

## ． 分担研究報告-14.

### 令和元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） 脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設 研究班分担研究報告書

#### 小児の脊椎関節炎の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者：岡本 奈美（大阪医科大学医学部医学科 泌尿生殖・発達医学講座小児科学 助教）  
森 雅亮（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 教授）

#### 研究要旨

本研究では、小児の脊椎関節炎における標準的診断・治療を目指した診療の手引き作成を目指し検討を行った。小児リウマチ性疾患に関わる厚労科学研究班や日本小児リウマチ学会と連携体制を測り、早期診断・鑑別疾患の除外・成人期へのシームレスな移行を視野にいたした手引きを目指した。

海外では成人・若年者とも共通の分類基準を用いていることから、成人同様Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS)の脊椎関節炎分類基準を基に作成された診断基準を用いる。本疾患は若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis: JIA）としての側面ももつため、治療アルゴリズムは左記の適応薬を中心に、保険診療に可能な限り則した内容とした。治療反応性・疾患活動性・機能障害の判定においても、体格上小児に適用できない一部の評価法を除き、成人同様のツールを用いる事とした。

#### A．研究目的

強直性脊椎炎を含む脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）は初期診断が難しく、診断まで時間を有する疾患である。SpAは40歳未満の若年で発症し、小児期から症状を自覚する例も多い。小児においても、若年性脊椎関節炎（juvenile spondyloarthritis: JSpA、16歳の誕生日以前に発症した脊椎関節炎）として病態や治療が研究されている一方、新しい概念であるため疾病認知が進んでおらず、診療ガイドラインの整備が急務であった。

そのため我々は、JSpAの疾患啓発および適切な診断・治療の標準化を目的に、診療の手引きを作成し、これの普及を目指すこととした。

#### B．研究方法

##### 1) 分類基準について

現在小児の慢性関節炎に対しては若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis: JIA）のILAR分類が用いられ、一部の病型はJSpAに内包される（付着部炎関連関節炎、乾癬性関節炎、未分類関節炎の一部。付着部炎関連関節炎はさらに若年性強直性脊椎炎を含む）。しかしJIAとJSpAは一部重ならない病態があり、病型の中でも混在するという複雑さがある。さらにJSpAは発症ピークが前思春期であるため、その後の移行期医療を考えた場合、共通の基準を用いる事はスムーズな診療連携につながると考えた。また、共通の基準を用いる事で、疾患の自然歴、病態の差異、早期治療介入による予後への

影響、といった病態研究にも有用である。現在国内外でSpAに対し、MRI検査所見が入ったAssessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS)分類基準が使用されているが、MRI検査は初期の仙腸関節病変を捉えるのに有用であり、エックス線所見がまだ出現していない小児期においては特に早期診断・早期治療介入の端緒となりうる。そのためこれを参考とし、研究班内で議論して前項にある成人・小児共通の診断基準を策定した。

##### 2) 疫学・症状・検査について

以前に厚労科研難病研究班の調査により得られた本邦JIAの疫学調査結果、小児慢性特定疾病医療意見書をベースにした調査結果、国内外の論文や教科書の内容を検討し、記述を行った。

SpAは非特異的な所見が多く、血液検査でも異常を認めない例がある。その場合ASAS分類の核となるHLA-B27保有が診断に有用だが、他国に比べHLA-B27の保有率が低い本邦では画像所見が重要となる。MRI検査は仙腸関節炎の早期診断に有用で侵襲性が低いだけでなく小児では偽陽性が少ないとされているため特に重要と考える。また、関節炎・付着部炎の診断においてもMRIは有用でありそれに加え侵襲性の低い関節エコー検査を組み合わせた診断について記載を行った。

##### 3) 治療について

治療アルゴリズムについては、海外ガイドライン・治療勧告および国内の診療手引きを参照にして策定した。日本で行われた小児慢性関節

炎患者の疫学調査並びに学会・文献報告を基に、本邦 JSpA 患者の実態に合わせた策定を心がけた。特に、「若年者の病態に対応していること」「成人期にかけてシームレスな内容であること」「可能な限り保険診療に則していること」を重視した。そのため、基本的な治療は関節型 JIA の治療アルゴリズムに従うこととした。参照として、2019年に公表された米国リウマチ学会(ACR)の JIA 治療勧告における「付着部炎・仙腸関節炎治療」の項を記載した。

#### 4) 疾患活動性・障害度評価基準について

小児特有の疾患活動性指標 ( Juvenile spondyloarthritis disease activity indices (JSpADA) ) ならびに小児でも使用可能な障害度評価基準 ( Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI)、Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) ) を採用した。

(倫理面への配慮)  
該当せず。

### C . 研究結果

- 1) JSpA (ASAS 分類) と JIA (ILAR 分類) の関係性について示した。
- 2) JSpA の治療アルゴリズムについて示した。
- 3) 小児期発症と成人期発症の病態の違いを時間経過と共に示す
- 4) 小児特有の疾患活動性指標を示す

### D . 考察

SpAIは自己抗体陰性・炎症反応低値・初期には画像診断で捉えられないため、発症から診断まで数年かかる事もある。Chenらの報告 (J Rheumatol. 2012;39:1013-1018) では、ASコホート調査の約12%が16歳未満発症であった。

小児期発症例では、初期に末梢関節炎・付着部炎が多く炎症性腰背部痛が少ないなど病態の差異は報告されているものの、基本的な病態は成人と共通していると考えられる。これら病態の差が、成長期の影響によるものなのか、早期発見された初期の病像を見ているのか、発症年齢による細かな病態の差異なのかは現時点では結論がでていない。小児期から成人期にかけての自然経過および早期治療による経過への影響を調査する事で、より適切な治療方針の選択と機能予後の改善が期待される。そのためには、小児・成人共通の基準を用いて早期診断・分類・評価を行う事が重要である。海外ではすでに、ASASのグループが共通基準により、JSpAと分類・管理する流れになっている。SpAIは民族・地域により異なる点が多く、本邦における小児期から成人期にかけてのデータが必要と考え、海外同

様、成人と共通の診断基準を用いる事とした。特に、ASASの体軸性SpA分類基準に採用されているMRI所見は初期の仙腸関節病変を捉える事が可能で、発症早期の事が多い小児例においても診断に有用である。よって、ASASの体軸性SpA分類基準を主軸に、成人・小児共通の診断基準を作成した。今後は、この基準を基にシームレスな疫学調査を行い、MRI所見の推移と臨床所見との相関、X線所見の進行、HLAとの関連性などを確認する必要がある。

### E . 結論

本邦においても成人・小児共通の体軸性脊椎関節炎の診断基準を作成し、これを基づいた疫学調査・継続的調査が必要である。

### F . 健康危険情報

なし

### G . 研究発表

#### 1) 国内

<論文など>

- ・日本リウマチ学会小児調査検討小委員会：若年性特発性関節炎 初期診療ハンドブック 2017. 編集代表 (岡本奈美) . メディカルレビュー社. 大阪. 2017.4
- ・岡本奈美, 「JIAにおける抗TNF療法」リウマチ科. 2017;58265-271.
- ・岡本奈美, 「小児でみられる脊椎関節炎」. 整形・災害外科. 2017;60:1477-1486.
- ・岡本奈美. 小児膠原病-長期予後の改善と成人への移行を考える 3. 若年性特発性関節炎. 小児科 2017;58:441-450.
- ・岡本奈美. 小児臨床検査のポイント2017「リウマトイド因子、抗CCP抗体」. 小児内科. 2017;49:増刊号:342-346.
- ・Shimizu H, Mori M, et al. Usefulness of the combination of tuberculin skin test and interferon-gamma release assay in diagnosing children with tuberculosis. Tohoku J Exp Med 243: 205-10, 2017.
- ・岡本奈美. 小児疾患の診断治療基準 改定5版 「若年性特発性関節炎 (若年性関節リウマチ)」. 小児内科. 2018;50:増刊号.
- ・岡本奈美. 小児診療ガイドラインの読み解き方「リウマチ領域」. 小児内科. 2018;50:847-851.
- ・分担執筆：岡本奈美. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫性疾患に関する調査研究班編集. 成人スチル病診療ガイドライン2017年度版. 診断と治療社. 東京. 2017年.

- ・分担執筆：岡本奈美．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 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編集．小児期シェーグレン症候群診療の手引き2018年版．羊土社．東京．2018年．
  - ・Mimura T, Okamoto N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Modern Rheumatology*. 2018;28:736-757 .
  - ・Tanaka T, Okamoto N, et al. National survey of Japanese patients with mavalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics. *Mod Rheumatol*. 2018;2:1-7.
  - ・Yokoyama K, Mori M, et al. Mycophenolate mofetil therapy for two cases of antiphospholipid antibody-associated chorea. *Mod Rheumatol*. 2018;28: 709-11.
  - ・Mori M, et al. Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance. *Mod Rheumatol* 2018;28: 101-7.
  - ・Nakano N, Mori M, et al. Characteristics and outcome of intractable primary systemic vasculitis in children: nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol* 2018;28: 697-702.
  - ・Mori M, et al. Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology field. *Pediatr Int* 2018;60: 108-14.
  - ・Matsui T, Mori M, et al. Survey of the awareness of adult rheumatologists regarding transitional care for patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol* 2018;28: 981-5.
  - ・Kawakami C, Mori M, et al. Fever Responses Are Enhanced with Advancing Age during RSV Infection among Children under 24 Months Old. *Tohoku J. Exp. Med.* 2018; 245: 217-22.
  - ・Tamura J, Mori M, et al. Hypercytokinemia with hemophagocytic syndrome due to human metapneumovirus. *Pediatr Int* 2018; 60: 974-6.
  - ・Nakaseko H, Mori M, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in juvenile patients with autoimmune diseases. *Mod Rheumatol* 2018. DOI: 10.1080/14397595.2018.1532785
  - ・Mori M,. In order to distinguish immunocompromised patients, what should general pediatricians do first? *Pediatr Int* 2018. DOI:10.1111/ped.13766.
  - ・Shabana K, Okamoto N, et al. The findings of musculoskeletal ultrasonography on primary Sjögren's syndrome patients in childhood with articular manifestations and the impact of anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Mod Rheumatol*. 2019;29:821-828.
  - ・分担執筆：岡本奈美．若年性特発性関節炎（JIA）．稲毛康司編集；小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方．文光堂、東京、2019年．
  - ・分担執筆：岡本奈美．小児の膠原病はどこまで診ていい？ 三村俊英編集；膠原病診療をスッキリまとめました．南江堂、東京、2019年
  - ・岡本奈美．総説「自己炎症性疾患」．日本小児皮膚科学会雑誌．2019;38: 1-8
  - ・Okamoto N, Mori M, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol*. 2019;29:41-59.
  - ・岡本奈美．全身型若年性特発性関節炎．膠原病診療update. *日本臨牀* .2019 ; 77 : 490-496.
  - ・岡本奈美．クリニックで診る小児膠原病・炎症性疾患「若年性特発性関節炎の慢性期への対応とフォローのポイント」．*小児科* .2019 ; 60 : 225 - 232.
  - ・Terashita S, Mori M, et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone for cerebral sinus venous thrombosis with Behcet's disease. *Pediatr Int* 2019
  - ・Sakurai N, Mori M, et al. Clinical significance of subcutaneous fat and fascial involvement in juvenile dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2019;29: 721-732.
- 2 ) 国外
- ・Jounai N, Mori M, et al. Age-specific profiles of antibody responses against respiratory syncytial virus infection. *EBioMedicine* 16: 124-35, 2017.
  - ・Hisa K, Mori M, et al. PADI4 and the HLA-DRB1 shared epitope in juvenile idiopathic arthritis. *PLoS One*. 2017 Feb 9;12(2):e0171961. doi:

10.1371/journal.pone.0171961.  
eCollection 2017

- Kimura Y, Mori M, et al. Identification of candidate serum biomarkers for Kawasaki disease using proteomic analysis. *Sci Rep* 2017. 7:43732 | DOI: 10.1038/srep43732.
- Egawa M, Mori M, et al. Placental transfer of canakinumab in a patient with Muckle-Wells syndrome. *J Clin Immunol* 37:339-41, 2017.
- Fukushima W, Mori M, et al. Oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza: Is a self-controlled case series study applicable? *Vaccine* 2017;35:4817-24.
- Mori M, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Sci Rep.* 2018;8:1994.
- Okumura A, Mori M. Vitamin B1 deficiency related to excessive soft drink consumption in Japan. *J Pediatr Gastroent Nutr* 66: 838-42, 2018.
- Shimizu M, Mori M, et al. Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2018;70: 1412-5.
- Okumura A, Mori M, et al. Attitudes of pediatricians toward Children's consumption of ionic beverages. *BMC Pediatrics* 2018;18: 176-80.
- Shimizu H, Mori M, et al. Safety and efficacy of DTaP-IPV vaccine use in healthcare workers for prevention of pertussis. *Vaccine* 2018;36: 5935-9.
- Shimizu M, Okamoto N, Mori M, et al. Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:1412-1415.
- Hara R, Okamoto N, Mori M, et al. Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17:17.
- Yasumura J, Okamoto N, Mori M, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17:15.
- Maeda Y, Mori M, et al. A Nonsense *SMAD3* mutation in a girl with familial thoracic aortic aneurysm and dissection without joint abnormality. *Cardiology*, October 4, 2019. DOI: 10.1159/000502972
- Asano T, Mori M, et al. Intestinal Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome accompanying trisomy 8 successfully treated with abdominal surgery followed by hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Medicine®* 98:46 (e17979) 2019.

H .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。