

Ⅲ. 分担研究報告

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診療の手引き改訂と関連する課題に関する研究

分科会長	岡本奈美	大阪医科薬科大学小児科/大阪労災病院小児科 非常勤講師/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 北海道大学小児科/KKR 札幌医療センター 客員研究員/部長代行 日本医科大学小児科 准教授 大阪市立大学大学院医学研究科膠原病内科学講座 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 副部長
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 産業医科大学小児科 助教 京都府立医科大学小児科/京都市児童福祉センター 研修員/係長 JCHO 北辰病院/札幌医科大学小児科 医長 京都府立医科大学小児科/花ノ木医療福祉センター小児科 研修員/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 助教

研究要旨

若年性特発性関節炎（JIA）は関節炎を中心とした不可逆的臓器障害を来す慢性炎症性の全身疾患である。患児の多くは成人以降も治療を必要とし、関節障害や治療による日常生活・社会生活に影響する。また、成長期にある小児において慢性炎症そのものや治療が身体・心理・精神発達に及ぼす影響や、就学・就職・生殖に及ぼす影響を考慮する必要があり、成人診療科や臓器別診療科、泌尿生殖器科との連携やメディカルスタッフのサポートも重要となる。

本研究班では、移行期 JIA 患者を中心に、各ライフステージに応じた疾患・治療管理を目指す。具体的には、「レジストリ制度を利用した本邦 JIA 患者の実態調査」「医師ならびにメディカルスタッフによる患者診療支援」「患者・家族に対する直接的な診療支援」を 3 本軸とし、JIA 患者の生物学的製剤の適正使用を中心とした標準的診療体制の構築を目指す。

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る。関節や目などの臓器障害や、二次性の血球貪食症候群など重篤な合併症を引き起こし、時に不可逆的な関節破壊や致死的な経過をたどる。グルココルチコイドや免疫抑制薬、生物学的製剤により疾患コントロールは改善したものの、3分の2は20歳を超えても治療を必要とし、さらにそのうち3分の2は疾患活動性が持続している。身体的・心理的発達段階において疾患そのものや治療が患児に及ぼす影響は大きく、低身長・思春期発来遅延・骨粗鬆症・自己肯定感の低さやうつ傾向などが問題となる。就学・就職への影響も大きく、治療による感染症などへの注意や、妊孕性への配慮も必要で、日常生活・人生設計を考え

るうえで疾患・治療との調整が重要である。本研究班では、成人移行期を中心に各ライフステージに応じて、JIA 患者に対する生物学的製剤の適正使用ならびに標準的疾患・治療管理のためのガイドや患者向け冊子を作成する。

B. 研究方法

本研究班では、「レジストリ制度を利用した本邦 JIA 患者の実態調査」「医師ならびにメディカルスタッフによる患者診療支援のためのツール作成」「患者・家族に対する直接的な診療支援のためのツール作成」を 3 本軸としている。

1) 本邦 JIA 患者の実態調査（レジストリチーム）：以前、小児リウマチ性疾患を扱った厚労研究班（平成 26-27 年度、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診療ガイドラインの策定に関する研究)でJIAの疫学調査を行った。この調査を初年度として大規模JIAデータベースChildren's version of NinJa: CoNinJaを立ち上げた。これは全国の小児リウマチ専門施設から約760人のJIA患者データが登録されており、疾患活動性・治療・合併症・臓器障害など専門的かつ詳細なデータが入力されている。一方、医療助成制度として小児慢性特定疾病制度(小慢)があり、JIAを含む小児リウマチ性疾患患者の医療意見書の内容が毎年データ登録されている。これは一般小児科医も申請するもので、日本のプライマリ診療を反映するビッグデータである。本研究ではこの2つのデータリンケージを行うことで、我が国におけるJIA診療ならびに患者の状況について実態を調査する。

2) 医師ならびにメディカルスタッフによる患者診療支援のためのツール作成(手引きチーム):2015年度に、日本リウマチ学会から「若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015」が出版された。7年経過したことから、本研究班ではこの手引きの検証・改訂を行う。なお、現在厚労研究班「自己免疫疾患研究班」ではGRADE法に基づくJIAガイドラインを作成中であり、上記改訂版手引きと合わせて発刊することを目標とする。また、移行期JIA患者においては、親を中心とする受診から患者本人を中心とする受診にスムーズに移行することが重要である。そのためには医師のみならず看護師、薬剤師などメディカルスタッフによる集約的な移行期医療支援が必要となる。そのため、メディカルスタッフに向けたJIA患者診療のための手引き作成を行う。

3) 患者・家族に対する直接的な診療支援のためのツール作成(Q&Aチーム):JIA患者が生物学的製剤の適正使用を中心とした標準的かつ最適な治療・医療をうけるにあたって、患者本人・家族自身がその診療体制・方針を理解し、同意を得ていく必要がある。本研究班では、Q&A集という患者・家族の疑問に答える形での診療支援ツール作成を行う。なお、質問原案作成にあたっては患者会であるJIAの子をもつ親の会「あすなる会」の協力を得た。

(倫理面への配慮)

1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して、研究を行う。研究内容は、研究代表者および分担研究者の施設での倫理審査の承認後、診療録の後方視学的解析を行う。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) レジストリチーム:本年度は、CoNinJaデータ管理部署(国立病院機構相模原病院)担当者と、レジストリ業務引継ぎ、小慢データとのリンケージ可能かどうかの検討、小慢データを使用した研究の申請ならびに倫理申請の準備を行った。

2) 手引きチーム:本年度は、CQの作成と回答執筆担当者の選定を行った。CQ作成ならびに回答執筆にあたっては、看護師、薬剤師、理学療法士、栄養士など多職種の方々を執筆協力者とし、連携を図った。

3) Q&Aチーム:本年度は、あすなる会に質問原案を依頼、チーム内でブラッシュアップ、執筆担当者の選定を行った。執筆にあたっては小児科医、内科医、整形外科医など移行期を意識した記載を行うよう複数科に執筆者を依頼した。

D. 考察

レジストリ継続性の問題は、入力の煩雑さ、レジストリ登録方法、入力担当者の異動、患者の転出入、入力要請管理、入力データのクリーニングなど課題が多い。小慢データは上記のいくつかクリアされている事から、小規模精密データとリンケージ・突合する事で、より精度の高いビッグデータが得られる可能性を秘めている。

これまでJIAなど小児リウマチ性疾患に対するメディカルスタッフ向け手引きは作成されていなかった。今回、多職種の執筆協力者と質問案について協議を行う中で、診察室では語られない種々の質問・誤解を各部署で対応している事が判明した。メディカルスタッフ向け手引きは医師にとっても汎用性の高い内容になると確信している。

同じく、患者・家族向けのQ&A集はこれまで作成されていなかった。家族会からの質問原案の内容は、疾患総論から日常生活、次世代への影響まで幅広い内容で、患者・家族が普段抱えている疑問や不安は非常に大きい事が分かった。さらに新型コロナウイルス感染症が出現して以降、高まりと深まりを見せている。患者会からの期待も大きく、非常に意義深い活動内容であると考えられる。

E. 結論

2023年度は1)小慢データの入手と解析、CoNinJa5年目のデータ入手と解析、2)メディカルスタッフ向け手引きの発刊、初期診療の手引き改訂作業、3)患者・家族向けQ&A集の発刊、をそれぞれ予定している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsubara Y, Nakamura Y, Tamura N, Kameda H, Otomo K, Kishimoto M, Kadono Y, Tsuji S, Atsumi T, Matsuno H, Takagi M, Kobayashi S, Fujio K, Nishimoto N, Okamoto N, Nakajima A, Matsui K, Yamamura M, Nakashima Y, Kawakami A, Mori M, and Tomita T. A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. *Mod Rheum.* 2021; 00:1-8. doi: 10.1093/mr/roab096
- 2) Fujii T, Atsumi T, Okamoto N, Takahashi N, Tamura N, Nakajima A, Nakajima A, Matsuno H, Mukai I, Ishida A, Aizawa K, Kuwana M, Takagi M, Takeuchi T. Post-marketing surveillance of mepolizumab use in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: interim analysis. *Therapeutic Research.* 2021; 42:403-422.
- 3) Iwata N, Tomiita M, Kobayashi I, Inoue Y, Nonaka Y, Okamoto N, Umebayashi H, Hara R, Ito Y, Sato Y, Mori M. Utility of the EULAR Sjögren syndrome disease activity index in Japanese children: A retrospective multicenter cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020; 18:73.
- 4) Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, Kanazawa N, Izawa K, Honda Y, Kawakami A, Takei S, Tonomura K, Inoue M, Kobayashi H, Okafuji I, Sakurai Y, Kato N, Maruyama Y, Inoue Y, Otsubo Y, Makino T, Okada S, Kobayashi I, Yashiro M, Ito S, Fujii H, Kondo Y, Okamoto N, Ito S, Iwata N, Kaneko U, Doi M, Hosokawa J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R, PIDJ members in the JSIAD. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. *Ann Rheum Dis.* 2020; 0:1-8.
- 5) Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umebayashi H, Okura Y, Kinjo N, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Mohri M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Mori M. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome

complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18:1.

- 6) Hara R, Umebayashi H, Takei S, Okamoto N, Iwata N, Yamasaki Y, Nakagishi Y, Kizawa T, Kobayashi I, Imagawa T, Kinjo N, Amano N, Takahashi Y, Mori M, Itoh Y, Yokota S. Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019; 17:17.
- 7) Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwata N, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, Tomiita M, Nakagishi Y, Nishimura K, Hara R, Mizuta M, Yasumi T, Yamaide F, Wakiguchi H, Kobayashi M, Mori M. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019; 17:15.
- 8) 岡本奈美. 「小児非感染性ぶどう膜炎 初期診療の手引き」を読み解く. *小児リウマチ.* 2021; 12:50-57.
- 9) 岡本奈美. 小児期の乾癬性関節炎. *日本脊椎関節学会誌.* 2020; 1:47-53.
- 10) 岡本奈美. 自己炎症性疾患. *日小皮誌.* 2019; 38:1-8.

2. 学会発表

- 1) 岡本奈美、杉田侑子、大関ゆか、謝花幸祐、村田卓士、芦田 明. 多剤併用療法が奏功した抗MDA5抗体陽性若年性皮膚筋炎の一例. 第124回日本小児科学会総会・学術集会. 2021年4月.
- 2) 岡本奈美. 小児膠原病・リウマチ性疾患診療のポイント. 第44回日本小児皮膚科学会学術集会. 2021年1月.
- 3) 岡本奈美. 若年性脊椎関節炎の治療 update. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年8月.
- 4) 岡本奈美. sJIAの病因論. 第51回日本小児感染症学会学術集会. 2019年10月.
- 5) 関根一臣、岡本奈美、杉田侑子、進藤圭介、謝花幸祐. 二次性血球貪食食性リンパ組織球症を合併した全身性エリテマトーデスの15歳男児例. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2019年4月.

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。

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)
 「移行期 JIA を中心としたリウマチ性疾患における
 患者の層別化に基づいた
 生物学的製剤等の適正使用に資する研究」 (移行期バイオ班)

令和3年度 報告

JIA分担任

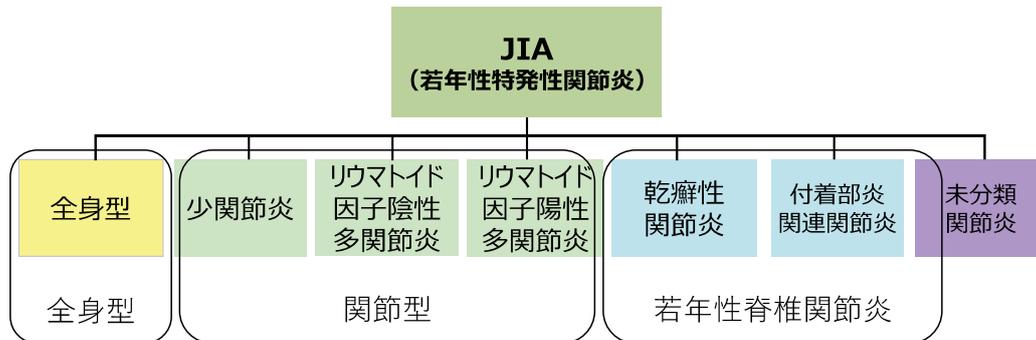
大阪医科薬科大学 小児科 岡本奈美

移行期JIA分担任 班員名簿

移行期研究班	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	寄付講座教授
	代表者補佐	梅林宏明	宮城県立こども病院 総合診療科	部長
移行期JIA分担任	研究分担任者・責任者	岡本奈美	大阪医科薬科大学 医学部医学科 小児科 / 大阪労災病院 小児科	非常勤講師/部長
	研究分担任者	大倉有加	北海道大学 大学院医学研究院 小児科/KKR札幌医療センター小児科	客員研究員/部長代行
	研究分担任者	檜崎秀彦	日本医科大学 小児科	准教授
	研究分担任者	橋本 求	大阪市立大学 大学院医学研究科 膠原病内科学講座	教授
	研究分担任者	松井利浩	独立行政法人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	副部長
	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	下村 真毅	KKR札幌医療センター小児科	医長
	研究協力者	田辺 雄次郎	日本医科大学小児科	助教
	研究協力者	大内一孝	京都府立医科大学小児科 / 京都市児童福祉センター	研修員/係長
	研究協力者	久保 裕	京都府立医科大学小児科/花ノ木医療福祉センター小児科	研修員/医員
	研究協力者	伊藤 琢磨	産業医科大学小児科	助教
	研究協力者	木澤敏毅	JCHO北辰病院	医長
	研究協力者	赤峰敬治	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
	研究協力者	元永 裕生	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科	助教

若年性特発性関節炎 (JIA)

- 16歳未満に発症した関節炎のうち、原因が分からず(特発性)、6週間以上続くものを若年性特発性関節炎 (JIA; juvenile idiopathic arthritis) という
- JIAは一つの病態を指すものではなく、7つの病型に分けられている。



本研究班では、7病型すべて対象と致します

日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会, 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015.

本分担班の役割

- 症例集積と検討：レジストリーチーム (班長 檜崎)
- 診療手引きの検証：手引きチーム (班長 大倉)
- 移行関連ガイド：Q&Aチーム (班長 岡本)

レジストリーチーム

JIAに関する多施設レジストリ

- 自己免疫疾患研究班 難病PF：全身型（新規）、年次更新
全身型以外は含まれない、新規のみ
- 脊椎関節炎研究班 難病PF：若年性強直性脊椎炎、年次更新
付着部炎関連関節炎のうち強直性脊椎炎のみ
- **CoNinJa (NinJa)：全病型、年次更新。**平成29年（2017年）厚労研究
班疫学調査（726例）からスタート。
- PRICURE (PRAJ)：全病型、単回登録
- **小児慢性特定疾病医療意見書：20歳未満の全病型、年次更新**
- 指定難病個人調査票：20歳以上の全身型/少関節炎/多関節炎/強直性脊
椎炎の重症者、年次更新。
小慢：全年齢ではない、難病：全病型ではない・重症例のみ

データリンクージ



大規模JIAデータベース:CoNinJa (Children's version of NinJa) の開発



目 的

若年性特発性関節炎(JIA)患者に関する診療実態や予後について、大規模かつ継続的、長期的な調査を実施するために、全国規模の成人RAデータベース:NinJa (National Database of Rheumatic Diseases in Japan) と同じプラットフォームを有するJIAデータベース:CoNinJa (Children's version of NinJa) を構築する

方 法・運 用

本研究は通常診療によって得られる情報を集積する後向き観察研究で、治療介入は行なわない。情報収集と解析が目的であり、**研究目的の侵襲はない**。

除外基準は、研究への不参加を表明した症例とする。

本研究は、厚労研究班(旧森班)2016年度調査結果を土台に開始され、東京医科歯科大学と疾患登録委員の属している研究代表施設にて倫理委員会の承認を**オプトアウト形式**で得ている。

登録方法は、各施設PCよりWeb上のCoNinJa専用画面に入力→専用LTE回線にて送信→国立病院機構相模原病院に設置したNinJa/CoNinJa共用サーバーにデータを蓄積する。調査項目は広く細かく多岐に渡り、また、年1回経時的データを収集する。

ConNinJa登録参加施設

2022年1月19日現在、15施設からの登録、初年度登録症例は718例

- 北海道大学病院
- KKR札幌医療センター
- 宮城県立こども病院
- 千葉大学付属病院
- 千葉こども病院
- 横浜市立大学付属病院
- 金沢大学付属病院
- あいち小児保健医療センター
- 京都大学医学部付属病院
- 大阪医科薬科大学病院
- 兵庫県立こども病院
- 岡山大学病院
- 広島大学病院
- 山口大学医学部附属病院
- 鹿児島大学病院

病型	患者数
全身型	169例
全身発症型関節炎	34例
持続型少関節炎	183例
進展型少関節炎	40例
RF陰性多関節炎	93例
RF陽性多関節炎	146例
付着部炎関連関節炎	36例
乾癬性関節炎	4例
未分類関節炎	10例
不明	3例

手引きチーム

手引きチームの2つのタスク

① 初期診療の手引き改訂（2023年度～）

2015年出版の手引きの改訂
「自己免疫研究班」で作成中のガイドラインと合体

② メディカルスタッフ向け手引き 作成（2022年度～）

- CQ作成
- 回答執筆担当者選定
- 出版社にて編集
自費出版
A4・96ページ・2色刷り
印刷部数 1000部

対象

看護師
薬剤師
栄養士
理学療法士
作業療法士
医療SW

CQ

第1章 若年性特発性関節炎（JIA）の基礎知識

- Q1 JIAはどのような疾患か？ 1
- Q2 JIAの診断・分類基準・鑑別診断にはどのようなものがあるか？ 2
- Q3 JIAにおける症状について知っておくべき知識は何か？ 1
- Q4 JIAにおいてどのような血液検査が行われるのか？ 1
- Q5 JIAにおいてどのような画像検査が行われるのか？ 1
- Q6 JIAの治療目標は何か？ 1
- Q7 JIAにおいて注意すべき合併症は何か？ 1
- Q8 JIAの疾患活動性の評価にはどのようなものがあるか？ 1
- Q9 JIAにおける身体機能やADLの評価にはどのようなものがあるか？ 1
- Q10 JIAにおける関節評価法にはどのようなものがあるか？ 1
- Q11 JIAの長期予後についてわかっていることは何か？ 1
- Q12 JIAの疾患や治療が成長・発達に及ぼす影響を及ぼすことはあるか？ 1

第2章 JIA患者さんを診るうえで知っておくべき

小児のライフステージに応じた知識

- Q1 成長発達過程にあるJIA患者さんを診るうえで知っておくべき知識は何か？ 1
- Q2 ライフステージが変化するJIA患者さんに対する健康教育について知っておくべき知識は何か？ 1

第3章 JIA患者さんのケアにおいて知っておくべき知識

- Q1 定期受診時に必要なケアは何か？ 1
- Q2 体調不良時の対応について知っておくべき知識は何か？ 1
- Q3 治療中に注意すべき感染症とその対策は何か？ 1
- Q4 予防接種における注意点は何か？ 1
- Q5 学校生活や日常生活において注意すべき点は何か？ 1
- Q6 JIAにおける口腔ケアについて知っておくべき知識は何か？ 1
- Q7 JIAにおけるフットケアについて知っておくべき知識は何か？ 1

第4章 JIA患者さんを診るうえで治療薬について知っておくべき知識

- Q1 NSAIDsの使用法とその注意点は何か？ 見本原稿 1
- Q2 グルココルチコイドの使用法とその注意点は何か？ 1
- Q3 MTXの使用法とその注意点は何か？ 1
- Q4 MTX以外の従来型合成抗リウマチ薬の薬剤について知っておくべき知識は何か？ 1
- Q5 生物学的製剤について知っておくべき知識は何か？ 1
- Q6 在宅自己注射の患者への指導について知っておくべき知識は何か？ 1
- Q7 治療薬は成長に影響を与えるのか？ 1
- Q8 内服や注射薬の投与を忘れた時の対応は何か？ 1
- Q9 体調不良時や手術を受ける際の対応は何か？ 1
- Q10 旅行の際に知っておくべき内服薬や注射薬についての注意点は何か？ 1
- Q11 災害時に備えて知っておくべき内服薬や注射薬についての注意点は何か？ 1

第5章 JIA患者さんを診るうえで栄養について知っておくべき知識

(リーダー：木澤敏毅)

- Q1 JIAにおける栄養評価指標は何か？ 1
- Q2 JIAにおける適切な栄養療法とは何か？ 1
- Q3 JIAにおける肥満や骨粗鬆症対策にはどのようなものがあるか？ 1
- Q4 JIAにおける動脈硬化リスク因子について知っておくべき知識は何か？ 1
- Q5 くすりと食品の相互作用で知っておくべき知識は何か？ 1

【コラム】JIAに漢方薬、サプリメント、健康食品は有効か？

第6章 JIA患者さんを診るうえでリハビリテーションについて知っておくべき知識

(リーダー：木澤敏毅)

- Q1 JIAにおけるリハビリテーションの目的は何か？ 1
- Q2 運動療法、作業療法、装具療法はどのように行うべきか？ 1
- Q3 自宅でできるリハビリテーションにはどのようなものがあるか？ 1
- Q4 自助具や福祉用具にはどのようなものがあるか？

第7章 JIA患者さんに対する支援制度について知っておくべき知識

(リーダー：大内一孝)

- Q1 医療費助成制度について知っておくべき知識は何か？ 1
- Q2 福祉サービスについて知っておくべき知識は何か？ 1
- Q3 就労支援で知っておくべき知識は何か？ 1
- Q4 JIAにおける患者・家族会について知っておくべき知識は何か？ 1

【コラム】移行期のJIA患者さんの医療費助成制度について注意すべき点は何か？ 1

Q&Aチーム

移行期JIA分担班 Q&Aチーム

● 研究分担者・責任者	岡本奈美	大阪医科薬科大学 医学部医学科 小児科 /大阪労災病院 小児科
研究分担者	橋本 求	大阪市立大学 大学院医学研究科 膠原病内科学講座
研究協力者	竹崎俊一郎	北海道大学病院小児科
研究協力者	田辺 雄次郎	日本医科大学小児科
研究協力者	久保 裕	京都府立医科大学小児科/花ノ木医療福祉センター小児科
研究協力者	伊藤琢磨	産業医科大学小児科

質問作成方法

- 1) あすなろ会（JIAの子をもつ親の会）に質問原案を依頼
- 2) 上記を下記のカテゴリーに選別
- 3) チーム内でブラッシュアップ

- 疾患全般（病態、寛解・予後、疫学）
- 治療総合（治療薬、治療減量・中止）
- 全身型の治療
- 少関節炎・多関節炎の治療
- 付着部炎関連関節炎・乾癬性関節炎の治療
- 日常生活・就学・就職
- 感染症関連（新型コロナウイルス感染症、ワクチンも含む）
- 生殖関連
- 病院・主治医との関わり・移行期

Q

疾患総論

- 1 JIAとはどんな病気ですか？
- 2 JIAにはいくつかのタイプがあると聞きました、どう違うのですか？
- 3 JIAは治りますか？
- 4 JIAではどのような検査をしますか？
- 5 マクロファージ活性化症候群とはなんですか？
- 6 眼科には通った方がいいのでしょうか？どれくらいの頻度でしょうか？
- 7 JIAと歯周病は関係がありますか？
- 8 発疹ができて治りません。病気と関係ありますか？
- 9 きょうだいも同じ病気になりますか？
- 10 身長が伸びません。病気やお薬が原因でしょうか？
- 11 付着部炎関連関節炎です。将来、強直性脊椎炎になるのでしょうか
- 12 再燃とはどういう状態ですか？受診のタイミングはどうすればいいのでしょうか？

治療総論

- 13 JIAの治療にはどんな薬を使うのですか？
- 14 JIAの治療中に、風邪薬や市販薬を飲んでも大丈夫ですか？
- 15 歯科治療／手術を受けることになりました。いつものお薬はどうしたらよいでしょうか？
- 16 関節の手術はどのような時に必要ですか？どんな手術がありますか？
- 17 リハビリテーションは必要ですか？どのような事をしますか？

全身型治療

- 18 全身型の治療はどのように行いますか？
- 19 全身型の治療の副作用にはどのようなものがありますか？
- 20 全身型で、将来薬を減らしたりやめる事はできますか？どういう状態であればできますか？
- 21 全身型の治療で生物学的製剤を使っている時は、どんなことに注意すればいいですか？

全身型以外治療

- 22 全身型以外の治療はどのように行いますか？
- 23 全身型以外の治療の副作用にはどのようなものがありますか？
- 24 全身型以外で、将来薬を減らしたりやめる事はできますか？どういう状態であればできますか？
- 25 メトトレキサート使用中に注意すべき事はなんですか？
- 26 ぶどう膜炎の治療はどのようにしますか？

感染症総合

- 27 予防接種は受けてもいいですか？
- 28 予防接種を打つとき、JIAの薬は延期したほうがいいですか？
- 29 感染症に注意するように言われました。具体的にどのような点に注意すればいいのでしょうか。
- 30 風邪のときや熱があるとき、JIAの治療はどうすればいいですか？また、嘔吐などで薬が飲めないときはどうすればよいですか？
- 31 JIAの治療をしていると、感染症にかかっても気づかないのでしょうか？
- 32 感染症にかかるとJIAは悪くなるのでしょうか？

感染症COVID19関連

- 33 新型コロナの感染リスク、重症化リスクは高いのでしょうか。重症化予防の治療対象になりますか？
- 34 JIAの薬は新型コロナの検査結果や症状に影響しますか？
- 35 新型コロナの濃厚接触者になった場合、あるいはかかった場合、JIAの薬はどうすればよいですか？
- 36 リウマチ治療薬の一部が新型コロナの治療に使われると聞いています。元々使っていると軽症化するのでしょうか？
- 37 新型コロナのサイトカインストームと、全身型の再燃は区別できるのでしょうか？
- 38 新型コロナワクチンは打った方がよいのでしょうか？治療によって副反応や効果はどうなりますか？
- 39 新型コロナワクチンを打つとき、JIAの薬は中止したほうがいいですか？

日常生活

- 40 温泉に入るとは病気に良いのでしょうか？
- 41 飲酒や喫煙は病気に影響しますか？
- 42 食事で気を付ける事はありますか？サプリメントを取った方がいいのでしょうか？
- 43 治療中ですが、献血をすることはできますか？
- 44 ヘアカラー/ブリーチ、脱毛、ピアス、ファッションタトゥーなどのおしゃれはできますか？
- 45 ヒールのある靴を履いてもいいですか？
- 46 歯科治療（抜歯、歯列矯正、インプラント）はできますか？
- 47 災害時に備えておく事、注意する事はありますか？
- 48 海外に行く予定があります（旅行・留学）。注意すべき点や、事前に主治医に相談した方がいいことはありますか？
- 49 入学時に、気を付ける事はありますか？学校や同級生にはどのように伝えればいいですか？
- 50 就職活動にあたって、病気の事を話すべきでしょうか？
- 51 生活や仕事に不便が生じているのですが、何か行政的な支援を受けることはできますか？
- 52 医療関係に進学・就職を考えています。予防接種を受けないといけませんか？

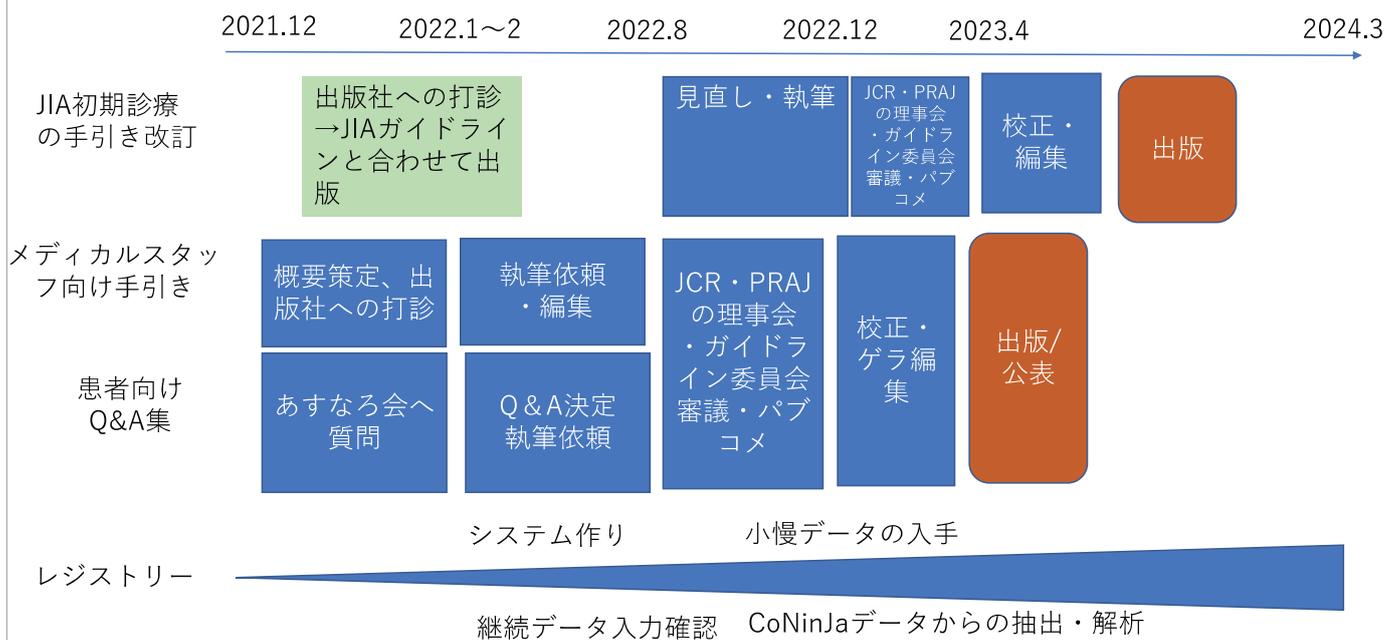
生殖関連

- 53 結婚する際に気をつけることはありますか？
- 54 妊娠、出産は可能でしょうか？気をつけることはありますか？
- 55 出産は個人の産院でも可能でしょうか？リウマチ科のある大きな病院の方がよいでしょうか？
- 56 授乳は可能でしょうか？
- 57 生理痛がひどいですが、低用量ピルは内服可能ですか？
- 58 MTX内服中ですが、将来の妊娠に影響する可能性はありませんか？また、妊娠までの注意点を教えてください。
- 59 男性です。子どもを作るにあたり、病気や治療の影響はありますか？

移行期関連

- 60 いつごろ小児科から成人診療科に移るとよいでしょう？
- 61 こども医療が切れた後の医療助成にはどのようなものがありますか
- 62 進学・就職を期に親元を離れて一人暮らしします。気を付ける事はありますか？
- 63 セカンドオピニオンを考えていますが、主治医との関係性は悪化しないでしょうか？
- 64 外来が混んでいて、主治医に質問をしづらい状況です。何か良い方法はありますか？
- 65 寛解（治療が終了）したあとは通院しなくてよいのでしょうか？
- 66 複数の診療科に通院しています。うまく連携してもらうにはどうすればよいですか？
- 67 成人後に再燃した場合に備えて、今のうちから準備できることはありますか？
- 68 JIAはこころの健康にも影響を与えますか？

移行期JIA班 ロードマップ



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	東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座 寄附講座講師
研究分担者	梅林宏明 岩田直美 山崎雄一 大島至郎 西山 進	宮城県立こども病院総合診療科 部長 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 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 講師 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 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 大原亜沙美 中村 陽 林 祐子	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 あいち小児保健医療総合センター感染症科 医長 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 医員 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 助教

研究要旨

本研究では、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、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の作成・完成を目指している。その基礎となる、日本人小児 SLE 患者における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および小児・成人期 SLE の臨床像の異同に関する検討を開始した。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus: SLE）は、主として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 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、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。小児患者と成人患者の臨床像は基本的には類似してものの、一方で小児に特徴的な症候・所見も多く、小児と成人で免疫抑制薬や生物学的製剤等の使用法も異なっている。小児から成人への移行期医療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が、まだその知見や情報は限られている状況である。

SLE の診断は、成人においては、EULAR/ACR 分類基準、SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 分類基準を参考に、臨床症候と検査所見から総合的に行われる。しかしながら、小児 SLE 患者の臨床像は成人と異なることから、診断感度が成人と比し劣ることが判明し、わが国では 1985 年に厚生省研究班によって作成された小児 SLE 診断の手引きが広く用いられている。

EULAR/ACR 分類基準は 2019 年に改訂され、その中で抗核抗体 80 倍以上が診断の必須項目となった。しかしながら小児においては、標準法として採用されている HEP 細胞を用いた免疫蛍光抗体法では蛍光感度が高く、80 倍程度の力価を示す健康小児が 20% 近く存在するため、抗核抗体が 160 倍程度の低力価の場合、その判断は慎重に行う必要があるほか、80 倍に満たないもののその他の症状、検査所見から SLE と診断される場合も多く、EULAR/ACR2019 分類基準が、日本人小児 SLE 患者の診断に有用であるか否かは依然不明である。

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ことを目的とする。さらに EULAR/ACR2019 分類基準の妥当性を、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。

さらにこれらの基礎データを踏まえ、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行う。

B. 研究方法

(1) 日本人小児 SLE 患者における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

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 患者における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

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中である。さらに EULAR/ACR2019 分類基準の妥当性について、小児 SLE 診断の手引き、SLICC 分類基準との比較検討を行っている。

(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 患者の臨床データの使用に関して申請を行っている。

(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を組織し、現在スコープの作成を進めている。

D. 考察

小児から成人への移行期医療の成功のためには、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重要である。しかしながら今までに日本人小児を対象とした SLE 症例の臨床像に関する疫学研究は少なく、その知見や情報は限られている。現在進めている3つのレジストリ情報を統合し、日本人小児 SLE 患者の臨床的特徴、成人との差異を明らかにする本研究は SLE の移行期医療の礎となるとともに、適切な提言を与えることができると考えられる。さらに、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のために小児 SLE 診療の手引きをより発展させて診療ガイドラインの作成が望まれており、得られた結果を基礎に領域横断的なガイドラインの作成を目指したい。

E. 結論

本年度は、世界初となる小児 SLE 診療ガイドラインの作成に向けたスコープ作成作業とともに、その基礎となる日本人小児 SLE 患者における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および小児・成人期 SLE の臨床像の異同に関する検討を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

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