

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 30 年度 研究報告書

研究代表者 森 雅 亮

平成 31 (2019) 年 3 月

# 目次

I	構成員名簿	1
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	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.	成人科医師のための小児リウマチ性疾患の移行期診療ガイド（総論編）の作成	7
	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	
2.	若年性特発性関節炎における移行支援に関わる課題の検討	24
	宮城県立こども病院総合診療科 梅林 宏明	
3.	全身性エリテマトーデス（SLE）の移行医療に関わる支援ガイド作成と関連する課題に関する研究	65
	日本医科大学小児科学 五十嵐 徹	
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	89
	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 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	117
	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 井上 祐三朗	
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	123
V	研究成果刊行物・別冊	129

## 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	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
	五十嵐 徹	日本医科大学 医学部小児科学	講師
	井上 祐三朗	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科	主任医長
	梅林 宏明	宮城県立こども病院総合診療科 兼 リウマチ・感染症科	部長・科長
	大島 至郎	独立行政法人 国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科 免疫疾患センター	部長
	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 医学部 膠原病リウマチ内科	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	井上 なつみ	金沢大学 医薬保健研究域医学系 小児科	特任助教
	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	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
	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)	大学院生
	岡本 奈美	大阪医科大学 大学院医学研究科 泌尿発達・生殖医学講座小児科学教	助教
	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
	岸 崇之	東京女子医科大学 小児科	助教
	久保田 知洋	鹿児島市立病院	医長
	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
	根田 直子	東京女子医科大学 医学部 膠原病リウマチ内科	助教
	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	金沢大学附属病院 小児科	講師
	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 小児科学教室	名誉教授
	竹崎 俊一郎	北海道大学病院小児科	医員
	田中 絵里子	杏林大学小児科	講師
	富板 美奈子	国立病院機構下志津病院小児科	医長
	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 小児科	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	Division of Rheumatology, The Hospital for Sick Children	Research Fellow
	野中 由希子	鹿児島大学病院 小児科	医員
	花岡 成典	東京女子医科大学 医学部 膠原病リウマチ内科	助教
	原 良紀	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学	助教
	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 免疫・膠原病内科	研究員
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

小児リウマチ性疾患においては、免疫抑制薬や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するようになってきている。ところが、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ことは否めない。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)の成人移行例、いわゆる young adults with special health care needs (以下、YASHCN) (Pediatrics. 2002;110:1304-1306)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いえないのが現実である。

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している。

2 年目にあたる本年度は、小児リウマチ性疾患の移行期支援の受け皿となる成人科リウマチ医のための移行支援ガイド作成に、本研究班を挙げて従事し完成をみた。

## 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。

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思われる。

昨年度は、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 SLE、JDM、小児発症 SS)における移行期問題の解決に取り組んだが、本年度は小児リウマチ性疾患の移行期

支援の受け皿となる成人科リウマチ医のための移行支援ガイド作成に、本研究班を挙げて従事した。

## B. 研究方法

昨年度は、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、以下のように検討した。

- 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

2年目にあたる本年度は、上記のうち2)に掲げた「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」を中心に、研究班全体として活動を行った。移行医療に関わる支援ガイドは、移行期リウマチ性疾患患者の診療に携わられる成人内科・整形外科医に知っておいていただきたい知識の提供を行うことを目的にしている。まず、成人科リウマチ医師から小児リウマチ性疾患の移行に関して、知り得たい点を抽出していただいた。その抽出点（クエスチョン）について、小児科リウマチ医を中心に回答を作成した。この内容を成人科リウマチ医と小児科リウマチ医との間で共有し、協議・推敲を重ね、ネットワーク分担任で総論パートを担当し、他の各分担任では担当疾患に関わる各論パートを作成していただいた。この研究分野はエビデンスが不足している領域であり、今後は医師と患者が参加する疾患登録システム（患者レジストリ）を作成するなどして、内容を実証し、随時更新していく必要がある。

（倫理面への配慮）

- 1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して、研究を行う。研究内容は、研究代表者および分担研究者の施設での倫理審査の承認後、診療録の後方視学的解析および患者あるいは保護者の同意済の保存血清を使用する。各施設で貼付するポスターに記載する等して倫理的配慮を行っていく。
- 2) 個人情報の保護に関する法律（平成15年5月法律第57号）第50条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理した。研究結果の公表に際しては、個人の特が不可能であるよう配慮した。

## C. 研究結果

- 1) 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

- ・昨年度本研究の成果として公表した、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の結果

(Matsui T, *et al.* Mod Rheumatol 28: 981-5, 2018) を参考にした。

- ・本論文において、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たアンケート調査結果として、小児科との連携状況や移行実績、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、課題などが浮き彫りにされた。

- ・上記の情報を参考に、成人科医師の視点・要望を盛り込んだ「成人科リウマチ医のための移行支援ガイド」を作成することに従事し、来年度早期の完成を目指している。

- 2) 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

- ・前年度に引き続き、全身発症型関節炎の病態解析を行うべく、調査項目の検討などを行った。

### ②小児期発症 SLE

- ・前年度に引き続き、以下の課題について検討を行った。

(1) 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

(2) 小児期発症全身性エリテマトーデスの遺伝的背景の検索

(3) サイレントループ腎炎の腎予後に関する検討

(4) SLE の腎機能と骨塩定量の評価

(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) 経過中に出現した症状または合併の有無

(7) 経過中に実施された治療薬の把握

### ③JDM

- ・前年度に引き続き、本邦における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究を継続した。

- ・多数の症例で EIA または CLEIA 法にて検査済みであった抗 Jo-1 抗体陽性例について以下検討を行った。

1) 抗 Jo-1 抗体の陽性率と抗体価の推移

2) 抗 Jo-1 抗体陽性例の臨床症状

3) 抗 Jo-1 抗体陽性例と陰性例の比較

- ・成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査も、各研究協力施設の倫理審査承認後に進める予定である。

- ・間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性若年性皮膚筋炎患



者における胸部 CT 所見の治療抵抗性予測の検討は完了し、公表・論文を進めている。

#### ④小児期発症 SS

・小児～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリ研究” PRICURE SOALA (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry Ss Of All Ages)” の確立に従事した。

・「小児期 SS 診断の手引き」の有用性の検討を行った。PRICURE SOALA 登録症例を前向きに観察することで、「小児期 SS 診断の手引き」の有用性を検討する。

・小児期 SS の疾患活動性の推移について検討した。PRICURE SOALA 登録症例の経年的な ESSDAI を評価することにより、小児期 SS の疾患活動性の推移を検討する。

### D. 考察

1) 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

・成人科医師の視点・要望を盛り込んだ「成人科リウマチ医のための移行支援ガイド」を作成することに従事し、完成をみた。今後関係学会へのパブリックコメントを募集する。

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

#### ①JIA

・移行期医療に係る小児期の課題を解決するために不可欠な作業を進展させるとともに、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引き続き検討している。

#### ②小児期発症 SLE

・前に掲げた(1)～(7)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。

#### ④小児期発症 SS

・小児リウマチ学会、SS 学会と協同で、小児～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリ研究” PRICURE SOALA” を確立したことで、今後の移行期支援に関する多様な疫学研究が期待できる。

### 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、2 年目である本年度は、主に小児リウマチ性疾患の移行期支援の受け皿となる成人科リウマチ医のための移行支援ガイド作成に、本研究班を挙げて従事した。

最終年度にあたる来年度は、本年度の研究成果をさらに発展させ、本研究の最終目標である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に向けて研究を進展させていく。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 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: 108-14, 2018.

2) Mori M, 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: 101-7, 2018.

3) 森 雅亮. 全身型若年性特発性関節炎のデータベースによる解析. *リウマチ科* 59:83-6, 2018.

4) 森 雅亮. 特集 私の処方. 若年性特発性関節炎. *小児科臨床* 17:985-92, 2018

5) 森 雅亮. 特集 <Clinical Science>リウマチ・膠原病の診療において注意すべき難治性疾患. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群. *炎症と免疫* 26:31-5, 2018.

6) 森 雅亮. 特集 リウマチ・膠原病の診療において注意すべき難治性疾患. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群. *炎症と免疫* 26:31-5, 2018.

7) 森 雅亮. 特集 日常診療にひそむ小児リウマチ性



疾患. 不明熱の鑑別診断に有用な検査. 画像検査.  
小児科診療 81:757-61. 2018

- 8) 森 雅亮. これ一冊! こども皮膚病 - 診断と治療-. 小児の膠原病. Monthly Book Derma. 271:55-63, 2018.
- 9) 森 雅亮. 特集: 私の処方2018. 若年性特発性関節炎. 小児科臨床 71:985-92, 2018.
- 10) 森 雅亮. IL-6阻害療法の基礎と臨床. 全身型特発性関節炎(JIA)におけるトシリズマブの使い方と注意点. リウマチ科 60:133-8, 2018.
- 11) 森 雅亮. 特集 自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見-. III. 広義の自己炎症性疾患. 1. 全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病. 日本臨床 76: 1861-7, 2018.
- 12) 森 雅亮. 小児から成人までのシームレスなリウマチ・膠原病診療をめざして. 臨床リウマチ 30:65-7, 2018.
- 13) 森 雅亮. 移行期患者におけるリウマチ診療の展望と問題点. リウマチ科 61:99-104, 2019.
- 14) 森 雅亮. 特集 膠原病診療 update -診断・治療の最新知見-. 小児の膠原病. 日本臨床 77:408-413, 2019.

## 2. 学会発表

- 1) 森 雅亮. 炎症性疾患に対する生物学的製剤の応用性. <教育講演>. 第121回日本小児科学会学術集会. 2018.4. 福岡
- 2) 森 雅亮. 市民公開講座 リウマチ性疾患に打ち勝つ! ~ここまで進んだ最新治療~. 子どもの全身型若年性特発性関節炎、大人の成人発症スチル病—病名は違うけど、似ている疾患?? 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018.4. 東京.
- 3) 松井利浩、森 雅亮. 成人科医師への小児リウマチ性疾患成人移行診療における問題点についてのアンケート調査. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018.4. 東京.
- 4) 森 雅亮. マクロファージ活性化症候群に対する救急的対応. <教育講演>. 第32回日本小児救急医学会. 2018.6. つくば.
- 5) Mori M. Proposal for the development of biologics in a pediatric rheumatology field in

Japan. 25<sup>th</sup> European Paediatric Rheumatology Congress. Lisbon, Portugal. 2019.9. 東京

- 6) 森 雅亮. 会頭講演 小児リウマチにおけるエビデンスと移行期医療の構築を目指して. 第28回日本小児リウマチ学会・学術集会. 2018.10
- 7) 森 雅亮. JA研修会 エタネルセプト. 第28回日本小児リウマチ学会・学術集会. 2018.10. 東京

## 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

### Ⅲ. 分担研究報告

平成 30 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

## 成人科医師のための小児リウマチ性疾患の移行期診療ガイド（総論編）の作成

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：松井利浩 国立病院機構相模原病院臨床研究センター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 免疫疾患センター部長  
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 小児リウマチ科 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

昨年度の研究で、「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目的で、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することで、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。今年度は、成人科医師の視点、要望を十分に踏まえて、成人科医師のための小児リウマチ性疾患の移行期支援ガイド（総論編）を作成した。パブリックコメントの募集を求めて、来年度早々の完成を目指している。

### 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移行のため、本研究班全体で成人科リウマチ医のための小児リウマチ性疾患の移行期支援ガイド「小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識』：移行期クリニカルクエスト」の作

成を鋭意行っている。本分担班では、その総論部分の作成を受け待った。

### B. 研究方法

移行医療に関わる支援ガイドは、移行期リウマチ性疾患患者の診療に携わられる成人内科・整形外科医に知っておいていただきたい知識の提供を行うことを目的にしている。まず、成人科リウマチ医師から小児リウマチ性疾患の移行に関して、知り得たい点を抽出していただいた。その抽出点（クエスト）について、小児科リウマチ医を中心に回答を作成した。この内容を成人科リウマチ医と小児科リウマチ医との間で共有し、協議・推敲

を重ね、総論パートを作成した。この研究分野はエビデンスが不足している領域であり、今後は医師と患者が参加する疾患登録システム（患者レジストリ）を作成するなどして、内容を実証し、更新していく必要がある。

〈倫理的配慮〉

今回は、移行支援ガイド作成が中心であり、患者の個人情報公開など倫理面の問題はな

### C. 研究結果

総論では、下記のクエスチョン案について回答を作成し集文化した（資料）。

#### CQ I. 移行期支援が必要な理由・時期・疾患

CQ I-1. 小児期発症のリウマチ性疾患患者の成人診療科への移行はなぜ必要か？

CQ I-2. 適切な移行時期はいつか？

CQ I-3. 移行期支援を必要とする小児リウマチ性疾患にはどのようなものがあるか？

#### CQ II. 移行期患者の社会生活環境、医療資源

CQ II-1. 本人、家族とのコミュニケーション、関係性について配慮すべき点は？

CQ II-2. 医療費助成制度で、移行期に注意すべき点は？（小児慢性特定疾病と指定難病の関係、適応年齢などを含む）

CQ II-3. 学業において配慮すべき点は（院内学級、学習環境の配慮、他の児童・保護者への説明など）？

CQ II-4. 知っておくべき関連法規、社会保障制度は？

#### CQ III. 移行期患者の成長変化に係る問題

CQ III-1. 各種薬剤における小児と成人での適応症の違いは？使用上の注意点の違いは？

CQ III-2. 移行期の成長や発達に関して知っておくべきことは何か？

CQ III-3. 成長や発達に伴い、薬剤の治療反応性、副作用、代謝の違いは変化していくのか？またそれを考慮した薬剤投与で注意すべき点は？

CQ III-4. 個人の成長と理解度に配慮した病

気の説明方法は？

CQ III-5. 移行期（または移行後）患者に将来の妊娠（あるいは性活動）について相談されたらどうすべきか？妊娠許可の条件は？

CQ III-6. 治療薬（副腎皮質ステロイド、抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬など）は成長に影響を与えるのか？

CQ III-7. 治療薬（副腎皮質ステロイド、抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬など）は妊孕性に影響を与えるのか？

#### CQ IV. 移行期患者におけるリスクマネジメント

CQ IV-1. 小児期発症患者特有の併存疾患で注意すべきものにはどのようなものがあるか？

CQ IV-2. 上記併存疾患の治療で注意すべき点は？

CQ IV-3. 移行期患者の骨粗鬆症対策はどうすべきか？

CQ IV-4. 移行期患者の日和見感染症対策はどのようすべきか？

CQ IV-5. 小児期発症症例の長期予後についてわかっていることはどのようなことか？（予後不良因子はどのようなものか？）

CQ IV-6. 原病や治療薬（生物学的製剤・免疫抑制薬）は悪性腫瘍の発生リスクを上昇させるか？

CQ IV-7. 治療薬が子孫に奇形などの悪影響を与えるか？

CQ IV-8. 放射線画像検査が患者にどのような影響を与えるか？

CQ IV-9. 移行期患者の予防接種はどうすべきか？

#### CQ V. 移行期患者を診る上で知っておくべき、患者が必要とする知識・医療行動

CQ V-1. 移行期患者が受療に関して、医療者に伝えるべきことは何か？

CQ V-2. 移行期患者の自立した医療行動のために、保護者へ伝えるべきことは何か？

CQ V-3. 移行期患者に伝えるべき必要な服薬管理は何か？

#### CQ VI. 自己決定に係る課題

CQ VI-1. 患者が治療方針決定にどの程度かわかるべきか？

CQ VI-2. 親（保護者）が同席しない診察や面談の時期を判断する目安は？

CQ VI-3. 臨床試験に参加するためには、同意も含めてどのようにしたらよいか？

#### **D. 考察**

成人科リウマチ医のための小児リウマチ性疾患の移行期支援ガイド「小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識』: 移行期クリニカルクエスチョン」の総論部分の執筆を、本分担班の構成員が協議・推敲して完成させた。成人科リウマチ医のために必要な総論的内容を顕示できたと考えている。

#### **E. 結論**

成人科リウマチ医の視点、要望を十分に踏まえた移行支援ガイド(総論)を、成人科リウマチ医と小児科リウマチ医との協同で作成することができた。移行支援のシステムを構築していくには、テキスト的役割を有する移行期ガイドを作成することは極めて重要なプロセスである。



## 資料.

小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識：移行期クリニカルクエスト」  
～総論～（案）

### I. 総論

#### CQ I. 移行期支援が必要な理由・時期・疾患

CQ I-1. 小児期発症のリウマチ性疾患患者の成人診療科への移行はなぜ必要か？

・小児リウマチ性疾患の診療は、この20年間で飛躍的に発展し、小児リウマチ専門医の増加も相まって、早期診断・早期治療介入により治癒を目指した医療体制が展開可能となった。治療の進歩とともに、小児リウマチ性疾患患者や家族の求める生活の質は確実に高いものとなったといえる。

しかしながら、小児リウマチ性疾患を専門とする小児科医は未だ全国で80余人と寡少で、医療の集約化が果たされていない現在、治療の進歩に普及が遅れ、難治性病態に陥った子どもたちはしばしば窮地に立たされている。標準的な診断・治療ガイドラインが漸く整備されつつあるが、その普及や浸透に今後少なからず時間を要するために、依然として大量ステロイドの長期投与や対症療法のみ等の不適切な治療が行われ、積極的な抗炎症治療、免疫抑制療法が導入されていない地域を改善しきれていない。このような中で、疾患を抱えた子どもたちは年齢を重ね、やがて「成人移行期」の時期になり、様々な新たな苦難に直面することは想像に難くない。

一方、思春期や成人期となっても、医療を必要とする小児リウマチ性疾患患者は決して少なくない。小児リウマチ性疾患の代表的疾患であるJIAを例に挙げると、発症10年以内にdrug free remissionに至るのは3割程度であり<sup>1)</sup>、あとの7割は移行期を経て、成人になっても病気を抱えながら生活する必要がある。また疾患そのものの再燃のみならず、長期の薬物療法による副作用、合併症に加え、心のケアも重要な問題となる。

小児リウマチ性疾患は、幸いにも対応する成人診療科である成人リウマチ科を通じて、日本リウマチ学会と組織的に結びつくことが期待でき、より充実した医療移行が可能になると考えられている。移行期医療を実践していくためには、小児科サイドと成人リウマチ科サイドがお互いの意見を交えながら、共通の認識の上で一人の患者を全人的に診ていく体制づくりが喫緊の問題である<sup>2)</sup>。

#### 参考資料

- 1) 武井修治、他：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 66：623-631，2007.
- 2) 森 雅亮. 特集:小児膠原病 - 長期予後の改善と成人への意向を考える. 小児膠原病の長期予後と移行期医療：総論. 小児科 2017;58:435-439, 2017.

(森 雅亮)

CQI-2. 適切な移行時期はいつか？

・移行支援とは、小児科から成人中心の医療に移行するプロセスの支援であり、患者のセルフケア技術の獲得と意思決定への積極的な参加を促すための自立支援（自律支援）を行い、必要なケアを中断することなく、成人期の適切なケアに繋げることを目的とする。自立(自律)の観点から見れば、それらが確立することが移行に必要な条件と言える。

本邦における移行モデルプランは確立されていないが、小児科、こども病院で 外来や入院で受け入れる患者年齢の上限を設けている施設も多く、高校生以上になると転居、進学、主治医の異動などを契機に他施設に転医した場合、初診で小児科、こども病院に受診することは困難が想定される。

移行プログラムの具体的な方法論は様々な論文が出ているが、米国 MCHB（母子保健局）が財政的援助をして立ち上げた Got transition の Six Core Element of Health Care Transition 2.0 が最もわかりやすい<sup>1)</sup>。2014年のものを一部紹介する。

1. **Transition Policy 移行ポリシー 12～14 才**：移行のための実際的な方法を説明する文書（移行ポリシー）を作成し、患者・家族に伝え、移行支援をケアの一環として開始する。



2. **Transition Tracking and Monitoring 移行フォローとモニタリング**：移行中の青年期患者の進捗を確認する基準を作成し、レジストリ登録を行う。若年成人については、26才までを対象に移行のフォローとレジストリ登録を行う。
3. **Transition readiness 移行の準備 14才～**：セルフケアの必要性や目標を親と確認し、議論をするために、14才から移行評価シート（チェックリスト）を使用する。セルフケアのゴールを設定する。成人施設では迎えてオリエンテーションをする方法を確立する。
4. **Transition Planning 移行の計画**：移行支援計画を作成し、評価シートの定期的チェック、医療サマリー（患者と共有）や緊急時のケアプランを作成する。治療の意思決定を保護者から本人へ移行するための準備をし、転科の最適な時期について話し合う。
5. **Transfer of Care 転院・転科**：患者の状態が安定している時期に行う。移行に必要なパッケージ（チェックリスト、最新の移行支援計画、移行サマリー、緊急時ケアプラン、その他必要な情報提供書）を準備する。成人診療科に必要な資料を添付した診療情報提供書を送付し受け入れの確認をする。成人診療科側では、チームメンバーで準備、初回受診時には移行サマリーと緊急時の対応をアップデートする。
6. **Transition completion 移行の完了**：患者・保護者とは転院・転科後も6ヶ月は連絡をとり連携を計る。成人側では必要な支援、サービスや専門診療科との連携など、ケアチームを構築する。移行完了の確認をし、成人側での状況を評価、フィードバックを得る。

小児リウマチ性疾患は小児慢性特定疾病医療費助成制度(小慢制度)の助成対象となる疾患が多い<sup>2)</sup>。助成対象年齢は、申請は18歳未満であるが、18歳に達した時点で小児慢性特定疾病医療受給者証を有し、かつ引き続き有効な医療受給者証を有する方に限り満20歳未満まで延長可能である。小児慢性特定疾病指定医の要件は、以下の12の要件を満たした上で、3又は4のどちらかを満たすことが必要である。

1. 診断又は治療に5年以上(臨床研修を受けている期間を含む)従事した経験を有すること。
2. 診断書を作成するのに必要な知識と技能を有すること。
3. 学会が認定する専門医の資格を有すること。
4. 知事が行う研修を修了していること。

20歳に満たない年齢で成人科に移行した場合、この小慢制度の助成の継続が必要となる。日本リウマチ学会の専門医も上記3に該当するが、知事等の指定を受けた医療機関(指定小児慢性特定疾病医療機関)で医療を受けることが必要という医療施設の要件もあり、現状では小慢制度の申請に対応可能な成人科リウマチ施設は限られている。こうした本邦独自の事情も含めて、最終的な転科の時期を考慮しなければならない場合がある。移行支援を進めるスケジュールは、他にも疾患の重症度、患者の自立達成度、医療機関の地理的な問題など様々な要因の影響を受けるため、今後本邦の小児リウマチ性疾患により適したものを見直すことも考えられる。

参考資料

- 1) Six Core Elements of Health Care Transition 2.0 Transitioning Youth to an Adult Health Care Provider <http://www.gotttransition.org/providers/leaving.cfm>
- 2) 小児慢性特定疾病情報センター <https://www.shouman.jp/medical/>

(宮前多佳子)

CQ I-3. 移行期支援を必要とする小児リウマチ性疾患にはどのようなものがあるか？

・小児リウマチ性疾患は、現代でも不治の病とされ、①発病の機構が明らかでない、②治療方法が未確立、③希少な疾病、④長期の療養が必要、という4要素を満たす難病に位置づけられている<sup>1)</sup>。この点から考えても、小児から移行期を経て成人まで疾患を持ち越す患者が少なくないことは容易に想像できる。日本全国における小児リウマチ性疾患の実態を把握するために、2015～2016年度厚生労働科学研究「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」および2016年度厚生労働科学研究「小児期あるいは成人移行の若年性特発性関節炎(JIA)の全国実態調査とその臨床的検討」において、日本小児科学会専門医認定施設を対象に調査を行った。その結果、主要な小児リウマチ性疾患<sup>2)</sup>である若年性特発性関節炎[juvenile idiopathic

arthritis (JIA)、小児期発症全身性エリテマトーデス[Systemic lupus erythematosus (SLE)]、若年性皮膚筋炎[juvenile dermatomyositis (JDM)]、小児期発症シェーグレン症候群[Sjögren syndrome (SS)]について、それぞれの施設で診療あるいはフォローアップしている16歳以上の患者実数を把握することができた(回答率91.3%)。集計結果は、JIA 750名、小児期発症SLE 525名、JDM 113名、小児期発症SS 126名であり、これらの患者が移行期支援を必要とする小児リウマチ性疾患の対象の中心になると考えられる。詳細は、上記各疾患での記述を参照にされたい。

参考資料

1) 厚生労働省 難病対策. 難病法概要.

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000128881.pdf>

2) Petty RE, et al: Textbook of Pediatric Rheumatology 7th, Elsevier, Philadelphia. pp1-4, pp188-284, pp285-317, pp351-83, pp427-35, 2016.

(森 雅亮)

## CQ II. 移行期患者の社会生活環境、医療資源

CQ II-1. 本人、家族とのコミュニケーション、関係性について配慮すべき点は？

・2014年、日本小児科学会の掲げた「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」<sup>1)</sup>に基づく移行期医療の概念における3つの骨子は、1) 自己決定権の尊重、2) 年齢(加齢)により変化する病態や合併症への対応、3) 人格の成熟に基づいた対応と年齢相応の医療、である。これらはすべての小児慢性疾患に共通するものであり、本人、家族とのコミュニケーション、関係性においては、自己決定権を尊重し、その時点での人格の成熟に基づいた対応と年齢相応の医療を行うことが求められる。

**自己決定権の尊重**：成人期医療は患者がどのような医療を受けるかの決定権(自己決定権)をもつことが前提の医療である。本来、自己決定権は年齢にかかわらず、患者自身にある。患者の成熟度や自立度を考慮し、その理解力と判断力にみあった説明を受け、意志を表明できるような意識的な関わりやとりくみが小児科診療において必要である。「移行期」は保護的な小児期医療から成人期医療への移り変わりが行なわれる段階で、個々の患者の病態・合併症の年齢的变化や身体的・人格的成熟などによりその時期が検討されなくてはならない。

**人格の成熟に基づいた対応と年齢相応の医療**：子どもの発達段階のとくに後半期に人格の成熟がみられ、これに伴って健康管理の主体を保護者・医療者から患者自身へと移していく必要がある。それまでコミュニケーションが“保護者による、保護者のための”外来であったとすれば、意識的に外来のスタイルを変えていかなければならない。医療従事者は疾患や検査結果、治療内容について本人の理解力に応じた説明をし、患者自身が自分の健康や疾患管理の担い手であると自他ともに認識できることを目標に診療への主体的参加を促す<sup>2)</sup>。

参考資料

1) 横谷 進、他. 移行期の患者に関するワーキンググループ 委員会報告：小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日児誌 2014;118:98-116.

2) White PH. Shared leadership model on continuum of health care management. Pediatric Academic Societies' 2005 Annual Meeting. 2005

(宮前多佳子)

CQ II-2. 医療費助成制度で、移行期に注意すべき点は？(小児慢性特定疾病と指定難病の関係、適応年齢などを含む)

・小児リウマチ性疾患患者が現在受けることが可能な医療費助成は、表1の通りである。小児期の慢性疾患のうち、治療期間が長く医療費負担が高額となる疾患については、小児慢性特定疾病対策(2015年度より改称)の制度を利用することで、医療費の補助や地域の保健事業を享受することが可能である(表2)。18歳未満(既認定者は20歳未満まで)の小児が対象で、小児リウマチ性疾患の多くは小児慢性特定疾病に含まれる疾患であることから、申請・認定がなされれば自己負担金の助成や日常生活用具給付などが受けられる。自己負担金の上限や各居住地における保険事業については個々の状況により変わる可能性があるため、詳細は小児慢性特定疾病情報センターのホームページ<sup>1)</sup>および各都道府県または指定都市または中核

市のホームページ等を参考にされたい。

また、2018年4月1日より難病法の一部更新により、小児リウマチ性疾患の多くが、年齢に関わらず、規定を満たせば指定難病医療助成の対象となった(表3)。こちらの制度については難病情報センターのホームページ<sup>2)</sup>および、各都道府県のホームページを参考にされたい。小慢制度と指定難病制度では助成額が異なるため、18歳未満で登録できるならば前者を利用し、年齢が20歳に到達する場合に後者に切り替えることも可能である。小児慢性特定疾患と指定難病では助成を受けられる基準が異なる場合が少なくないため、予め確認しておく必要がある。

なお、申請書記載にあたっては、小慢制度と指定難病制度それぞれにおいて、各申請先に登録された指定医である必要がある。

#### 表1. 小児リウマチ性疾患患者に対する医療費助成

- 小児慢性特定疾病研究事業による助成制度(表2参照)
- 乳幼児または子ども医療費助成制度(対象年齢は4歳未満~22歳年度末、自己負担金は0~6000円と地域格差が大きく、世帯所得制限の制度も自治体ごとで異なる)
- 障害者医療費助成制度(1級・2級の身体障害者手帳所有者、自己負担金上限あり、本人所得制限あり)
- 指定難病医療費助成制度(表3参照)

#### 表2. 小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢)

○小児慢性疾患に対し、児童の健全育成を目的として、その治療の確立と普及を図り、併せて患者家庭の医療費の負担軽減にも資するため医療費の自己負担分を補助する制度。

参考：医療費助成の4要件

- 1) 慢性に経過する疾患であること
- 2) 生命を長期にわたって脅かす疾患であること
- 3) 症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾患であること
- 4) 長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾患であること

#### 表3. 指定難病医療費助成事業

○原則として「指定難病」と診断され、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合である。確立された対象疾病の診断基準とそれぞれの疾病の特性に応じた重症度分類等が、個々の疾病ごとに設定されている。

参考：医療費助成の6要件

- 1) 発病の機構が明らかでない
- 2) 治療方法が確立していない
- 3) 希少な疾病である
- 4) 長期の療養を必要とするもの
- 5) 患者数が本邦において一定の人数(人口の0.1%程度以下)に達しないこと
- 6) 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立していること

参考資料：

- 1) 小児慢性特定疾病情報センター：<http://www.shouman.jp/>
- 2) 難病情報センター：<http://www.nanbyou.or.jp/>

(森 雅亮)

CQ II-3. 学業において配慮すべき点は(院内学級、学習環境の配慮、他の児童・保護者への説明など)?  
・小児リウマチ性疾患の治療は長期間に渡り、合併症や薬剤の副作用などにより生活が制限される場合が多く、学業に与える影響も無視できない。医療従事者はこの点にも十分配慮し、その影響を最小限に抑えるための指導や助言を与える必要がある。

まず、学業的な支援には学校の協力が不可欠であり、十分な情報提供が必要となる。又、周囲の理解を深め復学後の学校生活を円滑に進めるためには、クラスメートに対してもある程度の病状説明を行うのが



望ましい。しかし、これらの情報は個人情報として保護されるべき性質のものでもある。そこで、病状と患児や保護者の意向に十分配慮した上で、焦らずにどの程度の情報提供を行うべきかを判断する必要がある。患児と同じ学校に通学する兄弟姉妹がいる場合、周囲より患児に関する質問があった場合にどのように答えるかを準備しておくことも必要となる。

長期にわたる入院加療が必要な場合には、院内学級制度の活用と転籍など必要な手続きについて十分な情報提供を行う必要がある。この時、元の在籍校が公立学校である場合と私立学校である場合とでは必要な手続きや注意点が異なる場合があることに留意する。高等学校は義務教育ではないため、単位の取得や復学の可否について予め確認しておく必要がある。入院中に受験が必要な場合には、「配慮申請」を行う事により保健室や病院での受験などが可能となる場合がある。更に、復学に当たって特別な支援が必要である場合には、予め元の学校に相談して手続きを依頼する必要がある場合がある。

慢性疾患に罹患する子供の教育・学習に関する手続きや配所に関しては、「国立がん研究センター小児がん情報サービス」のサイトに<sup>1)</sup>長期療養中の就学に関する詳しい情報とQ&A がまとめられている。小児がん患者を対象としたサイトであるが、情報の大部分はそのまま小児リウマチ性疾患患者にも当てはまるため有用である。

資料：

1) 「国立がん研究センター小児がん情報サービス」サイト：<https://ganjoho.jp/child/index.html>

(八角高裕)

#### CQ II-4. 知っておくべき関連法規、社会保障制度は？

・前出の小児慢性特定疾病対策は、2005年に改正された児童福祉法により、法律に基づいた事業となった。その後2015年に施行された一部改正の児童福祉法によって、それまでの裁量的経費だった助成医療費が義務的経費化され、より安定的な医療費助成制度の確立が図られた。また同法に基づいた小児慢性特定疾病児童等自立支援事業は各都道府県・指定都市・中核市が実施主体となっている。2013年に施行された障害者総合支援法の対象は、身体に障がいのある者（身体障害者手帳の交付を受けている）、知的障がいのある者、身体障がいまたは知的障がいのある児童、精神障がい（発達障がいを含む）のある者で、それまでの障害者自立支援法による支援対象者に加え、一定の難病の患者が対象として加えられた。同法で現在指定している359疾病（2018年4月1日現在）の中に若年性特発性関節炎や関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎/多発性筋炎などが登録されており、同法における福祉サービスが適用される。症状の変化などにより身体障害者手帳を取得できないが、一定の条件を満たした者が対象となる。福祉サービスの内容は、福祉用具の貸与のほか、日常生活用具の給付などがある。障害者支援区分の審査は各自自治体の審査会により行われ、詳細は市区町村の障害福祉担当窓口や各自自治体から委託された基幹相談支援センターに相談することになる。社会保障制度は細かい変更も多く、その後の長期的な支援に関わる点においても、施設内のメディカルソーシャルワーカーへまず患者さんを紹介することも重要である。

障害基礎年金は、症状が出現し初めて医師の診療を受けた日が20歳前にある場合、法令で定める障害の状態に該当する場合には障害基礎年金を受けることができる。

生命保険や医療保険においては、病気を抱えていても加入できる民間の保険が増えてきている。詳細は各保険会社に相談することになる。

#### 参考資料

- ・障害福祉サービスの利用について 平成27年4月版 全国社会福祉協議会
- ・障害者総合支援法の対象疾病（難病等）の見直しについて 厚生労働省発表資料

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu/0000198459.pdf>

- ・小児慢性特定疾病情報センター：<http://www.shouman.jp/>

(梅林宏明)

#### CQ III. 移行期患者の成長変化に係る問題

##### CQ III-1. 各種薬剤における小児と成人での適応症の違いは？使用上の注意点の違いは？

・小児リウマチ性疾患治療に承認されている薬剤は成人と比較してかなり少なく、各疾患によっても適応が異なるため、詳細は各論での記載に委ねたい。

ちなみに、2017年6月8日付で厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長名で発令された薬生安発0608第1号の別添「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項」の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」(5)項に「小児とは、7歳以上、15歳未満の児とする。」と定義されていることから、各種薬剤の添付文書の用法・用量の項でよく見かける「通常、成人には・・・」の成人とは「15歳以上」に該当することが明示されている。

参考資料：

・薬生安発0608第1号(平成29年6月8日発令)：<https://www.pmda.go.jp/files/000218448.pdf>

(森 雅亮)

CQ III-2. 移行期の成長や発達に関して知っておくべきことは何か？

・小児の特徴は、常に発育(成長、発達)していることである。成長は身体の量的な増大のことで、発達は機能的な成熟を意味する。発育期は、新生児期(出生後の4週間)、乳児期(出生より1年)、幼児期(小学校入学まで)、学童期(児童期：小学校在学期間)、思春期(中学から青年になるまで、あるいは身長伸びが止まるまで)に区分される。

小児医療の本来の目標は個々の小児の成長と発達を最適化することである。小児リウマチ性疾患の経過において、遷延する炎症や副腎皮質ステロイド薬の長期に及ぶ高用量投与は成長を阻害するリスク要因となる。若年性特発性関節炎における関節炎症や若年性皮膚筋炎は運動発達に影響を及ぼしうる。また、慢性的な疾患の経過や通院・入院によって、年齢相応の社会的・情緒的・道徳的発達が得られず、対人関係、学校社会生活、医療の場でのコミュニケーションに支障をきたすこともある。

小児リウマチ医は日常診療において、慢性疾患に関連した成長・発達のリスク要因を把握し、身体的成長と認知・運動・情緒の発達をモニタリングし、家庭や社会における適応を観察しながら、自立(自律)の確認や促進を行っている。

参考資料

ネルソン小児科学 原著第19版 2部 成長、発達と行動

(宮前多佳子)

CQ III-3. 成長や発達に伴い、薬剤の治療反応性、副作用、代謝の違いは変化していくのか？またそれを考慮した薬剤投与で注意すべき点は？

・小児では新生児から成人に達するまで、発達に伴う身体構成や生理的機能の変化が生じ、これに伴い薬物動態が変化する可能性がある。薬物動態の代表的な決定因子として、(経口薬)消化管からの吸収、肝臓での代謝、腎臓における排泄がある。

消化管からの吸収は、胃内のpHや吸収に関わる薬物トランスポーターの発現が影響するが、移行期にかかる小児では比較的成人に近い動態を示すと考えられる。一方、薬物によってはバイオアベイラビリティ(実際に吸収され、効果を示す薬剤の割合)が小児において低くなることも報告される<sup>1)</sup>。

肝臓での代謝にはチトクロームP450を中心とした薬物代謝酵素が関与する。移行期にかかる時期には、代謝酵素の発現、体重あるいは体表面積あたりの代謝能は成人と同等になる。

腎臓での排泄は、糸球体濾過および尿細管分泌が関与する。特に水溶性薬物では薬物の排泄能が腎機能に依存する。2歳以上の小児では、体重あるいは体表面積あたりの腎機能が成人より大きくなることもあるため、体重あたりの投与量が成人と比較して多くなることもある。

タンパク結合率の高い薬物では、血清アルブミン値が変動することによって遊離薬物量が変動し治療効果に影響を与える可能性があるが、血清アルブミン値は移行期ではほぼ成人と同等になる。低栄養などで生じる低アルブミン血症を有する場合は遊離体(効果を発揮する)薬物濃度が上昇することがあり、注意が必要である<sup>2)</sup>。

アンカードラッグであるメトトレキサートは腎機能をはじめとした、前述した様々な因子の影響を受け、結果的に体表面積あたりの排泄能が成人に比べて大きくなるため、特に低年齢の小児では体表面積あたりの投与量が成人よりも多くなることもあり、移行期あるいは移行期以前の投与量調整が必要となる。

治療反応性や有害事象について、成人と小児において違いを示した研究報告はない。基本的にはガイド

ライン等に基づいた投与量を基準に、個々の患児間での個体間変動を考慮すべきであり、反応性を診ながら適宜増減して行くことが望ましい。

#### 参考資料

- 1) Albertioni F et al: Eur J Clin Pharmacol 1995; 47:507-11.
- 2) Bannwarth B et al: Therapie 1997; 52:129- 32.

(成育医療センター薬剤部 齋藤順平)

#### CQ III-4. 個人の成長と理解度に配慮した病気の説明方法は？

・就学前から小学校低学年にかけて、認知発達はいくつもの段階を経て、自己中心のかつ知覚に結びついた認知から、複数の側面や視点を考慮に入れ、物理法則を用いて知覚したものが解釈できるように変化する（具体的論理的な操作期）。この時期以降、小児は疾患や必要な治療について簡単な説明をされれば理解できるようになる。

疼痛や発熱、皮疹など、自分でも理解できる症状があれば、その症状と病気を結びつける説明が可能である。自覚症状に乏しく検査所見の異常が主体の場合は自身が理解できる説明が容易ではないこともあり、言葉を選び絵や模型などを活用することもある。

病気の正しい理解は、診療や内服などの治療の重要性の理解に直結するため、その後の認知発達の向上に伴って、言葉を代えて繰り返し説明することが重要である。治療の変更や必要な検査、運動制限の説明の際など、保護者だけではなく、患者本人の理解を得られるような説明が日常診療において重要である。この積み重ねがなく、自立しないまま年齢を重ねると、通院中断や怠薬に至ることもある。

多くの患者は早くから、子ども独自の意見や意向を持ち、10代にもなれば時に親と食い違う場面も見られる。どちらかの意思に沿う形となっても、患者本人に対して、一人の人として関わり、意向や考えをくみ取ることが何よりも重要である。場合によっては、保護者が同席しない環境で本人の言葉で確認したり、質問を受けたりすることも有用である。そういった医療者の関わりから、親とは違う自分を尊重されている、という感覚を得ることは、10代患者の内面的成熟だけでなく、自分を大切にすることにもつながる。

10代の患者は、大なり小なり自分の身体・健康に関する意思決定に参加したいという気持ちを持っているが、特に望まない治療を受けなくてはならない時、どちらの選択肢をとってもデメリットがある時など、心理的な負担が大きい場合がある。また、過去の“他に選択肢がない”という経験が年齢相応の意思決定能力の成熟を遅延させることもある。本人の意思決定能力や・気持ちに見合う方法を考えると共に、本人が望むレベルでの参加を、幼少期より認知発達を考慮しながら進めてゆくことが重要になる。

認知発達と自立度には個人差がある。自立度、病気の理解度の確認には小児リウマチ性疾患版チェックリストを活用されたい（付表）。自身の病名の把握に始まり、疾患の増悪の兆候の理解や第三者への自身の病気の説明ができるかなどを判断することが可能である。

#### 参考資料

ネルソン小児科学 原著第19版 2部 成長、発達と行動

丸光恵. 「成人移行期小児慢性疾患患者の自立支援のための以降支援について」移行期支援 看護師の立場から. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代成育基盤研究事業)慢性疾患に罹患している児の社会生活支援ならびに療育生活支援に関する実態調査およびそれら施策の充実に関する研究 (主任研究者 水口 雅) 分担研究者 石崎 優子 編

(宮前多佳子)

#### CQ III-6. 治療薬(ステロイド、抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬など)は成長に影響を与えるのか？

・成長に影響する治療薬として特によく知られているのは副腎皮質ステロイド薬であり、その影響は用量と投与方法に依存する。子どもは成長段階にあるため、副腎皮質ステロイド薬の副作用の1つである成長障害＝低身長に特に注意する必要がある。身長伸びにかかわる成長ホルモンは、成長軟骨板と結合組織を合成し、身長を伸ばし、肝臓でつくられるインスリン様成長因子 (insulin-like growth factor-1:IGF-1)



というホルモンによってこの合成はさらに促進され、成長軟骨板自身もインスリン様成長因子を分泌する。過剰な副腎皮質ステロイド薬は、成長ホルモンやインスリン様成長因子の生成を抑制し、結合組織の合成を抑制する。その結果として、身長伸びが抑制されて成長障害がおこる。

最近では、子どもにおいても、成人と同様に免疫抑制薬や生物学的製剤を状況によって早期に導入し、副腎皮質ステロイド薬を速やかに減量し、少量あるいは中止する治療が注目されている。しかし、小児における早期からの免疫抑制薬や生物学的製剤の使用に関しては、長期的な判断は未だ定まっていない。

参考資料：

井上祐三郎、他：小児リウマチ性疾患における成長と骨代謝. 臨床リウマチ, 2011; 23: 22-28.

(森 雅亮)

CQ III-7. 治療薬(ステロイド、抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬など)は妊孕性に影響を与えるのか？

・妊孕性に影響する治療薬として、シクロホスファミド (CY) が挙げられる。男性では無精子症、女性では無月経や無排卵などの卵巣機能障害を引き起こし、不可逆的な不妊の原因となる可能性がある。性腺障害は、総投与量が増加するほど、投与時の年齢が上がるほど、リスクが高くなり、小児での報告では女性より男性で起こりやすい<sup>1)2)</sup>。過去にCYを投与されている場合には、妊孕性温存治療の有無も確認し、必要に応じて産婦人科で妊孕性の評価を受けることも検討する。

参考資料：

1)Hickman RA et al. Rheumatology(Oxford) 2011;50:1551-8

2)Latta K et al. Pediatr Nephrol 2001;16:271-82

(橋本 求・山本奈つき)

#### CQ IV. 移行期患者におけるリスクマネジメント

CQ IV-1. 小児期発症患者特有の併存疾患で注意すべきものにはどのようなものがあるか？

・各疾患で併存疾患には相違があるので、詳細は各論での記載を参照のこと。

CQ IV-2. 上記併存疾患の治療で注意すべき点は？ ・併存疾患の治療についても、詳細は各論での記載を参照のこと。

・併存疾患の治療についても、詳細は各論での記載を参照のこと。

CQ IV-3. 移行期患者の骨粗鬆症対策はどうすべきか？

・16～18歳で骨密度(骨塩定量)は生涯で最高値(peak bone mass)に到達する。運動は骨密度の獲得に有用で、水泳よりもダンスのように膝に負荷のかかる運動がより骨密度値が上昇する。疼痛関節を用いない運動は推奨される。小児リウマチ性疾患の治療では、骨密度獲得時期に副腎皮質ステロイド薬を使用するため、ステロイド性骨粗鬆症について注目されている。成人で使用される「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」、「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン」を参考に検査している。TRACP-5b値も含め血液検査での骨塩評価は小児の報告が少なく不明瞭である。20歳以上はDXAで測定されたYAM値で評価されるが、小児ではZスコアでの評価が試みられている。治療については、JIA疫学調査によると、成人に適応があり、妊娠または妊娠している可能性のある女性には禁忌であるビスホスホネートは13%で使用されていた。また、活性型ビタミンD製剤は18%に使用された。ビスホスホネート製剤のうち、リセドロネート、ミノドロネート、イバンドロネートは、妊娠または妊娠している可能性のある女性には投与禁忌である。また、アレンドロネートでは少数ながら妊娠初期における投与症例の検討があり、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与について考慮することができる、今後疾患ごとの使用実態調査や児の奇形の報告についても注意する必要がある。

参考資料: Inoue Y. et al. Early use of alendronate as a protective factor against the development of glucocorticoid-induced bone loss in childhood-onset rheumatic diseases: a cross-sectional study.

## CQ IV-4. 移行期患者の日和見感染症対策はどこまですべきか？

・リウマチ性疾患や膠原病の多くは根底に免疫異常が背景にあることが知られている。また、治療には副腎皮質ステロイド薬、抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬などの使用により、免疫が抑制されるため、日和見感染症が生じうる<sup>1)</sup>。

日和見感染症は、急速に進行する場合もあり、早期の診断と治療介入が必要である。しかしながら、典型的な症状を示すことが少ないため、その診断は容易ではない。医療技術が進歩した現在でも、些細な症状の変化や検査所見の動きを見逃さずに観察し、まず疑うことが早期診断には重要なことである<sup>1)</sup>。

日和見感染に対する予防では、まず外因感染の一次予防としての手洗いが推奨される。抗生物質や抗ウイルス薬の予防投与は一般的ではないが、膠原病患者がニューモシスチス肺炎を合併すると急速に重症化することがある<sup>2)</sup> ため、副腎皮質ステロイド大量投与中など患者の免疫状態に応じてST合剤による予防を行うことがあるが、現在明確な根拠に基づく指針はない。

## 参考資料：

1) 松原 知代、他. 【リウマチ性疾患と日和見感染症】日和見感染症と易感染性宿主. 小児科臨床, 58 : 2456-63, 2005.

2) Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis. 2002; 34: 1098-107.

(久保田知洋・中岸保夫)

## CQ IV-5. 小児期発症症例の長期予後についてわかっていることはどのようなことか？(予後不良因子はどのようなものか？)

・小児リウマチ性疾患の長期予後は疾患別、疾患毎の病型等によっても異なる。実際に、治療によって小児期のうちに治癒し、通院も終了となることがある。昨今の治療の進歩により予後も改善してきているわけだが、発症時の診断や病型分類、予後不良因子の評価、初期治療を適切に行うことが予後に関わってくる。

疾患ごとの長期予後や予後不良因子については各論に譲る。

(梅林宏明)

## CQ IV-6. 原病、免疫抑制薬は悪性腫瘍の発生リスクを上昇させるか？

・JIAは同年代の健康な集団と比較して悪性疾患の発生率が高いとする報告が多いが<sup>1)-3)</sup>、JIA自体で悪性疾患のリスクは上がらないとする報告<sup>4)</sup>もある。小児期発症のSLEに関しては大規模な検討が少なく、2014年のコホート研究(英国)で、長期フォロー中の悪性腫瘍発生率は4%であり、一般人口における悪性腫瘍発生率よりも有意に高いことが報告されている(ハザード比 4.55)<sup>5)</sup>。JDMに関しては178例中2例(1.1%)の悪性腫瘍発生が報告されている<sup>6)</sup>が、台湾で39例を20年フォローアップした調査では悪性腫瘍を合併した症例はいなかった<sup>7)</sup>。成人シェーグレン症候群は悪性腫瘍の発生率が高いとする報告が多い<sup>8)</sup>が、小児期発症のシェーグレン症候群に関しては、まとまった報告はなく、MALTリンパ腫発症の症例報告<sup>9)</sup>があるのみで原疾患に伴う悪性腫瘍発生リスクは不明である。いずれの疾患においても、症例報告は散見されるものの、大規模な長期的調査は少ない。原病における悪性腫瘍の発生リスクに関しても、治療薬の影響を完全に除外することは難しく統一された見解には至っていない。

一方で、TNF阻害薬(インフリキシマブ、エタネルセプト)で治療をしたJIA患者において、悪性腫瘍の発生率は増えていないとする報告が多い<sup>1) 2)</sup>が、エタネルセプト投与患者において、リンパ腫の発生が一般人口と比較して高いとする報告<sup>10)</sup>もある。成人ではMTXとリンパ腫増殖性疾患との関係が示唆される報告<sup>11)</sup>もあるが、小児ではIL-6阻害薬、メトトレキサートに関してもJIA患者において悪性腫瘍の発生率を上昇させるという十分なデータは得られていない<sup>12)</sup>。

小児期発症の膠原病も小児における悪性疾患も、ともに発生頻度の低い疾患であるため、真実を反映していると言い切れるものではなく、長期間の大規模調査を行うことが望まれている<sup>12)</sup>。

## 参考文献

- 1) Ruperto N, et al. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology*. 2014; 53: 968-74.
- 2) Beukelman T, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 1263-71.
- 3) Nordstrom BL, et al. Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 1357-64.
- 4) Bernatsky S, et al. Malignancies in juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J Rheumatol*. 2011; 38: 760.
- 5) Amaral B, et al. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014; 53: 1130-5.
- 6) Sato JO, et al. A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27: 1031-8.
- 7) Sun C, et al. Juvenile dermatomyositis: a 20-year retrospective analysis of treatment and clinical outcomes. *Pediatr Neonatal*. 2015; 56: 31-9.
- 8) Liang Y, et al. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1151-6.
- 9) Fukumoto Y, et al. [Sjögren's syndrome with MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma in a 13-year-old girl: a case report]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2000; 23: 49-56.
- 10) McCroskey P, et al. Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:18
- 11) Shimizu Y, et al. Characteristics and risk factors of lymphoproliferative disorders among patients with rheumatoid arthritis concurrently treated with methotrexate: a nested case-control study of the IORRA cohort. *Clin Rheumatol*.; 36: 1237-45.
- 12) Mannion ML, et al. What is the background incidence of malignancy in children with rheumatic disease? *Curr Rheumatol Rep*. 2013; 15: 310.

(久保田知洋・中岸保夫)

## CQ IV-7. 治療薬が子孫に奇形などの悪影響を与えるか？

・妊娠中の使用が禁忌となる治療薬としては、メトトレキサート (MTX)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、レフルノミド、ミゾリビン、シクロホスファミドが挙げられる。このうちMTXとMMFは休薬期間が必要であり、添付文書上、MTXは最低1月経周期、MMFは最低6週間あけてから妊娠することが推奨されている。また、シクロホスファミドは重症例では妊娠中期以降に使用が検討されることもある。

一方、現時点では催奇形性が示されておらず、添付文書上も有益性投与が認められている治療薬としては、サラゾスルファピリジン、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン、TNF阻害薬がある<sup>1)</sup>。(注：アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンの3剤に関しては、従来添付文書上禁忌とされていたが、2018年7月に有益性投与に改訂された<sup>2)</sup>。)

ステロイドは口唇口蓋裂の発生をわずかに(通常500人に1人のところ、500人に3人)増加させる可能性があるが、奇形全体で見るとリスクは上昇しない。ステロイドの中では胎盤通過性の低さからプレドニゾロンの使用が推奨され、0.3mg/kg/日以下での妊娠が望ましい<sup>3)</sup>。

2018年3月に、「全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」が発行されており、妊娠中・授乳中の薬剤使用について詳しくまとめられているため、詳細はそちらをご参照いただきたい<sup>4)</sup>。

最後に、男性側の薬剤使用と妊娠に関して添付文書上記載のある治療薬としては、MTX、レフルノミド、サラゾスルファピリジンが挙げられる。MTX では、投与中および投与終了後 3 ヶ月は配偶者の妊娠を避けるよう記載されており、レフルノミドでは、挙児希望がある場合投与中止および薬物除去を考慮するよう記載されている。また、サラゾスルファピリジンでは、精子数および精子運動性の可逆的な減少が起こる可能性があることが記載されている。

参考資料：

- 1) Gotestam Skorpen C, et al. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 795-810
- 2) 免疫抑制剤3剤（タクロリムス水和物、シクロスポリン、アザチオプリン）の妊婦等に対する禁忌の見直しについて：  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000213225.pdf>
- 3) 伊藤真也 他：薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂2版 2014； 213-4
- 4) 斎藤滋、他：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、若年性特発性関節炎（JIA）や炎症性腸疾患（IBD）罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針2018； 28-42

（橋本 求・山本奈つき）

#### CQ IV-8. 放射線画像検査が患者にどのような影響を与えるか？

・一般的に、医療被ばくに上限はないが、これは放射線検査を行うことで得られる利益が被ばくによるリスクを上回ることが大前提である。現在のところ、画像診断検査などの低レベルの放射線被ばくによりがんを発症するリスクは明確にされていないが、放射線被ばくと将来的ながんなどの発生の関係は、「しきい値なし直線仮説（被ばく線量が低くとも、がんの発生確率は被ばく線量とともに増加するとする仮説）」に基づき考えられている。これはいかに微量な被ばくであっても発がんなどの確率の影響はあり得るという、より安全側に立つ考え方である。JIA診療に関する関節や胸部の単純エックス線写真、骨塩定量（DEXA）などの影響は極めて小さいと考えられるが、CTやPETは実効線量が比較的高い。小児は放射線に対する感受性が高いため、成人よりも被ばくのリスクが大きいと考えるべきである。昨今の検査装置の技術改善などCT被ばく低減対策は進歩しているが、これに満足することなく、画像検査適応の厳格化や検査時の更なる被ばく低減の努力が必要である。

参考資料

- ・ 小熊栄二：小児科医が理解すべき画像診断のリスクと正しい知識. 小児科 2012;53: 773-84
- ・ 宮寄 治：医療被曝からみた放射線被曝. 医学のあゆみ2012;241:233-6
- ・ 医学教育における被ばく医療関係の教育・学習のための参考資料 独立行政法人放射線医学総合研究所 2012年
- ・ 小児CT ガイドライン-被ばく低減のために- 日本医学放射線学会 日本放射線技術学会 日本小児放射線学会 2005年
- ・ WHO『小児画像診断における放射線被ばくの伝え方』日本語版 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 医療被ばく研究情報ネットワーク（J-RIME）監修 2017年  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205033/9784907894085-jpn.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

（梅林宏明）

#### CQ IV-9. 移行期患者の予防接種はどうすべきか？

・ 移行期以前に終了しておくべき予防接種歴や感染症既往歴を確認する必要がある。この時期が対象となる予防接種は季節性インフルエンザとヒト・パピローマウイルス（HPV）ワクチンが考えられる。リウマチ性疾患および副腎皮質ステロイド薬もしくは免疫抑制薬投与中はインフルエンザ重症化の危険があるため積極的に接種すべきである。HPVワクチンは現在我が国では積極的勧奨を控えるとされている一方、全身性エリテマトーデスは本ウイルス感染の危険因子として知られている。したがって、担当医師とよく相談して接種を考慮する必要がある。B型肝炎ワクチン定期接種化以前に対象年齢を過ぎた患者で、特に他人との接触が多い職業（医療関係など）への従事、もしくはそれを希望する場合には接種する。副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬投与中は原則として生ワクチンは禁忌とされている。これらの治療を受けている麻疹・水痘の感受性者は、接触時に免疫グロブリンや抗ウイルス薬投与などで予防もしくは軽症化が期待できるので早急に担当医と相談する。

参考文献



CQ V. 移行期患者を診る上で知っておくべき、患者が必要とする知識・医療行動

CQ V-1. 移行期患者が受療に関して、医療者に伝えるべきことは何か？

・内科への転院または転科では、本人が自身の疾患名、発症年齢、経過、治療内容、合併症を伝えられるのが理想である。診療情報提供書（診療情報サマリーを含む）はこれらを含む必要がある。日々の生活習慣、疲労などのからだの変調、感情の起伏にも自身で対処できるかを伝える。移行のためのチェックシートを用いて、患者自身が把握できることが望ましい。

診療サマリーには、治療内容（ステロイド用量の最高容量や再燃増量の経過、パルス療法の実施回数などステロイド総量を推測しうる情報、免疫抑制薬使用歴、使用期間、副作用の有無）、合併症、合併症の検索、臓器障害、入院治療歴を含む。

（参考）

ACR では、小児から成人への段階的移行を支援するツールキットがある。

<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Pediatric-to-Adult-Rheumatology-Care-Transition>

Pediatric Rheumatology

- 1) transition policy
- 2) transfer letter
- 3) medical summary lupus
- 4) transition readiness assessment questionnaire (TRAQ)
- 5) transition readiness assessment for youth (GotTransition)

Adult Rheumatology

- 1) patient welcome letter
- 2) patient self assessment
- 3) five things to know about lupus
- 4) medical summary lupus

CQ V-2. 移行期患者の自立した医療行動のために、保護者へ伝えるべきことは何か？

・予防接種歴や疾患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。

CQ V-3. 移行期患者に伝えるべき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副腎皮質ステロイド、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。

## CQ VI. 自己決定に係る課題

### CQ VI-1. 患者が治療方針決定にどの程度かかわるべきか？

・リウマチ移行期医療は、「第一に患者の将来を考えての試み」である。患者自身が自分の将来のために、最善だと思われる治療を決定することが理想であり、医療者も保護者もその意思を尊重することが重要である。

2014年、日本小児科学会から、移行期医療の基本概念を明確に示した「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」が公表されたが、そこには3つの骨子が示されており、第一に「自己決定権の尊重」があり、成人期医療にとっては欠かせない前提となっている。自己決定権は年齢にかかわらず、患者の成熟度や自立度を考慮し、その理解力と判断力に見合った説明を受けることで、患者の意思が表明できるような意識的なかわりや取り組みを培っていく移行期医療のための第一歩となる。患者本人がまずは病気自体と対峙し、現状の治療で満足しているか否か、何が一番困っているのかを医師が聞き出したり、あるいは医師に訴えることが大切である。

参考資料：

横谷 進、他. 移行期の患者に関するワーキンググループ 委員会報告：小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日児誌 2014;118:98-116.

(森 雅亮)

### CQ VI-2. 親（保護者）が同席しない診察や面談の時期を判断する目安は？

・北米ならびに日本の移行期医療推進の規範となる「six core elements」において、step 2「tracking and monitoring（追跡と監視）」ならびにstep 3「readiness（準備）」にあたる<sup>1)</sup>。「six core elements」では18歳以降を移行期医療の完了期と設定し、この年齢までに移行段階の評価と準備を行う。目安の年齢は14-18歳とされており、本邦においては小学校高学年から中学生の間にstep 2を、高校生の中にstep 3を終了するよう計画するのが理想的である。ただし患児個人の発達特性や社会背景、発症年齢を鑑み、step 2の段階でstep 3の開始が困難と判断される場合は個々の状況に合わせた対応を考慮する。移行期医療先進国であるUKを含む欧州からのEULAR/PReS recommendationでも、理想的には11才、遅くとも14歳には開始することが望ましいとされている<sup>2)</sup>。

Step 2では保護者は診察・面談に同席してもよいが、診察者はまず患児本人と会話をスタートする。もし保護者が介入し、患児の発言を遮るようであれば、別々に入室させ面談を行う。Step 2では移行期チェックリスト等を用いて患児の自立度・保護者の理解度を判断するが、そのうち特に重要と言われている項目は「病名を言える」「前回診察時からの経過を報告できる」「症状悪化時の認識と対応ができる」「次回受診予約を設定できる」とされる。保護者の理解度と遜色ない対話ができている事が確認できれば、患児一人での診察（親は診察室前で待機）→患児一人での受診（親は病院に付き添いしない）など、step 3の開始を考慮してよい。

参考資料

1) Sabbagh S, et al. Pediatric rheumatology: addressing the transition to adult-oriented health care. Open Access Rheumatology: Research and Reviews. 2018;10:83-95.

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;76:639-46.

(岡本奈美)

### CQ VI-3. 臨床試験に参加するためには、同意も含めてどのようにしたらよいか？

・現在、小児患者に対する適応を持つ医薬品は限られており、小児への使用が想定される医薬品については、成人適応の開発と並行して小児適応ならびに小児用製剤の開発、小児の用量設定等のための適切な臨床試験の実施が望まれる<sup>1)</sup>。

ただし小児患者は脆弱なグループであるため、小児患者の権利を守り、過度の危険から保護する特別な配慮が必要である。小児患者から法的同意を得ることは出来ないため、通常インフォームドコンセントは



保護者から得る。しかし、全ての小児患者は彼らが理解できる言葉や用語で可能な限り臨床試験について十分な説明を受け、小児患者本人からの同意（アセント）を得るべきである。個々の発達段階や言葉の理解度は異なるため、一概に年齢で区切ることはできないが、概ね小児被験者用の説明文書（アセント文書）を用いた説明は中学生以上、アセントの取得は7歳以上で可能と考える<sup>2)</sup>。自らの苦痛を訴える事が難しい小児患者においては、医療者側が患者の苦痛に注意を払う必要がある。患児の苦痛が大きい場合で、治験への不参加や中止が患児自身の生命の危険や生活の質を著しく損なう危険性がある時には、保護者へのインフォームドコンセントを継続的に行う。

#### 参考資料

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて. 平成12年12月15日、医薬審第1334号.
- 2) 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集（Q & A）. 平成13年6月22日.

平成 30 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移行支援に関わる課題の検討

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 特任助教
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
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	鹿児島市立病院小児科 医長
根田 直子	東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ内科 助教
清水 正樹	金沢大学附属病院 小児科 講師
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)
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
花岡 成典	東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ内科 助教
松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科 部長
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
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活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

### 研究要旨

若年性特発性関節炎 (Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA) は小児リウマチ性疾患の中で最も代表的な疾患であり慢性の経過を辿る。病型によりその病態、治療、合併症、予後などが異なる。小児期に発症した JIA のなかで、寛解・治癒に至り通院が小児期のうちに終了となる例もあるが、多くは成人以降も治療や通院が必要な例である。患者本人とその家族の状況をふまえ、適切と考えられる時期に成人診療科へ転科することが望ましいと考えられているが、その際にはいくつか課題がある。患者の自立度合い、家族の小児科への依存度、小児科における移行支援への意識などが挙げられるが、成人診療科における JIA の理解度もまたスムーズな移行には欠かせない。本研究では、小児科と成人診療科が移行期 JIA 診療における共通の理解を深めるべく、小児科医と成人科医を含む班員全員で「JIA 患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」についてクリニカルクエストを設定し、その解説文を作成した。

## A. 研究目的・背景

若年性特発性関節炎（Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA）は小児リウマチ性疾患の中で最も代表的な疾患である。7つの病型に分類されるが、病型によって病態や治療、合併症、予後などは異なっている。最近行われた日本小児科学会専門医認定施設を対象にした全国疫学調査において、JIAの患者実数はおおよそ3000人程度であることが推定された。JIAは発症して10年ほどで全体の約3割程度が寛解すると言われているが、残り7割はそれ以上の経過になり、成人以降も通院が必要な例も多い。患者本人とその家族の状況をふまえた上で、適切と考えられる年齢で成人診療科へ転科することも多いわけだが、その移行がスムーズにいくとは限らない。患者の自立度合い、家族の小児科への依存度、小児科における移行支援への意識、成人診療科におけるJIAの理解度など、様々な要素が障壁になる可能性がある。

本研究の目的は、小児科と成人診療科が移行期JIA診療における共通の理解を深めるべく、共同して「JIA患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」を整理することである。

## B. 研究方法

小児科医と成人科医を含む班員全員で「JIA患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」についてクリニカルクエスチョン（CQ）を作成した。病型により治療や合併症も異なるため、病型別の項目を設定した。その他、共通する項目の心理的支援や社会制度、ライフスタイル、リハビリテーションなどについても設定した。

それぞれのCQについて、まず小児科医が解

説文を作成し、内科医がそれらに意見を加える形で進めた。最終的には全員でその妥当性について検討した。

また、前年度に引き続き、全身発症型関節炎の病態解析を行うべく、調査項目の検討などを行った。

（倫理面への配慮）

CQ作成に関しては倫理面への配慮を行うべき点はない。他としては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、各施設での倫理審査の承認をうえ、診療録の後方視学的解析を行った。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。

## C. 研究結果

大項目として以下の項目を設定して、それぞれに属するCQを作成した（別紙資料）。

CQ I：移行期JIA患者を診る上で知っておくべき、JIAの評価・心理的サポート

CQ II：移行期全身型JIA患者を診る上で知っておくべき知識

CQ III：移行期関節型JIA患者を診る上で知っておくべき知識

CQ IV：移行期JIA患者を診る上で知っておくべき、患者が必要とする知識・医療行動

CQ V：移行期JIA患者を診る上で知っておくべき、患者の学校生活・就職・日常生活

CQ VI：移行期JIA患者における性の健康

CQ VII：移行期JIA患者におけるリハビリテーション、整形外科的アプローチ

## D. 考察

JIAにおける疾患活動性評価やリハビリテ

ーションなど一般的事項と、全身型 JIA と関節型 JIA それぞれの特異性に基づいた事項に関する CQ 作成と解説文を作成することができた。今後は移行期 JIA 患者を診療する小児科医、成人科医、その他医療スタッフに広く周知できるように、他の疾患も含めた「小児リウマチ性疾患移行支援ガイドブック」が作成できればより有用であると考えられる。また、より成人科医と密接した連携を図るべく、関節リウマチガイドラインの中にこの JIA に関する移行支援ガイドの CQ、解説文が組み入れられれば、シームレスな診療ネットワーク構築に寄与するものと考えられる。

全身発症型関節炎の病態解析に関しては、調査対象の見直しも行い、今後の追加調査・解析を具現化していく。

#### **E. 結論**

本年度の研究で作成した「JIA 患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」: 移行期クリニカルクエスト により、JIA 患者の移行支援において中核となるような土台ができた。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患等政策研究事業「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」研究班

「JIA 患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」：移行期クリニカルクエスト

## ○若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis: JIA) 概論

JIA とは、16 歳未満で発症し、少なくとも 6 週間以上持続する原因不明の慢性関節炎と定義される。その病型は 7 つに分類される (表 1)。成人の関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) と異なる点は、成人 (発症) スチル病と病態が類似する「全身型」や、乾癬に伴う「乾癬性関節炎」、強直性脊椎炎とも関連する「付着部炎関連関節炎」などが JIA という括りに含まれることである。さらに、罹患関節数やリウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF) の有無によっても病型が異なるという特徴がある。すなわち、JIA を診療する際にはまず病型を意識することから始める必要がある。

全身型は自然免疫の異常を背景とし、全身性の炎症を繰り返す自己炎症性疾患と考えられている。そしてその病態形成には、IL-6 や IL-1、IL-18 などの炎症性サイトカインが深く関与している<sup>1)</sup>。少関節炎や多関節炎との病態の相違は、予後や治療薬の違いにつながる。全身型の経過中、ウイルス感染などを契機に、マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome: MAS) へ移行することがある。MAS はサイトカインストームとも呼ばれる著しい高サイトカイン血症の状態であるが、治療介入が遅れると生命の危機をもたらす、一刻を争う病態である。

一方、少関節炎および多関節炎は、獲得免疫の異常を背景とする自己免疫疾患と考えられている<sup>2)</sup> が、これらの病態が RA と同一のものであるかは不明である。関節においては炎症細胞の浸潤と滑膜組織の増殖による関節軟骨および骨組織の破壊を認め、これらの炎症反応に TNF- $\alpha$  や IL-6 などのサイトカインが関与しているとされる<sup>3)</sup>が、現在のところ JIA における滑膜炎の詳細は不明な点も多い。RF や抗環状シトルリン化ペプチド (cyclic citrullinated peptide: CCP) 抗体の陽性率は成人の RA ほど高くないが、陽性者はハイリスク群に含まれる<sup>4)</sup>。ハイリスク群に対してはメトトレキサート (MTX) 内服を早期に開始するが、成人とは異なり、小児における薬物動態の点から週に 1 回・朝空腹時に服用することが多い。ハイリスク群ではなく非ステロイド抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) に不応性の少関節炎または多関節炎においても MTX は標準的治療薬となる。MTX の 1 回内用量が多い場合や、軽微な副作用がみられる例では、葉酸の併用を考慮する (CQIII-7 参照)。また、JIA において MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs: DMARDs) は適応外使用となることも留意しておくべきである。さらには、生物学的製剤も JIA と RA とで適応が異なる製剤もあるので注意が必要である。より

詳しい薬剤に関する内容は後述する。

ぶどう膜炎は JIA の関節外症状として特徴的なものである。治療の遅れや不十分な治療による炎症の持続は、白内障や続発性緑内障、帯状角膜変性を来し、視力低下が進んでしまう。詳細は CQIII-10 を参照いただきたい。

成人科へ移行が必要な JIA 患者は、成長期である小児期に受ける長期間の痛みや治療によって心理的負担を強いられ、心理的サポートを必要とする場合もある。移行に際しては、疾患活動性評価だけではなく、心理ケアの視点も取り入れる必要があるだろう。

なお、CQIV-3 でも述べられているが、指定難病の対象となっている「若年性特発性関節炎」には乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎、未分類関節炎は含まれておらず、本移行ガイドでは全身型と関節型（少関節炎・多関節炎）を中心とする記載とした。

<JIA 診療のポイント>

1. 病型を心得る
2. 全身型と関節型（少関節炎・多関節炎）の病態・治療は異なる
3. 全身型は MAS の合併に注意
4. ぶどう膜炎の合併に注意（特に抗核抗体陽性・幼児期発症・少関節炎）

表 1 JIA 分類基準

(ILAR 分類表 2001 Edmonton 改訂<sup>5)</sup>)

分類	定義	除外
全身型	1 関節以上の関節炎と 2 週間以上続く発熱(うち 3 日間は連続する)を伴い、以下の徴候を 1 つ以上伴う関節炎。 1) 暫時の紅斑、2) 全身のリンパ節腫脹、3) 肝腫大または脾腫大、 4) 漿膜炎	a, b, c, d
少関節炎	発症 6 か月以内の炎症関節が 1~4 か所に限局する関節炎。以下の 2 つの型を区別する。 (a) 持続型：全経過を通して 4 関節以下の関節炎。 (b) 進展型：発症 6 か月以降に 5 関節以上に関節炎が見られる。	a, b, c, d, e
多関節炎 (RF 陰性)	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、RF が陰性。	a, b, c, d, e
多関節炎 (RF 陽性)	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、RF が 3 か月以上の間隔で測定して 2 回以上陽性。	a, b, c, e
乾癬性関節炎	以下のいずれか。 1) 乾癬を伴った関節炎 2) 少なくとも次の 2 項目以上を伴う例 (a) 指趾炎	b, c, d, e



	(b) 爪の変形（点状凹窩、爪甲剥離など） (c) 親や同胞に乾癬患者	
付着部炎関連関節炎	以下のいずれか。 1) 関節炎と付着部炎 2) 関節炎あるいは付着部炎を認め、少なくとも以下の2項目以上を伴う例 (a) 現在または過去の仙腸関節の圧痛±炎症性の腰仙関節痛 (b) HLA-B27 陽性 (c) 親や同胞に強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎、Reiter 症候群または急性前部ぶどう膜炎のいずれかの罹患歴がある (d) しばしば眼痛、発赤、羞明を伴う前部ぶどう膜炎 (e) 6歳以上で関節炎を発症した男児	a, d, e
その他の関節炎 (未分類関節炎)	6週間以上持続する小児期の原因不明の関節炎で、上記の分類基準を満たさないか、または複数の基準に重複するもの。	
除外項目： a. 患児や親・同胞での乾癬罹患や乾癬既往歴 b. 6歳以降に発症した HLA-B27 陽性の関節炎男児 c. 強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節、Reiter 症候群または急性前部ぶどう膜炎のいずれかに罹患しているか、親・同胞に罹患歴がある d. 3か月以上の期間において少なくとも2回以上の IgM-RF 陽性 e. 全身型 JIA		

#### 参考資料

- 1) Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 416-426.
- 2) Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2011; 10: 482-489.
- 3) de Jager W, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 589-598.
- 4) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015; 52-66.
- 5) Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision,

<CQ I : 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、JIA の評価・心理的サポート>

CQ I-1 移行期 JIA 患者の評価にはどのようなものがあるか？

評価には尺度により異なるいくつかの方法がある。

全身型以外の JIA では疾患活動性の評価として、Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27) が用いられ、JIA の指定難病重症度分類にも採用されている<sup>1)2)3)</sup>。

RA で一般に使用される Disease Activity Score 28 joints (DAS28)<sup>4)</sup>、Simplified Disease Activity Index (SDAI)<sup>5)</sup>、Clinical Disease Activity Index (CDAI)<sup>5)</sup> で評価する 28 関節には、JIA で高頻度に所見を認める頸椎関節 (約 5~20%) や足関節 (約 25~60%) が含まれない問題点があるため、JIA 患者に使用した場合正確な評価ができない恐れがあり、用いる際には注意が必要である<sup>2)6)</sup>。(付表参照)

全身型 JIA においてはコンセンサスの得られた疾患活動性指標がまだ存在しないため、関節所見や全身性炎症所見、炎症マーカー・滑膜炎マーカーの推移や画像所見等を総合的に鑑みて、疾患活動性を判定する<sup>7)</sup>。付着部炎関連関節炎に代表される脊椎関節炎を伴う病態では成人と同様に Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) を用いての評価を行うことができる<sup>8)</sup>。

また、機能評価としては小児用日常生活評価表 (Childhood Health Assessment Questionnaire : CHAQ) が主に用いられており、これは 19 歳以下に対し使用でき、10 分以内に記載できる簡便さと 20 歳以降で HAQ に移行できる性質を持ち合わせた機能評価指標である<sup>9)</sup>。なお、日本版 modified Rankin Scale (mRS) が現在 JIA の指定難病重症度分類に採用されている<sup>3)</sup>。この評価方法はこれまで JIA や RA の機能評価でほとんど使用されていなかったが、他疾患との比較を行うことを目的に多くの疾患の指定難病重症度分類に採用されており、今後習熟することが必要となる。これまで RA で一般に使用されていた Steinbrocker の分類基準との比較を示す。(付表参照)

その他に QOL を中心とした評価としては Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ) 等があり<sup>10)</sup>、総括的な評価としては Childhood Health Questionnaire (CHQ) や Pediatric Quality of Life Inventory Scores (PedsQL) 等が存在する<sup>11)12)</sup>。

参考資料

1) Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 61: 658-666.

- 2) Wu Q, Chaplin H, Ambrose N, et al. Juvenile arthritis disease activity score is a better reflector of active disease than the disease activity score 28 in adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 635-636.
- 3) 難病情報センター 若年性特発性関節炎（指定難病107）診断・治療指針（医療従事者向け） <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947>
- 4) Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. 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: 44-48.
- 5) Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: S75-S79.
- 6) Bazso AI, Consolaro A, Ruperto N, et al. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36: 183-190.
- 7) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編. 若年性特発性関節炎初期治療の手引き 2015. メディカルレビュー社, 東京, 2015; 68-81.
- 8) Alisa CR, Michelle B, Bertha W, et al. Validation of BASDAI and BASFI in Children with Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: S38.
- 9) Moorthy LN, Peterson MG, Harrison MJ, et al. Physical function assessment tools in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol.* 2008; 6: 9.
- 10) Duffy CM, Arsenault L, Duffy KN, et al. The Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire--development of a new responsive index for juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24: 738-746.
- 11) Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 35-43.
- 12) Varni JW, Seid M, Smith Knight T, et al. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 714-725.

<付表>

○Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27 : 以下の1~4項目の数値の総和で評価する(0~57)

1. 評価者による全般評価(VAS) (0-10cm)

2. 患者による全般評価(VAS) (0-10cm)

3. 活動性関節炎\* 数 (0-27)

\*圧痛または腫脹のある関節。圧痛がない場合は伸展負荷にて痛みがある (下図参照)

注) 伸展負荷による痛みは痛みをうまく訴えられない年少児に対し適応

4. 標準化赤沈値\*\* (0-10)

\*\* (赤沈 1 時間値 (mm) - 20) ÷ 10 で算出 (20 mm/h 未満は 0、120 mm/h 以上は 10)

JADAS-27 の関節図：■の 27 関節中、活動性関節炎数をカウントする。

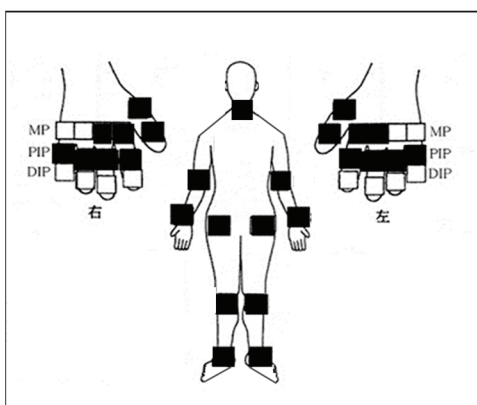
注) 一般に使用される赤沈値は異なるものであり留意されたい。

国際小児リウマチ専門委員会による国際基準に従い、1.0 以下を臨床的寛解、1.1~2.0 を低疾患活動性、2.1~4.2 を中疾患活動性、4.2 以上を高疾患活動性とする。

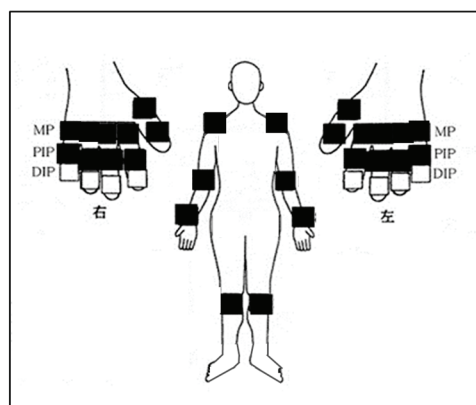
なお、JADAS-27 は日本小児リウマチ学会の HP 内の「学会活動-診療支援ツール」において、自動計算可能である。

<http://plaza.umin.ac.jp/praj/activities/JADAS27Calc.html>

評価関節 (DAS28, SDAI, CDAI との相違)



JADAS-27



DAS28, SDAI, CDAI

注) JADAS27 では頸椎、股関節、足関節が評価項目に含まれている

○機能障害評価指数 (Steinbrocker の分類基準との比較を示す)

- ・ 日本版 modified Rankin Scale (mRS)

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書	
modified Rankin Scale	参考にするべき点
0	全く症候がない。 自覚症状及び他覚症候が共にない状態。



1	症候はあっても明らかな障害はない：日常の勤めや活動は行える。	自覚症状及び他覚症候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態。
2	軽度の障害：発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える。	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態。
3	中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える。	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態。
4	中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態。
5	重度の障害：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。	常に誰かの介助を必要とする状態。
6	死亡	

・ Steinbrocker の分類基準（参考）

class I	身体機能は完全で、不自由なしに普通の仕事ができる。
class II	動作の際に1ヵ所あるいはそれ以上の関節に苦痛があったり、または運動制限はあっても普通の活動ならなんとかできる程度の機能。
class III	普通の仕事とか自分の身のまわりのことがわずかにできるか、あるいはほとんどできない程度の機能。
class IV	寝たきり、あるいは車椅子に座ったきりで、身のまわりのことはほとんどかまったりできない程度の機能。

難病情報センター 若年性特発性関節炎（指定難病 107）診断・治療指針（医療従事者向け）  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947> より引用・一部改変

CQ I-2 移行期 JIA 患者に対して、どのように心理的介入を行うべきか？

慢性経過をたどる JIA 患者では他の思春期・青年期の若者と同様に、就学、就労、生活にかかわる問題、経済問題など、多くの問題を抱えていることがある<sup>1)</sup>。また、思春期・青年期の患者の心理状態は非常に複雑であり、疾患の経緯がアイデンティティー、セルフイメージ、自我の発達に影響を及ぼすこともあり、知的能力が高く、疾患の重症度が高い場合にその影響が大きくなるとされている<sup>2)3)</sup>。

移行期 JIA 患者の場合、朝のこわばり等の不快感の持続、関節の拘縮等の後遺症から行動障害を引きおこし、それが持続することで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<sup>4)</sup>。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。しかしながら、このような安心感は治療に対する受け身の姿勢につながるため、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。そのような場合に、小児科医や内科医のみならず、看護師や（児童）精神科医、臨床心理士などの介入が必要と考える。また、就学、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。このような症例を想定し、施設内の多職種スタッフによる支援基準の作成や定期的なカンファレンスが有効になると思われる。

#### 参考資料

- 1) 武井 修治, 白水 美保, 佐藤 ゆき, ほか. 小児慢性疾患におけるキャリーオーバー患者の現状と対策. 小児保健研究 2007; 66: 623-631.
- 2) Suris JC, Michaud PA, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part I: developmental issues. Arch Dis Child. 2004; 89: 938-942.
- 3) Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. Arch Dis Child. 2004; 89: 943-949.
- 4) 小柳憲司. 慢性疾患が子供の心に及ぼす影響とその対応. 小児科臨床 2012; 65: 547-552.

<CQⅡ：移行期全身型 JIA 患者を診る上で知っておくべき知識>

#### CQⅡ-1 全身型 JIA の長期予後について分かっていることは何か？

全身型 JIA の予後は、30-40%は初回のエピソードが寛解後も長期にわたり無治療下での寛解を維持し治癒に至るとされている。10-20%は再燃寛解を繰り返し、約 50%は治療抵抗性を示し、疾患活動性が持続する。活動性が持続するタイプは、全身症状が落ち着いた後も多関節炎が遷延し、関節拘縮、強直化、関節破壊に至ることもあり、JIA の病型の中でも寛解率が低いとされている（全身発症型関節炎）。全身型 JIA 患者の成人期の関節機能予後に関して、発症 26-30 年後に整形外科的手術が 47-75%に施行されている<sup>1) 2)</sup>。最近のドイツからの報告では、疾患活動性が落ち着いた患者は 2000 年の 19%から 2013 年には 41%に増加したとしている。ステロイドや DMARDs で治療された割合は一定であったが、生物学的製剤で治療された患者が増加していた。しかし、3 年間の追跡期間中、約 30%の患者はステロイドから離脱できず、進行性の活動性病態が持続していることも示されている<sup>3)</sup>。死亡率については、全身型 JIA は他の病型よりも高く 0.6-4%とされている<sup>4)</sup>。

## 参考資料

- 1) Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1428-1435.
- 2) Malviya A, Johnson-Lynn S, Avery P, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood and orthopaedic intervention. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1411-1417.
- 3) Klotsche J, Raab A, Niewerth M, et al. Outcome and Trends in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000-2013. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 3023-3034.
- 4) Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 599-608.

### CQ II-2 全身型 JIA 患者を診る上で知っておくべき症状は何か？

全身型 JIA は、弛張熱または間欠熱、リウマトイド疹、関節炎を主徴とし、しばしば肝脾腫、リンパ節腫脹、胸膜炎、心膜炎を伴う。急性期には MAS の合併に注意する必要がある（詳細は CQ II-10 参照）。全身型 JIA では発症初期には関節症状を欠く症例も存在する。また、疾患活動性が持続する経過の中で多関節炎を認めるようになる。罹患関節は、膝関節、手関節、足関節に多く、頸椎、股関節、手の小関節、顎関節などにも認める。そのほか、筋痛も比較的多く認める症状であり、疾患活動性が高い時に伴うことが多い。これらの症状は初発時のみならず、再燃時にも生じるためフォロー中も注意が必要である。全身型 JIA 患者では、遷延する炎症や関節障害に加え、長期にわたるステロイド使用などが関与し、低身長、骨密度低下、筋量低下、眼合併症、糖・脂質異常、肥満、高血圧などの問題が出現するため、定期的なモニタリングは重要である<sup>1)</sup>。

## 参考資料

- 1) Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1905-1913.

### CQ II-3 全身型 JIA 患者を診る上で知っておくべき体調不良時の対応は何か？

体調不良時の対応として、原疾患の再燃であるか判断するために他疾患の除外は肝要である。中でも感染症は、免疫異常を基盤とする JIA は疾患自体が易感染性を呈していること<sup>1)</sup>、ステロイドをはじめとする治療薬の使用により感染症のリスクが高くなることから鑑別

診断上最も重要となる。JIAにおいて治療に関連した感染症では死亡例や治療中止が必要な例は稀であるとされているが<sup>2)</sup>、全身型 JIA では他の病型に比べて感染症罹患の頻度が高く、低年齢での生物学的製剤導入、重症感染症の既往がリスク因子となる<sup>3)</sup>。トシリズマブやカナキヌマブ使用時には、免疫応答の抑制により臨床症状や血液検査などがマスキングされる可能性があるため、種々の所見や検査結果から総合的に判断する。ニューモシスチス肺炎、带状疱疹などの日和見感染も注意が必要である。ヘルペスウイルス属は、成人期には既感染による潜在感染症からの再活性化として認められることが多いが、若年者では新規感染する可能性があることも注意すべきである。病原体によっては、免疫抑制治療の中止が病態の増悪につながることもあるため慎重な対応を要する。全身型 JIA の発症が低年齢である場合、予防接種が未完了である可能性もあるため、罹患歴だけでなく予防接種歴も確認し必要に応じ抗体価も検査する。また、全身型 JIA では他の病型に比べてステロイドが長期間、高用量投与されている症例が多いが、体調不良時にステロイド内服が困難となった場合は経静脈投与を行うのが望ましい。また、医原性副腎機能不全をきたすステロイドの量や投与期間については一定の見解はないが、ストレスの程度に応じステロイド補充療法も考慮すべきである<sup>4)</sup>。

#### 参考資料

- 1) Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2773-2780.
- 2) Tarkiainen M, Tynjala P, Vahasalo P, et al. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1170-1176.
- 3) Brunelli JB, Schmidt AR, Sallum AME, et al. High rate of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients under biologic therapy in a real-life setting. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 264-270.
- 4) 柳瀬 敏, 笠山 宗, 岩崎 泰, ほか. 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針. *日本内分泌学会雑誌* 2015; 91: 1-78.

#### CQ II-4 全身型 JIA 患者の診療における、定期検査について必要な知識は何か？

全身型 JIA の定期受診時は①疾患活動性の評価②治療薬による副作用の監視目的で各検査を施行する。①疾患活動性の評価については発熱等の全身症状の評価及び関節症状の評価を主に行う。血液検査では、血算、各トランスアミナーゼ、フェリチン、免疫グロブリン、MMP-3、CRP、赤沈値などに加えて、可能であれば炎症を反映する凝固線溶系(FDP、D-ダイ



マー)や尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン、血清アミロイド A 蛋白等についての検査を行う<sup>1)</sup>。また、関節症状を伴う症例では定期的に単純 X 線検査を行い骨の評価を行うとともに、適宜 MRI (ガドリニウム造影が望ましい) や超音波検査で活動性の関節炎が存在しないか評価を行うことが望ましく、特に全身症状を伴わない関節炎が遷延する症例 (全身発症型関節炎) は関節炎に対して関節型 JIA に準ずる定期検査が必要である (CQIII-4 参照)。

全身型 JIA の全身症状が再燃した際は、血液検査で CRP の上昇を始めとする炎症所見が認められるが、非特異的な検査所見となり得るので、他の症状や臨床経過などとあわせて感染症を鑑別する。しかし、血小板の減少、トランスアミナーゼの上昇、フェリチン・尿中  $\beta 2$  ミクログロブリンの著明な上昇、凝固線溶系の亢進等が認められる場合は MAS を発症している可能性があり、注意を要する (CQII-10 参照)。トシリズマブやカナキヌマブを使用中の場合、全身症状の再燃初期や MAS の発症初期に全身症状や炎症所見がマスキングされてしまうことがあるので、再燃を疑う徴候がある場合は注意深く監視する必要がある<sup>2)3)</sup>。

治療薬による副作用の監視目的については、主にステロイドの長期使用に伴う合併症 (高血圧、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症、眼合併症等) についての検査を行う。

#### 参考資料

- 1) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015.
- 2) 横田俊平, 武井修治 監修 若年性特発性関節炎 トシリズマブ治療の理論と実際 2009. メディカルレビュー社, 東京, 2009.
- 3) Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. Cytokine 2012; 58: 287-294.

#### CQII-5 全身型 JIA 患者の診療における、NSAIDs の使用法とその注意点は何か？

NSAIDs は、非ステロイド抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs) のことで、ステロイド骨格が含まれていない抗炎症薬である。アラキドン酸代謝の律速段階であるシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX) の活性を抑制することで、プロスタグランジン (prostaglandin: PG) の産生を抑制する。その結果、抗炎症作用と鎮痛作用が発揮される。

全身型 JIA では、発熱や関節痛を訴えるため、しばしば使用される。一方で、炎症病態が鎮静化し、疼痛もなければ、早期に中止されるようになってきた。

本邦において「若年性特発性関節炎」に適応のある NSAIDs はないが、「関節痛および関節炎」に対して適応のあるイブプロフェンとナプロキセンは小児の使用が可能であるため、JIA の場合にはこれらの使用が推奨されている。アスピリンは、薬剤性肝障害の発生頻度が高いことや Reye 症候群を誘発する恐れなどから、JIA の治療では使用されない。また、小児における選択的 COX-2 阻害薬の有効性と安全性についての情報はなため積極的な使用はされていないが、移行期になれば慎重に適応を検討できる。

特に注意したい副作用は消化管障害である。胃・十二指腸のみならず、小腸や大腸にも起こることがあり、薬剤自身の鎮痛作用で自覚症状が乏しいことが特徴でもある。予防方法には確立したものはなく、早期に発見し同薬を中止するか、中止できない場合にはプロトンポンプ阻害薬や PG 製剤による治療を行う。なお小児におけるプロトンポンプ阻害薬や PG 製剤の有効性と安全性についての情報は十分ではなく、小児期の適応はエソメプラゾール・マグネシウム水和物に限られるが、移行期になればそれ以外の薬剤も慎重に適応を検討できる。

#### 参考資料

日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015

#### CQ II-6 全身型 JIA 患者の診療における、ステロイドの使用法とその注意点は何か？

全身型 JIA において、ステロイドの全身投与は主たる治療のひとつである。治療開始にあたっては、治療反応性の評価や合併症への迅速な対応のため、入院での治療が原則である。中でもメチルプレドニゾロンパルス療法は、速やかな炎症病態の改善とステロイドの総投与量を減らすために有効な治療方法である。

病勢が落ち着いていれば、減量を計画する。再燃を恐れすぎて減量が進まないのも患者にとっての不利益につながるため、欧州リウマチ学会の提言している「2週間ごとに10%ずつ減量」を目安に、減量を計画する。性急なステロイドの減量は急性副腎不全や全身型 JIA の再燃につながるため、注意が必要である。

副作用は様々なものが知られており、骨粗鬆症、緑内障や白内障、満月様顔貌、成長障害、肥満、皮膚線条、多毛、尋常性ざ瘡、易感染性、高血糖、高血圧、消化管潰瘍、脂質異常症・動脈硬化、無菌性骨壊死、精神症状などがある。ステロイドの投与量や投与期間に応じて頻度が高くなるものが多いため、症状がなくても定期的に骨密度の測定を行ったり眼科を受診したりモニタリングを行うことが大切である。漫然とステロイドを投与し続けることは避けたい。

## 参考資料

日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015

### CQ II-7 全身型 JIA 患者の診療における、conventional synthetic DMARDs (csDMARDs, 従来型抗リウマチ薬)やその他の薬剤について必要な知識は何か？

全身症状（発熱、発疹、倦怠感など）を治療対象とする場合、生物学的製剤の登場前には病勢の抑制やステロイド減量を目的としてシクロスポリンや csDMARDs が試みられた。しかし治療効果は限定的であり、副作用のため中止せざるを得ない場合も少なくなく<sup>1)</sup>有効性は低いと考えられる。

関節症状を治療対象とする場合、すなわち経過中に関節炎が持続する「全身発症型関節炎」の場合、MTX やシクロスポリンなどが使用されたが効果は限定的であった<sup>2)3)</sup>。

以上より、全身型 JIA における csDMARDs の有効性を示す報告はなく、使用を検討する場合には小児リウマチ専門医への相談が勧められる<sup>4)</sup>。

一方で、全身型 JIA の経過中に MAS を発症した場合にはシクロスポリンが用いられる。また、全身型 JIA での報告は少ないものの、ぶどう膜炎を合併した場合には MTX が用いられる。

## 参考資料

1) N. Ruperto, A. Ravelli, E. Castell, et al. Cyclosporine A juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 599-605.

2) Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis & Rheumatism 2000; 43: 1849-1857.

3) Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 907-913.

4) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015; 52-59, 91-94.

### CQ II-8 全身型 JIA 患者の診療における、生物学的製剤について必要な知識は何か？

現在(2019年 2月時点)本邦において全身型 JIA に使用できる生物学的製剤は抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブと、抗ヒト IL-1 $\beta$ モノクローナル抗体であるカナキヌマブである。トシリズマブはステロイドの減量が困難な場合に使用され、カナキヌマブはトシリズマブを使用してもステロイドの減量が困難な場合、トシリズマブが副作用のために継続できない例に用いられる。いずれも全身型 JIA に対する優れた効果が期待できるが、両者の使い分けは未だ確立されたものはない。また、それぞれの使用法や注意点に関しては、日本小児リウマチ学会から発刊されているトシリズマブ使用の手引き<sup>1)</sup>とカナキヌマブ使用の手引き<sup>2)</sup>を参照されたい。

全身型 JIA のうち、難治性の関節炎が残存するような症例に対してはエタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプトが使用されることもあるが、適応については専門医による適切な判断が必要である。

#### 参考資料

- 1) 横田俊平, 今川智之, 武井修治, ほか. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き(2008) I. トシリズマブ 小児科学会雑誌 2008; 115: 911-923.
- 2) 市販後調査のための全身型若年性特発性関節炎に対するカナキヌマブ使用の手引き 小児リウマチ 2018; 9: 88-92.

#### CQ II-9 全身型 JIA 患者の診療において注意すべき合併症は何か?

重篤な合併症として MAS がある(後述)。またステロイドの長期使用者では骨粗鬆症や白内障などの眼合併症に注意を要するため、骨密度の検査や眼科医による診察を定期的に行う必要がある。長期に炎症が残存している場合はアミロイドーシスの合併も報告されており、注意が必要である。

#### CQ II-10 全身型 JIA 患者を診る上で知っておくべき、マクロファージ活性化症候群について必要な知識は何か?

MAS は全身型 JIA の 10%程度に合併し、そのうちの 20%が死に至る重篤な病態である。診断には血清フェリチンの高値(>684 ng/ml)や血小板の減少( $\leq 18.1$  万/ml)、AST 高値(>48U/L)など Ravelli らの基準<sup>1)</sup>が用いられており、本邦でも同基準の有用性が報告されているが<sup>2)</sup>、時間単位で病状が悪化する症例も多く、評価を繰り返し行う必要がある。弛張熱から稽留熱への変化、出血斑などの出現なども MAS を疑う所見として重要である。MAS への治療に際してはデキサメタゾンパルミチン酸エステル(リポ化ステロイド)の静脈注射や、シ

クロスポリンの持続静注が本邦では一般的であり、より重症度が高いと判断される場合は血漿交換が考慮される。なお、デキサメタゾンパルミチン酸エステル注射液やシクロスポリンは、JIA には保険適用されていない。生物学的製剤使用時には非使用時と比較して、MAS の症状が軽微であったり、血清フェリチン値がそれほど高くないなど血液データがマスキングされる傾向にあり<sup>3)4)</sup>、より注意深い観察が必要である。

#### 参考資料

- 1) Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Pediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 566-576.
- 2) Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2018; 70: 1412-1415.
- 3) Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine.* 2012; 58: 287-294.
- 4) Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2018; 70: 409-419.

<CQⅢ 移行期関節型 JIA 患者を診る上で知っておくべき知識>

#### CQⅢ-1 関節型 JIA の長期予後について分かっていることは何か？

関節型 JIA の治療成績は、生物学的製剤の導入により著しく改善した。成人と大きく異なる点は、JIA は RF 陰性多関節炎や少関節炎などを含む点である。JIA は 7 つの病型を含み、病型によって治療反応性は異なる<sup>1)</sup>。今中らの報告では全身発症型関節炎や RF 陽性多関節炎は、15 年以上の経過中、8 割の患者が治療をやめることができないが、一方で全身型発症全身型の患者では 8 割程度の患者が治療を終了することができている<sup>2)</sup>。

現在 (2019 年 2 月時点) 本邦において関節型 JIA に対して適応取得しているのは、エタネルセプト (保険適用取得年 2009 年)、アダリムマブ (同 2011 年)、トシリズマブ (点滴製剤) (同 2008 年)、アバタセプト (点滴製剤) (同 2018 年) の 4 製剤である。つまり現在はリウマ



チ性疾患の主要製剤である TNF 阻害薬、抗 IL-6 受容体抗体製剤、T 細胞活性化阻害薬の 3 種類を使うことができるようになった。これまでの知見では、治療成績に関してこれらの製剤間に差はないとされている。

一方、諸外国においては生物学的製剤が JIA に対して、1999 年以降次々と認可されており、長期成績が明らかにされつつある。ノルウェーからのコホート研究で発症から 8 年後の治療評価としての寛解(Wallace' s criteria<sup>※</sup>)は 97% (410/423) で達成しており、そのうち治療なし寛解(clinical remission off medication)は 166 例(40%)で達成していた。一方で、機能評価(CHAQ)において 32.7%(111/340)は何らかの機能障害を呈していたと報告されている<sup>3)</sup>。また、ギリシャからは 17 年間のコホート研究で 47.6%の患者が治療なし寛解を達成し、30.3%で機能障害を呈していたと報告されている<sup>4)</sup>。これらの研究報告から、関節型 JIA を総じて、約 4 割が治療なし寛解を達成できるが、約 3 割の患者で何らかの機能障害が残っているとと言える。しかしながらこれらのコホート研究でも病型によって予後は異なり、また本邦で未承認の生物学的製剤を使用されている症例も含まれているため、必ずしも本邦 JIA 患者に当てはまるものではない。本邦においては 2007 年に武井らが発症 10 年以内に治療なし寛解となる患者は約 3 割とも報告している<sup>5)</sup>が継続的な調査が望まれる。特に治療薬の中止に関しては再燃するリスクについて十分に患者(場合によっては親)への説明を行っておくべきであろう。

※Wallace' s criteria : Wallace らが提唱した JIA の臨床寛解の定義と期間に関する基準で、①JIA による発熱・皮疹・漿膜炎・脾腫・リンパ節腫脹がない、②関節腫脹・疼痛がない、③活動性のぶどう膜炎がない、④炎症反応が陰性、を満たすものが寛解となる。治療中の安定した寛解の定義を 6 か月間、全ての治療を中止したのちも安定した寛解の定義を 12 か月とした<sup>6-8)</sup>。

#### 参考資料

- 1) 横田俊平, 武井修治, 森雅亮, ほか. 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015: 80.
- 2) 今中啓之, 武井修治, 前野伸昭. JIA の長期予後と基本治療-小児リウマチ医へのトリアージ-. 臨床リウマチ 2006; 18: 187-190.
- 3) Rypdal V, Arnstad ED, Aalto K, et al. Predicting unfavorable long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis: results from the Nordic cohort study. Arthritis Res Ther. 2018; 20: 91.
- 4) Dimopoulou D, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, et al. Predictors and long-term outcome in Greek adults with juvenile idiopathic arthritis: a 17-year continuous follow-up study. Rheumatology (Oxford). 2017; 56: 1928-1938.
- 5) 武井修治, 白水美保, 佐藤ゆき, ほか. 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: 623-631.

6) Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2004; 31: 2290-2294.

7) Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al. Patterns of clinical remission select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3554-62.

8) Wallace CA, Ravelli A, Huang B, et al. Preliminary validation of clinical remission criteria using OMERACT filter for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2006; 33: 789-795.

### CQⅢ-2 関節型 JIA 患者を診る上で知っておくべき関節症状は何か？

少関節炎・多関節炎の症状としては関節の腫脹、疼痛(圧痛)、熱感、発赤、可動域制限、こわばりが挙げられる。関節炎が長期に及ぶと関節の変形(骨びらん、関節脱臼/亜脱臼、骨性強直)を認める。強い炎症が長期間に及び存在した症例では成長障害が認められることもある。また、小児では顎関節に炎症を認めやすく、小顎症や咬合不全を認めることがあるため、診療時は顎関節の症状についても注意する必要がある。少関節炎においては、膝関節や足関節等の下肢の大関節が罹患することが多い。

#### 参考資料

日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015

### CQⅢ-3 関節型 JIA 患者を診る上で知っておくべき体調不良時の対応は何か？

体調不良の原因として、原疾患の再燃なのか原疾患以外なのかをまず判定する。初発時と同様の症状が出現した場合には再燃を懸念し評価を行う(CQⅢ-4 参照)。再燃の場合は疾患活動性評価および治療強化を行う。薬剤減量・感染症罹患・ストレス過負荷(過労、睡眠不足、生活リズムの乱れなど)などは再燃の誘因となりうるため、定期外来受診時の対応および指導が重要である。

原疾患以外では感染症が最も重要となる。免疫異常を基盤とする JIA は疾患自体が易感染性を呈していること<sup>1)</sup>に加え、MTXをはじめとする治療薬の使用により感染症の罹患・遷延・再活性化のリスクが高くなるためである。ゆえに感染症を疑う場合には病原体検索と重症化予防に努める。小児リウマチ性疾患を専門とする医師からは感染症による発熱時や重

篤な感染症罹患時は MTX の服用を延期するという意見が多い。しかし、個々の症例により状況が異なるため判断に迷う際は専門医との連携が望ましい<sup>2)</sup>。MTX 使用例において EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患が報告されており、同疾患が疑われる場合には、MTX の一時中止を検討する<sup>3)</sup>。RA では HBV キャリアにおける MTX 使用例において、HBV 再活性化による「de novo B 型肝炎」が問題となる。小児では母子垂直感染による HBV キャリアは少ないが、家庭や集団生活での水平感染や思春期以降の STD としてのリスクがあるため、B 型肝炎ワクチン接種が望ましい。JIA 患児は MTX 使用中では帯状疱疹のリスクが 1.4 倍になる<sup>4)</sup>。生物学的製剤の使用例においては、結核、ニューモシスチス肺炎、アスペルギルス感染症などの感染症に注意が必要である。特にトシリズマブ使用時には、発熱や CRP の抑制効果が強く、感染徴候がマスキングされる可能性があるため、種々の所見や検査結果から総合的に判断する。麻しん、水痘、EB ウイルス、結核など免疫抑制薬使用例で重篤な経過をとりうる感染症に関しては治療開始前に抗体価測定や現在の感染の有無を評価しておくことが望ましい<sup>2)</sup>。

感染症など原疾患以外の原因により原疾患が再燃する 경우가少なからず存在するため、全ての体調不良時には疾患活動性を評価する必要がある。

#### 参考資料

- 1) Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2773-2780.
- 2) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015; 78-79, 84-91.
- 3) Takeyama J, Sato A, Nakano K, et al. Epstein-Barr virus associated Hodgkin lymphoma in a 9-years-old girl receiving long-term methotrexate therapy for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28: 622-624.
- 4) Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1384-1389.

#### CQIII-4 関節型 JIA 患者の診療における、定期検査について必要な知識は何か？

関節型 JIA における主な定期検査は血液・尿検査と画像検査、眼科的検査が挙げられる。血液検査・尿検査は病勢のモニタリングだけではなく、使用薬剤の副作用についての監視目的でも定期的に施行する。MMP-3 の上昇は再燃を示唆する所見ではあるが、再燃時は必ずしも CRP や MMP-3 の上昇を伴うわけではなく、関節における画像検査が重要であるのは RA と

同様である。また、MMP-3は小児期に低値となることが知られており<sup>1)</sup>、移行期の年齢でもMMP-3が成人に比べ低値をとることが多いことに注意する。

主な画像検査は単純X線検査、MRI、関節超音波検査である。単純X線検査は炎症が遷延した結果生じる骨変化を評価するために行い、関節炎の活動性の評価は軟部組織の評価が可能なMRI及び関節超音波検査で行う。

単純X線検査は罹患関節に定期的に行い、骨病変の評価を行う。MRI及び超音波検査は炎症程度の評価、炎症の検索、治療効果判定、寛解の確認等に用いる。JIAにおけるMRIはRAと同様、ガドリニウム造影を行うことで関節炎描出の精度が上昇する。超音波検査のプローブ走査法は成人における走査法と同様に行い、パワードプラ(PD)を用いることで活動性の炎症に伴う血流の描出が可能である。移行期の小児は骨成長がほぼ完了しており、ほぼ若年成人と同様の超音波画像が得られる場合が多いが、骨化が終了していない関節においては骨化核への栄養血管が認められることに留意する。無症状であるにも関わらず、関節超音波検査で病的PD陽性のsubclinicalな関節炎を認める場合があるが、RAでの報告<sup>1)2)</sup>とは異なり病的PD陽性のsubclinicalな関節炎は臨床的再燃の予測因子であるというevidenceはまだ不足している。しかし近年、病的PD陽性のsubclinicalな関節炎を有するJIAは臨床的再燃率が上昇するという報告があり<sup>4)</sup>、骨破壊のリスクである可能性が高いと考えられ、認められた場合は治療介入を検討する必要もある。

関節型JIAの重要な関節外症状にぶどう膜炎があげられる。関節炎の発症時にぶどう膜炎を認めなくても経過中に発症することがあるため、またぶどう膜炎は無症候性であることがあり早期発見早期治療が視力予後に影響するため、定期的に眼科を受診してぶどう膜炎を検索することが重要である。詳しくはCQIII-10を参照いただきたい。

#### 参考資料

- 1) 中島章子, 高橋亮岳, 宮前多佳子, ほか. 若年性特発性関節炎(JIA)の診断および活動性の評価における血清学的マーカーの検討(IgG, anti-CCP-antibody, MMP-3, COMP, HO-1について) 臨床リウマチ 2008; 20: 336-341.
- 2) Sciré CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. Rheumatology. 2009; 48: 1092-1097.
- 3) Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 172-175.
- 4) Miotto E, Silva VB, Mitraud SAV, Furtado RNV, et al. Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare: a prospective study. Pediatr Rheumatol Online J. 2017; 15: 80.

### CQIII-5 関節型 JIA 患者の診療における、NSAIDs の使用法とその注意点は何か？

NSAIDs の作用機序や、小児における適応については「CQII-5 全身型 JIA 患者の診療における、NSAIDs についての知識は？」を参考にされたい。

NSAIDs によって関節炎の改善を認める場合は、そのまま維持する。鎮痛効果が得られ、NSAIDs のみでも関節炎そのものが鎮静化する場合もある。しかし多くの場合では、CRP や赤沈値などの炎症マーカーや、MMP-3 などの関節炎マーカーの改善には至らない。関節エコーなどの画像所見も評価しながら、関節腫脹が残存する場合、血液検査で炎症マーカーや関節炎マーカーが陽性の場合には、鎮痛に成功しても次の段階の MTX による治療へ移る。

成人に比べると頻度は少ないが、特に注意したい副作用は消化管障害である。また腎血流低下による腎機能障害や肝機能障害も知られており、できるだけ低用量の使用を心がけることと、定期的に血液検査などでのモニタリングが必要である。

#### 参考資料

日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015

### CQIII-6 関節型 JIA 患者の診療における、ステロイドの使用法とその注意点は何か？

投与方法としては全身投与（内服、静脈注射）と関節注射がある。

特に全身投与は、全例で使用されるべきではなく、関節炎による疼痛が日常生活に支障をきたす程の症例に限定して DMARDs の効果が発現するまでの橋渡しの使用にとどめる。内服では、プレドニゾロン 0.1~0.2mg/kg/日（初期最大量 15mg/日程度）を使用する。静注では、リポ化ステロイドであるデキサメタゾンパルミチン酸エステル注射液（リメタゾン®）2.5mg/回を月に 1-2 回程度投与する方法がある。なお、デキサメタゾンパルミチン酸エステル注射液は RA のみに適応があり、JIA では適応外使用となる。いずれも 3 か月を目安に DMARDs の効果が表れ次第、速やかに漸減中止し、長期間の漫然とした使用は避ける。全身投与の副作用として、易感染性、消化性潰瘍、成長障害、副腎機能低下、高血圧、白内障・緑内障、骨粗鬆症などが挙げられるが、関節炎に対して使用する場合は、少量・短期間のため、通常は問題とならない。

関節注射は、海外では少関節炎で使用されることが多いが、本邦小児で関節注射を施行することは少なく、方法や安全性についても明確な基準はない。移行期 JIA においては RA に準じた投与方法となる。関節注射の副作用として、主に関節局所の感染や軟骨障害の他に全



身的副作用に注意が必要となる。全身投与同様に頻回に必要な時は、DMARDs の変更を検討する。

#### 参考資料

日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015; 61-62.

### CQIII-7 関節型 JIA 患者の診療における、MTX の使用法とその注意点は何か？

NSAIDs を 2 週間程度使用しても関節炎が軽快しない症例に使用するが、リスク因子（抗 CCP 抗体陽性、RF 陽性、手関節炎または足関節炎に炎症マーカー高値（CRP・赤沈値が正常上限の 2 倍以上）を伴う、頸椎または股関節病変がある、画像で骨破壊や骨髄浮腫を認める）を一つ以上有する症例は診断時から投与を開始する<sup>1)</sup>。また、JIA 関連ぶどう膜炎にも効果があるとされる。

成人に比べ小児では腎からの排泄が早いなど特有の薬物動態をとり、小児 JIA においては 10mg/m<sup>2</sup>/週（約 0.3mg/kg）<sup>2)</sup> 週 1 回・朝 1 回の空腹時内服<sup>3)</sup> が最適であると考えられているが、成人量（最大 16mg/週）を超えない範囲で使用する。本邦 JIA 患者におけるポリグルタミル化 MTX（MTX-PG）を用いた調査結果では、5～10mg/m<sup>2</sup>/週が至適用量である事、分割投与・食後投与群では嘔気の合併率が上昇する事が示された<sup>4)</sup>。また、皮下注射は成人、小児共に国内では保険適応はなく、使用されない。MTX の薬物動態は年齢依存性とされる<sup>5)</sup> が、乳幼児期に比べ、思春期では投与量当たりの MTX-PG 濃度が 1.5～2 倍になる事が示されたため、年齢に応じた用量の減量（乳児期・学童期 5～9mg/m<sup>2</sup>→思春期以降 4～7mg/m<sup>2</sup>）を考慮する必要がある<sup>4)</sup>。実際に副作用がみられる場合は、年齢に応じた用量の減量を検討する。1 回内服量が多い場合や軽微な副作用を認める症例では、MTX 投与 24～48 時間後に MTX 投与量の 25～50%の葉酸製剤（フォリアミン®）を週 1 回食後に内服させる<sup>6)</sup>。

JIA では、RA で問題となるような、MTX 肺炎や MTX 関連リンパ増殖性疾患が起こることは稀である。

#### 参考資料

- 1) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015
- 2) Cassidy JT, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology 6<sup>th</sup> edition. Elsevier, Philadelphia, 2010; 211-235.
- 3) Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, et al. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. J Rheumatol. 1995; 22: 1570-1573.

- 4) 岡本奈美, 中岸保夫, 西村謙一, ほか. 本邦小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濃度の有用性と至適用法用量の検討(会議録) 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 28回 Page92(2018.10)
- 5) Albertioni F, Flatø B, Seideman P, et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol. 1995; 47: 507-511.
- 6) Killeen OG, Gardner-Medwin JM. In juvenile idiopathic arthritis, is folate supplementation effective against methotrexate toxicity at the expense of methotrexate's efficacy? Arch Dis Child. 2006; 91: 537-538.

#### CQIII-8 関節型 JIA 患者の診療における、MTX 以外の csDMARDs について必要な知識は何か？

RA と関節型 JIA では csDMARDs の適応範囲が大きく異なっている。RA では csDMARDs として、免疫抑制力の弱い免疫調整剤（サラゾスルファピリジン、金製剤、D-ペニシラミン、ブシラミンなど）と免疫抑制力の強い免疫抑制剤（MTX、レフルノミド、タクロリムス、ミゾリビン、イグラチモドなど）が用いられる。一方、関節型 JIA においては MTX 以外にはエビデンスのある有効性についての報告はない。これらの薬剤は副作用の頻度も高いため、小児ではその多くについて使用を推奨しない<sup>1)</sup>。2011 年の ACR の勧告では罹患関節が 4 か所以下の付着部炎関連型で、NSAIDs やステロイド関節注射が無効な場合に限りサラゾスルファピリジンを推奨しているが<sup>2)</sup>、本邦では MTX 以外の csDMARDs について小児適応はない<sup>3)</sup>。

#### 参考資料

- 1) Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, et al. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. BMC Pediatr. 2012; 12: 29.
- 2) Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, 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. 2011; 63: 465-482.
- 3) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015; 62

#### CQIII-9 関節型 JIA 患者の診療における、生物学的製剤について必要な知識は何か？

2019年2月現在、本邦において関節型 JIA に対して適応取得しているのは、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ(点滴製剤)、アバタセプト(点滴製剤)の4製剤である。トシリズマブ皮下注製剤(シリンジ・オートインジェクター)、アバタセプト皮下注製剤(シリンジ・オートインジェクター)及びエタネルセプトのシリンジ及びペン製剤(25mg・50mg)は JIA では承認されていないことには十分留意していただきたい。

関節型 JIA は少関節炎や(RF 陽性/陰性)多関節炎などいくつかの病型を含んでおり、その治療方針および生物学的製剤の適応などについては2011年に米国リウマチ学会から JIA における治療方針の推奨が提唱されている<sup>1)</sup>ので参考にしていきたい。

関節型 JIA に対して生物学的製剤を用いる場合に必要な知識は、成人における生物学的製剤の注意点と同じである<sup>1)</sup>。つまり、導入前に感染症の既往、潜在性をチェックしておき、必要に応じた定期評価を継続することが重要である。一方で、成人と異なり、体重換算で投与量を調整する必要があるが、移行年齢に達した JIA 患者ではこの点が問題となることは少ないと予想される。また、移行のタイミングが大学進学や就職に伴うことが多いが、中には同世代と比較しても精神的に成熟できていない症例もいる<sup>2)</sup>ため、自己注射の適否や指導については患者個人の個性や社会生活に応じて検討することが必要と思われる。

#### 参考資料

- 1) Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, 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: 465-482.
- 2) 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, ほか. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日本小児科学会 [www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013\\_12.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf)

#### CQⅢ-10 関節型 JIA 患者の診療において注意すべき関節外症状と合併症は何か?

関節外症状としてぶどう膜炎が重要である。有病率は世界でも地域差があり、欧米では JIA の 11.6~20.5%<sup>1)~5)</sup>に合併することが報告されているが、小児リウマチ医のいる15施設を対象にした2016年の調査<sup>6)</sup>では、本邦の JIA 関連ぶどう膜炎の有病率は約6%だった。病型により有病率は大きく異なり、本邦では少関節炎が JIA 全体の約8割を占めていた<sup>6)</sup>。全身型と RF 陽性多関節炎で合併することは稀とされる。リスク因子としては、少関節炎、関節炎若年早期発症、抗核抗体陽性、RF 陰性、抗 CCP 抗体陰性が挙げられ、7歳まで、関節炎診断から7年までに多くが発症していた<sup>6)</sup>。また、関節炎がぶどう膜炎に先行することもある。発症部位は前部が多い。症状は眼痛、眼充血、頭痛、視力低下、羞明、霧視、飛蚊症などがあるが、これらは急性のぶどう膜炎で見られることが多く、JIA 関連ぶどう膜炎に多

い慢性のぶどう膜炎は、多くが無症候性である。ぶどう膜炎の合併症は、黄斑障害、白内障、緑内障、虹彩後癒着、帯状角膜変性などがあるが、白内障はステロイド点眼(特に1日>3回)を漫然と長期に使用している場合に起こりやすくなる<sup>7)</sup>。最終的に視力が回復しないことも多く、失明に至ることもある。関節炎の活動性とは並行せず、関節炎発症前・治療中・治療中止後のいずれの時期にも発症するため、定期的な眼科受診が重要であり、関節炎治療中止後も年1回程度の定期的な眼科受診をすることが望ましい。本邦では下図に示す間隔での眼科検査が推奨されている<sup>8)</sup>。ぶどう膜炎の治療の基本はステロイド点眼であるが、炎症が続くことで、視力低下や合併症を生じるため、ステロイド点眼を3回/日以下に減量できないときは、MTX内服や生物学的製剤の併用を積極的に行う。生物学的製剤はアダリムマブ、インフリキシマブが有効とされ、エタネルセプトは有効性の観点から推奨されない<sup>9)</sup>。その他の製剤は少数の報告があるのみである。保険適応に関しては、アダリムマブはJIAに適応があるが、アダリムマブ、インフリキシマブともにJIA関連ぶどう膜炎に多い前部ぶどう膜炎に適応はない。

ステロイドの影響だけでなく慢性の関節炎のために低身長や低体重などの全身の成長障害<sup>10)</sup>や、脚長差、小顎症などの局所の成長障害を生じることがある。JIAにおける成長障害の機序には、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインの成長板や骨成熟への直接または間接的な作用が含まれる<sup>11)</sup>。

また、JIAで血管炎や間質性肺炎の合併は稀である。

#### 関節炎発症から $\leq$ 4年

JIA 発症型	抗核抗体	眼科受診間隔	
		発症年齢 $\leq$ 6歳	発症年齢 $\geq$ 7歳
少関節炎、RF陰性多関節炎、未分類関節炎	陽性	3か月ごと	6か月ごと
少関節炎、RF陰性多関節炎、未分類関節炎	陰性	6か月ごと	6か月ごと
4歳未満発症乾癬性関節炎	*	3か月ごと	
その他	*	12か月ごと	12か月ごと

#### 4年<関節炎発症から $\leq$ 7年

JIA 発症型	抗核抗体	眼科受診間隔	
		発症年齢 $\leq$ 6歳	発症年齢 $\geq$ 7歳
少関節炎、RF陰性多関節炎、未分類関節炎	陽性	6か月ごと	12か月ごと
少関節炎、RF陰性多関節炎、未分類関節炎	陰性	12か月ごと	12か月ごと

4歳未満発症乾癬性関節炎	*	6か月ごと	
その他	*	12か月ごと	12か月ごと

(\* 抗核抗体陽性の有無は問わない)

図 JIA 関連ぶどう膜炎における眼科受診間隔

#### 参考資料

- 1) Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 647-657.
- 2) Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology.* 2007; 46: 1015-1019.
- 3) Kotaniemi K, Sihto-Kauppi K, Salomaa P, et al. The frequency and outcome of uveitis in patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis in two 4-year cohorts from 1990-1993 and 2000-2003. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 143-147.
- 4) Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, et al. ; CARRA Registry Investigators. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatology.* 2013; 40: 2088-2096.
- 5) Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, et al. ; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol.* 2017; 15: 66.
- 6) 森雅亮：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。厚生労働科学研究費補助金 難病性疾患等政策研究事業 平成 29 年度 研究報告書, 2018; 14-15.
- 7) Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, et al. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1436-1441.
- 8) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015 メディカルレビュー社, 東京, 2015: 94-97.
- 9) Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11: 338-348.
- 10) Saha MT, Verronen P, Laippala P, et al. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 724-728.



11) Wong SC, MacRae VE, Gracie JA, et al. Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis. Growth Horm IGF Res. 2008; 18: 369-378.

### CQIII-11 関節型 JIA 患者を診る上で知っておくべき、在宅自己注射の患者への指導は何か？

JIA 患者の自己注射指導に際しては、各製剤の自己注射スターターキットを活用できる。一方で、移行に際する問題点として患児の精神的未熟性<sup>1)</sup>なども指摘されており、高校生であっても母親など保護者により皮下注射が行われ、それを小児科主治医が許容している場合も考えられる。具体的には、患児が注射製剤の保管場所や室温に戻す必要があること、旅行などで携行する際の基本的な留意点(飛行機に乗る際には預けずに手荷物で持ち込む、保冷バッグに入れるなど)も患児が認識できていない可能性は十分にある。これに関しては日本小児科学会によってまとめられた、移行期医療に対する提言<sup>1)</sup>の中で、小児科主治医が移行医療をスムーズに行うために留意すべき点などを挙げており、今後患者の自立性などの面で改善することが期待される。一方で成人診療科において、特に移行の初期は患者-医師の信頼関係が十分に構築されていないため、患者の尊厳に十分に配慮した指導を行うことが望ましい。成人の RA 患者では知っていて当然のことが、JIA 患者が全く知らないことも多いうえに、患児が社交性も乏しい性格の場合には成人診療科医師に相談できない状況に陥りやすいことにも配慮が必要である。

また、同様に病識の欠如やアドヒアランスが低いと思われる患者もいるが、これは幼少期から治療を行われていたために医師や親へ依存してきた期間が長かったための弊害とも考えられる。それに対しては、小児期のうちに積極的に患者の自立を促す働きかけを行うことが重要であり、成人診療科へ転科した後も、これまで患者が置かれてきた環境について理解と配慮を深め患者指導を行うことが必要である。

#### 参考資料

1) 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, ほか. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日本小児科学会 [www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013\\_12.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf)

<CQIV : 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、患者が必要とする知識・医療行動>

### CQIV-1 患者の自立した医療行動のために保護者へ伝えることは何か？

患者が自立するためには①自分の病気や治療、病歴について正しく理解していること②

基本的な生活や服薬などの自己管理ができること③主治医に体調を伝えて、疑問や不安について質問できることなどが必要となる。医療者は保護者に、医療の主役は患者自身であることを伝え、患者の自立を手助けするように促していく。

患者の自立を促すためには、JIA 発症時から周囲が自主性を育てるための関わりを意識していくことが大切である。特に思春期以降は自立に向けて具体的な準備を進めていくことが望ましい。患者が1人で診察を受ける時間を作り、自分で病院や薬局での手続きを行ってみることを保護者に提案すると良い。

保護者には患者の能力を過小評価しないこと、段階的に患者への関わりを減らして自立を妨げないように意識し続けることの重要性を伝えていく。

#### CQIV-2 移行期 JIA 患者に伝えるべき必要な服薬管理は何か？

幼少期から保護者が服薬を管理していた患者は、自己管理への移行が難しいことが多い。特に保護者からの自立が始まる思春期には生活リズム、親子関係、交友関係などの変化に伴って服薬が疎かになりやすい。治療についての理解不足や副作用、内服困難、精神的ストレスなどもアドヒアランス低下の原因となりうる。

患者による服薬管理を支援するためには、JIA 発症時から医療者や保護者が患者の理解力に合わせた説明を行い、患者自身に薬の管理を意識させていくことが大切である。移行期には治療の内容（薬剤名、用法・用量）や薬効、副作用について患者の理解度を確認し、心配なことがあれば薬剤師や主治医に相談すること、「お薬手帳」を自己管理することなどを指導する。

怠薬によって病勢が悪化する恐れがあること、特にステロイドの急激な中止は危険であることを強調し、服薬を忘れたことに気がついたときの対応や治療薬の副作用を疑った場合の対応について、あらかじめ確認しておくことも大切である。また、妊娠中には使用禁忌となる薬剤についても避妊の知識と併せて伝えておく必要がある。

#### CQIV-3 移行期 JIA 患者に関する社会保障制度について必要な知識は何か？

JIA は小児慢性特定疾病および指定難病の対象疾患となっている。指定医療機関にて受診・診断後、医師が記載した書類を添付の上、医療費助成の申請書を都道府県もしくは指定都市、中核市に提出し、認定判定を受ける。移行期 JIA の患者は20歳を境に医療費助成制度が切り替わるため、医療者は両方の制度について十分に理解しておく必要がある。

①小児慢性特定疾病研究事業 [参照：小児慢性特定疾病情報センター；

<http://www.shouman.jp/>]

JIA は児童福祉法に規定されている小児慢性特定疾病の医療費助成（以下、小慢事業）の対象となっており、医療費の自己負担分の一部の助成を受けられる。医療費助成の対象は 18 歳未満（満 18 歳になる前から補助を受けていた児童の場合は 20 歳になるまで）である。

小児慢性特定疾病指定医のみが医療意見書を作成することができる。小児慢性特定疾病指定医に関しての医師要件は以下の通りである。(1) 疾病の診断又は治療に 5 年以上従事した経験があり関係学会の専門医の認定を受けていること。(2) 疾病の診断又は治療に 5 年以上従事した経験があり都道府県等が実施する研修を修了していること。小児慢性特定疾病指定医の資格を得るためには、各自治体に申請し認定を受ける必要があるが、小児科医に限らず、上記条件を満たせば申請できる。

福祉的な施策として、相談支援事業である療育相談指導事業、巡回相談指導事業、親同士の日常生活の不安や悩みを相談するためのピアカウンセリング事業がある。また、患児の生活を支えるための用具の給付を行う、小児慢性特定疾患日常生活用具給付事業もある。

② 指定難病に係る医療費助成 [参照：難病情報センター；<http://www.nanbyou.or.jp/>]

指定難病は難病法による医療費助成制度である。以前は、成人になった JIA 患者に対する医療費助成制度はなかったが、2015 年 1 月に「全身型 JIA」が指定難病に認定され、2018 年 4 月に「関節型 JIA」が統合されて、「若年性特発性関節炎」の呼称で新たに登録された（乾癬性関節炎、付着部関連関節炎、未分類関節炎は助成対象とならない）。手続きに要する時間を考慮し、20 歳になる数か月以上前から申請の準備を始めたほうが良い。

医療費助成の対象となるのは、原則として「指定難病」と診断され、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合である。重症度分類に関しては下の付表 1・2 および CQ I-1 を参照いただきたい。下記の重症度分類を満たす例は医療費助成の対象となり、さらに「高額かつ長期（月ごとの医療費総額が 5 万円を超える月が年間 6 回以上ある者）」に該当すれば自己負担上限額がより軽減される（付表 3 参照）。また、重症度分類を満たさない場合でも、「軽症高額（医療費総額が 33,330 円を超える月が支給認定申請月以前の 12 月以内に 3 回以上ある場合）」に該当すれば医療費助成の対象となる。

生物学的製剤を使用している患者においては、症状が落ち着き重症度分類を満たさない例も多いが、上記の「軽症高額」に該当すれば医療費助成が受けられる。20 歳前に寛解し 20 歳以降に再燃した場合は、下記の重症度分類を満たせば助成の対象となる。また、関節型 JIA では HLA-B27 の検査結果が診断基準に入っており、認定のために HLA 検査（保険未収載）を行う必要があることにも注意が必要である。

③ その他

関節機能障害等で法令により定められた障害等級表（1 級・2 級）による障害の状態にあり、国民年金に加入している間、または 20 歳前（年金制度に加入していない期間）に初診日（JIA に関して初めて医師の診療を受けた日）のあるときは障害基礎年金が支給される。

具体的には、日常生活で介助を要し、就労に制限（労務内容の制限、通勤困難など）がある場合などが対象となる。

<付表 1>

(重症度分類) 寛解基準を満たさず、下記のいずれかを満たすものを対象とする。	
1	若年性関節炎の活動性評価指数を用いて中等度以上の疾患活動性 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 2.1以上) を認めるもの
2	modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールで3以上

<付表 2>

(寛解基準) 治療中に以下のすべての状態が直近の6か月以上連続するものを寛解とする。	
1	活動性関節炎がない
2	活動性ぶどう膜炎がない、
3	赤沈値正常* または CRP<0.3mg/dl (*正常値: 50歳未満 男性≤15mm/h 女性≤20mm/h)
4	朝のこわばりが15分以下

<付表 3>

医療費助成における自己負担上限額 (月額) (単位:円)					
階層区分	階層区分の基準		自己負担上限額(外来+入院) (患者負担割合:2割)		
			一般	高額かつ 長期*	人工呼吸器等装着者
生活保護			0	0	0
低所得Ⅰ	市町村民税 非課税 (世帯)	本人年収 ～80万円	2,500	2,500	1,000
低所得Ⅱ		本人年収 80万円超～	5,000	5,000	
一般所得Ⅰ	市町村民税 課税以上7.1万円未満		10,000	5,000	
一般所得Ⅱ	市町村民税 7.1万円以上25.1万円未満		20,000	10,000	
上位所得	市町村民税 25.1万円以上		30,000	20,000	
入院時の食費			全額自己負担		
*「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある					

者（例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上）。

#### 参考資料

- 1) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編 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, 東京, 2017
- 2) 石崎優子, 小児期発症慢性疾患患者のための移行支援ガイド じほう, 2018
- 3) 難病情報センター 若年性特発性関節炎（指定難病107）診断・治療指針（医療従事者向け） <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947>

<CQV：移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、患者の学校生活・就職・日常生活>

#### CQV-1 移行期 JIA 患者に対する学校生活におけるアドバイスは？

学校は大人にとっての仕事と同じであり、生産的で自立した、自主的な人間になるための方法を学ぶ場所である。学業だけでなく、友人や大人との良好なコミュニケーション能力を養うことが目的である。それにより、友人から受け入れられて尊敬されることにつながる。

普通に学校活動へ参加できるよう、必要に応じて周囲にサポートを依頼する。具体的には教室の移動やトイレ、課外活動への参加などが挙げられるが、病勢に応じて対応は異なってくる。学校の先生には、JIA という病気について理解してもらい、予期しない時に再燃することも伝えておくべきである。関節に痛みや腫れがある場合は、学校生活に制限があることを学校の先生だけでなく友人にも理解してもらおう。また学校には、車椅子や杖などでの移動をサポートする体制や教室の場所などを配慮してもらおうことが望ましい。必要に応じて筆記用具の工夫などもリハビリテーション科に相談する。

#### CQV-2 移行期 JIA 患者に対する受験・進学・就職におけるアドバイスは？

受験・進学に関しては、将来希望する職業に就くための大事なステップとなるため、それを踏まえて受験・進学先を考えることが理想的である。塾や予備校を利用することにより、外食が増えたり帰宅時間が遅くなったりして、生活リズムが乱れることがある。それにより、薬の飲み忘れが増えることもある。さらに、受験勉強を優先するあまり、定期受診を怠ったり、体調不良があっても我慢してしまうことがある。体調を整えることも受験準備として重要であることを自覚し、生活リズムを整えることが望ましい。

就職に関しては、体に負担がかかる職業への就職を考えている場合は、主治医に相談しな



がら就職を目指すべきである。関節炎が悪くなり、どうしても休学や休職をしなくてはならないときもある。そのような場合は、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、治療に専念することが勧められる。普通の社会生活を送ることは、治療目標の1つであり、JIAの治療は新薬の登場によって劇的に改善しているため、多くの場合にそれが可能である。

### CQV-3 移行期 JIA 患者に必要な運動上（学校体育を含む）の制限は？

日常生活の中で運動することは、とても大切である。運動や理学療法の目的の1つとして、日常生活における活動に参加したり社会的な役割を果たしたい気持ちを手助けすることがある。JIAにおける治療目標は、できるだけ通常の生活を送り、周りの友人と変わらないと自覚することである。よって、むやみに運動の制限をするのではなく、一般的な活動には参加し、関節が痛い時や腫れた時には自ら運動をやめる判断ができるようになることが大切である。

また、本人・家族・学校でよく話し合っ、て、共通の認識のもとで運動を行うべきである。寛解が維持できていない場合、体育の先生には、関節を酷使する運動は控える必要があることを理解してもらい、跳び箱、鉄棒、長距離走、激しく体が接触するような球技、格闘技は避ける。関節への負担が少ない運動として、水泳や自転車がある。自宅での運動は、必要最低限の筋力や安定性を得るための手助けとなる。

運動や理学療法によって、筋肉のしなやかさや強度、関節の動きや安定性、協調運動や持続力が得られる。それにより、積極的な課外活動でも安全かつ十分に行うことができるようになる可能性がある。個々の運動制限の程度、運動負荷のかけ具合などはリハビリテーション科や整形外科とも連携しながら決定することが望ましい。

#### 参考資料

- 1) The Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation (PRINTO): Information on Paediatric Rheumatic Disease (Version of 2016)  
<http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/>
- 2) 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 2017年
- 3) 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 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）） 2018年

#### CQV-4 移行期 JIA 患者に対する日常生活におけるアドバイスは？

罹病期間の長い移行期 JIA 患者においては、疾患活動性が高い時期や関節可動域制限のある場合等には日常生活で制限されることも少なからずあるが、趣味・嗜好も含めて積極的に楽しめるよう支援することが重要である。

JIA 患者ではステロイドの併用による食欲亢進、慢性炎症に伴う貧血、治療による薬剤性胃腸障害など、食事には様々な注意が必要となる。ステロイド併用時には過食になりすぎないように、バランスの良い食事を摂取できるよう、必要に応じて栄養士による栄養指導なども行うと良い。顎関節炎、開口制限のある場合は食事摂取低下も問題となることがあり、体重減少に気を配ることも重要である。開口制限で歯科治療が困難になることもあるため、普段からのブラッシングを心がけ、十分なセルフケアが難しい場合には定期的な歯科通院を促すなど、う蝕の予防を指導する。

移行期には髪型や服装などに対する興味が強くなる時期であり、JIA 患者でもファッションを楽しむことに問題はない。ただし関節炎の強い時期や可動域制限などがある場合は、着脱しやすく締め付けの少ない衣服を選ぶ、踵が低めで履きやすい靴を選ぶなどの工夫が望ましい。

移行期は飲酒や喫煙など嗜好品に触れる機会も増える。JIA において喫煙や飲酒が病勢と関連するという報告はみられないが、アルコールは NSAIDs の粘膜障害を増強しアセトアミノフェンで肝障害を惹起することが知られている。またアルコール多飲は MTX による肝障害の危険因子であり、内服している患者には飲酒を避けるよう指導するべきである。またこれらの薬剤を使用していない場合でも、一般的な生活上の注意としては喫煙や過度の飲酒は控えることが望ましい。

患者から日常生活についての様々な相談・質問を受ける場面は多いが、本人の希望に沿って可能な限り楽しむことができるよう支援する姿勢が重要である。

#### 参考資料

- 1) 藤川敏. 若年性特発性関節炎-日常生活指導 -リハビリテーションと QOL の改善-. 小児科診療 2005; 68: 635-640.
- 2) 岩橋充啓. 治療薬による有害事象 薬剤性肝障害. 日本臨床 2014; 72: 633-639.

<CQVI：移行期 JIA 患者における性の健康>

#### CQVI-1 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、性生活について必要な知識は何か？

性生活・性活動自体に関しては関節痛を有していても活動性の低下を認めないが<sup>1)</sup>、一方で58.3%の患者においてJIAに関する性的問題を抱えているという報告も存在する<sup>2)</sup>。

RAでは関節の硬直、疲労、痛み、身体イメージの問題が性生活に影響を及ぼすが、一方ではリハビリテーションや適切な治療等で関節痛等を和らげることで、性活動が増すことが、より良い身体機能改善につながるという報告<sup>3)</sup>やJIA患者において性行為の充実がHAQスコアの上昇につながるという報告があるため<sup>1)</sup>、関節痛がある患者さんが性生活を送れるように理学療法、体位の工夫(例 股関節の開排制限があれば正常位以外の体位を選択する)等を視野に、パートナーと共に相談、指導を行える体制の構築を考慮したい。

また、疾患の性格上、管理妊娠・管理分娩が求められるため、適切な避妊法を知っておくことは大切なことである。避妊法としてはバリア法(コンドーム、ペッサリー)やピル、子宮内避妊器具等が主な方法として挙げられる。簡便性や性病予防の観点からはコンドームが勧められる。ペッサリーや子宮内避妊器具については性感染症予防の観点及び出血のリスクから積極的な推奨はしない。ピルについてはJIAについての報告は皆無であるが、RAについては疾患の増悪につながらないというコンセンサスがあることから、希望により可能であると思われる<sup>4)5)6)</sup>。ただし、抗リン脂質抗体症候群などの血栓症のリスクを万一合併する患者はエストロゲン含有の経口避妊薬は禁忌となるため、注意を要する<sup>5)6)</sup>。

#### 参考資料

- 1) de Avila Lima Souza L, Gallinaro AL, Abdo CH, et al. Effect of musculoskeletal pain on sexuality of male adolescents and adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009; 36: 1337-1342.
- 2) Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 1440-1443.
- 3) Dorner TE, Berner C, Haider S, et al. Sexual health in patients with rheumatoid arthritis and the association between physical fitness and sexual function: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2018; 38: 1103-1114.
- 4) Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 405-408.
- 5) 大久保智治, 本庄英雄. 婦人科疾患の診断・治療・管理 避妊法. *日産婦誌*. 2009; 61: 510-519.
- 6) Lourenço B, Kozu KT, Leal GN, et al. Contraception for adolescents with chronic rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017; 57: 73-81.

## CQVI-2 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、結婚・妊娠・出産・授乳について必要な知識は何か？

JIA は再燃・寛解を繰り返したり、慢性経過を取りうる疾患であり、JIA 患者であることをパートナーやその家族にも理解してもらい、家事、妊娠・出産・育児に協力を得ることが望ましい。妊娠・出産・育児は健常人でも体力が必要であり、様々な育児動作により罹患関節への荷重も増強し得る。家族のみならず地域の育児支援サービスを積極的に利用するよう勧める。

妊娠については、結婚する場合はもちろんのこと、それ以前であっても移行期患者においては念頭におく必要がある。治療薬の調整により妊娠・出産は可能であり育児希望がある場合は予め主治医に伝えてもらう。

JIA 自体が妊孕性に与える影響について、妊孕性が低下するとの報告もあるが、治療の進歩した近年での検証はなされていない。

計画的な育児希望については、妊娠中に使用可能な薬剤でコントロールされており、寛解状態が維持されていることが妊娠容認基準の一つである。JIA で投与する薬剤のうち、特に MTX は流産率の増加と催奇形性のため妊娠中の投与は禁忌であり、少なくとも中止後 1 月経周期以上あけてからの妊娠が推奨されている。また MTX 内服中は授乳も禁忌である。全身型をはじめとして使用頻度の高いステロイドは、高用量(1mg/kg/day 以上)の場合に、糖尿病や高血圧、妊娠高血圧腎症、37 週未満の前期破水や早産のリスクが上昇するとの報告があり、プレドニゾロンで 0.3mg/kg/日までで管理されていることが望ましい。実際に使用する場合は胎児への移行性が低いためプレドニゾロンが推奨される。ステロイドは口唇口蓋裂の発生をわずかに(通常 500 人に 1 人のところ、500 人に 3 人)増加させる可能性があるが、奇形全体で見るとリスクは上昇しない。他の薬剤に関しても、個々の薬剤に関する妊娠や授乳への影響に関する情報については、「妊娠と薬情報センター」や「母乳と薬ハンドブック」、「全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、若年性特発性関節炎(JIA)や炎症性腸疾患(IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」に詳細な情報が記載されており、これらを参考にしながら個別に治療方針を検討する。

近年生物学的製剤で治療されている患者が増加しているが、妊娠末期まで生物学的製剤を投与されていた母体では、胎盤移行による児への影響が考えられるため、出生後 6 か月に達するまで生ワクチンの接種は控えるよう勧められている。胎盤通過性の少ない製剤もあるものの、それぞれの製剤について児への影響についての詳細な情報は十分でない。JIA 患者である母自らが、予防接種の際や新生児期・乳児期の児の体調不良時に、生物学的製剤の使用歴につき児の主治医に伝えることができるよう指導しておくことが必要である。

予期せぬ妊娠が判明した場合は、すぐに主治医に伝え、その時点での病状や内服薬を確認のうえ、妊娠と薬に関するカウンセリングと胎児エコーでのフォローを受けることが推奨される。

#### 参考資料

- 1) 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 キャリーオーバー・キャリアガイダンス・ハンドブック検討会. 2008
- 2) 「関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成」研究班: 全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、若年性特発性関節炎 (JIA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針 2018. <https://ra-ibd-sle-pregnancy.org/data/sisin201803.pdf>
- 3) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(5): 1101-1110.
- 4) 妊娠と薬情報センター ホームページ <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>
- 5) 母乳とくすりハンドブック改定第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

#### CQVI-3 妊娠・出産の相談の際、遺伝素因についての患者への教育は？

JIA の発症には遺伝要因と環境要因がいずれも関連すると考えられている。JIA は ILAR 分類で 7 つの型に分類されているように不均一な疾患であるが、それぞれの分類について関連する HLA 型や遺伝子多型が報告されている。

育児希望のある JIA 患者への遺伝素因についての説明としては、遺伝要因の関与も一部にはあり、「発症しやすさ」が子に遺伝する可能性はあるが、そのみが原因で発症するものではなく他の多くの身近な病気も同様であること、またそれを理由に妊娠出産を諦める必要はないことを伝える。

#### 参考資料

1. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 64: 113-124.

#### <CQVII : 移行期 JIA 患者におけるリハビリテーション、整形外科的アプローチ>

#### CQVII-1 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、リハビリテーション科との連携の取り方は？



発症時にはすべての JIA 患者において、慢性期には関節破壊・変形等を認める患者において、リハビリテーション科との連携を考慮すべきである。加えて、関節炎が持続している患者は関節破壊が進行する前にリハビリテーション科と連携して治療を行なうことが重要である。また、移行期 JIA 患者においては、学業や就職活動を優先してリハビリテーション科の受診を自己中断していたり、小児科にリハビリテーションの必要性を気づかれず経過を見られていたりすることがある。そのため、初回の内科受診時にリハビリテーションの必要性について再度評価すべきである。

JIA 診療におけるリハビリテーション科の主な役割は、「機能評価（身体機能、日常生活の評価）」、「障害予防・治療的介入（関節保護指導、日常生活指導、物理療法、運動療法、作業療法、装具療法）」、「社会福祉的支援」と多岐に渡る<sup>1)2)</sup>。

関節型 JIA と全身発症型関節炎患者は成人の RA 患者と同様に、関節症状と筋力低下が問題になり、全身型 JIA 患者はステロイドの副作用である成長障害、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死等が問題になる<sup>3)</sup>。リハビリテーション科はそれらの問題に対して、前述の評価、介入、支援を行なう。医師のみならず、理学療法士は筋力維持・強化の訓練のため、作業療法士は日常生活・学校生活の中で困難な点の具体的な対策のため、患者と密接に関わる。また、車椅子の処方、補装具費支給制度や身体障害者手帳の申請に関しては、必要時の紹介受診ではなく、患者の病状を把握しており、信頼のおけるリハビリテーション科担当医が定期通院の中で対応することが望ましい。

かつては、発症後数年が経過し、関節破壊・変形、筋力低下が進行してからリハビリテーション科に紹介されることが多かった。しかし近年では、適切な診断による発症早期からの MTX の開始、難治例への生物学的製剤の導入により、関節破壊を残さず寛解を維持する患者が増えた。JIA 患者に対するリハビリテーションは、関節機能障害の予防という視点で急性期に焦点が移っている<sup>4)</sup>。一方で、移行期 JIA 患者は関節破壊・変形をきたしている患者も多く、治療が進歩してもなお、関節炎が持続する患者は存在する。よって、発症時と慢性期の 2 点において、リハビリテーション科との連携を考慮すべきである。

#### 参考資料

- 1) 水落和也, 高倉朋和, 坂本安令, ほか. 若年性特発性関節炎(JIA)に対するリハビリテーション治療戦略. リウマチ科 2003; 30: 523-530.
- 2) 根本明宜. 治療 ③リハビリテーション. JIA の子どもをもつ親のガイドブック 2018; 31-37.
- 3) 根本明宜. 若年性特発性関節炎(若年性関節リウマチ、JIA). こどものリハビリテーション医学 第3版: 発達支援と療育 2018; 176-178.
- 4) 根本明宜. 若年性特発性関節炎. PT ジャーナル 2014; 48: 651-656.

## CQVII-2 移行期 JIA 患者を診る上で知っておくべき、整形外科との連携の取り方は？

関節破壊・変形を認める患者は、早期に整形外科との連携を考慮すべきである。CQVII-1 同様に整形外科においても、初回の内科受診時に整形外科的介入の必要性について再度評価すべきである。とくに関節炎が持続する患者では無症状であっても関節破壊が始まっていることがある。また、周術期においてはステロイドカバーの必要性、生物学的製剤投与から手術までの間隔、感染管理等、内科が関わるのが望ましい。

JIA 診療における整形外科の主な役割は「画像を含めた関節破壊・変形の評価」と「注射療法・手術療法の適応と時期の判断」である。注射療法には関節内注射が含まれ、手術療法には滑膜切除術、関節固定術、矯正骨骨切り術および骨延長/短縮術、人工関節置換術が含まれる<sup>1)</sup>。

JIA 患者と手術に関する大規模な調査は存在しないが、成人の RA 患者の全手術件数は薬物治療の進歩によって減少した。内訳として人工股・膝関節置換術が減少し、手関節・手指および足関節・足趾の手術が相対的に増加した<sup>2)</sup>。つまり、重度の疼痛や生活障害が生じてから手術を行なわれることが少なくなり、QOL の向上や整容を目的として手術を行なわれることが多くなったのである。しかし、移行期 JIA 患者は生物学的製剤の登場前に発症し、すでに関節破壊・変形をきたしている患者も多い。また、生物学的製剤使用下で関節炎が持続する難治性の全身発症型関節炎患者も存在する。生物学的製剤登場前には、全身型 JIA 患者は、頰椎、股、肩関節の順に関節破壊を認めており、関節型 JIA 患者は手関節が最も多く、次いで股関節、肘関節、肩関節、頰椎であった<sup>3)</sup>。とくにそれらの関節に注意が必要である。

JIA 患者に対する人工関節置換術の特殊性として、①骨成長終了後(骨端線閉鎖後)まで手術は不可能、②再置換術の可能性、③既製の人工関節のサイズ/形が合わない、等が挙げられる<sup>4)</sup>。①については成長を待つことで関節破壊が進行する。②については手術を行なったとしても人工関節の耐用年数(約 20 年)があるため、再置換術を余儀なくされ、長期に使用すればするほど、周囲の感染や緩み等のトラブルが起こる可能性は増加する。③について、低年齢発症の患者やステロイドを長期多量に使用された全身発症型関節炎患者ではとくに、著明な小骨格や高度変形を来し、既製の人工関節を用いることが困難なことがある。

以上のように、JIA 患者に対する手術には様々な問題があり、適応はあっても手術時期の決定に苦慮することも多い。一方で、関節破壊が進行しすぎると手術が複雑になり、再獲得できる機能に限界が生じてしまう。移行期年齢においては、再置換術を想定してでも ADL を維持することが重要という考えもある。さらに、手術自体の問題の他、保護者主体の医療であった場合には、患者本人の病識や手術の理解が乏しいという問題も生じ得る。

関節破壊が進行してからの紹介受診ではなく、定期通院の中で手術療法のメリット・デメリットをよく理解し、個々のニーズに合わせた選択が適切な時期にできるよう、早期から整形外科と連携することが望ましい。

#### 参考資料

- 1) 佐浦隆一. 治療 ②整形外科的治療. JIA の子どもをもつ親のガイドブック 2018; 27-31.
- 2) Matsumoto T, Nishino J, Izawa N, et al. Trends in Treatment, Outcomes, and Incidence of Orthopedic Surgery in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Cohort Study Using the Japanese National Database of Rheumatic Diseases. J Rheumatol. 2017; 44: 1575-1582.
- 3) Kiem O, Martin R, Peter N, et al. Radiologic Outcome and Its Relationship to Functional Disability in Juvenile Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2003; 30: 832-840.
- 4) 村田紀和. 若年性関節リウマチ：手術療法と周術期の管理. 小児内科 2001; 33: 806-810.

平成 30 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

## 全身性エリテマトーデス (SLE) の移行医療に関わる支援ガイド作成と関連する課題に関する研究

研究協力者：五十嵐徹 日本医科大学小児科学 講師

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、  
田中 絵里子 杏林大学小児科学 講師  
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  
原 良記 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  
久保田 知洋 鹿児島市立病院小児科 医長  
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成育発達病態学 大学院生  
武井 修治 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生成育発達成育学講座 (小児科) 客員研究員  
大島 至郎 国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科 免疫疾患センター部長

### 研究要旨

小児期発症 SLE の診療に必要なエビデンスとなる論文は少ない。SLE 診療の手引き 2018 年版が作成され、成人に対しては「全身性エリテマトーデス (SLE) の診療ガイドライン」が 2019 年には刊行される。そこで、小児を対象として、手引きとガイドラインを実証するための調査・研究が必要である。移行期支援ガイドは現在の小児リウマチ専門施設で行われる小児 SLE 診療を基に記載された。

### A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE) の移行医療推進のためのガイドを作成する。リウマチ内科医の意見を取り入れ、成人期の治療にスムーズに移行できることを目的とする。実際の現場での年齢に、ばらつきがあるため、今回は広く意見を取り入れて作成した。

移行医療に関わる支援ガイドは、移行期 SLE 患者と移行期 SLE 患者の診療に携わる成人内科・整形外科医が知っておくべき知識の提供を行う。また、その内容はエビデンスが不足している領域であるため、医師と患者が参加する疾患登録システム (患者レジストリ) を作成し、内容を実証し、更新していく必要がある。

JIA、SLE、JDM、SS の 4 疾患に共通なコアガイド (すべての患児の成長発達支援に必要な部分で、患者が自立した健康管理スキルを習得し、治療を中断することなく新しい医療提供者との関係を構築するための系統化された移行支援プロセスのガイド) となる部分は除いて作成している。コアガイドでは、内科医の視点から、下記の内容を検討するのが望ましい。

#### 1. 移行の基本的な姿勢

質の高い協調された移行医療にアクセスし、医療者と患者、家族がパートナーとなり個々のニーズに取り組むべきである。

#### 2. 移行の時期・プログラム

可能な限り早期に移行医療を開始すべきである。

その場合の具体的に望ましい時期。年齢に応じた自立支援の目標。

#### 3. 移行期のコミュニケーションの重要性

移行期にキーパーソン (患者・家族・小児科医・成人科医) が直接コミュニケーションを取るべきである。

#### 4. 移行医療の体制

移行医療は多職種チームで臨み、移行コーディネーターを含むべきである。

#### 5. 移行医療の方法に関する問題点の抽出

移行に際して小児科医師からどのような診療情報が必要か。受け入れに際して成人医療施設、成人科医師医療スタッフはどのような事に気をつけなければならないか。移行期併診の選択肢について。

#### 6. 移行医療スタッフの教育に関する課題

チームのメンバーは思春期ケアと小児リウマチ性疾患に関する適切なトレーニングを受けるべきである。成人科医師はどのようなトレーニングを受けるべきか。この支援ガイドに目を通すべきか。

#### 7. 社会経済的支援について

#### 8. 情報へのアクセスについて

移行医療に関する情報にアクセスできる電子ベースプラットフォーム必要

移行プロセスに対する患者・家族の満足度をどのように評価し、移行プロセスを改善できるかについても議論が必要かと考える。



## B. 研究方法

本邦ではSLEガイドラインが作成中であり、その方向性を逸脱せず、移行支援ガイドを作成した。また、すでに刊行された「小児全身性エリテマトーデス診療の手引き 2018」を基盤とした。その支援ガイドの内容として、

1. 小児期 SLE 診療のエッセンス、診断・治療・管理
2. 移行期 SLE 患者の QOL・心理的支援
3. 移行期 SLE 患者が知っておくべき SLE についての知識
4. 移行期 SLE 患者に必要な自立した医療行動
5. 移行期 SLE 患者の進学、就職、ライフ・スタイル
6. 移行期 SLE 患者の性的健康、について班員が分担して記載した。

次にリウマチ内科からは、小児期発症の SLE と成人期発症の SLE の病態・治療の違いについて症例を用いた調査、検討を行う。そのための昨年からの各種課題を継続準備している。

### (倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）等の関連法に準拠して実施する。

1. インフォームド・コンセントの取得に対する考え方

今回実施される後ろ向き観察研究では、既存資料(カルテなど)を匿名化して使用する。そのためオプトアウト情報の掲示(病院ホームページ)をもって同意を得られたとする。研究への参加を希望しない患者は、問い合わせ窓口へ参加拒否の連絡をもって非対象者とし、情報登録は行わないものとする。

2. 個人情報等の取り扱い

情報は、個人が特定されないように各施設で個人情報に該当しない番号を付して管理する。対象患者の秘密保護に十分配慮する。対応表は専用 USB メモリまたはソリッドステートドライブ(SSD)にパスワードをかけたファイルに情報を保存し、個人情報管理者が管理する。調査データを共同研究施設に送付する場合はこの番号を使用し、研究対象者の個人情報が院外に漏れないように十分配慮する。調査データはネットワークから隔離された PC または移動媒体内に保存し、施錠可能な保管庫で管理する。研究の結果を公表する場合は、対象患者の個人情報は特定できないよう配慮する。同意が撤回された際には情報を削除する。

3. ヒトゲノム・遺伝子解析

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)に基づく研究となるために、別に報告する。

## C. 研究結果

2018 年度に SLE 診療ガイドラインが作成された。日本リウマチ学会が編集し、日本小児リウマチ学会も協力している。また、小児リウマチ学会ではレジストリー研究(PRICURE) ver. 2.0 が 2018 年度中に開始する。これらと整合性を取りながら、研究班独自の視点で課

題の解決を図るための準備を行っている。

研究課題を作成し、各担当者の大学の倫理委員会に提出し承認を受けた後、他の班員が所属する施設の倫理委員会での承認を受ける。班員の施設に所属する患者登録者を検討し、将来の人数の規模を大きくした研究に備えたい。各研究では調査項目が重複している。入力の手間を削減し、症例登録の推進を図るために、小児リウマチ学会のレジストリー研究(PRICURE ver. 2.0)で使用される SLE の調査項目を参考にする。

1. 移行期に活用するチェックリストの作成準備、診療情報サマリーの雛型についての作成準備。
2. 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

小児 SLE に対する経静脈的シクロホスファミドパルス療法(IVCY)が診療の手引き、ガイドラインで推奨された。小児期に使用した例での長期的な副作用の実態を調査する。後ろ向き観察研究であり、班員所属する施設の倫理委員会で承認を得る。参加施設は 10 施設、各施設 20 例として 200 例を目的とする。対象は 16 歳未満で発症した小児 SLE。シクロホスファミド投与例と非投与例を対象とする。調査項目は、発症年齢、シクロホスファミドの有無と投与時年齢、シクロホスファミド総投与量、その他の薬剤投与歴、妊娠・出産の有無、月経異常の有無、悪性疾患の発症の有無等を診療録で確認し、集計する。

3. 小児期発症全身性エリテマトーデスの遺伝的背景の検索

単一遺伝子異常で発症する SLE は免疫に関する遺伝子の先天性異常によって発症する疾患群とされ、これらの多くは原発性免疫不全症(primary immunodeficiency: PID)に分類される。検査として以下を予定する。

- 1) フローサイトメトリー
- 2) TRECs (T-cell receptor Recombination Excision Circles) / KRECs (Ig Kappa deleting Recombination Excision Circles)
- 3) 全エクソーム解析:
- 4) サイレントループ腎炎の腎予後に関する検討  
ループ腎炎調査項目

- 1) SLE 発症時尿所見

(★尿蛋白一, ±, +, 2+, 3+, 尿中赤血球 (/HPF)、尿中白血球 (/HPF)、赤血球円柱 (/HPF)、顆粒円柱 (/HPF)、尿中蛋白量 (mg/dL)、尿中クレアチニン (mg/dL)、尿中 NAG (IU/L)、尿中 β 2MG (μg/L))

- 2) SLE 診断時尿所見

(★と同様)

- 3) 腎生検施行時

発症～施行まで (○days)

施行時尿所見

(★と同様)

治療開始後の場合、治療内容(薬剤と量)



## ISN/RPS 分類

### 4) 治療

導入治療 (薬剤と量)

維持治療 (薬剤と量)

腎生検結果を踏まえての治療変更の有無

有の場合、治療内容 (前と後の薬剤と量)

### 5) フォロー腎生検の有無

(1) 有の場合

施行時期 (○years, ○months, ○days)

施行時尿所見

(★と同様)

施行時治療 (薬剤と量)

ISN/RPS 分類

(2) 無の場合

最終観察時の尿所見 (★と同様)

最終観察時の治療 (薬剤と量)

## 5. SLE の腎機能と骨塩定量の評価

女性では 16 歳前後で骨密度が最大値となる。SLE 患者は女性が多い。16 歳未満で発症した小児 SLE では、本来骨量を獲得する時期にステロイド薬が使用されるため、小児期発症はステロイド性骨粗鬆症の発症のリスクになる可能性がある。SLE の腎機能 (組織所見と血液・尿所見) がステロイド薬の量に関連すると考えられる。今回は骨粗鬆症の指標として、腰椎 XP を用いた DXA、血液検査で、Ca、P、intact-PTH、25OH ビタミン D、TRACP-5b 値を収集する。

### 1) 主要評価項目

(1) Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)

と 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、骨代謝マーカー

### 2) 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

### 3) 調査項目

(1) 年齢及び生年月、性別、身長、体重、

(2) Cre、eGFR

(3) BMD 値 (測定日、測定機種、L2-L4 値)

骨折時は評価した腰椎椎体を記載する。

(4) 自己抗体: 測定日と検査キット名

抗 DNA 抗体、抗 dsDNA IgG 抗体、抗 ssDNA IgG 抗体、抗 Sm 抗体、抗 CLβ2GP1 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

(5) 尿蛋白クレアチニン比、1 日尿蛋白定量、C3、C4、CH50、腎生検像 ISN/RPS 分類

(6) プレドニゾロン (PSL)、メチルプレドニゾロン (mPSL) IVCY、免疫抑制薬について使用の有無

(7) intact-PTH、Ca、P、25OH ビタミン D、TRACP-5b

等の骨代謝マーカー

(8) 骨粗鬆症の診断の有無

(9) 骨粗鬆症治療の有無と使用した薬

(10) 骨粗鬆症予防に使用した薬剤の有無と薬

(11) 橋本病の有無、Basedow 病の有無

(12) その他 (結婚、妊娠)

## 6. 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

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 と SLICC 基準および本邦における小児 SLE 診断の手引き (厚生省研究班 1986 年) の調査項目を入力するデータベースのひな形を作成した。調査対象となる疾患および検査データを比較するタイミング、必要情報の選択について、現在検討を進めている。SLE グループ班員の所属施設でデータ収集したのちに、さらに目標症例数を達成するために班員全体に協力を依頼する。

## 7. 経過中に出現した症状または合併の有無

(1) ループス腎炎 (ISN/RPS 分類、糸球体硬化 (分節性、全節性) フィブリノイド壊死、線維性半月体、間質の線維化、発症時の TP、Alb)

(2) NPSLE (髄液 IL-6、抗 ribosomal P 抗体、髄液中抗 NMDA)

(3) 自己免疫性溶血性貧血

(4) 間質性肺炎

(5) 血栓性微小血管障害症 (TMA)

(6) 肺高血圧症

(7) 甲状腺疾患 (バセドウ病、橋本病)

(8) 腸炎

(9) 膀胱炎

(10) 心筋炎

(11) 関節炎

(12) 漿膜炎

(13) 日光過敏症

## 8. 経過中に実施された治療薬の把握

PSL、ステロイドパルス療法、ヒドロキシクロロキン (HCQ)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、タクロリムス、ミゾリピン、アザチオプリン、IVCY、ベリムマブ、リツキシマブ、メトトレキサート (MTX)、シクロスポリン (CsA)、血漿交換

## D. 考察

平成 30 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準備した。また移行期支援ガイドは SLE について作成した。最終年度に向けて、準備中の課題を実施、完成することを目標とする。作成された移行支援ガイドの内容の実証と啓蒙を行う。

## E. 結論

平成 30 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。

# 全身性エリテマトーデスの移行医療に向けた支援ガイドブック

## 小児期 SLE 診療のエッセンス

### 1. 小児 SLE の特徴

SLE は、様々な自己抗体が産生され、多臓器に障害が生じる、代表的な自己免疫疾患である。SLE 患者のうち 15～20%は小児期に発症する 1)。身体的にも心理的にも成長段階にある小児が SLE を発症した場合には、成人例で問題となる臓器障害に加え、心理的課題、身体的な成長発達への影響、社会性獲得への影響などの様々な問題が生じるリスクがある 2)。こどもが SLE と診断された時点で、ご両親とくに母親が心理的に大きな負担を感じている場合も少なくない。一般的に小児 SLE の特徴として挙げられているものを (表 1) に示した。

いまから 60 年ほど前、成人の SLE 例の 5 年生存率は約 50%と報告されていた 3)。同じころ、Cook らは小児 SLE 37 例の生命予後について報告している。それによれば、8 歳未満で SLE を発症した 5 例は、全例が 2 年以内に死亡した。5 年間以上の生存を確認できた症例は全体の 7%にとどまり、観察機関の短い症例が全員 5 年以上生存したと仮定した場合でも 5 年生存率は 27%に過ぎなかった 4)。

治療の進歩に伴い小児 SLE の生命予後は改善し、近年の 10 年生存率は 98%を超えている 1)。したがって、現代の治療目標は 5～10 年の生命予後ではなく、60～80 年に及ぶ人生の生活の質を高めることにある。SLE を発症しなかった場合と同じような人生を送れるように、長期的なビジョンをもって治療にあたることが大切であろう。主治医は患児やその家族から、検査や薬物治療といった診療行為に加えて、学校生活における課題を解決するためのアドバイスや長期的経過の見込みについての説明を期待されることもある。原疾患以外の健康問題 (例: 急性胃腸炎などのウイルス感染症) が生じた際に主治医が直接治療にあたることも、小児 SLE 治療ではめずらしくない。ここでは、移行期 SLE 患者の診療を担当する医師が知っておくと有用な、および移行期の SLE 患者とその保護者に説明を求められた際に押さえておきたいポイントについてまとめた。

### 2. 小児 SLE の診断

小児 SLE の初発時の症状として高頻度に認められるのは、発熱 (約 2/3) と蝶形紅斑 (約 2/3) である。それ以外の症状 (関節痛、全身倦怠感、光線過敏など) や検査異常 (貧血、尿検査異常) を呈する確率は、いずれも半数に満たない 1)。感染症などの急性疾患に代表される他の疾患では説明のつかない症状を有する児において、抗核抗体陽性が確認された場合に SLE を鑑別リストに加える。80 倍程度の抗核抗体は健康小児の 20%近くで認められるため、診断のためには SLE に特異的な症状 (無痛性の口内炎、網膜血管炎など) や検査異常 (尿沈査異常、抗 DNA 抗体などの疾患特異的自己抗体、低補体血症、赤沈亢進かつ CRP 正常など) の有無を確認する。最後に、問題となった臓器障害を呈しうる他の疾患を鑑別し除外できれば、この時点で SLE を疑う。

16 歳未満で発症した症例であれば、小児 SLE 診療の手引き 2018 年版を参考に小児 SLE 分

類のための基準（表 2）に沿って診断する 1）。小児では円板状紅斑、光線過敏症、関節炎、漿膜炎の頻度が成人例と比べて低いために、成人と同じ基準を用いると感度が低くなってしま（小児例 65%、成人例 96%）という課題があった。12 番目の項目として低補体に加えられた小児 SLE 分類のための基準は、比較的良好な初診時の感度（77%）と高い特異度（98%）を有する 1）。一方で、小児 SLE の 20%を超える症例が、初診時には基準を満たしていないという点は注目に値する。欧州における小児リウマチ性疾患の診断法と治療法を最適化とその普及を目的とした SHARE（Single Hun and Access point for pediatric Rheumatology in Europe）プロジェクトの中で、小児では診断のための基準を満たさなくても SLE と診断し治療介入をすべき症例が存在することを指摘されている。たとえば、成人例向けに作成された SLICC 分類基準（the Systemic Lupus Collaborating Clinics Classification Criteria for SLE）を小児例に用いる際、基準を完全に満たさないものの SLE が疑われる場合には小児リウマチ専門医に相談することを推奨している 5）。本邦でも同じような考え方が有用であると思われる。

SLE の診断が確定したら、臓器障害の有無と疾患活動性の評価を行い初期治療の方針を検討する。また、頻度の高い合併症（自己免疫性甲状腺炎、抗リン脂質抗体症候群など）のスクリーニングを行う。乳幼児の SLE では、単一遺伝子異常による発症が鑑別に挙がるため、原発性免疫不全症候群（補体欠損症など）の鑑別を併せて行う 1）。

### 3. 小児の治療のポイント（「小児 全身性エリテマトーデス 診療の手引き 2018 年版」1）より）

小児 SLE 治療のエビデンスは、成人例の経験をもとに作られているものが多い。小児 SLE を治療する際に特別に配慮をする点については、今後も引き続き検討を行うべき重要な課題である。小児 SLE の初期治療は、合併する臓器障害の種類とその重症度により決める。小児 SLE 診療の手引き 2018 年版では、臓器障害やその信仰リスクに応じて、急性期病態を「低リスク」「中等度リスク」「高リスク」に分け（表 3）、その治療手順の一例をフローチャート（図 1）としてまとめた。また、併用する免疫抑制薬の適応と投与量の目安を（表 4）に示した。

## 4. 生活管理

### ① 疾患の理解と日常生活の注意点

小児 SLE の治療は大変進歩したが、それらを有効に活用し副作用などのリスクを軽減するためには、定期的な診察と検査が大切である。例えば、ヒドロキシクロロキンを安全に使用するためには、定期的な眼科検査は必須である。処方された薬剤を決められた方法で使用することは、治療の有効性および安全性を高めるために重要である。SLE の重症度は臓器障害の程度により決まるため、自己判断による休薬や減薬は予後を悪化させる原因となる。現在の治療に納得できない場合や不安がある場合には、主治医と相談することが大切である。主治医も、患児の訴えに真摯に耳を傾け、納得の上で治療を受けてもらうための労力を払う必要がある。

服装（帽子、露出の少ないシャツやズボン）、日傘、日焼け止めなどを使用した紫外線対策に留意する 1）。厳密な運動制限や食事制限は必要ないが、SLE の活動性が高い場合や、疼痛を自

覚る場合には、主治医と相談することが望ましい。長期的には、高血圧や動脈硬化などが合併症の原因となる場合があるので、バランスの取れた食事を心がけ極端な肥満を避ける様にする。免疫抑制薬を使用している場合、不活化ワクチンの接種は禁忌とはならないため、「小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014」などを参考に指導する。日頃から外出後の手洗いやうがいを行行し、とくにインフルエンザ流行期などにはマスクの着用や人混みをさけるなどの対策を勧める 1)。

## ② 妊娠・出産に関する注意点 a)

妊娠中に継続可能な薬物（維持量のコルチコステロイド、アザチオプリン、タクロリムス水和薬、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン）のみを用いて、完解状態を 1 年以上継続できている状況が、妊娠のタイミングとして望ましい 6)。ベリムマブは、有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り投与を考慮する。逆に、一部の免疫抑制薬（シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリピン、メトトレキサート）と抗凝固薬（ワルファリン）は妊娠初期の催奇形性が問題となるため、使用中は避妊が必要である。高血圧治療薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）は胎児毒性が問題となるため、妊娠中期にはいる前には中止する。非ステロイド系抗炎症薬は、胎児の動脈管を収縮されるため妊娠後期には使用できない 6)。

抗 Ro 抗体（抗 SS-A 抗体）や抗 La 抗体（抗 SS-B 抗体）あるいは抗リン脂質抗体の陽性の場合には、妊娠時に産科の主治医にそのことを伝え、慎重な経過観察あるいは治療が必要な場合があることを、適切な時期に説明し理解を促す 1)。

様々なご家庭の話を知っていると、中には「結婚や妊娠は縁のないもの。この子は幸せにはなれない。」と理解している事例を経験する。主治医は小児期に SLE を発症した患者さんが育児を希望することは不可能ではないこと、そのためには計画的な妊娠準備を進めることがきわめて重要であることを理解してもらえよう努める。

文献

- 1) 小児 SLE 分担班 小児全身性エリテマトーデス 診療の手引き 2018 年版 羊土社
- 2) Thomas JA Lehman Dubois' Lupus Erythematosus 8th ed 2012
- 3) Bernatsky S et. Al. Dubois's Lupus Erythematosus and Related Syndrome 8th Ed. 2013
- 4) Cook CD et al Pediatrics 1960;26:570-85
- 5) Groot N et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis 0; 1-9: 2017. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
- 6) 日本産婦人科学会、日本産婦人科医会 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017 杏林舎

**移行期 SLE 患者の QOL・心理的支援** 自身の不安を周囲に伝えて支援を求める

## 5. 移行期 SLE 患者の QOL 評価にはどのようなものがありますか？

SLE など疾患に関わらず、小児慢性疾患患者の QOL 評価として Pediatric Quality of



Life(PedsQL) 1)やChild Health Questionnaire(CHQ) 2)などがあり、小児期発症 SLE 患者における問題の一つである肥満と QOL との評価でこれらの指標を用いた研究報告 3)もある。

一方で、SLE の疾患活動性を中心とした QOL 評価法としては LupusQOL 4)や LupusPRO 5)、患者への質問表を中心とした L-QoL 6)などがある。

EuroQol group により開発された Euro Qol-5D 7)は年齢に関係なく、LupusQOL や倦怠感など不定愁訴などとも関連する 8)とも報告されており、かつ日本語版も発表されている 8)。

文献

1) Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM, et al. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5:43.

2) Landgraf JALWJ. *The CHQ user's manual*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1996.

3) Mina R, Klein-Gitelman MS, Nelson S, et al. Effects of obesity on health-related quality of life in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015; 24: 191-7.

4) McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQol, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 972-9.

5) Jolly M, Pickard AS, Block JA, et al. Disease-specific Patient Reported Outcome Tools for Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2012; 42: 56-65.

6) Doward LC, McKenna SP, Whalley D, et al. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(2):196-200.

7) Brooks R with EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996; 37: 53-72.

8) Su-li Wang, Bin Wu, Li-an Zhu, et al. Construct and Criterion Validity of the Euro Qol-5D in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One*. 2014; 9: e98883.

9) 池田俊也、白岩健、五十嵐中ら. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. *保健医療科学* 2015; 64: 47-55.

## 6. 移行期 SLE 患者に対してどのような心理的評価を行うべきか？

SLE 患者の心理評価として用いられている方法としては、8つの健康概念 (1)身体機能 (2)日常役割機能 (身体) (3)体の痛み (4)全体的健康感 (5)活力 (6)社会生活機能 (7)日常役割機能 (精神) (8)心の健康を包括的に患者の社会活動や活気なども評価する the 36-Item Short-Form Survey (SF-36) 1)や気分変調などを評価する Patient Health Questionnaire (PHQ-9) 2)、不安評価のための the Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) 3)、the



Hospital Anxiety and Depression Scales(HADS) 4)などがある。高橋らが報告した SLE 患者の日常生活におけるストレスを患者自身の感覚で評価した方法 5)も、日常診療で汎用できるものと思われる。

SLE 患者における心理的影響は、精神的ストレスや長期の罹病期間、高疾患活動性や残存している臓器障害にも影響を受けるという報告 6)もあり、該当する患者では積極的に評価することが望ましい。

患者の心理状態は患者自身の QOL に影響を受けるのはもちろんだが、患者家族の精神状態にも影響を受けるという報告 7)もある。移行期 SLE 患者では自立しきれていない 8)ため家族の心理的影響を受けやすいことを考慮して、家族も含めた包括的な評価を行うことが望ましい。

#### 参考文献

- 1) McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD (1994) The MOS 36-item Short-Form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 32:40–66
- 2) Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001) The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16:606–613
- 3) Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B (2006) A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 166:1092–1097. doi:10.1001/archinte.166.10.1092
- 4) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
- 5) Takahashi H, Washio M, Tada Y, et al. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: finding from KYSS study. *Mod Rheumatol*. 2014; 24: 448-52.
- 6) Peralta-Ramirez MI, Pérez-Mármol JM2, Castañeda-Cabestany M, et al. Association between perceived level of stress, clinical characteristics and psychopathological symptoms in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36: 434-441.
- 7) Zeng F, Xu Q, Liu D, et al. Relatives' quality of life and psychological disturbance: a new concern of SLE management. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 67-73.
- 8) 横谷進、落合亮太、小林信秋ら. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日本小児科学会 [www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013\\_12.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf)

#### 7. 移行期 SLE 患者に対してどのような心理的介入を行うべきか？

思春期や若年期の SLE 患者は、多感な時期を慢性疾患とともに過ごしているため、自己確立がうまくできず、学校生活や就職においても様々な制限を感じ、社会的または予後などの不確かな状態に置かれ、様々な問題に対する向き合い方において精神的、社会的に習得する機会が制限されている 1)。一方で患者自身は社会的孤独を感じ、結婚や妊娠に対しても悩んでいる 1)。

小児科および成人診療科においてはそれらの背景にも配慮して、正しい情報と患者会などピア

サポートの存在などを伝えることが必要と思われる。

SLE 患者の心理状態には原疾患の活動性を始めとする様々な要因がある 2) ため、疾患活動性をコントロールすることは当然であるが、心理的な介入としては認知行動療法の有効性が報告されている 3, 4)。

#### 文献

- 1) Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, Chaitow J, et al. Lupus Means Sacrifices: Perspectives of Adolescents and Young Adults With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hooken)*. 2016; 68: 828-37.
- 2) Peralta-Ramirez MI, Pérez-Mármol JM<sup>2</sup>, Castañeda-Cabestany M, et al. Association between perceived level of stress, clinical characteristics and psychopathological symptoms in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36: 434-441.
- 3) Monaghan SM, Sharpe L, Denton F, et al. Relationship between appearance and psychological distress in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 303-9.
- 4) Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, et al. Illness perceptions and psychological distress associated with physical health - related quality of life in primary Sjögren's syndrome compared to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2014; 34: 167-81.

#### 移行期 SLE 患者が知っておくべき SLE についての知識

自身の健康状況を説明できるための知識の獲得

小児期発症の SLE 患者の症状は、成人発症 SLE のそれと異なることが知られている 1)2)3)。このため小児期発症 SLE 患者が成人に移行する過程で正確かつ十分な知識を得なければ、自分に出現する可能性のある症状についてよくわからないまま成長し成人の科へ転科してしまう危険性がある。また SLE 患者に限ったことではないが、小児患者は定期通院の際に保護者と一緒に受診することが多く、保護者が説明してくれるため自分自身で症状などを適切に伝えることをしないうまま経過し自分の症状について理解が乏しい状態で成長してしまうという危険性もある。このため、ある程度病気や自分の状態について理解のできる年齢になった時点で少しずつ疾患について正確で十分な知識を得ていく必要があると言える。

#### 8. 移行期 SLE 患者が知っておくべき、皮膚の症状は何か？

SLE 患者に最も多くみられる皮膚症状は小児と成人で共通で蝶形紅斑である。海外の報告 3) でも経過中の出現率は小児 vs 成人で 69.6% vs 58.6%と高率となっている。ほかに共通してみられるものは脱毛症 (41.1% vs 45.1%) がある。限局性もしくはびまん性の円板状紅斑も共通してみられる頻度は多くなく成人でわずかに多い傾向がある (限局性 13.2% vs 19.1%、びまん性 5.7% vs 9.5%)。それ以外の不定形紅斑は、小児では多いが成人ではむしろ減少している (20.0%

vs 9.5%)。ほかには爪囲紅斑や口腔内潰瘍、脱毛、レイノー現象なども皮膚症状としてみられることがある。

#### 9. 移行期 SLE 患者が知っておくべき、腎臓の症状は何か？

腎臓の症状としては尿蛋白や尿潜血、細胞円柱があるが、ほとんどは無症状であるため、定期的検査でチェックすることが必要である。ACR の報告では SLE 患者のループス腎炎合併率は初発時約 35%、全経過中で 50-60%とされている 4)。小児は成人に比べループス腎炎の合併率が高いことが知られており、本邦では小児期発症 SLE 患者のループス腎炎合併率は診断時で 42.5%、全経過中で 62.4%と高率である。また本邦の成人発症 SLE 患者でも、一施設からの報告ではあるが初発時 31.2%であったものが再燃時は 42.2%と増加した 5)とされており、小児期成人期を通して注意すべき合併症の一つであると言える。

#### 10. 移行期 SLE 患者が知っておくべき、神経精神症状とは何か？

神経精神症状には中枢神経系症状と末梢神経症状があり、中枢神経系症状は神経症状(局所性)と精神症状(びまん性)に分けられる 6)。中枢神経症状として頭痛や脳症、けいれんがあり、最も多い症状が頭痛である。また脳症は成人と比べ小児で有意に多く、けいれんも多い傾向がある 4)。頭痛はほかの幅広い疾患、たとえば感冒などのウイルス感染や脳血管障害などでも起こり得る非特異的の症状であるが、出現時には SLE の再燃症状である可能性を念頭に置いて対処すべきであり、患者もそのことを知っておくべきである。末梢神経症状は精神症状としては鬱や精神疾患が挙げられるが、どちらも合併率は成人と小児で大きな差はない。ただし、本邦の報告では小児期発症 SLE の初発時の精神症状合併率は 2.7%と低いものの全経過中では 9.1%にみられており、成長過程または成人に移行した後に出現する可能性があり注意すべきである。

#### 11. 移行期 SLE 患者が知っておくべき、体調不良時の対応は何か？

「体調が悪い」と感じるときは、SLE の再燃とその他の疾患の罹患と双方を念頭に入れて対処すべきである。SLE の再燃は倦怠感や頭痛などの非特異的の症状から出現することもあるため、症状が遷延する場合などは再燃がないかどうかをわかりつけ医で検査をするのが望ましい。また、一般的な感染症罹患などを契機に SLE の再燃をきたすこともあり、その点も注意が必要である。さらに SLE では原疾患および治療による感染症の重症化の可能性もあるため、症状の経過に十分注意する必要がある。

#### 12. 移行期 SLE 患者が知っておくべき、定期検査の知識は何か？

SLE は多彩な症状を呈する疾患であり、病勢も増悪と軽快を繰り返し慢性に経過する疾患であるため、様々な定期検査で病勢をモニターする必要があることを知っておく必要がある。病勢の増悪は自覚可能な症状だけでなく無症状に尿検査や血液検査での異常が進行することもあるため、症状がなくとも定期検査が必要であることを患者本人が知っておくことが重要と考えられる。

### 13. 移行期 SLE 患者が知っておくべき、治療についての知識は何か？

前述の通り、SLE は病勢の増悪と軽快を繰り返し慢性に経過する疾患であり、病勢の増悪は自覚症状として捉えられず進行する可能性がある。このため症状がなく良好に経過していても、通院治療を自己の判断で中止することは急な再燃により臓器障害が不可逆的に進行する可能性があることを知っておくべきである。あるシステムティックレビューの報告では、SLE 患者の 43-75%がノンアドヒアランスとなり、33%の患者が5年後に薬を中断していると示されている<sup>7)</sup>。特に移行期の患者は思春期特有の問題や成長過程で慢性疾患を持つことを受け入れる必要性など、メンタル面での様々なサポートが必要であるため、疾患に対して正しい知識を持つことでノンアドヒアランスや治療の自己中断の危険性を防ぐ必要がある。また、治療については経過が良ければ計画的に治療を減らしていくことも可能であることを知り、主治医と十分に相談する必要があることを知っておくべきである。SLE の治療ではステロイドを始めとして複数の免疫抑制薬や抗マラリア薬、生物学的製剤など様々な薬剤が使用される。SLE 患者はそれぞれの副作用について知っておくことも必要である。特にステロイドによる満月様顔貌やざ瘡の副作用は思春期の患者にとっては心理的なストレスとなり継続が困難となるが、あらかじめその副作用を説明したうえで治療の必要性と長期的なステロイド減量の可能性と、中止によるリスクについて十分に理解してもらう必要がある

### 14. 移行期 SLE 患者が知っておくべき、小児期発症患者特有の併存疾患で注意すべきものにはどのようなものがあるか？

#### (膠原病、甲状腺疾患、自己免疫疾患等)

SLE 患者は自己免疫疾患を合併することがあり、シェーグレン症候群や自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性肝炎や自己免疫性溶血性貧血などの合併が報告されている。また乳幼児などの幼少期に発症した SLE では原発性免疫不全症候群を背景に発症している可能性があり、それらの疾患を疑う所見や家族歴がないかどうかを鑑別すべきである。

文献

- 1) 武井修治. 小児全身性エリテマトーデス(SLE)の難治性病態と治療に関する研究. 小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究. 平成 22 年度総括研究報告書 2011:74-78.
- 2) Takei S, Maeno N, Shigemori M, et al. Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus: results of 1980-1994 survey. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 250-256.
- 3) Hoffman IE1, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 412-5.
- 4) Hahn BH1, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*

(Hoboken). 2012; 64: 797-808.

5) Minowa K, Amano H, Ando S, et al. Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study. Mod Rheumatol. 2017; 27: 72-76.

6) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum. 1999; 42: 599-608.

7) Mehat P, Atiquzzaman M, Esdaile JM et al. Medication Nonadherence in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. Arthritis Care Res. 2017; 69: 1706-1713.

**移行期 SLE 患者に必要な自立した医療行動** 自身の受診時に健康状態を述べて、服薬の自己管理を行う

#### 15. 移行期 SLE 患者が受療に関して、医療者に伝えるべきことは何か？

内科への転院または、転科では、本人が自身の疾患名、発症年齢、経過、治療内容、合併症を伝えられるのが理想である。診療情報提供書（診療情報サマリーを含む）はこれらを含む必要がある。日々の生活習慣、疲労などのからだの変調、感情の起伏にも自身で対処できるかを伝える。移行のためのチェックシートを用いて、患者自身が把握できることが望ましい。

診療サマリーには、治療内容（ステロイド用量の最高容量や再燃増量の経過、パルス療法の実施回数などステロイド総量を推測しうる情報、免疫抑制薬使用歴、使用期間、副作用の有無）、合併症、合併症の検索、臓器障害、入院治療歴を含む。

（参考）

ACR では、小児から成人への段階的移行を支援するツールキットがある。

<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Pediatric-to-Adult-Rheumatology-Care-Transition>

Pediatric Rheumatology

- 1) transition policy
- 2) transfer letter
- 3) medical summary lupus
- 4) transition readiness assessment questionnaire (TRAQ)
- 5) transition readiness assessment for youth (GotTransition)

Adult Rheumatology

- 1) patient welcome letter
- 2) patient self assessment
- 3) five things to know about lupus
- 4) medical summary lupus



#### 16. 移行期 SLE 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？

20 歳未満では、保護者が疾患の詳細をすべて患者自身に伝えないでほしいとする場合がある。しかし、成人になった時点では患者自身の希望や決定が求められることになる。患者自身への知識の獲得は、医師からのみでなく保護者の時間をかけた取り組みが必要になる。就職を機に転科することも多く、保護者の自立も同時に求められる。

#### 17. 移行期 SLE 患者に必要な服薬管理は何か？

治療を継続する目的は、SLE の症状を軽快させ、悪化を防ぐことにある。また予想される合併症を予防することができる。年少期には両親や家族が内服薬の管理をしてきた。これからは、決められた通りの服薬に加えて、食事、適度な運動が求められる。女性が多い SLE では思春期に、にきび（尋常性ざ瘡）がステロイド薬で増えるため、退薬で症状の悪化をみることがある。薬剤師による治療薬の説明を本人が聞いて、理解することが大切である。

#### 18. 移行期 SLE 患者に必要な皮膚症状へのセルフケアは何か？

紫外線曝露と寒冷刺激をさける必要がある。紫外線にあたると皮膚には紅斑、水疱が起こる。寒冷刺激では手指が白くなるレイノー症状やしもやけ様紅斑が出る。脱毛も起こることが知られる。また、ステロイド治療によるざ瘡が出現する。紫外線に対して、日傘の使用や寒い季節の手袋の使用などが日常生活で必要になる。リンパ球の低下時にヘルペス感染症による症状出現があり、早期の治療と対応が必要となる。

#### 19. 移行期 SLE 患者が知っておくべき医療費助成制度の知識は何か？

ステロイド薬、免疫抑制剤、生物学的製剤（抗体医薬品）による薬物治療は高額であり、申請して認定を受けることができる医療費助成制度がある。

##### 1) SLE における小児慢性特定疾病の医療費助成の認定基準

18 歳未満で発症し、小児 SLE の「診断の手引き」の基準を満たし、薬物療法、理学作業療法、血漿交換療法などの治療を受けている者が申請して受けられる医療費助成で、更新により 20 歳の前日まで助成される。

小児慢性特定疾病情報センター (<https://www.shouman.jp/>) で情報が得られる。

##### 2) SLE における指定難病の医療費助成の認定基準

SLE の診断基準を満たし、かつ重症度分類 SLEDAI スコア 4 点以上の者、または高額な医療を継続することが必要な者（軽度高額該当：SLE の医療費総額が 33,330 円を超える月が過去 1 年間に 3 回以上ある場合）が対象となる。20 歳を越えても医療費助成が受けられるが、助成額は小児慢性特定疾病の場合と異なる。

難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/>) で情報が得られる。

#### 20. 小児期発症症例の長期予後についてわかっていることはどのようなことか？（予後不良因

## 子はどのようなものか?)

腎機能低下、腎不全、神経精神ループス、大腿骨頭壊死、肺高血圧症、抗リン脂質抗体症候群の合併は継続するもので、小児期発症では長期に及ぶことから予後に影響すると考えられる。

腎病理組織型は腎炎の罹病期間により悪化する。そこで、初発時には明らかな尿所見がなく腎生検によって所見を認めるケース(silent lupus nephritis)も確認し、腎炎の重症度の評価と治療方針を決める必要がある。

小児では腎疾患の合併が成人に比べて多く(78% vs 52%)、SLEDAI も高値(2.37 vs 0.82)になり、免疫抑制薬の使用も多くなる(66% vs 37%)。

骨粗鬆症予防のための治療介入の効果については長期の検討が必要であろう。

国内での小児期発症 SLE の長期予後はよくわかっていない。今後は、医師や患者の協力による作成される疾患登録システム(患者レジストリ)に、多数の方の参加を希望する。その結果、下記の課題 1), 2), 3)についても明瞭となろう。また、移行期支援ガイドで解説する内容を実証することにもなり重要である。調査内容は適宜ホームページを用いて報告され、患者への情報還元となるのが望ましい。

1) 小児期発症 SLE 患者は成人発症 SLE 患者と比べて、移行期以降の成人期で、生命予後、再発率、合併症が異なるか? ステロイド薬は減量、中止ができるか?

2) 小児期発症 SLE 患者に対する免疫抑制薬の長期使用は、移行期以降で予後と合併症に影響するか? 長期の継続が可能な薬剤は何が推奨されるか?

3) 小児期発症 SLE 患者の妊孕性、妊娠・周産期合併症は、成人期発症 SLE 患者と異なるか?

(参考)

患者さんの情報を加えた研究には

1) 『我が国の若年全身性エリテマトーデス患者の現状と妊娠転帰を含む長期・短期予後に関する前向きコホート研究 (PLEASURE-J 研究)』日本リウマチ学会

本研究では、新たに SLE と診断された 6 歳~40 歳までの若年 SLE 患者を対象に、10 年間以上の期間で継続した追跡調査

<https://www.ryumachi-jp.com/info/pleasure.html>

2) 『Research. forME』Lupus Foundation of America

<https://www.lupus.org/advancing-research/get-involved-in-research>

文献

1. Arthritis & Rheumatism 2008; 58:556-562

移行期 SLE 患者の進学、就職、ライフ・サイクル 自身の健康状態に見合う就業、生活上の制限、趣味の持ち方 (担当 岡本)

## 21. 移行期 SLE 患者に対する学校生活におけるアドバイスは?

移行期に当たる小学校高学年から中学校、高等学校、大学・専門学校の時期は、健常児であっ

でも、成人になって社会に出る前段階として様々な心理的課題がある時期である。その中で、長い時間を過ごす学校生活は重要な位置を占める。学校生活の中で、授業に参加し、掃除や委員会などの学級活動に取り組む勤勉性、友人や教師との信頼関係、自分の目標を設定しそれに進む自我理想の獲得、自我同一性の獲得、親からの自立といった過程が育まれる<sup>1)</sup>。SLE患者は疾病と向き合いながらも、将来の目標を設定し、学校生活と治療を両立しながら、健常児と同様に自立心を育てていくことが望まれる。

社交性や学業の観点からも、病気の活動性が高い時期を除いて、基本的には学校に積極的に参加するべきである<sup>2)3)</sup>。そのためには、SLEという疾病について、学校の先生にも理解してもらい、サポートを得ることは重要である<sup>2)4)5)</sup>。SLEは全身に様々な症状を呈し、生涯治療が必要な疾患であり、内服治療の継続が必須である。そのため、疾病そのもの、合併症、治療の副作用による様々な問題を考慮する必要がある。特に登校へ影響を及ぼすものとして、易疲労感、疼痛、睡眠障害、気分障害、集中力低下や、整容的問題（皮疹、脱毛、薬剤性肥満、皮膚線条など）などが挙げられる<sup>2)6)7)</sup>。また、移行期は小児でのSLEの好発年齢でもあるため、急性期治療のために入院し、比較的長く欠席する可能性もある。長期の欠席に加え、急性期治療で多量のステロイドを使用するため、中心性肥満や多毛など、見た目の変化を及ぼす可能性もあり、学力低下やいじめにより不登校を助長する可能性がある<sup>2)</sup>。そういったことを未然に防ぐためにも、学校の先生や、場合によっては、養護教諭や、学校カウンセラーとも協力し、チームでサポート体制を構築することも考慮する。医療的観点から学校生活を支援するためにも、主治医から学校に向けて、病気についての状況、生活についての制限などを手紙として書くことは良い方法である<sup>2)4)</sup>。

疾病そのものによる学校生活に影響を及ぼす重要な因子として、中枢神経症状がある。頭痛やけいれんなどの神経症状だけでなく、気分障害や不安障害、認知障害といった精神症状もきたすため、学校での生活の変化から症状の出現を疑うことも大切である。移行期には、認知機能に関わる脳の髄鞘化は発達を続けており、この時期は疾病による認知機能への障害が出現しやすいと考えられ、報告によっては6割近い患児で認知機能の障害が出現するとも言われている<sup>8)</sup>。処理能力の低下、記憶力の低下、注意力の低下など、学校生活での変化にも注意を払っておく必要がある。一方で、学校生活への影響は、認知機能の障害だけでなく、原病の疾患活動性や治療強度と関連が強いとする報告もあるため<sup>9)</sup>、より強度の少ない治療で維持できるように原病を増悪させないことは重要である<sup>9)10)</sup>。

原病の増悪因子としては、過剰な日光や紫外線がよく知られている<sup>3)4)6)7)</sup>。室内での活動であれば問題は少ないが、窓際は避ける方が良い。一方で、蛍光灯やコンピューターの画面からの紫外線でも増悪する可能性があるため、紫外線を通さない画面にするなどの配慮は有用である<sup>3)</sup>。屋外での活動の場合には、日光の当たる部分に高いSPFの日焼け止めを塗ることが推奨されている。少なくとも外出の30分前には塗って浸透させ、乾かすことが必要である。また、晴れた日には、3時間ごとに日焼け止めを塗り直すほうが良い。日焼け止め以外にも、つばの広い帽子や、長袖の服を着るなど肌の露出を減らすことも重要である<sup>3)</sup>。

適度な運動は、身体的にも精神的にも良い効果をもたらすため、推奨される。適度な運動を続

けることで、易疲労感や睡眠障害といった疾病による影響や、骨粗鬆症、肥満、心血管系疾患といった合併症や治療の副作用への良い効果も期待できる<sup>6)</sup>。しかし、激しい運動や過度の負荷がかかると、原病の増悪や、骨折などのリスクにもなるため、原病や体力などに応じた判断が必要である<sup>4)</sup>。

その他にも、ステロイド性白内障などの眼疾患を合併する場合もあるため、視力機能に応じた座席配置を考慮することも必要である<sup>4)</sup>。

小児期 SLE 患者での Health Related Quality of Life (HRQOL) は低くなりがちであるため<sup>11)</sup>、前述のような生活における配慮を行いながら、原病の治療と合わせて、様々な職種で患児の自立支援を行うことが大切である。そうすることで、健常児と一緒に充実した学校生活を送ることが可能である。

#### 文献

- 1) 石崎優子：第1章VIII. 移行支援プログラムの作成と進め方. 小児期発祥慢性疾患患者のための移行支援ガイド. (石崎優子 編), pp 34-39, じほう, 2018.
- 2) Kuchta G, Davidson I : Chapter 14. Occupational and Physical Therapy for Children with Rheumatic Diseases. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 7th ed. (ed by Petty RE, et al.), pp 176-187, Elsevier, Philadelphia, 2016.
- 3) Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation (PRINTO): 小児リウマチ性疾患に関する情報, 全身性エリテマトーデス. <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/JP/info/3/全身性エリテマトーデス> (平成 30 年 9 月 20 日)
- 4) 武井修治：小児リウマチ性疾患(膠原病)の運動管理・生活管理. 小児科, 53 : 57-65, 2012.
- 5) 第6章. 患児とその家族への説明. 小児全身性エリテマトーデス診療の手引き 2018 年版. (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究班 小児 SLE 分担班 編), pp40-41, 羊土社, 2018.
- 6) Olesińska M, Saletra A : Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. Reumatologia. 56(1) : 45-54, 2018.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): A National Public Health Agenda for Lupus 2015. [https://b3cdn.net/lupus/8085bc0a72575355b2\\_lfm6zqgst.pdf](https://b3cdn.net/lupus/8085bc0a72575355b2_lfm6zqgst.pdf) (平成 30 年 9 月 20 日)
- 8) Levy DM, Ardoin SP, Schanberg LE. Neurocognitive impairment in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. Nat Clin Pract Rheumatol. 5(2) : 106-14, 2009.
- 9) Zelko F, Beebe D, Baker A, et al. Academic outcomes in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 64(8) : 1167-74, 2012.
- 10) van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus

erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 73(6) : 958-67, 2014.

11) Levy DM, Peschken CA, Tucker LB, et al. Association of health-related quality of life in childhood-onset systemic lupus erythematosus with ethnicity: results from a multiethnic multicenter Canadian cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 66(12) : 1767-74, 2014.

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

23. で記載したように、様々な障害があるものの、疾患が安定していれば、健常児同様に生活を送ることは可能であり、受験・進学することは可能である。認知機能の障害や、気分障害が学校生活に影響を及ぼしたとしても、学業成績が制限を受けるという確立したエビデンスはない<sup>1)</sup>。しかし、易疲労感や気分障害、認知機能の障害は、集中力ややる気の低下にもつながるため、早めに目標を定めて計画を立て、余裕のあるスケジュールの中で勉強を進めることが必要である。定期的に外来を受診しなければならないため、そういった時間的な制約も考慮しておく必要がある。そうすることは、一夜漬けや、過度のストレス、過労による原病の増悪や睡眠障害の助長をも防ぐことになるため、重要である。

高等学校や大学・専門学校に進学した際には、義務教育課程とは異なり、原則は、決められた年数在籍し、決められた単位数を超えて所得すると卒業が認められる<sup>2)</sup>。そのため、入院、外来通院による欠席などが影響を及ぼす可能性を考慮しておく必要がある。

進学、就職にあたり、親元を離れる場合には特にだが、きちんと服薬を続けることと、外来通院を定期的に続けることが治療においては重要である<sup>3)</sup>。きちんと治療することで、日常生活を安定して過ごせるようになる。自分で生活の制限や服薬管理、周囲への相談を行えるよう、移行期を通して自立心を獲得していくことで、社会に出た時に、自分から周囲の協力や信頼を得られるようになる。

就労に関して、9,886名のSLE患者を対象としたシステマティックレビューでは、全体の46%が雇用されていたが、全体の32%は勤労不能だったと報告している<sup>4)</sup>。勤労不能は原病の影響を表すため、疾患活動性を低く抑え、身体活動性を高く保っておくことが就職においては良い影響を及ぼす<sup>5)</sup>。一度就職しても、認知機能の障害や身体機能の低下、抑うつ気分などによって離職率が高いことも一つ大きな問題であり、一度離職すると、再就職するのも年齢が経るにつれて大変になる<sup>5)</sup>。原病をうまくコントロールし、適度な運動もしながら、良い生活をいかに過ごすかということを移行期から考え、身に付けることが、就職、ひいては就職後の生活においても有利に働くと思われる。

就職する職種については、日光など、増悪因子をなるべく避けるといった観点から選ぶことも必要かもしれない。また、治療によって生ワクチンを接種できない場合、医療従事者として働く場合には、学校や職場との相談が必要である<sup>6)</sup>。

文献

1) Ward MM : Chapter 55. Socioeconomic and Disability Aspects. In: Dubois' Lupus



Erythematosus and Related Syndromes. 8th ed. (ed by Wallace DJ, Hahn BH), pp 653-658, Elsevier, Philadelphia, 2012.

2) 「大人になりゆくあなたに 小児慢性疾患の治療・定期検診を受けながら大人の準備をするためのガイドブック (中学生・高校生向)」第4刷。(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 編), pp1-26, 谷川弘治, 2008.

3) Kamen DL : Chapter 52. Adjunctive and Preventive Measures. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 8th ed. (ed by Wallace DJ, Hahn BH), pp 633-639, Elsevier, Philadelphia, 2012.

4) Baker K, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 48(3) : 281-4, 2009.

5) Yelin E, Tonner C, Trupin L, et al. Work loss and work entry among persons with systemic lupus erythematosus: comparisons with a national matched sample. Arthritis Rheum. 61(2) : 247-58, 2009.

6) 「医療従事者のためのワクチンガイドライン」第2版。(一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチンに関するガイドライン改訂委員会 編), 2014.

### 23. 移行期 SLE 患者に必要な生活上の制限は？

21 で記載したように、疾病そのもの、合併症、治療の副作用による様々な問題を考慮する必要があるものの、基本的には、原病が落ち着いていれば、増悪因子を避けながら、通常の生活が可能である。喫煙は増悪因子となるため、未成年ではもちろんのこと、成人後も禁煙を心がける<sup>1)</sup>。きちんと服薬を続けることと、外来通院を定期的に続けることが治療においては重要であり、そういった時間的な制約はある<sup>2)</sup>。

合併症としては、感染症、高血圧、脂質異常、糖尿病、動脈硬化、心血管系疾患、骨粗鬆症、無血管性骨壊死、リンパ腫などの悪性腫瘍が知られている<sup>3)</sup>。これら疾患については、定期通院の中でも注意し、必要によって治療介入を要する。

原病そのもの、治療の副作用としても、感染症については注意を払う必要がある。マスクをつける、うがいをする、手を洗うといった一般的な対応も重要だが、インフルエンザワクチンなど不活化ワクチンは免疫抑制剤使用中でも接種可能であり、積極的に接種することが推奨される<sup>4-6)</sup>。

#### 文献

1) Rodríguez Huerta MD, Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Í, et al. Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review. Semin Arthritis Rheum. 45(4) : 463-70, 2016.

2) Kamen DL : Chapter 52. Adjunctive and Preventive Measures. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 8th ed. (ed by Wallace DJ, Hahn BH), pp 633-639, Elsevier, Philadelphia, 2012.

- 3) Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 67(2) : 195-205, 2008.
- 4) Kamen DL : Chapter 52. Adjunctive and Preventive Measures. In: Dubois' *Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. (ed by Wallace DJ, Hahn BH), pp 633-639, Elsevier, Philadelphia, 2012.
- 5) 第6章. 患児とその家族への説明. 小児全身性エリテマトーデス診療の手引き 2018 年版. (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究班 小児 SLE 分担班 編) , pp40-41, 羊土社, 2018.
- 6) 3-4 小児リウマチ性疾患患者に対する予防接種. 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014. (日本小児感染症学会 監) , pp77-85, 協和企画, 2014.

#### 24. 移行期 SLE 患者の趣味の持ち方におけるアドバイスは？

23 で記載したように、基本的には原病が落ち着いていれば、増悪因子を避けながら、様々な活動が可能である。

水泳やサイクリング、ウォーキングなどの有酸素運動は、精神的にも身体的にも良い影響を与えるため、推奨される<sup>1)2)</sup>。

いつどのような症状が現れるか不安な中で生活することで、抑うつ気分になり、色々なことに消極的になりがちであるが、原病に対する生命予後が改善された現代では、より良い生活を得ることに焦点を当てることは大切である<sup>3)</sup>。移行期では特に、保護者、医療者や教師がサポートしつつ、適宜無理のない範囲で、友人たちと様々な経験を積めるように支援することが肝要である。

- 1) Olesińska M, Saletra A : Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia.* 56(1) : 45-54, 2018.
- 2) Rodríguez Huerta MD, Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Í, et al. Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review. *Semin Arthritis Rheum.* 45(4) : 463-70, 2016.
- 3) Yelin E, Tonner C, Trupin L, et al. Work loss and work entry among persons with systemic lupus erythematosus: comparisons with a national matched sample. *Arthritis Rheum.* 61(2) : 247-58, 2009.

**移行期 SLE 患者の性的健康** 妊娠と避妊の性的問題の管理

#### 25. 移行期 SLE 患者が知っておくべき、性生活の知識は？

児の希望がない場合や、妊娠中の使用が禁忌である薬剤（ミコフェノール酸モフェチル、ミ

ゾリピン、シクロfosファミド、ワルファリン等)を使用している場合、疾患活動性が高い場合は確実な避妊が必要である。経口避妊薬は疾患活動性が高い場合や抗リン脂質抗体症候群(以下APS)合併例、血栓傾向がある場合には推奨されない(使用を避ける)<sup>1)</sup>。コンドームは性感染症の予防にも有効なため、使用を勧める。複数の避妊法を併用することも考慮し、状況に応じて産婦人科にも相談する。

文献

1) Andreoli L, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76:476-85

## 26. 移行期 SLE 患者が知っておくべき、妊娠の知識は？

SLE 患者においても妊娠、出産は可能だが、希望する際は必ず事前に主治医と相談し、計画的に準備を進める必要があることを指導しておく。妊娠中の使用が認められている薬剤(維持量のコルチコステロイド、ヒドロキシクロロキン等)で疾患活動性が良好にコントロールされ、重篤な臓器合併症がないことが妊娠を容認する条件として挙げられる。妊娠中に禁忌となる薬剤は中止、あるいは他剤へ切り替える必要がある。妊娠によって疾患活動性が悪化する可能性があることや、APS 合併例では流産、死産や胎児発育遅延のリスクが高くなること、抗 SSA 抗体陽性例では新生児ループスのリスクについても説明し、これらを理解した上で本人、家族が挙児を希望していることも確認する。

シクロfosファミド(CY)使用歴がある場合、男性は無精子症、女性は卵巣機能障害による不妊のリスクがある。性腺障害のリスクは、総投与量が多いほど、また投与時の年齢が上がるほど高くなる<sup>1) 2)</sup>。1992年に発表されたループス腎炎に対する NIH プロトコルでは CY 総投与量が 6~12g/M<sup>2</sup>であったのに対し、2012年の American College of Rheumatology (ACR) ガイドラインでは 3~6g/M<sup>2</sup>であり、妊孕性を考慮されて減量されている。小児期に現行のプロトコルで治療された移行期患者においては CY 単独での妊孕性喪失のリスクは高くないことが推測されるが、必要に応じて産婦人科で妊孕性の評価を受けることも考慮する。CY 使用歴がある患者の transition の際には、CY 投与時年齢と投与量を明確に情報提供しておく必要がある。妊娠中の薬剤の使用についての詳細は2018年3月に発行された「全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、若年性特発性関節炎(JIA)や炎症性腸疾患(IBD)罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」<sup>3)</sup>を参照。

文献

1) Hickman RA et al. Rheumatology (Oxford) 2011;50:1551-8

2) Boumpas DT, et al. Ann Intern Med. 1993 ;1:119(5):366-9.

3) 斎藤滋、他：全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、若年性特発性関節炎(JIA)や炎症性腸疾患(IBD)罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針2018; 28-42

## 27. 移行期 SLE 患者に必要な妊娠、出産に対する支援は？

SLE は小児慢性特定疾患、かつ指定難病であり、重症度や所得に応じて医療費助成制度が利用

できる。妊娠～出産の助成に関しては、合併症や治療介入によって個々で異なる。  
妊娠中、授乳中の薬の相談は厚生労働省事業である妊娠と薬相談センターで可能である。ホームページ (<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>) からダウンロードした問診票に、患者が必要事項を記入し郵送にて申し込むシステムである。(詳細はホームページを参照)

## 28. 移行期 SLE 患者のパートナーに知ってほしい SLE 女性との性生活

免疫抑制による易感染状態下であり、カンジダ等の膣感染症は性行為により夫婦間で感染する。子宮頸癌ワクチンは病勢の安定している女性には使用される。計画妊娠が望ましいので、出産を考えるまではコンドームを使用した避妊が必要である。骨頭壊死や、その他の関節障害により股関節の開排制限があれば、正常位での性行為が困難である。

文献

1) 吉野 慎一. RA 患者の QOL と手術 下肢人工関節置換術を行った RA 患者の性. リウマチ科 1989; 2(6):809-812

## 29. 抗 Ro/SSA 抗体陽性 SLE 女性に必要な妊娠、出産に関する知識は？

抗 SS-A 抗体の経胎盤的移行による新生児エリテマトーデスの発症率は約 10%、そのうち先天性心ブロック (CHB) は約 1%と推定されている<sup>1)</sup>。皮膚症状、血液検査値の異常などは移行抗体が消失する生後 6 か月頃までに改善する<sup>2)</sup>。一方、CHB は不可逆的で、ペースメーカーを必要とすることが多いため、小児循環器医による慎重な管理が必要である。胎児期の管理は、胎児心機能・不整脈評価が可能な施設にて行い、分娩および新生児管理は、緊急ペースメーカー治療が可能な施設で行うのが望ましい。

(詳細は「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き」を参照)

文献

1) 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;31:1658-1666

2) Boh EE. Neonatal lupus erythematosus. Clin Dermatol. 2004;22:1

# 表1 小児SLEの特徴

病初期から SLEの諸症状が揃うことが少ない(診断のための基準を満たしにくい)

急速な経過を辿り 疾患活動性が高く腎臓が標的となしやすい

より強力な治療(メチルプレドニムロンパルス療法、免疫抑制薬)を必要とする割合が高い

低年齢発症例では自己免疫疾患の家族歴を有する頻度が高い

乳幼児発症例では先天性免疫不全症などの遺伝的背景を有する場合がある

成長障害や第二次性徴の発現の遅れが問題となる

ボディイメージの変化が心理面に大きな影響を与える

薬物療法のコンプライアンスの低下が問題になりやすい

(小児全身性エリテマトーデス診療の手引き2018年版より引用)

表2 小児SLE分類のための基準とその陽性率 (小児全身性エリテマトーデス診療の手引き2018年版より引用)

診断基準	定義	陽性率 <sup>*1)</sup>	
		診断時 (%)	全経過 (%)
1. 蝶形紅斑	鼻唇溝を避けた頬骨隆起上部にある、扁平あるいは隆起性の固定性紅斑	73.1	79.0
2. 円板状紅斑	帯着性角質性鱗屑および毛嚢性角栓を伴う隆起性紅斑	17.7	25.8
3. 日光過敏	日光に対する異常反応による皮疹	23.1	33.9
4. 口腔内潰瘍	医師の観察による口腔内あるいは鼻咽腔潰瘍、通常無痛性	15.1	23.1
5. 関節炎	2つ以上の非びらん性関節炎	33.3	41.9
6. 腎臓炎		9.7	12.4
a) 胸膜炎	胸痛の既往、医師の聴取した摩擦音、胸水貯留の証明	5.4	9.1
b) 心膜炎	心電図、心摩擦音、心嚢液貯留の証明	5.9	6.5
7. 腎炎		42.5	62.4
a) 尿蛋白	0.5 g/日以上あるいは3以上の持続する蛋白尿	37.6	50.0
b) 細胞円柱	赤血球、ヘモグロビン、顆粒、尿管管、あるいは混合性	16.1	20.4
8. 神経症状		7.0	17.2
a) はいれん	原因薬剤、尿毒症、アシドーシス、電解質異常などないこと	2.7	5.9
b) 精神症状	原因薬剤、尿毒症、アシドーシス、電解質異常などないこと	2.7	9.1
9. 血液異常		72.6	80.6
a) 溶血性貧血	網状赤血球増加を伴う	12.4	19.9
b) 白血球減少	2回以上の測定で4,000/mm <sup>3</sup> 未満	52.2	63.4
c) リンパ球減少	2回以上の測定で1,500/mm <sup>3</sup> 未満	38.7	53.2
d) 血小板減少	原因薬剤なく10万/mm <sup>3</sup> 未満	30.6	38.2
10. 免疫異常		93.0	98.9
a) 抗DNA抗体	未変性DNAに対する抗体、抗dsDNA抗体	91.9	96.2
b) 抗Sm抗体		31.7	39.2
c) 抗リン脂質抗体	①抗カルシオリピン抗体 (IgG or IgM) 陽性、②ループス抗凝固因子 (LAC) 陽性、③梅毒反応偽陽性	34.4	39.2
11. 抗核抗体 (ANA) 陽性	免疫蛍光抗体法もしくは同等の方法で異常高値であること、薬剤誘発ループスと関連する薬剤を使っていないこと	97.3	98.9
12. 低補体血症	CH <sub>50</sub> 、C <sub>3</sub> いずれかが低値であること	78.0	88.2

※ 診断：経過中のいずれかの時期に、12項目のうち4項目以上満たせばSLEの可能性が高い。  
診断項目中の細目 (a～d) はいずれかを満たせば、その項目は陽性と判定する。



### 表3 SLEの病態によるリスク分類

リスク	低リスク	中等度リスク	高リスク
定義	今後の経過で臓器障害への進展の可能性あり	今後の経過で重篤な臓器障害へと進展する可能性のある病態	生命予後や臓器予後に重篤な結果をもたらす可能性のある病態
ループス腎炎	ループス腎炎Ⅰ ループス腎炎Ⅱ (蛋白尿 < 1g/日)	ループス腎炎(蛋白尿 > 1g/日) ループス腎炎Ⅴ 間質性腎炎	ループス腎炎Ⅲ、Ⅳ ANCA陽性 急速進行性腎不全
神経精神 ループス	頭痛 など	軽微な末梢神経障害	けいれん、意識障害、精神症状、 横断性脊髄炎、視神経炎 ほか
血管炎病態	皮膚に局限した 血管炎		肺出血、難治性間質性肺炎、 網膜血管炎、肺動脈性高血圧症、 多発性皮膚潰瘍、 腹部血管炎(重度のループス腸炎)
その他	発熱、皮疹、関節痛、 軽度の血小板減少	軽度の心筋炎、 筋力低下を伴う筋炎、 漿膜炎	劇症型抗リン脂質抗体症候群、 TMA、重症溶血性貧血、 重症溶血性貧血、重症血小板 減少、重症好中球減少、 重度の心筋炎、 顔面に発症した Lupus profundus

(小児全身性エリテマトーデス診療の手引き2018年版より引用)

### 図1

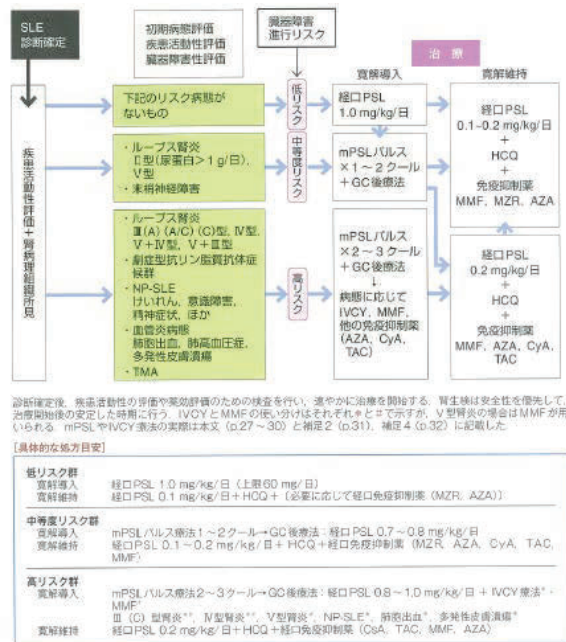


図1 小児SLEの治療手順

NP-SLE (neuropsychiatric SLE, 精神神経SLE), TMA (thrombotic microangiopathy, 血栓性微血管障害) PSL (プレドニゾン), MZR (ミズリピン), AZA (アザチオプリン), CyA (シクロスポリンA), TAC (タクロリムス), MMF (メトキシメチン), IVCY (経静脈シクロホスファミド) 療法, HCQ (ヒドロキシクロロキン) \*\* GC (グルココルチコイド), mPSL (メチルプレドニゾン)

(小児全身性エリテマトーデス診療の手引き2018年版より引用)

# 表4

表3 小児SLEにおける免疫抑制薬の適応、投与量

薬 剤	適応病態	一日投与量	有効血中濃度	小児 SLE での 保険適用			参考文献
				リスク分類	病態	SLE	
Mizoribine (ミゾリビン)	MZR 低リスク ~中等症	・II型胃炎 (寛 解維持) 2~4 mg/kg/日 (分1~分3)	分1:0.2μg 2~3 μg/mL	×	○	○	10) 11)
Azathioprine (アザチオプリン)	AZA 低リスク ~中等症	・II, III, IV型 胃炎 (寛解維 持) ・ステロイド sparing効果 1~3 mg/kg/日 (最大150 mg/日)		○	○	×	9) 21)
Cyclosporin A (シクロスポリンA)	CyA 中等症~ 高リスク	・V型胃炎 (寛 解導入) ・III, IV, V型 胃炎 (寛解維 持) ・ステロイド sparing効果 ・MAS 1.5~5 mg/kg/日 (分1または分2)	分1:ピーク値 400~700 ng/ mL 分2:トラフ値 50~100 ng/ mL	×	×	○	13) 21)
Tacrolimus (タクロリムス)	TAC 中等症~ 高リスク	・V型胃炎 (寛 解導入) ・II, IV, V型 胃炎 (寛解維 持) ・ステロイド sparing効果 0.05~0.15 mg/ kg/日 (分1)	トラフ値: 3~5 ng/mL	×	○	×	23)
Mycophenolate mofetil (ミコフェノール酸モ フェテル)	NMF 中等症~ 高リスク	・II, IV, V型 胃炎 (寛解導 入) ・II~V型胃炎 (寛解維持) ・IVCY不応例 ・ステロイド sparing効果 小児:0.3~1.2 g/m <sup>2</sup> /日 (分2) (最大2g/日) 成人:0.5~2 g/日 (分2) (最大3g/ 日)		×	○	×	12) 21) 22) 23) 31)
Intravenous cytosphamide therapy (経静脈シクロホスファミ ド療法)	IVCY 中等症~ 高リスク	・II, IV, V型 胃炎 (寛解導 入) ・NP-SLE ・肺動脈出 血 (血管炎) ・劇症APS 小児:1日500 mg/m <sup>2</sup> を4週ご とに7回~以降3 カ月ごとに2回 (1年コース) 成人:1日500~ 1,000 mg/m <sup>2</sup> を 4週ごと		○	○	×	14) 15) 16) 17) 21) 22) 23)
Hydroxychloroquine (ヒドロキシクロロキン)	HCC 低~ 高リスク	・皮膚, 倦怠感 ・ステロイド sparing効果 ・再発抑制 標準体重に応じて 200~400 mg/日 (分1)		○	○	×	6) 20)

MAS:マクロファージ活性化症候群, LN:ループス胃炎, NS:ネフローゼ症候群, NP-SLE:神経精神SLE, APS:抗リン脂質抗体症候群

(小児全身性エリテマトーデス診療の手引き2018年版より引用)

平成 30 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

研究分担者 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 小児医学教室 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	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	中瀬古 春奈	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	竹崎 俊一郎	北海道大学病院小児科 医員
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	西田 豊	群馬大学大学院医学研究科小児科 医員/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	岸 崇之	東京女子医科大学 小児科 助教
研究協力者	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
研究協力者	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。昨年度行った診断に関する IMCCP 新基準の validation study で、皮膚筋炎・多発筋炎とは異なる若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症特有の所見が見出されたことから、成人診療医むけに、若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症診療の手引きを作成した。またその過程を含め、今まで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、国内例の約半数を対象に、診断、治療、予後の視点から詳細解析し、移行期医療に必要な課題を明瞭化した。特に、欧米との違いが指摘されている筋炎特異的自己抗体のプロファイルからのアプローチは、有意義な情報を与えた。さらに致死の間質性肺炎を示す抗 MDA5 抗体陽性例の適正な予後予測及び治療評価に関する知見を、胸部 CT 検査で見出した。これらは本邦若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症から得られた知見であり、本邦における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得られる研究の遂行には、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例の病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、治療選択においても詳細な解析が重要と思われる。以上の点から、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している。

昨年度は、2017年にInternational myositis classification criteria project（IMCCP）から発表された（Lundberg IE et al, Ann Rheum Dis. 2017, Arthritis Rheumatol 2017）新しい診断基準（新基準）の本邦例および小児期発症のJIIMs症例での診断における有効性を検討した。従来の厚生省基準およびBohan & Peter基準に比し感度の改善を認めた。また成人ではさほど有意ではない「爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常」がオッズ比75倍と診断に極めて有用な所見であることを報告した。これらの結果は新基準が診断に有用であることのみならず、臨床像における欧米と本邦の差が少ないこと、成人発症例つまり皮膚筋炎/多発筋炎・特発性筋症（DM/PM・IIMs）とはやや異なる病像を有していることを示唆している。この結果は、移行期医療の確立に、疾患解説を含めた手引きが必要であることを意味していることから、今年度は、移行支援のツールの一つとして、成人診療科医向けの手引き「小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」＜若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症編＞の作成を目的とした。

新基準が診断に有用であるとはいえ、移行期におけるJDM/JIIMsの病態、治療反応性、予後等の詳細は不明である。特に人種による臨床症状が異なることが報告されており、適切な移行期医療を提供するためには、本邦における実態把握が必要である。近年、個々の筋炎特異的自己抗体特有の臨床症状があるとともに、予後も自己抗体のプロファイル毎に異なることが海外から報告されている。わが国では単施設からの報告はあるものの、海外における知見とは異なることが多く、また多数例を検討した解析は行われていないため、本邦例における詳細は不明である。それらを解明するために、本研究班では、後方視的な調査を「我が

国における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究」として行う。

一方、海外からグルココルチコイドを主体とした免疫抑制療法により約60%が完治し、残りは継続した治療が必要であることが報告されている。すなわち40%の症例は成人に移行している可能性があるが、これに関する報告はほとんど存在しない。そこで、本研究班では、JIIM患者の移行期医療に関する因子を解明し、病態・合併症の年齢変化や身体的・人格的成熟に即した適切な移行期医療を提供するための必要な情報を収集・解析することを目的として、「成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査」を、同様に本研究班参加施設において後方視的に行う。

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。特に抗MDA5抗体陽性例では、急速進行性の経過をとり、予後不良となることが知られている。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存在しない。一方、2016年10月に抗MDA5抗体が保険収載され、抗MDA5抗体陽性例が多数見つかるようになり、その中に予後良好例も散見されるようになった。このように、抗MDA5抗体陽性間質性肺炎合併症例は予後の観点から一様では無く、治療も含めて層別化が必要と言える。これまでにも血清学的な予後予測および治療判定に関するマーカーについては多数の報告があるが、いまだ感度・特異度に優れたものは少ない。画像検査に関しては、胸部CT所見についてDM/IIMsでの少数例を用いた報告があるのみで、JDM/JIIMsにおいてはほとんど検討がなされていない。今年度はそれらに係る画像検査に焦点をあて、「間質性肺炎合併抗MDA5抗体陽性若年性皮膚筋炎患者における胸部CT所見の治療抵抗性予測の検討」と題して、胸部CT所見を用いた予後予測、治療反応性の所見を見出すことを目的とする。



## B. 研究方法

### ① 移行期の手引きの作成

JDM/JIIMs の移行期医療に関しクリニカルクエスト・CQ を設定し、「小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識」〈若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症編〉として、成人診療科医向けの移行期の手引きを作成する。基本的には、患者に指導を要する点を中心に、QOL・心理支援、疾患の知識、自立した医療行動、進学・就職、ライフスタイル、性的健康のテーマに沿って CQ を設ける。それらについて、3 人の班員（佐藤、竹崎、西田）が 2018 年 6 月現在のデータベースを元に PubMed 等を用いて文献等を検索し、素案を作成、班員によるディスカッションを経て策定する。

### ② 「我が国における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究」

本邦 JDM/JIIMs の病態、特に自己抗体プロフィール毎の特徴を把握するために、昨年度に続き詳細調査を行う。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。調査票（添付）を用い、昨年度に収集した生年月日、患者背景、診断年月、診断名、検査所見、治療法、臨床経過等に加えて皮膚、筋症状の詳細と臨床症状や治療経過について新たに診療録より情報を収集する。さらに、それぞれの症例の発症時および経過中の主要な臨床症状、検査所見と治療経過、治療反応性等の情報については、班員が参加する検討会を行い、症例毎に再評価する。

筋炎特異的自己抗体は、保険収載されている抗 Jo-1 抗体、抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 Mi-2 抗体は診療録より情報を収集するとともに、保存血清が存在する症例については、日本医科大学アレルギー膠原病内科学分野桑名正隆先生に依頼し、ELISA 法、RNA 免疫沈降法、蛋白免疫沈降法により測定する。

### ③ 「成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査」

具体的に移行期医療への提言を行うため、②の

調査をさらに発展させる形で、調査時（2018 年 6 月 30 日）の年齢が 16 歳以上の症例に限って後方視的な調査を行う。参加施設は②に記載の施設に、新たに班員が参加した東京女子医科大学を加えた 10 施設で、観察項目、診断、年齢、発症年齢、治療開始年齢、調査時の受診状況、移行期の疾患活動性、移行期の治療、移行期に残存している治療合併症、治療歴、生活状況（就学、就職、家庭）、移行した症例について移行時に問題となったこと、初診時の重症度、疾患活動性等について、調査票（添付）を用いて収集、適切な移行期医療に関する因子を解明する。

### ④ 「間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性若年性皮膚筋炎患者における胸部 CT 所見の治療抵抗性予測の検討」

調査対象は、2008 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日に登録施設（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）で診断された JDM 患者のうち、胸部 CT 画像が入手でき解析可能であった間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性例を対象とする。胸部 CT 所見の領域（central、peripheral）、分布（upper、lower、random、diffuse）、パターン（スリガラス状陰影 [GG0; 以下 G]、浸潤影 [consolidation; 以下 C]、網状影 [reticulation; 以下 R]、結節影 [nodular; 以下 N]）と変化について、①治療（コルチコステロイド+シクロスポリン and/or シクロフォスファミド）前の画像、②治療後最初の画像、③生存例の最終観察時の画像を用いて検討する。放射線科医（神奈川こども医療センター放射線科）が臨床情報なく読影を行なった後、所見と臨床経過を比較する。

#### （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。信州大学を主たる研究機関に、「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



および胸部 CT 所見の検討」および「成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査」として、参画する全ての施設で承認を得る。各施設、オプトアウトの機会を設け、倫理面への配慮を行っている。また個人情報の保護については、個人情報の保護に関する法律の規定に沿い、得られた患者の情報の厳重な管理を行い、結果の公表に関しては個人の特定が不可能であるように配慮する。

## C. 研究結果

### ①移行期の手引きの作成

大きく6項目の課題：「I. 移行期 JDM/JIIMs 患者の QOL・心理支援」、「II. 移行期 JDM/JIIMs 患者に指導すべき、JDM/JIIMs 患者についての知識」、「III. 移行期 JDM/JIIMs 患者に必要な自立した医療行動」、「IV. 移行期 JDM/JIIMs 患者の進学・就職」、「V. 移行期 JDM/JIIMs 患者のライフスタイル」、「VI. 移行期 JDM/JIIMs 患者の性的健康」を設け、さらに各項目に計23のCQを設定した。それらについて文献検索し素案を作成、班内のディスカッションをふまえ、手引きを完成させた。

疾患の知識を除く、QOL・心理支援、自立した医療行動、進学・就職、ライフスタイル、性的健康のテーマの5項目については他の膠原病・自己免疫疾患と共通する部分が多く、それらを参考に作成した。JDM/JIIMs で特に強調される点としては皮膚に関する管理とそれが患者に与える影響が考えられ、紫外線を避けることなどが強調された。レーザー脱毛やエステの利用については患者の関心が高く、指導の範疇に捉えるべきと思われたが、現時点でエビデンスは乏しく、直接的な言及は行わないこととした。

### ②「我が国における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究」

9施設より、132症例の登録が完了した。JDM 104例、JPM 5例、juvenile clinically amyopathic DM 7例、juvenile clinically hypomyopathic DM 13例、他の膠原病との overlap 4例であった。各施設での筋炎特異的自己抗体検査の施行率は、抗 Jo-1 抗体 96%、抗 ARS 抗体 64%、抗 MDA5 抗体 85%、抗 Mi-2 抗体 67%、抗 TIF1 抗体 66%であった。IP は、132症例のうち116症例において検体が保存されており、現在検査中である。そのうち94症例は RNP-IP による抗 ARS 抗体等、71症例は IP-WB

による検査が終了した。今後、抗体検出の一般的な方法である IP に結果を踏まえて、それぞれの自己抗体に特徴的な臨床症状を検討していく予定である。

本年度はさらに、多数の症例で EIA または CLEIA 法にて検査済みであった抗 Jo-1 抗体陽性例について検討を行った。

#### 1) 抗 Jo-1 抗体の陽性率と抗体価の推移

抗 Jo-1 抗体が検査をされていた126例(JCADM と JCHDM を含む JDM 115例、JPM 6例、Overlap 5例)において6例(5%)が抗 Jo-1 抗体陽性であった。抗 Jo-1 抗体強陽性は case1 の1例のみであり抗体価の強陽性が持続していた。他の5例は正常値をわずかに上回る程度であり、Case3, 4, 5 は、初診時にのみ陽性を示し、2回目以降は陰性化していた。強陽性の case1 は、他の5例と比較し発症年齢が高かった。

#### 2) 抗 Jo-1 抗体陽性例の臨床症状

抗 Jo-1 抗体強陽性であった case1 は、間質性肺炎、機械工の手、関節炎、発熱、筋炎を認め、いわゆる抗 ARS 抗体症候群と合致していた。Case4, 5, 6 は抗核抗体(ANA)が陽性であり、そのうち2例は経過中に Sjögren 症候群を合併した。皮膚の石灰化を3例に認めた。

#### 3) 抗 Jo-1 抗体陽性例と陰性例の比較

抗 Jo-1 抗体陽性例と陰性例の臨床症状を比較した。抗 Jo-1 抗体陽性例では、他の膠原病とのオーバーラップ症例や ANA 陽性例が多く、CK が高値をとる例が多かった。皮膚の石灰化をきたす症例が多く、間質性肺炎の合併率はほぼ同等であった。臨床経過は、慢性に経過する症例が多い傾向があった。

### ③「成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査」

本研究は、主たる研究施設である信州大学の倫理委員会の承認をすでに得ており、現在、各研究協力施設の倫理委員会において審査中である。承認が得られ次第、データの収集および解析に進む。

### ④「間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性若年性皮膚筋炎患者における胸部 CT 所見の治療抵抗性予測の検討」

画像を入手できた症例は10名で、1名は再燃を来していたため、初発時と再燃時の、のべ11例が解析対象となった。発症年齢は2~14歳で、転

婦は死亡 2 名/生存 8 名であった。治療開始前、全例に[G]を認めた(100%)。[C]は 8 例で存在した(73%)。[R]を 10 例(91%)、[N]を 3 例(27%)で認めた。[G]、中でも小葉中心性分布(centrilobular;以下 c)を示す[G]が死亡例で特徴的に認められたため、[G]を中心に、所見の変化を記載する。

死亡例では、①治療前には、diffuse な c [G] 1 例、diffuse な c+汎小葉性分布(pan-lobular;以下 p)[G] 1 例、[R]を 2 例、[C]と[N]を 1 例ずつに認めた。②治療後最初の画像では、2 例とも、c[G]を含む[G]は改善せず、[C][R]は悪化した。生存例では、①治療前には、diffuse p[G] 1 例、diffuse c[G]+localized p[G] 1 例、random c+p[G] 1 例、localized c[G] 1 例/p[G] 5 例を認めた。②治療後、[G]は 7 例で速やかに改善/消失した。③生存例は最終観察時には全例症状や血清学的検査から病勢が安定していると判断されていた。病勢の安定とともに、[G]は改善消失したが、[C][R][N]は残存する症例を認めた。

## D. 考察

### ①移行期の手引きの作成

今回の手引き作成にあたり、CQの多くは膠原病・自己免疫疾患に共通の事項が多く、JDM/JIIMsに特徴的な課題は限られていた。しかしいずれの課題に対しても論文としてのエビデンスは極めて少なく、真のエビデンスの記載には、新たな研究が必要と考えられた。これに関しては、③「成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査」を施行予定であり、今後、さらなるエビデンスが創出できると考えている。

### ②「我が国における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究」

日本における抗 Jo-1 抗体陽性 JIIM の臨床像を明らかにした。抗 Jo-1 抗体陽性例は、陰性例と比較して、長期管理をされている症例が多く予後不良群と考えられた。成人での抗 Jo-1 抗体陽性例は、抗 ARS 抗体症候群と呼ばれ、筋炎に加え、関節炎、機械工の手、慢性に経過する間質性肺炎といった特徴的な症状を示す。JIIM では、典型的な抗 ARS 抗体症候群を示したのは抗 Jo-1 抗体強陽性の 1 例のみであった。その症例は、発症年齢が高く、ステロイド依存性の経過をとり、成人症例と同様の病態の可能性もある。それ以外の 5 例は、低年

齢発症が多く、抗 Jo-1 抗体価は弱陽性であり、抗核抗体が強陽性となる例が多い傾向があった。慢性に経過し、経過中に、皮膚の石灰化や Sjögren 症候群を認めており、移行期でも問題となると考えられた。海外からは、このような低年齢発症の抗 Jo-1 抗体陽性症例についての報告がない。この集団において、本当に抗 Jo-1 抗体が産生されているか、偽陽性になりやすいなどの別の素因があるのかは、今後の課題である。今後、RNA-IP や抗 ARS 抗体 ELISA などの結果を参考に判断していく予定である。また、本研究では症例数が少なく、統計学的な解析がおこなえなかった。

### ③「成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査」

①の作成時の課題をふまえ、個人のライフスタイルや社会的側面等の医療全体を見据えて行う予定であり、より確からしい答えが見つかると思信している。これによりいまだデータの無い移行期 JDM/JIIMs 患者の真の課題を明確化できると思われる。

### ④「間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性若年性皮膚筋炎患者における胸部 CT 所見の治療抵抗性予測の検討」

diffuse c[G]を認め、治療後もその所見が改善しない症例は、予後不良だった。治療に反応した症例は、p[G][C][N][R]に先立って c[G]が消失したことから、c[G]の変化が病勢を反映している可能性がある。一方、[C][R][N]は病勢が安定した後も残存/悪化する症例があり、これらの所見は必ずしも病勢を反映しないと考えられる。また、今回の検討では[G][C][R]を高率に認めた。成人の抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎における胸部 CT に関する既報では、[G][C]所見の存在と[R]の欠如を特徴とする。今回の小児での検討では、[G][C]は成人と同様に存在したが、[R]所見を高率に認めた点が異なった。

GG0 の質に着目して予後を検討した報告は今までになく、今後の間質性合併抗 MDA5 抗体陽性 JDM 患者に対する治療方針の決定の一助となる可能性がある。

## E. 結論

今年度は成人診療医向けの移行期支援ツールとして手引きを作成した。さらに自己抗体等のプ

ロファイルによる病態解明と治療や予後への提起を行った。移行期に特化した課題については調査中である。小児期発症の抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎合併例では、成人とは異なる治療決定に重要な画像所見を提案できた。これらはいずれも、移行期を含め、よりの確な JDM/JIIMs 診療および管理実現のため研究と評価できる。このプロジェクトを貫徹するためには多数例のデータを的確に解析することが引き続き求められる。今後の新たな課題に迅速に対応するためにも、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。

『小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識』：  
移行期クリニカルクエスチョン＜若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症編＞

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政策研究事業「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」研究班 編集

**CQ I. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者の QOL・心理的支援**

**CQ I-1. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者の QOL 評価にはどのようなものがあるか？**

近年、治療の進歩により若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者の 65～80% は機能障害などを残さずに寛解するといわれている。一方で、寛解しない症例では、筋萎縮とそれに伴う関節拘縮、慢性的な炎症の持続に伴う皮下石灰化が出現し、機能障害を呈することがある。機能障害を呈さない場合でも、長期間の治療を要することで学業や就労になど社会生活に影響を及ぼす可能性があり、移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者の QOL を把握することは、診療を行う上で重要である。

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者向けの独自の QOL 評価法はなく、健康関連 QOL (Health-related quality of life : HRQOL) や Global quality of life (GQOL) などにより評価されることが多い。

HRQOL を評価する代表的な指標として、SF-36<sup>®</sup> (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) がある。SF-36<sup>®</sup> は、健常人を含めたすべての人に共通する健康関連 QOL を評価するもので、特定の疾患に関する尺度ではない。8 つの健康概念を測定するための複数の質問項目からなっており、(1) 身体機能、(2) 日常役割機能 (身体)、(3) 体の痛み、(4) 全体的健康感、(5) 活力、(6) 社会生活機能、(7) 日常役割機能 (精神)、(8) 心の健康を評価することができる。また、これらの項目から Physical component summary (PCS)、Mental component summary (MCS) のスコアをそれぞれ算出することができる。

移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者の QOL についての報告はほとんどないが、若年期発症皮膚筋炎患者の成人期における QOL 評価を行った報告がある。GQOL と HRQOL を 39 名の患者群と対照群の 2 群で比較し、患者群は対照



群と比較して、HRQOL の general health が低かったが、それ以外の項目は同等であったとしている。

参考資料：

- 1) Tollisen, A., et al., *Quality of life in adults with juvenile-onset dermatomyositis: a case-control study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(7): p. 1020-7.
- 2) Poulsen, K.B., et al., *Quality of life correlates with muscle strength in patients with dermato- or polymyositis*. Clin Rheumatol, 2017. **36**(10): p. 2289-2295.
- 3) Regardt, M., et al., *Patients with polymyositis or dermatomyositis have reduced grip force and health-related quality of life in comparison with reference values: an observational study*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(3): p. 578-85

(西田 豊)

#### CQ I-2. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者患者に対して、どのように心理的評価を行うべきか？

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者などの慢性疾患の移行期患者は、他の思春期や青年期の同年代の若者と同様に、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。さらに、慢性疾患の存在により、自己肯定感の低下や意欲の低下が生じやすいとされる。日常診療の中では身体面の問題に着目しがちであり、心理面の問題のすべてを把握することは困難であるが、ときには主治医から本人、もしくは保護者に日常生活で心理面の問題を抱えていないか尋ねてみることは重要である。

心理的評価の方法としては、患者本人およ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。

(西田 豊)



### CQ I-3. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に対して、どのように心理的介入を行うべきか？

移行期は、患者と医師の関係を、これまでの「患者-両親・養育者-医師」関係だったものを、成人科での「患者-医師」関係に変化させなければならない重要な時期である。小児慢性疾患の患者は、成長期に両親の深い愛情と庇護のもとで過ごす傾向にあり、同年代に比べて未熟で依存的な傾向にあるとされる。このため、自分自身の疾患に対する治療であるにも関わらず受け身的な態度になってしまうことが多い。また、行動制限などが多くなる傾向にあり、自己肯定感の低下や意欲の低下が起こりやすい。意欲低下が治療拒否に繋がってしまうと、疾患コントロールの悪化にも繋がりがかねない。

移行期に起こりうるこのような心理的問題に対応することは容易ではない。しかし、問題が生じる前からあらかじめ介入を行うことで、これらの問題が軽減される可能性はある。まず、移行期になる前から、患者本人に疾患に対する教育を行い、正確な知識を与える。そうすることで、治療を受けている疾患が自分自身のものであることを認識させ、自身の身体への理解を進めることで、無用な不安や劣等感の出現を食い止めるようにする。また、自己肯定感の低下を防ぐために、必要以上の行動制限は避けるようにする。

このような対応を行っても意欲低下が出現する場合があります、そのような場合の対応は困難である。即効性のある対応法はなく、時間をかけて対応していく必要がある。患者自身の訴えを否定せずに傾聴し、しっかりと理解してあげるようにする。その上で、自分の身体を大事にして、将来への希望を持つように説得する。

また、小児科・内科の医師のみならず、看護師や心療内科医師、臨床心理士などにも共に介入してもらい、就学、就労、生活、経済問題等に対する相談、支援体制を整えておくことで、心理的問題の軽減につながる可能性がある。

#### 参考資料：

- 1) 村田卓士他, *開業専門医として、リウマチ性疾患のトランジションをどうサポートするか？*. 外来小児科, 2015. 18(3): p. 330-334.
- 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(4): p. 547-552.

(西田 豊)

## CQ II. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症についての知識

### CQ II-1. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、皮膚症状や所見は何か？

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症に特徴的な皮膚症状としてヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹・徴候、逆ゴットロン徴候、メカニクスハンド、爪囲紅斑、爪上皮の延長と点状出血、前額部の紅斑、蝶形紅斑、異所性石灰化、穿掘性潰瘍などがある。

参考資料：若年性皮膚筋炎診療の手引き 羊土社 2018

(竹崎 俊一郎)

### CQ II-2. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、筋症状や所見は何か？

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の筋症状は、肢帯筋・体幹筋のみならず咽喉頭部の筋群など広範囲に筋力低下とそれによる機能障害の形であられる。筋力低下は対称性であり、臥床からの起立や座位保持が難しくなることに加え、肩甲部の上肢帯、前および後頸屈筋が侵されると、服の脱ぎ着や洗顔、髪を櫛でとくこと、頭を上げることも困難となる。さらに、嚥下困難や誤嚥発声障害などを認める。障害の進行は緩徐で、潜行性で気づかれず進むことがある。

参考資料：若年性皮膚筋炎診療の手引き 羊土社 2018

(竹崎 俊一郎)

### CQ II-3. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、肺症状や所見は何か？

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の肺症状は、生命予後を左右する間質性肺炎と、筋炎による呼吸筋の障害や免疫抑制薬による呼吸器感染症が挙げられる。海外での若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の登録調査では、約15年間の観察期間で、8-14%に間質性肺炎を認めているが、死亡例は報告されていない。一方、2009年の本邦の全国調査では、5年間に確認された8例の若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の死亡例のうち7例の死因が急速進行性間質性肺炎であ

った。本邦の若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症では、欧米より間質性肺炎が重症化する可能性が考えられ、間質性肺炎の合併に注意を払う必要がある。間質性肺炎発症早期には、咳嗽や呼吸困難などの臨床的症状を認めることは稀であるため、常に肺炎についてモニタリングが必要である。

参考資料：

- 1) 若年性皮膚筋炎診療の手引き 羊土社 2018
- 2) Mathiesen P, et al., *Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study*. Scand J Rheumatol. 2012. **41**(1) : p. 50-8.
- 3) Sanner H. et al., *Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study*. Ann Rheum Dis. 2011. **70**(1) : p. 86-91.
- 4) 森雅亮. 他：若年性皮膚筋炎における間質性肺炎剖検所見からの知見と今後の対応. 小児科 2014. **55**(7) : p. 1077-84.

(竹崎 俊一郎)

#### CQ II-4. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、体調不良時の対応は何か？

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症による皮膚・筋・肺・循環症状以外に、免疫抑制療法に伴う易感染性や副作用に留意する必要がある。感染症は、健常者に比べ重症化する恐れがあるため、患者が自己判断せず早期受診するよう指導する。受診時には、担当医に自身が若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症であること、治療薬について、説明する必要がある。体調不良時に患者判断で治療薬を中断してはならない。

(竹崎 俊一郎)

#### CQ II-5. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、診断に関わる検査についての知識は？

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症では、血液検査（筋原性酵素上昇や自己抗体、非特異的炎症反応）、MRI（筋炎の有無）、筋生検などをもとに診断を行う。筋原性酵素は若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の病勢が高くても正常範囲内にとどまることが稀ではない。

参考資料：若年性皮膚筋炎診療の手引き，羊土社，2018

（竹崎 俊一郎）

#### CQ II-6. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、定期検査についての知識は？

免疫抑制療法によって寛解が得られた後は、免疫抑制剤を漸減する。しかし免疫抑制剤の漸減に伴い、再燃のリスクは増えるため、定期的に病勢を把握する必要がある。また、心筋炎や間質性肺炎など合併症の有無や薬剤による副作用（主に肝機能障害、腎機能障害、眼障害、骨粗しょう症、高血圧）も定期的に確認する必要がある。具体的は、血液検査（筋原性酵素、CBC、肝機能、腎機能、非特異的炎症反応、感染症、KL-6、BNP）や診察・検査（皮疹の有無や筋力低下の有無、眼科受診、骨密度測定）を定期的に行う。その他、必要に応じて心エコーやレントゲン・CT・MRI を追加することがある。

参考資料：若年性皮膚筋炎診療の手引き，羊土社，2018

（竹崎 俊一郎）

#### CQ II-7. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、治療についての知識は？

治療の中心はグルココルチコイドである。間質性肺炎合併例および劇症例・重症例に対しては、より強力な治療（ステロイドパルス、シクロスポリン、静注シクロホスファミド、アザチオプリン、免疫グロブリン療法など）を行う。メトトレキサートの併用で、グルココルチコイドの減量効果が期待される。メトトレキサートは、通常朝食前に1週間に1回内服する。治療が順調に進んでも拙速をさけて維持期のグルココルチコイドを2年程度投与した後、可能であれば1～2年かけて漸減中止する。グルココルチコイド減量中に皮膚所見のみ悪化することがあり、ステロイド軟膏やタクロリムス軟膏で対応することもある。

参考資料：若年性皮膚筋炎診療の手引き，羊土社，2018

（竹崎 俊一郎）

### CQ II-8. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の合併症は何か？

頻度の多い合併症として、リポジストロフィー（脂肪異常症）・関節炎、頻度の少ない合併症として血球系（血小板減少症・血球貪食症候群）・全身浮腫・循環器（心筋障害・不整脈）・腎病変（慢性腎炎、膜性腎症、ネフローゼ症候群）の報告がある。

参考資料：若年性皮膚筋炎診療の手引き，羊土社，2018

（竹崎 俊一郎）

### CQ II-9. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、合併する自己免疫疾患は何か？

6-11%の若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者で他の自己免疫疾患を合併し、青年期前に他の自己免疫疾患を発症することが多い。全身性エリテマトーデス、若年性特発性関節炎、全身性強皮症、限局性強皮症の頻度が高い。レイノー現象や間質性肺炎、関節炎、蝶形紅斑がしばしばみられる。また、甲状腺低下症、自己免疫性肝炎、一型糖尿病、セリアック病の合併が報告されている。

参考資料：Rider LG. et al., *The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes.* J Intern Med. 2016. 280(1) : p.24-38.

（竹崎 俊一郎）

## CQ III. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に必要な自立した医療行動

### CQ III-1. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者が受療に際して、医療者が指導すべきことは何か？

転科もしくは併診の際に小児科から成人診療科宛に作成する、患者自身にも確認させ、初発症状、経過、治療内容を含めた情報を患者自身が知っておく様に指導する。若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の知識について患者自身が理解し、それに因る症状の有無を、患者自身が伝えられるようにする。発熱、頭痛、気道症状や消化器症状などを安易に感冒などと自己判断せずに、医療者に伝え



ることを指導する。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様に習慣づける。

(竹崎 俊一郎)

### **CQ III-2. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者の自立した医療行動のために、保護者に指導すべきことは何か？**

予防接種歴や若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症と直接関連しないと思われるその他の病歴・入院院歴・既往歴・家族歴・生活歴についても、情報を共有する様に指導する。母子手帳が残っている場合にはこれを有効に利用する。年齢・理解度に応じて、受診時に本人が体調や服薬状況などを医師に伝えることができるように、また、医師の説明が理解できるように、日頃から家庭等で疾患理解に努めるように促す。思春期には、医療者と事一切口をきかず、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とることもしばしばある。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り、保護者に理解を求める。病院における受付から診察・会計・処方箋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一人で出来るように、保護者に日頃から意識させる。

(竹崎 俊一郎)

### **CQ III-3. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に必要な服薬指導は何か？**

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。したがって処方されているグルココルチコイド、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、怠薬しないように指導する。特に、グルココルチコイドの急速な服薬中止は極めて危険であることを理解させる。また、どのような症状の場合に、基礎疾患増悪や薬剤副作用を疑って医師にコンサルトするかを、症例に応じて決めておく。服薬に際しては1日何回服用するか、食前・食後・食間かの指示を的確に伝える。とくにメトトレキサート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、グルココルチコイ

ドは朝・昼・夕で服薬量が異なることが多いので注意を要する。服薬忘れに気がついたときの対応も、平素から指示をしておく。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指導しておく。薬剤アレルギーの既往や他の薬剤との併用禁忌などで避けるべき薬剤があることを認識させる。頭痛・発熱などの際に服薬が想定される市販薬には該当成分が含まれていることがあり、あらかじめ指示をしておく必要がある。

参考資料：若年性皮膚筋炎診療の手引き，羊土社，2018

(竹崎 俊一郎)

#### **CQ III-4. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に必要なセルフケアは何か？**

UVA と UVB の両方の紫外線に対して SPF (sun protection factor) 30 以上の日焼け止めが必要である。紫外線暴露は筋炎関連自己抗体の産生にかかわるため、常に日焼け対策をすることが望ましい。また免疫抑制剤投与中は、易感染性であるためマスク着用、うがいや手洗いの励行、不活化ワクチン接種を行うことが望ましい。

参考資料：若年性皮膚筋炎診療の手引き，羊土社，2018

(竹崎 俊一郎)

#### **CQ III-5. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者が知っておくべき、医療費助成制度の知識は何か？**

乳幼児医療助成、もしくはこども医療費助成制度は自治体によって名称や公的負担限度額が異なる。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、小児のみならず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、自立に向けて理解しておく必要がある。若年性皮膚筋炎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。

参考資料：

小児慢性特定疾病情報センター：<https://www.shouman.jp>

難病情報センター：<http://www.nanbyou.or.jp>

(竹崎 俊一郎)

#### **CQ IV. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者の進学・就職**

##### **CQ IV-1. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者にすべき、学校生活・受験・進学・就職におけるアドバイスは何か？**

学校生活・受験・進学・就職の制限は通常不要である。しかし長時間日光を浴びることは病勢を悪化させる恐れがあるため、日焼け対策は必要であり、それに伴う制限はある程度存在することを理解させる。マスクやうがい、手洗い、不活化ワクチン接種などによる感染対策は、免疫抑制の強度に応じて必要である。定期受診が必要であること、体調不良時には欠席や早期受診が必要であることを患者自身が認識し、担任や職場の上司にも説明し理解してもらうことが必要である。

(竹崎 俊一郎)

#### **CQ V. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者のライフスタイル**

##### **CQ V-1. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、生活上の制限は何か？**

思春期から若年成人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、それは移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者においても同様である。移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者の注意すべき事項として顔や首を中心とした皮膚症状が与える影響が挙げられる。ヘリオトロープ疹やゴットロン徴候といった皮膚筋炎にともなう皮膚症状が残存している場合、症状によって内服や外用剤のみならず、日焼け止めを使用する場合がある。

参考資料：若年性皮膚筋炎診療の手引き，羊土社，2018

(佐藤 智)

#### **CQ V-2. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、趣味の持ち方におけるアドバイスは何か？**

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症は慢性疾患であり、数年にわたって病気と付き合っていく必要がある。筋力低下や関節痛、倦怠感といった症状が残存する場合がある。趣味を持つことはリラクゼーション等の面からも推奨される。趣味は個人の嗜好であり、特に推奨するものは無いが、若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の増悪につながるものに関しては、一考の必要がある。特に若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の後遺症として頻度が高いものは皮膚症状と筋力低下である。屋外でのスポーツなどは、紫外線や寒冷刺激などに特に注意を払う必要がある。サンスクリーンなどの紫外線対策が必要である。また、運動に関しても関節や筋肉に過度に負担にならないように注意を払い、痛みが増悪するような場合は適切な指導を行う。

(佐藤 智)

#### **CQ VI. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者の性的健康**

##### **CQ VI-1. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、性生活の知識は何か？**

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症は免疫抑制剤を内服していることもあり、感染症にかかりやすく重症化しやすい。感染予防には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ない。また、ピルは自己免疫性疾患を悪化させる可能性もあり、緊急避妊以外の目的での使用は勧めない。

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の治療薬である免疫抑制剤には、催奇形性・妊娠のしにくさ・流産のしやすさ・胎児への影響が認められることがある。そのため、確実な避妊が必要な状況がある。挙児希望がある場合には、若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の病勢が安定していることと、現在内服している薬の妊娠への影響を確認の上、事前から適切な指導を行う。挙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法）が望ましいと指導する。

（佐藤 智）

#### CQ VI-2. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、妊娠の知識は何か？

自己免疫性疾患患者さん全般に言えることであるが、病勢が安定した状態であることが妊娠には重要である。妊娠中に再燃する場合や、妊娠高血圧等の合併症の併発、流産や早産の可能性も高いため、妊娠中は産婦人科とともに若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の主治医とも連携して診療に当たる必要があることを事前に指導する。予期せぬ妊娠が判明した場合も早急に主治医に伝えるように指導しておく。妊娠中は、病勢の評価とともに内服薬の確認を行う。

参考資料：

- 1) Kolstad KD et al., *Pregnancy outcomes in adult patients with dermatomyositis and polymyositis*. Semin Arthritis Rheum., 2018. 47(6): p. 865-9.
- 2) Missumi LS et al., *Pregnancy outcomes in dermatomyositis and polymyositis patients*. Rev Bras Rheumatol., 2015. 55(2): p. 95-102.

（佐藤 智）

#### CQ VI-3. 移行期若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症患者に指導すべき、結婚・妊娠・出産に対する支援は何か？

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症の症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し、それまで以上に主治医と



の連絡を密に保つように指導する。皮膚筋炎は指定難病なので、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ことも予め伝える。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る。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にする。乳幼児の医療費は乳幼児医療費助成制度が利用できる。

若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症は皮膚症状や筋力低下、石灰化を呈する疾患である。可能な限り、若年性皮膚筋炎・若年性特発性筋症である患者を愛し、理解してくれたパートナーとの結婚が望ましい。家族とともに仕事や家事を協力しながら支えあう環境の整備を、社会の助け（子育て支援センター、託児所、保育園）等の利用を勧めながら主治医、医療者としてサポートする。

(佐藤 智)

## 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。数字は半角でお願いします。

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:  性別:  ←クリック 年齢(歳) ↓自動計算  
 生年月日:  発症時年月日:  発症年齢 0  
 初診日:  確定診断日:  治療開始時 0  
 治療開始:  最終観察日:  最終観察 0  
 転帰:  死亡の場合: 死因  死亡日  0

### 3 家族歴 (3親等まで ↓クリック)

自己免疫疾患  ありの場合詳細   
 筋疾患  ありの場合詳細   
 その他  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)			嚥下障害		
体重減少(5%以上)			腹痛		
倦怠感			<肺>		
<皮膚>			IPなしの呼吸障害		
紅皮症			間質性肺炎(IP)		
潰瘍			IPありの場合→		
脂肪織炎			発音障害		
紅斑性皮疹			<心臓>		
ヘリオトロープ疹			心膜炎		
ゴットロン丘疹			心筋炎		
ゴットロン徴候			不整脈		
爪周囲毛細血管変化			洞性頻脈		
脱毛症			<その他>		
機械工の手			急性発症(2週間以内)		
<骨・関節>			石灰化		
関節炎			リポジストロフィー		
関節痛			血球貪食症候群		
骨破壊					
<筋>					
対称性の上肢近位筋筋力低下(通常進行性)					
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					
対称性の下肢近位筋筋力低下(通常進行性)					
頸部の屈筋群優位の筋力低下					
近位優位の下肢筋力低下					
近位優位の上肢筋力低下					
筋の把握痛					

↓自由記載(筋萎縮や体重増加など)ある場合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	←クリック長終観察時	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	ありの場合施行日	↓ 所見の記載
施行の有無		
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		
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 class I 発現の亢進した線維		

8 筋電図	ありの場合施行日	↑ 所見の記載
施行の有無		
(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		

9 MRI	ありの場合施行日	↓ 所見の記載
施行の有無		
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		
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  ありの場合施行日   
 部位がわかるか  わかる場合部位   
 (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

### 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)

	測定方法	測定施設	↓ 検査施行日	↓ 抗体価
抗核抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANA陽性の場合染色パターン	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗ARS抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗Jo-1抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗SSA/Ro抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗SSB/Ro抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗RNP(U1RNP)抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗Centromere B抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗Topoisomerase-1/Scl70抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗Sm抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗CCP抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗MDA5抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗Mi2抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗TIF1 $\gamma$ 抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗NXP2抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗SRP抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗SAE抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗HMGCRC抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANA陽性の場合染色パターン  ←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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
②	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
④	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 12 血清確認

筋炎関連特異抗体の測定の希望  ↓クリック  
 ありの場合下記入力

治療開始前血清  ↓クリック  
 途中での血清

### 13 初期治療

mPSLパルス反応性  ↓クリック  
 ありの場合  ↓クリック  
 クール

ない場合経口PSL初期量  mg/kg/day  
 ↓クリック ↓値記載 ↓クリック

MTX反応性  ↓クリック  
 ありの場合使用量

導入のタイミング  ↓クリック  
 ありの場合服用法

導入その他の場合 →  ↓クリック  
 ありの場合葉酸使用の有無

CyA反応性  ↓クリック  
 ありの場合使用量  ↓値記載 ↓クリック

導入のタイミング  ↓クリック  
 ありの場合投与法  ↓クリック ↓クリック

導入その他の場合 →  ↓クリック  
 ありの場合、目標とした血中濃度  ng/ml

Tac反応性  ↓クリック  
 ありの場合使用量  ↓値記載 ↓クリック

導入のタイミング  ↓クリック  
 ありの場合投与法  ↓クリック ↓クリック

導入その他の場合→		↓クリック	
	ありの場合、目標とした血中濃度		ng/ml
	↓クリック		
<b>AZA</b>		↓値記載	↓クリック
反応性	ありの場合使用量		
導入のタイミング			
導入その他の場合→			
	↓クリック		
<b>MMF</b>		↓値記載	↓クリック
反応性	ありの場合使用量		
導入のタイミング			
導入その他の場合→			
	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		
	↓クリック		↓値記載 ↓クリック
<b>IVCY</b>	ありの場合1日の使用量		
反応性		↓クリック	
	ありの場合施行クール数		
		↓クリック	
	ありの場合クール間隔		
		↓年月日、パルス後など自由記載	
	ありの場合導入したタイミング		
		↓クリック	
<b>IVIG</b>	ありの場合1日の使用量		
反応性			
導入のタイミング			
導入その他の場合→			
<b>その他の治療</b>			↓自由記載
反応性	ありの場合はその内容		
導入のタイミング			
導入その他の場合→			

#### 14 治療中止

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

#### 15 Drug-free寛解

	↓クリック		↓自動計算
達成		ありの場合達成年月日	0

#### 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		0
	年月日	
	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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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\*  
↓クリック  
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†  
高血圧の有無†  
糖尿病の有無†  
その他  
その他ありの場合→  
\* 発症6か月前～発症まで †治療開始後

### 18 妊娠

↓クリック  
I 妊娠歴の有無 ありの場合IIへ。なしの場合は19へ  
II 妊娠有りの場合 ↓クリック  
1.妊娠時年齢  
2.妊娠回数 回  
3.妊娠転帰 正期産 回 早期産 回  
自然流産 回 人工流産 回  
その他 回  
4.妊娠判明時の疾患活動性  
5.妊娠期間中の薬剤について 判明時 判明後 変更した場合はその内容  
ステロイド  
免疫抑制剤  
生物学的製剤  
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

## JDM班移行期（16歳誕生日～）の調査

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。数字は半角でお願いします。

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： 性別： ←クリック 年齢（歳）  
↓自動計算  
生年月日： 発症時年月日： 発症年齢 0  
治療開始時 0  
治療開始： 最終観察日： 最終観察 0

受診状況： 不明：drop out時に6ヶ月以上のdrug-free寛解の場合はわかる範囲で記入、それ

転医の場合： 転医科： 施設名：  
転医日： 転医年齢 0  
転医理由：  
非転医理由：  
その他等理由詳細：

18歳時 転医時 最終観察時 現在(判れば)  
転帰：     
※18歳以降転医・非転医で18歳時と異なる場合は「転医時」「最終観察時」にも記載

### 3 タイプ

←クリック その他の場合記載→

### 4 再燃・再発

※16歳以降転医・非転医で16歳時と異なる場合は「転医時」にも記載  
別紙"経過"に記入

### 5 症状

※2 受診状況で"終診"または"不明"の場合のみ記入  
何らかの症状、合併症

### 6 症状

※18歳以降転医・非転医で18歳時と異なる場合は「転医時」にも記載（18歳未満は最終診察日）

治療前 歳（最終診医(drop out) 治療前 歳（最終診医(drop out)

<全身> ↓クリック ↓クリック ↓クリック <筋症状> ↓クリック ↓クリック ↓クリック

倦怠感	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	筋障害	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>
38度以上の発熱	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	筋萎縮	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>
微熱	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	把握痛	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>
<皮膚>				車イス使用	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>
ヘリオトロープ疹	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>				

ゴットロン丘疹				<骨・関節>			
ゴットロン徴候				関節痛			
爪周囲毛細血管変化				関節拘縮			
脱毛症				<消化器>			
機械工の手				嚥下障害			
頬部紅斑				腹痛			
頬部紅斑以外の顔面紅斑				<肺>			
シヨール徴候				呼吸器の使用			
V徴候				HOTの使用			
ホルスター徴候				間質性肺炎(IP)			
紅皮症				発音障害			
末梢性浮腫				<心臓>			
皮膚潰瘍				心筋障害			
				不整脈			
				<その他>			
				石灰化			
				リポジストロフィー			
				血球貪食症候群			
				↓自由記載			
上記以外がある場合							

<b>7 後遺症、その他</b>		※16歳以降転医・非転医で16歳時と異なる場合は「転医時」にも記載					
18歳（最終診察）			転医(drop out)				
易感染性							
骨粗鬆症							
身長	cm			cm			
体重	kg			kg			
耐糖能障害							
高血圧							
腎障害							
精神神経障害							
感覚器障害							
性腺機能障害							
その他							
その詳細							
特記事項							

<b>8 検査値</b>		※未検査項目はND, 18歳以降転医・非転医で18歳時と異なる場合は「転医時」にも記載					
	治療前	18歳（最終診察）		転医(drop out)			
CK	U/L		U/L			U/L	
アルドラーゼ	U/L		U/L			U/L	
AST	U/L		U/L			U/L	
ALT	U/L		U/L			U/L	
LD (LDH)	U/L		U/L			U/L	
γGTP	U/L		U/L			U/L	
総ビリルビン	mg/dl		mg/dl			mg/dl	
CRP	mg/dl		mg/dl			mg/dl	
ESR (1時間値)	mm/h		mm/h			mm/h	
フェリチン	ng/ml		ng/ml			ng/ml	
総コレステロール	mg/dl		mg/dl			mg/dl	

中性脂肪	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="text"/>	mg/dl
FDP	<input type="text"/>	μg/ml	<input type="text"/>	μg/ml	<input type="text"/>	μg/ml
FDP-DD	<input type="text"/>	μg/ml	<input type="text"/>	μg/ml	<input type="text"/>	μg/ml
sIL2R	<input type="text"/>	U/ml	<input type="text"/>	U/ml	<input type="text"/>	U/ml
KL-6	<input type="text"/>	U/ml	<input type="text"/>	U/ml	<input type="text"/>	U/ml
SP-D	<input type="text"/>	ng/ml	<input type="text"/>	ng/ml	<input type="text"/>	ng/ml
抗核抗体	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
空腹時血糖	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="text"/>	mg/dl
自己抗体	<input type="text"/> 陽性となった自己抗体を記入してください					

<b>9 MRI</b>		※18歳以降転医・非転医で18歳時と異なる場合は「転医時」にも記載					
		治療前				転医(drop out)	
施行の有無	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
部位	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
撮像部位の臨床症状有無	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
●施行ありの場合、以下の所見を選択・記載							
STIR/T2WIで筋浮腫	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
T1WIで筋萎縮/脂肪化	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
上記以外の所見	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
その詳細	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>		

<b>10 18歳時・転医時治療</b>		※18歳以降転医・非転医で18歳時と異なる場合は「転医時」にも記載					
●18歳時およびそれ以降に治療中である場合、記載							
		18歳（最終診察）				転医(drop out)	
JDMに対する薬物治療	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
それ以外の薬物治療	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
理学療法	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
その他治療	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
●治療ありの場合、18～19歳の治療について選択・記載							
<b>ステロイド</b>	経口PSL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	他の経口薬	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	静注PSL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	他の静注薬	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	mPSLパルス	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>免疫調節薬/免疫抑制薬</b>	MTX	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	CyA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	Tac	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	AZA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	MMF	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	IVCY	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	MZR	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	HCQ	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	他の免疫調節薬・免疫抑制薬	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	その詳細	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
<b>IVIG</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>バイオ製剤</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	その詳細	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
<b>外用薬</b>	ステロイド	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	Tac	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	その他	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	その詳細	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
<b>理学療法</b>	詳細	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>	

に対する対応 その他治療	詳細		
<b>10 学歴</b>			
<b>11 経済状況</b>			
<b>12 成人診療科へ移行にあたり問題となった事</b>			
<b>13 成人科へ移行していない場合の理由（2つまで選択可）</b>			
その他の場合下欄に記載して下さい			
<b>14 上記以外にコメント・要望</b>			
御協力ありがとうございました			



平成 30 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 小児一成人レジストリの確立

分担研究者	井上祐三朗	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科 主任医長
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	Division of Rheumatology, The Hospital for Sick Children Research Fellow
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	国立病院機構下志津病院小児科 医長

### 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。今年度は、平成 29 年度に作成した、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」を、関連学会において供覧し、小児期医療と成人期医療の連携を図ることを確認した。また、日本小児リウマチ学会のレジストリ研究である PRICURE をベースとした SS レジストリ研究”PRICURE SOALA (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry Ss Of All Ages)”を構築し、「小児期 SS 診断の手引き」の有用性の検討と、小児期 SS の疾患活動性の推移の検討を開始した。

### A. 研究目的

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必要とされる。また、SS は女性に多く発症すること、疾患特異的自身抗体である抗 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検討が必要である。

また、小児 SS は、成人のように乾燥自覚症状を訴えることは少ないが、外分泌腺の障害は緩徐に進行し、成人期には QOL 低下を伴う不可逆性の障害に至ると考えられている。

「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、早期の治療介入の是非や長期予後など、不明な点が多い。

本研究の目的は、小児 SS 患者への移行期支援を、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

本研究では、平成 29 年度に、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**」を作成した。

今年度は、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り、小児期 SS に対する移行支援について、議論を深めるために、日本シェーグレン症候群学会において、「小児期 SS 移行支援ガイド」の供覧をおこない、小児期 SS の移行支援のために、日本シェーグレン症候群学会と日本小児リウマチ学会が連携を図ることを確認した。

## 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のレジストリ研究である PRICURE をベースとした SS レジストリ研究” PRICURE SOALA (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry Ss Of All Ages)” を構築した。代表研究施設を千葉県こども病院アレルギー・膠原病科とする多施設共同研究として、日本小児リウマチ学会の倫理審査承認を得た。

### (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。

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～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリの確立

本年度の研究結果として作成した **SS レジストリ研究” PRICURE SOALA (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry Ss Of All Ages)”** の画面を資料として添付する。

1) 「小児期 SS 診断の手引き」の有用性の検討  
小児期 SS は腺症状が乏しいため、診断には「小児期 SS 診断の手引き」が用いられているが、“Probable” “Possible” と判定される症例が、その後に追加の陽性所見を認め、“Definite” と判定されるようになるかは明らかではない。PRICURE SOALA 登録症例を前向きに観察することで、「小児期 SS 診断の手引き」の有用性を検討する予定である。

## 2) 小児期 SS の疾患活動性の推移の検討

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、小児期 SS の疾患活動性を ESSDAI を用いて評価し、小児期 SS の初診時の疾患活動性が高いことが示されている。PRICURE SOALA 登録症例の経年的な ESSDAI を評価することにより、小児期 SS の疾患活動性の推移を検討する予定である。

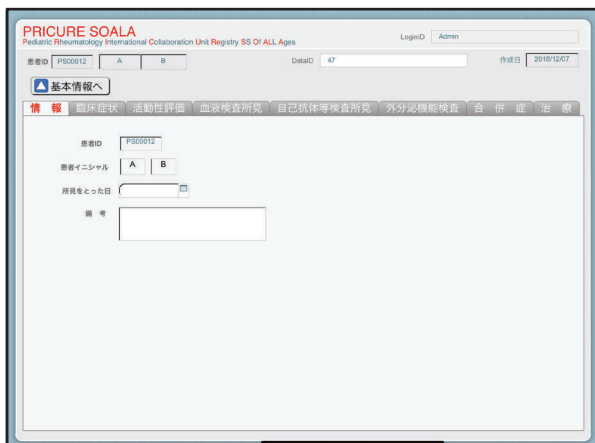
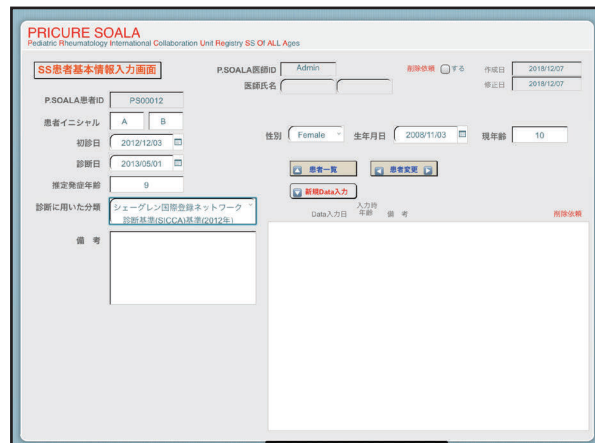
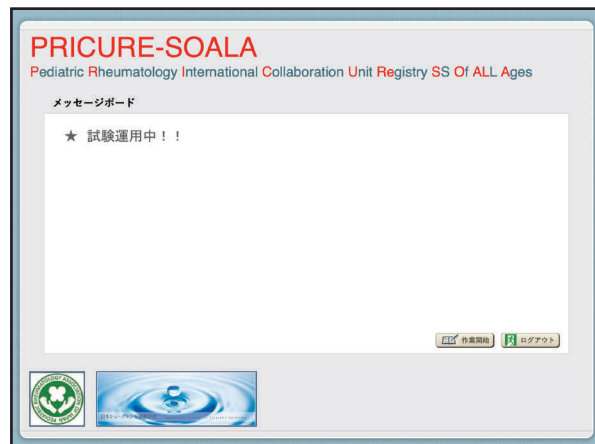
## D. 考察

本研究において作成した「小児期 SS 移行期支援ガイドブック」は、SS 患者に対して、小児期から成人期にかけての「シームレス」な診療を提供するために必要なガイドとなりうると考えられた。他の小児リウマチ性疾患に対する移行期支援ガイドブックと合わせて、公表する予定である。

SS レジストリ” PRICURE SOALA” は、小児期 SS のみならず、若年成人 SS を含めて、長期予後を調査するための基盤となるレジストリとなりうると考えられる。来年度は、年度中に評価可能な小児期 SS の疾患活動性の推移の解析を中心におこなう予定である。

## E. 結論

小児期医療と成人期医療の連携のもとに、小児期 SS への支援・教育をおこなう指針を作成した。また、小児期 SS 長期予後の解明に必要なレジストリ” PRICURE SOALA” を構築した。来年度は PRICURE SOALA を用いた観察研究を行う予定である。



PRICURE SOALA Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P900012 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**全身症状**

発熱  なし  あり  
 倦怠感  なし  あり  
 リンパ(頸部腫)  なし  あり  
 膝のこわばり  なし  あり  
 全身疼痛  なし  あり  
 乾癬症状の自覚  なし  あり  
 その他

**皮膚症状**

遷延紅斑  なし  あり  
 血小斑減少性表現  なし  あり  
 高γグロブリン性表現  なし  あり  
 レイノー症状  なし  あり  
 その他

**関節症状**

関節痛  なし  あり  
 関節腫脹  なし  あり  
 その他

**検査所見**

反復性皮下膿状  なし  あり  
 反復性皮下膿状  なし  あり  
 ラマナ  なし  あり  
 その他

**口腔症状**

う蝕の増加  なし  あり  
 口臭  なし  あり  
 口腔の痛み  なし  あり  
 口内炎の反復  なし  あり  
 摂食時よく水を飲む  なし  あり

**視覚症状**

繰り返す目の発赤  なし  あり  
 眼の異物感・かゆみ  なし  あり  
 涙が出ない  なし  あり

PRICURE SOALA Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P900012 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)**

領域 (ドメイン)	点数	活動性	評価基準	領域 (ドメイン)	点数	活動性	評価基準
1. 健康状態	3	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2	7. 呼吸器	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		
2. リンパ(頸部腫およびリンパ腫)	4	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	8. 皮膚炎	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		
3. 関節炎	2	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2	9. 末梢神経障害	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		
4. 関節症状	2	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2	10. 中枢神経障害	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		
5. 皮膚症状	3	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	11. 血液検査	2	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2		
6. 眼炎	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	12. 生物学的疾患	1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2		

評価基準がポップアップします。 ESSDAI  評価

**ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Syndrome Patient Reported Index)**

1) 最近2週間で、乾燥症状(目、口、鼻、皮膚など)はどの程度ですか?  
 乾燥症状はない  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 考えうる最大の乾燥症状

2) 最近2週間で、疲労感はどの程度ですか?  
 疲労感を感じない  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 考えうる最大の疲労感

3) 最近2週間で、痛み(上肢や下肢の筋肉痛や関節痛)はどの程度ですか?  
 痛みを感じない  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 考えうる最大の痛み

ESSPRI  評価

PRICURE SOALA Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P900012 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)**

領域 (ドメイン)	点数	活動性	評価基準	領域 (ドメイン)	点数	活動性	評価基準
1. 健康状態	3	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2	7. 呼吸器	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		
2. リンパ(頸部腫およびリンパ腫)	4	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	8. 皮膚炎	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		
3. 関節炎	2	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2	9. 末梢神経障害	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		
4. 関節症状	2	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2	10. 中枢神経障害	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		
5. 皮膚症状	3	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	11. 血液検査	2	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2		
6. 眼炎	5	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	12. 生物学的疾患	1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2		

評価基準がポップアップします。 ESSDAI  評価

**ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Syndrome Patient Reported Index)**

1) 最近2週間で、乾燥症状(目、口、鼻、皮膚など)はどの程度ですか?  
 乾燥症状はない  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 考えうる最大の乾燥症状

2) 最近2週間で、疲労感はどの程度ですか?  
 疲労感を感じない  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 考えうる最大の疲労感

3) 最近2週間で、痛み(上肢や下肢の筋肉痛や関節痛)はどの程度ですか?  
 痛みを感じない  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 考えうる最大の痛み

ESSPRI  評価

PRICURE SOALA Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P900012 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**血液検査所見**

ESR 1hr  mm/hr

CRP  g/dL

白血球数  /μL

リンパ球数  /μL

好中球数  /μL

赤血球数  ×10<sup>12</sup>/μL

赤血球  %

血小板  /μL

AST  /μL

LDH  /μL

総蛋白  /μL

BUN  /μL

血清アミラーゼ  U/L

唾液アミラーゼ  U/L

IgG  mg/dL

IgG4  mg/dL

ムンブス抗体  未実施  実施

IgG  IgM

HIV抗体  未実施  陽性  陰性

HCV抗体  未実施  陽性  陰性

HBV抗原抗体  HBs抗原  HBc抗体  HBs抗体  HBsI

HTLV-1抗体  未実施  陽性  陰性

尿蛋白  なし  あり

尿蛋白  g/day

尿蛋白アンダーシス  なし  あり

PRICURE SOALA Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P900012 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

**自己抗体等検査所見**

抗核抗体(蛍光抗体法)  倍

Homogeneous  倍

Peripheral  倍

Speckled  倍

Nucleolar  倍

Centomere  倍

抗核抗体(EIA法)  U/mL

抗SS-A(Ro)抗体(判定)  陽性  陰性

オクタロニー法  倍

FEIA法  U/mL

抗SS-B(La)抗体(判定)  陽性  陰性

オクタロニー法  倍

FEIA法  U/mL

リウマチ因子  IU/mL

抗セントロメア抗体(FEIA法)  U/mL

抗CLP29抗体  U/mL

その他自己抗体

PRICURE SOALA Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID P900012 A B DataID 47 作成日 2018/12/07

基本情報へ

**外分泌機能検査**

**唾液分泌能検査**

シムマーテスト  未実施  実施

右眼  mm/5分

左眼  mm/5分

ローズベンガルテスト  未実施  実施

van Bijsterveldスコア(右眼)

van Bijsterveldスコア(左眼)

蛍光色素試験  未実施  実施

右眼

左眼

ACRS/ISSAスコア  未実施  実施

右眼

左眼

**眼科小唾液腺生検**  未実施  実施

其下腺シアログラフ Ruben-Hott分類Stage  判定方法

0  1  2  3  4

**唾液腺シンチグラフィ**  未実施  実施

部位  右耳下腺  左耳下腺

所見

取り込み低下  腺刺激での分泌低下

その他

サクソナテスト  未実施  実施

g2分

安静時唾液分泌量  未実施  実施

mL/15分

ガムテスト  未実施  実施

mL/10分

PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID: PSC0012    A    B    DataID: 47    作成日: 2019/12/27

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

機本病  なし  あり  
 無菌性髄膜炎  なし  あり  
 間質性肺炎  なし  あり  
 血小板減少性紫斑病  なし  あり  
 ふどう膜炎  なし  あり  
 SLE  なし  あり  
 混合性結合組織病  なし  あり  
 多発型若年性特発性関節炎  なし  あり  
 関節痛症  なし  あり  
 慢性疲労症候群  なし  あり  
 不登校  なし  あり

PRICURE SOALA  
Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry SS Of ALL Ages

患者ID: PSC0012    A    B    DataID: 47    作成日: 2019/12/27

基本情報へ

情報 臨床症状 活動性評価 血液検査所見 自己抗体等検査所見 外分泌機能検査 合併症 治療

非ステロイド系抗炎症薬  無  有・無効  有・有効  
 ステロイド薬  無  有・無効  有・有効  
 免疫調整薬  無  有・無効  有・有効  
 免疫抑制薬  無  有・無効  有・有効  
 抗凝固薬  無  有・無効  有・有効  
 γグロブリン療法  無  有・無効  有・有効  
 強心薬  無  有・無効  有・有効  
 利尿薬  無  有・無効  有・有効  
 生物学的製剤  無  有・無効  有・有効  
 唾液分泌促進薬  無  有・無効  有・有効  
 点眼薬  無  有・無効  有・有効  
 人工唾液  無  有・無効  有・有効  
 血液浄化療法  無  有・無効  有・有効  
 詳細   
 理学療法  無  有・無効  有・有効  
 その他



#### 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30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, 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.	<i>Sci Rep.</i>	8(1):1994. doi: 10.1038/s41598-017-18387-7.		2018
Yokoyama K, Mori M, Yoshida A.	Mycophenolate mofetil therapy for two cases of antiphospholipid antibody-associated chorea.	<i>Mod Rheumatol.</i>	28	709-11	2018
Mori M, 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.	<i>Mod Rheumatol.</i>	28	101-7	2018
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.	<i>Arthritis Care Res</i>	70	1412-5	2018
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.	<i>Pediatr Int</i>	60	108-14	2018
Sakurai N, Hino-Shishikura A, Nozawa T, Kamide H, Ohara A, Nishimura K, Kikuchi M, Hara R, Mori M, Ito S.	Clinical significance of subcutaneous fat and fascial involvement in juvenile dermatomyositis.	<i>Mod Rheumatol.</i>	18:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1511026 . [Epub ahead of print]		2018
Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, Nozawa T, Iwata N, Umebayashi H, Kinjo N, Kunishima T, Yasumura J, Mori M.	Clinical Practice Guidance for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) 2018.	<i>Mod Rheumatol</i>	29:1-19. doi: 10.1080/14397595.2018.1514724 . [Epub ahead of print]		2018
Nakaseko H, Iwata N, Yasuoka R, Kohagura T, Abe N, Kawabe S, Mori M.	Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in juvenile patients with autoimmune diseases.	<i>Mod Rheumatol</i>	DOI: 10.1080/14397595.2018.1532785		2018
Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H.	Diagnostic rate of autoinflammatory diseases evaluated by fever patterns in pediatric- and adult-onset patients.	<i>J Clin Rheum.</i>	In Press.		2018
Miyamae T, Chiba Y, Kato I, Tani Y, Yamanaka H.	Neurodevelopmental disorders associated with juvenile fibromyalgia.	<i>Pediatr Int.</i>	60(11)	1034-1035	2018
Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihira H, Shiba T, Tanaka T, Chrabieh M, Bigio B, Hur H, Itan Y, Liang Y, Okada S, Izawa K, Nishikomori R, Ohara O, Heike T, Abel L, Puel A, Saito MK, Casanova JL, Hagiwara M, Yasumi T.	Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency.	<i>J Clin Invest.</i>	129	583-597	2019
Lucchini G, Marsh R, Gilmour K, Worth A, Nademi Z, Rao A, Booth C, Amrolia P, Silva J, Chiesa R, Wynn R, Lehmborg K, Astigarraga I, Gungör T, Stary J, Moshous D, Iffversen M, Zinn D, Jordan M, Kumar A, Yasumi T, Veys P, Rao K.	Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. .	<i>Blood.</i>	132	2088-2096	2018

Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hiejima E, Izawa K, Kawai T, Shirakawa R, Wada T, Nishikomori R, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E, Heike T.	Human CTL-based functional analysis shows the reliability of a munc13-4 protein expression assay for FHL3 diagnosis.	<i>Blood.</i>	131	2016-2025	2018
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, Yasumi T, Heike T.	National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics.	<i>Mod Rheumatol.</i>	In press.		2018
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.	<i>Mod Rheumatol.</i>	28(6)	981-985	2018
Matsumoto T, Matsui T, Hirano F, Tohma S, Mori M.	Disease activity, treatment and long-term prognosis of adult juvenile idiopathic arthritis patients compared with rheumatoid arthritis patients.	<i>Mod Rheumatol.</i>	30:1-15. doi: 10.1080/14397595.2018.1554228 . [Epub ahead of print]		2018
Furukawa H, Oka S, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Tsunoda S, Suda A, Ito S, Saisho K, Katayama M, Shinohara S, Sato T, Nagatani K, Minota S, Matsui T, Fukui N, Sugii S, Sano H, Migita K, Nagaoka S, Tohma S.	Independent association of HLA-DPB1*02:01 with rheumatoid arthritis in Japanese populations.	<i>PLoS One.</i>	20:13(9):e0204459.		2018
Tago M, Sawada T, Nishiyama S, Tahara K, Kato E, Hayashi H, Mori H, Nishino J, Matsui T, Tohma S.	Influence of large joint involvement on patient-physician discordance in global assessment of rheumatoid arthritis disease activity analyzed by a novel joint index.	<i>Int J Rheum Dis.</i>	21(6)	1237-1245	2018
Kaito T, Ohshima S, Fujiwara H, Makino T, Takenaka S, Sakai Y, Yoshikawa H.	Predictors for progression of two different types of cervical lesions in rheumatoid arthritis treated with biologic agents.	<i>J Orthop Sci.</i>	pii: S0949-2658(18)30246-X. doi: 10.1016/j.jos.2018.09.001.		2018
Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, Abe S, Ono Y, Hirota T, Hirata S, Tanaka Y, Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A, Sano H, Ogawa Y, Tsubota K, Ryo K, Saito I, Tanaka A, Nakamura S, Takamura E, Tanaka M, Suzuki K, Takeuchi T, Yamakawa N, Mimori T, Ohata A, Nishiyama S, Yoshihara T, Suzuki Y, Kawano M, Tomiita M, Tsuboi H.	Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017.	<i>Mod Rheumatol.</i>	28:383-408. doi: 10.1080/14397595.2018.1438093		2018
Murata K, Ito H, Hashimoto M, Nishitani K, Murakami K, Tanaka M, Yamamoto W, Mimori T, Matsuda S.	Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort.	<i>Int J Rheum Dis.</i>	[Epub ahead of print]		2018
Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, Uozumi R, Hamaguchi M, Terao C, Yamamoto W, Uda M, Nin K, Morita S, Arai H, Mimori T.	Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis.	<i>Mod Rheumatol.</i>	[Epub ahead of print]		2018

Hashimoto M, Furu M, Yamamoto W, Fujimura T, Hara R, Katayama M, Ohnishi A, Akashi K, Yoshida S, Nagai K, Son Y, Amuro H, Hirano T, Ebina K, Uozumi R, Ito H, Tanaka M, Ohmura K, Fujii T, Mimori T.	Factors associated with the achievement of biological disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study.	<i>Arthritis Res Ther.</i>	20(1)	165	2018
Yoshida T, Hashimoto M, Kawahara R, Yamamoto H, Tanaka M, Ito H, Masuda I, Hosoda K, Yamamoto W, Uozumi R, Morita S, Fujii Y, Mimori T, Nin K.	Non-obese visceral adiposity is associated with the risk of atherosclerosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study.	<i>Rheumatol Int.</i>	38(9)	1679-1689	2018
Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Ohnishi A, Kabata D, Hirano T, Hara R, Katayama M, Yoshida S, Nagai K, Son Y, Amuro H, Akashi K, Fujimura T, Hirao M, Yamamoto K, Shintani A, Kumanogoh A, Yoshikawa H.	Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study.	<i>PLoS One.</i>	13(3):e0194130.		2018
Dissanayake F, Inoue Y, Ochiai S, Eguchi A, Nakano T, Yamaide F, Hasegawa S, Kojima H, Suzuki H, Mori C, Kohno Y, Taniguchi M, Shimojo N.	Hsa-mir-144-3p is increased in umbilical cord serum of infants developing atopic dermatitis.	<i>The Journal of allergy and clinical immunology</i>			2018
Inoue Y, Mitsunaga K, Yamamoto T, Chiba K, Yamaide F, Nakano T, Morita Y, Yamaide A, Suzuki S, Arima T, Yamaguchi KI, Tomiita M, Shimojo N, Kohno Y.	Early use of alendronate as a protective factor against the development of glucocorticoid-induced bone loss in childhood-onset rheumatic diseases: a cross-sectional study.	<i>Pediatric rheumatology online journal</i>	16(1)	36	2018
Kono M, Akiyama M, Inoue Y, Nomura T, Hata A, Okamoto Y, Takeichi T, Muro Y, McLean WHI, Shimizu H, Sugiura K, Suzuki Y, Shimojo N.	Filaggrin gene mutations may influence the persistence of food allergies in Japanese primary school children.	<i>The British journal of dermatology.</i>	179(1)	190-191	2018
Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsui N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragai T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yu HH, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wada T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Nonoyama S, Morio T.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Progressive Combined Immunodeficiency and Lymphoproliferation in Activated PI3Kδ Syndrome Type 1.	<i>The Journal of allergy and clinical immunology</i>			2018
Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H.	Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders.	<i>The Journal of allergy and clinical immunology</i>	141	(4) 1485-1488.e11	2018
Horiuchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Igarashi T et al.	Detection of splicing abnormalities and genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome.	<i>J Am Soc Nephrol</i>	29	2244-2254	2018

Unzaki A, Morisada N, Nozu K, Ito S, Igarashi T et.al	Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with broncho-oto-renal syndrome.	<i>J Hum Genet.</i>	63	647-656	2018
Namba N, Kawasaki A, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Matsui T, Nagasaka K, Sugihara T, Suzuki A, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Homma S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N	Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	<i>Ann Rheum Dis</i>	pii: annrheumdis-2018-214263. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214263. [Epub ahead of print]		2019
Mori H, Sawada T, Nishiyama S, Shimada K, Tahara K, Hayashi H, Kato E, Tago M, Matsui T, Tohma S.	Influence of seasonal changes on disease activity and distribution of affected joints in rheumatoid arthritis.	<i>BMC Musculoskelet Disord.</i>	20(1)	30	2019
Nogi S, Arinuma Y, Komiya A, Hashimoto A, Matsui T, Tohma S.	Clinical Utility of Neutrophil CD64 to Detect Extrapulmonary Tuberculosis in Three Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Treatment with Biologics.	<i>Case Rep Rheumatol.</i>	2018:2856546. doi: 10.1155/2018/2856546. eCollection 2018.		2018
Nii T, Kuzuya K, Kabata D, Matsui T, Murata A, Ohya T, Matsuoka H, Shimizu T, Oguro E, Okita Y, Udagawa C, Yoshimura M, Kudo-Tanaka E, Teshigawara S, Harada Y, Yoshida Y, Isoda K, Tsuji SI, Ohshima S, Hashimoto J, Shintani A, Takehana Y, Tohma S, Saeki Y.	Crosstalk between tumor necrosis factor-alpha signaling and aryl hydrocarbon receptor signaling in nuclear factor-kappa B activation: A possible molecular mechanism underlying the reduced efficacy of TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis by smoking.	<i>J Autoimmun.</i>	98	95-102	2019
Hirata A, Suenaga Y, Miyamura T, Matsui T, Tohma S, Suematsu E, Ohnaka K, Takayanagi R.	Effect of early treatment on physical function in daily management of rheumatoid arthritis: a 5-year longitudinal study of rheumatoid arthritis patients in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan.	<i>Int J Rheum Dis.</i>	21 (4)	828-835	2018
Nakano N, Mori M, Umebayashi H, 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	<i>Mod Rheumatol.</i>	28	697-702	2018
森 雅亮	小児から成人までのシームレスなリウマチ・膠原病診療をめざして.	<i>臨床リウマチ</i>	30	:65-7	2018
森 雅亮	特集 希少・難治性疾患の診断と治療の最前線. 高安動脈炎.	<i>Progress in Medicine</i>	38	71-6	2018
森 雅亮	全身型若年性特発性関節炎のデータベースによる解析.	<i>リウマチ科</i>	59	83-6	2018
森 雅亮	特集 頸部腫瘍の診かた.リウマチ・膠原病疾患.	<i>小児内科</i>	50	248-51	2018
森 雅亮	特集 私の処方. 若年性特発性関節炎.	<i>小児科臨床</i>	17	985-92	2018
森 雅亮	特集 <Clinical Science>リウマチ・膠原病の診療において注意すべき難治性疾患. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群.	<i>炎症と免疫</i>	26	31-5	2018
森 雅亮	特集 日常診療にひそむ小児リウマチ性疾患. 不明熱の鑑別診断に有用な検査. 画像検査.	<i>小児科診療</i>	81	757-6	2018
森 雅亮	これ一冊! こども皮膚病-診断と治療-. 小児の膠原病.	<i>Monthly Book Derma.</i>	271	55-63	2018
森 雅亮	特集:私の処方2018. 若年性特発性関節炎.	<i>小児科臨床</i>	71	985-92	2018



森 雅亮	IL-6阻害療法の基礎と臨床. 全身型特発性関節炎(JIA)におけるトシリズマブの使い方と注意点.	リウマチ科	60	133-8	2018
梅林宏明	【日常診療にひそむ小児リウマチ性疾患】小児リウマチ性疾患の診断と治療 若年性特発性関節炎(多関節型・少関節型)	小児科診療	81	763-770	2018
木澤敏毅、謝花幸祐、井上なつみ、大倉有加、岡本奈美、久保田知洋、清水正樹、中岸保夫、西村謙一、水田麻雄、八代将登、八色高裕、安村純子、山出晶子、脇口宏之、梅林宏明、森 雅亮	若年性特発性関節炎に対するアバタセプト治療の手引き	小児リウマチ	9(1)	81-87	2018
西山 進	活動性の指標ESSPRI, ESSDAI. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第3版日本シェーグレン症候群学会編集 竹内 勤、川上 純、住田孝之 監修	診断と治療社			2018
井上 祐三朗、井上 奈津子、山口 賢一、宮前 多佳子	小児リウマチ性疾患患者における成人移行達成度の検討	小児リウマチ	9	16-21	2018
宮前 多佳子、井上 祐三朗	移行期医療 成人に達する/達した患者への医療 (Vol.10) 小児リウマチ・自己免疫疾患・自己炎症疾患	医学のあゆみ	266(8)	619-625	2018
宮前多佳子	【思春期を診る!】移行期医療をふまえた診療の仕方-これを診ておこう・やっておこう リウマチ性疾患・自己免疫性疾患	小児科	59(5)	713-718	2018
毛利万里子、森 雅亮、金兼弘和	自己炎症性疾患におけるカナキヌマブの適応と有効性.	リウマチ科	60	309-14	2018
岡本 圭祐、森尾 友宏	膠原病・リウマチ性疾患の臨床像を呈する原発性免疫不全症候群	リウマチ科	59	87-96	2018
岡本 圭祐、森尾 友宏	核酸シグナル異常によるI型インターフェロン症.	医学のあゆみ	267	696-702	2018

研究成果の刊行に関する一覧表(平成30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	若年性特発性関節炎.		希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価.	技術情報協会	東京	2018	
森 雅亮	小児リウマチ性疾患における薬剤.		リウマチ・膠原病治療薬ハンドブック.	文光堂	東京	2018	215-231
森 雅亮	若年性特発性関節炎.		診断と治療のABC 139リウマチ・膠原病.	最新医学社	東京	2018	88-97.

平成31年1月24日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤 靖

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利用については以下のとおりです。

- 研究事業名 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))
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座・寄附講座教授  
(氏名・フリガナ) 森 雅亮 (モリ マサアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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））
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 膠原病リウマチ痛風センター・講師  
(氏名・フリガナ) 宮前 多佳子・ミヤマエ タカコ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 15日

厚生労働大臣 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究

氏名 岩井

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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))
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科発達小児科学・講師  
(氏名・フリガナ) 八角 高裕・ヤスミタカヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )



厚生労働大臣 様

機関名 宮城県立こども病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 今泉 益栄

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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))
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 総合診療科部長 兼 リウマチ・感染症科科长  
(氏名・フリガナ) 梅林宏明 (ウメバヤシ ヒロアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	宮城県立こども病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

2019年5月8日

厚生労働大臣 殿

機関名 独立行政法人国立  
相模原病院  
所属研究機関長 職名 院長  
氏名 金田 悟郎

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 研究事業名 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))
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センターリウマチ性疾患研究部内科系(リウマチ)臨床研究室室長  
(氏名・フリガナ) 松井 利浩 (マツイ トシヒロ)
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	相模原病院倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

厚生労働大臣 殿

機関名 独立行政法人 国立  
大阪南医療センター  
所属研究機関長 職名 院長  
氏名 齊藤 正仁

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 研究事業名 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))
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) リウマチ・膠原病・アレルギー科 免疫疾患センター・部長  
(氏名・フリガナ) 大島 至郎・オオシマ シロウ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪南医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

2019年2月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 倉敷成人病センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 安藤 正明

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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))

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) リウマチ膠原病センター 診療部リウマチ科 部長  
(氏名・フリガナ) 西山 進 (ニシヤマ ススム)

4. 倫理審査の状況

Table with 5 columns: 該当性の有無 (有/無), 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) (審査済み, 審査した機関, 未審査 (※2)), and rows for various ethical guidelines like 'ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針' and '人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)'.

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

Table with 2 columns: 研究倫理教育の受講状況, 受講 (checked) / 未受講 (unchecked)

6. 利益相反の管理

Table with 2 columns: 管理項目 (e.g., COI management policy, committee setup, reporting, guidance) and 有 (checked) / 無 (unchecked) with explanatory text for '無'.

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 2月 20 日

厚生労働大臣 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 **医学研究**

氏名 **岩井**

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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))
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 京都大学医学部附属病院リウマチセンター・特定助教  
(氏名・フリガナ) 橋本 求 (ハシモト モトム)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学大学院医学研究科・ 医学部および医学部附属病院 医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項) \_\_\_\_\_

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年1月3日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 京都府立医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 竹中 洋

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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)
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 講師  
(氏名・フリガナ) 秋岡 親司 (アキオカ シンジ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	信州大学, 京都府立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月12日

厚生労働大臣 殿

機関名 千葉県こども病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 星岡 明

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等のについては以下のとおりです。

- 研究事業名 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))
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) アレルギー・膠原病科 主任医長  
(氏名・フリガナ) 井上 祐三郎 (イノウエ ユウザブロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉県こども病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 日本医科大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 弦間 昭

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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))
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師  
 (氏名・フリガナ) 五十嵐 徹・イガラシ トオル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 聖路加国際大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 福井 次矢

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理状況は以下のとおりです。

- 研究事業名 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))
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 聖路加国際大学アレルギー膠原病科・医長  
(氏名・フリガナ) 山口 賢一 ・ヤマグチ ケンイチ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。