

**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）**

**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**

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 雅 亮

平成28(2016)年3月

目 次

I	構成員名簿	1
---	-------	---

II	総括研究報告	3
----	--------	---

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

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座 教授 森 雅亮

III 分担研究報告

1.	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	9
----	---------------------------------	---

大阪医科大学大学院医学科小児科学 助教 岡本 奈美

2.	小児 SLE の診療ガイドライン作成に関する研究	15
----	--------------------------	----

鹿児島大学医学部保健学科 教授 武井 修治

3.	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	19
----	-------------------------------	----

北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学分野小児科学 講師 小林 一郎

4.	小児期発症シェーグレン症候群(SS)の診療ガイドライン作成に関する研究	24
----	-------------------------------------	----

千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 部長 富板 美奈子

IV	研究成果の刊行に関する一覧表	29
----	----------------	----

V	研究成果刊行物・別冊	33
---	------------	----

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	森 雅亮	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座	教 授
研究分担者	伊藤 保彦	日本医科大学大学院医学研究科小児・思春期医学	教 授
	岡本 奈美	大阪医科大学大学院医学科小児科学	助 教
	小林 一郎	北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学分野小児科学	講 師
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科	教 授
	富板美奈子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科	部 長
研究協力者	秋岡 親司	京都府立医科大学大学院小児発達医学	講 師
	五十嵐 徹	日本医科大学小児科	講 師
	井上祐三朗	千葉大学大学院医学研究院小児病態学	講 師
	岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター	感染症科医長
	梅林 宏明	宮城県立こども病院総合診療科・リウマチ科	総合診療科部長
	大倉 有加	KKR 札幌医療センター小児・アレルギーセンター	医 長
	金城 紀子	琉球大学大学院医学研究科育成医学	助 教
	久保田知洋	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学	診療助教
	小林 法元	信州大学医学部小児医学教室	講 師
	清水 正樹	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学	助 教
	竹崎俊一郎	北海道大学病院小児科	医 員
	田中絵里子	東京医科歯科大学小児科	助 教
	中岸 保夫	兵庫県立こども病院リウマチ科	医 長
	西村 謙一	横浜市立大学附属病院小児科	指導診療医
	西本 憲弘	東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門/大阪リウマチ・膠原病クリニック	兼任教授/院長
	野中由希子	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野	医 員
	野澤 智	横浜市立大学附属病院小児科	助 教
	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
	八代 将登	岡山大学病院小児科学	助 教
	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
	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	非常勤講師
	山崎 雄一	鹿児島大学病院小児科	助 教
	脇口 宏之	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野	医 員

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)
総括研究報告書

研究課題：若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究
(課題番号：H27-難治等(難)-一般-029)

研究代表者：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授 森 雅亮

研究要旨

小児期のリウマチ・膠原病は、現代でも**不治の病**とされ、発病の機構が明らかでない、治療方法が未確立、希少な疾病、長期の療養を必要とする、の4要素を満たす難病である。リウマチ・膠原病の病態は自己炎症・自己免疫を基盤とする全身性炎症性疾患で、炎症学、リウマチ学の著しい進歩に支えられ**診断技術、治療薬・治療法は目覚ましく進歩**した。即ち炎症病態は**早期診断・早期治療介入の原則**さえ貫けば臓器障害を成人期まで持ち越すことなく良好な予後を期待できる。しかし小児リウマチ専門医は全国で70余人と寡少で、医療の集約化が果たされていない現在、治療の進歩に**普及が遅れ**、難治性病態に陥った子どもたちはしばしば**死の淵**に立たされている。**標準的な診断・治療ガイドラインが存在しない**為、依然として**大量ステロイド長期投与等不適切な治療**が行われ積極的な**抗炎症治療、免疫抑制療法**が導入されていない。加えて、個々の疾患には死に直結、或いは日常生活を大きく障害する**難治性病態**が存在する。若年性特発性関節炎(JIA)の**マクロファージ活性化症候群**、全身性エリテマトーデス(SLE)の**中枢神経ループス**、若年性皮膚筋炎(JDM)の**急速進行性間質性肺炎(RP-ILD)**、シェーグレン症候群(SS)の**慢性疲労及び腺外臓器障害**等であるが、その**難治性病態**を早期に規定する**重症度分類**も未だ策定されていない。

そこで本研究では、小児リウマチ性疾患の中で発症頻度が高いリウマチ・膠原病特に難治性病態を中心に**診断・治療ガイドライン**を3年間にわたって策定し、関連学会である日本リウマチ学会、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ことを目的としている。平成27年度は、研究初年度として、各分担班にて**診断・治療ガイドライン**のためのロードマップとマイルストーンを明示していただき、それに基づいた不可欠な活動に着手していただいた。

研究分担者 武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授
伊藤 保彦 日本医科大学大学院医学研究科小児・思春期医学 教授
小林 一郎 北海道大学大学院医学研究科小児科 講師
富板美奈子 千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科 部長
岡本 奈美 大阪医科大学大学院医学科小児科学 助教

1 研究目的

本研究では、小児リウマチ性疾患の中で発症頻度が高いリウマチ・膠原病の特に難治性病態（若年性特発性関節炎（JIA）の**マクロファージ活性化症候群**、全身性エリテマトーデス（SLE）の**中枢神経ループス**、若年性皮膚筋炎（JDM）の**急速進行性間質性肺炎（RP-ILD）**、シェーグレン症候群（SS）の**慢性疲労及び腺外臓器障害**等を中心に**診断・治療ガイドライン**を3年間にわたって策定する。それに基づき、関連学会である日本リウマチ学会、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ことを目的としている。

2 研究方法

平成27年度は、研究初年度として、各分担班にて**診断・治療ガイドライン**のためのロードマップとマイルストーンを作成し、それを達成するために不可欠な活動に着手していくこととなった。

本研究は、JIA, SLE, JDM, SSの疾患毎に分担班を作成し、それぞれの方向性を具体的に掲げていただいた。

（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条の規定に扱い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理した。研究結果の公表に際しては、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

3 研究結果

(1) JIA班（班長：大阪医科大学 岡本奈美 分担研究者）

【目標】

- 1) 全身型以外の JIA（関節型）の指定難病認定
- 2) 難治性病態の診断と治療に関する研究
 - ① マクロファージ活性化症候群の診断基準、重症度分類、診断・治療のガイドラインの作成
 - ② 全身型発症関節炎の病態・治療研究
 - ③ ぶどう膜炎の実態調査
- 3) JIA 疫学調査（ILAR 分類の推移：発症時→経過中、および各病型の予後）
- 4) JIA 治療薬の長期安全性調査

(2) SLE班（班長：鹿児島大学 武井修治 分担研究者）

【目標】

- 1) 小児 SLE に特化した包括的な診療ガイドライン「小児 SLE 診療の手引き」の完成
- 2) 難治病態の合併率（診断基準を含む）や予後予測因子の抽出
- 3) 本邦の小児リウマチ学会登録システムを活用した以下のエビデンス集積
 - ① 本邦における小児 SLE 分類項目（1986）と SLE 分類基準米国リウマチ学会双方の基準と前出の予

後予測因子を網羅するために必要な患者登録内容を抽出する。

- ② 本邦小児 SLE での腎炎及び中枢神経ループス合併率と予後予測因子の有用性の検証

- ③ 患者登録システムを利用した、エンドキサンパルス、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、ハイドロキシクロロキン(HCQ)の投与状況及び治療反応性の調査

- 4) その後の検証でガイドラインによる患者治療成績も調査し、見直しも検討する。

- (3) JDM 班 (班長：北海道大学 小林一郎 分担研究者)

- 1) 診断基準の validation と本邦の診断ガイドライン作成

- ① 代表者所属施設(東京医科歯科大学)の倫理委員会にて承認後、各分担者施設の倫理委員会申請

- ② JDM 国際基準の妥当性に関する疫学調査：調査用紙に基づいた、研究協力者の各施設での記載

- 2) 急速間質性肺炎の診断と治療に関する研究：診断時およびその後の検査、画像の推移、剖検所見、治療の介入時期と予後を判定

- 3) 診断治療の手引き作成：立案した分担執筆案に基づいた作成、成人 DM/PM と JDM との違いを明記

- 4) 自己抗体による細分類の提案：日本人小児における各抗体と臨床像の違いの検討、臨床情報の収集と検体の抗体測定

- 5) 血清など試料の保管と測定のネットワーク構築：分子診断→バイオバンク等の方向性を検討

- (4) SS 班 (班長：千葉県立こども医療センター 富板美奈子 分担研究者)

- 1) 診断の手引きの診断精度の検討

- 2) 診断の手引きを用いて診断した患者の予後解析のための prospective 研究

- 3) 腺外臓器障害の実態調査 (病態、治療の実際) と文献検索

- 4) 腺外臓器障害に対する診療ガイドラインの策定

4 評価

- 1) 達成度について

本研究の最終目標とした難治性病態の診断・治療のガイドラインの作成に向け、各分担班での作業内容が具現化され、十分に成果を得ることができた。来年度以降に継続する礎を構築することができた。

- 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児リウマチ・膠原病の難治性病態を体系的に研究していく試みは、本邦では初めてである。この成果を、将来国内外に提示することの意義は大きい。

- 3) 今後の展望について

診断・治療のガイドライン作成と普及により、リウマチ・膠原病診療の一般医と専門医の診療の分業体制が進む。難治例は専門医の医療に集約化され、子どもたちの医療・福祉の向上につながる。政策的には、診断・治療のガイドラインを「難病指定」などに活用でき、治療の標準化は医療費請求の客観化につながる。

- 4) 研究内容の効率性について

今回分担班で掲げた研究内容をもとに、文献検索で蓄積されたデータを駆使して、各疾患の難病性病態の診断・治療ガイドラ

インを作成し、今後の病態解明に役立てることができるという点で、効率性も高い。

5 結論

本研究の最終目標は、小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成である。平成 27 年度は、研究初年度として、各分担班にて**診断・治療ガイドライン**のためのロードマップとマイルストーンを明示していただき、それに基づいた不可欠な活動に着手していただいた。

来年度以降、本研究班では 1)小児難治例の診断・治療に関わる問題点の把握と改善、2)文献検索システムによる世界的な希少難治性病態症例の収集と検討、3)炎症病態の基礎的検討からの治療法評価など、多角的に解析を行っていく予定である。今回の研究班での研究成果により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

1) 国内

<論文>

- ・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 初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社. (大阪). 2015.10
- ・木澤敏毅、原 良紀、森 雅亮. 特集：小児リウマチ性疾患の最新治療. 全身性エリテマトーデスの新しい治療法：MMF の位置づけ. 小児科診療 1093-1099, 2015.
- ・森 雅亮、原 良紀. 小児期発症全身性エリテマトーデスに対するミコフ

ェノール酸モフェチルの使用実態に関する全国調査—本症に対する世界初の適応拡大を目指して—. リウマチ科 54: 205-212, 2015.

<発表>

- ・森 雅亮. ワークショップ リウマチ性疾患の新しい治療法. 小児期 SLE におけるミコフェノール酸モフェチルの有用性～本邦使用実態調査成績からの解析～. 第 59 回日本リウマチ学会学術集会. 2015.4.名古屋
- ・森 雅亮. シンポジウム 小児感染免疫領域に必要な診療支援ネットワーク. 自己免疫疾患（リウマチ・膠原病）. 第 47 回日本小児感染症学会・学術集会. 2015.10-11. 福島.
- ・森 雅亮. 教育講演 自己免疫疾患の治療 Up To Date～小児リウマチ性疾患を中心に～. 第 47 回日本小児感染症学会・学術集会. 2015.10-11. 福島.

2) 国外

- ・Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M. Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". Mod Rheumatol. 25:1-10, 2015.
- ・Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, Nakano N, Miyoshi M, Kinjo N, Murata T, Masunaga K, Umehayashi H, Imagawa T, Agematsu K, Sato S, Kuwana M,

- Yamada M, Takei S, Yokota S, Koike K, Ariga T. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 54:784-91, 2015.
- Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, Nagahama K, Okudera K, Miyamae T, Imagawa T, Nakamura T, Mori M, Yokota S, Tsutsumi H. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 25:210-214, 2015.
 - 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*. 25:854-857, 2015.
 - Hara R, Miyazawa H, Nishimura K, Momoi T, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Kizawa T, Shimamura S, Yasuda S, Hiromura K, Sada K, 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* 25:858-864, 2015.
 - Kanetaka T, Mori M, Nishimura KI, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Hara R, Yamazaki K, Yokota S. Characteristics of FDG-PET findings in the diagnosis of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2015 Sep 29:1-6. [Epub ahead of print]
 - Kobayashi N, Kobayashi I, Mori M, Sato S, Iwata N, Shigemura T, Agematsu K, Yokota S, Koike K. Increased Serum B Cell Activating Factor and a Proliferation-inducing Ligand Are Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Juvenile Dermatomyositis. *J Rheumatol*. 42:2412-8, 2015
- 7 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
- 1）特許取得、2）実用新案登録とも、該当なし。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

研究課題：若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究（課題番号：H27-難治等(難)-一般-029）

研究代表者：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授 森 雅亮

若年性特発性関節炎(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

本研究では、小児リウマチ性疾患の中で発症頻度が高いリウマチ・膠原病特に難治性病態を中心に**診断・治療ガイドライン**を3年間にわたって策定し、関連学会である日本リウマチ学会、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底護する医療的ネットワークの構築を図ることを目的としている。

若年性特発性関節炎(JIA)班では、今後三年間の研究目標、ロードマップおよびマイルストーンを明示した。研究目標として、1) 全身型以外のJIA（関節型）の指定難病認定、2) 難治性病態の診断と治療に関する研究、3) JIA疫学調査(ILAR分類の推移:発症時→経過中、および各病型の予後)、4) JIA治療薬の長期安全性調査、等の作業を行っていくこととする。

平成27年度は、本研究の最終目標である難治性病態の診断・治療のガイドラインの作成に向け、各分担班での作業内容が可視化され、当初の予定通り来年度以降継続する作業の礎を構築することができた。特に、指定難病認定申請にあたり、新たに関節型JIAの重症度分類を策定できた意義は大きい。

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症・予防診療科 医長
	梅林宏明	宮城県立こども病院総合診療科 部長、リウマチ科 科長
	大倉有加	KKR札幌医療センター 小児・アレルギーセンター 医長
	金城紀子	琉球大学大学院医学研究科育成医学 助教
	久保田知洋	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学 診療助教
	清水正樹	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学 助教
	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
	中岸保夫	兵庫県立こども病院リウマチ科 医長
	西村謙一	横浜市立大学附属病院小児科 指導診療医
	西本憲弘	東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門 兼任教授
		大阪リウマチ・膠原病クリニック 院長

八代将登	岡山大学病院小児科学 助教
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
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
脇口宏之	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 医員

1 研究目的

若年性特発性関節炎(JIA)分担班研究における今後三年間の研究目標を以下のよう
に定め、その目標を達成し最終的に社会
に対して具現化すること。

【目標】

- 1) 全身型以外の JIA（関節型 6 病型）の
指定難病認定
- 2) 難治性病態の診断と治療に関する研
究
 - ① マクロファージ活性化症候群診
断基準 2015 の validation、重症
度分類および診断・治療ガイドラ
インの作成
 - ② 全身型発症関節炎の病態・治療研
究
 - ③ ぶどう膜炎の実態調査
- 3) JIA 疫学調査（ILAR 分類の推移：発
症時→経過中、および各病型の予後）
- 4) JIA 治療薬の長期安全性調査

2 研究方法

平成 27 年度は、研究初年度として、**診
断・治療ガイドライン**のために不可欠な
関節型 JIA の重症度分類を策定する活動
に着手した。

その他掲げた目標に取り組む実行サブグ
ループを作成し、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 研究結果

- 1) 指定難病認定申請にあたり、新たに関
節型 JIA の重症度分類（厚生労働省研
究班）を策定した（添付 1）。
- 2) ①研究班協力者の施設から過去 10 年
間に発生したマクロファージ活性化
症候群の患者数を調査したところ 55
例いることが判明した。今後この症例
に対し詳細な 2 次調査を行い、
validation を行っていく。また、これ
らの症例における継時的なデータ変
化率を検討し重症度分類を策定して
いく
- ②全身型で発症し、全身症状が焼失し

たのちに関節炎のみ残る病型（全身発症型関節炎）を、発症時のデータや臨床所見から区別できるのか、治療反応性が異なるのかを調査するために、発症時の検体が施設に保管されておりかつ5年以上の経過を現在もフォローできている症例を調査した。研究協力者の施設にて39例が該当した。今後発症時のデータと現在の臨床症状の検討を行う予定である。

③研究協力員の施設にて過去10年間に発症したJIAに合併するぶどう膜炎の症例を調査したところ、26例いることが判明した。今後この症例について臨床症状や治療反応性など疫学調査を施行する予定である

- 3) 日本小児リウマチ学会に協力を依頼し、国際リウマチ学会のJIA分類について疫学調査を施行する予定である。
- 4) 研究協力員の施設にて長期間免疫抑制剤・生物学的製剤を使用中の症例における重篤な感染症や悪性疾患などの実態調査を施行予定である。

4 評価

1) 達成度について

本研究の最終目標とした難治性病態の診断・治療のガイドラインの作成に向け、各分担任での作業内容が具現化され、十分に成果を得ることができた。特に、指定難病認定申請にあたり、新たに関節型JIAの重症度分類を策定できた意義は大きい。また、当初の予定通り来年度以降継続する作業の礎を構築することができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

マクロファージ症候群、全身発症型関節炎、ぶどう膜炎および長期間免疫抑制剤・生物学的製剤使用中の重篤な感染症や悪性疾患などの本邦における実態調査から、最終的に実地で有用な本疾患の診療ガイドラインを作成していこうとする取り組みは、世界初の試みである。この成果を、将来国内外に提示することの意義は大きい。

3) 今後の展望について

本診療ガイドライン作成と普及により、リウマチ・膠原病診療の一般医と専門医の診療の分業体制が進み、難治例を専門医医療に集約化させることが可能となるであろう。政策的には、診療ガイドラインを「難病指定」などに活用でき、治療の標準化は医療費請求の客観化につながる。

4) 研究内容の効率性について

今回JIA班で検討し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

平成27年度は、本研究の最終目標とした難治性病態の診断・治療のガイドラインの作成に向け、JIA分担任では作業内容が可視化され、来年度以降継続する作業の礎を構築することができた。

特に、指定難病認定申請にあたり、新たに関節型JIAの重症度分類を策定できたことは特筆に値する。

6 研究発表

1) 国内

<論文>

- ・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 初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社. (大阪). 2015.10

2) 国外

- ・ Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M. Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". Mod Rheumatol. 25:1-10, 2015.
- ・ Kanetaka T, Mori M, Nishimura KI, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Hara R, Yamazaki K, Yokota S. Characteristics of FDG-PET findings in the diagnosis of

systemic juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol 2015 Sep 29;1-6. [Epub ahead of print]

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。

添付1 関節型若年性特発性関節炎 重症度分類 (厚生労働省研究班 2015 年)

<重 症>

寛解基準をみたさず、下記のいずれかを満たす場合

1. 高度な疾患活動性（JADAS-27 >4.2 ）があるもの。
2. 高度な関節破壊があるもの
3. 中等度疾患活動性（JADAS-27 2.1 $\sim$ 4.2）を維持するために、免疫抑制薬や生物学的製剤の使用が必要なもの。

<中等症>

寛解基準を満たさず、下記のいずれかを満たす場合

1. 中等度の疾患活動性（JADAS-27 2.1 $\sim$ 4.2）があるもの。
2. 活動性の股関節炎または頸椎病変があり、かつ CHAQ ≥ 0.6
3. ぶどう膜炎が治療抵抗性のもの
4. 低疾患活動性（JADAS-27 ≤ 2 ）を維持するために、免疫抑制薬や生物学的製剤の使用が必要なものの。

<軽症>

上記以外のもの

○寛解基準

治療中に以下のすべての状態が直近の6か月以上連続するものを寛解とする。

1. 活動性関節炎がない、2. 活動性ぶどう膜炎がない、
3. 赤沈値正常* かつCRP $<0.3\text{mg/dl}$ 、 4. 朝のこわばりが15分以下

*正常値：50歳未満 男性 $\leq 15\text{mm/h}$ 女性 $\leq 20\text{mm/h}$

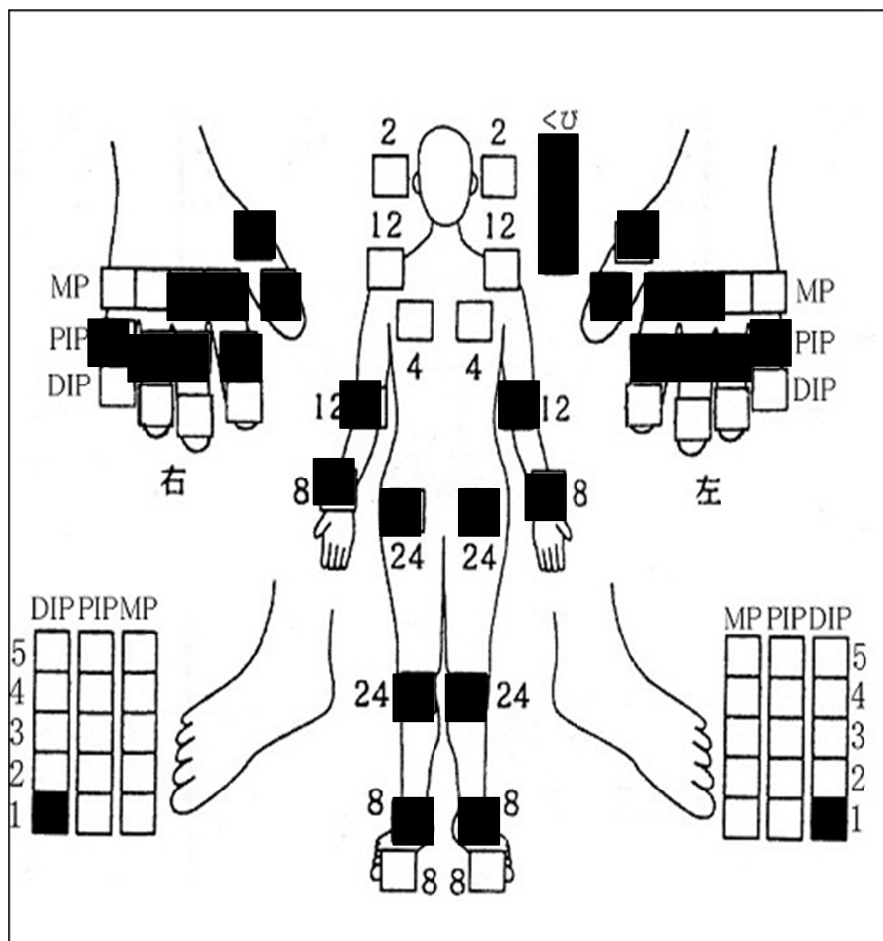
50歳以上 男性 $\leq 20\text{mm/h}$ 女性 $\leq 30\text{mm/h}$

○JADAS-27：以下の1～4項目の数値の総和で評価する(0～57)

1. 評価者による全般評価 (VAS) (0-10cm)
2. 患者による全般評価(VAS) (0-10cm)
3. 活動性関節炎* 数 (0-27)
*圧痛または腫脹のある関節。圧痛がない場合は伸展負荷にて痛みがある
4. 標準化赤沈値** (0-10)

**(赤沈値 $\text{mm/h}-20$)/10で算出 (20 mm/h 未満は0、120 mm/h 以上は10)

○JADAS-27の評価関節（図中の■で表した関節）



厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

**研究課題：若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・
重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定
に関する研究（課題番号：H27-難治等(難)-一般-029）**

研究代表者：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授 森 雅亮

小児 SLE の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者： 武井修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授

研究要旨

全身性エリテマトーデス SLE の中核病態は、免疫異常を背景とした全身性血管炎であり、全身の臓器に多様な機能障害が発生する。SLE の約 1/4 は 16 歳未満に発症し(小児 SLE)、その病態は一般に成人より急性で重篤である。そのため、小児ではより強力な治療(グルココルチコイドや免疫抑制薬)が必要であるが、その一方で低身長など小児特有の副作用がある。しかしながら、これら小児の特性を反映した診療ガイドライン GL は存在しない。

そこで、小児リウマチ学会、小児腎臓病学会、小児皮膚科学会の専門医で構成される作業チームを構築し、現在作成が進められている Minds に準拠した SLE 診療 GL(渥美班)と連動し、これを補完するより包括的で記述的な小児 SLE 診療の手引きを作成に着手した。また、この分担研究班で予定した小児 SLE の全国調査により、小児 SLE 診療の手引きへの反映や検証を予定している。

研究協力者

五十嵐 徹 日本医科大学小児科 講師
田中絵里子 東京医科歯科大学小児科 助教
山口 賢一 聖路加国際病院リウマチ膠原病センター 医長
久保田知洋 鹿児島大学小児科 医員

A. 研究の背景と目的

全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematoses (SLE)は、自然免疫及び獲得免疫の異常を基盤とする自己免疫疾患であり、その中核病態は免疫複合体沈着による全身性血管炎である。そのため、血管に富む腎や中枢神経系などを始めとした多様な臓器に機能障害が引き起こされる。SLEのうち、16歳未満で発症するものは小児SLEとよばれ、全体の約1/4を占める。

成人例と比べ、一般に小児SLEの経過は急性で、その病態は重篤である。またSLEの基本治療薬であるグルココルチコイドGCには、成長障害などの小児特有の副作用がある。そのため、小児SLEではより少量のGCでより長期の寛解を維持することが求められるため、併用する免疫抑制薬の重要性が高い。その一方で、免疫抑制薬は、感染症や思春期患児における生殖系への影響など、小児に特有な解決すべき問題も多い。

しかしながら、小児例を対象としたSLE診療ガイドラインは策定されていない。また、成人領域においても、ループス腎炎を標的とした診療ガイドラインはあるものの、小児例に対する記載は少なく、広範なSLE病態を包括する診療ガイドラインはないのが現状である。

そこで、平成27年度の本研究分担任では、小児SLEを対象とした包括的な小児SLE診療ガイドライン作成のための基盤整備を行うことを目的とした

B. 研究方法

SLEは、自己免疫現象を基盤とした全身の血管炎により病態が構成されるため、その

臨床像や臓器障害は広範で多様なものとなる。具体的には、臓器障害については腎、中枢神経、皮膚が重要であり、疾患活動性を反映する免疫病態解析の点から、補体や自己抗体を中心とした免疫学的な解析も必要である。したがって、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本小児皮膚科学会の専門医で分担任を構成することとした。

小児SLE診療の手引きの基盤資料として、これまで日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会で作成中の、小児SLEの診療の手引き(案)を用いることとした。この診療手引き案は、これまで本邦で実施された時代の異なる二つの小児SLE全国調査の治療成績を比較し、その臨床像や予後改善に影響を与えた要因を小児SLEの特性とともに解析し、診療ガイドラインとして整備中であった。一方、SLEの治療を大きく変えるMMFとHCQの使用について公知申請がなされ、2015年秋に承認されたことから、本分担任で整備を進めることとなった。

C. 研究結果及び今後の方針

1. 小児SLE診療の手引き作成チームの構築

広範な診療ガイドラインの作成にあたっては、広い領域からの専門的な視点が必要である。そこで、研究協力者として、小児SLEを診療する小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本小児皮膚科学会に協力者の選定を依頼し、各学会の小児SLE領域の専門医からなるチームを組織した。

2. 小児SLE診療の手引きの構成の決定 難治性疾患等政策研究事業の自己免疫疾

患に関する調査研究班（住田班）の中で、小児例も含めた SLE 診療ガイドライン (GL) 作成（渥美班）が行われている。この GL は Minds に準拠した形で 5 つのクリニカルクエスチョン CQ を設定し、二次文献をもとにエビデンスレベルと推奨度を付した回答の検討が進められており、小児 SLE においてもその作業が進められている。しかし小児領域には高いエビデンスと推奨度を明確に提示できる CQ 項目が少ないことが想定される。そこで小児 SLE 診療の手引きでは、より包括的な内容を含むことで SLE 診療 GL を補完する必要があるものと思われ、記載形式についてもより narrative な様式とすることが決定された。

また、作成中であった小児 SLE 診療の手引き案（2014）を素案として、各研究協力者の専門領域を中心に改訂作業の分担や意見の統合方法を決定した。

3. 今後の方針

SLE 診療 GL の作成（渥美班）で策定された CQ に対し、小児 SLE を対象とした二次文献を用いて、エビデンス評価と推奨度を付した回答を作成する。また CQ をベースに、より詳細な記述的な形式の小児 SLE 診療の手引きを作成するとともに、CQ にない事項に対する記述を加え、より包括的な小児 SLE 診療の手引きを作成する。

また、1995～2004 年発症小児 SLE を対象とした前回の全国調査から 10 年が経過したため、2005 年以降発症例を対象とした全国調査を行い、作成する小児 SLE 診療の手引きを検証するデータの収集を始める。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Mori M. A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan. Mod Rheumatol, Epub ahead of print, 2015.
- 2) 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, 25(3): 335-343, 2015.
- 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, 25(6): 854-857, 2015.

2. 学会発表

- 1) Wakiguchi H, Takei S, Kubota T, Yamasaki Y, Yamatou T, Nerome Y, Akaike H, Nonaka Y, Takezaki T, Imanaka H, Kawano Y. Clinical features of children with silent lupus nephritis. American College of rheumatology annual meeting, 2015 年 11 月 (San Francisco, USA)
- 2) 赤池治美, 根路銘安仁, 野中由希子, 嶽崎智子, 久保田知洋, 山遠 剛, 今中

啓之, 河野嘉文, 武井修治. 小児リウマチ性疾患患者に対する HB ワクチン接種の抗体陽転率と安全性. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2015 年 4 月 (名古屋)

- 3) 脇口宏之, 久保田知洋, 宮園明典, 山崎雄一, 山遠 剛, 根路銘安仁, 赤池治美, 野中由希子, 嶽崎智子, 今中啓之, 武井修治, 河野嘉文. 小児 SLE における silent ループス腎炎の特徴. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2015 年 4 月 (名古屋)
- 4) 脇口宏之, 久保田知洋, 宮園明典, 山崎雄一, 山遠 剛, 根路銘安仁, 赤池治美, 野中由希子, 嶽崎智子, 今中啓之, 武井修治, 河野嘉文. 小児ループス腎炎における血清補体値と腎病理所見の関係. 第 25 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2015 年 10 月 (金沢)

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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

**研究課題：若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類
の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究
(課題番号：H27-難治等(難)-一般-029)**

研究代表者：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授 森 雅亮

若年性皮膚筋炎（JDM）の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者：北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学分野小児科学講師 小林 一郎

研究要旨

若年性皮膚筋炎（JDM）は特徴的な皮疹を伴う炎症性筋疾患で有る。小児人口 10 万人あたり 1.74 と比較的まれな疾患であるが、その死亡率は SLE や JIA を凌ぎ、その死因の多くは急速進行性間質性肺炎であることが明らかにされた。一方、従来用いられている皮膚筋炎の診断基準は診断・検査法の進歩に十分対応していないことが指摘されている。2012 年 8 月に International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) から IIM (Idiopathic inflammatory myopathy) の国際診断基準案（IMCCP 案）が公表された。また、近年、筋炎特異的自己抗体による臨床像の違いも報告されている。

以上を踏まえ本分担班においては、①新たな IMCCP 基準の国内小児例を対象とした Validation と、国際的比較に耐えうる診断ガイドライン作成②間質性肺炎合併例における予後因子の検討、③診断治療の手引き作成、④筋炎特異的自己抗体による JDM の細分類の提案、⑤検体保管と測定ネットワーク構築を課題とした。平成 27 年度の課題としては、ガイドライン作成に必要な各施設倫理委員会申請、間質性肺炎合併例の検討を行った。

研究協力者

秋岡 親司	京都府立医科大学大学院小児発達医学 講師
岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター 感染症科医長
小林 法元	信州大学医学部小児医学教室 講師
竹崎 俊一郎	北海道大学病院小児科 医員
野澤 智	横浜市立大学附属病院小児科 助教
山崎 和子	埼玉医科大学総合医療センター小児科 非常勤講師
山崎 雄一	鹿児島大学病院小児科 助教

1 研究目的

若年性皮膚筋炎（JDM）は特徴的な皮疹を伴う炎症性筋疾患で有る。小児人口 10 万人あたり 1.74 と比較的まれな疾患であるが、その死亡率は SLE や JIA を凌ぐことがこれまでの研究で明らかとなった（厚生労働省科学研究費 H20-免疫-一般-008。研究代表者 横田俊平）。さらに同研究で、その死因の多くは急速進行性間質性肺炎であることも明らかにされた。一方、その診断基準としては Bohan and Peter の診断基準（1975 年）あるいは 1992 年に厚生省自己免疫疾患調査研究班の診断基準（1992 年）が用いられているが、これらの基準は診断・検査法の進歩に十分対応していないことが指摘されている。2012 年 8 月に International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) から IIM（Idiopathic inflammatory myopathy）の国際診断基準案（IMCCP 案）が公表された。IIM には成人 PM/DM のみならず JDM も含まれており、小児例の解析も行われているが、本邦では新規の本診断基準が適合しうるか、まだ不明である。また、近年、筋炎特異的自己抗体による臨床像の違いも報告されている。

以上を踏まえ本分担班においては、以下の 4 点を目的とした。

- ① 新たな基準の国内症例を対象とした Validation と、国際的比較に耐えうる診断ガイドライン作成
- ② 間質性肺炎合併例における予後因子の検討
- ③ 診断治療の手引き作成
- ④ 筋炎特異的自己抗体による JDM の細分類の提案。

これらの達成を通して、研究班全体の目的である検体保管と測定ネットワーク構築、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会と本研究のプロダクトを共有し連携体制を密接に取り、患者および保護者を庇護する医療的ネットワークの構築を図る。

2 研究方法

平成 27 年度は、研究初年度として、診断・治療ガイドラインのためのロードマップとマイルストーンを作成し、それを達成するために不可欠な活動に着手する。まず、第 1 回目のスタートアップ・ミーティングにおいて、ロードマップ、役割分担、および研究デザインの確認、班員所属施設の症例数の確認をおこなう。第 2 回目会合において、2009 年から 2015 年までの間質性肺炎合併症例の臨床像および CT 像の検討をおこなう。

（倫理面への配慮）

(1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して、研究を行う。研究内容は、研究代表者および分担研究者の施設での倫理審査の承認後、診療録の後方視学的解析および患者あるいは保護者の同意済の保存血清を使用する。各施設で貼付するポスターに記載する等して倫理的配慮を行っていく。

(2) 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月法律第 57 号）第 50 条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理した。研究結果の公表に際しては、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

3 研究結果

1) 診断基準の validation と本邦の診断ガイドライン作成

① 代表者所属施設(東京医科歯科大学)の倫理委員会にて承認申請中。承認後は各班員施設の倫理委員会に申請予定。

② JDM 国際基準の妥当性に関する疫学調査:調査用紙の内容を検討し、班員に配付した。

2) 急速間質性肺炎の診断と治療に関する研究:前回の研究班(横田班)の結果を再確認した後に、各施設より持ち寄られた過去5年間の生存例17例および死亡例2例(計19例)の臨床および検査所見、診断から治療までの時間的経過、診断時およびその後の検査、画像の推移、剖検所見、治療の介入時期と予後を検討した。さらに今回および前回の調査の対象期間外で特に有用な情報が得られると判断した2例についても同様の検討を行った。前回の調査に比較して死亡例が2例と少なく、全体としてわずかな病変を呈する早期より強力な治療介入が行われている傾向が見られた。治療にはステロイド薬に加えシクロホスファミド静注、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、もしくはそれらの併用が行われていた。現在これらの時間的・量的違いや検査データの違いにつきデータの整理と解析を行っている。また、抗ARS抗体陽性でCT上网状影を呈する症例では慢性的経過を取っており、これが成人例での報告と同様に考えて良いか、さらに詳細な検討が必要である。

3) 診断治療の手引き作成:執筆分担案を作成し班員に周知した。執筆に当たっては極力エビデンスに基づく記載とし、成人DM/PMとJDMとの違いを明記することを確認した。

4 評価

1) 達成度について

本分担班の最終目標としたJDMの診断・治療のガイドラインの作成に向けて、各班員の作業内容が具現化され、十分に成果を得ることができた。来年度以降に継続する礎を構築することができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

JDMを新たな国際基準を用いて診断することは、本疾患の人種間比較や治療法確立に極めて有用である。また急速進行性肺炎はわが国に多く、そうした症例の検討はこの致死合併症の治療法確立に繋がるもので、この成果を国際的に共有することは非常に重要である。こうした合併症を含めた包括的かつ具体性のある診療の手引きを将来国内外に提示することは、今後の国際的共同研究による病態解明や、実地臨床における国民への還元などの点において大きな意義をもつ。

3) 今後の展望について

診断・治療のガイドライン作成と普及により、JDM診療の一般医と専門医の診療の分業体制が進む。難治例は専門医の医療に集約化され、子どもたちの医療・福祉の向上につながる。政策的には、診断・治療のガイドラインを「難病指定」などに活用でき、治療の標準化は医療費請求の客観化につながる。

4) 研究内容の効率性について

今回分担任で掲げた研究内容をもとに、文献検索で蓄積されたデータを駆使して、各疾患の難病性病態の診断・治療ガイドラインを作成し、今後の病態解明に役立てることができるという点で、効率性も高い。

5 結論

本研究の最終目標は、JDM 診療の手引き作成である。平成 27 年度は、研究初年度として、診断・治療ガイドラインのためのロードマップとマイルストーンを明示し、それに基づいた活動に着手している。その中核をなす IMCCP 診断基準日本語版は既に作成されており、各施設倫理委員会承認を待って直ちに調査開始することが可能である。また、最大の死因である間質性肺炎についても、症例の集積が行われ、現在臨床経過・検査所見・画像・治療法などにつき解析を開始している。

来年度以降、本分担任では 1)IMCCP 基準の我が国 JDM 症例における Validation と、それに基づく診断基準作成・普及、2)間質性肺炎診療ガイドライン作成、3)エビデンスに基づく JDM 並びに各合併症の治療ガイドライン作成、4)筋炎特異的自己抗体による病型分類、予後の予測、および治療法確立、5)これらを含めた診療の手引き作成をおこなう。これらの研究を、本研究班全体の目標である、1)文献検索システムによる世界的な希少難治性病態症例の収集と検討、2)炎症病態の基礎的検討からの治療法評価など、多角的な解析に繋げてゆく予定である。今回の研究班での研究成果により各難治性病態の新たな治療戦略が構築でき、その普及を図っていくことがで

きれば、本研究班の意義は十分に発揮されることになるだろう。

6 研究発表

<学会発表>

- 1) 植木将弘 竹崎俊一郎, 山田雅文, 小林一郎, 有賀正: 関節痛を主症状とした若年性皮膚筋炎(JDM)の 2 例 第 118 回日本小児科学会総会(2015 年 4 月 17-19 日 大阪)
- 2) 小林一郎 森 雅亮: 小児リウマチ性疾患における予防接種ガイドライン 第 59 回日本リウマチ学会総会 (2015 年 4 月 23-25 日 名古屋)
- 3) 竹崎 俊一郎、戸澤 雄介、植木将弘、小林 一郎: 若年性皮膚筋炎(JDM)における抗 ARS 抗体測定の有用性の検討 第 59 回日本リウマチ学会総会 (2015 年 4 月 23-25 日 名古屋)
- 4) 小林一郎: 小児リウマチ性疾患における予防接種ガイドライン—シンポジウム 2 免疫不全と感染症 予防接種ガイドラインを含めて— 日本感染症学会第 64 回東日本地方会学術集会・日本化学療法学会 第 62 回東日本支部総会合同学会 (2015 年 10 月 21-23 日 札幌)
- 5) Takezaki S, Kobayashi I, Kobayashi N, Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with

juvenile dermatomyositis. Asian Society of Pediatric Research 2015. (April 15-17 Osaka)

<論文>

- 1) 小林一郎：若年性皮膚筋炎。特集 小児リウマチ性疾患の最新治療。小児科診療 2015; 78 (8): 1101-8
- 2) 小林一郎：若年性皮膚筋炎-間質性肺疾患および成人皮膚筋炎との違いを中心にー 臨床リウマチ 2015; 27: 163-170.
- 3) Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, Shimojo N, Ariga T, Okada K, Takei S. Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ) Recommendation for Vaccination in Pediatric Rheumatic Diseases. Mod Rheumatol. Mod Rheumatol. 2015 May;25(3):335-43. doi: 10.3109/14397595.2014.969916. Epub 2014 Nov 10..
- 4) Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, Nakano N, M Miyoshi M, Kinjo N, Murata T, Masunaga K, Umebayashi H, Imagawa T, Agematsu K, Sato S, Kuwana M, Yamada M, Takei S, Yokota S, Koike K, Ariga T. Clinical and laboratory

features of fatal rapidly progressive interstitial lung diseases associated with juvenile dermatomyositis. Rheumatology 2015 May;54(5):784-91. (First 3 authors equally contributed)

- 5) Kobayashi N, Kobayashi I, Mori M, Sato S, Iwata N, Shigemura T, Agematsu K, Yokota S, Koike K. Increased Serum B Cell Activating Factor and a Proliferation-inducing Ligand Are Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Juvenile Dermatomyositis. J Rheumatol. 42:2412-8, 2015

7 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1)特許取得、2)実用新案登録とも、該当なし。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

**研究課題：若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究
(課題番号：H27-難治等(難)-一般-029)**

研究代表者：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座教授 森 雅亮

小児期発症シェーグレン症候群(SS)の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者：千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 部長 富板美奈子

研究要旨

Sjögren 症候群(SS)は、一般には中年女性に多い眼と口腔の乾燥症状を訴える疾患として、小児では稀であると思われる。しかし、SS の乾燥症状は外分泌腺の自己免疫性炎症による障害の**なれの果て**として生じるものであり、外分泌腺の障害自体は、小児期に発症して緩徐に進行する。また、SS は**全身性の炎症性疾患**であり、外分泌腺の機能低下のみならず、様々な腺外臓器障害を認め、生命に関わるような重篤な症状も出現する。また、慢性疲労はよくみられる症状であり、生命に直結はしないものの、患者の quality of life を著しく障害する。SS の治療のスタンダードはなく、これらの患者に対していつ、どのように介入することが望ましいかは、不明である。

これらの問題を解決するには、発症早期と考えられる小児SS患者を早期に診断し、経時的に経過を観察することで、病因や悪化因子を発見し、早期治療介入につなげることが必要である。現在、成人のSS患者の診断・分類基準は複数存在するが、小児を対象とした診断・分類基準はなく、その必要性が言われている。これを受けて日本シェーグレン症候群学会と日本小児リウマチ学会は合同で「小児期Sjögren症候群診断の手引き」を作成している。

本研究では

1. 小児期Sjögren症候群診断の手引きの診断精度の解析
2. 診断の手引きを用いて診断した患者の予後解析のための prospective 研究
3. 腺外臓器障害の実態調査（病態、治療の実際）と文献検索
4. 腺障害・腺外臓器障害に対する診療ガイドラインの策定

を行う。

平成27年度は、診断の手引きの診断精度の解析のため、gold standardとなる症例として研究分担者の所属施設の主治医診断による小児SS症例を集積し、複数名の専門医でこれらの症例のSS診断について詳細を検討した。

研究協力者 伊藤 保彦 日本医科大学大学院医学研究科小児・思春期医学 教授
小林 一郎 北海道大学大学院医学研究科小児科 講師
梅林 宏明 宮城県立こども病院総合診療科・リウマチ科 リウマチ科科長
総合診療科部長
岩田 直美 あいち県立小児保健医療総合センター 感染症・予防診療科医長

岡本 奈美 大阪医科大学大学院医学科小児科学 助教
井上祐三朗 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 講師
原 良紀 横浜市立大学附属病院 助教
野中由希子 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 医員

1 研究目的

本研究では、すでに日本シェーグレン症候群学会、日本小児リウマチ学会によって策定された「小児期 Sjögren 症候群診断の手引き」の診断精度を検証し、普及を図る事により、SS の早期診断を可能とし、フォローアップシステムを確立する。また、SS **慢性疲労及び腺外臓器障害**等を中心とした**診療ガイドライン**を策定する。

2 研究方法

平成 27 年度は、研究初年度として、すでに日本シェーグレン症候群学会と日本小児リウマチ学会が合同で作成した「小児期 Sjögren 症候群診断の手引き」の診断精度を検討するために、研究分担者の所属施設の主治医診断による小児 SS 患者および非 SS 患者の情報を集積した。診断の gold standard とするため、個々の SS 患者について、SS 診断の妥当性について専門医で検討した。

(倫理面への配慮)

(1)「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して、研究を行う。研究内容は、研究代表者および分担研究者の施設での倫理審査の承認後、診療録の後方視学的解析および患者あるいは保護者の同意済の保存血清を使用する。各施設で貼付す

るポスターに記載する等して倫理的配慮を行っていく。

(2)個人情報の保護に関する法律(平成15年5月法律第57号)第50条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理した。研究結果の公表に際しては、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

3 研究結果

今回の調査では主治医診断による小児 SS 50 例のデータが集積された。このうち 38 例について、専門医 7 名で、診断の妥当性について検証した。25 例が専門医全員により SS と診断された。

4 評価

1) 達成度について

SS 診断基準・分類基準の診断精度の検討においては、診断の gold standard が必要となる。これまでの国際基準の研究方式にならない、複数の専門医により SS 診断の合意をえた gold standard となる小児期 SS 患者のデータを 25 例集積できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児期 SS は海外でも症例数が少ない。複数の施設の小児リウマチ専門医によっ

て診断された SS 症例としては、世界でも最も多い症例数となる。

3) 今後の展望について

診断の手引きの普及により、小児 SS の早期診断・フォローアップが可能となる。これにより、重篤な臓器障害の適切な診断や、慢性疲労の原因検索が可能となる。さらに診療ガイドラインの策定により、これらの患者に対する適切な治療が可能となる。政策的には、診断・治療のガイドラインを「難病指定」などに活用でき、治療の標準化は医療費請求の客観化につながる。

4) 研究内容の効率性について

研究内容をもとに、文献検索で蓄積されたデータを駆使して、小児期 SS 診断の手引きの確立、難病性病態の診療ガイドラインを作成し、今後の病態解明に役立てることができるという点で、効率性も高い。

5 結論

本研究の最終目標は、小児期シェーグレン症候群とその難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成である。平成 27 年度は、研究初年度として、すでに作成された「小児期 Sjögren 症候群診断の手引き」の診断精度確認のための症例集積と解析を行った。

来年度以降、本分担任では 1) 手引きの診断精度の解析、2) フォローアップシステムの確立、3) 文献検索システムによる世界的な小児期 SS 症例の収集と検討、4) 炎症病態の基礎的検討からの治療法評価など、多角的に解析を行っていく予定である。今回の研究班での研究成果により、小児期 SS 患者の新たな治療戦略が構築で

き、その普及を図っていくことができれば、患者およびその家族、社会への貢献は大きなものとなるだろう。

1) 研究発表

1) 国内

<論文>

1. 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.
2. 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. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 免疫症候群-その他の免疫疾患を含めてⅠ 日本臨牀社 874-879, 2015.
3. 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.

<発表>

・第 1 回 中国・四国 女性リウマチ医学会 2015.6. 21 松山

小児期の Sjögren 症候群-臨床像と診断-

・第 8 回静岡小児膠原病・自己炎症性疾患研究会 2015.7. 25 静岡

小児期の Sjögren 症候群～早期診断と管理～

2) 国外

<発表>

1. Tomiita M., Malyavantham K, Kobayashi I, Nonaka Y, Hoshioka A, J.L. Ambrus Jr., L. Suresh. Novel Autoantibodies in Pediatric Sjögren's Patients
13th International Symposium on

Sjögren's syndrome. 2015. 5. 20, Bergen, Norway

2. Tomiita M., Inoue Y, Arima M, Nakano N, Yamamoto K, Yamaide F, Kudo K, Yamaide A, Hoshioka A, Shimojo N. Long time follow-up of pediatric Sjögren's syndrome: The rate of patients who developed other rheumatic diseases is not high. 13th

International Symposium on Sjögren's syndrome. 2015. 5. 21, Bergen, Norway

3) 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1) 特許取得、2) 実用新案登録とも、該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表(平成 27 年度)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, <u>Mori M.</u>	Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome".	Mod Rheumatol	25(1)	1-10	2015
Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, <u>Mori M</u> , Nagai K, Nakano N, Miyoshi M, Kinjo N, Murata T, Masunaga K, Umebayashi H, Imagawa T, Agematsu K, Sato S, Kuwana M, Yamada M, Takei S, Yokota S, Koike K, Ariga T.	Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis.	Rheumatology (Oxford)	54	784-91	2015
Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, Nagahama K, Okudera K, Miyamae T, Imagawa T, Nakamura T, <u>Mori M</u> , Yokota S, Tsutsumi H.	Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis.	Mod Rheumatol	25(2)	210-214	2015
Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, <u>Mori M</u> , 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	25(6)	854-857	2015

Hara R, Miyazawa H, Nishimura K, Momoi T, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Kizawa T, Shimamura S, Yasuda S, Hiromura K, Sada K, Kawaguchi Y, Tamura N, Takei S, Takasaki Y, Atsumi T, <u>Mori M.</u>	A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan.	Mod Rheumatol	25(6)	858-864	2015
Kanetaka T, <u>Mori M.</u> , Nishimura KI, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Hara R, Yamazaki K, Yokota S.	Characteristics of FDG-PET findings in the diagnosis of systemic juvenile idiopathic arthritis.	Mod Rheumatol	29	1-6	[Epub ahead of print]
Kobayashi N, Kobayashi I, <u>Mori M.</u> , Sato S, Iwata N, Shigemura T, Agematsu K, Yokota S, Koike K.	Increased Serum B Cell Activating Factor and a Proliferation-inducing Ligand Are Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Juvenile Dermatomyositis.	J Rheumatol	42	2412-8	2015
<u>Kobayashi I.</u> , Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, Shimojo N, Ariga T, Okada K, Takei S.	Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ) Recommendation for Vaccination in Pediatric Rheumatic Diseases	Modern Rheumatology	25(3)	335-343	2015
木澤敏毅、原 良紀、 <u>森雅亮</u>	特集：小児リウマチ性疾患の最新治療. 全身性エリテマトーデスの新しい治療法：MMF の位置づけ	小児科診療		1093-1099	2015
<u>森 雅亮</u> 、原 良紀.	小児期発症全身性エリテマトーデスに対するミコフェノール酸モフェチルの使用実態に関する全国調査—本症に対する世界初の適応拡大を目指して—.	リウマチ科	54	205-212	2015
<u>岡本奈美</u>	JIA の治療総論	小児科診療	78	1039-1046	2015
村田卓士、 <u>岡本奈美</u> 、謝花幸祐、西藤奈菜子	開業専門医として、リウマチ性疾患のトランジションをどうサポートするか？	外来小児科	18	330-334	2015
小林一郎	若年性皮膚筋炎	小児科診療 特集：小児リウマチ性疾患の最新治療	78	1101-8	2015
小林一郎	若年性皮膚筋炎—間質性肺疾患および成人皮膚筋炎との違いを中心に	臨床リウマチ	27	163-70	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(平成 27 年度)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森雅亮、岡本奈美ら	—	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	若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015	メディカルレビュー社	大阪	2015	—
岡本奈美	若年性特発性関節炎	水口雅、市橋光、崎山弘	今日の小児治療指針第 16 版	医学書院	東京	2015	278-280
岡本奈美	若年性関節炎へのアプローチ	公益財団法人日本リウマチ財団 教育研修委員会、一般社団法人日本リウマチ学会生涯教育委員会	リウマチ病学テキスト第2版	診断と治療社	東京	2016	50-52
岡本奈美	若年性特発性関節炎 (JIA) 初期診療の手引き案 (2015 年)	松前謙司	クリニシアン	エーザイ株式会社	東京	2015	190-198
森 雅亮	—		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 初期診療の手引き 2015.	メディカルレビュー社	大阪	2015	