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
関節リウマチ診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上に関する研究班
令和５年度　分担研究報告書

関節型若年性特発性関節炎(若年性特発性関節炎 少関節炎型・多関節炎型)の CQ に関する研究

関節リウマチ診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上に関する研究班

研究分担者　宮前多佳子　(東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座　准教授)
亀田　秀人　(東邦大学膠原病学分野　教授)
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)
金子　祐子　(慶応義塾大学リウマチ・膠原病内科　教授)
中島亜矢子　(三重大学リウマチ膠原病内科学　教授)
森　雅亮　(東京医科歯科大学生涯免疫難病学講座　教授)
矢嶋　宣幸　(昭和大学リウマチ膠原病内科学部門　教授)

研究協力者

CPG パネル

久保田知洋　(鹿児島県立薩南病院小児科　部長)
井上祐三朗　(千葉大学総合医科学　特任准教授)

関節リウマチ SR グループ

大久保直紀　(株式会社麻生飯塚病院人事医務室)
川邊　智宏　(東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座　助教)

JIA　SR グループ

伊良部　仁　(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科　助教)
梅林　宏明　(宮城県立こども病院 リウマチ・感染症科　科長)
江波戸孝輔　(北里大学 医学部 小児科学　助教)
久保　裕　(京都府立医科大学・小児科　研修員)
佐藤　知実　(滋賀医科大学医学部附属病院　特任助教)
杉田　侑子　(大阪医科薬科大学・医学部　助教)
高梨　敏史　(慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 助教)
田中　孝之　(大津赤十字病院・小児科　副部長)
光永可南子　(千葉県こども病院　アレルギー・膠原病科　医員)
八代　将登　(岡山大学病院　助教)
山西　慎吾　(日本医科大学付属病院　病院講師)

SR グループ事務局

柳井　亮　(昭和大学リウマチ膠原病内科学部門　助教)

SR 支援委員

西村　謙一　(横浜市立大学小児科　助教)

研究要旨　型若年性特発性関節炎(JIA) 少関節炎型・多関節炎型（リウマトイド因子陽性または陰性）における我が国の日常診療に適合した成人移行期医療の指針の作成を意図した診療ガイドラインを GRADE 法により策定した．薬物治療に関する 6 つの CQ の推奨についてシステマティック・レビューの結果をもとに合意形成を行なった．　7 つの CQ を設定した．

研究目的

若年性特発性関節炎(JIA)は、健康関連 QOL の低下や、成人期まで続く永続的な関節障害への感受性の増大を伴い、相当な罹患率と QOL の低下を引き起こす可能性がある．JIA は発症時の病名であり、移行期・成人期においても JIA として取り扱われる。日本リウマチ学会(JCR)関節リウマチ診療ガイドライン 2020 (RA-CPG2020)では,4 つの CQ を設定し移行期・成人期における関節型 JIA の診療については解説形式の記載となっており、診療に関する推奨はエビデンスに基づいた検討および改善の余地が残されていた．従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）と生物学的製剤/標的合成 DMARDs（b/tsDMARDs）を含む治療薬の普及は、多くの JIA 患者の疾患管理水準の向上をもたらしているが，同時に治療の意思決定における複雑性を高めている。また本疾患は小児リウマチ医が存在しない医療機関のリウマチ内科・整形外科医が成人移行期のみならず小児期にも診療に従事することがある．RA に比較的病態が類似する JIA 少関節炎型・多関節炎型（リウマトイド因子陽性または陰性）における我が国の日常診療に適合した成人移行期医療の指針の作成を意図した診療ガイドラインを策定することを目的とした。

B. 研究方法

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（森班）でも JIA ガイドラインの作成に従事しているが、当研究班で作成する GL の患者対象年齢層（移行期・成人期 JIA 少関節炎型・多関節炎型）や、対象医療者（小児科に限定しない医療従事者を対象とする)、目的（移行期・成人期を含む診療）が同一ではなく、パネルメンバーも異なる。森班の GL との整合性を保ちつつ、上記の対象・目的に合致した推奨の作成を意図し CQ を検討した。

SR は、主要アウトカムとして、寛解、ACR ped 30 または類似の複合指数の達成、Child-health assessment questionnaire disability index (C-HAQ DI)、制限関節数、重篤な副作用/有害事象、重篤な感染症、治療継続率の 7 つを選択した．英語または日本語で書かれた論文のみを対象とした。CQ から患者、介入、比較、結果（PICO）を抽出し、PubMed、Cochrane Library、Japan Centra Revuo Medicina の各データベースを各 CQ で使用された検索語を用いて検索した。有効性についてはランダム化比較試験（RCT）および RCT サブアナリシスを採用した。RCT の解析では、Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials（RoB 2.0）を用いてバイアスのリスクを検討した。各アウトカムのエビデンスの確実性は、GRADE ワーキンググループが提案した方法で評価した。推奨は、システマティック・レビュー（SR）の結果と追加で検索された文献の構造化された抄録に基づいて作成された。推奨文は，推奨の強さを「強い・弱い」とし，患者，小児リウマチ医・成人科リウマチ医，看護師、ガイドライン専門家，医療経済学専門家を含むパネル会議でデルファイ変法による合意形成を行った．

C. 研究結果

JIA 少関節炎型・多関節炎型の薬物治療（MTX, 副腎皮質ステロイド，MTX 以外の csDMARDs，TNF 阻害薬，IL-6 阻害薬，JAK 阻害薬）に関する 6 つの CQ に加え，DAS28-ESR の使用に関する CQ を策定した（CQ7）．CQ7 を除く 6 つの CQ は SR 対象とした．CQ7 はエビデンスが乏しく，観察研究が主体であるため，narrative review (NR)とし関連する文献を検索、選別し、専門的な見地からそれらを評価・要約する方針とした。レビューは，CQ1～5，CQ7 は JIA　SR グループ、CQ6 は関節リウマチ SR グループが担当した

CQ1～5 は、森班の JIA ガイドラインに含まれる CQ(参考 2)と対応していることから、すでに実施されていた文献検索結果に追補する形で以下の検索期間で review を行った．

CQ1-4:～2022 年 11 月 30 日（PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, 医学中央雑誌)，～2020 年 12 月 31 日（Embase)．

CQ6: 1900年1月1日～2022年6月30日（PubMed,

Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, 医学中央雑誌)
CQ7:～2022 年 11 月 30 日 (PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, 医学中央雑誌)

CQ1 の RCT が 2 件、CQ2 の RCT が 3 件、CQ3 の RCT の post-hoc analyses が 2 件、CQ4 の RCT が 8 件、CQ5 の RCT が 2 件、CQ6 の RCT が 2 件抽出された。その後、SR を行った CQ に対し 6 つの推奨（3 つの強い推奨と 3 つの条件付き推奨）が作成された。CQ、推奨文（推奨の強さ、エビデンスの確実性、パネルメンバーの同意度）はそれぞれ下記の通りである。

【JIA 推奨 1】CQ：JIA 少関節炎型・多関節炎型の患者（児）に，MTX は有用か？　推奨文「JIA 少関節炎型・多関節炎型の患者（児）に，MTX 投与を推奨する.」(推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性：非常に低、パネルメンバーの同意度：8.69)
【JIA 推奨 2】CQ：JIA 少関節炎型または多関節炎型の患者（児）に，MTX 以外の csDMARD は有用か？　推奨文「JIA 少関節炎型・多関節炎型の患者（児）に，AZA, SASP, LEF を投与しないことを推奨する（条件付き).」(推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低、パネルメンバーの同意度：7.88)
【JIA 推奨 3】CQ：JIA 少関節炎型または多関節炎型の患者（児）に，副腎皮質ステロイド全身投与は有用か？　推奨文「JIA 少関節炎型・多関節炎型の患者（児）に，csDMARD による治療に追加して短期間の副腎皮質ステロイドの全身投与を行わないことを推奨する（条件付き).」(エビデンスの確実性：非常に低、推奨の強さ：弱い、パネルメンバーの同意度：7.94)
【JIA 推奨 4】CQ：JIA 少関節炎型・または多関節炎型の患者（児）に，TNF 阻害薬は有用か？　推奨文「csDMARD が使えないまたは効果不十分で，中等度以上の疾患活動性を有する JIA 少関節炎型・多関節炎型の患者（児
）に，TNF 阻害薬を推奨する.」(推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性：非常に低、パネルメンバーの同意度：8.44)
【JIA 推奨 5】CQ：JIA 少関節炎型または多関節炎型の患者（児）に，IL-6 阻害薬は有用か？　推奨文「csDMARD が使えないまたは効果不十分で，中等度以上の疾患活動性を有する JIA 少関節炎型・多関節炎型の患者（児）に，IL-6 阻害薬を推奨する.」(推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性：中、パネルメンバーの同意度：8.50)
【JIA 推奨 6】　CQ：JIA 少関節炎型または多関節炎型の患者（児）に，JAK 阻害薬は有用か？推奨文「他の DMARD が使えないまたは効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する JIA 少関節炎型・多関節炎型の患者（児）に，短期的治療において，JAK 阻害薬投与を推奨する（条件付き).」(推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：低、パネルメンバーの同意度：7.63)

CQ7（JIA 少関節炎型・多関節炎型の評価に DAS28-ESR は推奨されるか？）については，「小児期の JIA 少関節炎型・多関節炎型の患児の診療における評価指標は，JADAS が DAS28-ESR より適切であるが，移行期・成人期の患者についてはエビデンスが不足しており，今後ライフステージに応じた新たな指標の検討が必要である．DAS28-ESR の使用においては JADAS との相違に留意する」とした．この CPG は日本リウマチ学会，日本小児リウマチ学会で承認された.

D. 考察

SR により、b/tsDMARDs を含む治療薬に関する必要なエビデンスを得たが，主たる採用論文は JIA 少関節炎型・多関節炎型の小児期を対象としたものであり，移行期・成人期におけるエビデンスは不十分であった．しかしパネルメンバーに小児科以外のリウマチ専門医を加えたことは、成人期への移行期における同意に基づくケアの確立に大きく貢献した。

E. 結論

JIA 少関節炎型・多関節炎型（リウマトイド因子陽性または陰性）における我が国の日常診療に適合した診療ガイドラインを策定を行った.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.　論文発表

該当なし

2.　学会発表

シンポジウム 8 関節リウマチ診療ガイドライン 2024 若年性特発性関節炎 少関節炎型・多関節炎型(リウマトイド因子陽性または陰性)診療ガイドライン. 第 68 回日本リウマチ学会総会・学術集会，2024.4

H. 知的財産権の出願・登録

なし