

Ⅲ. 分担研究報告

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）
分担研究報告書

若年性特発性関節炎の診療ガイドラインの作成と関連する課題に関する研究

分科会長	岡本 奈美	大阪医科薬科大学医学部医学科小児科(非常勤講師)/大阪労災病院小児科(部長)
研究分担者	梅林 宏明 大倉 有加 檜崎 秀彦 橋本 求 松井 利浩	宮城県立こども病院総合診療科(部長) 北海道大学大学院医学研究院小児科(客員研究員)/KKR 札幌医療センター(部長) 日本医科大学小児科(准教授) 大阪公立大学大学院医学研究科膠原病内科学(教授) 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)
研究協力者	赤峰 敬治 伊藤 琢磨 大内 一孝 木澤 敏毅 久保 裕 下村 真毅 竹崎 俊一郎 田辺 雄次郎 元永 裕生	東京都立小児総合医療センター腎臓・リウマチ膠原病科(医員) 産業医科大学病院小児科(助教)/ (一財)西日本産業衛生会北九州産業衛生診療所(産業医) 京都府立医科大学小児科(助教) JCHO 札幌北辰病院小児科(医長)/札幌医科大学小児科(非常勤講師) 京都府立医科大学小児科(特任助教)/京都第二赤十字病院小児科(医員) 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) 北海道大学病院小児科(医員) 日本医科大学小児科(助教) 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科(登録医)

研究要旨

若年性特発性関節炎（JIA）に対する診療ガイドラインは本邦においてまだ作成されていない。JIAは時に不可逆的な臓器障害を来す慢性炎症性の全身疾患であり、その診断・治療に当たっては本邦の実情に合わせた標準的指針の作成が喫緊の課題である。また、成長期の児に対する身体的・心理的影響が大きいこと、成人期以降も治療を有する患者が多い中、成人期医療へのシームレスな橋渡しが重要であることから、患児並びに成人移行期症例に対して、成人診療科やメディカルスタッフに対する指針を示すことも必要である。さらに、希少疾患であるため患者・家族が参照できる情報媒体が限られているおり、患者に向けた指針の作成も重要である。本分担任では、令和4年度の研究テーマとしてライフステージに応じたJIA患者支援の手引きを作成した。第一部を「メディカルスタッフのための若年性特発性関節炎患者支援の手引き」、第二部を「若年性特発性関節炎患者さんのためのQ&A集」とし、日本リウマチ学会HPからフリー閲覧・ダウンロードできる形とした。令和5年度の研究テーマとして「若年性特発性関節炎診療ガイドライン」作成を行った。「自己免疫疾患調査研究班」の研究結果であるシステムティックレビュー結果に、「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」改訂を合わせた形での出版を予定している。また、引き続き「レジストリ制度を利用した本邦JIA患者の実態調査」の解析を行い、本邦全体での生物学的製剤の適正使用のための体制作りを目指す。

A. 研究目的

若年性特発性関節炎（JIA）は関節炎や全身性炎症に由来する原因不明の慢性炎症性疾患であり、適切に診断・治療が行わなければ、不可逆的な臓器障害や致命的な経過となる。治療の進歩により生命予後は改善し、臓器障害も減少したが、3分の2は成人期も治療を必要とし、さらにその3分の2は疾患活動性が持続している。小児期の慢性疾病罹患は、疾患そのものや治療が身体発育・心理面・学習・日常生活に大きく影響する。就職や妊孕性への配慮も必要で、人生設計を考えるうえで常に疾患・治療との調整が必要である。早期診断・

早期治療開始は疾患の予後に影響するため、国内で標準化・均てん化された診療体制の構築は必須である。地域・施設に関わらず正しい診断ができるだけ早い段階で受けられるような診療の手引きが重要であるが、現在ある「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」は2015年に作成されたものが最新で、現在の実情にそぐわない部分が出てきているため刷新が必要である。また、国内外のエビデンスに基づいた標準的かつ包括的な診療ガイドラインは未作成であり、これらを果たす目的で、他の関連研究班とも共同して研究をおこなった。

また、診療ガイドライン作成にあたり本邦の患者・診療の実情を把握するため、小児慢性特定疾病制度(小慢)と指定難病(難病)の調査票結果にもとづく疫学調査研究を合わせて行う

B. 研究方法

- 1) 若年性特発性関節炎初期診療の手引き改訂: 2015年 年に出版された「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」について全体的な見直しを行い、最新の文献報告や承認薬、医療制度に対応した内容に改訂を行う。また、今回は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「自己免疫疾患に関する調査研究」班で行った治療に関するシステマティックレビュー結果ならびに推奨文と合わせて「JIA ガイドライン」とする予定であるため、レビュー結果に即した記載に努めることとした。
- 2) 本邦 JIA 患者の実態調査(疫学研究): 小児慢性特定疾病制度(小慢)の医療意見書ならびに指定難病(難病)の個人調査票の登録データは、難病等患者データ第三者提供窓口(日立製作所内)に依頼。東京医科歯科大学内でデータ解析を行う。

(倫理面への配慮)

- 1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して、研究を行う。研究内容は、研究代表者および分担研究者の施設での倫理審査の承認後、診療録の後方視学的解析を行う。各施設のホームページに掲載したり、院内に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する。研究結果の公表に際しては、個人の特定が不可能であるよう配慮する。

C. 研究結果

- 1) 若年性特発性関節炎初期診療の手引き改訂・ガイドライン: 2024年3月末日現在編集作業中であり、2024年秋ごろメディカルレビュー社より出版予定である(なお、システマティックレビュー部分は embargo 期間をおいた後、minds より公表予定である)。
- 2) 疫学調査研究: 厚生労働省難病等患者データ第三者提供窓口の小慢・難病情報の提供を依頼したが、システム改良対策中のためまだデータは得られていない(2024年4月入手予定)。

D. 考察

今年度のメディカルスタッフ向け手引き・患者向け Q & A 集作成作業を通じ、内科医・整形外科医・多職種の執筆者と関連な議論を行う事ができた。その中で、小児科医だけでは気づかなかった臨床現場の実情を知りえた。特に移行期 JIA 患者が経験する諸問題、疑問点を把握できた事は、JIA 診療に関わるすべての医師・メディカルスタッフのみならず患者・家族自身に

とっても大きな成果であり、小児から成人への移行期医療の成功につながると確信している。

E. 結論

国内初の JIA 診療ガイドライン作成を行った。先に公表したメディカルスタッフ向け手引き、患者向け Q&A 集と合わせて、国内で標準化された管理指針に基づき、生物学的製剤等の免疫抑制治療の適正使用の実践を行うためのツールが揃った。今後も、ライフステージに合わせて up to date な疾患管理を行うため、我が国の JIA 患者の臨床像、小児から成人期にかけての臨床像の変化や心血管イベントなどの合併症の問題を明らかにするための疫学・病態研究を行うことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, Antón J, Wang Z, Meszaros G, Araújo J, Liao R, Keller S, Brunner HI, Ruperto N; JUVE-BASIS investigators; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet*. 2023;402(10401):555-570. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2.
- 2) Narazaki H, Akioka S, Akutsu Y, Araki M, Fujieda M, Fukuhara D, Hara R, Hashimoto K, Hattori S, Hayashibe R, Imagawa T, Inoue Y, Ishida H, Ito S, Itoh Y, Kawabe T, Kitoh T, Kobayashi I, Matsubayashi T, Miyamae T, Mizuta M, Mori M, Murase A, Nakagishi Y, Nagatani K, Nakano N, Nishimura T, Nozawa T, Okamoto N, Okura Y, Sawada H, Sawanobori E, Sugita Y, Tanabe Y, Tomiita M, Yamaguchi KI, Yasuoka R, Yokoyama K. Epidemiology conduction of paediatric rheumatic diseases based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan. *Mod Rheumatol*. 2023;33(5):1021-1029.

2. 学会発表

- 1) 岡本 奈美. ライフステージに合わせたシームレスなりウマチ性疾患患者の管理～小児期・AYA 世代から挙児可能年齢まで～ JIA の手引き・ガイドラインと移行期管理. 第 67 回日本リウマチ学

会総会・学術集会. 2023年4月23～26日、福岡.

- 2) Nami Okamoto, Yuko Sugita, Yuka Ozeki, Kosuke Shabana, Naohisa Kawamura, Akira Ashida. POTENTIAL ROLE OF TOCILIZUMAB AS THE FIRST-LINE BIOLOGIC AGENT ON JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS RELATED UVEITIS. 29th European Paediatric Rheumatology Congress. 28-30 SEP 2023, Rotterdam.
- 3) 岡本 奈美, Ramanan Athimalaipet V., Quartier Pierre, Wang Zhongkai, Keller Stuart, 松尾 浩司, 許斐 綾子, 大佐賀 智, Brunner Hermine, Ruperto Nicolino. 若年性特発性関節炎患者に対するバリシチニブの有効性・安全性 第3相, 日本人を含む国際共同, 二重盲検無作為化, プラセボ対照, 治療中止試験. 第32回日本小児リウマチ総会・学術集会. 2023年10月13-15日、大宮.
- 4) 岡本 奈美, Ramanan Athimalaipet V., Quartier Pierre, Wang Zhongkai, Keller Stuart, 松尾 浩司, 許斐 綾子, 大佐賀 智, Brunner Hermine, Ruperto Nicolino. バリシチニブによる若年性特発性関節炎患者の疾患活動性・QOLの改善 日本人患者を含む国際共同, 二重盲検無作為化, プラセボ対照, 第3相試験. 第32回日本小児リウマチ総会・学術集会. 2023年10月13-15日、大宮.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

作成したガイド・患者向け冊子・ガイドラインの著作権・出版権は本研究班が所有する。ただし、研究班終了後は上記を学会等に譲渡する予定である。

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小児全身性エリテマトーデス診療ガイドラインの作成と関連する課題に関する研究

分科会長 清水 正樹 東京医科歯科大学病院小児科(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)
岩田 直美 あいち小児保健医療総合センター免疫・アレルギーセンター(副センター長)
山崎 雄一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野(講師)
大島 至郎 国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部免疫疾患センター(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)

研究協力者 伊良部 仁 東京医科歯科大学病院小児科(助教)
大原 亜沙実 横浜市立大学附属病院小児科(助教)
中村 陽 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野(医員)
林 祐子 東京医科歯科大学病院小児科(医員)

研究要旨

小児から成人への移行期医療の成功、ライフステージに合わせた免疫抑制薬、生物学的製剤等の適正使用を目指し、疾患レジストリを用いた日本人小児 SLE 患者の臨床的特徴に関する検討、全身性エリテマトーデス分類基準の妥当性に関する検討、小児慢性特定疾病児童等データベースおよび指定難病患者データベースの臨床データを用いた小児・成人期 SLE の臨床像の異同に関する検討を進めるとともに、これらのデータを反映し、我が国初となる小児全身性エリテマトーデス診療ガイドラインの作成を進めている。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は、I 型インターフェロンの過剰産生と獲得免疫系の異常を背景とし、自己抗体の産生と多彩な臓器病変を特徴とする全身性自己免疫性疾患である。SLE の 15~17%は小児期に発症し、その臨床像は基本的には成人と類似しているものの、小児ではループス腎炎をはじめとしてより重症度が高いことが知られている。しかしながら本邦における小児 SLE の臨床像はまだ十分明らかにされてはいない。

SLE では、免疫抑制薬や生物学的製剤等による治療の進歩により、臓器障害の進行を抑え、成人期へと移行できる症例が年々増加している。しかしながら、小児と成人で治療薬であるステロイド、免疫抑制薬、そして生物学的製剤の使用法は異なっており、小児から成人への移行を成功させるためには、小児と成人の臨床像の相違点を十分理解して診療することが必須となる。しかしながらその相違点については十分には明らかにされていない。

成人 SLE については、2019 年に全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019 が発刊されたが、小児 SLE については、2018 年に小児全身性エリテマトーデス診療の手引きが発刊されたものの、まだガイドラインは存在しない。

そこで本研究では、これらの問題点の解決およびライフステージに合わせたステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤等の適正使用を目指し、日本小児リウマチ学会のレジストリある PRICURE データ、小児慢性特定疾病児童データおよび指定難病データを用いて臨床情報を収集し、日本人小児 SLE 患者の臨床的特徴および小児期と成人期での臨床像の異同を明らかにするとともに、小児期発症 SLE の診断能向上を目指し、現在 SLE の診断に用いられている小児 SLE 診断の手引き、SLICC 分類基準、EULAR/ACR2019 分類基準の診断能の比較検討を行った。

さらに小児リウマチ医のみならず、小児腎臓科、小児神経科、小児血液科、小児皮膚科、小児眼科、成人リウマチ科医が連携して、世界初となる小児 SLE 診療ガイドラインの作成を進めている。

B. 研究方法

(1) 日本人小児 SLE 患者の臨床的特徴の解明および分類基準の妥当性に関する検討

日本小児リウマチ学会が管理する小児リウマチ性疾患登録（レジストリ）研究 PRICURE データベースに登録された日本人小児 SLE 患者の臨床データを用いて疫学調査を行い、日本人小児 SLE 患者の臨床的特徴を明らかにするとともに、EULAR/ACR2019 分類基準での感度、特異度を評価し、その妥当性を現在用いられている小児 SLE 診断の手引き、SLICC 分類基準と比較検討することにより検証する。

(2) 小児・成人期 SLE の臨床像の異同に関する検討

厚生労働省の小児慢性特定疾病児童等データベースおよび指定難病患者データベースに登録された JIA および SLE 患者の臨床データを用いて、JIA および SLE の有病率、発症年齢、性差、臨床症状、検査所見の特徴、治療法、予後などの疫学調査を行い、JIA および SLE の小児期と成人期での臨床像の異同を明らかにする。

(3) 小児 SLE 診療ガイドラインの作成

小児リウマチ、小児腎臓、小児神経、小児血液、小児皮膚、小児眼科、成人リウマチ科の専門医により、Minds に準拠して、エビデンスの検索、システマティックレビュー、エビデンス評価を行い、小児 SLE に関するクリニカルクエスチョンに関する推奨とその強さを決定し、ガイドラインとして出版する。

（倫理面への配慮）

1) 本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年3月23日）に従って実施する。研究内容は、各施設での倫理審査の承認を得たうえ行う。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う。

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する。

C. 研究結果

(1) 日本人小児 SLE 患者の臨床的特徴の解明および分類基準の妥当性に関する検討

日本人小児 SLE 患者の臨床的特徴を明らかにするため、2016年4月から2021年12月までに

PRICURE データベースに登録された日本人小児 SLE 患者の臨床データを用いて、SLE の有病率、発症年齢、性差、臨床症状の特徴（全身症状、血球数、精神神経症状、皮膚粘膜症状、漿膜炎、筋骨格症状、腎症状、抗リン脂質抗体の陽性率、補体価、自己抗体：抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体）、治療法、予後に関する調査を実施し、日本人小児では本邦における既報の成人 SLE の報告頻度と比較し、発熱、円盤状紅斑、脱毛、胸膜炎、関節炎の発現割合は低い一方で、低補体血症の発現割合は高く、腎炎の重症度は高い可能性が示唆された。分類基準の比較検討については、EULAR/ACR2019 分類基準は、小児 SLE 診断の手引き、SLICC 分類基準と同等の感度を呈することが判明した。現在特異度について、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、若年性皮膚筋炎との比較を行い、評価を進めている。

(2) 小児・成人期 SLE の臨床像の異同に関する検討

厚生労働省の小児慢性特定疾病児童等データベースおよび指定難病患者データベースに登録された JIA および SLE 患者の臨床データを用いて、小児と成人の臨床症状、検査データの異同、治療法の異同について検討を行う予定であったが、データが未入手であり、入手次第解析を進める予定である。

(3) 小児 SLE 診療ガイドラインの作成

ガイドライン作成委員会で、治療に関わる16個の CQ を作成し、それぞれの CQ に対してシステマティックレビューを行った。現在各 CQ に対する推奨決定を作成委員会で進めている。

D. 考察

小児から成人への移行期医療の成功、ライフステージに合わせたステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤等の適正使用の実践に向けては、我が国の小児 SLE の臨床像、小児と成人の臨床像の相違、治療法の相違を十分理解し進めていく必要がある。現在進めている PRICURE データをもとにした日本人小児 SLE の臨床像の解明のみならず、小児慢性特定疾病児童等データベース、指定難病患者データベースを用いた小児、成人の疫学データの比較をまとめ、シームレスな生涯医療の実現に向けた現状の課題を明らかにしたい。またこれら

のデータを反映するとともに、小児 SLE のエビデンス評価に基づく世界初となる小児全身性エリテマトーデス診療ガイドラインを完成させたい。

E. 結論

日本小児リウマチ学会の PRICURE データベースの臨床データを用いて、日本人小児 SLE 患者の臨床像を解析し、日本人小児では成人と比較し、発熱、円盤状紅斑、脱毛、胸膜炎、関節炎の発現割合は低い一方で、低補体血症の発現割合は高く、腎炎の重症度は高いことが明らかになった。また、EULAR/ACR2019 分類基準については、小児 SLE 診断の手引き、SLICC 分類基準と同等の感度を呈することが判明した。

小児 SLE 診療ガイドラインの作成についてはシステマティックレビューが終了し、推奨の作成を行っている。小児・成人期 SLE の臨床像の異同に関する検討を行い、本研究における研究結果を反映し来年度の完成を目指したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 清水正樹. 【エキスパートが教える 小児の薬物治療】疾患別 J. 膠原病 全身性エリテマトーデス. 小児内科 2023;55:818-823
- 2) 清水正樹. 小児の全身性エリテマトーデス. 皮膚科 2023;3:483-489

2. 学会発表

- 1) 清水正樹. ライフステージに合わせたシームレスなリウマチ性疾患患者の管理～小児期・AYA 世代から挙児可能年齢まで～ 小児全身性エリテマトーデスと移行期医療. 第 67 回日本リウマチ学会学術集会

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