w

判断後に追加・変更した治療内容

追加・変更した治療の反応性 ←クリック

17 副作用、その他

↓クリック ↓自由記載

感染症既往の有無*

ワクチン接種既往の有無*

バクタ使用の有無[Ⓞ]

抗真菌薬の有無[Ⓞ]

骨折既往の有無[Ⓞ]

骨粗鬆症の有無[Ⓞ]

ビスフォスフォネート使用の有[Ⓞ]無

その他

その他ありの場合→

↓クリック

あり→

↓クリック

高血圧の有無[Ⓞ]

糖尿病の有無[Ⓞ]

* 発症6か月前～発症まで [Ⓞ]治療開始後

18 妊娠

↓クリック

I妊娠歴の有無 ありの場合IIへ。なしの場合は19へ

II妊娠有りの場合 ↓クリック

1.妊娠時年齢

2.妊娠回数 回

3.妊娠転帰

正期産 回 早期産 回

自然流産 回 人工流産 回

その他 回

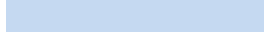
4.妊娠判明時の疾患活動性



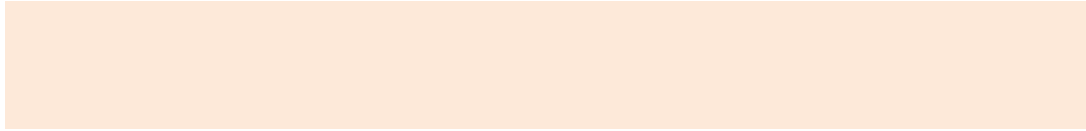
5.妊娠期間中の薬剤について



6.周産期の母体経過



19 上記以外にコメント・要望



御協力ありがとうございました

「若年性皮膚筋炎(JDM)の国際診断基準の妥当性に関する疫学調査」調査票

(別紙記載要領をご参照下さい)

記載年月日 西暦 2013年 月 日

記載者	所属施設名	
	氏名	
	担当科名	1.小児科 2.膠原病内科 3.整形外科 4.皮膚科 5.その他()
患者	一連番号	
	性別	1.男 2.女
	生年月	西暦 年 月
	発病年月	西暦 年 月 発病時年齢 歳
	初診年月	西暦 年 月
	確定診断年月	西暦 年 月
	診断名	1. JDM 2. 非JDM

診断時所見 (診断に用いた、診断確定までに現れた所見を、必ずしも診断時点になくても、記載)

筋所見	1.あり	2.なし	3.不明
1M. 対称性の上肢近位筋筋力低下(通常進行性)	1.あり	2.なし	3.不明
5M. 手関節・手指屈筋の筋力低下が同側肩関節外転筋より強い	1.あり	2.なし	3.不明
8M. 対称性の下肢近位筋筋力低下(通常進行性)	1.あり	2.なし	3.不明
16M. 頸部の屈筋群優位の筋力低下	1.あり	2.なし	3.不明
17M. 近位優位の下肢筋力低下	1.あり	2.なし	3.不明
18M. 近位優位の上肢筋力低下	1.あり	2.なし	3.不明
21M. 筋の把握痛	1.あり	2.なし	3.不明

皮膚所見	1.あり	2.なし	3.不明
1S. ヘリオトロープ疹	1.あり	2.なし	3.不明
2S. ゴットロン丘疹	1.あり	2.なし	3.不明
3S. ゴットロン徴候	1.あり	2.なし	3.不明
5S. V-neck徴候	1.あり	2.なし	3.不明
7S. Linear extensor erythema	1.あり	2.なし	3.不明
9S. 爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常	1.あり	2.なし	3.不明
10S. Mechanic's hands	1.あり	2.なし	3.不明

他の臨床所見	1.あり	2.なし	3.不明
10. 自己免疫性疾患の家族歴 (記載要領の表2参照)	1.あり	2.なし	3.不明
20. 筋疾患の家族歴 (記載要領の表3参照)	1.あり	2.なし	3.不明
30a. 発症形式が急性(2週間以内)	1.あり	2.なし	3.不明
50. 関節炎	1.あり	2.なし	3.不明
→関節炎ありの場合の骨破壊	1.伴う	2.伴わない	3.不明
60. 多関節痛	1.あり	2.なし	3.不明
→多関節痛ありの場合の骨破壊	1.伴う	2.伴わない	3.不明
80. 原因不明の発熱	1.あり	2.なし	3.不明
90. 間質性肺炎	1.あり	2.なし	3.不明
100. 嚥下障害、食道蠕動障害	1.あり	2.なし	3.不明
130. ステロイド・免疫抑制剤投与による症状の改善	1.あり	2.なし	3.不明

筋生検所見	検査施行日	1.あり	2.なし	3.不明
0B. 筋生検施行	年 月 日	1.あり	2.なし	
(筋生検施行ありの場合以下1B~12Bを記載)				
1B. タイプI、II線維の壊死、貪食、筋線維の変性		1.あり	2.なし	3.不明
3B. 筋線維束内への単核球浸潤(筋線維には浸潤しない)		1.あり	2.なし	3.不明
4B. 単核球浸潤が見られる非壊死線維		1.あり	2.なし	3.不明
5B. 筋線維束周囲と/または血管周囲への単核球浸潤		1.あり	2.なし	3.不明
6B. Perifascicular atrophy		1.あり	2.なし	3.不明
8B. Rimmed vacuoles		1.あり	2.なし	3.不明
11B. 免疫組織化学の利用		1.あり	2.なし	
(免疫組織化学の利用ありの場合以下12Bを記載)				
12B. MHC class I 発現の亢進した線維		1.あり	2.なし	3.不明

臨床検査所見(経過中最も著明な異常値)	検査施行日	検査値	単位	正常上限値
1L. 血清CK値	年 月 日			
2L. 血清LDH値	年 月 日			
3L. 血清AST(ASAT/SGOT)値	年 月 日			
4L. 血清ALT(ALAT/SGPT)値	年 月 日			
5L. 血清アルドラーゼ値	年 月 日			
6L. 赤沈(1時間値)	年 月 日			
7L. CRP値	年 月 日			
8L. 自己抗体検査		1.あり 2.なし		
(自己抗体検査ありの場合以下9L-1~9L-25を記載)		検査施行日		
9L-1. 抗核抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
抗核抗体染色パターン	(1.均質型 2.斑紋型 3.辺縁型 4.核小体型 5.散在斑紋型)			
9L-2. 抗Jo-1 抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-9. 抗SSA/Ro抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-12. 抗SSB/La抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-13. 抗RNP(UiRNP)抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-16. 抗Centromere B抗体(ACA)	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-17. 抗Topoisomerase-1/Scl70抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-19. 抗Sm抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-24. 抗CCP抗体	年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
9L-25. 他の自己抗体(年 月 日	1.陽性	2.陰性	3.未検
筋電図所見		検査施行日		
筋電図施行	年 月 日	1.あり	2.なし	
(筋電図施行ありの場合以下1、2を記載)				
1. 線維自発電位、陽性鋭波、complex repetitive dischargesなどの所見		1.あり	2.なし	3.不明
2. 短持続・低電位な多相性運動単位活動電位(MUAPs)		1.あり	2.なし	3.不明
MRI所見		検査施行日		
MRI施行	年 月 日	1.あり	2.なし	
(MRI施行ありの場合以下1、2を記載)				
1. STIRまたはT2WIでの筋浮腫		1.あり	2.なし	3.不明
2. T1WIでの筋萎縮、筋の脂肪化など		1.あり	2.なし	3.不明
皮膚生検		検査施行日		
皮膚生検施行	年 月 日	1.あり	2.なし	
(皮膚生検施行ありの場合以下13Lを記載)				
13L. 皮膚筋炎に合致する所見		1.あり	2.なし	3.不明
参考とする 臨床検査所見(経過中最も著明な異常値を記載)		検査施行日	検査値	単位 正常上限値
14L. 血清フェリチン値	年 月 日			
15L. 血中FDP値	年 月 日			
16L. 血中D-ダイマー値	年 月 日			
17L. 血中von Willebrand 因子抗原定量	年 月 日			
18L. 血清可溶性IL-2 レセプター値	年 月 日			
19L. 血清ネオプテリン値	年 月 日			
20L. 血清KL-6値	年 月 日			
21L. 血清SP-D値	年 月 日			
22L. 血清SP-A値	年 月 日			

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班

適切な移行期医療のための研究課題

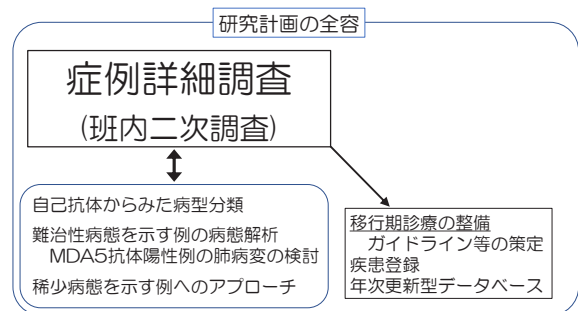
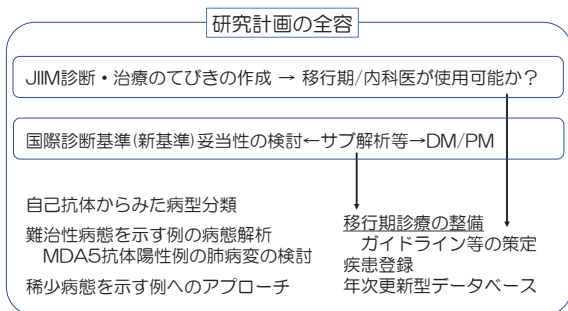
(1) 移行期症例における問題点の明確化
本邦JIMs(JDM)症例の臨床像、予後、後遺症等を明らかにし、移行期にどのような問題があるのかを明確にする。

- 移行期医療を必要とするJIMs(JDM)症例とは？
- 移行期における身体・精神発達・社会面での問題は何か？
- JIMs(JDM)ではどのような移行期医療が必要とされているか？

適切な移行期医療のための研究課題

(2) 臨床的特徴による病型分類と難治例の病態解明
発症年齢や自己抗体のプロファイル等の臨床的特徴により病型分類し、各病型における臨床的課題、特に移行期に関わる問題点を探るとともに、難治例の病態解明を行う。

(3) 疾患登録によるデータベース化
年次更新型のデータベースの考案、そのための基盤整理を行う。

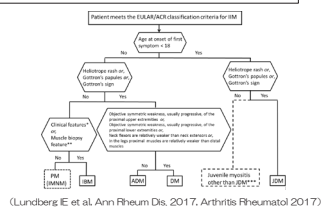


国際診断基準の妥当性の検討：目的

本邦の小児JDM/JIM症例において、国際分類基準(新基準)の妥当性を検討する。

International myositis classification criteria project (IMCCP)では、10年間かけてIM症例を登録し、EULAR/ACR診断基準の妥当性を評価した。

登録症例
IM 926例(小児IM 249例)
非IM 624例(小児非IM 112例)



The EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies

When no better explanation for the myopathy, the classification criteria can be used

Variable	Score	
	without	with
muscle biopsy data		
IS = Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease < 40	1.3	1.5
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease > 40	2.1	2.2
Muscle weakness		
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities	0.7	0.7
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities	0.8	0.8
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	1.9	1.6
In the legs proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	0.9	1.2
Skin manifestations		
Helicoid rash	3.1	3.2
Gottron's papules	2.1	2.7
Gottron's sign	3.3	3.7
Other clinical manifestations		
Dysphagia or esophageal dysmotility	0.7	0.6
Laboratory measurements		
Anti-Jo-1 (anti-Histidyl-tRNA synthetase) autoantibody positivity	3.9	3.8
Serum creatine kinase activity (CK) activity or		
Serum lactate dehydrogenase (LDH) activity or		
Serum aspartate aminotransferase (ASAT/AST/SGOT) activity or	1.3	1.4
Serum alanine aminotransferase (ALAT/ALT/SGPT) activity		
Muscle biopsy features		
Endometrial infiltration of mononuclear cells/sarcolemma, but not invading myofibers		1.3
Perinuclear and/or perivascular infiltration of mononuclear cells		1.2
Perifascicular atrophy		1.9
Rimmed vacuoles		3.1

(Lundberg JE et al. Ann Rheum Dis. 2017. Arthritis Rheumatol 2017)

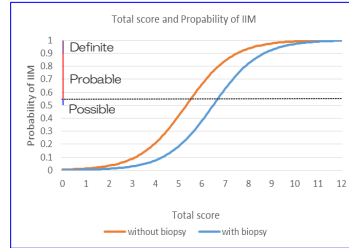
スコア（表）に基づいて患者それぞれのスコアの合計値（Total score）を求め、スコアの合計値から、その患者がJIMである確率probability(p)を算出

- Without Muscle biopsy
 $\text{Logit}(p) = \ln(p/(1-p)) = -5.33 + \text{Total score}$
 $p = \exp(-5.33 + \text{Total score}) / (1 + \exp(-5.33 + \text{Total score}))$
 - With Muscle biopsy
 $\text{Logit}(p) = \ln(p/(1-p)) = -6.49 + \text{Total score}$
 $p = \exp(-6.49 + \text{Total score}) / (1 + \exp(-6.49 + \text{Total score}))$
- web calculator (www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/_jim)

Probability にカットポイントを設定し、その値を越えた患者をJIMと判定
 IMCCPでは、カットポイントとして55%を使って判定しているが、利用者がカットポイントを適当に決めても良い。
 *Skin rash のない患者には筋生検を行うことを推奨している。

(Lundberg E et al. Ann Rheum Dis. 2017. Arthritis Rheumatol 2017)

Total scoreとProbabilityの相関図



Without biopsy	オレンジ
With biopsy	青
Without biopsy	With biopsy
50%のポイント	5.3 6.5
55%のポイント	5.5 6.7
全て陽性の合計点	22.1 31.0

*UK+IrelandのJIMレジストリー-332例を用いたvalidation cohort (without biopsy群)では、55%のcut-offで感度は92%だった。

(Lundberg E et al. Ann Rheum Dis. 2017. Arthritis Rheumatol 2017)

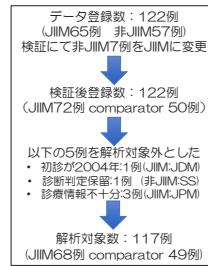
国際診断基準の妥当性の検討：方法

既診断の本邦多施設JDM/JIM症例について、IMCCPと同様の解析を用いて(scoreも同一)、後方視的に検討する。

- 調査対象
 2008年1月1日～2015年12月31日に、登録施設で確定診断されたJDM/JIMs患者と、JDM/JIMsとの鑑別を要する非JDM/JIMs患者(Comparators)の全て。
 *各施設の症例数が両群それぞれ25症例を超える場合、確定診断日が新しい患者を登録する。
 *登録施設：北海道大学、埼玉大総合医療センター、横浜市立大学、信州大学
 あいち小児保健医療センター、京都府立医科大学、鹿児島大学

- Inclusion criteria
 • JIM患者：小児リウマチ専門医がJIMと確定診断した者。
 • 非JIM患者(Comparators)：筋炎が疑われ、小児リウマチ専門医が非JIMと確定診断した者。
 • JIM、非JIM患者とも、確定診断後、登録までに既に6ヶ月経過した者。
- Exclusion criteria
 • 調査票に記載する診療情報が不十分な者

国際診断基準の妥当性の検討：結果①



疾患別登録患者数	総数	男	女
JIM群	68	26	42
Juvenile amyopathic dermatomyositis	1	1	0
Juvenile hypomyopathic dermatomyositis	1	0	1
Juvenile dermatomyositis (JDM)	59	23	36
Juvenile polymyositis(JPM)	7	2	5
Comparator群	49	14	35
Becker s dystrophy	1	1	0
Hyperthyroidism	5	0	5
Juvenile idiopathic arthritis	19	7	12
Metabolic myopathy	1	0	1
Mixed connective tissue disease	1	0	1
Systemic lupus erythematosus	12	3	9
Systemic sclerosis	4	2	2
Thyroid dysfunction	6	1	5

国際診断基準の妥当性の検討：結果②

	陽性数				Sensitivity %	Specificity %	解析数	
	JIM n	Comparators n	%	%			JIM	Comparators
IMCCP基準 a)								
Total	61	89.7	0	0	89.7	100	68	49
Without biopsy	26	86.7	0	0	86.7	100	30	48
With biopsy	35	92.1	0	0	92.1	100	38	1
厚生省基準	44	64.7	0	0	64.7	100	68	49
厚生省基準 b)	44	65.7	0	0	65.7	100	67	49
厚生省基準 c)	44	66.7	0	0	66.7	100	66	49
Bohan&Peter基準 d)	55	80.9	0	0	80.9	100	68	49

a) cut off probability=55%、各変数の不明、欠損値を陽性とした解析
 b) FMJDM群からADMを除いた解析
 c) FMJDM群からADM+JDMを除いた解析
 d) definite and probable

国際診断基準の妥当性の検討：結果③

	陽性数				Sensitivity %	Specificity %	今回の解析結果		IMCCPの結果	
	JIM n	Comparators n	%	%			Sensitivity %	Specificity %	Sensitivity %	Specificity %
IMCCP基準案 a)										
Total	61	89.7	0	0	89.7	100				
Without biopsy	26	86.7	0	0	86.7	100	87	82		
With biopsy	35	92.1	0	0	92.1	100	93	88		
厚生省基準	44	64.7	0	0	64.7	100	96	31		
厚生省基準 b)	44	65.7	0	0	65.7	100				
厚生省基準 c)	44	66.7	0	0	66.7	100				
Bohan&Peter基準 d)	55	80.9	0	0	80.9	100	98	55		

a) cut off probability=55%、各変数の不明、欠損値を陽性とした解析
 b) FMJDM群からADMを除いた解析
 c) FMJDM群からADM+JDMを除いた解析
 d) definite and probable

国際診断基準の妥当性の検討：結果④

Diagnosed subgroup*	True subgroup in PM/DM					Total
	Juvenile amyopathic dermatomyositis	Juvenile hypomyopathic dermatomyositis	Juvenile dermatomyositis	Juvenile polymyositis		
none	0	0	3	4	7	
JIMs	1	1	55	0	57	
Juvenile myositis	0	0	1	3	4	
Total	1	1	59	7	68	
Correctly classified	100.0%	100.0%	93.2%	42.9%		

*Diagnosed subgroup by IMCCP subgroup classification criteria, cut off probability=55%

国際診断基準の妥当性の検討：結果⑤

	感度		特異度		Odds比	95%CI		参考 日本人大人	
	%	%	%	%		下限	上限	感度	特異度
ヘリオトロープ疹	49.2	100.0						30.4	96.4
ゴットロン丘疹	77.6	100.0						44.3	96.8
ゴットロン皸瘡	82.4	100.0						55.3	97.3
V-neck皸瘡	22.2	100.0						25.1	95.6
Linear extensor erythema	25.0	100.0						20.0	95.6
爪囲紅斑あるいは爪幹部毛細血管異常	91.2	92.5	75.54	18.74	304.47			45.1	87.3
Mechanic's hands	5.7	100.0						26.4	97.8

国際診断基準の妥当性の検討：考察①

所見の記載状況

- 筋所見（7項目）：JIM群の40-89%、非JIM群の88-100%
- 皮膚所見（7項目）：JIM群の85-99%、非JIM群の82-100%

検査施行率

- 筋原性酵素所見血清CK, LDH, AST, ALT, アルダーラーゼ：JIM群の95-100%非JIM群の61-100%
- 自己抗体検査所見（抗Jo-1抗体）：JIM群の92%、非JIM群の80%
- 筋生検施行率：JIM群の55% (39例)、非JIM群の2% (1例) →IMCCPより多い施行率 (小児筋疾患で生検施行率低い)
- 筋電図検査施行率：JIM群の22.5%、非JIM群の0% →IMCCPより低い施行率 (小児筋疾患で筋電図施行率低い)
- MRI施行率：JIM群の93%、非JIM群の25% →IMCCPのMRI施行率は38%
- 皮膚生検施行率：JIM群の51%、非JIM群の10%

国際診断基準の妥当性の検討：考察②

Limitations

- 膠原病をはじめとした全身炎症性疾患がComparatorに多く含まれている。
- 筋疾患（筋ジストロフィー、ミオパチー等）、皮膚疾患のComparatorに含まれる頻度が少なく、特異度が高くなった可能性がある。
- 小児神経専門医、小児皮膚科医を含めた解析では無い、小児神経領域でのJIMsの認知度が低く、本邦における実際の有用性が低くなる可能性がある。

今後の展望・課題

- さらなるサブ解析による本邦JDM/JIMsの病態解析、成人例との比較。
- 新規の筋炎関連自己抗体を含めた改訂分類基準の提唱。
- 早期診断における有用性の検討。
- 予後因子や予後予測における有用性の検討。

適切な移行期医療のための症例二次（詳細）調査

本邦小児JDM/JIMの移行期医療の必要性、課題を明確化するため、病態、治療反応性および予後を症例二次調査を用いて検討する。

対象

- 調査対象は、登録施設で診断されたJIMsの患者。
- 2005年1月1日～2017年6月30日に確定診断された患者（性別不問）を対象とする。
- 登録施設
北海道大学小児科、群馬大学小児科、埼玉県立小児医療センター、埼玉医科大学総合医療センター小児科、横浜市立大学小児科、信州大学小児科、あいち小児保健医療センター感染免疫科、京都府立医科大学小児科、鹿児島大学小児科

方法

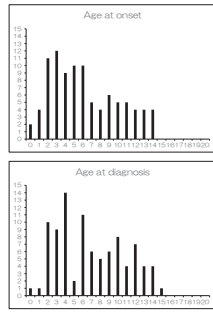
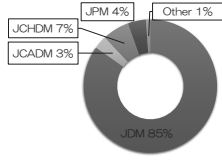
- 二次調査票を用い、診療録のデータを後方視的に解析する。
- 筋炎特異的自己抗体に関するプロファイリングを行う。
- 難治性病態については、病理、画像診断を含めた統合的な解析を行う。

症例詳細調査 (班内二次調査)

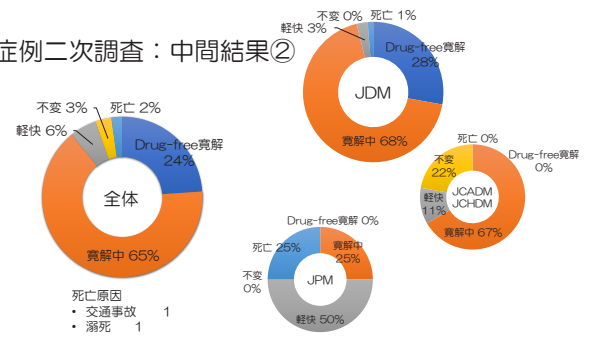
「若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎における筋炎特異抗体、肺病理および胸部CT所見の検討」信州大学医学部医倫理審査委員会承認済み

症例二次調査：中間結果①

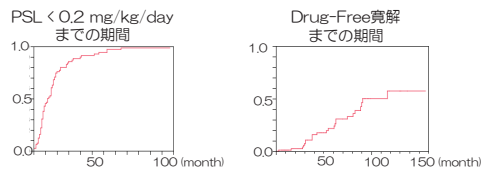
- Sex: female 41 (44.1%)
male 51 (55.8%)
- Mean age at onset: 6.3 (yr)
- Mean age at diagnosis: 7.0 (yr)
- Follow up period: 5.6 (yr)



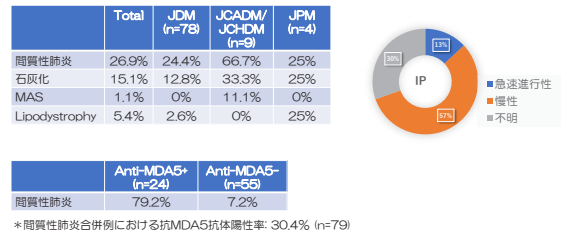
症例二次調査：中間結果②



症例二次調査：中間結果③ 治療期間



症例二次調査：中間結果④ 合併症



平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))
小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた
全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化

小児期シェーグレン症候群の移行期医療に向けた支援ガイドブック作成と 小児～成人レジストリの確立

研究協力者 井上祐三朗 東千葉メディカルセンター小児科 副部長

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・免疫科 医長
研究協力者	小林 一郎	KKR札幌医療センター小児・アレルギーリウマチセンター センター長
研究協力者	檜崎 秀彦	日本医科大学大学院医学研究科小児・思春期医学 講師
研究協力者	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科 部長
研究協力者	野澤 智	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
研究協力者	野中由希子	鹿児島大学病院小児診療センター小児科 医員
研究協力者	富板美奈子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 部長

研究要旨

シェーグレン症候群(SS)は慢性疾患であり、移行期における患者支援や教育が重要な課題である。また、小児期 SS の長期予後の解明や治療介入の是非の検討には、小児期から成人期にわたり長期に観察をおこなう登録研究(レジストリ)が必要である。本研究では、小児期 SS 患者への移行期医療の「疾患別ガイド」として、小児期 SS の移行プログラムにおける支援・教育(心理的支援, 2.自己支持, 3.自立した医療行動, 4.教育的, 職業的計画, 5.健康とライフスタイル, 6.性的健康)の指針を示す「小児期 SS 移行期支援ガイドブック」を作成した。また、小児～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリの確立を目的として、小児科と成人診療科との連携や調査項目の検討をおこなった。

A. 研究目的

シェーグレン症候群(SS)は慢性疾患であり、小児期は乾燥自覚症状を訴えることは少ないものの、外分泌腺障害は緩徐に進行し、やがて QOL 低下を伴う不可逆性の障害に至ると考えられている。このため、小児期から成人期への移行期における患者支援や教育が重要な課題である。また、SS は女性に多く発症することや、疾患特異的自己抗体である抗 SS-A/Ro 抗体は新生児ループスの発症と関連していることから、性に関わる課題や妊娠・出産への対応についても十分な情報提供が必要である。一方、小児期 SS は、日本 SS 学会・日本小児リウマチ学会合同のワーキンググループで作成された「小児期 SS 診断の手引き」により早

期診断が可能となったが、成人期と同様の治療・管理が妥当であるかは明らかでない。すなわち、不可逆性の外分泌腺障害を呈する成人期 SS と異なり、小児期 SS では早期の治療介入が有効である可能性がある。長期予後の解明や治療介入の是非の検討には、小児期から成人期にわたり長期に観察をおこなう登録研究(レジストリ)が必要である。本研究の目的は、小児期 SS 患者への移行期医療支援を、小児科と成人診療科が共同して行い、さらには年齢的連続性をもった SS レジストリを確立することで、SS の移行期における課題と長期予後を明らかにすることである。

B. 研究方法

小児期 SS 患者への移行期医療支援の確立

移行期医療支援に資するガイドとしては、成長に伴い生じる個々の患者のニーズを満たすために必要な一連の支援プロセスを示す「コアガイド」と、個々の疾患の特性を踏まえた患者に対する医療支援の方法を示す「疾患別ガイド」がある。

本研究では、小児期 SS 患者への移行期医療の「疾患別ガイド」として、小児期 SS の移行プログラムにおける支援・教育の指針を示す「小児期 SS 移行期支援ガイドブック（以下「ガイドブック」）」を作成した。

ガイドブック作成メンバーは、SS 診療に携わる小児リウマチ医（井上、岩田、小林、檜崎、野澤、野中、富板）と、成人リウマチ医（西山）で構成し、小児科と成人診療科の双方の視点から、内容についての検討をおこなった。

一般に、移行プログラムにおける支援・教育は、6 つの領域：1. 心理的支援、2. 自己支持、3. 自立した医療行動、4. 教育的、職業的計画、5. 健康とライフスタイル、6. 性的健康に分類される。それぞれの項目において、SS 特異的なクリニカルクエスチョン(CQ)を、班員全員での討議のもとに作成し、CQ に対する推奨文を執筆した。

小児～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリの確立

A) SS レジストリの構築にむけた小児科と成人診療科との連携

16 歳以上で発症する SS 患者の大部分は成人診療科で診療をおこなっているため、小児科との間で、移行期の SS 患者における課題についての共有や議論はあまりできていない。SS の診療をおこなっている小児科医師と成人診療科医師の交流および連携を図るために、第 26 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 シンポジウム「小児期シェーグレン症候群～発症・進展・成人移行～」において、小児 SS の病態・診断・活動性評価・移行期医療についての討論をおこなった。

B) SS レジストリ構築の準備

日本小児リウマチ学会の疾患登録レジストリ PRICURE を活用して、若年成人 SS をふくめた疫学研究をおこなうために、調査項目の検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

小児期 SS 移行期支援ガイドブックの作成は、特定の個人を対象とした研究ではなく、倫理面の配慮は不要である。

構築予定である SS レジストリは、個人情報を含む項目を調査する臨床研究であり、研究の対象となる個人の権利の擁護、個人情報の取り扱いには十分な配慮が必要である。研究全般にわたり、文部科学省、厚生労働省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）を遵守する。

C. 研究結果

小児期 SS 患者への移行期医療支援の確立

本年度の研究成果として作成した「小児期 SS 移行期支援ガイドブック」を資料として添付する。主な内容を以下に示す。

A) 小児期 SS 診療のエッセンス

B) 心理的支援

疾患による不安や危惧を周囲に伝えサポートを求められることや、自尊感情を確立できることが目標である。

これを達成するために、移行期 SS における QOL 評価・心理評価・心理介入についての推奨を記載した。

C) 自己支持

疾患・合併症と治療の知識をもち説明できることが目標である。

これを達成するために、移行期 SS 患者が知っておくべき症状の知識・体調不良時の対応・検査の知識・治療の知識・合併症の知識についての推奨を記載した。

D) 自立した医療行動

移行期 SS 患者が、自ら受診して健康状態を説明できることや、服薬・セルフケ

アができることが目標である。

これを達成するために、移行期 SS 患者が受療に際して伝えるべきこと・自立のために保護者がするべきこと・必要とされる服薬管理・セルフケア・医療費助成制度の知識についての推奨を記載した。

- E) 教育的，職業的計画・ライフスタイル
移行期 SS 患者が、自らの適性の理解の基に教育・職業を計画できることや、人生を楽しむことができることが目標である。

これを達成するために、移行期 SS 患者に対する学校生活におけるアドバイス・受験・進学・就職におけるアドバイス・生活上の制限・趣味の持ち方へのアドバイスについての推奨を記載した。

- F) 性的健康

移行期 SS 患者が、妊娠の疾患への影響・疾患の妊娠への影響を理解することや、性的問題の管理ができることが目標である。

これを達成するために、移行期 SS 患者が知っておくべき性生活・妊娠の知識・結婚・妊娠・出産への支援・抗 SS-A/Ro 抗体陽性女性の結婚・妊娠・出産への支援についての推奨を記載した。

小児～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリの確立

日本小児リウマチ学会と日本 SS 学会との連携のもとに、SS レジストリを構築することへの理解が得られた。

SS レジストリの調査項目については、小児慢性特定疾病の医療意見書の項目とする予定となった。

D. 考察

小児期 SS 患者への移行期医療支援のツールとして、世界的にも前例のない「小児期 SS 移行期支援ガイドブック」の作成を行った。今後は、パブリックコメントなどを反映して改訂を行い、最終版を公表する予定である。また、本ガイドブックを基に、移行期患者を

対象とした分かりやすい移行期支援教材を作成し、ガイドブックと共に医療機関や患者会などに配布することで、小児期 SS への移行期支援の普及を図る予定である。

SS レジストリの構築は、本年度におこなった活動を基に、次年度は具体的なレジストリシステムの設計を行う予定である。

E. 結論

本年度の研究で作成した「小児期 SS 移行期支援ガイドブック」により、小児期 SS 患者への移行期医療支援が確立されることが期待される。

年齢的連続性をもった SS レジストリについては関連学会の理解が得られたため、次年度以降のレジストリ開始を予定している。これにより、小児期 SS の長期予後が明らかとなり、適切な治療・管理に有用な情報が得られることが期待される。

小児期シェーグレン症候群診療のエッセンス

1. 診断

小児 SS 患者は、乾燥自覚症状を訴えることが少ないために、見逃されやすい。診断の第 1 歩は、SS を鑑別診断の一つとして想起することから始まる。

小児 SS 患者は発熱、関節痛、皮疹など非特異的な腺外症状や、倦怠感などのいわゆる不定愁訴で医療機関を受診することが多い。腺症状として最も多いのは、反復性耳下腺腫脹である。また、他疾患で血液検査をした際に IgG の異常高値やアミラーゼ上昇などから診断に至るケースもある。小児 SS 患者の血液検査所見は、成人患者と変わらず、IgG 高値、抗核抗体陽性、リウマチ因子陽性、抗 Ro/SS-A 抗体あるいは抗 La/SS-B 抗体陽性を認める。一方、外分泌腺の障害に関してみると、口唇小唾液腺生検組織への細胞浸潤、シアログラフィでの導管の拡張、シンチグラフィでの ^{99m}Tc の取り込み、分泌については高頻度で診断基準を満たす異常を認めるが、ガムテストあるいはサクソニンテストによる刺激時の唾液分泌量、安静時唾液分泌量、シルマーテストで測定される涙液分泌量は、低下している症例は少ない。すなわち、外分泌腺の障害は軽度な例が多い。このため、小児 SS 患者は成人の SS の診断基準・分類基準を満たさず、診断を否定されてしまう事が少なくなかった。しかし、倦怠感などの全身症状や、成人と同様に様々な腺外臓器障害が様々な時期に起こりうることから、適切な診断とフォローアップが必要な疾患である。

そこで、日本小児リウマチ学会と日本シェーグレン症候群学会は合同で「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」を作成した。（巻末資料 1）

この「診断の手引き」では、臨床所見や日常診療の中で行われる検査値の異常から SS の存在を疑い、血液検査、外分泌腺の検査を順に行って SS の診断を進める手順を示した。診断のアルゴリズムを図に示す【図 1】。血液検査データと外分泌腺の検査結果をスコアリングして、それぞれのスコアリングから SS らしさを *definite*, *probable*, *possible* に分類する。*possible* に至らなかった症例も、可能性があるものはフォローアップとする。

2. 治療

治療は腺症状の治療と、腺外症状の治療に分けて考える。

① 腺症状の治療

唾液腺の腫脹・疼痛に対しては非ステロイド系抗炎症薬 (*non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs*)、グルココルチコイド (*glucocorticoid: GC*) 全身投与、唾液腺洗浄療法・拡張術・グルココルチコイド注入などの治療法がある。細菌感染が疑われる場合には、抗菌薬を用いる。

乾燥症状には、成人と同様に対症療法が主となる。眼科・歯科口腔外科との連携も必要である。眼乾燥には、人工涙液やヒアルロン酸点眼液、ムチンの産生を促すジクアホソルナトリウムやレバミピドなどが使用される。口腔乾燥には人工唾液のほか、内服ではムスカリン受容体刺激薬であるピロカルピン塩酸塩やセビメリン塩酸塩を用いる。いずれの薬剤も小児においては適応外である。また、気道粘液潤滑薬であるカルボシステインやアンプロキシロール、漢方薬の麦門冬湯にも唾液分泌促進作用があるが、SS には保険適応外使用となる。口腔内乾燥による口内炎や齲歯の増加もしばしば認められ、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物製剤、市販されているケア用品などを用いる。

腺症状に対する免疫抑制療法が、小児 SS 患者の腺組織の破壊を抑制するかどうかは明らかではない。使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮する。

②腺外症状・腺外臓器障害

腺外症状に対しては、症状、臓器障害によって、NSAIDs、GC、免疫抑制薬、ガンマグロブリン製剤などが用いられる。重要臓器障害の治療は個々の疾患ガイドラインや全身性エリテマトーデスにおけるエビデンスを基に行われていることが多い。治療が長期にわたる例もおおいため、GCの副作用には適切な対応をする。

③生物学的製剤

シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017では、成人SSではリツキシマブ、アバタセプトが腺病変、腺外病変双方に有用な可能性がいわれている。ベリムマブは腺外症状に対して有用な可能性があるが、抗TNF製剤はいずれにも効果は期待されていない。

④早期介入と長期予後

先述の様に小児期SS患者は注目されるようになってからの期間が短いため、長期予後は明らかでない。早期に治療介入すれば腺障害、腺外臓器障害の予後が改善されるのかについてのエビデンスは、これからの課題である。

3. 管理

1) 疾患の理解と日常生活の注意点

SSは長期間にわたる慢性疾患であることから、「疾患の正しい知識」と「心構え」を患者自身に理解してもらうことが大切である。日常生活の注意点は、他の膠原病と変わらない。

2) 妊娠・出産に際しての注意点

妊娠・出産は基本的に可能である。重篤な臓器障害がある場合には、その程度によってリスクが変わってくるので、個々の患者に合わせた計画妊娠が必要になる場合もある。

また、SS患者は抗Ro/SS-A抗体陽性者が多いため、先天性心ブロックや新生児ループス(*neonatal lupus erythematosus: NLE*)を発症するリスクがあることを、患者に説明して、産婦人科、内科、小児科が共同で治療管理ができる施設での妊娠管理が望ましいことを説明しておくことが肝要である。

移行期 SS 患者の QOL ・ 心理的支援

思春期・青年期における患者の心理状態は非常に複雑であり、移行期 SS 患者も例外ではない。SS 症状特有の倦怠感、線維筋痛症や慢性疲労症候群の症状から、不登校、引きこもり、抑うつなど心理的問題を抱えていることもあり、必要に応じ、適切な QOL 評価及び心理的支援を検討する。

CQ1. 移行期 SS 患者の QOL 評価にはどのようなものがあるか？

近年、慢性疾患患者において、患者の視点に根ざした医療評価が重要視されている。その中で、健康関連 QOL (*Health-Related quality of life: HRQOL*) は代表的な指標である。即ち、*HRQOL* とは、人の健康に直接影響する部分の QOL であり、身体的状態、心理的状态、社会的状態、役割機能や全体的 *well-being* などが含まれている¹⁾。*HRQOL* の評価法は、一般的に患者に聞き取るか、評価者自身が評価する。リウマチ性疾患における代表的な *HQQOL* の評価方法として、*Medical outcome study Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)*、*WHOQOL-BREF* 等が挙げられる²⁾⁻³⁾。また、SS では、質問票形式で患者の自覚症状を評価する *ESSPRI* があり、*HRQOL* の評価方法として、参考となる。SS において、倦怠感、ドライマウス、ドライアイは *HQQOL* と関連し、特に倦怠感は、身体的・精神的 *HR-QOL* を低下させるものとして報告されている⁴⁾。身体的・精神的 *HR-QOL* の低下は、抑うつ症状や不登校、引きこもりにつながるため、適宜、移行期 SS 患者の QOL 評価を行い、身体的・精神的障害の早期発見を行う必要がある。

1) 土井由利子. QOL の概念と QOL 研究の重要性. *J Natl Inst Public Health* 2004;53:176-80.

2) The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med.* 1998;28:551-8.

3) Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.

4) Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1077-82.

CQ2. 移行期 SS 患者に対して、どのように心理的評価を行うべきか？

移行期 SS 患者は、他の思春期・青年期の若者と同様に、就学、就労、生活に関わる問題、経済問題など、多くの問題を抱えていることがある¹⁾。さらに慢性疾患の場合、症状の持続は子供の心を疲れさせ、不安や抑うつ感を高める可能性がある²⁾。そのような場合には、主治医を含め、周囲のサポートが必要なこともある。そのような場合には、患者本人及び保護者の同意のもと、必要に応じて心療内科医師や臨床心理士に相談する。その上で、認知機能、情緒機能、知的能力、対人スキル、パーソナリティの特性等を客観的に測定、把握を行うことを検討する。具体的な心理的評価の方法には WISC-IV (17 歳未満)、WAIS-III、ロールシャッハテストがあり、その結果をふまえ、適切な心理的介入を行っていく必要がある。

1) 武井修治, 白水美保, 佐藤 ゆき, 加藤忠明. 小児慢性疾患におけるキャリアオーバー患者の現状と対策. *小児保健研究* 2007;66: 623-31.

2) 小柳憲司. 慢性疾患が子どもの心に及ぼす影響とその対応. *小児科臨床* 2012;65: 547 -52.

CQ3. 移行期 SS 患者に対して、どのように心理的介入を行うべきか？

小児慢性疾患の患者では、病状や長期にわたる治療が低学歴や就労の問題に結びついていることがある。また、社会経験の少なさや密着した親子関係がもたらす心理社会的な問題につながることもある。特に、思春期・青年期の患者の心理状態は非常に複雑である。移行期 SS 患者の場合、SS 症状特有の全身倦怠感、線維筋痛症や慢性疲労症候群に伴う症状から、不登校や引きこもりにつながり、就学、就労など様々な問題に影響を及ぼす可能性がある。移行期の心理的状态に対応するためには、自己肯定感を高めることや、基本的な安心感を与えるといったことが重要である¹⁾。しかしながら、その安心感は受け身的な治療継続につながるため、病状をコントロールするセルフケア能力や調整能力の向上を促すことが必要である²⁾。そのような場合に、小児科医や内科医のみならず、看護師、精神科や臨床心理士などの介入が必要と考える。また就学、就労、生活・経済問題等に対する相談対応、支援対応も心理的ストレスの軽減につながる。したがって、施設内の多職種スタッフによる基準作りや定期的な連絡会が有効かもしれない。

1) 小柳憲司. 慢性疾患が子どもの心に及ぼす影響とその対応. 小児科臨床 2012;65: 547-52.

2) 丸光恵. 成人移行期支援とは. *Nursing Today* 2011;26: 14-9.

[モデルケース]

移行期 SS 患者は、線維筋痛症や抑うつなど心理的介入が必要と判断される場合、主治医（小児科医）のみが抱え込まず、心療内科医および臨床心理士、心理や発達を専門とした看護師やソーシャルワーカーを交えた、多職種の協力が必要である。そのため、各医療施設で心理的介入となった場合に協同できる職種を確認しておくことよい。まず、主治医の事前情報を元に、心療内科医もしくは臨床心理士に相談する。心療内科医や臨床心理士が得た情報や評価は通常電子カルテで確認することができるが、ケースカンファレンスなどを設定することにより、適宜情報交換しておくことが重要である。さらに、心理的介入を要した患者については、主治医への依存度が高いことも多く、内科医が新たな信頼関係を構築することが容易ではない場合もある。その際に

は、内科医と協力し、適宜(週1回や月1回など)設定した小児科・内科合同の外来(小児科医・内科医が同時に1人の患者をみる)に患者に来てもらい、徐々に移行していくことも一つの方法である。

移行期 SS 患者が知っておくべき SS についての知識

CQ4. 移行期 SS 患者が知っておくべき、眼乾燥症状は何か？

シェーグレン症候群では涙腺の障害によって涙液が減少するが、小児期には眼乾燥症状を認めることは少なく、時間経過とともに眼乾燥症状を生じることが予想される。このため眼乾燥症状を認めない移行期 SS 患者が、自覚的眼乾燥症状としてどのような症状が生じえるかをあらかじめ理解しておくことは重要である。

眼乾燥症状としては、「目がかわく」「涙が出ない」など涙液分泌低下が想起しやすい症状や、「目がゴロゴロする」などの眼内異物感以外に、「目が熱い」「起床時に目が開けづらい」「目が疲れる」「目が充血する」「目がかゆい」「目やにがでる」「目がかすむ」「まぶしい」「長時間の読書や TV 鑑賞ができない」「ソフトコンタクトレンズを使用できない」など様々な自覚症状が含まれる。

CQ5. 移行期 SS 患者が知っておくべき、口腔乾燥症状は何か？

シェーグレン症候群では唾液腺の障害によって唾液が減少するが、小児期には口腔乾燥症状を認めることは少なく、時間経過とともに口腔乾燥症状を生じることが予想される。このため口腔乾燥症状を認めない移行期 SS 患者が、自覚的口腔乾燥症状としてどのような症状が生じえるかをあらかじめ理解しておくことは重要である。

口腔乾燥症状としては、「口がかわく」「（口がかわくため）水が飲みたい」という口腔内乾燥感以外に、「唾液がネバネバする」「口の中がヒリヒリする」「夜になると口腔内が乾燥で痛い」などの自覚症状を認めることや、「味が分かりづらい」「食パンやビスケットなどの乾燥食品が食べづらい」「飲み込みづらい」などの摂食時の問題などが含まれる。唾液の減少により口腔内が清潔に保て

ず、齲歯や口臭の原因となることや、舌乳頭萎縮や舌表面の亀裂などのため舌の痛みを生じることがある。

CQ6. 移行期 SS 患者が知っておくべき、腺外症状や所見は何か？

小児 SS 症例は、乾燥症状よりむしろ種々の腺外症状を伴う頻度が高く、この傾向は若年成人においてもみられる[1]。

全身症状として、高熱や、微熱が続くことがある。倦怠感もよくみられ、日常生活に差し支える場合がある。気分の落ち込みを訴えることがある。関節痛・関節炎や、耳下腺・顎下腺など唾液腺の腫脹もよく認める合併症である。皮膚症状としては、環状紅斑と呼ばれる中央が抜けた紅斑が特徴的で、日光や寒冷暴露が誘因となることがある。寒冷刺激によりレイノー症状が出現することもあり、指の変色が生じる。

また、シェーグレン症候群では中枢神経、末梢神経、腎臓、肺、血液などに病変を生じることがある。すべての患者さんで腺外臓器障害が起こるわけではなく、頻度は高くないが、様々な臓器に病変を生じる可能性があることを理解しておく必要がある。無菌性髄膜炎では高熱や頭痛、嘔気などを呈することがあり、末梢神経障害では、四肢のしびれ感や感覚がにぶいなどの感覚障害や、筋肉痛や筋力低下などの疼痛、運動障害などを生じえる。腎病変では、間質性腎炎の頻度が高いが、症状を呈することはまれである。時に尿細管性アシドーシスによる電解質異常により四肢の脱力などをきたす可能性がある。間質性膀胱炎では「夜中にトイレに起きる」、間質性肺炎では「咳が出る」などの症状を呈する可能性がある。その他、自己免疫性肝炎、心筋炎、血小板減少症、溶血性貧血などがみられることがあり、これらの障害により、倦怠感や、皮下出血、易出血性、貧血によるめまいやふらつきなどを認める可能性がある。

1) Ramos-Casals M, Medicine (Baltimore). 2008;87:210-9

CQ7. 移行期 SS 患者が知っておくべき、体調不良時の対応は何か？

結膜炎や疲れ目などがドライアイで生じる可能性がある。涙の量が減っていないか注意し、毎日の点眼を忘れないようにする。唾液の減少により齲歯や口臭の原因となることがあるため、口腔内の保清と適度な水分摂取を心がけ、これらの症状が見られた際には唾液分泌が低下していないか受診時に相談する。抗ヒスタミン薬や抗不安薬などにより、口腔乾燥が増強することがある。

シェーグレン症候群では、口腔内のトラブルは口腔外科やドライマウス外来、眼に関する症状がある時は眼科、関節痛を認めれば整形外科を受診する可能性が高いが、基礎にシェーグレン症候群という疾患がある際は、膠原病診療医と連携し診察してもらうことが望ましい。

SS 患者では、非ステロイド系抗炎症薬が無菌性髄膜炎の誘因となる場合がある。鎮痛薬使用に当たっては主治医へ確認を行う必要がある。

疲れやすいという症状が、すべてシェーグレン症候群から生じているかは不明であるが、自己免疫肝炎など採血を行わないと気付けない病変を生じることがあるため、定期的な診察・検査を継続すべきである。

CQ8. 移行期 SS 患者が知っておくべき、診断に関わる検査についての知識は？

SS は、外分泌腺の障害を特徴とする全身性の自己免疫疾患である。したがって、診断に必要な検査は、外分泌腺の障害を評価するための検査と、自己免疫異常の評価のための検査に大別される。

外分泌腺の障害の評価には、眼科検査と唾液腺の検査がある。患者が乾燥症状を認めない、あるいは軽度であっても、診断に必須の検査であることを伝える必要がある。眼科検査には、涙液量を調べるシルマーテスト、角膜・結膜の障害を調べる染色試験などがある。唾液腺の検査には、唾液腺の炎

症・導管の拡張・線維化を調べる口唇小唾液腺生検、唾液腺の変化を画像で評価する唾液腺 MRI 検査、耳下腺・顎下腺の機能を調べる唾液腺シンチグラフィ、各種唾液分泌量測定がある。

自己免疫異常の評価としては、抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体をはじめとした自己抗体の測定がある。SS に合併することが多い自己免疫疾患である SLE, MCTD, RA, APS などの評価にも有用である。

CQ9. 移行期 SS 患者が知っておくべき、定期検査についての知識は？

SS の外分泌腺の障害は一般に緩徐に進行するため、小児期に外分泌腺の障害を認めていなくても、経時的な評価が必要である。このため、患者自身が症状の自覚がなくても、定期通院と検査が必要であることを伝えることが重要である。また、血液検査や尿検査は、SS の腺外症状および他の自己免疫疾患の合併の評価、さらには治療薬による副反応の評価を目的として行われることを伝える。移行期において、これらの定期検査の結果を病状の記録として、自己管理できるようになることも重要である。

CQ10. 移行期 SS 患者が知っておくべき、治療についての知識は？

腺症状の評価および治療のためには、眼科・歯科などへの定期受診が必要であることを伝えることが重要である。眼乾燥症および角結膜障害の治療として、レバミピド点眼液、ジクアホソルナトリウム点眼液、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液が推奨されている。また、人工涙液の点眼や涙点プラグも有用である。口腔内乾燥の治療としては、セビメリン塩酸塩やピロカルピン塩酸塩が推奨されている。また、人工唾液や保湿ゼリーも有用である。また、腺外症状に対しては、ステロイド・免疫抑制薬などが治療選択肢となるため、リウマチ医による管理が必要となる。

SS の症状寛解や治癒をもたらす治療は未だ確立されていないが、将来的には医学の進歩により新たな治療法が開発される可能性がある。主治医と相談しながら、できるだけ最新の情報の入手に努めることが望ましい。

CQ11. 移行期 SS 患者が知っておくべき、SS の合併症は何か？

眼乾燥や口腔内乾燥は、それぞれ二次的な障害による合併症をおこすことを、患者自身が理解し、適切な乾燥ケアを心がける必要がある。眼乾燥による合併症としては、角膜混濁による視力低下や、細菌感染やコンタクトレンズなどの物理的刺激による角膜潰瘍があげられる。また、口腔内乾燥による合併症としては、う蝕の多発や歯肉炎・歯周炎の進行、口腔内カンジダ症などの感染症が挙げられる。また、SS による腎尿細管性アシドーシスにより、尿路結石や腎石灰化をおこす場合があることにも留意する必要がある。

SS に合併する他の自己免疫疾患としては全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、線維筋痛症などが挙げられる。これらの疾患は移行期から成人期にかけて発症率が高くなるため、新たな症状を認めたときには、速やかに主治医に相談するように指示する必要がある。特に、全身性エリテマトーデスは合併頻度が高く、発熱・皮疹・レイノー現象・関節痛・浮腫などを認めたときには精査を要する。これらの新たな自己免疫疾患の合併により、ステロイドや免疫抑制薬による治療が必要となり、更には将来への不安が強まる可能性もある。心理的な影響への配慮も必要である。

1) シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版

移行期 SS 患者に必要な自立した医療行動

CQ12. 移行期 SS 患者が受療に際して、医療者に伝えるべきことは何か？

小児期発症例では、乾燥症状よりむしろ種々の腺外症状から診断にいたるケースが多く、発症時期、初発症状、経過、治療内容などについて知っておく必要がある。転科もしくは併診の際の小児科から内科への診療情報提供書を患者自身も確認し情報を共有すべきである。これまでに SS に基づくと判断されてきた症状に加え、今後 SS の合併症として起こりうる症状についても理解し、こうした症状の有無について伝えられるようにする。具体的には発熱、頭痛、気道症状や消化器症状などを安易にカゼなどと自己判断せずに正直に伝えるべきである。特に、徐々に乾燥症状が生じてくることが予想されることから、虫歯の増加、水分摂取増加、乾いた物を食べにくい、眼内異物感（眼がゴロゴロするなど）などに気づいたときにはそのまま主治医に伝える。具体的症状については、第 3 章“移行期 SS 患者が知っておくべき SS についての知識”を参照されたい。疲れやすさ、気分の落ち込みなども疾患に関連して出やすい症状であるので伝える。成人科においては、自身の症状をはっきりと医師に伝えることが必要不可欠であることから、あらかじめ伝えたい事、聞きたい事を良く整理し、内容が多い場合にはメモなどを利用するとよい。部活や就職においては疾患により制限を受けるものもあることから、あらかじめ相談しておくことが望ましい。

SS 症状の自己チェックリスト

前回受診時（ 月 日）から今日までにあった症状について教えて下さい

全身状態	発熱、疲れやすい、気分が落ち込む
口の乾燥症状	口が渇く、舌や唇が痛い、口臭を自覚ないし指摘される
眼の乾燥症状	眼が乾く、眼がゴロゴロする、涙が出にくい

唾液腺・リンパ節	耳の下や頸に腫れがある、痛みがある
呼吸器の症状	鼻水、咳、痰、咽の痛み、ゼーゼーする、呼吸が苦しくなる
消化器症状	腹痛、下痢、便秘
その他	尿が少ない、むくみ、頭痛、吐き気・嘔吐、ふらつき、めまい、手や足がしびれる、指が変色する、手足の痛み、感覚が鈍い、皮膚が赤くなる、皮下出血、血が止まらない、筋肉痛・筋力低下

CQ13. 移行期 SS 患者の自立した医療行動のために、保護者がすべきことは何か？

上記の内容に加え、予防摂取歴や SS と関連しないと思われるその他の病歴・入院歴についても日頃からよく話し合っておく。母子手帳が残っている場合にはこれを有効に利用できる。受診に際しては年齢・理解度に応じて、本人が体調や服薬状況などを医師に伝え、医師の説明が理解できるように自ら質問する習慣を付けるように心がける。思春期には、医療者と一切口をきかず、医師の質問に対して親から話すように仕向けるような態度を取る事もしばしばある。こうした場合には診察時間の前半は保護者が席を外すことで自ら症状を伝えるように促すことが有効なことがある。病院における受付から診察・会計・処方せん発行の手順や薬局における薬の受け渡しなど、受診時に必要な一連の行動を将来自分 1 人で出来るように、保護者の側も日頃から意識しておく。

CQ14. 移行期 SS 患者に必要な服薬管理は何か？

いくつかの疾患で移行期における病勢悪化の多くは服薬アドヒアランスの低下によることが示されている。したがって処方されているステロイド、免疫抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬などの必要性をよく理解し、怠薬しないようにする。特にステロイド薬の急激な服薬中止は極めて危険であることを理解しておく。また、どのような症状が出た場合に基礎疾患増悪や薬剤副作用を疑って医師に伝えるかを伝えておく必要がある。

服薬に際しては1日何回服用するか、食前・食後・食間かの指示をまもる。とくにメトトレキサート(リウマトレックス®など)は空腹時と食後では効果・副作用に差があるので注意を要する。また、ステロイド薬は朝・昼・夕で服薬量が異なる事があるので注意を要する。服薬忘れに気がついたときの対応も医師から指示を受けておく必要がある。妊娠中は禁忌となる薬剤については避妊の知識と合わせてよく理解している必要がある。

薬剤アレルギーの既往や他の薬剤との併用禁忌などで特定の薬剤を避けている場合がある。頭痛・発熱などの際に市販薬を服用する際には該当薬剤が使用されていることがあり、薬局で確認するか、あらかじめ主治医より処方を受けておく必要がある。

CQ15. 移行期 SS 患者に必要な乾燥症状に対するセルフケアは何か？

口腔内保清・保湿は虫歯予防の点からも重要であり、正しいブラッシング法を身につけると共に、歯科検診および虫歯の治療を積極的にうける。口腔内乾燥の予防には頻回のうがい、適切な水分摂取、無糖(キシリトール)ガムの使用、家庭や職場における加湿空気清浄機の使用が有用である。口腔乾燥はしばしば声帯の乾燥をもたらし嚙声や咽の違和感の原因となることから、大声を出さない、喫煙しないなどの注意も必要である。眼乾燥の予防にはパソコンやテレビの長時間連続使用を避ける、エアコン使用時の湿度を適度に保ち、直接風に当たらないなどの注意が必要である。コンタクトの使用は極力避け、やむを得ず装着する場合には極力短時間とし、適宜目薬を使用する等の注意が必要である。

CQ16. 移行期 SS 患者が知っておくべき医療費助成制度の知識は何か？

乳幼児医療費助成、もしくは子ども医療費助成制度は自治体によって名称や公的負担年限が異なる。また自己負担割合も課税世帯か否かによって異なる自治体もある。

小児慢性特定疾病は児童福祉法に基づいて医療費助成を行う制度であり、18歳未満の児童等が対象であるが、18歳到達時点において本事業の対象になっており、かつ、18歳到達後も引き続き治療が必要と認められる場合には、20歳未満の者も対象とする。指定難病は「難病法」による医療費助成制度であり、成人を対象としている。医療費自己負担の上限は世帯の年収により決められていることから、自立に向けて学んで行く必要がある。

シェーグレン症候群は小児慢性特定疾病・指定難病いずれの対象疾患にもなっており、移行期が医療費助成制度移行時期とも重なる。具体的な申請方法などは病院のソーシャルワーカーや自治体窓口に相談できる。いずれの申請も指定医療機関にて受診・診断後、医師による意見書を添付の上、医療費助成の申請書を都道府県もしくは指定都市、中核市に提出する。この意見書をもとに認定・不認定の通知を受ける。下記ホームページに詳しい説明があるので参考にする。診断基準を満たしても認定基準を満たさないと助成を受けられないこともあるので注意を要する。

小児慢性：<https://www.shouman.jp/assist/>

指定難病：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5460>

参考文献

- 1) 新シェーグレン症候群ハンドブック アメリカシェーグレン症候群協会 前田書店 2002年
- 2) Foster HE, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2017;76:639- 646.

移行期 SS 患者の進学・就職・ライフスタイル

CQ17. 移行期 SS 患者に対する学校生活におけるアドバイスは？

一般的に、思春期は小学校高学年から高校生にかけての期間を指すが、周囲の影響を受けながら1人の大人として人格形成していく時期である。学校生活はその期間中で代表的な集団生活の一つであり、日常的な体育(水泳・マラソン大会)や部活動だけでなく、運動会・合唱コンクール・修学旅行などの行事参加は、SS 患者にとっても非常に重要であるため、これらに極力参加出来る事が望ましい。SS の症状は個人差が大きく、特に積極的な治療を要さない患者であれば、制限が必要無い一方で、腺外症状や SLE などと合併しているような患者であれば、増悪因子を避けつつ、日焼け止めを用いるなどの対策を行ない、可能な範囲で参加を検討していく必要がある。

学校生活における増悪因子としては、怠薬や不十分なセルフケアを含めた生活リズムの乱れ、屋外での運動による直射日光や埃、PCの使用(趣味やレポート作成など)やスマホによる眼の酷使、定期テストの一夜漬けや趣味による寝不足、反抗期や非行による喫煙・アルコールなども挙げられる。

倦怠感・頭痛・うつ傾向・日常生活の制限などをきっかけに不登校などになる事も珍しくなく、家族・友人・担任などとの相互理解や心理士による心理的サポートなどが必要である。また、患者自身も普段から自分の病気と状態を理解し、定期受診を行い、体調不良時には、過剰な我慢や心配をせずに、家族や主治医と相談を積極的に行い、学校生活を送ることが望ましい。

CQ18. 移行期 SS 患者に対する受験・進学・就職におけるアドバイスは？

受験・進学は将来希望する職業に就くための大事なステップであり、それを踏まえて受験・進学先を考える事が理想的である。受験勉強は塾や予備校を利用する事が多く、外食が増えたり、帰宅時間が遅くなったりして生活リズムが乱れたり、薬の飲み忘れなどが増えがちである。また焦りから定期受診を怠ったり、体調不良があっても我慢してしまったりすることがある。SS患者はセルフチェックを行い、体調を整えることも受験の準備として重要である事を自覚して生活リズムを整える事が望ましい。

また、SS患者にとって、就職先を選ぶ上で考慮すべき増悪因子として、長時間日光を浴びる環境・乾燥環境・冷所環境・夜勤勤務による生活リズムの乱れなどが挙げられる。作業場所に点眼薬やシュガーレスガムなどのセルフケアグッズが持ち込めない所などは検討や上司との相談が必要である。

そして学校や会社を体調が悪くても休めない、定期受診のためでも休みづらい、周囲の人に自分の病気について話しづらいなどの悩みを半数以上の患者が抱えている。また、状態によってはどうしても休学や休職しなくてはならないときがある。不調な状態で無理をするよりも将来を有意義なものとするために必要な期間と前向きに考え、しっかりと治療に専念することが勧められる。

最後に、個々の症状や状態は異なるため、自分自身の将来への希望と自分の病状を踏まえつつ、主治医や家族、担任や職場の上司と相談して選択肢を狭め過ぎないようにすることが望まれる。

CQ19. 移行期 SS 患者に必要な生活上の制限は？

思春期から若年成人の若者のライフスタイルにおいて、美容に関する事は重要であり、それは移行期 SS 患者においても同様である。移行期 SS 患者の注意すべき事項として、眼や口腔の乾燥症状が与える影響が挙げられる。まずコンタクトレンズは装着することで炎症により角膜細胞障害を来すことがあるが、親水性素材(シリコーンハイドロゲルなど)のものは、むしろド

ライアイの治療として用いられることもあり、眼科医の指導のもと使用することが望ましい。角膜屈折矯正手術(いわゆる LASIK)に関しては、SS 患者に対して角膜屈折矯正手術を行ない、予後が良かったという数例の報告も存在するが、術直後には 95%の患者がドライアイを呈し、1 か月後でも約 60%で症状が持続するという綜説がある。その機序としてはレーザーアブレーションにより角膜神経(基底神経神経叢および間質角膜神経)損傷によると考えられている。一般的に、リウマチ性疾患患者に対しての角膜屈折矯正手術は角膜炎や角膜融解のリスクから適応とはならない。

SS 患者は唾液分泌機能低下によるう蝕が多くなることが有名である。う蝕は歯科受診を行い、う蝕予防の指導と治療をしっかり行う事が望ましい。審美的な目的以外に歯列矯正はう蝕予防としての効果も言われているが、実際には歯科矯正器具などに食べ物が挟まることで不衛生となり、う蝕や歯周病の原因となる事がある。セルフケアがより重要となり、歯科医とリスクを踏まえた上で相談しながら歯列矯正と口腔ケアを念入りに行う必要がある。

その他、美容に関する課題として、化粧・睫毛エクステ・脱毛・美容整形手術など挙げられるが、いずれも SS 患者自身が自分の疾患と状態を理解した上で、主治医と相談し、何でも制限をするばかりではなく、許容できる範囲を相談しながら判断していく必要が望ましい。

また、かかりつけではない医院などに受診する際には、抗ヒスタミン剤・抗コリン剤・抗うつ剤などの内服により口腔乾燥が増強する事があるため、SS 患者である事を自己申告して現在の病状を説明し、内服薬について相談出来るようにしておくことが望ましい。

CQ20. 移行期 SS 患者の趣味の持ち方におけるアドバイスは？

SS は慢性疾患であり、小児期発症 SS 患者はより長い期間を病気と付き合いがなければならぬ。倦怠感や痛みなどからうつ傾向になる事があるため、趣味を持つ事はリラクゼーション効果やコミュニティーを拓けるなどの面より推奨される。趣味は個人の嗜好であり、本ガイドブックでこれを推奨するというものは無いが、SS の増悪に繋がるものに関しては、一考する必

要がある。アウトドアスポーツなどは、紫外線・寒冷刺激・乾燥などに特に注意で対策を講ずる必要である。例えば、スキューバダイビングなどは、圧縮空気によるドライマウスが問題となるため、レギュレーター用加湿器や加湿機能のあるバイオフィルターを用いるなどの工夫が必要としたりする。また、寒冷地では海水による冷えでレイノー症状が出現したりするリスクがあるのでコンディションに気を配る必要がある。他にも寒冷刺激や雪面・表面からの紫外線の照り返しのあるスキー・スケートもレイノー症状対策や、サンスクリーンなどの紫外線対策に気をつける必要がある。旅行は、特に飛行機内では湿度が低いため、湿潤を保つための工夫が必要である。いつもより頻回に人工涙液を用いたり、寝るときに水泳やスキー用のゴーグルやドライアイ用眼鏡を用いて湿気を保持したりする必要がある。他にも口の湿潤を保つ為に、シュガーレスガムやシュガーレスキャンディを用いたり、乗務員に氷を頼んで口に含むことなどが勧められる。

発症前に持っていた趣味が SS 発症によって困難となってしまう事もあるが、そこでネガティブ思考に陥らず、新しい趣味に目を向けることで、知識の幅が広がったり、新しいコミュニティーに参加するきっかけになったりと前向きな生活に繋げることが望まれる。

1. 新シェーグレン症候群ハンドブック アメリカシェーグレン症候群協会 前田書店 2002 年
2. シェーグレンと共に vol.2 患者篇 シェーグレンの会 前田書店 2011 年
3. 「社会にはばたくときに社会人として歩み始めた小児慢性疾患患者・経験者のみなさんに」 谷川弘治 キャリーオーバー・キャリアガイダンス・ハンドブック検討会 2008 年
4. Shtein RM. Post-LASIK dry eye. *Expert review of ophthalmology*. 2011;6(5):575-582. doi:10.1586/eop.11.56.
5. Foulks GN, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf*. 2015 Apr;13(2):118-32

移行期 SS 患者の性的健康

CQ21. 移行期 SS 患者が知っておくべき、性生活の知識は？

SS を理由に交際を諦める必要はなく、内服薬の調整後は妊娠も可能である。

SS は外分泌腺の分泌低下に伴い乾燥症状を呈する疾患であり、膣分泌液の減少は性行為の際に痛みや外傷をおこしやすく¹⁾、性交痛や性感染症への注意が必要である。自己免疫疾患児は、感染症にかかりやすく重症化しやすい。感染予防に少なくともコンドームの使用を勧める。ピルは性感染症の予防にはならず自己免疫疾患を悪化するため、緊急避妊以外の目的での使用は勧めない^{2) 3)}。性感染症や子宮筋腫・内膜症などを認めない性交痛に対しては潤滑ゼリーを勧める。

SS の治療薬である免疫抑制薬や降圧薬の一部には、催奇形性・妊娠のしにくさ・流産のしやすさ・胎児毒性が認められ、確実な避妊が求められている薬がある^{4) 5)}。性行為は妊娠に直結するため、拳児希望がある場合は、病勢の安定に加え該当薬の変更が必要で、拳児希望を医師や看護師に早めに伝えてもらう。拳児希望がない場合は 2 種類以上を組み合わせた避妊（例：コンドームと基礎体温）が望ましい。

CQ22. 移行期 SS 患者が知っておくべき、妊娠の知識は？

抗 SS-A 抗体陽性女性から出生する児の約 10%に新生児ループス(NLE)が、約 1%に先天性心ブロック(CHB)が発症する⁶⁾⁷⁾。NLE の多くは一過性であるが、CHB は死亡率が高く(14~34%)、生直後より 60%以上でペースメーカーが必要となる¹⁾⁶⁾⁸⁾。前子の NLE/CHB 発

症または母体抗 SS-A 抗体の高値はハイリスク症例である⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾。現時点で確立した予防法はなく、早期発見に努める⁶⁾⁷⁾。

抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、等）は、抗リン脂質抗体症候群(APS)に直結する自己抗体である。APS は妊娠中に子宮・胎盤の血栓形成が胎盤の発育や機能に影響し不育症となりやすいため、低用量アスピリン及び未分化ヘパリンの併用が推奨される¹¹⁾。

SS 妊婦は不妊・妊娠高血圧などの妊娠合併症は稀である¹²⁾が、SS に合併する他の自己免疫疾患には妊娠合併症を考慮すべき疾患があるため、診断の再評価を行うことが望ましい。

CQ23. 移行期 SS 患者に必要な結婚・妊娠・出産に対する支援は？

SS 病状が安定していないと妊娠・出産・育児がままならないため、服薬や定期受診を継続する。SS は指定難病（かつ小児慢性特定疾病）なので、重症度や世帯の所得に応じて医療費助成制度が利用できる¹³⁾。

SS は慢性疲労や倦怠感を呈しやすい疾患である¹⁾。結婚は SS である自分を理解してくれたパートナーや家族と、仕事や家事を協力し合える環境が望ましい¹⁴⁾。妊娠・出産・育児は健康な人でも体力が必要で、社会の助け（子育て支援センター、託児所、保育園）を利用するよう勧める¹⁴⁾。

計画的な挙児希望に対しては、病状の安定を図りつつ免疫抑制薬、非ステロイド性抗炎症薬、降圧薬など、催奇形性・流早産・胎児毒性が報告されている薬を中止し一定期間が経過してから妊活する。個々の薬剤については妊娠と薬情報センター¹⁵⁾や母乳と薬ハンドブック¹⁶⁾などを利用する。

予期せぬ妊娠が判明した場合、早急に主治医に伝え、自己抗体や内服薬を確認し、妊娠と薬に対するカウンセリングや胎児エコーを受けさせることが推奨される¹⁷⁾。

CQ24. 移行期抗 SS-A/Ro 抗体陽性女性に必要な結婚・妊娠・出産に対する支援は？

抗 SS-A 抗体は、SS の 52%（小児では 75%）で陽性¹⁸⁾である。CHB の診断は胎児心エコーが重要で、特に前子の NLE/CHB 発症または母体抗 SS-A 抗体の高値を認めたハイリスク症例に対しては、妊娠 18~24 週に胎児不整脈（房室ブロック）や心機能を評価できる施設で 2 週毎に評価することが望ましい⁶⁾¹⁹⁾。

経胎盤的治療（ステロイド・ β 刺激薬）を行う場合は、個々の症例について十分なカウンセリングや同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う⁶⁾。

経済的には、本来の指定難病や小児慢性特定疾病に対する医療費助成に加え、妊娠が確認され自治体に届けると母子手帳と妊婦健診受診票が発行され、国民健康保険などに加入している場合、出産時は出産育児一時金が支給される。ハイリスク症例の場合は自治体に届ける際にハイリスクであることを伝えるよう指導する。また、乳幼児の医療費は、「乳幼児（こども）医療費助成制度」が利用でき、CHB 手術に対しては「自立支援医療（育成医療）」助成も利用できる。

参考文献

- 1) シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル改訂第 2 版 診断と治療社 2014
- 2) Lahita RG : The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 352-6.
- 3) 寺内公一 : HRT の慎重投与例への対応全身性エリテマトーデス. *産科と婦人科* 2013; 80: 1640-3
- 4) 村島温子 : 免疫抑制薬. *薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳* 南山堂 2010; 175-80
- 5) May Ching Soh, et al: High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatol* 2015; 572-87

- 6) 村島温子 他：抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き。厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 2013; 1-16,
- 7) Buyon JP, et al: Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 1658-66
- 8) Hornberger LK, et al: Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. Second J Immunol. 2010; 72: 189-197
- 9) Cimaz R, et al: Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus : a prospective study infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. J Pediatr. 2003; 142: 678
- 10) Jaeggi E, et al: The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 2778-84
- 11) 村島温子 他：抗リン脂質抗体症候群合併妊娠 診療ガイドライン。厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等総合研究事業 2015; 1-44
- 12) Haga H, et al: Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren' s syndrome. a case-control study. J Rheumatol 2005; 32: 1734- 6
- 13) 難病情報センター ホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/entry/111>
- 14) 谷川弘治：社会にはばたくときに 社会人として歩み始めた小児慢性疾患患者・経験者のみなさんに。キャリアオーバー・キャリアガイダンスハンドブック検討会 2008; 19-26
- 15) 妊娠と薬情報センター ホームページ <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/index.html>
- 16) 母乳とくすりハンドブック改訂第3版 2017 大分県地域保健協議会大分県「母乳と薬剤」研究会 編
- 17) Corinna Weber-Schoendorfer, et al: Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for

Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 1101-10

18) Ramos-Casals M, et al: Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. Medicine (Baltimore). 2008; 87(4):210-9.

19) Buyon JP, et al: Neonatal lupus : Review of proposed pathogenesis and clinical data from the US-based research registry for neonatal lupus. Autoimmunity 2003; 36: 41-50