

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

平成 29 年度 研究報告書

研究代表者 森 雅 亮

平成 30(2018)年 3 月

目 次

I	構成員名簿	1
II	総括研究報告	3
	小児期および成人移行期小児リュ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	3
	研究代表者 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 森 雅亮	
III	分担研究報告	
	1. 成人科医師への小児リュ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 －「小児リュマチ性疾患の移行期診療ガイド」作成にむけて－	11
	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 松井 利浩	
	2. 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	13
	宮城県立こども病院総合診療科 梅林 宏明	
	3. 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	16
	聖路加国際大学聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center 山口 賢一	
	4. 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	21
	京都府立医科大学大学院医学研究科 秋岡 親司	
	5. 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	38
	東千葉メディカルセンター 井上 祐三朗	
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	67
V	研究成果刊行物・別冊	71

I. 構成員名簿

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

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生涯免疫難病学講座	教授
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
	大島 至郎	国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部・リウマチ・膠原病・アレルギー科	免疫異常疾患研究室長
	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
	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
	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	部長
	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
	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/附属病院小児科	講師
	五十嵐 徹	日本医科大学 小児科	講師
	井上 なつみ	金沢大学医薬保健研究域 医学系小児科	医員
	井上 祐三朗	東千葉メディカルセンター小児科	副部長
	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
	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
	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
	岡本 圭祐	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（小児科）	大学院生
	岡本 奈美	大阪医科大学大学院医学研究科泌尿生殖・発達医学講座小児科/大阪医 科大学付属病院 難病総合センター	助教/副センター長
	金子 詩子	新潟大学医学部小児科学教室	助教
	木澤 敏毅	札幌医科大学医学部附属病院 小児科/JCHO札幌北辰病院 小児科	非常勤講師/医長
	久保田 知洋	鹿児島大学病院 小児科	医員
	小林 一郎	北海道大学大学院医学研究科 医学専攻 生殖・発達医学講座 小児科 学分野 /KKR札幌医療センター小児・アレルギーリウマチセンター	客員教授/センター長
	小林 法元	信州大学医学部小児医学教室	准教授
	佐藤 智	埼玉県立小児医療センター感染症・アレルギー科	医長
	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研究科泌尿生殖・発達医学講座小児科	助教(准)
	武井 修治	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達学講座(小児科)	客員研究員
	竹崎 俊一郎	北海道大学病院小児科	医員
	田中 絵里子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野（小児科）	助教
	富板 美奈子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科	部長
	中岸 保夫	兵庫県立こども病院 リウマチ科	医長
	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
	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
	西田 豊	群馬大学大学院医学系研究科小児科	医員/大学院生
	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
	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	特任助教
	野中 由希子	鹿児島大学病院 小児科	医員
	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
	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
	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
	水田 麻雄	金沢大学医薬保健研究域 医学系 小児科	診療医師
	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（小児科）	助教
	八代 将登	岡山大学病院 小児科	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
	山出 晶子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科	主任医長
	山口 賢一	聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center	医長
	山崎 和子	埼玉医科大学総合医療センター小児科	講師
	山崎 雄一	鹿児島大学病院 小児科	助教
	山本 奈つき	京都大学医学部附属病院リウマチセンター	非常勤医師
	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

Ⅱ． 総括研究報告

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
(課題番号：H29-免疫-一般-002)

研究代表者：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 森 雅亮

研究要旨

小児期医療の進歩により、これまで難治であった患者を救命もしくは寛解・治癒に導くことが可能になった。しかし、それに伴い原疾患もしくはその合併症、後遺症を抱えたまま成長し、思春期、成人期を迎える患者が増加しており、このような患者は young adults with special health care needs (以下、YASHCN) と呼ばれている (Pediatrics, 2002;110:1304-1306)。YASHCN は年齢を重ねるごとに成人病態の比重が増していくことになるが、こうした患者に対して現状では小児期医療および成人期医療は適切な医療を提供できているとは言い難い。

小児リウマチ性疾患においても同様であり、生物学的製剤等による治療の進歩により、小児期での臓器障害の進行を抑え、思春期、成人期へと移行できる症例が増加している一方で、成人診療科への移行に際して小児科医師と成人科医師の連携は十分とは言えず、どの時点でいかなる引継ぎが妥当か等の議論も乏しい。その背景として、小児リウマチ医の絶対的不足、成人リウマチ医の小児リウマチ性疾患に対する経験と教育体制の未構築が挙げられるが、その移行期診療の実態と問題点についての情報が全く欠如していることが根底にある。特に小児リウマチ性疾患の代表的疾患である若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis, 以下 JIA) の YASHCN 症例の一部はその後経過中に治療を中止しても寛解が維持されることがしばしば経験されるが、JIA の YASHCN 症例における長期予後の実態や予後予測などに関する情報も乏しい。JIA の移行期医療の現状および長期予後を検討するためには、JIA 患者を長期的に観察し評価できる仕組み作りが必要であるが、JIA の有病率は約 10 人/10 万人、発症率は年間 1 人/10 万人とされ、非常に低頻度な疾患のため、現状では小児期から成人に至るまでの本疾患の全容を掴んでいるとは言えない。

本研究では、先駆的研究で行った小児期および成人移行期を併せた小児リウマチ性疾患の全国実態調査より得られたデータから、両者の診療実態の差異、既存の分類基準の妥当性と予後予測因子の検証、臨床の場で実際に行われてきた診断・治療内容の検討等を更に詳細に解析し、小児リウマチ医と成人リウマチ医が連携した全国的な診療ネットワークの構築を目指す。初年度に当たる本年度は、全国実態調査データの詳細解析、移行期医療の普及に必須である移行期ガイド作成のための資料作成、および対象疾患 (JIA, 小児期発症全身性エリテマトーデス, 若年性皮膚筋炎, 小児発症 Sjögren 症候群) における移行期問題の解決に取り組んだ。

A. 研究目的

前年度先駆的研究で行った小児期から成人移行期の小児リウマチ性疾患 (若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis: JIA), 小児期発症全身性ループスエリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE), 若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis: JDM), 小児期発症 Sjögren 症候群 (Sjögren syndrome: SS)) の全国実態調査結果に基づき、①小児期および成人移行後の診療実態、②従来の分類基準の妥当性の検証、③小児から成人移行までの長期観察による、寛解

あるいは機能障害に至る予後予測因子の検証、④診断までの過程、治療、投薬内容の検討によるデータベース補填のための基礎データの収集、⑤妊娠に関わる問題点の検討、の 5 点に焦点を当てて多角的に小児と成人との異同について検証すること、および地域の実情に合わせた小児期から成人移行期までのシームレス診療体制を確立し全国診療ネットワークを構築すること、が本研究の目的である。

前年度日本リウマチ学会と日本小児リウマチ学会の協力を仰ぎ行なった小児リウマチ性患者の二

次調査結果をもとに、現在小児および YASHCN 症例登録のためのレジストリの構築を画策している。このレジストリにより、移行期の実態を明らかにするとともに、将来的には成人発症患者との相違、治療薬休薬の予測因子の同定などについても検討を試みる基礎資料となり得る。

また本研究は小児期から成人移行期にわたる小児リウマチ性疾患を小児科、成人科という垣根を超えたシームレスな形で長期間観察しうる仕組みを構築する上で、必要不可欠な基礎情報を網羅的に収集しうる国内で初めての試みであり、極めて独創的であり、これまで断片的にしか捉えることができなかった疾患の自然史を大規模に俯瞰できる可能性がある。小児科および成人科の円滑な連携構築により、移行期医療の現状と問題点についての重要な情報を収集することができると考える。

さらに行政的にはリウマチ・アレルギー対策委員会報告書（平成 23 年度）の見直しが喫緊の問題と掲げられているが、前年度先駆的に行った本研究を、本年度を初年度とした 3 年間継続し、JIA 研究で得られる小児期から移行期についての考察を付加することで、現場に即した更なる報告書の充実を図ることも視野に入れたい。

B. 研究方法

前年度に行った先駆的研究で、日本小児科学会専門医認定施設と日本リウマチ学会専門医を対象にした小児期および成人移行期の小児リウマチ性疾患（JIA、小児期発症 SLE、JDM、小児期発症 SS）患者の全国実態調査を施行し、16 歳未満あるいは 16 歳以上の代表的な 4 疾患症例の実数を全国的に把握し得た。2018 年 2 月末の時点で、前者の回答率は 91.3%と極めて高い回答が全国規模で得られている。その後、各疾患で二次調査を行い、多方面からレジストリ構築を目指して解析を試みている。また「小児期から引き続き成人移行期も診ている小児リウマチ医」および「小児期から小児リウマチ性疾患を診ている成人リウマチ医」が全国で少なからず存在することも、先駆的研究で明らかになった。

本年度は、初年度として『全国実態調査データの解析とリウマチ性疾患の移行期医療の実態と問題点の把握』について、以下検討した。

- 1) 全国実態調査データの詳細解析
- 2) 移行期医療の普及に必須である移行期ガイド作成のための資料作成
- 3) 対象疾患（JIA、小児期発症 SLE、JDM、小児期

発症 SS）における移行期問題の解決

（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。

C. 研究結果

- 1) 全国実態調査データの詳細解析（資料 1-4）
 - ・前年度に行った先駆的研究で得られた全国実態調査データを利用して、都道府県別の人口から各都道府県での発症状況を調査したところ、各疾患に地域性がなく本邦では全国くまなく患者が発症・存在することが明白となった。
 - ・小児リウマチ専門医が存在しない県では、その県の中核病院を中心に近隣の成人リウマチ専門医施設との連携状況を把握することができた。
- 2) 移行期医療の普及に必須である移行期ガイド作成のための資料作成
 - ・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（研究分担者（松井 Dr）報告書参照）。
 - ・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。
 - ・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こととする。
- 3) 対象疾患（JIA、小児期発症 SLE、JDM、小児期発症 SS）における移行期問題の解決
 - ① JIA

- ・平成27・28年度に行われた「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)」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。
- ・これらの結果をふまえ、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。
- ・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も行われ、適切な用法用量を示唆する結果も得られた。
- ・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。

②小児期発症 SLE

- ・小児期発症 SLE 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、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) 小児期発症 SLE 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) 小児期発症 SLE に対するシクロホ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) 小児期発症 SLE における遺伝要因の検討

③JDM

- ・これまで明らかにされてこなかった本邦における実

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ことが研究目標である。

- ・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。
- #### ④小児期発症 SS
- ・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。
 - ・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。

D. 考察

1) 全国実態調査データの詳細解析

- ・該当4疾患には地域性がなく、本邦では全国くまなく患者が発症・存在することから、各都道府県において改めて希少疾患である本疾患群に対する診療体制を構築する必要があることが判明した。
- ・小児リウマチ専門医が存在しない県では、その県に存在する中核病院を中心に据えたとしても、成人リウマチ専門医施設との連携が希薄な県が少なからずみられ、診療体制の連携には学会や行政の介入が必要であることが認識できた。
- 2) 移行期医療の普及に必須である移行期ガイド作成のための資料作成
- ・今回得られたデータを詳細に検討し解析を加えることで、来年度以降の移行ガイド作成に役立たせていくことが可能だと思われた。
- 3) 対象疾患(JIA, 小児期発症 SLE, JDM, 小児期発症 SS)における移行期問題の解決

①JIA

- ・本年度の研究で、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と考えられる。
- ・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ていきたい。

②小児期発症 SLE

・前に掲げた(1)~(6)のプロジェクトを来年以降遂行することで、本疾患の移行期医療の礎を築いていけると考えている。

③JDM

・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られると思われ。

・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であると思われた。

④小児期発症 SS

・本分担任が作成した「小児期 SS における移行期ガイド」は完成度が高く、他分担任で今後手掛けていく移行期ガイドの先駆的な模範となると大いに評価される。

E. 結論

全国実態調査結果に基づき多角的に小児と成人との異同について検証すること、および地域の実情に合わせた小児期から成人移行期までのシームレス診療体制を確立し全国診療ネットワークを構築すること、が本研究の目標であるが、初年度である本年度は3年間の本研究の初年度に当たる。

本年度は、1) 全国実態調査データの詳細解析、2) 移行期医療の普及に必須である移行期ガイド作成のための資料作成、3) 対象疾患(JIA, 小児期発症 SLE, JDM, 小児期発症 SS)における移行期問題の解決、を軸に研究を行ってきて、前述のような幾つもの成果を輩出できたと考えている。

来年度からは、本年度の研究成果をさらに発展させ、本研究の目標を達成できるように精進していきたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, Umebayashi H, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Yashiro M, Yasumura J, Yamazaki K, Wakiguchi H, Okamoto N, Mori M. Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2017 doi: 10.1002/acr.23482. [Epub ahead of print]
- ・ Mori M, Nakagawa M, Tsuchida N, Kawada K, Sato J, Sakiyama M, Hirano S, Sato K, Nakamura H. Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology field. *Pediatr Int* . 60(2) :108-114,2017
- ・ 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編集. 若年性特発性関節炎 診療ハンドブック 2017. メディカルレビュー社(大阪)2017.4
- ・ 森 雅亮. 全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群の新しい分類基準と診療の実際. *リウマチ科* 57:113-117,2017.
- ・ 森 雅亮. 特集:小児リウマチ性疾患の最近の知見. 若年性特発性関節炎(JIA)の分類基準, 疫学および病態生理. *リウマチ* 58: 239-245, 2017.

2. 学会発表

1) 国内

- ・ 森 雅亮. 小児の自己免疫疾患 -Up To Date-. <教育講演>. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017.4. 東京
- ・ 森 雅亮, 武井修治, 伊藤保彦, 小林一郎, 富板美奈子, 岡本奈美, 中野直子, 山崎和子. 本邦における小児期リウマチ性疾患の全国実態調査と診療ネットワーク構築の試み. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017.4. 東京.
- ・ 森 雅亮, 武井修治, 伊藤保彦, 小林一郎, 富板美奈子, 岡本奈美, 中野直子, 山崎和子. 小児科以外の診療科でフォローアップされている、本邦小児期発症リウマチ性疾患の全国実態調査. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017.4. 福岡
- ・ 松本拓実, 松井利浩, 徳永郁香, 岡本圭祐, 平野史生, 當間重人, 森尾友宏, 上阪等, 森 雅亮. 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. 2017.4. 福岡
- ・ 森 雅亮. JIA 研修会-エタネルセプト-. 第 25 回日

本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2016.10.千葉

- 森 雅亮. 血漿交換療法を要する、免疫グロブリン大量点滴静注療法不応川崎病の冠動脈障害危険因子の検討. 第 37 回日本アフェレシス学会学術大会. 2016.11.東京
- 森 雅亮. 小児用医薬品の開発開始時期を考える. 小児におけるバイオ医薬品等の開発. PMDA 小児ワークショップ. 2016.11.東京
- 森 雅亮. 若年性特発性関節炎の Up To Date. <教育講演>. 第 32 回 日本臨床リウマチ学会. 2017.12. 神戸

2) 国外

- Mori M, Takei S, Itoh Y, Kobayashi I, Tomiita M, Okamoto N, Yamazaki K. National Survey of Childhood-Onset Rheumatic Diseases Followed up in the Clinical Pediatric Facilities in Japan. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, Umebayashi H, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Yashiro M, Yasumura J, Yamazaki K, Wakiguchi H, Okamoto Nami, Mori M. Validation of 2016 ACR/EULAR Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japanese Patients. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwata N, Kubota T, Mizuta M, Nishimura K, Okura Y, Shimizu M, Tomiita M, Takei M, Mori M. Clinical Features and Characteristics of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis in Japan : the First Report from the Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ). 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし。

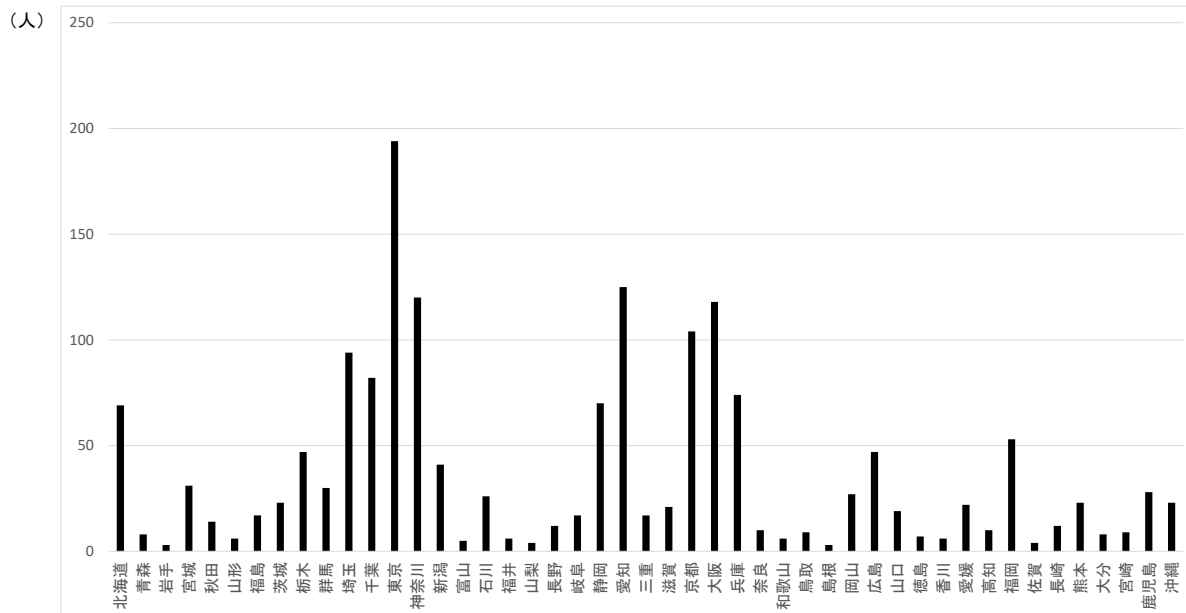
2. 実用新案登録

該当なし。

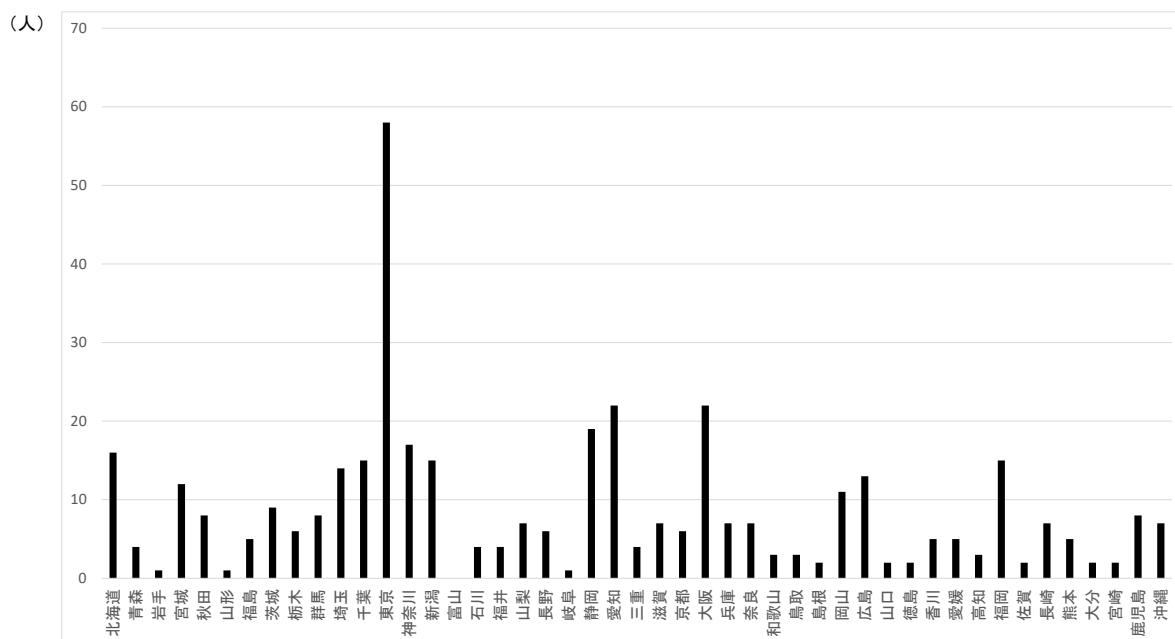
3. その他

該当なし。

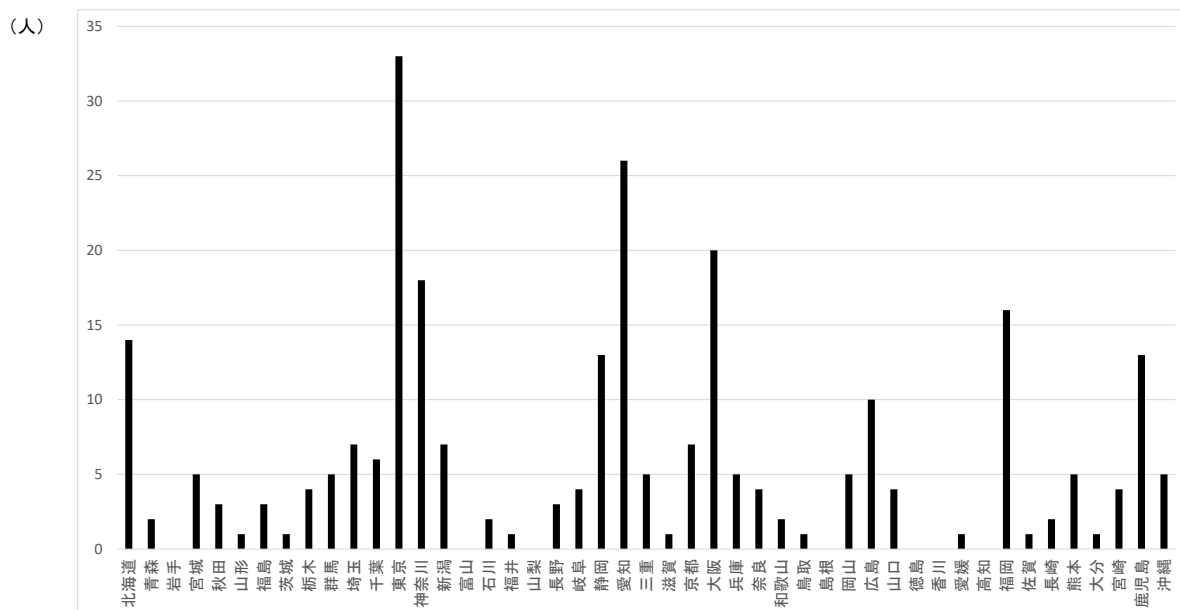
資料1. JIA(<16歳)患者の全国分布



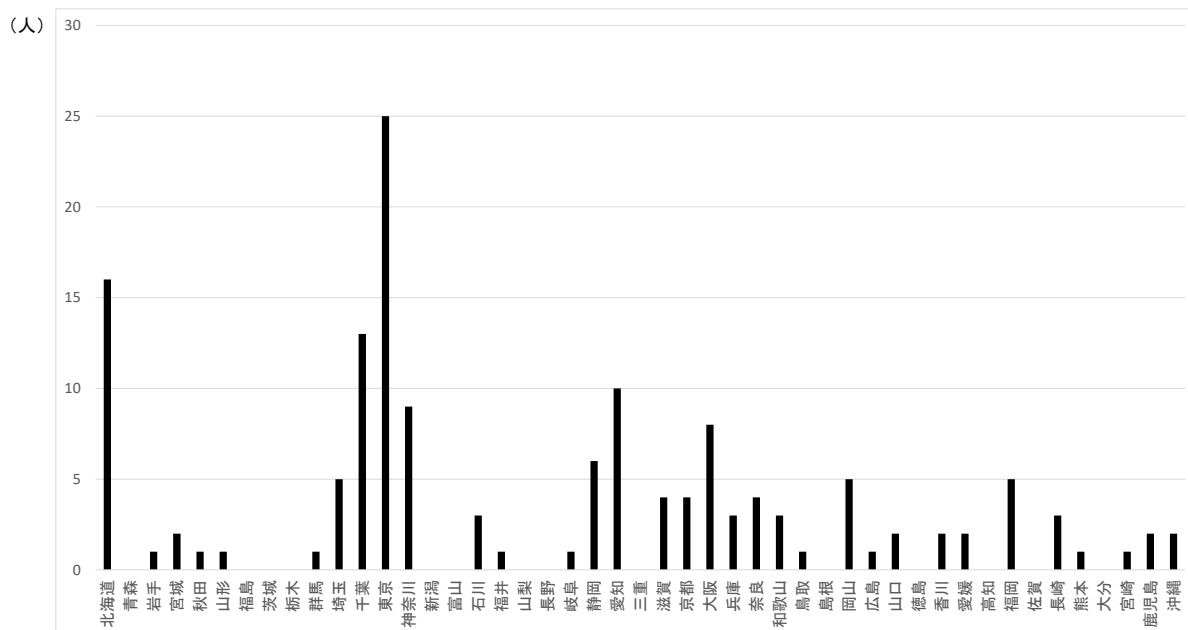
資料2. 小児期発症SLE(<16歳)患者の全国分布



資料3. JDM(<16歳)患者の全国分布



資料4. 小児期発症SS(<16歳)患者の全国分布



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<トシリズムブ承認前>35 例、関節炎残存群<トシリズムブ承認後>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 $5\sim 10\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ 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断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		C3とC4の両方の低下	4
痙攣		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關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」が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"/>			
近位優位の四肢筋力低下	<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

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

↓ 検査施行日
↓ 抗体価

← 複数選択可

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

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

ありの場合
↓ クリック
クール

なしの場合経口PSL初期量
mg/kg/day
↓ 値記載
↓ クリック

↓ クリック
MTX
反応性

ありの場合使用量
↓ クリック

導入のタイミング
ありの場合服用法
↓ クリック

導入その他の場合→
ありの場合葉酸使用の有無
↓ 値記載
↓ クリック

↓ 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* あり→

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[Ⓞ]

糖尿病の有無[Ⓞ]

その他

その他ありの場合→

Ⓞ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	<input type="text"/> 回	早期産	<input type="text"/> 回
自然流産	<input type="text"/> 回	人工流産	<input type="text"/> 回
その他	<input type="text"/> 回		

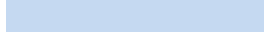
4.妊娠判明時の疾患活動性



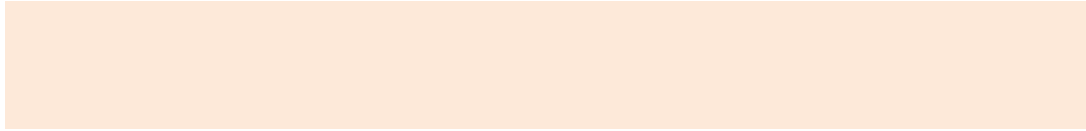
5.妊娠期間中の薬剤について



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			
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			
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			
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			
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

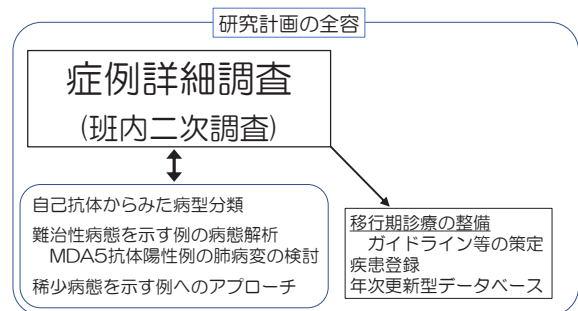
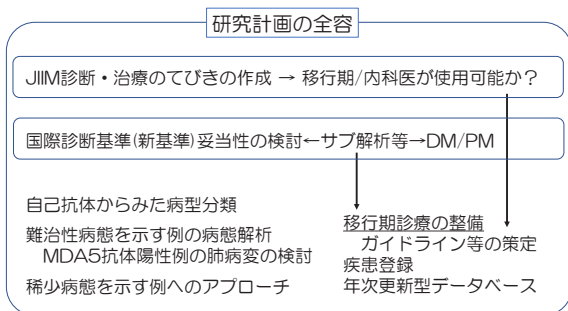
(1) 移行期症例における問題点の明確化
本邦JIMs(JDM)症例の臨床像、予後、後遺症等を明らかにし、移行期にどのような問題があるのかを明確にする。

- 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。

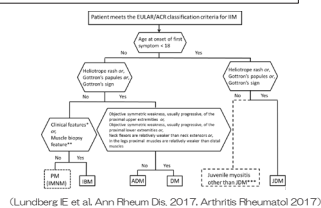


国際診断基準の妥当性の検討：目的

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 is found, 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		
Helicotrope 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)

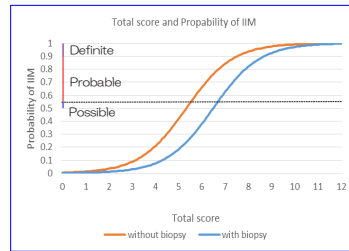
スコア（表）に基づいて患者それぞれのスコアの合計値（Total score）を求め、スコアの合計値から、その患者がJIMである確率probability(p)を算出

- 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)

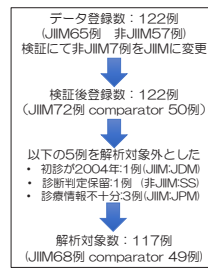
国際診断基準の妥当性の検討：方法

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。
 *各施設の症例数が同群それぞれ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) FM/DME群からADMを除いた解析
 c) FM/DME群からADM+HDM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) FM/DME群からADMを除いた解析
 c) FM/DME群からADM+HDM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
ゴットロン縦線	82.4	100.0						55.3	97.3
V-neck徴候	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, アルドラーゼ：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

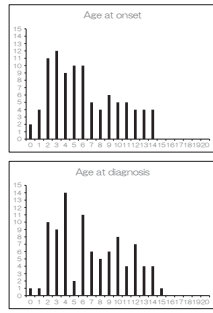
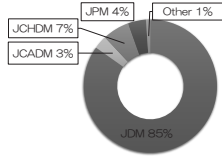
- 二次調査票を用い、診療録のデータを後方視的に解析する。
- 筋炎特異的自己抗体に関するプロファイリングを行う。
- 難治性病態については、病理、画像診断を含めた統合的な解析を行う。

症例詳細調査 (班内二次調査)

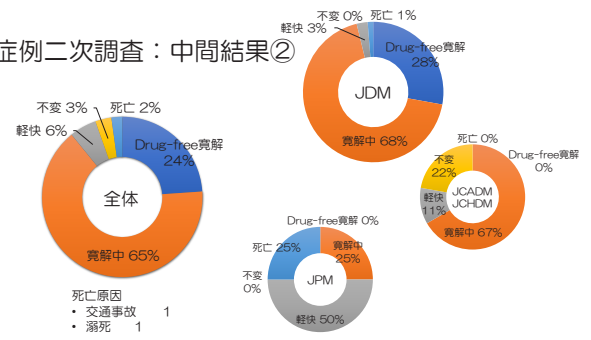
「若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎における筋炎特異抗体、肺病理および胸部CT所見の検討」信州大学医学部医倫理審査委員会承認済み

症例二次調査：中間結果①

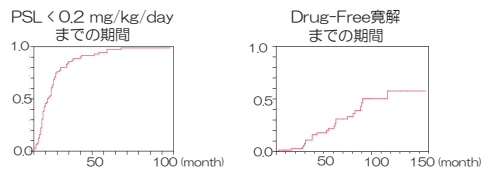
- Sex: female 41 (44.1%)
male 51 (55.8%)
- Mean age at onset: 6.3 (yr)
- Mean age at diagnosis: 7.0 (yr)
- Follow up period: 5.6 (yr)



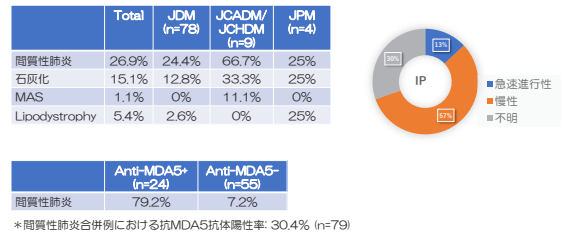
症例二次調査：中間結果②



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人権の擁護、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嚔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 などを含んで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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表(平成29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(西暦)
Mori M, Nakagawa M, Tsuchida N, Kawada K, Sato J, Sakiyama M, Hirano S, Sato K, Nakamura H.	Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology field.	Pediatr Int.	60(2)	108-114	2017
Hisa K, Yanagimachi M, Naruto T, Miyamae T, Kikuchi M, Hara R, Imagawa T, Yokota S, <u>Mori M</u> .	PADI4 and the HLA-DRB1 shared epitope in juvenile idiopathic arthritis	PLOS ONE	doi :10.1371/journal.pone.0171961		2017
Kimura Y, Yanagimachi M, Ino Y, Aketagawa M, Matsuo M, Okayama A, Shimizu H, Oba K, Morioka I, Imagawa T, Kaneko T, Yokota S, Hirano H, <u>Mori M</u> .	Identification of candidate diagnostic serum biomarkers for Kawasaki disease using proteomic analysis.	Sci Rep.	6:7:43732. doi: 10.1038/srep43732.		2017
Shimizu M, Mizuta M, <u>Yasumi T</u> , Iwata N, Okura Y, Kinjo N, <u>Umebayashi H</u> , Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Yashiro M, Yasumura J, Yamazaki K, Wakiguchi H, Okamoto N, <u>Mori M</u> .	Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis.	Arthritis Care Res (Hoboken).	doi: 10.1002/acr.23482. [Epub ahead of print]		2017
<u>Mori M</u> , Sugiyama N, Morishima Y, Sugiyama N, Kokubo T, Takei S, Yokota S.	Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance.	Mod Rheumatol.	28(1)	101-107	2018
Nakano N, <u>Mori M</u> , <u>Umebayashi H</u> , Iwata N, Kobayashi N, Masunaga K, Imagawa T, Murata T, Kinjo N, Nagai K, Miyoshi M, Takei S, Yokota S, Ishii E.	Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children: Nation-wide survey in Japan.	Mod Rheumatol.	8	1-6	2017
<u>Mori M</u> , Hara T, Shimizu H, et al.	Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial.	Sci Rep.	31	8(1)	2018
<u>Miyamae T</u> , Hara T, Hanaya A, Tami Y, Kishi T, Yamanaka H.	Effect of Adalimumab on Refractory Arthritis in Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathy with Anti-MDA5 Autoantibody.	Case Rep Rheumatol.	In Press.		2017
Hanaya A, <u>Miyamae T</u> , Kishi T, Sahara M, Tani Y, Yamanaka H, Nagata S.	Systemic lupus erythematosus associated with RASopathy.	Modern Rheumatol Case Rep.	1(2)	94-98	2017
<u>Miyamae T</u> , Takei S, Itoh Y, Yamanaka H.	Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care.	Mod Rheumatol.	27(6)	1047-1050	2017
Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, Sakai H, Abe J, Yamashita Y, Hiramoto R, Morimoto A, Ishii E, Arakawa H, Kaneko U, Ohshima Y, Okamoto N, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Kawai T, <u>Yasumi T</u> , Heike T	National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics.	Mod Rheumatol.	doi: 10.1080/14397595.2018.1442639 [Epub ahead of print]		2018
Nihira H, Nakagawa K, Izawa K, Kawai T, <u>Yasumi T</u> , Nishikomori R, Nambu M, Miyagawa-Hayashino A, Nomura T, Kabashima K, Ito M, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nakayama M, Heike T.	Fever of unknown origin with rashes in early infancy is indicative of adenosine deaminase type 2 deficiency.	Scand J Rheumatol.	47(2)	170-172	2017
Hashimoto M, Ogata S, Yamaguchi A, Kawada K, Kenmochi M, Ebato T, Nomoto K, Bando Y, Shimodera S, Shibata H, Ono S, Nakayama M, <u>Yasumi T</u> , <u>Ishii M</u> .	Hemophagocytic lymphohistiocytosis with high serum levels of IL-18 and predominant lymphocyte activation in a neonate born to a mother with adult-onset Still's disease.	Clin Immunol.	180	95-96	2017
Hori M, <u>Yasumi T</u> , Shimodera S, Shibata H, Hiejima E, Oda H, Izawa K, Kawai T, Ishimura M, Nakano N, Shirakawa R, Nishikomori R, Takada H, Morita S, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E, Heike T.	A CD57+ CTL Degranulation Assay Effectively Identifies Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type 3 Patients.	J Clin Immunol.	37(1)	92-99	2017
<u>Matsui T</u> , Matsumoto T, Hirano F, Tokunaga F, Okamoto K, Tohma S, Morio T, Kohsaka H, <u>Mori M</u> .	Survey of the awareness of adult rheumatologists regarding transitional care for patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan	Mod Rheumatol.	8	1-5	2018
Mayu Tago I, Tetsuji Sawada, Susumu Nishiyama, Koichiro Tahara, Eri Kato, Haeru Hayashi, Hiroaki Mori, Jinju Nishino, <u>Toshihiro Matsui</u> , Shigeto Tohma	Influence of large joint involvement on patient-physician discordance in global assessment of rheumatoid arthritis disease activity analyzed by a novel joint index				

Tsuno H, Hashimoto A, Horie K, Komiya A, <u>Matsui T</u> , Tohma S.	Perihepatitis at the onset of Behçet's disease: A case report.	Joint Bone Spine.	doi: 10.1016/j.jbspin.2017.11.011. [Epub ahead of print]		2017
Hashimoto A, Suto S, Horie K, Fukuda H, Nogi S, Iwata K, Tsuno H, Ogihara H, Kawakami M, Komiya A, Furukawa H, <u>Matsui T</u> , Tohma S.	Incidence and Risk Factors for Infections Requiring Hospitalization, Including Pneumocystis Pneumonia, in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis.	Int J Rheumatol.	doi: 10.1155/2017/6730812.		2017
Kato E, Sawada T, Tahara K, Hayashi H, Tago M, Mori H, Nishino J, <u>Matsui T</u> , Tohma S.	The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study.	Int J Rheum Dis.	20(7)	839-845	2017
Hirano F, Yokoyama W, Yamazaki H, Amano K, Kawakami A, Hayashi T, Tamura N, Yasuda S, Dobashi H, Fujii T, Ito S, Kaneko Y, <u>Matsui T</u> , Okuda Y, Saito K, Suzuki F, Yoshimi R, Sakai R, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; T2T Epidemiological Study Group.	Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy.	Mod Rheumatol.	27(5)	811-819	2017
Shimizu T, Akita S, Harada Y, Oguro E, Okita Y, Shigesaka M, Matsuoka H, Nii T, Teshigawara S, Kudo-Tanaka E, Tsuji S, Matsushita M, <u>Ohshima S</u> , Hoshida Y, Hashimoto J, Saeiki Y.	Sporotrichal Tenosynovitis Diagnosed Helpfully by Musculoskeletal Ultrasonography.	Intern Med.	56(10)	1243-1246	2017
Kaito T, <u>Ohshima S</u> , Fujiwara H, Makino T, Yonenobu K, Yoshikawa H.	Incidence and risk factors for cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis under the current pharmacologic treatment paradigm.	Mod Rheumatol.	27(4)	593-597	2017
Tsuji S, Kitatoube A, Kikuchi-Taura A, Oguro E, Shigesaka M, Okita Y, Shimizu T, Nii T, Teshigawara S, Tanaka E, Harada Y, Matsushita M, Hashimoto J, <u>Ohshima S</u> , Takahashi G, Endo S, Saeiki Y.	Elevated soluble CD14-subtype (PRESEPSIN; P-SEP) levels in rheumatoid arthritis (RA) patients with bacterial infection.	Mod Rheumatol.	27(4)	718-720	2017
Nakabo S, Yoshifuji H, <u>Hashimoto M</u> , Imura Y, Nakashima R, Murakami K, Kuramoto N, Ito S, Satoh J, Tanaka M, Fujii T, Mimori T, Ohmura K.	Anti-carbamylated Protein Antibodies Are Detectable in Various Connective Tissue Diseases.	J Rheumatol.	44(9)	1384-1388	2017
Nakabo S, <u>Hashimoto M</u> , Ito S, Furu M, Ito H, Fujii T, Yoshifuji H, Imura Y, Nakashima R, Murakami K, Kuramoto N, Tanaka M, Satoh J, Ishigami A, Morita S, Mimori T, Ohmura K.	Carbamylated albumin is one of the target antigens of anti-carbamylated protein antibodies.	Rheumatology (Oxford).	56(7)	1217-1226	2017
Hiwa R, Ohmura K, Nakabo S, Terao C, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, <u>Hashimoto M</u> , Furu M, Ito H, Fujii T, Mimori T.	Only rheumatoid factor-positive subset of anti-citrullinated peptide/protein antibody-negative rheumatoid arthritis may seroconvert to anti-citrullinated peptide/protein antibody-positive.	Int J Rheum Dis.	20(6)	731-736	2017

研究成果の刊行に関する一覧表(平成29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(西暦)	ページ
森 雅亮 他	若年性特発性関節炎 診療ハンドブック 2017.	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		メディカルレビュー社	大阪	2017	84
森 雅亮	全身型JIAにおけるマクロファージ活性化症候群の新しい分類基準と診療の実際		リウマチ科	科学評論社	東京	2017	57:113-117
森 雅亮	特集：小児リウマチ性疾患の最近の知見、若年性特発性関節炎(JIA)の分類基準、疫学および病態生理		リウマチ科	科学評論社	東京	2017	58: 239-245
梅林 宏明	血管炎症候群の疾患標識抗体-抗好中球細胞質抗体	『小児内科』『小児外科』編集委員会	小児内科49巻増刊号「小児臨床検査のポイント2017」	東京医学社	東京	2017	369-372
西山 進、相田哲史、吉永泰彦、宮脇昌二	当科を受診した小児期発症膠原病患者の臨床経過		小児リウマチ	日本小児リウマチ学会	東京	2017	8:10-17
西山 進	第2章スコープ、1 疾患トピックの基本的特徴、1-1 臨床的特徴、4. 疾患活動性評価	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疾患に関する調査研究班編集	シェーグレン症候群診療ガイドライン1017年版	診断と治療社	東京	2017	24-27

V. 研究成果刊行物・別冊

Review Article

Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology

Masaaki Mori,¹  Masao Nakagawa,² Nao Tsuchida,³ Kou Kawada,⁴ Junko Sato,⁵ Michiyo Sakiyama,⁶ Shinya Hirano,⁷ Katsuaki Sato⁸ and Hidefumi Nakamura⁹

¹Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, ²Department of Pediatrics, Kyoto Kizugawa Hospital, Jokyo City, ³Department of Clinical Trials, Clinical Research Center, National Hospital Organization Headquarters, Offices of ⁴Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto City, Kyoto, ⁵International Cooperation and ⁶Vaccines and Blood Products, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, ⁷Department of Neonatal Medicine, Osaka Women's and Children's Hospital, Izumi, Osaka, Japan, ⁸Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (Japan Development and Medical Affairs, GlaxoSmithKline), and ⁹Department of Development Strategy Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development, Tokyo

Abstract In order to assess the development, approval and early introduction into clinical practice of biologics in the pediatric field, we herein describe the current status of the development to approval of biologics as anti-rheumatic agents for children in Japan, discuss the present problems and provide a proposal for the future. It has become apparent that the duration of the review period required for the preparation of clinical trials and Pharmaceuticals and Medical Devices Agency approval is clearly reduced compared with the past. Thus, it was speculated that a rate-limiting step in the process from development to approval was the duration of clinical trials from start to end. Hence, we focused on the following key words with regard to promotion of the development of biologics and their early practical use: “registry”, “centralization”, and “global cooperation”, all of which are related to the reduction of duration of a clinical trial. In conclusion, to reduce the duration of a clinical trial, it is essential to complete a world-scale registry system by developing the registry system established by the Pediatric Rheumatology Association of Japan. The next step is then to carefully plan to participate in the international network using the world-scale registry system, and develop global cooperative trials in which we can ensure a sufficient number of entries from Japan.

Key words biologic, centralization, international cooperation, pediatric rheumatology, registry.

Rheumatic diseases in childhood are regarded as incurable even now, and their pathogenesis has not been clarified. These are serious diseases that fulfill the following four conditions: (i) the pathogenesis has not been clarified; (ii) the therapeutic method has not been established; (iii) they are rare; and (iv) they need long-term medical treatment. Pediatric rheumatic diseases are systemic inflammatory diseases involving antoinflammation and autoimmunization, and their medication and treatment have dramatically advanced due to marked progress in diagnostic technology in inflammatory science and rheumatology. Therefore, favorable outcomes in the inflammatory state are expected without carrying over organ failure to adulthood if the principles of early diagnosis and early therapeutic intervention are maintained, and it is not too much to say that the advent of biologics facilitated this improvement. In the pediatric rheumatology field, four biologics (tocilizumab, etanercept, adalimumab and palivizumab) were approved in Japan by June 2017. In particular, new approval for pediatric

indications for tocilizumab, etanercept and adalimumab – anti-rheumatic agents – has greatly changed medical treatment in the pediatric rheumatology field, by which many clinicians have realized that treatment has changed from care to cure.¹

In this article, to assess the development, approval and early introduction into clinical practice of biologics in the pediatric field, we herein describe the current status of the development to approval of biologics as anti-rheumatic agents for children in Japan, discuss the present problems and provide a proposal for the future.

Positioning of biologics as anti-rheumatic agents for children in Japan

In the early first decade of the 2000s, the major treatment for systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (JIA) was steroid, and that for polyarticular JIA was methotrexate.² It was recognized, however, that 30–40% of pediatric patients did not respond to these treatments, nor did their symptoms easily resolve.¹

Recently, indications for the use of biologics have been described according to guidelines for initial treatment^{3,4} and guidelines for the use of biological preparations.^{5–7} Namely, for systemic JIA, tocilizumab, an anti-interleukin (IL)-6

Correspondence: Masaaki Mori, Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan. Email: mori.phv@tmd.ac.jp
Received 28 September 2017; accepted 30 November 2017.

receptor monoclonal antibody, is started as early as possible in the following cases, when: (i) dose reduction of glucocorticoid is difficult during a current treatment course; (ii) no pathological change to macrophage activation syndrome has occurred, but is likely to occur; and (iii) the next step treatment is judged to be required because the treatment course is not satisfactory. For polyarticular JIA, in contrast, tocilizumab or anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) preparations, etanercept and adalimumab, are used in the following cases when: (i) ≥ 3 months of treatment mainly with MTX is not effective, and clinical symptoms such as arthritis and laboratory data on inflammation are not improved; (ii) dose reduction of oral glucocorticoid is difficult or a patient is steroid dependent; and (iii) a patient shows poor tolerability to standard-dose MTX (nausea, hepatic dysfunction etc.).

Time lag from development to approval

In pediatric rheumatology, four biomedical preparations (tocilizumab, etanercept, adalimumab and palivizumab) have been approved for JIA in Japan. Therefore, the time lag from development to approval between inside and outside of Japan and between adult use and pediatric use was reviewed.

Tocilizumab

Tocilizumab is a biomedicine developed in Japan (Fig. 1; Table 1),^{8,9} and, rarely, pediatric and adult indications (rheumatoid arthritis [RA]) were simultaneously approved in Japan ahead of other countries. In other countries (USA and EU), phase III trials of tocilizumab were started just after its approval in Japan, and approved 3 years later. It was thought that the interval between the clinical trial and approval of the clinically highly needed medicine was extremely short in the USA and EU.

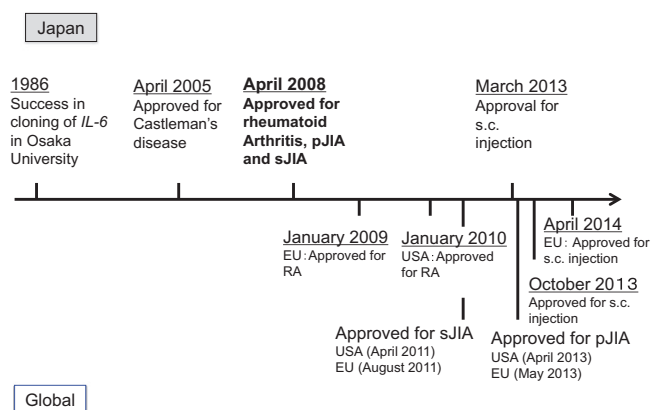


Fig. 1 Timeline of development of tocilizumab. Tocilizumab is a biologic developed in Japan, and it is a rare agent in that pediatric and adult indications (rheumatoid arthritis [RA]) were simultaneously approved in Japan ahead of other countries. In other countries (USA and EU), phase III trials of tocilizumab were started just after its approval in Japan and approved 3 years later. IL, interleukin; pJIA, polyarticular juvenile idiopathic arthritis; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis.

Etanercept

Etanercept was approved in Japan 7 years after its approval for RA in the USA (Fig. 2; Table 2).¹⁰ It was approved for JIA 1 year after its approval for RA in the USA, whereas it was approved for JIA in Japan 10 years after its approval for the same indication in the USA.

Adalimumab

After the world-first approval of adalimumab for RA in the USA, it took 6 years to be approved for JIA, probably because its developments for various related diseases were progressing

Table 1 Approval process for tocilizumab

Indication	Japan			Outside Japan			Time lag		
	Start of phase III	Application	Approval	Start of phase III	Approval	Country/Region	Phase III approval		
							Outside Japan to in Japan	Outside Japan to in Japan	Application to approval in Japan
Castleman's disease		April 2003	April 2005	Not developed	Not developed	Not developed	Japan ahead	Japan ahead	Japan ahead
	March 2003	April 2006	April 2008	February 2005	January 2010/January 2009	USA/EU	Japan ahead	Japan ahead	Japan ahead
pJIA	November 2004	April 2006	April 2008	October 2009	April 2013/May 2013	USA/EU	Japan ahead	Japan ahead	Japan ahead
sJIA	May 2004	April 2006	April 2008	March 2008	April 2011/August 2011	USA/EU	Japan ahead	Japan ahead	Japan ahead
S.c. injection: RA	April 2010	March 2012	March 2013	September 2010	October 2013/April 2014	USA/EU	Japan ahead	Japan ahead	Japan ahead

pJIA, polyarticular juvenile idiopathic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis.

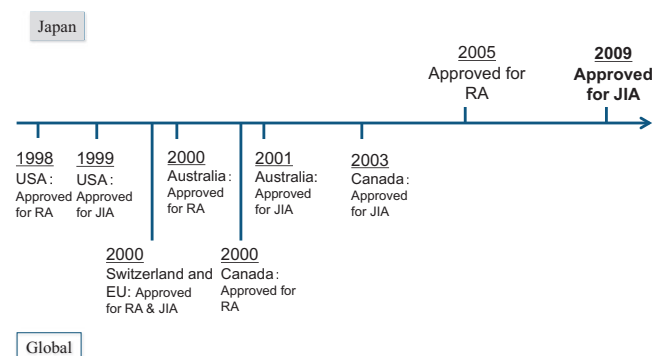


Fig. 2 Timeline of development of etanercept. Etanercept was approved in Japan 7 years after its approval for rheumatoid arthritis (RA) in the USA. It was approved for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 1 year after its approval for RA in the USA, whereas it was approved for JIA in Japan 10 years after its approval for the same indication in the USA.

simultaneously (Fig. 3; Table 3).¹¹ In Japan, however, it was approved in an extremely short period of time after its approval in the USA; 3 year for RA and 2 years for JIA. In addition, it took only 1 year from application to approval in Japan. The duration of the review period in Japan was similar to that in other countries.

Palivizumab

Indications for palivizumab for premature infants and for congenital heart disease were approved in Japan with a delay of 2–4 years after the approval in the USA (Fig. 4; Table 4).¹² In 2013, additional indications for this medicine were approved in Japan for the first time in the world, and it will be interesting to see how these indications will be extended worldwide.

Both etanercept and adalimumab were biologics that were developed and approved outside Japan and then were approved in Japan after completing the domestic clinical trials, but there were large differences in the time to approval compared with overseas, or in the time from application to approval. The differences are understandable in the following context. The year 2011 corresponds to the final year of the “Five-Year Strategy for Creation of Innovative Pharmaceutical Products and Medical Devices” in Japan, and various programs were conducted to achieve the target review period (median) of 12 months for normal review items (administrative side, 9 months; applicant side, 3 months) and that of

6 months for priority review items (administrative side, 6 months; applicant side 3 months) that were set at the beginning of the project. As a result, the median development period and review period were 42.2 months (i.e. 3.5 years) and 10.1 months (i.e. 0.8 years), respectively, in 2011, and the review period in that year was 4.7 months shorter than that in 2010, and the shortest since 2000, when the survey started. The differences in time to approval between outside and inside Japan and the interval between application and approval in Japan between the aforementioned two biologics might reflect the difference in the timing of the review period (whether it was reviewed in 2011 or not). This indicates that the attempt to reduce the review period surely succeeded.

Proposal for the development of biologics and other agents for children

As mentioned, it is apparent that the duration of a review period required for the preparation of clinical trials and Pharmaceuticals and Medical Devices Agency approval clearly reduced in 2011 compared with the past. Thus, it was speculated that a rate limiting step in the process from development to approval was the duration of clinical trials from start to

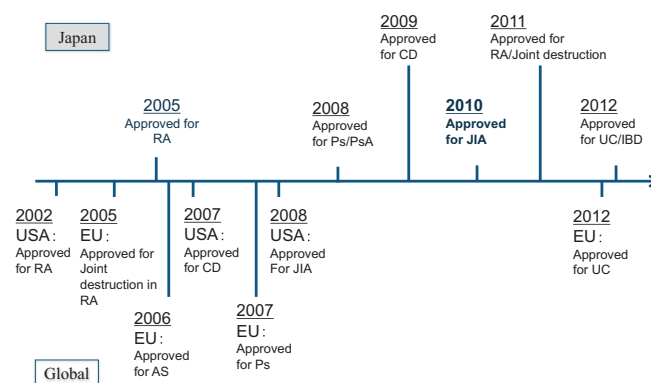


Fig. 3 Timeline of development of adalimumab. After the world-first approval of adalimumab for rheumatoid arthritis (RA) in the USA, it took 6 years to be approved for juvenile idiopathic arthritis (JIA), probably because its development for various related diseases were progressing simultaneously. In Japan, however, it was approved in an extremely short time after its approval in the USA: 3 years for RA and 2 years for JIA. In addition, it took a short time of 1 year from the application to approval of adalimumab in Japan. AS, ankylosing arthritis; CD, Crohn’s disease; IBD, inflammatory bowel disease; PsA, psoriatic arthritis; UC, ulcerative colitis.

Table 2 Approval process for etanercept in Japan

	Indication	Application date	Review committee	Approval date	Time lag
1	RA (Use only for patients not effectively treated with existing treatment)	18 November 2002	October 2004	9 January 2005	–
2	pJIA (Use only for patients not effectively treated with existing treatment)	17 November 2006	April 2009	7 July 2009	4 years 6 months

pJIA, polyarticular juvenile idiopathic arthritis; RA, rheumatoid arthritis.

Table 3 Approval process for adalimumab in and outside Japan

Adalimumab 0.8 mL syringe for s.c. injection		Indication		Outside Japan		In Japan	
40 mg	20 mg	Start of phase III	Approval	Country/Region	Start of phase III	Application	Approval
○		Unknown	December 2002	USA	February 2004	December 2005	April 2008
○		Unknown	December 2007/ August 2005	EU	Unknown	May 2008	January 2010
○		January 2004	June 2006	EU	March 2008	October 2009	October 2010
○		July 2002	February 2007	USA	January 2007	September 2009	October 2010
○	○	September 2002	February 2008	USA	May 2008	August 2010	July 2011
○		December 2000	August 2005	EU	March 2009	September 2011	July 2012
○		–	–	–	October 2010	August 2012	May 2013
○		November 2006	April 2012	EU	February 2009	March 2012	May 2013
Time lag							
Indication	Phase III trial outside to in Japan	Approval outside to in Japan	Application to approval in Japan	Remarks			
RA	Unknown	5 years 4 months	2 years 4 months	From the results of phase II and phase III trials conducted in Japan as bridging studies, it was judged that the results obtained from foreign trials can be extrapolated, and the manufacturer applied the manufacture and sales approval of ADA for RA as the indication			
Ps/PsA	Unknown	2 years/4 years 4 months	1 year 8 months	Given that ADA was applied for Ps/PsA before 2008 at which its use for RA had not been approved yet, it was expected to be reviewed as a new drug. Therefore, ADA was re-applied after the approval of its indication for RA			
AS	4 years 2 months	4 years 4 months	1 year	There is no suitable animal disease model for JIA. A new pharmacologic study was not added, however, because it is judged not to be necessary from clinical studies in adults and toxicological studies in mature animals			
CD	4 years 6 months	3 years 8 months	1 year 1 month	Change in the indication: from “RA that has not been effectively treated with existing therapy”, to “RA (including prevention of structural damage to the joint)”			
JIA	5 years 8 months	3 years 5 months	1 year	ADA has not been approved for this indication outside Japan. In response to a request form from Behcet’s disease <i>Tomono-kai</i> (patient circle) in June 2008, clinical studies for IBD were conducted			
Joint destruction in RA	8 years 4 months	6 years 11 months	10 months	A request form for early approval of ADA for UC was submitted by the Japanese Society of Mucosal Immunology and a patient organization in October 2012.			
IBD	–	–	9 months	The application was planned before the disclosure of the results of foreign clinical trials, the data obtained in foreign countries and Japan were comprehensively assessed after the end of trials in and outside Japan			
UC	2 years 4 months	1 year 1 month	1 year 2 months				

ADA, adalimumab; AS, ankylosing spondylitis; CD, Crohn’s disease; IBD, inflammatory bowel disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; Ps, psoriasis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; UC, ulcerative colitis.

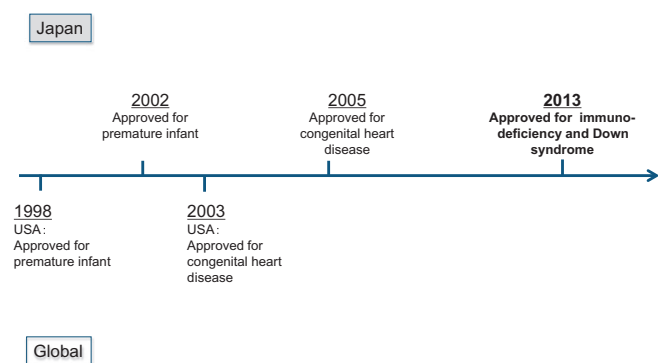


Fig. 4 Timeline of development of palivizumab. Indications for palivizumab for premature infants and for congenital heart disease were approved in Japan with a delay of 2–4 years after the approval in the USA. In 2013, additional indications for this medicine were approved in Japan for the first time in the world.

end. Therefore, it is necessary to consider the following three key words to promote the development of biologics and their early practical use: “registry”, “centralization” and “global cooperation”, all of which are related to the reduction of duration of a clinical trial.

Establishment of registry

The Pediatric Rheumatology Association of Japan finalized its registry system in April 2017. It was named Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry (PRICURE). We plan to register all pediatric and adolescent patients in Japan within the next 2 years and to participate in the international registry system. We asked several institutions that use a domestic networked registry system for adult patients with rheumatic diseases, about the current status of the registry system, and they replied that there is a problem in securing the cost of the registry maintenance. From this survey, it became apparent that the registry system could not be maintained if the funds are exhausted, because the huge cost of the maintenance is covered by funds personally collected by a responsible person in the institutions (mainly from the Health Labour Science Research Grant) in the aforementioned system. In addition, they replied that it was also necessary to secure the cost of the registry fee, which was 1,000 yen per person. This suggests that long-term fundraising is essential to establish a well-arranged registry system for children with rheumatic diseases that is similar to that in Western countries.

There are two international registry system for children with rheumatic diseases: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) in Europe and the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) in North America, both of which are managed by non-government organizations (non-profit organization, NPO) and are not directly supported by the government. These systems, however, are involved with official organizations and funds such as National Institutes of Health (<https://www.printo.it> and <https://www.carragroup.org/>). For example,

CARRA invites Food and Drug Administration to its congress and PRINTO is associated with a network presided over by the European Medicines Agency. Thus, these systems are managed in a public nature, in cooperation with concerned patients/parents associations. Furthermore, CARRA is financially supported by an organization of seven private companies including large pharmaceutical companies in an open manner.

Fulfillment of centralization

Pediatric Rheumatology International Trials Organization was started as a small organization with personal fund raising by Alberto Martini and Nicolino Ruperto in 1996; it was developed into an international network supported by various national governments in the EU and other countries, and it consisted of 1,189 members from 490 institutions in 59 countries in 2014. In contrast, CARRA, a North American organization, consists of more than 425 members who cooperatively work toward better treatment of rheumatic diseases in children. When conducting a clinical trial, selection of a flagship/core medical institution that has many patients with the particular disease as “the trial center” and subsequent close cooperation by membership institutions enables smooth promotion of the clinical trial. To promote a clinical trial in Japan, it would be necessary to change the registry system to NPO or to construct a system officially approved by the government or for which the government is involved in fund-raising. It would be important to provide incentives to institutions that cooperate with us on centralization.

International cooperation: Taking part in a global clinical trial

At present, PRINTO and CARRA have registered information on approximately 8,000 and approximately 10 000 pediatric patients with rheumatic disease, respectively. The two organizations have been working together on the project to construct a worldwide cooperative registry system on pediatric rheumatic disease for 3 years, and expect completion in another 2 years. Given the present situation, in which Europe and the USA are taking big steps to construct a worldwide registry, we will miss the global wave if we do not construct a domestic registry system and take part in the worldwide cooperative registry system. In contrast, if we can successfully participate in this project, we will have the opportunity to actively take part in global cooperative trials. Participation in a global cooperative clinical trial and hence in the resulting global simultaneous approval using data obtained from these trials is a realistic and effective means by which to solve the time lag in the development and approval of medicines between the USA/EU and Japan, and the time lag between the approval of adult and pediatric indications for medicines in Japan. In short, we should aim for global cooperation: that is, to take part in global cooperative clinical trials and hence in the global simultaneous approval.

Table 4 Approval process for palivizumab outside and in Japan

Product name	Indication	Outside Japan			In Japan			Time lag in clinical trial (between outside and in Japan)		
		Phase I trial	Phase II trial	Phase III trial	Start of phase I	Start of phase II	Start of phase III	Start of phase I	Start of phase II	Start of phase III
Palivizumab for i.m. injection/solution for i.m. injection	Premature infant	December 1994–December 1997	November 1995–December 1996	November 1996–May 1997 (impact study)	May 1999–July 1999	February 2000–June 2000	October 2003–March 2004	5 years 1 month	4 years 3 months	—
	Congenital heart disease	—	1998–2002 (cardiac study)	—	—	—	August 2011–April 2012	—	—	5 years
	Immunodeficiency Down syndrome	Not indicated	—	—	—	—	August 2011–April 2012	—	—	—
Product name	Indication	Approval date outside Japan			Approval date in Japan			Time lag of approval		
Synagis for i.m. injection/solution for i.m. injection	Premature infant	June 1998 (USA)			January 2002			3 years 6 months		
	Congenital heart disease	September 2003 (USA)			October 2005			2 years 1 month		
	Immunodeficiency Down syndrome	—			August 2013			—		

In the field of pediatric rheumatology, two global cooperative trials are ongoing as of October 2015: (i) a trial evaluating canakinumab for periodic fever syndromes (familial Mediterranean fever, TNF-receptor-related periodic fever syndrome and hyper γ -globulinemia syndrome) except cryopyrin-associated periodic syndrome; and (ii) a trial evaluating belimumab for systemic lupus erythematosus. We were invited to participate in these trials, but only because a sufficient number of patients could not be recruited in the USA and EU. Therefore, there is a concern that we will be unable to participate in a global trial due to insufficient recruitment of subjects in Japan, if we cannot establish a registry and centralization in the future.

Future issues and perspectives

To reduce the duration of clinical trials, it is essential to take part in a world-scale registry system via the registry system PRICURE established by Pediatric Rheumatology Association of Japan. It is then important to carefully plan to participate in the international network of PRINTO and CARRA using the world-scale registry system, with the aim of taking part in global cooperative trials in which we can ensure a sufficient number of entries from Japan. If, however, we cannot take part in a global cooperative trial in the future, it is imperative that we identify the reasons for this and adjust our policy accordingly, with reference to global cooperation in the adult rheumatology field in Japan.

When all of the aforementioned measures are achieved, we should then present this proposal to the Japanese Pediatric Society and its sectional meeting groups to set up the policy for global cooperation.

Acknowledgments

This proposal was examined in “Regulatory science for better access to pediatric drugs in Japan: Highlighting regulatory related issues and proposing possible solutions”. This project was funded by the grant 15mk01024h0103 by the MHLW (fiscal year 2013 and 2014) and the AMED (fiscal Year 2015).

Disclosure

Tokyo Medical and Dental University (TMDU) received unrestricted research grants for Department of Lifetime Clinical Immunology from AbbVie GK, Ayumi Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, CSL Behring, Japan Blood Products Organization, Mitsubishi Tanabe Pharma, Nippon Kayaku, Ono Pharmaceutical, Towa Pharmaceutical, and UCB Japan. TMDU paid M.M.’s salary.

Author contributions

M.M. wrote the manuscript and designed this study; M.N., N.T., K.K., J.S., M.S., S.H. and K.S. critically reviewed the manuscript and supervised the whole study process; H.N. contributed to the conception and gave conceptual advice. All authors read and approved the final manuscript.

References

- 1 Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th edn. Elsevier, Philadelphia, PA, 2016.
- 2 Mori M, Naruto T, Imagawa T *et al.* Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: process to approval for JIA indication in Japan. *Mod. Rheumatol.* 2009; **19**: 1–11.
- 3 Study and Survey Committee on Pediatric Rheumatic Diseases, Japan College of Rheumatology. *Juvenile Idiopathic Arthritis, Guidelines for Initial Treatment 2015*. Medical Review, Osaka, 2015.
- 4 Yokota S, Mori M, Imagawa T *et al.* Proposal for juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and nonpediatric rheumatologists (2007). *Mod. Rheumatol.* 2007; **17**: 353–63.
- 5 Yokota S, Imagawa T, Takei S *et al.* Guidance on use of tocilizumab for juvenile idiopathic arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2011; **21**: 563–71.
- 6 Yokota S, Mori M, Imagawa T *et al.* Guidelines on the use of etanercept for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod. Rheumatol.* 2010; **20**: 107–13.
- 7 Yokota S, Imagawa T, Murata T *et al.* Guidance on the use of adalimumab for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod. Rheumatol.* 2012; **22**: 491–7.
- 8 Yokota S, Imagawa T, Mori M *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; **371**: 998–1006.
- 9 Imagawa T, Yokota S, Mori M *et al.* Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2012; **22**: 109–15.
- 10 Mori M, Takei S, Imagawa T *et al.* Etanercept in the treatment of disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD)-refractory polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: experience from Japanese clinical trials. *Mod. Rheumatol.* 2011; **21**: 572–8.
- 11 Imagawa T, Takei S, Umebayashi H *et al.* Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin. Rheumatol.* 2012; **31**: 1713–21.
- 12 Mori M, Onodera M, Morimoto A *et al.* Palivizumab use in Japanese infants and children with immunocompromised conditions. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014; **33**: 1183–5.

RESEARCH ARTICLE

PADI4 and the HLA-DRB1 shared epitope in juvenile idiopathic arthritis

Kaori Hisa^{1,2}, Masakatsu D. Yanagimachi^{1,3*}, Takuya Naruto¹, Takako Miyamae¹, Masako Kikuchi¹, Rhoki Hara¹, Tomoyuki Imagawa^{1,2}, Shumpei Yokota¹, Masaaki Mori^{1,4}

1 Department of pediatrics, Yokohama City Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan, **2** Department of infectious disease and immunology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan, **3** Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan, **4** Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

* myanagimachi.ped@tmd.ac.jp



Abstract

Objective

Both genetic and environmental factors are associated with susceptibility to juvenile idiopathic arthritis (JIA). Many studies have reported that both a 'shared epitope' (SE) encoded by several HLA-DRB1 alleles and the peptidyl arginine deiminase type 4 (PADI4) gene polymorphisms are associated with susceptibility to rheumatoid arthritis (RA). However, it is uncertain whether JIA and RA share the latter genetic risk factor. Therefore, here we investigated relationships between HLA-SE and PADI4 polymorphisms with clinical subtypes of JIA.

Methods

JIA patients (39 oligoarthritis, 48 RF-positive polyarthritis, 19 RF-negative polyarthritis and 82 systemic) and 188 healthy controls were genotyped for HLA-DRB1 by PCR-sequence-specific oligonucleotide probe methodology. Three PADI4 gene single nucleotide polymorphisms (SNPs), rs2240340, rs2240337 and rs1748033, were genotyped using TaqMan SNP Genotyping Assays.

Results

Frequencies of the HLA-SE were higher in RF-positive polyarticular JIA than in healthy controls. RF-positive polyarticular JIA was associated with HLA-SE (OR = 5.3, 95% CI = 2.5–11.9, $p < 0.001$). No associations were found between clinical subtypes of JIA and PADI4 allele frequency. Nonetheless, rs2240337 in the PADI4 gene was significantly associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA)-positivity in JIA. The A allele at rs2240337 was a significant risk factor for ACPA positivity in JIA (OR = 5.6, 95% CI = 1.71–23.7 $p = 0.03$).

OPEN ACCESS

Citation: Hisa K, Yanagimachi MD, Naruto T, Miyamae T, Kikuchi M, Hara R, et al. (2017) PADI4 and the HLA-DRB1 shared epitope in juvenile idiopathic arthritis. *PLoS ONE* 12(2): e0171961. doi:10.1371/journal.pone.0171961

Editor: Masataka Kuwana, JAPAN

Received: October 16, 2016

Accepted: January 27, 2017

Published: February 9, 2017

Copyright: © 2017 Hisa et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was supported by a grant from Grand-in-Aid for Scientific Research from Japan Society for the Promotion of Science (No. 16790583). The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: Apart from the submitted work, Masaaki Mori has received grants from Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Ono Pharmaceutical Co.,

Ltd., Mitsubishi Tanabe Pharma, AbbVie LLC, UCB Japan Co. Ltd., Astellas Pharma Inc., and Eisai Co., Ltd. Dr. Mori has also received lecture fees from MSD K.K and AbbVie LLC, and consulting fees from Daiichi Sankyo Co., Ltd. and Taisho Pharmaceutical Co., Ltd. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Conclusion

PADI4 gene polymorphism is associated with ACPA-positivity in JIA. The association of HLA-SE with RF-positive polyarticular JIA as well as RA is confirmed in Japanese. Thus, HLA-SE and PADI4 status both influence JIA clinical manifestations.

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is defined as a chronic arthritis developing in children <16 years of age and persisting for ≥ 6 weeks. According to the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification criteria for JIA, it has 7 subtypes [1]. The 4 major subtypes are oligoarthritis, rheumatoid factor (RF)-positive polyarthritis, RF-negative polyarthritis and systemic arthritis. The major pathology of oligoarthritis and polyarthritis is articular inflammation and joint destruction. RF-positive polyarthritis is considered to be a counterpart of adult rheumatoid arthritis (RA) [2]. In contrast to the above forms of JIA, the major pathology of systemic JIA is systemic inflammation, which is considered similar to adult Still's disease [3,4].

In RA and JIA, both genetic and environmental factors are associated with disease susceptibility [5]. HLA class II gene polymorphisms are considered the most influential for RA susceptibility [6]. Many studies have reported the association of a 'shared epitope' (SE) encoded by several HLA-DRB1 alleles with RA susceptibility in adults [7]. Similarly, an association between HLA-SE and susceptibility to JIA has been reported in Caucasians [8]. We have previously reported that HLA-DRB1*04:05, a major SE-containing allele, is associated with polyarticular JIA also in the Japanese population [9].

More recently, a number of RA susceptibility genes outside of the HLA region have been identified by genome-wide association studies (GWAS) [10,11]. One of these, peptidyl arginine deiminase type 4 (PADI4) was first reported in Japanese RA patients [12,13], and subsequently confirmed in several Asian groups and subgroups of Europeans [14–17]. PADI4 is one member of PADI gene family. It codes for enzymes responsible for the posttranslational conversion of arginine residues into citrulline. It was indicated that an RA susceptibility haplotype in PADI4 was associated with increased stability of PADI4 mRNA [13]. And it could lead to accumulation of PADI4 protein, with subsequent increases in citrullinated proteins and enhanced production of autoantibodies against these citrullinated peptides [18].

PADI4 mRNA is detected in hematological cells and pathological synovial tissues [19,20]. And it was reported that PADI4 significantly overexpressed in the blood cells of RA patients [21]. Moreover, PADI4 have a nuclear localization signal, which affects the expression control of various genes [22]. PADI4 may have various role in the immune system and associated with development of autoimmune disease.

In each of the JIA subtypes, age of onset, clinical course and serological findings are different, which may be accounted for by different influences of the genetic background. However, it is uncertain whether JIA (particularly the RF-positive polyarthritic form) and RA share any genetic risk factors other than HLA-SE. There are no reports that PADI4 risk alleles are involved in JIA disease susceptibility. In the present study, which includes our previous cohort [9], we investigated relationships between HLA-SE and PADI4 polymorphisms, and clinical subtypes of JIA in the Japanese population.

Materials and methods

Study population

Patients were eligible if they met the ILAR classification criteria for JIA. A total of 188 JIA patients (39 oligoarthritis, 48 RF-positive polyarthritis, 19 RF-negative polyarthritis and 82 systemic), comprising 59 boys and 129 girls, was enrolled in this study and followed at the Yokohama City University Hospital between December 2006 and December 2009. This cohort included the 106 oligo- and poly-articular JIA patients who were described in our previous study [9]. Clinical data including age at onset, gender, RF and anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) status were reviewed.

We conducted this study in accordance with the Declaration of Helsinki and with the approval of the Ethics Committee of the Yokohama City University School of Medicine. Written informed consent was obtained from each patient and/or their guardian. (Approval number: A090528002)

HLA genotyping

Genomic DNA was isolated from peripheral blood using the QIAamp DNA Mini kit (Qiagen K.K., Tokyo, Japan). JIA patients and healthy adult controls were genotyped for HLA-DRB1 using PCR sequence-specific oligonucleotide probes (SSOP) by the Luminex method with Genosearch HLA-A, -B and -DRB1 Ver. 2 (Medical & Biological Laboratories Co., Ltd. Nagoya, Japan), as described previously [9]. HLA-DRB1*01:01, *04:01, *04:04, *04:05, *04:10, *10:01, *14:02 and *14:06 were regarded as HLA-SE alleles [23].

PADI4 genotyping

Three single nucleotide polymorphisms (SNPs), rs2240340, rs2240337 and rs1748033 in the PADI4 gene were selected based on previous research [12,13]. Genotyping for these in 188 JIA patients and 188 healthy adult controls was performed using TaqMan SNP Genotyping Assays (AB assay ID: C__16176717_10 for rs2240340, C__3123009_1 for rs2240337 and C__7541083_1 for rs1748033). These SNPs were analyzed by real-time PCR using the AB7500 Real Time PCR system (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) under the conditions recommended by the manufacturer. Allele discrimination was accomplished using SDS software version 1.4 (Applied Biosystems).

Statistical analysis

The statistical significance of the differences in the frequencies of HLA-DRB1 alleles or PADI4 gene polymorphisms between JIA subtypes was evaluated by Fishers exact test. A corrected P-value (P_c) was calculated by multiplying the P-value by the number of HLA-DRB1 alleles tested at each locus. For the PADI4 gene polymorphisms, we examined 3 SNPs and used a total of 5 independent tests.

Results

Patients' characteristics

Characteristics of the patients studied are shown in [Table 1](#). Patients comprised 39 children with oligoarthritis, 48 with RF-positive polyarthritis, 19 with RF-negative polyarthritis and 82 with systemic arthritis. The mean age at onset of oligoarthritis was 5.6 years, RF-positive polyarthritis was 8.2 years, RF-negative polyarthritis was 7.1 years and systemic arthritis 5.0 years.

Table 1. Clinical characteristics of JIA patients.

	Oligo articular JIA (n = 39)	RF positive, polyarticular JIA (n = 48)	RF negative, polyarticular JIA (n = 19)	Systemic JIA (n = 82)
Age at JIA onset (years, mean)	5.6	8.2	7.1	5
Gender (female,%)	35 (90%)	40(83%)	10(53%)	44 (53%)
ANA (>1:160,%)	16 (41%)	19(40%)	3(16%)	3/78 (4%)
RF (>14.0 (IU ml-1),%)	9 (23%)	48(100%)	0(0%)	-
Anti-CCP (>4.5(U ml-1),%)	8 (21%)	40(83%)	0(0%)	0/43 (0%)

doi:10.1371/journal.pone.0171961.t001

HLA-DRB1 and JIA subtypes

188 healthy controls was genotyped for HLA-DRB1 to determine associations of HLA-DRB1 and HLA-SE with JIA subtype susceptibility. According to ILAR classification criteria for JIA, RF-positive oligoarticular JIA is classified as “undifferentiated”. Thus, such cases were excluded from the oligoarthritis group in HLA association studies. RF-positive polyarticular JIA was significantly associated with HLA-DRB1*04:05 and HLA-SE (OR = 5.1, 95% CI = 2.5–11, pc < 0.001; OR = 5.3, 95% CI = 2.5–11, Pc < 0.001, respectively) (Table 2). In contrast, frequencies of HLA-DRB1*04:05 and HLA-SE were not higher in the other types of JIA patients.

PADI4 polymorphisms and JIA subtypes

Frequencies of PADI4 gene polymorphisms studied in JIA patients and controls are shown in Table 3. There were no associations between clinical subtypes of JIA and PADI4 gene polymorphisms. Nonetheless, the PADI4 SNPs were significantly associated with ACPA positivity in JIA (Table 4). Because the ACPA status of all systemic JIA patients measured in this study was negative (0/43), systemic JIA was excluded from the data in Table 4. Hence, the A allele at rs2240337 is a significant risk factor for ACPA positivity in oligo- and poly-articular JIA (OR = 5.6, 95% CI = 1.7–24 Pc = 0.03). Finally, there were no associations between HLA-SE and PADI4 gene polymorphisms in oligo- and poly-articular JIA (Table 5).

Table 2. Association of HLA-DRB1*04:05 and HLA-SE with susceptibility to JIA subtypes.

HLA-DRB1*0405	Genotype (*0405/any)	OR	95% CI	P-value	Pc
control (n = 188)	40 (21.3%)	-	-	-	-
Oligoarticular JIA (n = 30)	1(3.3%)	0.1	0.01–0.82	0.02	NS
RF positive, polyarticular JIA (n = 48)	28 (58.3%)	5.1	2.50–10.7	<0.001	<0.001
RF negative, polyarticular (n = 19)	4(21.1%)	1	0.30–4.42	0.98	NS
RF negative(oligo+poly)(n = 49)	5(10.2%)	0.4	0.86–8.17	0.078	NS
Systemic JIA (n = 82)	21 (25.6%)	1.3	0.66–2.42	0.43	NS
HLA-SE	Genotype (SE/any)	OR	95% CI	P-value	Pc
control (n = 188)	68 (36.2%)	-	-	-	-
Oligoarticular JIA (n = 30)	6(20.0%)	0.4	0.14–1.18	0.082	NS
RF positive polyarticular JIA (n = 48)	36 (75.0%)	5.3	2.47–11.9	<0.001	<0.001
RF negative, polyarticular (n = 19)	5(26.3%)	0.6	0.17–1.96	0.39	NS
RF negative(oligo+poly)(n = 49)	15(30.6%)	0.8	0.37–1.60	0.47	NS
Systemic JIA (n = 82)	33 (40.2%)	1.8	0.67–2.09	0.59	NS

SE, shared epitope: HLA-DRB1*04:05,01:01,04:01,04:10,10:01,14:02,14:06

doi:10.1371/journal.pone.0171961.t002

Table 3. Association between PADI4 gene polymorphisms and susceptibility to JIA subtypes.

rs2240340	G allele	A allele	MAF	OR	95% CI	P	Pc
Control (n = 188)	223	153	0.41	-	-	-	-
Oligoarticular JIA (n = 30)	37	23	0.38	0.9	0.49–1.64	0.73	NS
RF positive, polyarticular JIA (n = 48)	49	47	0.49	1.4	0.87–2.25	0.17	NS
RF negative, polyarticular (n = 19)	24	14	0.37	0.9	0.39–1.78	0.64	NS
RF negative, oligo+poly articular (n = 49)	61	37	0.38	0.9	0.54–1.43	0.6	NS
Systemic JIA (n = 82)	92	72	0.44	1.1	0.77–1.68	0.51	NS
rs2240337	G allele	A allele	MAF	OR	95% CI	P	Pc
Control (n = 188)	350	26	0.07	-	-	-	-
Oligoarticular JIA (n = 30)	57	3	0.05	0.7	0.13–2.43	0.45	NS
RF positive, polyarticular JIA (n = 48)	85	11	0.12	1.7	0.75–3.82	0.14	NS
RF negative, polyarticular (n = 19)	37	1	0.03	0.4	0.01–2.36	0.25	NS
RF negative, oligo+poly articular (n = 49)	94	4	0.04	0.6	0.14–1.71	0.21	NS
Systemic JIA (n = 82)	149	15	0.18	1.4	0.65–2.74	0.38	NS
rs1748033	G allele	A allele	MAF	OR	95% CI	P	Pc
Control (n = 188)	239	137	0.36	-	-	-	-
Oligoarticular JIA (n = 30)	42	18	0.30	0.7	0.39–1.39	0.33	NS
RF positive, polyarticular JIA (n = 48)	55	41	0.43	1.3	0.80–2.10	0.29	NS
RF negative, polyarticular (n = 19)	26	12	0.32	0.8	0.36–1.72	0.55	NS
RF negative, oligo+poly articular (n = 49)	68	30	0.31	0.8	0.46–1.27	0.28	NS
Systemic JIA (n = 82)	120	44	0.27	0.6	0.42–0.97	0.03	NS

doi:10.1371/journal.pone.0171961.t003

Table 4. Association between PADI4 gene polymorphisms and ACPA positivity in oligo- and poly- articular JIA patients (n = 106).

		Anti-CCP(-) (<4.5U ml-1) (n = 58)	Anti-CCP (+) (>4.5U ml-1) (n = 48)	OR	95% CI	P	Pc
rs2240340	allele	75	46	2	1.1–3.6	0.018	NS
	recessive	26	11	2.7	1.1–7.1	0.024	NS
	dominant	49	35	2	0.70–6.0	0.158	NS
rs2240337	allele	112	80	5.6	1.7–24	0.002	0.03
	recessive	54	32	6.6	1.9–30	<0.001	<0.001
	dominant	-	-	-	-	-	-
rs1748033	allele	80	52	1.9	1.0–3.4	0.03	NS
	recessive	30	14	2.6	1.1–6.4	0.029	NS
	dominant	53	38	2.8	0.78–11	0.095	NS

Recessive: GG versus (GA/AA), dominant: (GG/GA) versus AA

doi:10.1371/journal.pone.0171961.t004

Table 5. Association between PADI4 gene polymorphisms and SE positivity in oligo- and poly- articular JIA (n = 106).

		GG	GA/AA	OR	95% CI	P-value
rs2240340	SE-	20	31	1.4	0.60–3.5	0.42
	SE+	17	38	-	-	-
rs2240337	SE-	42	9	1.2	0.39–3.5	0.81
	SE+	44	11	-	-	-
rs1748033	SE-	23	28	1.3	0.57–3.1	0.56
	SE+	21	34	-	-	-

doi:10.1371/journal.pone.0171961.t005

Discussion

Susceptibility to RA is influenced by both genetic and environmental factors such as smoking. Many studies have determined that the major RA disease susceptibility genes are the HLA class II alleles. The shared epitope (SE) hypothesis for risk of RA is well-established [7], indicating that multiple HLA-DRB1 alleles are the strongest known genetic risk factors for RA by virtue of encoding a shared amino acid sequence, known as a shared epitope, SE [6]. Several studies have also reported associations between the genetic background and JIA susceptibility [5], including associations with HLA alleles [24–29]. An association between HLA-SE and susceptibility to JIA has been confirmed in 204 RF- or ACPA-positive Caucasian JIA patients [8].

The contribution of HLA to RA susceptibility, however, accounts for only about 30% of incidence, implying that genes other than those in the HLA region are involved; some estimates suggest as many as 100. Other genes influencing RA susceptibility have now been identified, such as PADI4, PTPN22 and CTLA4. Numerous non-HLA JIA susceptibility genes have also been imputed using GWAS [11]. Variants at the PTPN22, STAT4, TNF- α , TNFAIP3, MIF, WISP3, SLC11A1 and IL2-R α loci have been reported as risk factors for JIA by several investigators [5], although it was also reported that several of these are not necessarily shared between different ethnic groups [10,30]. Thus, there are likely to be different genetic risk factors for JIA in different ethnic groups. Therefore, here we sought an influence of HLA-SE and PADI4 on JIA susceptibility in Japanese, because both HLA-SE and PADI4 were reported as significant genetic risk factors for RA independent of ethnicity [14,15,31].

We previously reported an association of HLA-A*02:06 with JIA accompanied by uveitis and of HLA-DRB1*04:05 with polyarticular JIA [9]. In the present study, we confirmed the association between HLA-SE and RF-positive polyarticular JIA in Japanese. However, we found that HLA-SE was not associated with oligoarticular or systemic JIA in our cohort. Recently, it was reported that five amino acids in three HLA molecules, including three amino acid positions (11, 71 and 74) in HLA-DRB1, were associated with RF-seropositive RA by the HLA-imputation method [32]. It should therefore be evaluated whether these HLA amino acids are also associated with JIA susceptibility in future.

In addition to RF, ACPA is the most specific serologic marker in adult RA with a specificity of 95% and a sensitivity of 80%, similar to RF [33,34]. Considering all JIA subtypes together, ACPA was detected in 1.8–28.6% of patients, a low frequency compared to RA. However, ACPA was present in 70–90% of RF-positive polyarticular JIA patients [35]. Bone destruction is more severe in these ACPA-positive patients [36]. These results suggest that ACPA-positive polyarticular JIA may be similar to RA with regard to pathogenetic processes.

PADI4, a member of the PADI family, was first reported to be associated with RA in a Japanese population [12,13]. It encodes a peptidyl arginine deiminase responsible for the post-translational conversion of arginine residues into citrulline. We investigated associations between PADI4 gene polymorphisms and ACPA positivity in JIA in our Japanese population. The stability of PADI4 mRNA differs according to these gene polymorphisms, which may represent the mechanism by which it influences the production of ACPA [13]. To the best of our knowledge, there are no reports that PADI4 risk alleles are involved in JIA disease susceptibility. It is likely that PADI4 is also a JIA susceptibility gene in ethnic groups other than Japanese, especially in ACPA-positive JIA. This hypothesis needs further exploration.

We found no association between HLA-SE and PADI4 in JIA patients, implying that HLA-SE and PADI4 are independent JIA susceptibility genes. However, an association between HLA-SE and citrullination in the pathogenesis of RA has been noted [37]. The electropositive P4 pocket of HLA-DRB1*04:01/04 can accommodate citrulline-containing epitopes, and the CD4⁺ T cell repertoire for citrullinated antigens is increased in RA patients

harboring HLA-DRB1*04:01/04. These potential pathogenetic mechanisms may also contribute to JIA. Further study is needed to determine whether this is the case.

In conclusion, we found an association of PADI4 gene polymorphisms with ACPA-positivity in JIA, as was already known for RA. We also confirmed the influence of HLA-SE on RF-positive polyarticular JIA in the Japanese population. Thus, JIA may be classified into clinical and genetic background-based subtypes using HLA-SE and PADI4 genotyping.

Acknowledgments

This work was supported by a grant from Grand-in-Aid for Scientific Research from Japan Society for the Promotion of Science (No. 16790583).

Author Contributions

Conceptualization: KH MDY MM.

Data curation: KH MDY.

Formal analysis: KH MDY.

Funding acquisition: SY MM.

Investigation: KH MDY TN TM MK RH TI SY MM.

Methodology: KH MDY MM.

Project administration: MDY SY MM.

Resources: KH MDY TN TM MK RH TI SY MM.

Supervision: SY MM.

Validation: KH MDY TN MM.

Visualization: KH MDY MM.

Writing – original draft: KH MDY MK MM.

Writing – review & editing: KH MDY MK SY MM.

References

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31: 390–392. PMID: [14760812](#)
2. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. (2011) The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 10: 482–489. doi: [10.1016/j.autrev.2011.02.001](#) PMID: [21320644](#)
3. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. (2011) Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol* 7: 416–426. doi: [10.1038/nrrheum.2011.68](#) PMID: [21647204](#)
4. Rossi-Semerano L, Kone-Paut I. (2012) Is Still's Disease an Autoinflammatory Syndrome? *Int J Inflamm* 2012: 480373. doi: [10.1155/2012/480373](#) PMID: [22611516](#)
5. Angeles-Han S, Prahalad S. (2010) The genetics of juvenile idiopathic arthritis: what is new in 2010? *Curr Rheumatol Rep* 12: 87–93. doi: [10.1007/s11926-010-0087-0](#) PMID: [20425016](#)
6. Plenge RM. (2009) Rheumatoid arthritis genetics: 2009 update. *Curr Rheumatol Rep* 11: 351–356. PMID: [19772830](#)
7. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. (1987) The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30: 1205–1213. PMID: [2446635](#)

8. Prahalad S, Thompson SD, Conneely KN, Jiang Y, Leong T, Prozonc J, et al. (2012) Hierarchy of risk of childhood-onset rheumatoid arthritis conferred by HLA-DRB1 alleles encoding the shared epitope. *Arthritis Rheum* 64: 925–930. doi: [10.1002/art.33376](https://doi.org/10.1002/art.33376) PMID: [21953520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21953520/)
9. Yanagimachi M, Miyamae T, Naruto T, Hara T, Kikuchi M, Hara R, et al. (2011) Association of HLA-A*02:06 and HLA-DRB1*04:05 with clinical subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Hum Genet* 56: 196–199. doi: [10.1038/jhg.2010.159](https://doi.org/10.1038/jhg.2010.159) PMID: [21179106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21179106/)
10. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, et al. (2012) Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet* 44: 511–516. doi: [10.1038/ng.2231](https://doi.org/10.1038/ng.2231) PMID: [22446963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446963/)
11. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Suzuki A, et al. (2014) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506: 376–381. doi: [10.1038/nature12873](https://doi.org/10.1038/nature12873) PMID: [24390342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390342/)
12. Ikari K, Kuwahara M, Nakamura T, Momohara S, Hara M, Yamanaka H, et al. (2005) Association between PADI4 and rheumatoid arthritis: a replication study. *Arthritis Rheum* 52: 3054–3057. doi: [10.1002/art.21309](https://doi.org/10.1002/art.21309) PMID: [16200584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16200584/)
13. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, et al. (2003) Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 34: 395–402. doi: [10.1038/ng1206](https://doi.org/10.1038/ng1206) PMID: [12833157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12833157/)
14. Kang CP, Lee HS, Ju H, Cho H, Kang C, Bae SC, et al. (2006) A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans. *Arthritis Rheum* 54: 90–96. doi: [10.1002/art.21536](https://doi.org/10.1002/art.21536) PMID: [16385500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16385500/)
15. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. (2010) Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 6: 290–295. doi: [10.1038/nrrheum.2010.23](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.23) PMID: [20234359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20234359/)
16. Gandjbakhch F, Fajardy I, Ferre B, Dubucquoi S, Flipo RM, Roger N, et al. (2009) A functional haplotype of PADI4 gene in rheumatoid arthritis: positive correlation in a French population. *J Rheumatol* 36: 881–886. doi: [10.3899/jrheum.080398](https://doi.org/10.3899/jrheum.080398) PMID: [19332633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332633/)
17. Cheng J, Zhang H, Zhuang C, Liu R. (2012) Peptidylarginine deiminase type 4 and methyl-CpG binding domain 4 polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 39: 1159–1165. doi: [10.3899/jrheum.120007](https://doi.org/10.3899/jrheum.120007) PMID: [22505706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22505706/)
18. Cha S, Choi CB, Han TU, Kang CP, Kang C, Bae SC, et al. (2007) Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels with PADI4 haplotypes in early rheumatoid arthritis and with shared epitope alleles in very late rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56: 1454–1463. doi: [10.1002/art.22570](https://doi.org/10.1002/art.22570) PMID: [17469103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17469103/)
19. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. (2003) PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays* 25: 1106–1118. doi: [10.1002/bies.10357](https://doi.org/10.1002/bies.10357) PMID: [14579251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14579251/)
20. Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhira S, et al. (2005) Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 44: 40–50.
21. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Chapuy-Regaud S, Al Badine R, Mechin MC, et al. (2007) Peptidylarginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum* 56: 3541–3553. doi: [10.1002/art.22983](https://doi.org/10.1002/art.22983) PMID: [17968929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17968929/)
22. Nakashima K, Hagiwara T, Yamada M. (2002) Nuclear localization of peptidylarginine deiminase V and histone deimination in granulocytes. *J Biol Chem* 277: 49562–49568. doi: [10.1074/jbc.M208795200](https://doi.org/10.1074/jbc.M208795200) PMID: [12393868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393868/)
23. Kochi Y, Yamada R, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki A, Sekine A, et al. (2004) Analysis of single-nucleotide polymorphisms in Japanese rheumatoid arthritis patients shows additional susceptibility markers besides the classic shared epitope susceptibility sequences. *Arthritis Rheum* 50: 63–71. doi: [10.1002/art.11366](https://doi.org/10.1002/art.11366) PMID: [14730600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730600/)
24. Barron KS, Silverman ED, Gonzales JC, Owerbach D, Reveille JD. (1992) DNA analysis of HLA-DR, DQ, and DP alleles in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19: 1611–1616. PMID: [1361203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1361203/)
25. Clemens LE, Albert E, Ansell BM. (1983) HLA studies in IgM rheumatoid-factor-positive arthritis of childhood. *Ann Rheum Dis* 42: 431–434. PMID: [6603824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6603824/)
26. Forre O, Dobloug JH, Hoyeraal HM, Thorsby E. (1983) HLA antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different subtypes. *Arthritis Rheum* 26: 35–38. PMID: [6401993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6401993/)

27. Nepom BS, Nepom GT, Mickelson E, Schaller JG, Antonelli P, Hansen JA, et al. (1984) Specific HLA-DR4-associated histocompatibility molecules characterize patients with seropositive juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 74: 287–291. doi: [10.1172/JCI111413](https://doi.org/10.1172/JCI111413) PMID: [6610692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6610692/)
28. Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE, et al. (2002) Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)* 41: 1183–1189.
29. Vehe RK, Begovich AB, Nepom BS. (1990) HLA susceptibility genes in rheumatoid factor positive juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 26: 11–15. PMID: [2082016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2082016/)
30. Ikari K, Momohara S, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, et al. (2006) Haplotype analysis revealed no association between the PTPN22 gene and RA in a Japanese population. *Rheumatology (Oxford)* 45: 1345–1348.
31. Lee YH, Bae SC. (2016) Association between susceptibility to rheumatoid arthritis and PADI4 polymorphisms: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 35: 961–971. doi: [10.1007/s10067-015-3098-4](https://doi.org/10.1007/s10067-015-3098-4) PMID: [26474773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474773/)
32. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. (2012) Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 44: 291–296. doi: [10.1038/ng.1076](https://doi.org/10.1038/ng.1076) PMID: [22286218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286218/)
33. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. (1998) Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 101: 273–281. doi: [10.1172/JCI1316](https://doi.org/10.1172/JCI1316) PMID: [9421490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9421490/)
34. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. (2000) The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 43: 155–163. doi: [10.1002/1529-0131\(200001\)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3) PMID: [10643712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10643712/)
35. Syed RH, Gilliam BE, Moore TL. (2008) Rheumatoid factors and anticyclic citrullinated peptide antibodies in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep* 10: 156–163. PMID: [18460272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18460272/)
36. Lipinska J, Brozik H, Stanczyk J, Smolewska E. (2012) Anticitrullinated protein antibodies and radiological progression in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 39: 1078–1087. doi: [10.3899/jrheum.110879](https://doi.org/10.3899/jrheum.110879) PMID: [22382337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22382337/)
37. Scally SW, Petersen J, Law SC, Dudek NL, Nel HJ, Loh KL, et al. (2013) A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 210: 2569–2582. doi: [10.1084/jem.20131241](https://doi.org/10.1084/jem.20131241) PMID: [24190431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190431/)

DR. MASAKI SHIMIZU (Orcid ID : 0000-0003-1077-7772)

Article type : Brief Report

Subtitle: Validation of classification criteria of MAS complicating s-JIA

Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis

Masaki Shimizu, MD, PhD¹, Mao Mizuta, MD¹, Takahiro Yasumi, MD, PhD², Naomi Iwata, MD³, Yuka Okura, MD, PhD⁴, Noriko Kinjo, MD⁵, Hiroaki Umebayashi, MD⁶, Tomohiro Kubota, MD⁷, Yasuo Nakagishi, MD⁸, Kenichi Nishimura, MD⁹, Masato Yashiro, MD, PhD¹⁰, Junko Yasumura, MD¹¹, Kazuko Yamazaki, MD, PhD¹², Hiroyuki Wakiguchi, MD, PhD¹³, Nami Okamoto, MD, PhD¹⁴ and Masaaki Mori, MD, PhD¹⁵

¹ Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

² Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

³ Department of Immunology and Infectious Diseases, Aichi Children's Health and Medical Center, Obu, Japan

⁴ Department of Pediatrics, KKR Sapporo Medical Center, Sapporo, Japan

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1002/acr.23482

This article is protected by copyright. All rights reserved.

⁵ Department of Pediatrics, Faculty of medicine, University of the Ryukyus,
Nakagami-gun, Japan

⁶ Department of Rheumatics, Miyagi Children's Hospital, Sendai, Japan

⁷ Department of Pediatrics, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Kagoshima University, Kagoshima, Japan

⁸ Department of Pediatric Rheumatology, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital,
Kobe, Japan

⁹ Department of Pediatrics, Yokohama City University Graduate School of Medicine,
Yokohama, Japan

¹⁰ Department of Pediatrics, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

¹¹ Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical &
Health Sciences, Hiroshima, Japan

¹² Department of Pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical University,
Kawagoe, Japan

¹³ Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube,
Japan

¹⁴ Department of Pediatrics, Osaka Medical College, Takatsuki, Japan

¹⁵ Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and
Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Correspondence to: Masaki Shimizu, Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8641, Japan.

E-mail: shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp

Significance and Innovations:

1. Classification criteria for MAS complicating s-JIA had very high diagnostic performance for full-blown MAS.
2. Diagnostic sensitivity for MAS onset was relatively low.
3. Dynamics of laboratory values during the course of MAS should be further investigated.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Abstract

Objective. To validate whether the 2016 ACR/EULAR classification criteria of macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA) is practical in the real world.

Methods. A combination of expert consensus and analysis of real patient data was conducted by a panel of 15 paediatric rheumatologists. Sixty five profiles comprised 18 patients with s-JIA-associated MAS and 47 patients with active s-JIA without evidence of MAS. From these profiles, 10 patient data points for full-blown MAS, 11 patient data points for MAS onset and 47 patient data points for acute s-JIA without MAS were evaluated.

Results. Evaluation of the classification criteria to discriminate full-blown MAS from acute s-JIA without MAS showed a sensitivity of 1.000 and specificity of 1.000 at the time of full-blown MAS. Sensitivity was 0.636 and specificity 1.000 at the time of MAS onset. The number of measurement items that fulfilled the criteria increased in full-blown MAS compared to that at MAS onset. At MAS onset, the positive rates of patients who met the criteria for platelet counts and triglycerides were low, whereas those for aspartate aminotransferase was relatively high. At full-blown MAS, the number of patients who met the criteria for each measurement item increased.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Conclusion. The classification criteria for MAS complicating s-JIA had a very high diagnostic performance. However, the diagnostic sensitivity for MAS onset was relatively low. For the early diagnosis of MAS in s-JIA, the dynamics of laboratory values during the course of MAS should be further investigated.

Key words: macrophage activation syndrome, systemic juvenile idiopathic arthritis, classification criteria

Introduction

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe complication of systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA), which is clinically characterized by fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, depression of all 3 blood cell lines, deranged liver function, intravascular coagulation and central nervous system dysfunction [1]. MAS is a potentially life-threatening disease, and, thus, a timely and prompt diagnosis is essential to initiate life-saving treatment. However, it can be difficult to distinguish MAS from s-JIA flares, sepsis or other secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Differentiation of MAS from these conditions is essential for the selection of an appropriate therapeutic intervention in a timely fashion. However, no definite clinical or laboratory parameter can establish

This article is protected by copyright. All rights reserved.

MAS diagnosis.

Researchers have recently developed the classification criteria for MAS complicating s-JIA [2,3]. These criteria define MAS complicating s-JIA as a febrile patient with known or suspected s-JIA who is classified as having MAS if the following criteria are met: ferritin > 684 ng/ml and any 2 of the following: platelet count $\leq 181 \times 10^9/l$, aspartate aminotransferase (AST) >48 units/l, triglycerides (TG) > 156 mg/dl and fibrinogen ≤ 360 mg/dl. These criteria include only laboratory data and no clinical manifestations except fever, because transition of MAS is commonly suspected by the detection of subtle laboratory alterations, and clinical symptoms are often delayed. Furthermore, these criteria do not include the detection of hemophagocytosis in bone marrow biopsy specimens or bone marrow aspirates as well.

Recent advances in understanding of the pathophysiology of MAS including underlying genetic defects and the treatment for MAS revealed clinical heterogeneity of MAS [1, 4-6]. Therefore, validation of new classification criteria for MAS complicating s-JIA in different patient cohort might have added value. In this report, we validated whether the classification criteria for MAS complicating s-JIA is practical in the real world in Japanese s-JIA patients with or without MAS.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Methods

Patients and Methods

We enrolled 96 Japanese s-JIA patients with or without MAS in this study, and performed validation of the classification criteria for MAS complicating s-JIA based on a combination of expert consensus and analysis of real patient data. The minimum required level of agreement among experts was set at 80%. Investigators were asked to include s-JIA patients with MAS seen after 2006. This timeframe was chosen because preliminary diagnostic guidelines for the diagnosis of MAS was reported in 2005 [7]. The patients who had been treated with any biological agents such as tocilizumab until the time of analysis were not included, because these agents might modify clinical presentation of MAS [8-10]. For patients with MAS, information on laboratory features from the acute s-JIA phase to MAS phase that included at least 3 time points (the last visit before MAS onset, the time of MAS onset and the period of full-blown MAS) were collected. MAS onset was defined as the time when the initial clinical and/or laboratory abnormalities suggesting the occurrence of MAS were detected [11]. Full-blown MAS was defined as the time at which MAS reached its most severe stage [11].

This article is protected by copyright. All rights reserved.

We reported 96 patients (30 with MAS and 66 with active s-JIA without MAS) from 13 institutes of pediatric rheumatology in Japan. A panel of 15 experts was first asked to diagnose the 96 patient profiles with or without MAS based on clinical and laboratory features at the time of disease onset. Of the 96 patient profiles, 31 were excluded because of insufficient data or suspicion of systemic infection. Among the remaining 65 patient profiles, 18 patients were diagnosed with MAS and 47 without MAS by the experts. Of the 18 patients with MAS, 10 were diagnosed with full-blown MAS and 8 with MAS onset. Laboratory data was also available at MAS onset for 3 of the 10 patients with full-blown MAS. From these profiles, 15 experts evaluated the laboratory data based on MAS classification criteria that resulted in 10 patient data points for full-blown MAS, 11 (8+3) patient data points for MAS onset and 47 patient data points for acute s-JIA without MAS. The mean ages of 18 MAS patients and 47 s-JIA patients were both 6.5 years, and sex ratios were 10:8 and 23:24, respectively. Table 1 shows the clinical characteristics of patient data points in each phase. This study was approved by the institutional review boards of all participating centres.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Statistical analysis

The performance of the classification criteria was analyzed by assessing the sensitivity, specificity and likelihood ratio. Within-group comparison was analysed using Fisher's exact test. For the analysed measures, *p*-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Validation of the classification criteria of MAS complicating s-JIA at MAS onset and full-blown MAS

At the time of full-blown MAS, 10 of the 10 patients fulfilled the criteria, whereas no patient who did not have MAS fulfilled them. Evaluation of the ability of the new classification criteria to discriminate full-blown MAS from acute s-JIA without MAS showed a sensitivity of 1.000, a specificity of 1.000. At the time of MAS onset, 7 of the 11 patients with MAS fulfilled the criteria, whereas no patient who did not have MAS fulfilled them. Evaluation of the ability of the new classification criteria to discriminate MAS onset from acute s-JIA without MAS showed a sensitivity of 0.636, a specificity of 1.000. Negative likelihood ratio was 0.363.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Comparison of the number of measurement items that fulfilled the criteria between MAS onset and full-blown MAS

At the time of full-blown MAS, ferritin levels in 10 patients with MAS were all >684 ng/ml. At MAS onset, 10 of the 11 patients fulfilled it. As shown in Table 2, for full-blown MAS, in 9 out of 10 patients, over 3 items fulfilled the criteria. On the other hand, at the onset of MAS, in only 2 out of 11 patients, over 3 items fulfilled the criteria.

Comparison of the number of patients who met the criteria for each measurement item between MAS onset and full-blown MAS

As shown in Table 3, at MAS onset, the positive rates of patients who met the criteria for each measurement item were variable; rates for platelet count, TG and fibrinogen were low, whereas that for AST was relative high (about 70%). At full-blown MAS, the number of patients who met the criteria for each measurement item increased, and the positive rate for AST was 100%.

Discussion

We validated the classification criteria for MAS complicating s-JIA in 65 Japanese s-JIA patients with or without MAS. At the time of full-blown MAS, the classification criteria for MAS complicating s-JIA had a very high performance for the

This article is protected by copyright. All rights reserved.

diagnosis of full-blown MAS.

Ferritin levels exhibited the largest change over time during MAS, indicating that it plays a major role in MAS detection [12]. Furthermore, ferritin had the greatest influence on the experts' diagnosis of patients with or without MAS [2,3]. In this study, ferritin levels in patients with full-blown MAS were all >684 ng/ml. Furthermore, most of all patients during MAS onset fulfilled this. These findings support that ferritin is a key parameter in the classification of MAS.

The number of measurement items that fulfilled the criteria was increased in full-blown MAS compared to those at MAS onset. These findings indicate that an increased number of measurement items might be correlated with the severity of MAS. Serial observations of the time course of these measurement items might be useful for an evaluation of disease activity in MAS. At MAS onset, the positive rates of patients who met the criteria for platelet counts and TG were low, whereas that for AST was relative high. At full-blown MAS, the number of the patients who met the criteria for each measurement item increased. These findings indicate that the time course of these items during MAS might be different.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

In this study, we observed the sensitivity of the MAS onset diagnosis to be relatively low. An early, timely and prompt diagnosis of MAS is essential to initiate life-saving treatment. The dynamics of laboratory values during the course of MAS should be further investigated and optimal variation cut-off values should also be established. Furthermore, recent studies showed clinical usefulness of serum cytokine measurement for assessing the transition to MAS from acute phase as well as the differentiation MAS from the other secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [13,14]. To establish the criteria for the timely diagnosis of the onset of MAS, further studies to determine the kinetics of laboratory tests and reliable biomarkers such as IL-18, sTNFRII/I ratio, IFN- γ , and IFN- γ -induced chemokines, and to clarify the usefulness of paneling them is desired.

The limitation of this study is a small sample size and a retrospective analysis of a multicenter gathered cohort. Further larger prospective study might bring high added value to this study.

In conclusion, the classification criteria for MAS complicating s-JIA had a very high performance for the diagnosis of full-blown MAS with high sensitivity and specificity. However, diagnosis sensitivity for MAS onset was relatively low. For an

This article is protected by copyright. All rights reserved.

early diagnosis of MAS in s-JIA, the dynamics of laboratory values during the course of MAS should be further investigated.

Funding statement: This work was supported by Research on rare and intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants.

Disclosure statement: The authors have no conflicts of interest to disclose. The authors have no financial relationship to this article to disclose.

References

1. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289–98.
2. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481–89.
3. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile

This article is protected by copyright. All rights reserved.

idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:566–76.

4. Weaver LK, Behrens EM. Hyperinflammation, rather than hemophagocytosis, is the common link between macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:562-9.
5. Zhang M, Behrens EM, Atkinson TP, Shakoory B, Grom AA, Cron RQ. Genetic defects in cytolysis in macrophage activation syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:439.
6. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, Husami A, Yang F, Zhang K, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3486-95.
7. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146:598-604.
8. Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, Yamasaki Y, Miyoshi M, Takei S, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance

This article is protected by copyright. All rights reserved.

of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine* 2012;58:287-94.

9. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, et al. Rate and clinical presentation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:218-28.
10. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, Kone-Paut I, et al. Biologic therapy modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 in press.
11. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open* 2016;2:e000161.
12. Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3160-9.
13. Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, et al. Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:166-172.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

14. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II to I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2017 in press.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Table 1: Clinical manifestations and laboratory findings in each group.

	Full-blown MAS		Onset of MAS		Non-MAS	
Number of patient data points	10		11		47	
Clinical manifestations						
	N		N		N	
Fever	10	10	11	11	47	43
Rash	10	9	11	9	47	30
Hepatomegaly	10	3	11	2	47	6
Splenomegaly	10	1	11	1	47	6
Lymphadenopathy	10	3	11	4	47	13
Central nervous system involvement	10	0	11	0	47	0
Hemorrhagic manifestations	10	0	11	0	47	0
Heart, Lung, Kidney failure	10	1	11	0	47	0
Laboratory results						
	N	mean	N	mean	N	mean
White blood cell count (/mm ³)	10	11897	11	12899	47	16738
Neutrophils count (/mm ³)	9	6935	11	10423	44	13643
Platelet count (×10 ⁴ /mm ³)	10	14.9	11	24.5	47	40.7
Hemoglobin (g/dL)	10	9.9	11	10.6	47	11.1
C-reactive protein (mg/dL)	10	8.3	11	9	47	9.9
Aspartate aminotransferase (IU/L)	10	519	11	88	47	36
Alanine aminotransferase (IU/L)	10	242	11	78	47	29
Lactate dehydrogenase (IU/L)	10	2153	11	632	47	338
Triglyceride (mg/dL)	10	246	11	164	47	98
Albumin (g/dL)	10	2.9	10	2.9	46	3.1
Serum sodium (mEq/L)	10	134	10	135	46	137
Fibrinogen (mg/dL)	10	267	11	366	47	608
Ferritin (ng/mL)	10	23797	11	11613	47	1508
Fibrin degradation product (µg/ml)	6	188.1	6	21.6	20	9.5
D-dimer (µg/ml)	7	78.8	11	26.4	41	4.2
Therapeutic interventions (at the time of analysis, treatment ever used before analysis)						
	N		N		N	
Any corticosteroids	10	6, 6	11	4, 4	49	11, 12
Cyclosporine	10	2, 2	11	1, 1	49	1, 1
Intravenous immunoglobulin	10	0, 1	11	0, 0	49	0, 0
Other immunosuppressants	10	0, 0	11	0, 1	49	4, 4
Outcome						

This article is protected by copyright. All rights reserved.

	N		N		N	
Death	10	0	11	0	49	0

Table 2: Comparison of the number of measurement items which fulfilled criteria between MAS onset and full-blown MAS

	Number of measurement items fulfilled criteria				
	4	3	2	1	Total
MAS onset	1	1	6	3	11
Full-Blown MAS	6	3	1	0	10

	MAS onset (n=11)	Full-blown MAS (n=10)
Platelet count	2 (18.2%)	8 (80%)
AST	8 (72.7%)	10 (100%)
TG	5 (45.5%)	8 (80%)
Fibrinogen	7 (63.6%)	9 (90%)

Table 3: Comparison of the number of the patients who met the criteria for each measurement item between MAS onset and full-blown MAS

Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance

Masaaki Mori^{a*†}, Naonobu Sugiyama^{b*}, Yosuke Morishima^b, Noriko Sugiyama^b, Takeshi Kokubo^b, Syuji Takei^c and Shumpei Yokota^{d‡}

^aDepartment of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan; ^bPfizer Japan Inc., Tokyo, Japan; ^cDepartment of Maternal and Child Health Nursing, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan; ^dFuji Toranomon Orthopedics Hospital, Shizuoka, Japan

ABSTRACT

Objectives: The objectives of this surveillance were to determine safety and effectiveness of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methods: In this postmarketing surveillance, patients aged 5–16 years with active polyarthritis JIA were treated with etanercept at the doses approved in the Japanese package insert. The occurrence and seriousness of adverse events (AEs) were assessed using the Japanese Medical Dictionary for Regulatory Activities version 15.1. Effectiveness was determined as the improvement from baseline in disease activity score in 28 joints (DAS28)–erythrocyte sedimentation rate (ESR), remission, and physician's assessment of overall improvement. The number of responders was expressed as a percentage. The last observation carried forward method was used to impute missing data.

Results: Safety analysis included 102 patients; 22 patients experienced 36 treatment-related AEs, three of which were unexpected. None of the AEs were deemed to need special safety warnings. Effectiveness analysis included 87 patients. At 24 weeks, 29/46 (63.0%) patients demonstrated either good or moderate response in DAS28-4/ESR and treatment was assessed to be markedly effective or effective by physicians in 79/83 (95.2%) patients.

Conclusions: These data are consistent with earlier reports showing that etanercept was effective and demonstrated no safety signals in patients with JIA.

ARTICLE HISTORY

Received 6 January 2017
Accepted 17 March 2017

KEYWORDS

Etanercept; juvenile idiopathic arthritis; observational surveillance

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic childhood inflammatory rheumatic disease of unknown etiology [1,2] and occurs in approximately 10–15 in 100,000 children [3]. JIA is characterized by persistent joint pain, swelling, inflammation, and limited range of mobility, with a high risk of disability [1,2] severely affecting the patient's physical abilities, psychology, and quality of life [4,5].

The lack of known etiology, the inherent heterogeneity of JIA, and the age of the patients make it difficult to develop a standard, targeted treatment regimen. Treatment paradigms are still evolving and vary widely depending on the treating physician [6]. Until recently, there were no guidelines for treatment of JIA. In general, the treatment goals include stopping active disease, relieving pain, restoring physical function and growth, and improving quality of life [7,8]. However, unlike strategies for treating adult rheumatic diseases, these guidelines do not specify treat-to-target or tight control strategies [6].

The choice of treatment strategy depends on the type of JIA [8]. For example, non-steroidal anti-inflammatory drugs

(NSAIDs) along with physiotherapy are recommended for patients with oligoarthritis JIA. With increasing disease severity, glucocorticoids and disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate, can be added. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors are the first choice for treating polyarthritis JIA [8,9]. Data from clinical trials [10–12] and open-label studies [13] demonstrate that etanercept is effective in 80% of patients, sustained over several years, and improves patient health-related quality of life, with an acceptable safety profile [14].

In this paper, we report on the results from an all-patient, postmarketing surveillance (NCT01145352) that evaluated the safety and effectiveness of etanercept for the treatment of polyarthritis JIA in daily medical practice.

Methods

Surveillance design and patients

In this multi-center, all-patient, postmarketing surveillance, patients 5–16 years of age with active polyarthritis JIA were targeted. Patients with other subtypes of JIA who enrolled in

CONTACT Naonobu Sugiyama ✉ Naonobu.Sugiyama@pfizer.com Pfizer Japan Inc., Shinjuku Bunka Quint Building 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan

*Drs. Masaaki Mori and Naonobu Sugiyama contributed equally to this surveillance and should be considered co-lead authors.

†Formerly at Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan.

‡Formerly at Yokohama City University, Yokohama, Japan.

© 2017 Japan College of Rheumatology

the study and treated with etanercept were included in the safety analysis. Patients were administered a single subcutaneous injection of etanercept 0.2–0.4 mg/kg twice weekly (pediatric etanercept dosage specified in Japanese package insert). The study was conducted in accordance with the good postmarketing surveillance practice.

Endpoints

The primary endpoint was to determine the safety of etanercept treatment in patients with JIA. All occurrences of adverse events (AEs), especially infection-associated AEs, after initiation of etanercept were recorded and assessed based on the Japanese Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 15.1 [15]. Secondary endpoints included improvement in disease activity score in 28 joints–4 parameters/erythrocyte sedimentation rate (DAS28-4/ESR) [16] at 24 weeks and physician's assessment of patient overall improvement.

Data analysis

Disease activity was categorized as low (DAS28-4/ESR ≥ 2.6 to < 3.2), moderate (DAS28-4/ESR ≥ 3.2 to ≤ 5.1), or high (DAS28-4/ESR > 5.1). Remission was defined as DAS28-4/ESR < 2.6 . Patients were considered responders if they demonstrated either good (improvement > 1.2 in DAS28-4/ESR) or moderate (improvement 0.6 to ≤ 1.2 DAS28-4/ESR) response to etanercept according to the European League Against Rheumatism (EULAR) response criteria [17]. Patients were also considered responders if etanercept was either markedly effective or effective as evaluated by the investigator. The number of responders was expressed as a percentage and the 95% confidence intervals (CI) were estimated. The paired *t*-test was used to compare DAS28

differences between baseline and weeks 4, 8, 12, 16, 20, and 24. Statistical significance was defined as $p < .05$ (two-tailed test). The last observation carried forward (LOCF) method [18] was used to impute missing data obtained after the administration of etanercept, except for baseline values which were not carried forward.

Results

Patient characteristics

A total of 113 patients were registered in the surveillance, of which six patients were found to have been duplicated due to change of treatment center (Figure 1); the duplicated assessments were excluded. Of the 107 patients, five patients were excluded from safety analysis: four patients discontinued treatment before it was approved and one patient used a different formulation of the drug. Of the 102 patients available for safety analysis (Table 1), 38 (37.3%) had a history of being treated with etanercept (these patients were involved in a clinical trial on etanercept or were receiving treatment prior to approval), and 7 (6.9%) had a history of being treated with tocilizumab. Of these 102 patients 24 (23.5%) were male and 78 (76.5%) female; 64 (62.8%) presented with rheumatoid factor-positive polyarthritis JIA, 21 (20.6%) with rheumatoid factor-negative polyarthritis JIA, 9 (8.8%) with oligoarthritis JIA, and 6 (5.9%) with systemic onset JIA. Thirty-nine patients were categorized to Steinbrocker functional class I, 58 patients to class II, and four patients to class III. The duration of disease was ≥ 5 years in 49 (48.0%) patients. Fifteen patients were excluded from effectiveness analysis including five patients with diseases not eligible for the surveillance, effectiveness data after treatment not being available for nine patients, and two patients receiving etanercept for less than two weeks; one

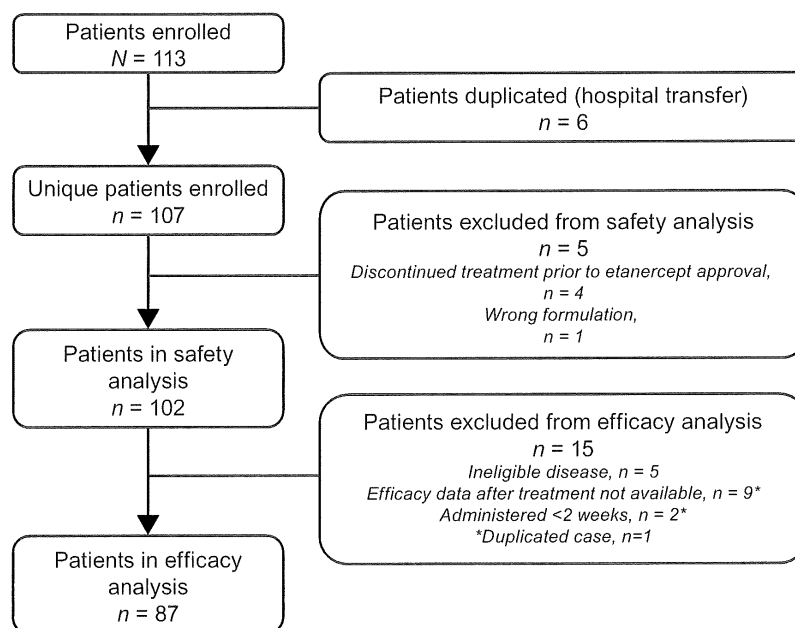


Figure 1. Patient disposition.

patient was excluded for multiple reasons. Of the remaining 87 patients available for effectiveness analysis, 34 had a history of etanercept treatment.

Safety

Of 102 patients evaluated for safety, 22 (21.6%) patients experienced 36 treatment-related AEs (Table 2). The most common treatment-related AEs reported were upper respiratory tract inflammation ($n=6$), injection site reaction ($n=5$), influenza ($n=3$), and pharyngitis, dermatitis, and alanine aminotransferase increase ($n=2$, each). There were three unexpected treatment-related AEs, based on the Japanese package insert for etanercept, which included one patient each of iritis, diarrhea, and acne. The case of diarrhea was considered serious, but it was unclear whether there was a causal relationship with treatment; the patient recovered when administration of the drug was stopped. Infections, including varicella, were reported for 7 (6.9%) patients (three with influenza, two with pharyngitis, and one each with gastroenteritis and gastroenteritis viral). None of

these events were serious and all patients recovered. Four patients discontinued due to AEs. Three of these patients (one patient each of pyrexia, prolonged urticaria, and herpes zoster) experienced these AEs prior to receipt of market authorization for etanercept in Japan, were discontinued, and were excluded from the safety analysis. The fourth patient excluded was due to diarrhea. Serious AEs included one patient with diarrhea and the patient recovered when drug administration was stopped. However, it was not determined whether there was a causal relationship with the drug. None of the AEs were deemed to need special safety warnings.

Among patients with a history of etanercept treatment, 6/38 (15.8%) experienced 11 AEs, which included 2 (5.3%) patients with upper respiratory tract inflammation and influenza each, and 1 (2.6%) patient each with iritis, gastroenteritis, gastritis, dermatitis, pruritus, injection site reaction, and alanine aminotransferase increase; the iritis was not predicted by the Japanese package insert for etanercept. Among etanercept-naïve patients, 16/64 (25.0%) experienced 25 AEs, which included 4 (6.3%) with upper respiratory tract inflammation and injection site reaction each, 2 (3.1%) patients with pharyngitis, and 1 (1.6%) patient each with gastroenteritis viral, influenza, headache, epistaxis, diarrhea, acne, alopecia, dermatitis, urticaria, fatigue, injection site erythema, malaise, alanine aminotransferase increase, aspartate

Table 1. Patient demographics.

Parameter	Details	Number of patients (%)	
Total		102 (100)	
Age (years)	Mean (SD)	13.3 (4.5)	
	<5	1 (1.0)	
	≥5 to <10	24 (23.5)	
	≥10 to <15	37 (36.3)	
	≥15 to <20	30 (29.4)	
Gender	≥20 to <30	10 (9.8)	
	Male	24 (23.5)	
	Female	78 (76.5)	
	Body weight (kg)	Mean (SD)	40.6 (15.7)
		<30	26 (25.4)
30 to <40		20 (19.6)	
40 to <50		31 (30.4)	
50 to <60		18 (17.7)	
BMI (kg/m ²)	≥60	7 (6.9)	
	Mean (SD)	18.9 (4.0)	
	<18.5	56 (54.9)	
	18.5 to <25.0	37 (36.3)	
	25.0 to <30.0	6 (5.9)	
JIA onset type	≥30.0	1 (1.0)	
	Polyarthritis RF ⁺ JIA	64 (62.8)	
	Polyarthritis RF ⁻ JIA	21 (20.6)	
	Oligoarthritis JIA	9 (8.8%)	
	Systemic onset JIA	6 (5.9)	
Steinbrocker functional class	Unknown	2 (2.0)	
	I	39 (38.2)	
	II	58 (56.9)	
	III	4 (3.9)	
Disease duration	Unknown	1 (1.0)	
	<2 years	29 (28.4)	
	≥2 to <5 years	20 (19.6)	
	≥5 years	49 (48.0)	
	Unknown	4 (3.9)	
Varicella vaccination	Yes	28 (27.5)	
	No	61 (59.8)	
	Unknown	13 (12.8)	
Comorbidities	Hepatic dysfunction	1 (1.0)	
	Renal dysfunction	0 (0)	
Prior drug use	Methodretaxate	90 (88.2)	
	Etanercept	38 (37.3)	
	Tocilizumab	7 (6.9)	
	DMARDs	89 (87.3)	
Concomitant drug use	Methodretaxate	87 (85.3)	
	Glucocorticoids	68 (66.7)	

DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug; JIA: juvenile idiopathic arthritis; RF: rheumatoid factor.

Table 2. Treatment-related adverse events observed by system organ class preferred term.

	Number (%)
Number of patients analyzed	102 (100)
Number of patients with AEs	22 (21.6)
Number of AEs	36
Number of patients with serious AEs	1
Number of serious AEs	1
<i>System organ class</i>	
<i>Preferred term</i>	
Infections and infestations	7 (6.9)
Gastroenteritis	1 (1.0)
Gastroenteritis viral	1 (1.0)
Influenza	3 (2.9)
Pharyngitis	2 (2.0)
Nervous system disorders	1 (1.0)
Headache	1 (1.0)
Eye disorders	1 (1.0)
Iritis ^a	1 (1.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	
Epistaxis	1 (1.0)
Upper respiratory tract inflammation	6 (5.9)
Gastrointestinal disorders	2 (2.0)
Diarrhea ^a	1 (1.0)
Gastritis	1 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (4.9)
Acne ^a	1 (1.0)
Alopecia	1 (1.0)
Dermatitis	2 (2.0)
Pruritus	1 (1.0)
Urticaria	1 (1.0)
General disorders and administrative site conditions	7 (6.9)
Fatigue	1 (1.0)
Injection site erythema	1 (1.0)
Injection site reaction	5 (4.9)
Malaise	1 (1.0)
Investigations	3 (2.9)
Alanine aminotransferase increased	2 (2.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.0)
Blood β-D-glucan increased	1 (1.0)

^aAE: adverse event. Unexpected based on Japanese package insert for etanercept.

aminotransferase increase, and blood β -D-glucan increase; the diarrhea and acne were not predicted by the Japanese package insert for etanercept. There were no safety warnings deemed necessary for either group.

Effectiveness

Data to calculate EULAR response rates based on DAS28-4/ESR were available for 46 patients, of whom 29 (63.0%) demonstrated good or moderate DAS28 response (Table 3). There was a steady increase over time in the number of patients who experienced good response.

Overall, the mean \pm standard deviation (SD) in DAS28-4/ESR decreased from 3.5 ± 1.6 prior to administration of etanercept to 1.9 ± 1.0 at the end of 24 weeks of treatment (Figure 2); the decrease was statistically significant ($p < .001$) for all observation points through the surveillance period. In patients with a history of treatment with etanercept, the mean \pm SD DAS28-4/ESR was 2.7 ± 2.2 and decreased to 2.0 ± 1.2 at 24 weeks, but the change was not statistically significant. However, the median DAS28-4/ESR score for this subgroup was 1.9 at baseline, indicating that the majority of patients were already in remission (DAS28-4/ESR < 2.6). Among patients naïve for drug treatment, i.e.

had not been treated with etanercept prior to participation in this surveillance, the mean \pm SD pre-administration DAS28-4/ESR was 3.7 ± 1.4 and decreased to 1.9 ± 0.9 after 24 weeks of treatment; the decrease was statistically significant ($p < .001$) for all observation points through the surveillance period.

At the beginning of the surveillance period, 10/52 (19.2%) patients had high, 17/52 (32.7%) had moderate, 8/52 (15.4%) had low disease activity, and 17/52 (32.7%) were in remission (Figure 3(A)). Over the 24 weeks of treatment with etanercept, the number of patients in the high and moderate disease activity groups decreased steadily to only 1 (1.6%) patient still having high and 5 (7.9%) having moderate disease activity; there was almost no change in the proportion of patients with low disease activity (Figure 3(A)). Throughout the surveillance period the proportion of patients in remission increased steadily from 17/52 (32.7%) to 48/63 (76.2%) indicating the shift towards remission with treatment (Figure 3(A)). Among patients with a history of etanercept treatment, at the beginning of the surveillance period only 2/12 (16.7%) had high, 1/12 (8.3%) each had moderate or low disease activity, with 8/12 (66.7%) patients already being in remission (Figure 3(B)). Nevertheless, over the course of the surveillance period, the number of patients

Table 3. Assessment of EULAR response over time using LOCF imputation of data.

Response ^a	Week 4 (n = 25)	Week 8 (n = 30)	Week 12 (n = 31)	Week 16 (n = 32)	Week 20 (n = 34)	Week 24 (n = 46)
Good response, n (%)	6 (24.0)	11 (36.7)	11 (35.5)	15 (46.9)	18 (52.9)	25 (54.4)
Moderate response, n (%)	12 (48.0)	11 (36.7)	11 (35.5)	9 (28.1)	7 (20.6)	4 (8.7)
No response, n (%)	7 (28.0)	8 (26.7)	9 (29.0)	8 (25.0)	9 (26.5)	17 (37.0)
Response rate, % (95% CI) ^b	72.0 (50.6, 87.9)	73.3 (54.1, 87.7)	70.9 (52.0, 85.8)	75.0 (56.6, 88.5)	73.5 (55.6, 87.1)	63.0 (47.6, 76.8)

^aGood response: improvement of > 1.2 in DAS28 score; moderate response: improvement of 0.6 to ≤ 1.2 in DAS28 score; no response: improvement of ≤ 0.6 in DAS28 score.

^bResponse rate = (good response + moderate response) \times 100/number of patients at respective week.

CI: confidence interval; DAS28: disease activity score based in 28 joints; EULAR: European League Against Rheumatism; LOCF: last observation carried forward.

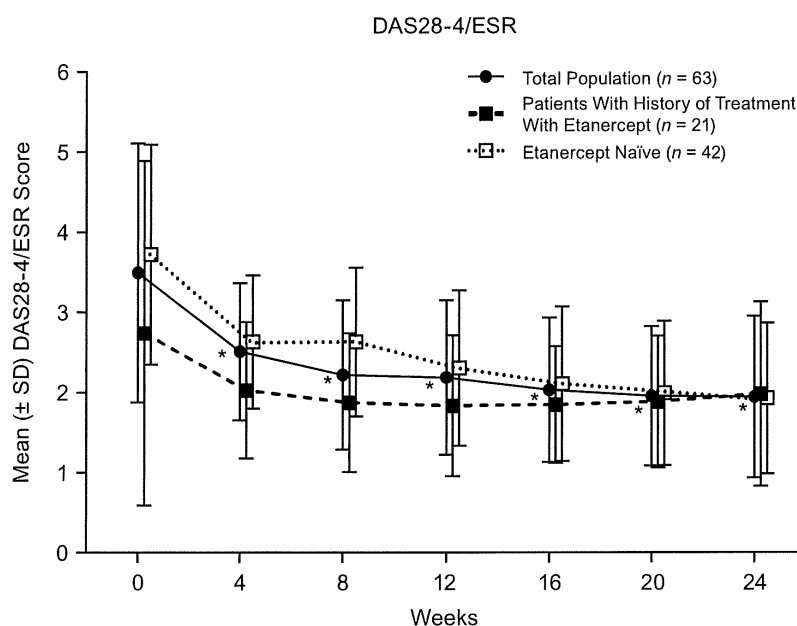


Figure 2. Change in DAS28-4/ESR score over time. The paired t-test was used to compare DAS28 differences between week 0 and week 4, 8, 12, 16, 20, and 24. * $p < .001$. DAS28-4/ESR: disease activity score in 28 joints-4 parameters/erythrocyte sedimentation rate; SD: standard deviation.

in remission increased to 17/21 (81.0%) in response to etanercept treatment. By comparison, among etanercept-naïve patients there was a greater proportion of patients with high (8/40; 20.0%), moderate (16/40; 40.0%), and low (7/40; 17.5%) disease activity with a corresponding lower proportion of patients in remission (9/40; 22.5%) at the onset of the surveillance period (Figure 3(C)). By 24 weeks, there were no patients with high disease activity in this group and those with moderate disease activity had decreased to 4/42

(9.5%); there was no change in the number of patients with low disease activity (7/42; 16.7%). The proportion of patients in remission increased throughout the surveillance period to 31/42 (78.8%), indicating a steady shift towards more remission in response to treatment (Figure 3(C)).

Of the 83 patients evaluated for improvement at week 24 by the treating physician, etanercept was found to be markedly effective in 39 (47.0%) patients and effective in 40 (48.2%) patients for an overall efficacy rate of 95.2% (Table 4).

Discussion and conclusions

The unknown etiology and the heterogeneity of symptoms make it difficult to diagnose and treat JIA. Treatment is further complicated by the age of the patients – under 16 years. Despite these hurdles, an increasing number of drugs have been shown to be effective, including NSAIDs, DMARDs (methotrexate, interleukin-6 inhibitors, and TNF inhibitors) [6–8]. Although patients often achieve long-term clinical remission when on treatment, achieving sustained remission when not on an active treatment regimen is still not very common [6]. Current treatment guidelines focus on elimination of active disease, management of pain, restoring physical activity, and improving quality of life [6–8]. However, it is unclear how these guidelines are implemented in a clinical situation.

In this paper, we report data derived from an all-patient, postmarketing surveillance of real-world practice undertaken at several clinics in Japan. Our data, although limited, demonstrate that etanercept was well tolerated by Japanese patients with JIA with only one serious AE (1.0%) being reported. Our data also show that etanercept was effective in substantially reducing disease activity as demonstrated by the increase in the proportion of patients in remission by the end of the 24 weeks. In addition, assessments by the treating physicians showed improvement in 95.2% of the patients in response to etanercept treatment. These data are consistent with earlier reports showing that etanercept was effective and demonstrated no safety signals in patients with JIA [11–14,19–21].

In our surveillance, there was a distinct difference with respect to effectiveness between patients who were etanercept-naïve and those with a history of etanercept treatment. Etanercept-naïve patients demonstrated significant improvements from baseline throughout the surveillance period indicating a beneficial response to etanercept treatment. In contrast, patients with a history of etanercept treatment demonstrated numerical, but not statistically significant, improvements over the same period. This is very likely due

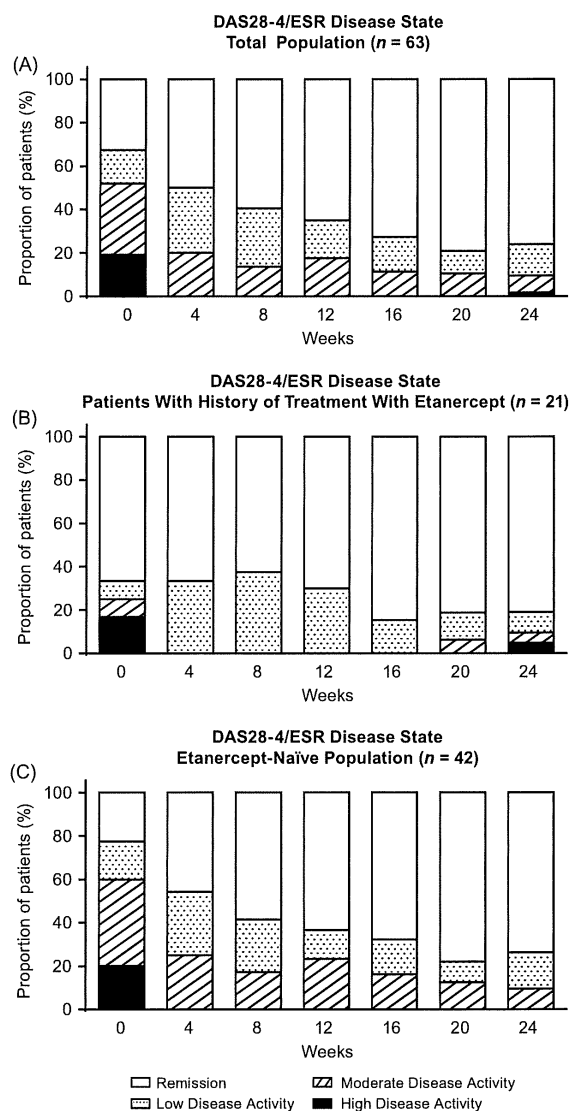


Figure 3. Proportion of patients by disease state over time.

Table 4. Physician's assessment of overall improvement over time using LOCF imputation of data.

Response	Week 4 (n = 51)	Week 8 (n = 63)	Week 12 (n = 64)	Week 16 (n = 65)	Week 20 (n = 67)	Week 24 (n = 83)
Markedly effective, n (%)	16 (31.4)	25 (39.7)	23 (35.9)	26 (40.0)	27 (40.3)	39 (47.0)
Effective, n (%)	32 (62.8)	34 (54.0)	37 (57.8)	35 (53.9)	34 (50.8)	40 (48.2)
Not effective, n (%)	1 (2.0)	2 (3.2)	2 (3.1)	3 (4.6)	4 (6.0)	2 (2.4)
Not assessable, n (%)	2 (3.9)	2 (3.2)	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.4)
Efficacy rate, % (95% CI) ^a	94.1 (83.8, 98.8)	93.7 (84.5, 98.2)	93.8 (84.8, 98.3)	93.9 (85.0, 98.3)	91.0 (84.5, 96.6)	95.2 (88.1, 98.7)

^aEfficacy rate = (markedly effective + effective) × 100/number of patients at respective week. CI: confidence interval; LOCF: last observation carried forward.

to the very high proportion of patients (66.7%) in this group who were already in remission prior to initiation of treatment (Figure 3(B)) during this surveillance, leaving very little room for further improvement. Nevertheless, there was an increase in number and proportion of patients responding to etanercept treatment in this group. The high proportion of patients in remission in the group with prior history of treatment also resulted in the relatively high remission rate at baseline of 32.7% for the whole patient population.

The EULAR response could not be calculated for 41 patients as DAS28-4/ESR data either at baseline or after administration of etanercept were not available for these patients. The overall response rate after 24 weeks of treatment with etanercept was 63.0% based on patients exhibiting moderate or good response per EULAR criteria.

The main limitation of this surveillance is the small number of patients enrolled. This limitation was compounded due to unavailability of DAS28-4/ESR data in almost half of the patients. As this was an observational survey, there was no comparator arm. As such, the relative efficacy and comparative effectiveness of etanercept treatment in JIA could not be determined. Despite these limitations, the data reported herein are encouraging.

Acknowledgements

Medical writing support was provided by Mukund Nori, PhD, MBA, CMPP, of Engage Scientific Solutions and was funded by Pfizer, New York, NY, USA. This surveillance was sponsored by Pfizer. Clinical fees were shared by Pfizer and Takeda. The authors would like to acknowledge all the medical institutions and physicians who participated in this surveillance for their cooperation. The authors would also like to acknowledge the important contributions and critical review of the manuscript by Tomohiro Hirose of Pfizer Japan Inc.

Conflict of interest

Masaaki Mori has received grants from Chugai Pharmaceutical, Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Mitsubishi Tanabe Pharma, UCB, CSL Behring, Towa Pharmaceutical Co. Ltd., AbbVie, Japan Blood Products Organization, Ayumi Pharmaceutical Co., Takeda Pharmaceutical Company, and Nippon Kayaku Co. Ltd.; lecture fees from MSD K.K.; and consulting fees from Daiichi Sankyo Company and Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.

Naonobu Sugiyama, Yosuke Morishima, Noriko Sugiyama, and Takeshi Kokubo are employees of and own stock in Pfizer.

Syuji Takei has received grants from Chugai Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical Company, Mitsubishi Tanabe Pharma, and Eisai; lecture fees from Chugai Pharmaceutical, Tanabe Pharma, Japan Blood Products Organization, Pfizer, and AbbVie; and consulting fees from Daiichi Sankyo Company.

Shumpei Yokota has received lecture fees from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Taisho Toyama Pharmaceutical, and Chugai Pharmaceutical; has patents, royalties, or other intellectual property with Chugai Pharmaceutical; and has been a consultant for Asahi Kasei Pharma, Japan Blood Products Organization, Novartis, Santen Pharmaceutical, and Chugai Pharmaceutical.

Funding

Medical writing support was provided by Mukund Nori, PhD, MBA, CMPP, of Engage Scientific Solutions and was funded by Pfizer,

New York, NY, USA. This surveillance was sponsored by Pfizer. Clinical fees were shared by Pfizer and Takeda

References

1. Kasapçopur Ö, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Turk Arch Pediatrics*. 2015;50:1–10.
2. Rochette E, Duché P, Merlin E. Juvenile idiopathic arthritis and physical activity: Possible inflammatory and immune modulation and tracks for interventions in young populations. *Autoimmun Rev*. 2015;14:726–34.
3. Cassidy J, Petty R, Laxer R, Lindsley C. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:236–304.
4. April KT, Feldman DE, Platt RW, Duffy CM. Comparison between children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and their parents concerning perceived quality of life. *Qual Life Res*. 2006;15:655–61.
5. Feldman BM, Grundland B, McCullough L, Wright V. Distinction of quality of life, health related quality of life, and health status in children referred for rheumatologic care. *J Rheumatol*. 2000;27:226–33.
6. Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:290–300.
7. Beukelman T, Patkar N, Saag K, Tolleson-Rinehart S, Cron R, DeWitt E, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465–82.
8. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2012;142:176–93.
9. Zhao Y, Wallace C. Judicious use of biologicals in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:1–9.
10. Klotsche J, Minden K, Thon A, Ganser G, Urban A, Horneff G. Improvement in health-related quality of life for children with Juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:253–62.
11. Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Nerome Y, Higuchi R, et al. Safety and efficacy of long-term etanercept in the treatment of methotrexate-refractory polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2012;22:720–6.
12. Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Nerome Y, Kurosawa R, et al. Etanercept in the treatment of disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD)-refractory polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: experience from Japanese clinical trials. *Mod Rheumatol*. 2011;21:572–8.
13. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1114–22.
14. Berard RA, Laxer RM. Etanercept (Enbrel) in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp Opin Biol Ther*. 2013;13:1623–30.
15. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 15.1; 2012. Available from: <http://www.med-dra.org/> [last accessed Mar 31 2016].
16. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44–8.
17. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for

- rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39:34–40.
18. Gillings D, Koch G. The application of the principle of intention-to-treat to the analysis of clinical trials. *Drug Inf J.* 1991;25:411–24.
 19. Klotsche J, Niewerth M, Haas J-P, Huppertz H-I, Zink A, Horneff G, Minden K. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:855–61.
 20. Semeraro F, Arcidiacono B, Nascimbeni G, Angi M, Parolini B, Costagliola C. Anti-TNF therapy for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:341–8.
 21. Solari N, Palmisani E, Consolaro A, Pistorio A, Viola S, Buoncompagni A, et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2013;40:192–200.

ORIGINAL ARTICLE

Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care

Takako Miyamae^{a,b}, Syuji Takei^c, Yasuhiko Itoh^d and Hisashi Yamanaka^a

^aInstitute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ^bDepartment of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ^cKagoshima University Faculty of Medicine School of Health Sciences, Kagoshima, Japan; ^dDepartment of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

ABSTRACT

Objectives: The transition from pediatric to adult healthcare systems has recently received worldwide attention. Surveys of the attitudes of Japanese non-pediatric rheumatologists regarding transitional care were conducted.

Methods: Non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology were enrolled in the surveys. Experiences of adult patients with childhood-onset rheumatic diseases, ideal medical care for these patients, and factors that made the transition to adult care difficult were examined via e-mail.

Results: Overall, 201 non-pediatric rheumatologists (21.2%) responded to the surveys. Ninety-one percent had previous experience with patients with childhood-onset rheumatic disorders. Transition to non-pediatric institutes was supported by about 90% of respondents. However, only 32% of non-pediatric rheumatologists had no hesitation about caring for adults with childhood-onset rheumatology disorders. Two main factors prevented smooth transitions to non-pediatric care: inadequacy of non-pediatric care (57%) and lack of independence from parents/family (53%). The majority of non-pediatric rheumatologists hesitated about medical care for patients with autoinflammatory syndromes, whereas they became familiar with articular juvenile idiopathic arthritis without hesitation (86.6%); 93% of respondents requested more opportunities to learn about pediatric rheumatology disorders.

Conclusions: Sharing additional knowledge about pediatric rheumatology within the non-pediatric rheumatology field is required.

ARTICLE HISTORY

Received 20 December 2016
Accepted 6 January 2017

KEYWORDS

Attitude survey; autoinflammatory syndrome; childhood-onset rheumatic disease; pediatrics; rheumatology; transition

Introduction

Advances in medicine have dramatically improved the prognosis of childhood-onset chronic diseases, allowing patients to survive and reach adulthood [1,2]. In Japan, 1000 patients with childhood-onset chronic disease reach adulthood every year, and many of them survive without serious sequelae or disabilities [3]. The transition from pediatric to adult healthcare systems has recently received worldwide attention, and transitional care, as defined by the Society for Adolescent Medicine, is 'the purposeful, planned movement of adolescents and young adults with chronic physical and medical conditions from child-centered to adult-oriented healthcare systems' [4].

Pediatric patients with rheumatic disorders also frequently survive into adulthood [5–7]. Among pediatric rheumatic disorder, juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common in Japan and develops in about one out of 100,000 children per year in Japan, with a prevalence of 9.74 out of 100,000 children less than 16 years of age according to a nationwide survey [8,9]. Some long-term studies of the outcomes of childhood-onset chronic rheumatic diseases have been conducted; however, most reports are

retrospective, cross-sectional, or selective. Thus far, very few reports that followed patients beyond adolescence have been published, and studies of adult outcomes in other childhood-onset rheumatic diseases have shown high rates of active disease [10]. Moreover, most reports of transition were authored by pediatric health professionals.

Non-pediatric rheumatologists are expected to be primarily responsible for the transitional care of patients with childhood-onset rheumatic disorders. Prior to the establishment of supportive guidelines for the transition of patients to adult medical care in Japan, surveys of the attitudes of non-pediatric rheumatologists regarding transitional care were conducted.

Methods

Non-pediatric rheumatologists among councilors in the Japan College of Rheumatology were enrolled in the surveys. Experiences of adult patients with childhood-onset rheumatic diseases, ideal medical care for these patients, and factors that made the transition to adult care difficult were examined via e-mail. Regarding issues preventing a smooth

transition to non-pediatric care, multiple choices were allowed from checking the preset-questions.

Results

Of 947 councilors, 205 (21.6%) responded to the surveys; of these, 201 were non-pediatric rheumatologists (21.2%). The profiles of the councilors who responded are shown in Table 1. The most common specialty was rheumatology (77.1%), and 46.2% and 42.8% of them belong to university hospitals and community hospitals, respectively. Their experience in clinical practice was: 10–20 years, $n = 58$ (28.9%); 20–30 years, $n = 66$ (32.8%); and >30 years, $n = 77$ (38.3%). Of the 201 councilors, 182 (90.5%) had already cared for patients with childhood-onset rheumatic diseases. As the ideal medical care for adult patients with disorders in pediatric rheumatology, transition to a non-pediatric institute was supported by 88% of respondents (complete switch to non-pediatric care, 41.2%; gradual (stepwise) transition to non-pediatric care, 46.8%; Figure 1). However, non-pediatric councilors with no hesitation about caring for patients with any childhood-onset rheumatic disorder accounted for only 31.8% of all respondents (Figure 2). Attitudes such as

'No hesitation about medical care of the diseases with enough experience' and 'Want to become familiar with the medical care of the diseases if necessary information is provided' were observed in 45.8% and 16.9% of respondents, respectively, suggesting inexperience to a greater or lesser extent. With regard to issues preventing a smooth transition to non-pediatric care, two main observations were noted: inadequacy of non-pediatric care (57.2%) and patients lacking independence from their parents/family (52.7%) following attachment to pediatric rheumatologists by their patients (44.8%) (Figure 3). Among childhood-onset diseases, most of the councilors became familiar with articular JIA without hesitation (86.6%), whereas the majority hesitated regarding the medical care of patients with autoinflammatory syndromes (Figure 4). Even for patients with familial Mediterranean fever, the most frequent autoinflammatory syndrome in Japan, less than half (43.8%) did not hesitate about their medical care. Ninety-three percent of the councilors answered that more opportunities to learn about pediatric rheumatologic disorders are needed.

Discussion

Surveys of the attitudes of non-pediatric rheumatologists regarding transitional care were conducted in this study. The subjects of the survey were councilors of the Japan College of Rheumatology; therefore, they were relatively elderly compared to the actual population of non-pediatric rheumatologists, which might have biased the results. However, a preliminary survey of the attitudes of 37 relatively young non-pediatric rheumatologists who practiced at the Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University yielded quite similar results (data not shown), suggesting that the results of this study likely reflect the attitudes of more experienced non-pediatric rheumatologists in Japan.

Ideal transitional care for patients and physicians should be developed by both pediatricians and non-pediatricians. Of all 58 medical institutes represented at the 2015

Table 1. Profiles of responding non-pediatric councilors of the Japan College of Rheumatology ($n = 201$).

	<i>n</i> (%)
Clinical practice experience	
<10 years	0 (0%)
10–20 years	58 (28.9%)
20–30 years	66 (32.8%)
>30 years	77 (38.3%)
Affiliation	
University hospitals	93 (46.2%)
Community hospitals	86 (42.8%)
Clinics	17 (8.5%)
Others	5 (2.5%)
Specialty	
Rheumatology	115 (77.1%)
Orthopedics	35 (17.4%)
Nephrology	3 (1.5%)
Respiratory medicine	1 (0.5%)

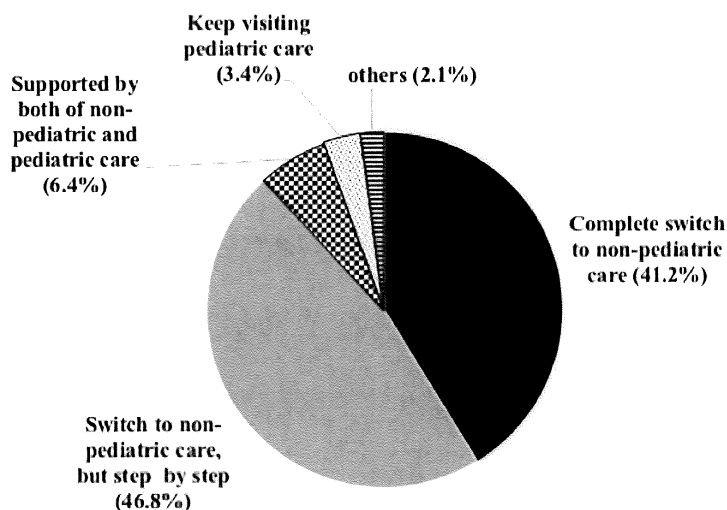


Figure 1. Ideal medical care for adult patients with pediatric rheumatology disorders (total of 233, multiple answers allowed).

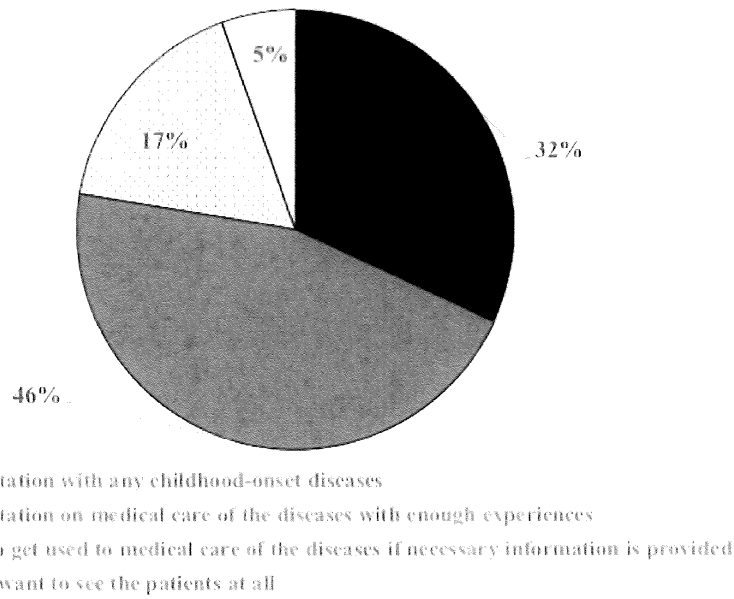


Figure 2. Attitudes of non-pediatric rheumatologists regarding the medical care of adult patients with pediatric rheumatology disorders (n = 201).

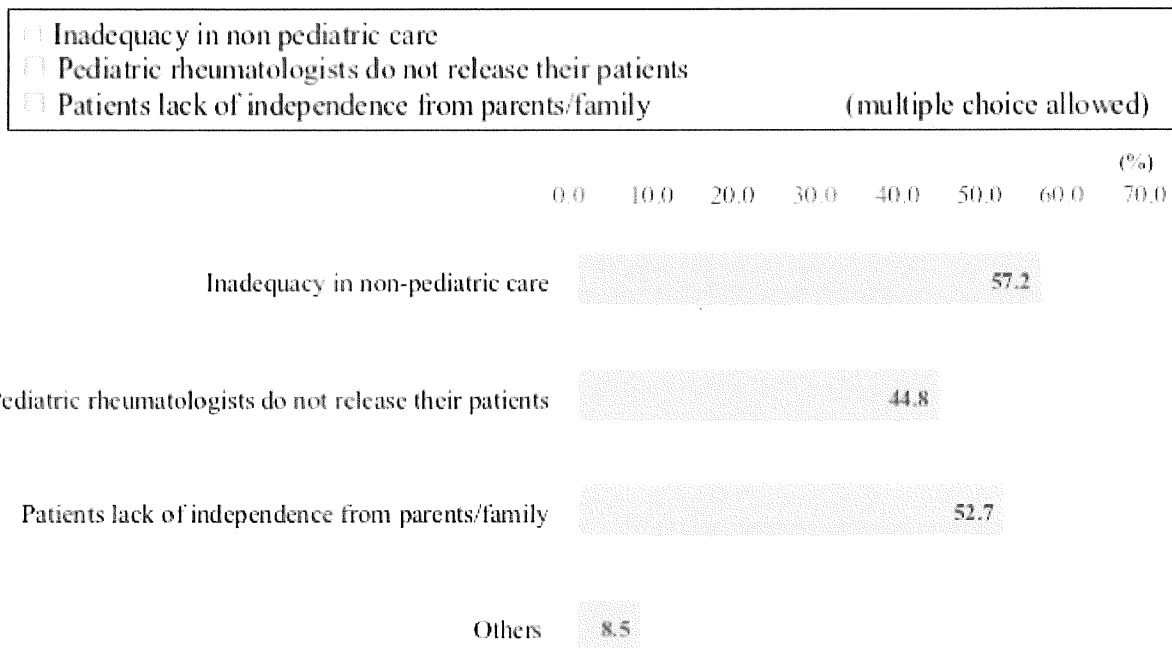


Figure 3. What factors prevent an ideal transition to non-pediatric care in pediatric rheumatology? (n = 201).

25th Annual Meeting of the Association of Pediatric Rheumatology Association of Japan, only two institutes were universal medical centers taking care of all generation of rheumatology disorders through childhood to adulthood, whereas 10 children’s hospitals and 46 pediatric departments

in general hospitals (27 universities and 19 community hospitals) were represented. These results suggest that not all pediatric rheumatologists have sufficient opportunities to understand the attitudes and thoughts of non-pediatric rheumatologists regarding the medical care of patients

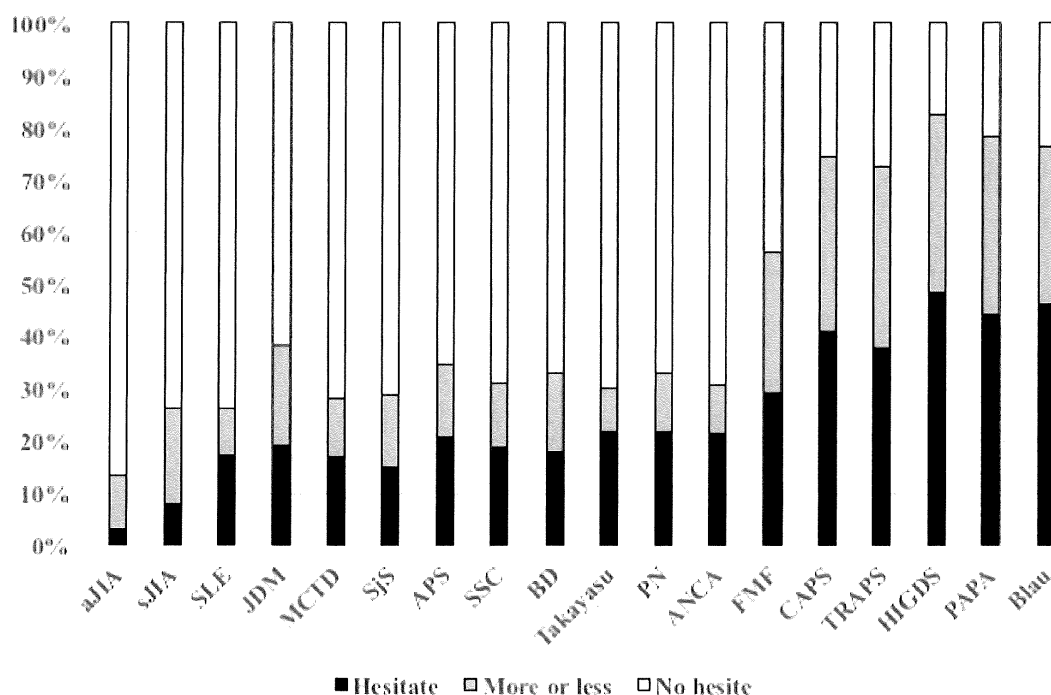


Figure 4. Do you hesitate to care for patients with the following adult childhood-onset rheumatology disorders? ($n = 201$).

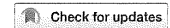
with childhood-onset pediatric rheumatic disorders. The results of this study concluded that most non-pediatric rheumatologists are currently in favor of medical care of patients with childhood-onset rheumatic diseases; however, two essential factors must be improved: inadequacy of non-pediatric care and patients lacking independence from their parents/family. To address the latter issue, pediatric rheumatologists must initiate programs and/or make recommendations regarding patient transition as well as promote individual independence at regular clinic visits. The former issue underscores the importance of opportunities to learn about pediatric rheumatologic disorders, particularly autoinflammatory syndromes. Autoinflammatory syndromes, also known as autoinflammatory diseases or periodic fever syndromes, are a group of disorders characterized by recurrent episodes of systemic and organ-specific inflammation caused by abnormalities of the innate immune system [11]. Most autoinflammatory diseases are genetic, are present during childhood, and last throughout life. Non-pediatric rheumatologists should at least become familiar with the most common genetic autoinflammatory syndrome, familial Mediterranean fever. Otherwise, pediatricians should prepare the opportunities to learn autoinflammatory diseases for non-pediatric rheumatologists.

Conflict of interest

None.

References

1. Por J, Golberg B, Lennox V, Burr P, Barrow J, Dennard L. Transition of care: health care professionals' view. *J Nurs Manag.* 2004;12:354–61.
2. Kennedy A, Sloman F, Douglass JA, Sawyer SM. Young people with chronic illness: the approach to transition. *Intern Med J.* 2007;37:555–60.
3. Takei S, Shiramizu M, Sato Y, Kato T. Carry-over patients of childhood chronic diseases. *J Child Health.* 2007;66:623–931 (in Japanese).
4. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health.* 1993;14:570–6.
5. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1428–35.
6. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationship and sexual activity. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1440–3.
7. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:767–75.
8. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39:242–4.
9. Yokota S. Investigation of the actual situation and medical administrative policy for QOL improvement in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Public welfare labor science study;* 2000.
10. Hersh A, von Scheven E, Yelin E. Adult outcomes of childhood-onset rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:290–5.
11. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror auto-inflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621–68.



National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics

Takayuki Tanaka^{a*}, Kohei Yoshioka^{a*}, Ryuta Nishikomori^a, Hidemasa Sakai^a, Junya Abe^{a,b}, Yuriko Yamashita^c, Ryugo Hiramoto^c, Akira Morimoto^d, Eiichi Ishii^e, Hirokazu Arakawa^f, Utako Kaneko^g, Yusei Ohshima^h, Nami Okamotoⁱ, Osamu Ohara^j, Ikue Hata^h, Yosuke Shigematsu^h, Tomoki Kawai^a, Takahiro Yasumi^a and Toshio Heike^a

^aDepartment of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ^bDepartment of Pediatrics, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan; ^cDepartment of Pediatrics, Matsudo City General Hospital Children's Medical Centre, Matsudo, Japan; ^dDepartment of Pediatrics, Jichi Medical University of School of Medicine, Shimotsuke, Japan; ^eDepartment of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan; ^fDepartment of Pediatrics, Gumma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan; ^gDepartment of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan; ^hDepartment of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan; ⁱDepartment of Pediatrics, Osaka Medical College, Takatsuki, Japan; ^jDepartment of Technology, Kazusa DNA Research Institute, Chiba, Japan

ABSTRACT

Objectives: Mevalonate kinase deficiency (MKD), a rare autosomal recessive autoinflammatory syndrome, is caused by disease-causing variants of the mevalonate kinase (MVK) gene. A national survey was undertaken to investigate clinical and genetic features of MKD patients in Japan.

Methods: The survey identified ten patients with MKD. Clinical information and laboratory data were collected from medical records and by direct interviews with patients, their families, and their attending physicians. Genetic analysis and measurement of MVK activity and urinary excretion of mevalonic acid were performed.

Results: None of the 10 patients harbored *MVK* disease-causing variants that are common in European patients. However, overall symptoms were in line with previous European reports. Continuous fever was observed in half of the patients. Elevated transaminase was observed in four of the 10 patients, two of whom fulfilled the diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis. About half of the patients responded to temporary administration of glucocorticoids and NSAIDs; the others required biologics such as anti-IL-1 drugs.

Conclusion: This is the first national survey of MKD patients in a non-European country. Although clinical symptoms were similar to those reported in Europe, the incidence of continuous fever and elevated transaminase was higher, probably due to differences in disease-causing variants.

ARTICLE HISTORY

Received 7 June 2017
Accepted 5 February 2018

KEYWORDS

Canakinumab; genotype-phenotype relationship; mevalonate kinase deficiency; national survey

Introduction

Mevalonate kinase deficiency (MKD) is a rare autosomal recessive autoinflammatory syndrome caused by disease-causing variants of the gene encoding mevalonate kinase (*MVK*), an enzyme involved in biosynthesis of cholesterol and isoprenoids [1]. The disease manifests as a continuous spectrum of clinical signs ranging from recurrent febrile attacks, known as hyperimmunoglobulinemia D syndrome (HIDS, MIM no. 260920), to a more severe form known as mevalonic aciduria (MA, MIM no. 610377), which is also associated with psychomotor retardation, facial dysmorphism, cataract, and failure to thrive [2]. Low *MVK* activity reduces production of cholesterol and non-sterol isoprenoids. A shortage of isoprenoids, mainly geranyl-geranyl groups, leads to decreased geranylgeranylation of RhoA and increased production of IL-1 β [3,4]. Currently, treatment of MKD is

based on the severity of the symptoms shown by each patient; mild cases require NSAIDs or glucocorticoids, whereas more severe cases require biologics or hematopoietic stem cell transplantation [5,6].

Large international surveys, mainly conducted in Europe, provide useful information about the clinical, genetic, and therapeutic characteristics of MKD [6,7]; however, no national surveys have been undertaken in non-European countries. Several MKD patients have been identified in Japan since 2009 [8], some of whom harbor novel disease-causing variants [9,10]. Therefore, we performed a national survey to investigate the clinical and genetic characteristics of Japanese pediatric MKD patients. We identified 10 patients who presented with disease of varying severity, experienced different complications, and showed different responses to treatment. The information reported herein provides clinical and genetic profiles of Asian patients with

CONTACT Ryuta Nishikomori ✉ rnishiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 6068507, Japan

*These authors contributed equally to this work.

© 2018 Japan College of Rheumatology

MKD and increases our understanding of MKD from a global perspective.

Subjects and methods

Patients and clinical information

Questionnaires were sent to 705 hospitals in Japan that admit children, and 282 replies (40%) were received. More detailed questionnaires were then sent to these hospitals and clinical information regarding suspected MKD cases was obtained. Three of the patients enrolled in the study were referred directly to our institution by pediatricians. Clinical information, patient history, and laboratory data were collected from medical records and via direct interviews with patients, their families, and their attending physicians. MKD was suspected if, prior to the age of 6 years, patients began to experience recurrent attacks of fever accompanied by lymphadenopathy, vomiting, or diarrhea [7]. Patients harboring two known *MVK* variants, or less than two known variants combined with an abnormal metabolic result, were considered to be true MKD patients. The metabolic criteria were increased urinary mevalonic acid levels or reduced *MVK* enzyme activity.

The disease pattern was defined as recurrent or continuous according to whether the patient recovered completely between attacks. Responses to different treatments were classified as follows: complete response (complete control of the clinical manifestations and normalization of laboratory parameters); partial response (persistence of some clinical manifestations and/or abnormal laboratory findings); or no response (absence of any substantial impact on disease activity) [6].

Genetic analysis and measurement of mevalonate kinase activity and mevalonic acid levels

Both the nationwide survey and the subsequent genetic analyses were approved by the ethics committee of Kyoto University, and the study was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki. After obtaining written informed consent from all study subjects (or their parents or guardians), blood samples were taken and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated, followed by genetic analysis of *MVK*. *MVK* activity was measured as previously described [11]. Briefly, PHA-stimulated lymphoblasts derived from PBMCs isolated from patients were lysed by three cycles of freezing and thawing and then incubated for 25 min at 37°C with 100 mmol/L potassium phosphate (pH 7.0), 4 mmol/L ATP, 6 mmol/L MgCl₂, and 0.4 mmol/L mevalonic acid (hydrolyzed mevalonolactone). Mevalonolactone solution contained R,S-[5-³H]-mevalonolactone (PerkinElmer; Waltham, MA). Next, mevalonate 5-phosphate and 5-pyrophosphate were separated from the reaction mixture by thin layer chromatography. *MVK* activity was calculated by subjecting each chromatography strip to liquid scintillation counting. In some cases, MK activity was also measured in PBMCs at the Laboratory of Genetic Metabolic Diseases (Department of Clinical Chemistry and

Table 1. Clinical characteristics of MKD patients in Japan.

Patient number	Diagnosis	Onset (month)	Current age (year)	Gender	Continuous disease	Gastrointestinal symptoms											
						Lymphadenopathy	Mucocutaneous involvement	Abdominal pain	Vomiting	Diarrhea	Musculoskeletal involvement	Hepatomegaly	Spleno megaly				
1	HIDS	0	13.8	F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	HIDS	0	7.3	F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	MA	0	Dead	M	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	MA	1	2.8	M	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	HIDS	3	10.3	M	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	HIDS	1	8.2	F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	HIDS	1	8.2	F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	HIDS	0	15.3	M	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	HIDS	1	0.6	F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	HIDS	2	Dead	F	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Summary	-	-	-	-	50%	70%	90%	40%	70%	60%	40%	30%	30%	30%	40%	30%	30%
*European cohort	-	-	-	-	13%	85%	87%	88%	69%	84%	79%	21.6%	21.6%	32.4%	32.4%	32.4%	32.4%

*European cohort; percentage of patients with each symptom 6 and 7. HIDS: hyper-IgD syndrome; MA: mevalonic aciduria; +: present; -: absent.

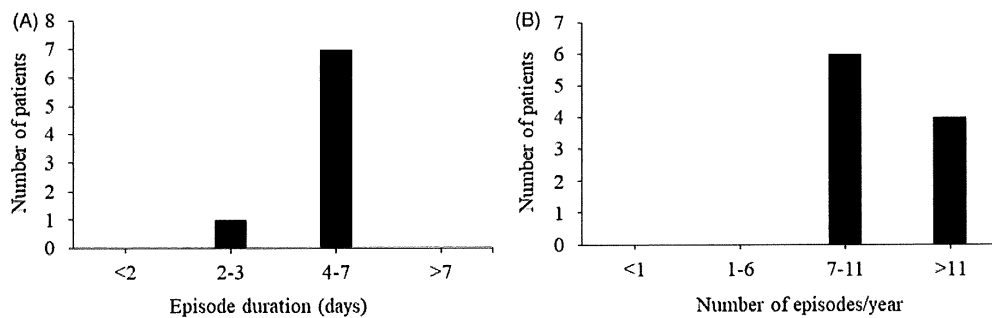


Figure 1. Characteristics of inflammatory attacks in MKD patients. (A) Duration of episode treatment (day). (B) Number of episodes per year.

Pediatrics, Academic Medical Centre, Amsterdam), mevalonic acid concentrations in urine were determined using the stable-isotope dilution method, as previously described [12]. Briefly, the extract from an aliquot of urine (pH 2.0) spiked with $^{13}\text{C}_2$ -mevalonolactone was derivatized using *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide and analyzed by gas chromatography-mass spectrometry (selected ion monitoring mode) using a Thermo-Fisher Scientific DSQ mass spectrometer (Thermo-Fisher Scientific, Waltham, MA).

Measurement of cytokine secretion

PBMCs (1×10^5 per well) were seeded in 96-well flat-bottomed microtiter plates in RPMI 1640 supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum and 1% penicillin/streptomycin. Cells were then stimulated with LPS (100 ng/mL; InvivoGen, San Diego, CA) for another 24 h and supernatants were collected. IL-1 β concentrations were measured in triplicate using Bio-plex Pro Human Cytokine Assay (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA).

Statistical analysis

The statistical significance of differences was determined by Student's t-test using GraphPad Prism version 5 (La Jolla, CA). Differences were considered to be significant at $p < .05$.

Results

Demographic features

The study population comprised three male and seven female patients (Table 1). The median age at the time of symptom onset was 1 month (range, 1 week to 3 months). The median follow-up period since age at onset was 8.1 years. Patients 5, 6, and 7 were siblings. No consanguinity was observed.

Fever

The clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. Seven patients (70%) showed lymphadenopathy, accompanied by attacks of fever. When the patients were categorized into four groups based on flare duration or flare frequency per year, most patients had a flare duration of

between 4 and 7 d (Figure 1(A)); the flare frequency was between 7 and 11 episodes for six patients and more than 11 episodes for four patients (Figure 1(B)). Prior to anti-inflammatory treatment, five of the ten patients (50%) had continuous disease between flares.

Mucocutaneous symptoms

Nine patients (90%) had mucocutaneous symptoms, including maculopapular rash ($n=8$) and aphthous stomatitis ($n=4$). Two patients experienced purpura on the legs, leading to a diagnosis of IgA vasculitis. At the age of 8, Patient 5 had abdominal pain, purpura on the legs, temporal microscopic hematuria, and proteinuria. At the age of 8, Patient 6 had abdominal pain and purpura on the legs, with no urine abnormalities.

Gastrointestinal symptoms

Most patients ($n=9$) had gastrointestinal symptoms, including abdominal pain ($n=4$), vomiting ($n=7$), and diarrhea ($n=6$). One patient (Patient 9) presented with abdominal symptoms after formula feeding as a newborn [13]. Her symptoms included fever, rash, vomiting, and diarrhea. Laboratory examination revealed sensitization to milk allergens; feeding with low-allergy milk ameliorated the gastrointestinal symptoms temporarily. Patient 9 also suffered from intestinal occlusion, probably due to peritonitis caused by MKD attacks.

Musculoskeletal involvement

Musculoskeletal symptoms were noted in four patients. Two had arthralgia and two had arthritis. These particular symptoms not severe in three cases but were severe in one case (Patient 8). Patient 8 presented with recurrent fever, abdominal distention, feeding difficulty, and diarrhea soon after birth. The patient had arthritis at left wrist and right elbow from the age of 4 months. Prednisolone was administered first, and tocilizumab was added at the age of 8. This patient was diagnosed with MKD 2 years later; therefore, tocilizumab was switched to anakinra and then to canakinumab, which led to complete remission of inflammatory symptoms such as fever, headache, and arthritis. The patient does not have any joint contractures.

Transaminase elevation

Four of the ten patients had elevated transaminases (Table 2). Of note, in two patients, transaminase elevation preceded onset of periodic fever (Patients 1 and 2). Patient 1 presented with neonatal-onset chronic hepatitis and increased CRP levels [9]. Persistent elevation of serum transaminase levels, serum IgG, and anti-smooth muscle antibodies led to a diagnosis of autoimmune hepatitis at the age of 14 months. Treatment with prednisolone and azathioprine normalized serum transaminase levels. From the age of 32 months, the patient experienced periodic fever accompanied by maculopapular rashes. Based on the genetic and laboratory results, a diagnosis of MKD was established at the age of 6 years. At birth, Patient 2 presented with hydrops fetalis, respiratory distress syndrome, anemia, and pulmonary artery stenosis. Serum transaminase levels fell gradually without specific treatment. The patient was admitted to hospital with fever of unknown origin aged 1 year. The fever was accompanied by elevated serum transaminase levels (AST, 1321 U/L; ALT, 1602 U/L). Transaminase levels normalized again without specific treatment and remained within the normal range thereafter. The patient started to experience recurrent febrile attacks aged 6 years and was diagnosed with MKD.

In the cohort described herein, the other two patients (Patients 3 and 4) showing elevated transaminase fulfilled the diagnostic criteria for lymphohistiocytosis (HLH) [14]. Patient 3 presented with low body weight, generalized edema, generalized skin eruptions, and hepatosplenomegaly [15]. The patient was treated with a chemotherapy regimen according to the HLH-94 protocol. Due to the high etoposide dose (75 mg/m² every 4 d) needed to control inflammatory symptoms, the patient received hematopoietic stem cell transplantation with cord blood but died of complications associated with the transplant. Subsequent whole-exome sequencing analysis revealed the presence of two *MVK* genetic variants. Patient 4 was diagnosed with MA at the age of 1 year; the diagnosis was based on inflammatory symptoms and developmental delay. Four weeks after the first administration of canakinumab, the patient presented with acute liver failure. Liver metabolism capacity deteriorated rapidly (total bilirubin, 15 mg/dL; direct bilirubin, 11.5 mg/dL; prothrombin activity, 19%; ammonia, 113 µg/dL) and the patient became lethargic. The patient recovered after repeated plasma exchange and supportive care, without the need for a liver transplant.

Other laboratory results

All patients showed vigorous acute-phase responses during attacks, with elevated leukocyte counts (median, 19,250/µL) and CRP levels (median, 14.5 mg/dL) (Table 2). Increased serum IgD or IgA was observed in 56 and 60% of patients, respectively. Urinary mevalonic acid excretion was elevated in all patients examined (Table 2). All patients tested showed *MVK* activity ≤2% of that in healthy controls (data not shown). Stimulation of IL-1β secretion by LPS was significantly elevated in MKD PBMCs (Figure 2). All patients

Table 2. Laboratory data, treatment responses, and complications in MKD patients in Japan.

Patient number	Diagnosis	WBC count (/ μ L)	CRP (mg/dL)	ALT (IU/L)	IgD (mg/dL)	IgA (mg/dL)	MVK variation	Urinary mevalonate (μ mol/mmolCr)				Complications
								Prednisolone	Anakinra	Canakinumab	CR	
1	HIDS	40,000	24	1300	19	1335	A262P ^a , H380R	37.5	PR	CR	CR	Transaminase elevation
2	HIDS	18,000	12.5	1602	73	535	L51F, M282T ^a	42.3	CR	NA	NA	Transaminase elevation
3	MA	35,900	19	100	ND	9	A147T, c.227-1G > A ^a	ND	PR	NA	NA	HLH, death
4	MA	40,000	7.0	900	<0.6	399	c.227-1G > A ^a homozygous	355.3	PR	NA	NR	Liver failure, HLH
5	HIDS	15,000	16.5	9	6.5	584	V278A ^a , c.227-1G > A ^a	51.9	CR	NA	NA	IgA vasculitis
6	HIDS	20,500	9.0	9	93	2223	V278A ^a , c.227-1G > A ^a	42.5	CR	NA	NA	IgA vasculitis
7	HIDS	15,000	6.5	8	118	1120	V278A ^a , c.227-1G > A ^a	44.9	CR	NA	NA	-
8	HIDS	22,500	24	14	<1.0	225	G326R, homozygous	36.2	PR	PR	CR	Arthritis
9	HIDS	17,600	24	4	<0.6	47	N205D, c.382_383 del AG ^a	27.4	PR	NA	NA	Milk allergy, ileus
10	HIDS	17,500	6.5	18	38.6	ND	G326R, homozygous	185 (μ mol/day)	PR	NA	NA	Death
Summary	-	-	-	-	56%	60%	-	-	-	-	-	-
European cohort	-	-	-	-	78%	64%	-	-	-	-	-	-

^aSpecific genetic variants.

^bEuropean cohort, percentage of patients with an abnormal value 6 and 7.

WNL: within normal limits; ND: not determined; CR: complete response; PR: partial response; NR: no response; NA: not administered; HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis. Normal ranges for each measurement (WBC <13,000/ μ L; CRP <0.2 mg/dL; ALT <30 IU/L; IgD <9.0 mg/dL; IgA <363 mg/dL; urinary mevalonate <0.40 μ mol/mmol Cr; MK activity >10%).

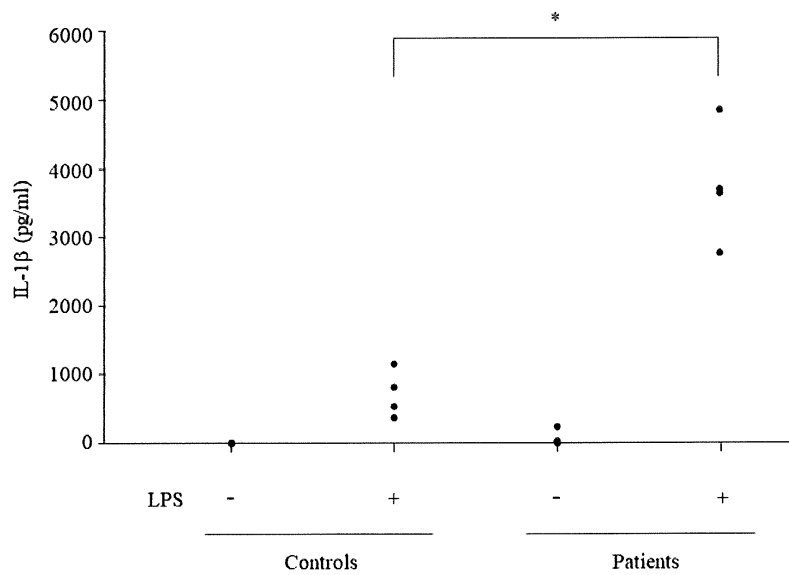


Figure 2. IL-1 β secretion by PBMCs isolated from four MKD patients and four controls. After incubation for 24 h, cells were cultured for a further 24 h in the absence or presence of LPS. Each dot represents the mean of the triplicate data from each individual. * $p < .001$.

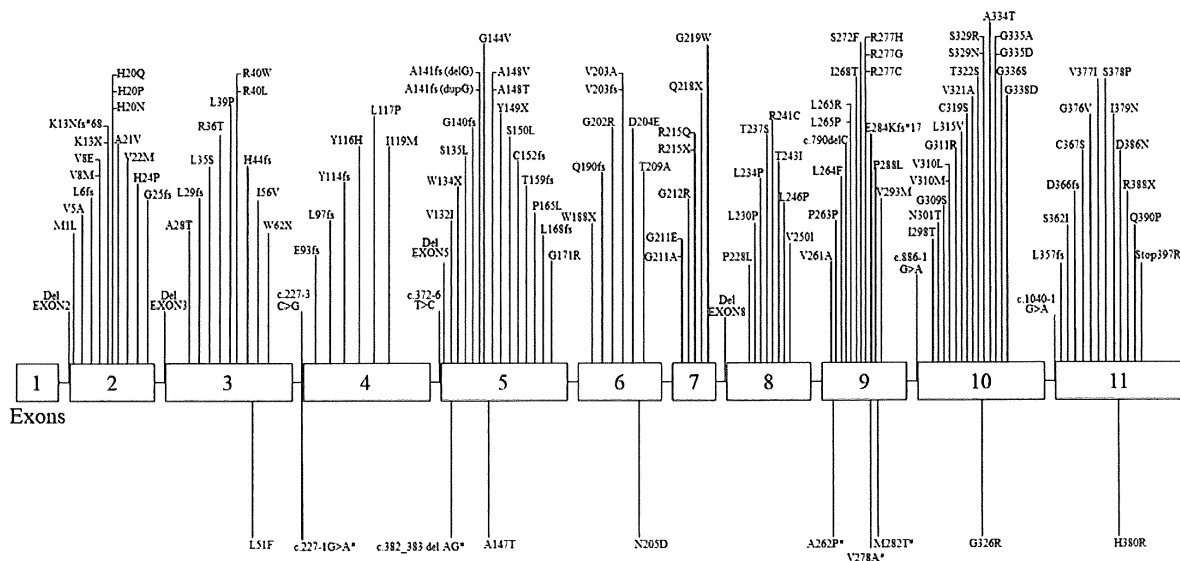


Figure 3. Schematic representation of genetic variants of *MVK* identified in MKD patients. Previously reported variants are depicted above the exons and the variants observed in the current cohort are depicted below. * indicates specific genetic variants.

harbored homozygous or compound heterozygous disease-causing variants of the *MVK* gene. All parents examined harbored one of the heterozygous variants shared by the patients (data not shown). Notably, five of the ten genetic variants were specific to this cohort (Figure 3) and were considered pathogenic based on their absence from the Exome Aggregation Consortium database, and from at least one of two function prediction programs: Polyphen 2 or Mutation Taster (data not shown). Disease-causing variants commonly found in Europe (i.e. V377I, I268T, H20P/N, and P167L) [6,7] were not detected in our patients.

Treatment

Febrile attacks experienced by Patients 2, 5, 6, and 7 were well controlled by oral prednisolone (taken as required) (Table 2). Three patients (Patients 1, 4, and 8) required treatment with biologics, which led to a marked reduction in inflammation in two patients (Patients 1 and 8). The efficacy of canakinumab was difficult to evaluate in Patient 4 because he received only one dose of 2 mg/kg canakinumab. One patient (Patient 3) received hematopoietic stem cell transplantation. Patient 3 died of interstitial pneumonia due to transplantation-related complications soon after

transplantation; therefore, it is difficult to estimate the efficacy of transplantation in this case.

Discussion

This study describes the clinical and genetic profiles and responses to treatment of MKD patients in Japan. Overall, the symptoms in the Japanese cohort were similar to those reported previously [6,7]. Specifically, most patients had attacks lasting between 4 and 7 d; these are comparable with the median flare duration of 4 d observed in the European cohort. In addition, 60% of patients in our cohort had 7–11 episodes per year (the others had more than 11 episodes), and the frequency of attacks is similar to that in European patients (median, 12 episodes per year). The percentage of patients with lymphadenopathy, mucocutaneous involvement, or gastrointestinal symptoms was comparable between the current and European cohorts (70 and 87%, 90 and 87%, and 90 and 95%, respectively) (Table 2). However, whereas 79% of the European patients experienced musculoskeletal involvement, only 40% of the current cohort did. Since all patients without musculoskeletal involvement harbored a genetic variant specific to the current cohort, differences in genetic variants might be related to differences in clinical manifestations (e.g., musculoskeletal symptoms).

The results of this study confirm previous findings that measurement of IgD is not a reliable and sensitive method for diagnosing MKD [16]; 44% of the patients tested in this cohort did not have elevated IgD. Elevated urinary mevalonic acid excretion and reduced MVK activity were similarly observed in Japanese and European MKD patients, despite these cohorts harboring different *MVK* variants [6]. Recently, Munoz et al. reported a novel diagnostic test for MKD [17] called the *in vitro* prenylation assay. The assay involves incorporation of a biotinylated isoprenoid lipid into unprenylated proteins in cell lysates and subsequent detection of biotinylated isoprenoids using streptavidin. The *in vitro* prenylation assay shows high sensitivity and specificity for discriminating other autoinflammatory diseases. This promising assay should help establish a clear diagnosis of MKD, particularly in patients harboring less than two disease-causing variants (as assessed by genetic analysis).

MKD patients sometimes experience liver complications [18]; indeed, one patient with severe liver failure required liver transplantation [19]. Four out of ten patients (40%) in this study had liver complications. In two patients, elevated transaminase levels preceded onset of periodic fever, which made it difficult to establish a diagnosis of MKD at the time of initial presentation. Since elevated transaminase levels were not mentioned in studies of European cohorts [2,6,7], no direct comparison is possible; however, the percentage of Japanese patients with liver complications seems to be higher. Patient 4 presented with acute liver failure but recovered after repeated plasma exchange and supportive care. Since MKD itself can increase transaminase levels, we suspected that this complication might not be caused by canakinumab; however, we decided not to administer canakinumab again. In addition, macrophage activation

syndrome or HLH may occur in association with MKD [20,21]; two patients fulfilled the diagnostic criteria for HLH, more often than in the study by Haar et al. [6].

A continuous disease pattern was observed in 50% of Japanese patients, higher than the 13% observed in European patients [6]. Genotype-phenotype analysis in the European cohort revealed that fewer patients harboring the V377I mutation had a continuous disease course when compared with those without V377I: 4% versus 28%, respectively. Given that none of the patients in our cohort harbored V377I, the high percentage of patients with persistent inflammation could be attributed to differences in disease-causing variants.

Most MKD patients have their first attack within the first year of life [7]. Hence, we contacted all hospitals in Japan that have pediatric departments and performed the national survey of MKD patients by recruiting patients with recurrent or persistent fever. One of the limitations of the survey is that we might have missed adult MKD patients, as adults tend to have less severe clinical manifestations. A recent report shows that some MKD patients lack fever as a clinical manifestation; therefore, we may have overlooked some MKD patients without fever [6]. These caveats need to be addressed in the future if we are to gain a comprehensive understanding of the clinical picture of MKD in Japan.

Both anakinra and canakinumab are effective biologics for MKD patients [6,22]. Two patients (Patients 1 and 8) received anakinra followed by canakinumab, and both reported that canakinumab was more effective at controlling inflammation. In agreement with the clinical course observed herein, four out of five European patients treated with canakinumab achieved complete remission; however, two of the four showed only a partial response to anakinra [6]. The low incidence of MKD makes it difficult to undertake a clinical trial to compare anakinra and canakinumab; therefore, accumulating knowledge about treatment responses to these biologics is important.

In conclusion, we have described the clinical and genetic characteristics of Japanese patients with MKD. This is the first national survey undertaken in a non-European country. Although clinical symptoms were similar to those reported in European studies, the incidence of continuous fever and elevated transaminase was higher, probably due to the differences in disease-causing variants.

Acknowledgments

We thank Y. Takaoka (Kyoto University) for technical assistance and Dr. Hans R. Waterham (Laboratory of Genetic Metabolic Diseases, Amsterdam) for measurement of mevalonate kinase activity. We also thank all participating patients, their families, and the referring physicians for their generous cooperation. Patients 1 and 4 were enrolled in the clinical trial, which was sponsored by Novartis Pharma AG and registered at www.clinicaltrials.gov (NCT0259291). Canakinumab for Patient 8 was provided by Novartis Pharma AG for clinical research purposes.

Conflict of interest

RN received consultancy and speaker fees from Novartis. TK, TY, and TH received speaker fees from Novartis. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Funding

This work was supported by a Grant-in-Aid for Young Scientists (15K19610) from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), a Grant-in-Aid for Scientific Research (15H04876) from the JSPS, and a Health Labor Sciences Research Grant for Research on Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H26-Nanchi-Ippan-070). RN received an institutional grant from Novartis to undertake an open-label trial of canakinumab in children with MKD.

References

- van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol*. 2013;147(3):197–206.
- Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics*. 2011;128(1):e152–9.
- Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1 β secretion. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3690–5.
- Akula MK, Shi M, Jiang Z, Foster CE, Miao D, Li AS, et al. Control of the innate immune response by the mevalonate pathway. *Nat Immunol*. 2016;17(8):922–9.
- Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–85.
- Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2795–2805.
- van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):301–10.
- Naruto T, Nakagishi Y, Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Yokota S. Hyper-IgD syndrome with novel mutation in a Japanese girl. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):96–9.
- Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Nagata I, et al. Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):641–5.
- Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, Ohara O, Hata I, et al. Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3761–4.
- Gibson KM, Lohr JL, Broock RL, Hoffmann G, Nyhan WL, Sweetman L, et al. Mevalonate kinase in lysates of cultured human fibroblasts and lymphoblasts: kinetic properties, assay conditions, carrier detection and measurement of residual activity in a patient with mevalonic aciduria. *Enzyme*. 1989;41(1):47–55.
- Siavoshian S, Simoneau C, Maugeais P, Marks L, Rodary L, Gardette J, et al. Measurement of mevalonic acid in human urine by bench top gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 1995;243(2):129–36.
- Nakashimai H, Miyake F, Ohki S, Hattori S, Matsubayashi T, Izawa K, et al. Febrile attacks triggered by milk allergy in an infant with mevalonate kinase deficiency. *Rheumatol Int*. 2016;36(10):1477–8.
- Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124–31.
- Maruyama A, Takahashi N, Gunji Y, Morimoto A, Yada Y, Koike Y, et al. Congenital hemophagocytic lymphohistiocytosis in a preterm infant: cytokine profile and a review of the disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(5):e209–12.
- Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulin D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(10):1597–600.
- Munoz MA, Jurczyk J, Mehr S, Chai RC, Arts RJW, Sheu A, et al. Defective protein prenylation is a diagnostic biomarker of mevalonate kinase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):873–875.
- Steiner LA, Ehrenkranz RA, Peterec SM, Steiner RD, Reyes-Múgica M, Gallagher PG. Perinatal onset mevalonate kinase deficiency. *Pediatr Dev Pathol*. 2011;14(4):301–6.
- Chaudhury S, Hormaza L, Mohammad S, Lokar J, Ekong U, Alonso EM, et al. Liver transplantation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for atypical mevalonic aciduria. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1627–31.
- Rigante D, Capoluongo E, Bertoni B, Ansuini V, Chiaretti A, Piastra M, et al. First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):658–61.
- Schulert GS, Bove K, McMasters R, Campbell K, Leslie N, Grom AA. 11-month-old infant with periodic fevers, recurrent liver dysfunction, and perforin gene polymorphism. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1173–9.
- Benedetti FD, Anton J, Gattorno M, Lachmann H, Kone-Paut I, Ozen S, et al. A phase III pivotal umbrella trial of canakinumab in patients with autoinflammatory periodic fever syndromes (colchicine resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):615–16.

Survey of the awareness of adult rheumatologists regarding transitional care for patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan

Toshihiro Matsui^{a,b,*}, Takumi Matsumoto^{a,b}, Fumio Hirano^{a,b}, Fumika Tokunaga^{a,c}, Keisuke Okamoto^{a,c}, Shigeto Tohma^d, Tomohiro Morio^c, Hitoshi Kohsaka^b and Masaaki Mori^a

^aDepartment of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan; ^bDepartment of Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan; ^cDepartment of Pediatrics and Developmental Biology, Perinatal and Maternal Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan; ^dDepartment of Rheumatology, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan

ABSTRACT

Objectives: To understand the current status of adult rheumatology care for patients who had previously had juvenile idiopathic arthritis (JIA) (excluding systemic JIA), and to identify issues interfering with the transition from pediatric to adult care in Japan.

Methods: Questionnaire-based survey among 30 adult rheumatologists.

Results: Eighty-seven percent of adult rheumatologists responded that they had provided medical care to adults who had had JIA; 44% of them had felt hesitation or anxiety when providing such care. The reasons for this included lack of independence of the patients, lack of knowledge and experience among adult rheumatologists, and lack of preparation for accepting such patients. Many adult rheumatologists believed that the timing of transition from pediatric to adult rheumatology care must be considered based on therapeutic regimens or clinical conditions/disease states, not solely chronological age. A majority of adult rheumatologists showed great interest in transitional care for JIA patients and desired to communicate better with pediatric rheumatologists.

Conclusion: Transitional care for JIA patients is not sufficiently developed in Japan. Education and advocate campaign of transitional care is required for adult rheumatologists as well as patients and their parents.

ARTICLE HISTORY

Received 9 August 2017
Accepted 16 January 2018

KEYWORDS

Juvenile idiopathic arthritis;
transitional care;
rheumatologist;
questionnaire

Introduction

Progress in pediatric medical care has made it possible for many children suffering from intractable diseases to survive into adulthood [1,2]. At the same time, the number of children is increasing who have grown up to adulthood with a primary disease and its complications [3]. The transition from pediatric to adult health care systems has recently received significant attention worldwide [3–5]; however, Japan lags behind the United States and Europe.

Medical care for juvenile idiopathic arthritis (JIA) has also made significant progress with the increased use of MTX and biological anti-inflammatory agents. This has helped to delay or inhibit joint destruction in childhood and to improve their activity of daily life. Nonetheless, treatments must be continued for the majority of JIA patients even after transition to adult rheumatology care [6]. Although transitional care program for JIA have been developed and operated in other countries, it has rarely been applied in Japan [7]. In a recent survey among Japanese non-pediatric rheumatologists, ‘inadequacy of adult

rheumatology care’ and ‘lack of independence from parents’ were extracted as the main factors to prevent smooth transitions of patients with pediatric rheumatic diseases [8]. That survey revealed the current status and issues regarding adult rheumatology care for pediatric rheumatic diseases in general, but not regarding specialized for JIA.

Therefore, we conducted this survey to understand the current status of adult rheumatology care for patients who had previously had JIA (excluding systemic JIA), and to identify issues interfering with the transition from pediatric to adult care in Japan.

Subjects and methods

A questionnaire-based survey was conducted anonymously among 30 adult rheumatologists working in 23 hospitals across Japan. All these hospitals had contributed to a nationwide Japanese database of rheumatic diseases (*NinJa*: National Database of Rheumatic diseases in Japan) [9]. The questionnaire asked adult rheumatologists for the

CONTACT Toshihiro Matsui ✉ neutrophilcd64@gmail.com 📍 Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku Tokyo, 113-8519, Japan

*Current affiliation: Department of Rheumatology, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan.

© 2018 Japan College of Rheumatology

following: their specialization (internal medicine or orthopedics); their experience in providing medical care to JIA patients; current status and issues of adult rheumatology care for JIA patients who were transferred from pediatric rheumatology care; the current situation and challenges of transition from pediatric to adult rheumatology care among JIA patients; and their interest in transitional care for JIA patients. Systemic JIA was excluded from this survey. Single-choice questions (multiple answers are partially allowed) were used in assessments. This survey was conducted in November 2016.

Results

Specialization and experience of participants in providing medical care to JIA patients

The participants' specialties were internal medicine ($n=25$) and orthopedics ($n=5$). Many had long-term clinical experience as a doctor (<10 years, 10%; 10–19 years, 13%; 20–29 years, 53%; ≥ 30 years, 23%). Of them, 90% belonged to community hospitals and 10% to university hospitals, respectively. Fifty percent of the participants had been involved in treating JIA patients under the age of 16, and 50% had clinical experience of treating JIA patients 16–19 years old. Eighty-seven percent of the participants had examined adults (≥ 20 years) who had had JIA and were transferred from pediatric rheumatology care. Therefore, one half of the participating adult rheumatologists had experience examining children with JIA.

Current status and issues of adult rheumatology care for JIA patients transferred from pediatric rheumatology care

Forty-four percent of the participants 'felt hesitation or anxiety in providing adult rheumatology care for JIA patients who were transferred from pediatric rheumatology care' (Figure 1). The reasons for hesitation or anxiety (multiple answers are allowed) were: 'sense of difficulty responding to parents of patients' (35%), 'lack of independence of patients' (24%), 'lack of overall understanding of JIA among adult rheumatologists' (24%), 'lack of knowledge about JIA treatments' (24%), 'ignorance of drugs that are approved or not approved for JIA treatments' (21%), 'sense of ambiguity about differences from adult patients with RA' (21%), and 'no pediatric rheumatologists available to consult' (10%) (Figure 2).

With regard to the relationship with patients who were transferred from pediatric to adult rheumatology care, 79% of participants responded, 'no problem occurred,' but 8% answered that 'transition sometimes did not work well although patients were transferred to adult rheumatology care after agreeing to the needs of transition.'

In terms of outpatient treatment of adults with JIA who were transferred from pediatric rheumatology care, 13% of the participants responded, 'there were some cases where outpatient treatment was discontinued according to the patient's own wishes,' but another 13% responded, 'there

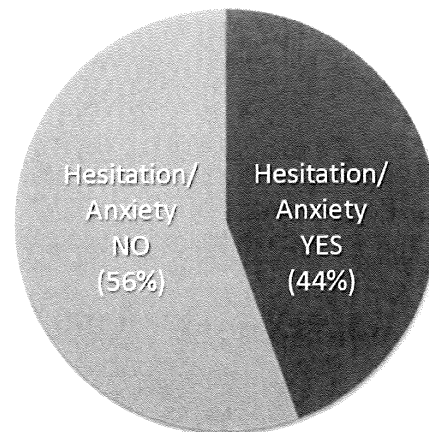


Figure 1. The presence or absence of feeling hesitation or anxiety about adult rheumatology care for JIA patients who were transferred from pediatric rheumatology care.

were some cases where outpatient treatment was completed such that patients achieved a drug-free state.' There were also some cases where patients returned to pediatric rheumatology care due to 'the will of patients' (4%) and 'the decision by adult rheumatologist' (4%).

Current status and challenges in transitioning from pediatric to adult rheumatology care

Regarding JIA patients who had reached adulthood, all participants responded that 'a complete transition to adult rheumatology care' is beneficial for the patients. Although 62% of the participants agreed that 'a combined care of both pediatric and adult rheumatology before a complete transition to adult rheumatology care' is ideal, this had been practiced by only 3% of them.

Reasons why the transition to adult rheumatology care did not proceed smoothly were because 'lack of knowledge and experience among adult rheumatologists and lack of preparation for the acceptance of the patients' (61%) as well as 'inadequacy of education about transitional care to adult rheumatologists' (43%); therefore, many participants expressed their opinion that main problems concerning transition could be attributed to adult rheumatology care or adult rheumatologists (68%). They also pointed out 'excessive parental involvement' (29%), 'incomplete educational campaigns to address transitional care for patients and their parents' (29%), and 'lack of independence of patients' (25%). In this regard, 54% of the participants agreed that patients or their parents are responsible for the transitioning problems. Additionally, the participants pointed out that 'awareness of transitional care is insufficient among pediatric rheumatologists' (29%), 'pediatric rheumatologists are overly indulgent with patients' (7%) and 'pediatric rheumatologists do not want to end the relationship with their patients' (7%). In this respect, only 39% of the participants were of the opinion that the problem is attributable to pediatric rheumatology care.

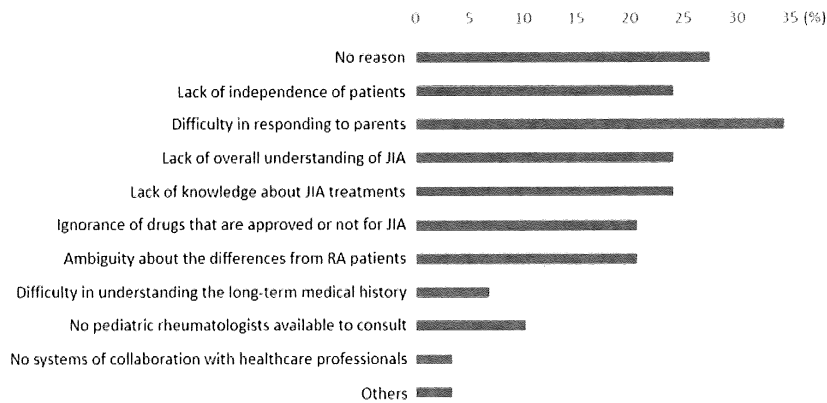


Figure 2. Reasons why adult rheumatologists hesitated to deliver adult rheumatology care for JIA patients who were transferred from pediatric rheumatology care (check all that apply).

‘Offering training and educational campaigns about JIA for adult rheumatologists’ (75%) was most needed to proceed smoothly with transitional care for JIA patients. Other requirements included ‘training and educational campaigns to foster patients’ independence for the patients themselves and their parents’ (50%), ‘training and educational campaigns related to adults with JIA for pediatric rheumatologists’ (43%), ‘creation of textbooks and materials regarding transitional care for JIA patients’ (29%), ‘communication/information exchange between pediatric and adult rheumatologists’ (25%) and others.

As for the appropriate timing of the transition to adult rheumatology care, the number of participants who answered that the timing of the transition ‘must be considered based on therapeutic regimens or clinical conditions/diseases, regardless of age’ (48%) or must be considered based on ‘school attendance/getting employed/moving to another place/marriage, etc.’ (7%) was greater than the number who answered that JIA patients ‘must in principle be transferred to adult rheumatology care based on chronological age (34% indicated 18 years of age and 7% suggested 20 years)’ (Figure 3).

Answers to the question of which specialty should play the principal role in the treatment of adults with JIA who were transferred from pediatric rheumatology care were ‘internal medicine’ (38%), ‘both internal medicine and orthopedics’ (34%), and ‘either internal medicine or orthopedics’ (28%). Many participants agreed that there is a great need for orthopedic surgeons managing patients with joint deformities caused by long-term disease, as well as for internists who are familiar with drug treatment.

The interest in transitional care for JIA patients

Regarding transitional care for JIA patients, 30% of the participants answered that they ‘think that this is an important issue’ and 47% ‘have thought that this is an important issue’. Furthermore, 17% of the participants showed ‘great interest’ (17%) and 60% showed ‘interest’ in pediatric rheumatic diseases in addition to JIA, indicating that adult rheumatologists had a great interest in pediatric rheumatic diseases.

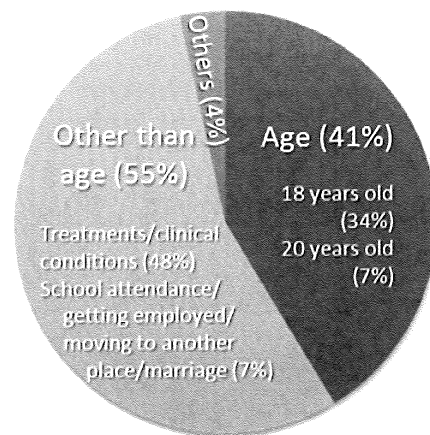


Figure 3. The adequate timing of transition to adult rheumatology care thought by adult rheumatologist.

However, our results also demonstrated that only 42% of the participants had attended seminars or conferences on pediatric rheumatic diseases and 47% confessed that they did not know about childcare subsidies (Medical fee is free for patients with chronic pediatric diseases of specified categories and with specified intractable diseases in Japan).

Answers to the question of where pediatric rheumatologists who can give advice on pediatric rheumatology patients were available ‘in the hospital’ (7%), ‘in the neighborhood’ (10%), and ‘somewhere else’ (30%), but 43% answered that ‘nobody’ is around. In addition, although only 17% of the participants answered that there is an opportunity to hold study sessions for communication/exchange information between pediatric and adult rheumatologists in neighborhood areas, they ‘desired to attend’ (33%) or ‘desired to attend depending on the content’ (60%).

Discussion

Our survey showed that 44% of the participants felt hesitation or anxiety in providing adult rheumatology care for adult patients with JIA. That rate was higher in this study than in the previous similar one on adult patients with

childhood-onset rheumatic diseases [8], but the reasons of hesitation were similar between them. Higher rate of hesitation in this study may partly depend on the smaller number of the participants belonging to university hospital and/or on their shorter clinical experiences. However, it remains unclear whether it is characteristic for JIA among childhood-onset rheumatic diseases. Similar to the previous study [8], independence of patients from their parents was extracted as one of the issues for transitional care. Children with JIA are often less mature and more dependent than healthy children of similar age [7]. For encourage the development of emotional and physical independence in children with JIA, it would be desirable to establish a total transitional support team composed of pediatric and adult rheumatologists, multidisciplinary medical workers and patients themselves [10]. Furthermore, our results showed that adult rheumatologists were highly motivated to learn and wished to communicate with pediatric rheumatologists. Thus, promotion of conference-level training, educational campaigns and creating textbooks related to transitional care would grow their interest in transitional care and solve the issues at the time of transitions.

As for the timing of transition, the most common answer was that it is preferable to decide the timing according to therapeutic regimens or clinical conditions/disease states rather than simply to a chronological age. This agrees with 'Proposal on transitional care for patients with childhood onset disorder' by the Japan Pediatric Society [11]. According to transitional care programs for pediatric rheumatic diseases in other countries, the timing of transition is determined just by age (range between 16 and 18) in some programs, whereas it is determined by setting 'criteria for transition' based on the ability of understanding the disease, therapeutic regimens, disease activity, etc. in others [10]. In our study, many participants expressed their opinion that 'a combined care of both pediatric and adult rheumatology before a complete transition to adult rheumatology care' is ideal for JIA patients. Hence, transitional program should be prepared which patients and their parents can join at each appropriate timing and bridge the gap between pediatric and adult rheumatology care. For seamless acceptance, adult rheumatologists must learn about the medical system for children including the childcare subsidies and get the license of chronic pediatric diseases of specified categories.

In our study, 87% of adult rheumatologists had clinical experience treating JIA patients, and 50% had been involved in treating JIA patients under 16 years old. There are only approximately 70 pediatric rheumatologists in Japan [12] and they are unevenly distributed across the country. Therefore, children with JIA do not always receive treatment from them [13]. In contrast, there are over 4600 rheumatologists across the country, so that, it seems that they are partially involved in pediatric rheumatology care in some local areas. However, because nearly half of adult rheumatologists do not have pediatric rheumatologists available to consult, they hesitate to engage in pediatric rheumatology services, and therefore, most of them wish to communicate better

with pediatric rheumatologists. Building a local network of pediatric and adult rheumatologists will be essential.

The main limitation of this survey is a small number of the participants. In addition, participants included much more internists than orthopedic surgeons and many of them had longer clinical experience. Therefore, it is undeniable that these biases may affect the results of this survey. Furthermore, to understand the issues concerning transitional care for JIA more, similar surveys will be necessary for pediatric rheumatologists, patients and their parents besides adult rheumatologists.

In conclusion, this survey showed that transitional care for JIA patients is not sufficiently developed in Japan. For smooth transition, education and enlightenment campaign of transitional care is required for adult rheumatologists as well as patients and their parents.

Acknowledgements

We sincerely thank the physicians who work in the hospitals affiliated with NinJa for their cooperation with our survey. We also thank Ms. Tomoko Takahashi for secretarial assistance.

Conflict of interest

Tokyo Medical and Dental University (TMDU) received unrestricted research grants for Department of Lifetime Clinical Immunology from AbbVie GK, Ayumi Pharmaceutical Corporation, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., CSL Behring K.K., Japan Blood Products Organization, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Nippon Kayaku Co., Ltd., Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Towa Pharmaceutical Co., Ltd., UCB Japan Co. Ltd., with which TMDU paid the salary of Toshihiro Matsui, Fumio Hirano, and Masaaki Mori. The other authors declare no conflicts of interest associated with this manuscript.

Funding

This research is supported by the Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology (Research on Allergic Diseases and Immunology) from the Japanese Agency for Medical Research and Development, AMED.

References

- Blum RW. Transition to adult health care: setting the stage. *J Adolesc Health*. 1995; 17(1):3–5.
- Kennedy A, Sloman F, Douglass JA, Sawyer SM. Young people with chronic illness: the approach to transition. *Intern Med J*. 2007;37(8):555–60.
- American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*. 2002; 110:1304–6.
- American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011; 128(1):182–200.
- McDonagh J, Stephen LJ, Dolan FM, Parks S, Dutton GN, Kelly K, et al. Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50:1561–83.
- Vidqvist KL, Malin M, Varjolahti-Lehtinen T, Korpela MM. Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through

- adolescence despite the use of biologic therapies. *Rheumatology*. 2013; 52(11):1999–2003.
7. Murata T, Okamoto N, Shabana K, Nishifuji N. The role of pediatric rheumatologists in clinical practice to support pediatric patients during transition to adult health care (in Japanese). *Gairai Shonika*. 2015;18:330–4.
 8. Miyamae T, Takei S, Itoh Y, Yamanaka H. Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan college of rheumatology regarding transitional care. *Mod Rheumatol*. 2017;27(6):1047–50.
 9. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(5):455–65.
 10. Clemente D, Leon L, Foster H, Minden K, Carmona L. Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):372–9.
 11. Yokotani S, Ochiai R, Kobayashi N, Komamatsu H, Mashiko T, Mizuguchi M, et al. The working groups of the patients in transition committee report: proposal on transitional care for patients with childhood onset disorder (in Japanese). *J Japan Pediatr Soc*. 2014; 118:98–116.
 12. Mori M. Juvenile idiopathic arthritis (in Japanese). *Shonika Rinsho*. 2016; 69:661–7.
 13. Takei S. Medical cooperation in pediatric rheumatic diseases (in Japanese). *Shonika Rinsho*. 2009; 62:2003–8.

RAPID COMMUNICATION

Elevated soluble CD14-subtype (PRESEPSIN; P-SEP) levels in rheumatoid arthritis (RA) patients with bacterial infection

Soichiro Tsuji¹, Ayako Kitatoube², Akie Kikuchi-Taura², Eri Oguro¹, Minoru Shigesaka¹, Yasutaka Okita¹, Takashi Shimizu¹, Takuro Nii¹, Satoru Teshigawara¹, Eriko Tanaka¹, Yoshinori Harada¹, Masato Matsushita¹, Jun Hashimoto¹, Shiro Ohshima², Gaku Takahashi³, Shigeatsu Endo³, and Yukihiro Saeki²

¹Department of Rheumatology and Allergy, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center, Kawachinagano, Osaka, Japan,

²Department of Clinical Research, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center, Kawachinagano, Osaka, Japan, and ³Department of Critical Care Medicine and Disaster Medicine, Iwate Medical University, Uchimarui, Morioka, Japan

Infection is a serious complication observed in the management of rheumatoid arthritis (RA) patients. The acute inflammatory marker C-reactive protein (CRP) is elevated both during infection and during high disease activity of RA, and this often poses a problem when distinguishing the two. While infection markers should be measured quickly and inexpensively in a simple matter, there also is a need to distinguish them from disease activity markers of RA in clinical practice. Recently, the usefulness of a subtype of soluble CD14, presepsin (P-SEP), has been reported in critical care and pediatric areas. P-SEP is a novel effective marker for the diagnosis, severity, and treatment response of sepsis [1–3]. Phagocyte involvement has already been reported in the production of P-SEP; therefore, we took into consideration that P-SEP may function as a specialized inflammatory marker for bacterial infection [4].

P-SEP has not been evaluated in RA patients. To evaluate whether P-SEP production is specific to bacterial infections rather than inflammation due to RA, we investigated the serum levels of P-SEP in RA patients with infection.

Data were collected from June 2010 to March 2014 at the Department of Rheumatology the National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center, Japan. Subjects were divided into 48 RA patients identified with a definite pathogen for bacterial infection (inf RA), 103 RA patients without infection (non-inf RA) and 34 healthy control (HC) (Table 1). All RA patients were required to meet both the 1987 American Rheumatism Association criteria and 2010 ACR/EULAR criteria for RA.

Inf RA patients were strictly identified as having infection with positive pathogen identification through cultures, presence of fever (>38.0°C) and/or C reactive protein (CRP) elevation and/or increase in white blood cell count (WBC), and improvements of these manifestations with antibiotics. RA patients with suspected bacterial but in whom no pathogen could be identified were excluded from this study.

Concentration of P-SEP was measured with an immunoassay analyzer (PATHFAST[®], LSI Medience Corporation, Tokyo, Japan). Measurements were taken before and after treatment in the inf RA group. Clinical disease activity index (CDAI) was

measured in the non-inf RA group (mean CDAI ± S.D. 11.86 ± 9.32; disease activity severity; high 7, moderate 41, low 33, clinical remission 12) (*n* = 93; not all patients have physician VAS score measured).

The breakdown of bacterial infections in the inf RA group was as follows: 58.3% (*n* = 28) were gram-negative, and 31.3% (*n* = 15) were gram positive, and the others were mixed infections. There were 12 cases of blood culture positive sepsis. Of local bacterial infections, respiratory infection was most frequent (*n* = 20), followed by urinary tract infections (*n* = 7), muscular skeletal infections (*n* = 4), and skin/soft tissue infections (*n* = 3).

The serum levels of P-SEP (mean ± SD) were 1514 ± 3475 pg/ml (range: 168–16,947 pg/ml), 268 ± 397 pg/ml (range: 75–2648 pg/ml), and 136 ± 60 pg/ml (range: 62–327 pg/ml) for inf RA (pre-antibacterial treatment), non-inf RA, and the HC group, respectively.

In the inf RA group, P-SEP levels were correlated with CRP (*r* = 0.30, *p* < 0.05). P-SEP levels of the inf RA were significantly higher than those of non-inf RA and also significantly higher than those of the HC group. Furthermore, P-SEP levels were significantly reduced after anti-bacterial treatment (372 ± 399 pg/ml) (Figure 1).

As for individual P-SEP level in inf RA patients, the mean P-SEP level for the sepsis cases was 2938 ± 4899 pg/ml and it was significantly higher than local infections, 1040 ± 2784 pg/ml (*p* < 0.01). Moreover, no significant differences were observed for P-SEP levels between the gram negative and gram positive bacterial infections (*p* = 0.10). In evaluation concomitant medications in the RA groups according to whether patients were taking low-dose corticosteroids or methotrexate. P-SEP levels were significantly higher in the non-inf RA compared with the HC group. CDAI in the non-inf RA group correlated with CRP (*r* = 0.28, *p* < 0.01), but not P-SEP (*r* = 0.17, *p* = 0.10) (Figure 2a and b). In ROC analysis of P-SEP levels for bacterial infection, the cutoff value was 278pg/ml and the area under curve (AUC) was 0.82, sensitivity and specificity were 79.2% and 80.6%, respectively.

CRP is a useful marker for infection, while also being a useful marker for RA disease activity. There are numerous cases in clinical practice in which the reason for the state of increased CRP cannot be determined. Therefore, as P-SEP is not affected by RA disease activity, it is an effective marker for bacterial infection.

One of the limitations of this study is that only bacterial infections were included as the source of infection. We detected

Correspondence to: Dr Shiro Ohshima, MD, PhD, Department of Clinical Research, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center, Kawachinagano Osaka, 2-1 Kidohigashi, Kawachinagano, Osaka 586-8521, Japan. Tel: +81-721-53-5761. Fax: +81-721-53-6290. E-mail: ohshimas@ommc-hp.jp

Table 1. Patients of demographic and disease characteristics.

	Bacterial infection RA (n = 48)	Non-infection RA (n = 103)	Healthy control (n = 34)
Female (%)	35 (72.9)	80 (77.7)	27 (79.4)
Age (years)	67.6 ± 9.3	59.7 ± 15.5	57.0 ± 16.2
RA duration (years)	13.8 ± 9.9	11.5 ± 10.6	-
RA Stage (I/II/III/IV)	2/12/15/17	6/41/28/28	-
RA Class (1/2/3/4)	5/33/7/2	15/79/7/0	-
CRP (mg/dl)	10.58 ± 7.72	0.80 ± 1.41	-
CDAI (*n=93) (HDA/MDA/LDA/CR)	-	11.86 ± 9.32 (7/41/33/12)	-
DAS28-ESR (HDA/MDA/LDA/CR)	-	3.34 ± 1.58 (7/37/20/25)	-
Concurrent PSL use rate (%)	79.2	59.2	-
Concurrent PSL use dose (mg/day)	5.64 ± 3.75	4.26 ± 3.09	-
Concurrent MTX use rate (%)	37.5	58.3	-
Concurrent MTX use dose (mg/week)	8.21 ± 2.74	8.53 ± 2.20	-
Other DMARDs	SASP7, Buc8, TAC5, MMF1, AZA1, CyA1	SASP5, TAC6, Buc9, Aur1, LEF1, GST1	-
Biologic agents	10 (ETN2, ADA2, TCZ5, ABT1)	58 (TCZ25, ABT12, IFX 8, ETN3, ADA1, GLM9)	-

*Physician VAS score were not measured for all cases.

CDAI: clinical disease activity index; DAS: disease activity score; HDA: High disease activity; MDA: moderate disease activity; LDA: Low disease activity; CR: clinical remission; PSL: Prednisolone; MTX: Methotrexate; SASP: Salazosulfapyridine; Buc: Bucillamine; TAC: Tacrolimus hydrate; Aur: Auranofin; LEF: Leflunomide; GST: Gold Sodium Thiomalate; MMF: Mycophenolate mofetil; CyA: cyclosporine; IFX: Infliximab; ETN: Etanercept; ADA: Adalimumab; GLM: Golimumab; TCZ: Tocilizumab; ABT: Abatacept.

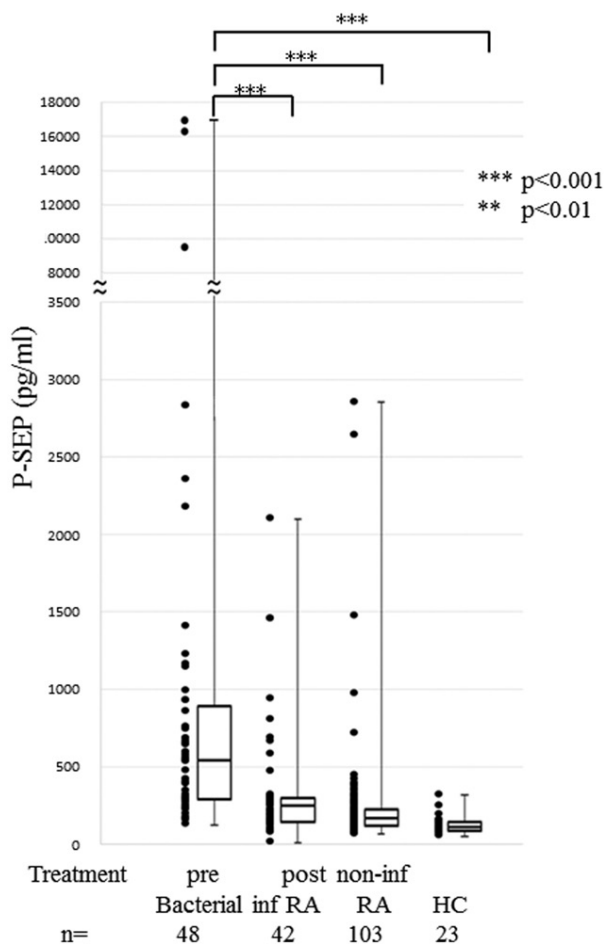


Figure 1. The level of P-SEP in the bacterial infection RA, non-inf RA and the HC group.

only 13 cases of viral infections in our RA patients, and when compared with the non-inf RA group, no statistical difference was seen (see Supplemental Figure 4). P-SEP levels were not significantly reduced after anti-viral treatment (data not shown).

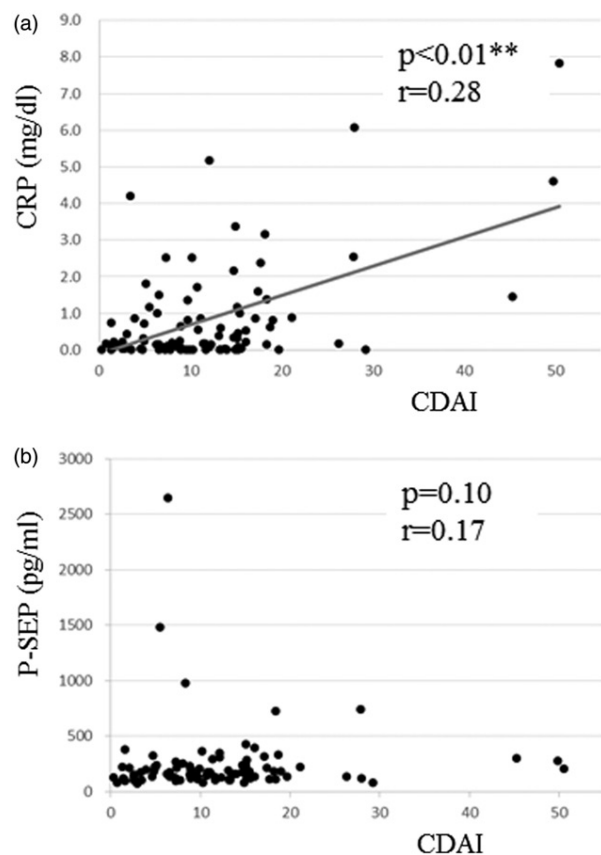


Figure 2. Correlation of CDAI in the non-inf RA with CRP (a), P-SEP (b) by using the Spearman rank correlation coefficient.

In compromised hosts, singling out viral or fungal infections is difficult, and this will be a topic that will be further discussed in future reports. Furthermore, procalcitonin (PCT) has replaced CRP in the diagnosis of infection in some recent cases. It has been reported that P-SEP has a higher sensitivity and specificity compared to PCT in diagnosing infection [1]. PCT is also known

to increase in cases of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) even without bacterial infection [5]. For our current study, only cases of known bacterial infections were considered, so PCT would have sufficed instead of P-SEP.

In general, P-SEP levels in RA patients are higher than healthy controls. P-SEP levels are not affected by low dose corticosteroids or methotrexate and are not dependent on the type of bacterial organism but are higher in sepsis than in local infections. As been previously reported [2,6] in non-RA patients, our study also found that P-SEP is useful in diagnosing bacterial infections, especially sepsis, and provides for an effective biomarker of response to treatment for the infection. In conclusion, P-SEP is a promising novel infection marker for diagnosis of bacterial infection in RA patients, regardless of RA disease activity.

Conflict of interest

S.Tsuji has received cartridges of P-SEP for PATHFAST. The other authors declare no conflict of interest.

References

1. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother.* 2005;11(5):234–8.
2. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a maker of for the diagnosis and severity of sepsis in systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17(6):764–9.
3. Mussap M, Noto A, Cibecchini F, Fanos V. The importance of biomarkers in neonatology. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(1):56–64.
4. Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K, Naitoh K, Takaori-Kondo A, Yamashita K. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J Infect Chemother.* 2015;21:564–9.
5. Liu B, Chen Y-X, Yin Q, Zhao Y-Z, and Li C-S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Critical Care.* 2013;17:244.
6. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2012;18(6):891–7.

Supplementary material available online.



ORIGINAL ARTICLE

Only rheumatoid factor-positive subset of anti-citrullinated peptide/protein antibody-negative rheumatoid arthritis may seroconvert to anti-citrullinated peptide/protein antibody-positive

Ryosuke HIWA,¹ Koichiro OHMURA,¹ Shuichiro NAKABO,¹ Chikashi TERAOKA,² Kosaku MURAKAMI,¹ Ran NAKASHIMA,¹ Yoshitaka IMURA,¹ Naoichiro YUKAWA,¹ Hajime YOSHIFUJI,¹ Motomu HASHIMOTO,³ Moritoshi FURU,³ Hiromu ITO,³ Takao FUJII³ and Tsuneyo MIMORI¹

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, ²Center for Genomic Medicine, and ³Department of the Control for Rheumatic Diseases, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

Abstract

Aim: Anti-citrullinated peptide/protein antibody (ACPA) has been reported to occur in about 60% of patients with early rheumatoid arthritis (RA), and about 80% in patients with established RA. While ACPA seroconversion is possible, previous reports have shown that it rarely occurs. We retrospectively determined the proportion of patients who underwent ACPA seroconversion and described the clinical characteristics of these cases.

Methods: ACPA-negative RA patients who had undergone ACPA assessment more than once with an interval of 3 months or longer were investigated for ACPA seroconversion. The clinical characteristics of seroconverted patients were assessed.

Results: In 149 ACPA-negative RA patients, only eight patients (5.4%) converted to ACPA-positive during follow-up. We found that all eight of the seroconverted cases were positive for rheumatoid factor (RF) and showed bone erosions by X-ray. Of 56 ACPA-negative RF-positive RA patients, 14.3% of them seroconverted to ACPA-positive. None of the ACPA-negative RF-negative RA patients seroconverted to ACPA-positive.

Conclusion: The proportion of total RA patients who experienced seroconversion from ACPA-negative to ACPA-positive was 5.4%. When ACPA-negative RA patients were subdivided into RF-negative and RF-positive subsets, only the RF-positive subset seroconverted to ACPA-positive. These results imply that RF-negative and RF-positive patients are distinct subsets within ACPA-negative RA patients.

Key words: anti-citrullinated peptide/protein antibody, rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, seroconversion.

INTRODUCTION

Anti-citrullinated peptide/protein antibody (ACPA) is a highly specific serological marker of rheumatoid arthritis (RA). It has been reported that average ACPA sensitivity and specificity for RA is 67% and 95%, respectively.^{1,2} However, in early RA, the sensitivity of ACPA drops to 50–60%, whereas in established RA, it

Correspondence: Dr Koichiro Ohmura, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.
Email: ohmurako@kuhp.kyoto-u.ac.jp

rises to 80%.^{1–4} The discrepancy between these figures has been explained by the seroconversion from ACPA-negative to ACPA-positive in RA patients. However, previous reports have shown ACPA seroconversion seems to be rare, with a frequency ranging from 0.4% to 7%.⁵ We hypothesized that patients misdiagnosed with non-RA arthritides may have been included in the early RA population and counted as ACPA-negative RA, and these cases were then excluded from the established RA population when the disease remitted or the physician changed the diagnosis. Another possibility is that ACPA-negative patients could reach remission and leave the cohort.

The aim of this study was to determine the proportion of patients who underwent ACPA seroconversion in our cohort and to clarify the characteristics of these cases.

PATIENTS AND METHODS

RA patients were recruited from January 2007 to November 2012 at Kyoto University Hospital; all patients were Japanese. Patients included in this study were diagnosed with RA by rheumatologists based on the 1987 American College of Rheumatology (ACR)-revised criteria or 2010 ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) criteria. Patients who had not taken any anti-rheumatic drugs were excluded from this study. ACPA-negative RA patients who underwent ACPA assessment more than once with an interval of 3 months or longer were investigated for ACPA seroconversion. The clinical characteristics of patients who seroconverted to ACPA-positive were also assessed. All patients provided informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki, before of collecting samples. Titer of ACPA in sera or plasma was measured with the second generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (MESACUP™-2 test CCP; Medical & Biological Laboratories Co. Ltd, Nagoya, Japan), according to the manufacturer's instructions with a cut-off value of 4.5 U/mL. A latex agglutination turbidimetric immunoassay was used for quantitating serum rheumatoid factor (RF) with a cut-off value of 11.7 IU/mL. RF was measured at almost all visits. The cases which were RF-negative all the time in our hospital were defined as 'RF negative'. Anti-nuclear antibody (ANA) was detected using a HEp-2 indirect immunofluorescent assay (ANA IFA [SRL]; Fujirebio Inc., Tokyo, Japan), according to the manufacturer's instructions. Clinical characteristics were compared between seroconverted and non-seroconverted RA patients. Continuous variables in two

groups were assessed by Mann–Whitney *U*-test and frequencies were assessed by Fisher's exact probability test.

RESULTS

One thousand two hundred and forty-six RA patients were included in the present study; 216 (17.3%) patients were negative for ACPA and 149 of the 216 ACPA-negative RA patients underwent ACPA assessment more than once, and only eight of these patients (5.4%) seroconverted to ACPA-positive during follow-up (Fig. 1). Table 1 shows the clinical characteristics of the eight seroconverted cases. Of these cases, seven were female. Disease duration from onset to first ACPA measurement was between 0.2–26 years. Interval of seroconversion ranged from 0.4 to 5 years. Interestingly, we found these cases were all positive for RF and showed bone erosions by X-ray. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were used in half of these cases. ACPA was measured more than twice in six cases. ACPA remained positive in four cases and turned into negative again in two cases (Fig. 2). ACPA titer fluctuated in a similar tendency as the fluctuation of RF in four patients (Fig. 3, patient nos. 2, 4, 7 and 8).

Comparison of basic clinical information between seroconverted and non-seroconverted cases are shown in Table 2. Age and sex of both groups did not differ significantly. RF positivity and the proportion of patients with bone erosions were lower in the non-seroconverted group (34.0% and 51.1%, respectively). When ACPA-negative cases were subdivided into RF-positive and RF-negative subgroups, none of the ACPA-negative RF-negative cases seroconverted to ACPA-positive. Of the ACPA-negative RF-positive RA patients, 14.3% (8/56 cases) seroconverted to ACPA-positive. This result is not due to frequent measurements of ACPA in RF-positive patients, because the number of ACPA measurements is not significantly different among the RF-positive subset and RF-negative subset (2.5 ± 0.84 *vs.* 2.8 ± 1.4 , $P = 0.42$). As shown in Table 2, ANA positivity and biologic DMARDs usage tended to be higher in the seroconverted group than in the non-seroconverted group, but the differences were not significant (37.5% *vs.* 20.6% and 50.0% *vs.* 16.3%, respectively). Additionally, disease duration and interval between ACPA assays did not differ significantly between the seroconverted and non-seroconverted group (9.30 ± 10.15 years *vs.* 5.24 ± 7.73 years and 2.69 ± 1.92 years *vs.* 2.27 ± 1.94 years, respectively).

We next investigated whether ACPA-negative RA patients with relatively short disease duration tended to

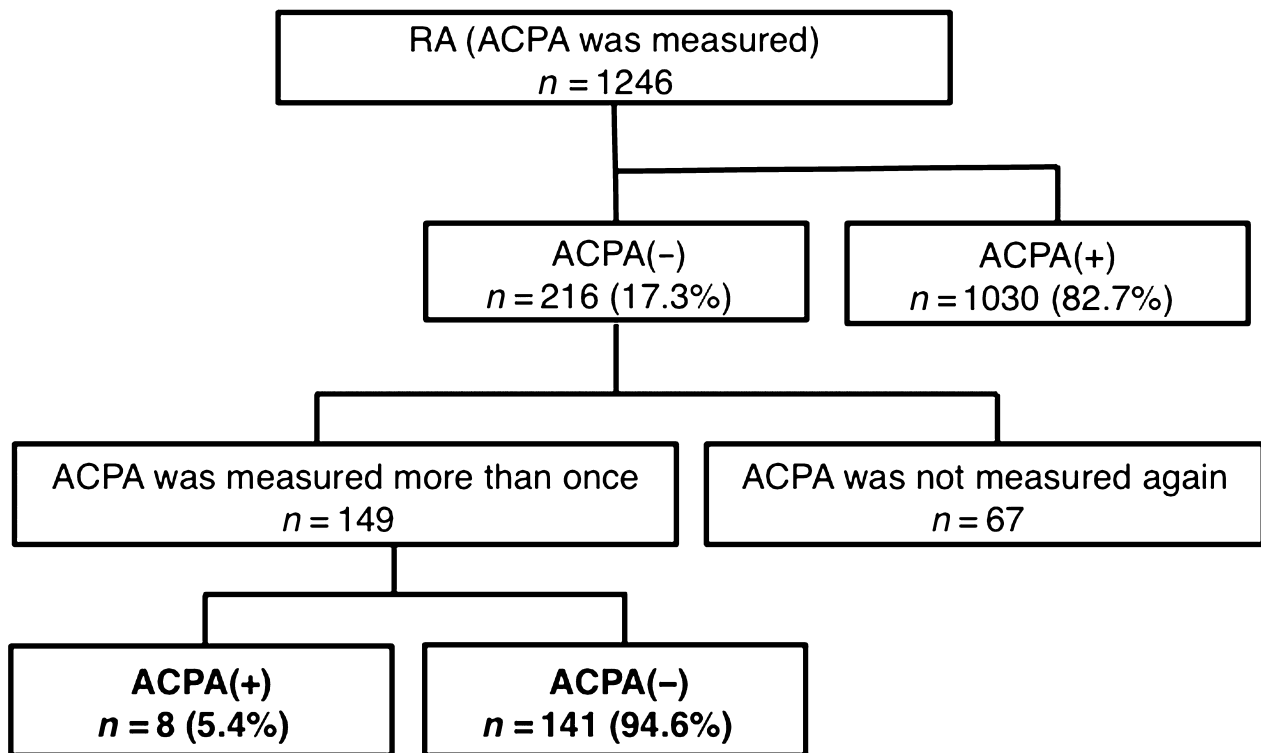


Figure 1 Seroconversion of anti-citrullinated peptide/protein antibody (ACPA). Of the 149 cases of ACPA-negative rheumatoid arthritis patients who underwent ACPA assessment more than once, only eight patients (5.4%) seroconverted to ACPA-positive during follow-up.

Table 1 Clinical characteristics of each patient who seroconverted to ACPA-positive

Pt no.	Age, sex	Disease duration [†] (years)	ACPA titer (U/mL)		Interval of seroconversion (years)	RF (IU/mL)	Stage	Treatment
			1st	2nd [‡]				
1	76, F	0.2	3.3	20.4	0.8	104.9	II	MTX, SSZ
2	60, F	0.3	3.2	180.0	4	18.9	II	SSZ, PSL
3	39, M	1	3.0	10.8	0.4	420.8	II	MTX
4	36, F	4	2.6	8.4	3.3	79.2	II	LEF
5	64, F	6	3.2	8.3	2.4	942.0	IV	TCZ
6	63, F	18	3.7	6.1	0.7	55.5	IV	IFX, MTX
7	64, F	19	4.0	11.7	5	49.1	IV	TCZ, PSL
8	64, F	26	< 0.6	14.2	5	23.0	IV	TCZ, SSZ, PSL

[†]From disease onset to first ACPA measurement. [‡]ACPA titer when ACPA seroconversion was determined. RF titer and stage when ACPA was first measured. ACPA, anti-citrullinated peptide/protein antibody; MTX, methotrexate; SSZ, sulfasalazine; PSL, prednisolone; LEF, leflunomide; TCZ, tocilizumab; IFX, infliximab.

seroconvert more frequently. In the 16 very early RA patients (disease duration < 3 months), two patients (12.5%) seroconverted, whereas 0/18 (0%) early RA patients (disease duration 3–6 months) and 6/115 (5.2%) established RA patients (disease duration > 6 months), seroconverted to ACPA-positive (Table 3). Thus, very early RA may tend to seroconvert more frequently.

DISCUSSION

The proportion of all RA patients who seroconverted from ACPA-negative to ACPA-positive was 5.4%. This result is consistent with previous reports. Mjaavatten *et al.*⁵ reported that 175 ACPA-negative early arthritis patients underwent ACPA assessment several times over a span of 12 months, and only one patient (0.6%)

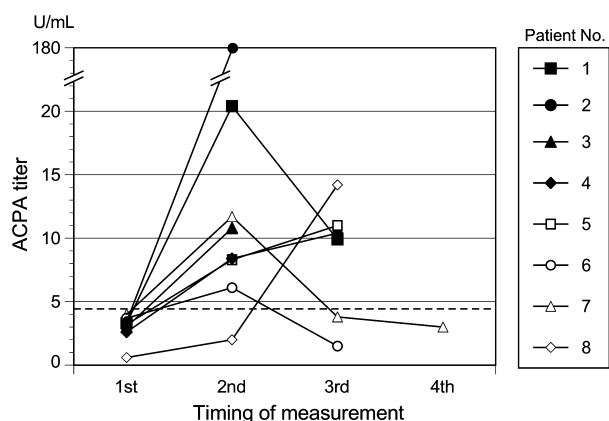


Figure 2 Fluctuation of anti-citrullinated peptide/protein antibody (ACPA) titers in each seroconverted case. Serial measurements of ACPA titers in each seroconverted case are shown. Patient numbers correspond to those in Table 1. The broken line shows the cut-off value of ACPA (4.5 U/mL).

seroconverted to ACPA-positive during follow-up. Ursum *et al.*⁶ reported that 18/442 (4%) ACPA-negative RA patients seroconverted to ACPA-positive with a mean ACPA assessment interval of 11 months. Ursum *et al.*⁷ further reported the seroconversion rate was 2%, in which 241 ACPA-negative early arthritis patients were assessed for ACPA at inclusion and 1 year later and only five patients became positive for ACPA after a 1-year follow-up. Meyer *et al.*⁸ reported that 44 ACPA-negative RA patients with a disease duration of < 1 year and no history of DMARDs therapy were followed prospectively for 3 years, and 7/44 ACPA-negative RA patients (15.9%) seroconverted to ACPA-positive.

As previously reported, ACPA can be detected years before disease manifestation.^{9,10} It is possible that ACPA might have not developed yet and might seroconvert to ACPA-positive later. However, the present study showed the proportion of total RA patients who seroconverted from ACPA-negative to ACPA-positive was 5.4%. Because the sensitivity of ACPA is about 60% in early RA patients and about 80% in patients with established RA, theoretically 50% of ACPA-negative RA patients should undergo seroconversion if the discrepancy in sensitivity were to be completely due to seroconversion. However, our observation is far from this estimated seroconversion rate. This discrepancy in sensitivity may be explained by the following reasons: (i) patients with non-RA arthritides may have been misdiagnosed as ACPA-negative RA; (ii) some patients may have remitted during the natural course of the disease; and (iii) physicians may have changed the diagnosis during the follow-up. Such cases would have then been

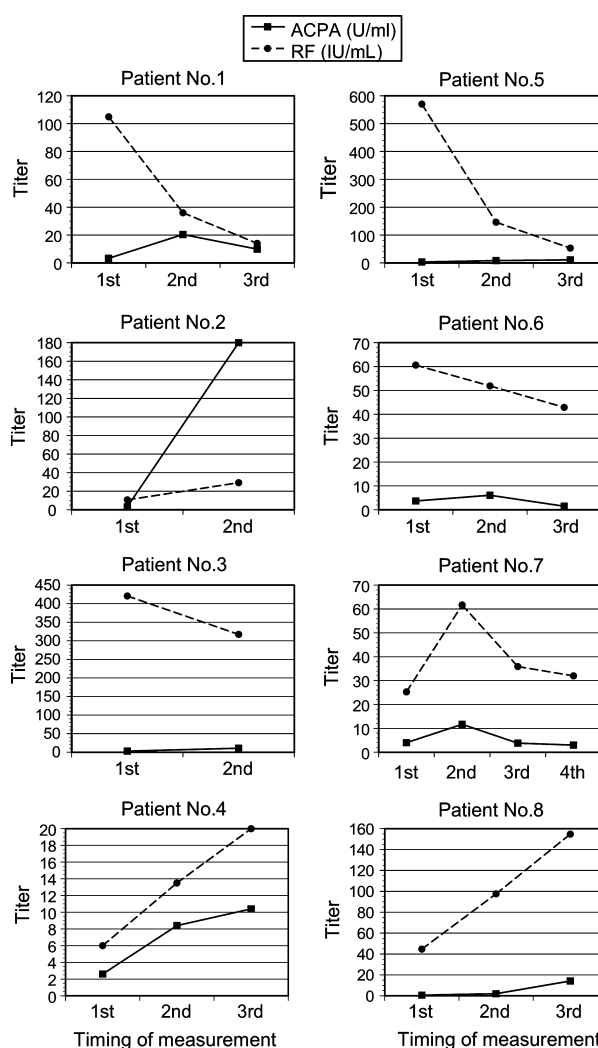


Figure 3 Co-fluctuation of anti-citrullinated peptide/protein antibody (ACPA) and rheumatoid factor (RF) titers in each seroconverted case. Serial measurements of ACPA and RF titers in each seroconverted case are shown. Continuous lines show the titers of ACPA. Broken lines show the titers of RF. Patient numbers correspond to those in Table 1 and Figure 2.

excluded from the RA population and the proportion of ACPA positivity would have increased.

On the other hand, we found that very early RA patients tended to seroconvert more frequently. The seroconversion rate was 12.5% in very early RA patients, while the overall rate was 5.4%. Based on this result, repeat assessment of ACPA may be useful for patients with suspected early arthritis if the diagnosis was unclear.

More importantly, we found that only the RF-positive subset of patients seroconverted to ACPA-positive. We

Table 2 Basic clinical information of seroconverted and non-seroconverted RA patients

	Seroconverted	Non-seroconverted	P-value
<i>n</i>	8	141	
Age, years	58.3 ± 13.7	65.6 ± 13.4	0.11
Female	7 (87.5%)	109 (77.3%)	0.44
RF positive	8 (100%)	48 (34.0%)	0.00029
RF titer	211.7 ± 322.9	97.6 ± 244.3	0.16
Presence of bone erosion	8 (100%)	72 (51.1%)	0.00058
ANA ≥1 : 160	3 (37.5%)	29 (20.6%)	0.23
MTX administration	3 (37.5%)	78 (55.3%)	0.27
Biologic DMARDs	4 (50.0%)	23 (16.3%)	0.036
Onset to 1st ACPA, years	9.3 ± 10.2	5.2 ± 7.7	0.38
1st ACPA to 2nd ACPA, years	2.7 ± 1.9	2.3 ± 1.9	0.58
No. of ACPA measurements	2.8 ± 0.64	2.7 ± 1.3	0.087

RF titer and presence of bone erosion when ACPA was first measured. ACPA, anti-citrullinated peptide/protein antibody; ANA, antinuclear antibody; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor.

Table 3 Frequency of ACPA seroconversion among different disease duration

Duration (months)	< 3	3–6	6–12	12–24	> 24
No. of ACPA (–) cases	16	18	16	16	83
No. of seroconverted cases	2	0	1	0	5
Seroconversion rate (%)	12.5	0	5.2	0	6.0

ACPA, anti-citrullinated peptide/protein antibody.

previously showed that ACPA-negative RA patients consisted of two genetically distinct subsets according to RF positivity.¹¹ With regard to ACPA seroconversion, the results of the present study support the notion that the RF-positive and RF-negative subsets of ACPA-negative patients are clinically distinct. In some patients, ACPA titer fluctuated in a similar tendency as the fluctuation of RF. In general, ACPA titer and RF titer do not correlate during the treatment of established RA.¹² However, ACPA titer may be correlated with RF titer in the relatively early phase of seroconversion as in the seroconversion phase before the onset of RA.¹⁰ That will be the reason why ACPA-negative RF-positive patients tend to seroconvert to ACPA-positive rather than ACPA-negative RF-negative cases. Because some of the anti-CCP-negative RA patient sera contains antibodies against citrullinated proteins other than the citrullinated peptides detected by the anti-CCP antibody ELISA kit,¹³ there is a possibility that some anti-CCP-negative RF-positive patients may have already had ACPA and become anti-CCP-positive later via epitope spreading; this hypothesis should be further explored with an early RA cohort in the future.

This study has several limitations as follows. This study is retrospective and therefore may contain selection

biases. Patients with established RA were included, and we also cannot deny the possibility of seroconversion before the follow-up intervals. In addition, this cohort is aged and a part of patients was diagnosed as RA before the second-generation anti-CCP antibody was developed. Physicians may have also chosen to repeat ACPA assessment in patients with higher disease activity.

CONCLUSIONS

The proportion of total RA patients who seroconverted from ACPA-negative to ACPA-positive was 5.4%. When ACPA-negative cases were subdivided into RF-positive and RF-negative subgroups, only the RF-positive subset contained patients who seroconverted to ACPA-positive. These results imply that RF-negative and RF-positive are distinct subsets of ACPA-negative RA patients.

CONFLICTS OF INTEREST

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceived and designed the experiments: RH, KO. Analyzed the data: RH. Contributed reagents/materials/analysis tools: SN, CT, KM, RN, YI, NY, HY, MH, MF, HI, TF and TM. Wrote the paper: RH, KO.

REFERENCES

- Whiting PF, Smidt N, Sterne JA *et al.* (2010) Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies

- for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 152, 456–64. W155–66.
- 2 Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y *et al.* (2007) Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 146, 797–808.
 - 3 Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D *et al.* (2004) Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 63, 415–9.
 - 4 Matsui T, Shimada K, Ozawa N *et al.* (2006) Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 33, 2390–7.
 - 5 Mjaavatten MD, van der Heijde DM, Uhlig T *et al.* (2011) Should anti-citrullinated protein antibody and rheumatoid factor status be reassessed during the first year of followup in recent-onset arthritis? A longitudinal study. *J Rheumatol* 38, 2336–41.
 - 6 Ursum J, Bos WH, van de Stadt RJ *et al.* (2009) Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems. *Arthritis Res Ther* 11, R75.
 - 7 Ursum J, Bos WH, van Dillen N *et al.* (2010) Levels of anti-citrullinated protein antibodies and IgM rheumatoid factor are not associated with outcome in early arthritis patients: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 12, R8.
 - 8 Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD *et al.* (2006) Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 8, R40.
 - 9 Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E *et al.* (2003) Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48, 2741–9.
 - 10 Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW *et al.* (2004) Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 50, 380–6.
 - 11 Terao C, Ohmura K, Ikari K *et al.* (2012) ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. *PLoS One* 7, e40067.
 - 12 Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R *et al.* (2004) Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 6, R264–72.
 - 13 Terao C, Ohmura K, Katayama M *et al.* (2011) Myelin basic protein as a novel genetic risk factor in rheumatoid arthritis—a genome-wide study combined with immunological analyses. *PLoS One* 6, e20457.