

日本における小児リウマチ診療の現況

梶崎 秀彦

日本医科大学小児科

Current Status of Pediatric Rheumatic Disease Care in Japan

Hidehiko Narazaki

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

Abstract

The rarity of pediatric rheumatic disease and scarcity of pediatric rheumatologists can lead to delayed diagnosis and initiation of treatment, which for patients with this chronic disease can have a significant impact on prognosis. On the other hand, recent advances in molecular targeted therapies with biologics and small molecule drugs have contributed to dramatic improvements in controlling the disease. Furthermore, treatment efficacy is now based not only on the scoring of symptoms and clinical examination findings, but also on quality of life (QoL) and patient-reported outcomes (PRO). Various QoL/PRO assessment questionnaires have been developed in Europe and the US, and translated versions are now in clinical use for adult patients in Japan. However, self-assessment is difficult for children, and their understanding and perception of health, illness, and treatment differ from those of adults. Therefore, age-appropriate questionnaires have been developed for children and their guardians, but they have not yet been fully validated for use in Japan. Thanks to improvements in diagnosis and treatment, more patients are now living with the disease into adulthood, focusing attention on the issue of how to support patients through this transition to adulthood and help them understand their own abilities and limitations so that they can become more independent. To improve care for patients with pediatric rheumatic disease and their families, the Pediatric Rheumatology Association of Japan, with the support of a Health and Labor Sciences Research Grant, is conducting registry surveys, developing appropriate pediatric clinical outcome assessments (COAs), seeking approval of drugs and examinations not yet permitted in Japan and increased medical subsidies, and developing systems to support patients in the transition to adulthood.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 274-281)

Key words: pediatric rheumatology, registry study, patient-reported outcomes, transition to adulthood

はじめに

小児リウマチ性疾患は非常に稀な疾患で、小児リウマチ性疾患を専門とする医師も少ないため、診断までに時間を要することも珍しくない。また、小児期発症であるため、罹病期間が長く慢性経過をたどるため病勢・治療・合併症が患児の予後に大きな影響与えてしまう。そのため、それらをふまえた適切な早期診断、早期介入が極めて重要である。治療は従来からのステロイド薬、非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、免疫抑制薬に加え、最近では分子標的薬 (生物学的製剤・小分子化合物) の進歩により疾患コントロールが劇的に改善した。

また、治療効果の評価も検査値や症状のスコアリングだけでなく、患者 QoL (Quality of Life) 評価や患者報告アウトカム (PRO: Patient Reported Outcome) など患者自身による評価を含めることが重要視されるようになった。海外では様々な患者 QoL/PRO 評価ツールが開発され、日本でも成人に対してはそれらの翻訳版が実用化されている。一方で、小児は年齢によって生活スタイルの変化があり、健康・病気・治療に関する理解・認識も成人とは異なるだけでなく、幼児にいたっては自己評価すること自体が難しい。そのため、年齢にあわせて患児と保護者双方に対して質問票を用いて評価する方法がとられるようになってきたが、わが国ではまだまだ十分浸透しているとは言えない。

さらに近年は診断治療技術の向上もあり、その結果として成人移行症例が増え、患者が自分自身の能力と限界を理解して自立するための成人移行支援の重要性が注目されている。

歴史

小児リウマチ性疾患と思われる世界最初の報告は、1864年にフランス人病理学者の Victor Andre Cornil による小児慢性関節炎と言われている。その後、わが国からは1907年に眼科医の高安右人による血管炎(高安動脈炎)が報告され、1967年には、川崎富作による急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群(川崎病)が報告された。いずれも疾患名として現在でも世界中で認知されている¹⁾。1960年代には A 群 β 溶連菌感染後のリウマチ熱に関する研究が活発となった。1970年代に米国で PRCSG (Pediatrics Rheumatology Collaborative Study Group) が、1996年に欧州では

PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) が設立された²⁾。わが国では、1991年に日本小児リウマチ研究会が組織され、2003年に日本小児科学会の分科会として日本小児リウマチ学会 (PRAJ: Pediatric Rheumatology Association of Japan) に組織整備された。

小児で最も多い原因不明の慢性関節炎は若年性特発性関節炎 (JIA: Juvenile idiopathic arthritis) であるが、以前は JCA (Juvenile chronic arthritis) や JRA (Juvenile rheumatic arthritis) と呼ばれ、病型の分類も統一されていなかった。2001年に国際リウマチ学会 (ILAR: International League of Associations for Rheumatology) で協議され、現在の JIA に統一され現在に至った³⁾。

治療は、1829年にヤナギの樹皮より非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) であるサリチル酸が分離され、1876年にスコットランドの内科医 Thomas Johnson Maclagan よってアセチルサリチル酸を用いたリウマチ熱の治療報告がなされた。1950年代にイブプロフェンの合成が行われ、1969年より関節リウマチ薬として実際に処方されるようになった。副腎皮質ステロイド薬は1930年に Hartman によるアジソン病に対する効果の報告から時間を経て、1948年に臨床応用された。現在もリウマチ性疾患の治療において非常に重要な薬剤で多くの小児リウマチ性疾患に対しても寛解導入・維持療法に用いられている。一方で投与量・期間が増すことによる副作用が問題となるため、特に罹病期間の長い小児患者に対しては注意が必要である。いわゆる抗リウマチ薬 (DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs) は1890年に Koch が金に抗結核作用があることが報告してから1926年に感染性関節炎に使用され、関節リウマチ (RA) の有効性が報告されたのは1929年であった。以降、クロロキン・ヒドロキシクロロキン、D-ペニシラミン、アザチオプリン、シクロフォスファミド、メトトレキサート (MTX) など様々な DMARDs が開発された⁴⁾。

小児リウマチ診療については、2007年に「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」が公表された。2008年より MTX が関節症状を伴う JIA に対し保険適用となった。また生物学的製剤は、2008年にトシリズマブ、2009年にエタネルセプト、2011年にアダリムマブが承認された。2015年には「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015⁵⁾」に大幅に改訂され、診断・治療・管理において一般小児科医・内科医・整形外科医に具体的な初期診療のポイントについて示され、標

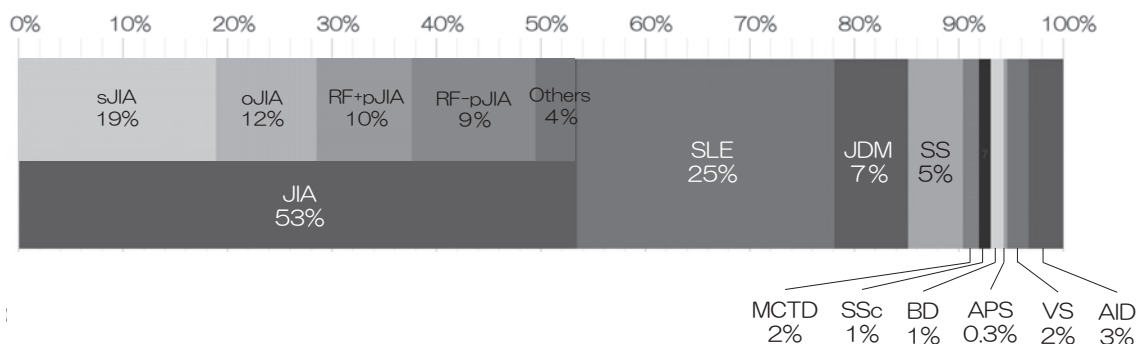


図1 Ratio of pediatric rheumatic diseases in Japan

sJIA : systemic juvenile idiopathic arthritis oJIA : oligoarticular JIA RF+pJIA : RF positive polyarticular JIA RF-pJIA : RF negative polyarticular JIA SLE : systemic lupus erythematosus JDM : juvenile dermatomyositis SS : Sjögren's syndrome MCTD : mixed connective tissue disease SSc : systemic sclerolosis BD : Behçet's disease APS : antiphospholipid syndrome VS : vasculitis syndrome AID : autoinflammatory disease

準的な診療の指針となった。

生物学的製剤や小分子化合物といった分子標的薬の目覚ましい進歩によりステロイド薬を減量、中止することが可能となってきた。現在ではTNF, IL-1 β , IL-6, IL-12/23p40, IL-17A, CTLA-4, BLys, JAK など様々なターゲットに対する治療薬として認可されており⁶, 今後はステロイドを用いない寛解維持と Drug free remission を目指すことが目標となっている。

疫学

稀少疾患は1万人に5人未満の疾患と定義されているが、小児リウマチ性疾患のうち、もっとも多い若年性特発性関節炎の有病率は成人の関節リウマチの約1/50~1/80で、わが国では10万人に10人程度であり、海外では10万人当たり7.8~45人と報告されている⁷。発症率は世界的にもわが国では低く10万人に1人未満、ノルウェーが最も多く10万人に20人以上とされている。全身性エリテマトーデスは、全年齢で1万人に1人とされているが、小児期発症全身性エリテマトーデス (SLE : systemic lupus erythematosus) はその15%ほどと言われている。2016年に実施されたわが国における全国調査では、若年性特発性関節炎は約2,700症例、全身性エリテマトーデスは約1,000症例、若年性皮膚筋炎は約400症例、小児期発症シェーグレンは約300症例存在していると推定された。単施設での研究は困難であるため、多施設共同によるレジストリ研究が重要と考えられるようになり、2016年より国内最大の成人の関節リウマチ患者データベース NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)⁸プラットフォームから派生

したJIAを対象としたCoNinJa (Children's version of NinJa)⁹や、2019年3月からPRAJで主な10疾患を対象としたPRICURE (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry) がスタートし現在症例集積が進行している¹⁰ (図1¹¹)。

病態と主な疾患

われわれの体には、自己と非自己を区別し、自己にとって有害な異物である非自己を排除しようとする生体防御機構が備わっている。大きく自然免疫と獲得免疫に分類でき、前者は原始的な非自己を排除しようという反応であり、好中球、マクロファージ、樹状細胞、NK細胞、マスト細胞、 $\gamma\delta$ T細胞を中心とした免疫系で、PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns), DAMPs (Damage-associated molecular patterns), 補体結合細胞や抗体結合細胞など非特異的抗原刺激によって活性化する。一方、後者はT細胞やB細胞による非自己由来特異的抗原に対する免疫応答であり、より特異的で効率的な免疫記憶を有する。自然免疫と獲得免疫は相補的に働き、液性成分の形質細胞によって産生される抗体、補体、サイトカインも重要な役割を果たしている。

本来は自己抗原に対しては免疫寛容を獲得しているが、それが感染症¹², 環境要因¹³, 遺伝的背景¹⁴など複合的な要因により破綻したときに、自己免疫疾患が発症すると考えられている。原発性免疫不全症では免疫異常をきっかけとして高頻度に自己免疫性疾患の合併が認められる¹⁵。

1. 若年性特発性関節炎 (JIA)

若年性特発性関節炎は原因不明の16歳未満に見られる6週間以上持続する慢性関節炎である。関節外症状として、発熱、リンパ節腫脹、漿膜炎、肝脾腫、皮疹、ぶどう膜炎などを認める。現在はILAR分類の7病型に分類されて診療が行われている³。

JIAは病態の違いから全身型JIA (sJIA: systemic JIA)、関節型JIA、症候性慢性関節炎の3つに大きく分けることができる。sJIAはマクロファージを中心とした自然免疫系の異常に基づく疾患であり、IL-1, IL-18, IL-6など炎症性サイトカインの過剰産生が病態の中心である¹⁶。わが国に多い川崎病も自然免疫系の異常免疫応答による血管炎と考えられており、病初期には臨床症状だけでは鑑別が困難な事例が珍しくない。sJIAではIL-18異常高値となるためが多く、川崎病とは異なる特徴的な所見である。また、経過中にマクロファージに加え、T細胞の異常活性化に伴うサイトカインストームによるマクロファージ活性化症候群という病態があり、重篤かつ致死的な経過をたどるため早期発見と治療介入が必要である。治療としては、メチルプレドニンパルス療法 (MPT: methylprednisolone pulse therapy) による寛解導入とプレドニゾン (PSL)、抗IL-6抗体や抗IL-1 β 抗体による寛解維持を目指す¹⁷。6~7割は寛解に至るが3~4割は寛解維持が困難で成人移行する。

関節型JIAは獲得免疫が関与しており4関節以下が障害される少関節型 (oJIA: oligoarticular JIA) とそれ以上の多関節型 (pJIA: polyarticular JIA) に分類される。さらにpJIAには、リウマチ因子 (RF) 陽性pJIAとRF陰性pJIAに分類されている。oJIAでは約15~20%でぶどう膜炎の合併が見られ予後に影響する。特に抗核抗体陽性の場合にその傾向が強い。RF陽性pJIAでは、関節予後不良因子である抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗CCP抗体) 陽性者が約7割と多い。成人RAでは関節炎活動評価をDAS28, SDAI, CDAIなどのスコアが用いられるが、関節型JIAでは頸関節や足関節で症状が好発するため、DAS28などでは評価できないため、Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27が用いられている。治療としてはNSAIDsで開始することが多いが、効果が乏しい場合はMTXやPSLを用いる。TNF- α やIL-6の関与が見られるため、MTXの反応性が乏しい場合には、抗TNF抗体や抗IL-6抗体を用いる。関節型JIAでは関節障害が患児の予後に影響するため、早く病勢をコントロールすることが重要である。

症候性慢性関節炎は乾癬性関節炎 (Psoriatic Arthritis: PsA)、付着部炎関連関節炎 (Spondyloarthritis/Enthesitis Related Arthritis: SpA/ERA)、未分類関節炎に分類される。PsAは乾癬、指趾炎、爪の変形を認める関節炎であり、TNF- α , IL-17, IL-12/23の関与が認められている。治療としてNSAIDsが第一選択であるが、活動性にあわせてMTXを追加する。効果不十分なときには、抗TNF- α 抗体、抗IL-12/23抗体、抗IL-17A抗体、抗IL-17受容体A抗体が用いられる。SpA/ERAは脊椎・仙腸関節炎と付着部炎を認め、関節外症状として約半数にぶどう膜炎、約2割に炎症性腸疾患の合併を認める。HLA-B27は診断基準に入っているが、欧米では保有率80~85%で高いが、わが国では陰性例が多い。

2. 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLEは、発熱や倦怠感などの全身症状を伴う全身性炎症性疾患であり、抗DNA抗体などの自己抗体による免疫複合体が血管に沈着し、補体系を活性化して血管や組織を傷害する。その結果、紅斑、ループス腎炎、CNSループスなどに多彩な臓器病変を引き起こす。成人例と比べて一般に経過は急性で重症例が多く、男女比は1:5.5であり¹⁸、成人例 (1:10~12) と比べると小児SLEでは相対的に男児の比率が高い。病初期に蛋白尿所見が乏しくとも、腎生検によって見つかるループス腎炎 (Silent lupus nephritis) もあり、重症度と治療方針決定のために初発時に腎生検を行うことが勧められている。治療としては重症度によって薬剤の選択が変わるが、主にMPT, MMF (mycophenolate mofetil), HCQ (Hydroxychloroquine), CPA (Cyclophosphamide) などが治療に用いられるが¹⁹、最近では生物学的製剤のBelimumabによってステロイド薬の効果的な減量も可能になっている。

3. 若年性皮膚筋炎 (JDM: juvenile dermatomyositis)

JDMは近位筋有意な筋炎による筋力低下と、特徴的な上眼瞼のヘリオトロープ疹や手背のゴットロン徴候、手掌側の逆ゴットロン徴候などを認めるほか、非特異的な発熱・倦怠感のみで発症する場合もある。多くの筋炎関連抗体の報告があるが、JDMでは抗TIF1- γ 抗体の頻度が25~35%と最も高く、抗MDA5抗体 (20~35%)、抗NXP-2抗体 (10~25%) の陽性率が次いで高い。抗MXP-2抗体陽性の場合、筋症状が強く、皮膚石灰化が多く見られる。一方で抗ARS

抗体や抗 Mi-2 抗体は小児では低い。合併症として最も予後に影響するのは間質性肺炎である。特に抗 MDA5 抗体陽性の急速進行性間質性肺炎は生命予後にも影響するため注意が必要である²⁰。診断基準として 2020 年に厚生労働省科研「自己免疫疾患に関する調査研究班」の皮膚筋炎分担任により小児から成人までシームレスに診断できる小児・成人統一診断基準が作成・公開された。また診療・治療に関しては「多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン 2020 年暫定版」²¹が作成された。

4. シェーグレン症候群 (SS : Sjögren's syndrome)

主に唾液腺、涙腺といった外分泌腺の慢性炎症と多彩な自己抗体や高ガンマグロブリン血症を来す自己免疫疾患であり、他の SLE、強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎、混合性結合組織病などと合併する二次性 SS も見られる。中年女性に多いとされ、小児期発症 SS はあまり認知されていない。その理由として、唾液腺・涙腺などの炎症が初期であるために、乾燥症状は自覚されなかったり、反復性耳下腺炎として見逃されたりする。そのため、SS を疑う場合には唾液腺シンチグラフィや小唾液腺生検が機能的・病理的診断として必要となる。また、腺外症状として、発熱・皮疹・関節痛などが出現して初めて気付かれることが少なくない。診断方法は、血液検査、唾液腺障害、涙腺障害の検査結果をスコアリングして判定している。乾燥症状は生命予後に影響を与えるような重症感は乏しいものの、著しく患者 QoL を低下させるため、小児期発症 SS は外分泌腺機能を維持し、将来の QoL 低下を防ぐことを期待し、早期治療介入することが勧められている。現時点ではエビデンスは得られていないため、厚労科研「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」研究班によりシェーグレン症候群患者のレジストリ研究 PRICURE-SOALA が 2020 年より開始され、現在 PRAJ に委譲されレジストリ研究が継続している。

5. 混合性結合組織病 (MCTD : mixed connective tissue disease)

MCTD は SLE 様、強皮症様、多発性筋炎/皮膚筋炎様の症状が混在し、血液検査にて抗 U1-RNP 抗体が陽性となる疾患である。共通症状として、レイノー現象は頻度が高く、特に病初期に見られることが多い。手ないし手背の腫脹も 80~90% と頻度が高い症

状である。小児リウマチ性疾患の中では 0.1~0.5% と極めて稀な疾患の一つである。小児期発症 MCTD では、発症初期にレイノー現象、指ないし手背の腫脹、浮腫、顔面紅斑、多関節炎などの SLE 様症状を認めることが多い。混合性という名を冠しているが、初期には強皮症様・多発性筋炎/皮膚筋炎様症状を認めることは少なく、抗 U1-RNP 抗体症候群として観察すると、数カ月から数年経過して症状が混合していく。混合する順序や時期は症例による。強皮症様症状としての肺障害や食道運動障害は自覚症状が乏しく進行することがあるため注意が必要である。また約 1/4 の症例で腎障害を認めるが、SLE よりも重症度は低く、補体の低下も著明ではない傾向がある。診断基準は 2019 年に厚生労働省科研「自己免疫疾患に関する調査研究班」の混合性結合組織病分担任により小児から成人までシームレスに診断できる小児・成人統一診断基準が作成・公開された²²。また診療・治療に関しては「MCTD (混合性結合組織病) 診療ガイドライン 2021」が作成された²³。治療に関しては障害されている臓器と症状の強さによって異なり、選択していく必要がある。

患者 QoL/PRO の評価について

近年、医療の様々な分野で患者 QoL 評価や PRO 評価が注目されている。もともと QoL は主観的価値概念であり、健康に関連した HRQoL (Health-related QoL) を医療のアウトカムとして用いるための研究は 1980 年代から始まった。その後も、治療効果など質的評価は、ClinRO (Clinical-related outcome) (生理的・生化学的データ、画像検査、生存率など) を中心に用いられていたが、2004 年にアメリカ食品医薬品局 (FDA) は医療製品の開発、評価、製造方法を変革するために Critical Path initiative というホワイトペーパーを作成し、臨床研究において用いられる評価として COAs (Clinical outcome assessments) を提唱した²⁴。

COAs は大きく 4 つに分類され、PRO を「臨床家その他誰の解釈も介さず、患者から直接得られた、患者の健康状態に関するあらゆる報告」と定義した。患者 QoL/PRO 評価ツールは様々なタイプが開発され、痛み評価の Visual Analogue Scale (VAS) のようなシンプルなものから、身体機能だけでなく、社会生活・心の状態なども含めた総合的 QoL/PRO 評価ツールも多く存在する。また、疾患特異的 QoL/PRO 評価ツールは、SLE に対する Lupus-PRO²⁵ や RA に対する

MDHAQ²⁶などがあるが、質問内容に「自立した日常生活」(収入を含め)、「治療行動」,「社会的役割」など、保護者の庇護下にある未成年には見合わない内容が含まれるため、小児に適用することができない(図2).

小児 QoL/PRO 評価は、年齢・精神発達による差や、家庭・学校などの社会生活環境等に応じた質問が必要となる。現時点で全体的健康度を評価するための KIDSCREEN²⁷, KINDL-R²⁸, PedsQLTM²⁹ の日本語版は既に信頼性/妥当性が評価されている。小児全体的健康度評価ツールでは、「身体的機能」,「精神的機能」,「社会的機能」,「学校に関する機能」などを評価する目的で、小児自身による自己評価版と保護者による代理評価版があり、発達や理解状況に合わせ、各年齢層向けの質問紙が用意されている。一方、疾患特異的モジュール、信頼性/妥当性が評価された日本語版は極めて少なく今後も日本語版の開発を進めたり、日本の状況に適した新しい質問紙を開発したりする必要がある。

成人移行支援と医療費助成制度

近年、様々な疾患の診断技術や治療技術の向上に伴い、慢性疾患をもちながら成人する症例が増えており、2014年に小児科学会移行期の患者に関するワー

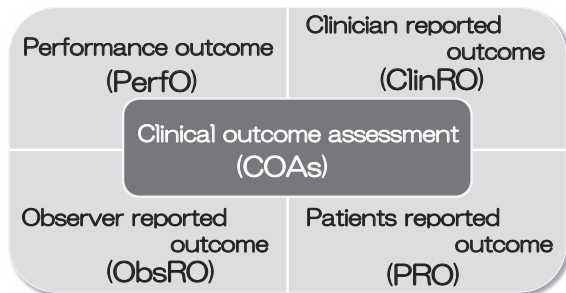


図2 Clinical outcome assessment (COAs)

キンググループによる「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」³⁰が発表された(図3)。小児期は児の成長・発達にあわせてヘルスリテラシーを獲得し、将来自らの医療について自己決定できる自立的な患者へ育てるための自律支援と、親に対しても家族・親子関係の成長とともに、児の適切な自律支援を後押しするための情報提供を日常的な小児科診療の場面で取り組むことが重要であると考えられている。具体的な移行支援は12歳くらいから開始することが望ましいと言われており、①年齢に見合ったヘルスリテラシーの獲得 ②メンタルヘルスの維持 ③家族・親子関係の成長 ④本来の学力・能力に見合った社会技能の獲得 ⑤成人医療への移行の5つの視点で、患者本人と家族双方に関わり、相互作用を高めることが求められる。小児慢性疾患患者に対し、保護者・医療者は患者の持つ能力を低く見て過保護となる傾向があるが、患者が自分自身の能力と限界を理解して自立できるようにまかせて見守ることも必要である。移行プログラムの方法論については様々な物があるが、American Academy of Pediatrics (AAP, 米小児学会), American Academy of Family Physicians (AAFP, 米国家庭医学会), and American College of Physicians (ACP, 米内科医師会)の Transitions clinical report authoring group が作成した移行期医療に関する主な6つの構成要素³¹に基づいて行うことが望ましいとされている(表1)。

小児リウマチ性疾患は発症10年以内に Drug free remission に至る症例は3割程度であり医療の継続が必要な症例が多いため、リウマチ性疾患においても成人移行支援は重要と考えられている。2018年には小児リウマチ学会の移行医療ワーキンググループによって Callahan らの総説を元に、「リウマチ性疾患成人移行チェックリスト」がリウマチ性疾患の患者に対応した内容で作成し公開された。さらに2017年には厚生労働省科研「小児期および成人移行期小児リウマチ患

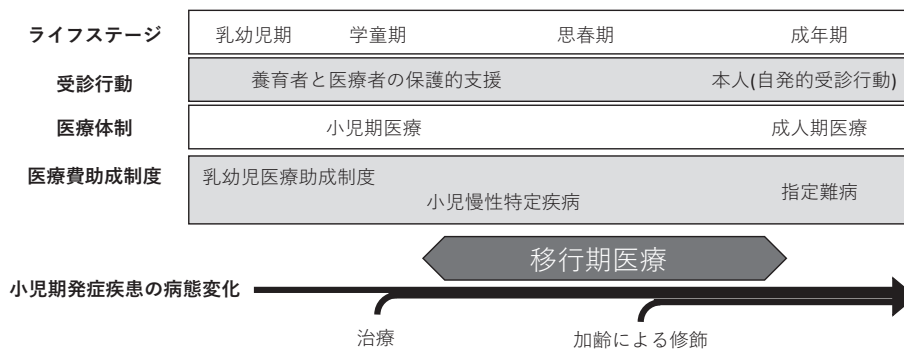


図3 移行期医療の概略

表1 Six core elements of health care transition

① Transition policy	移行ポリシー（移行方法の説明文書）を作成し、12～14歳で患者・家族に伝える。すべてのスタッフに実践的なアプローチを教育する。
② Transition tracking and monitoring	対象患者の基準を作成し、レジストリー登録を行う。
③ Transition readiness	14歳からチェックリストを使用する。患者や家族とセルフケアに関する目標を作成する。
④ Transition planning	定期的にチェックリストの評価を行い、目標を確認する。移行サマリーや緊急時のケアプランを作成する。転科時期を検討する。
⑤ Transfer of care	患者の状態が安定している時に転科する。移行に必要な書類（チェックリスト、移行サマリー、緊急時のケアプラン、診療情報提供書など）を準備する。成人側では、チームで準備し、初回受診時に情報の更新を行う。
⑥ Transfer completion	転科後も6カ月間は、患者と家族に接触して状況の確認を行う。成人側では、患者に必要なサポートや診療科との連携を行う。

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」が組織され、2020年には「成人診療科医のための小児リウマチ性疾患移行支援ガイド」³²が刊行された。また、「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」が2017年に開始されてから、大阪・埼玉・千葉に移行期医療支援センターが設立し、その後、2019年より神奈川・静岡・東京・長野にも設置された。

また、これまで医療費助成制度において、昭和47年に厚生省による難病対策要綱が公表され、難病に対して特定疾患治療研究事業が実施されるようになった。しかし、原因不明で治療法が確立されていないなど難病の要件を満たしているものの、医療費助成対象になっていない疾患も存在するため、社会保障給付の制度として公平性を欠き、見直しが必要と考えられていた。一方、小児慢性特定疾病対策は、昭和49年に「小児慢性特定疾患治療研究事業」が創設された。その後、医療技術の進歩に伴う療養の長期化による子どもと家族の負担が増大してきたため、平成17年に児童福祉法に基づく制度として整備された。その後、難病と同様に見直しが必要と考えられるようになり、その対象疾患は指定難病333疾患（うち免疫疾患27疾患）、小児慢性特定疾病762疾患（うち膠原病24疾患）まで拡大されている。そして小児と成人における疾患分類基準が異なるため、小児慢性特定疾病制度で医療費助成を受けられていた患者さんが、成人となった際に、指定難病の認定を受けられないという事態が発生するようになってきた³³。そこで、平成30年度より厚生労働省科研「自己免疫疾患に関する調査研究班」にて、SLE・多発性筋炎/皮膚筋炎・MCTD・SS・JIA/

成人発症スチル病を対象として、小児から成人までシームレスに診断が可能となる疾患分類基準の作成と、診療ガイドラインの作成が作成されその成果が公表されている。

おわりに

近年、小児リウマチ診療は診断・治療技術の急速な発展とともに改善してきたが、専門的な知識が必要である。しかし残念ながらそれを専門とする医師は決して多くなく、地域的な遍在による地域格差も存在する。そのため、均てん化を目的として、地域の中核施設の検索に役立つ「小児リウマチ診療支援MAP」が小児リウマチ学会HPにて公開されているほか、診療の手引きやガイドラインも作成され、初期診療における差の軽減が期待される。

今後、小児リウマチ診療を患者さんとその家族にとってより良くするために、レジストリ研究による疫学情報の収集、適切な小児におけるCOAsの確立、国内で未認可の薬剤や検査方法の導入、医療助成制度の拡充、成人移行支援のより一層の充実が望まれる。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- Lovell DJ: International trials in paediatric rheumatology: current status. *Ann Med* 1997; 29: 165-167.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al:

- International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
4. Ilowite NT: Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109: 109-115.
 5. 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; メディカルレビュー社 大阪, 日本.
 6. Mori M, Nakagawa M, Tsuchida N, et al.: Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology. *Pediatr Int* 2018; 60: 108-114.
 7. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al.: Textbook of pediatric rheumatology. 8. ed. 2020; Elsevier, Philadelphia.
 8. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, et al.: Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry. *Expert Review of Clinical Immunology* 2012; 8: 455-465.
 9. 松井利浩, 謝花好祐, 當間重人ほか: 大規模 JIA データベース: CoNinJa (Children's version of NinJa) の開発. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2019; 63 回: 600.
 10. 檜崎秀彦, 山口賢一, 今川智之ほか: 小児リウマチ性疾患登録 (レジストリ) 研究 PRICURE ver.2 の現況と今後の展望. *小児リウマチ* 2020; 11: 3-8.
 11. 日本小児リウマチ学会 HP: PRICURE ver.2 の概要と現況 (研究体制・研究協力施設一覧など) 2022. <http://www.praj.jp/activities/pricure.html>
 12. Getts DR, Chastain EM, Terry RL, et al.: Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol Rev* 2013; 255: 197-209.
 13. Giancchetti E, Fierabracci A: Gene/environment interactions in the pathogenesis of autoimmunity: new insights on the role of Toll-like receptors. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 971-983.
 14. Sorrentino R: Genetics of autoimmunity: an update. *Immunol Lett* 2014; 158: 116-119.
 15. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T: Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nature Reviews Rheumatology* 2018; 14: 7-18.
 16. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al.: Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1645-1653.
 17. 日本小児リウマチ学会: 若年性特発性関節炎 (JIA) における生物学的製剤使用の手引き 2020 年版. 2020; 羊土社 東京, 日本.
 18. 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.
 19. 厚生労働省, 日本小児リウマチ学会: 小児全身性エリテマトーデス (SLE) 診療の手引き 2018 年版. 2018; 羊土社 東京, 日本.
 20. 厚生労働省, 日本小児リウマチ学会: 若年性皮膚筋炎 (JDM) 診療の手引き 2018 年版. 2018; 羊土社 東京, 日本.
 21. 自己免疫疾患に関する調査研究班: 多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン (2020 年暫定版) 2020. <http://www.aid.umin.jp/achievement/PMDMGL2020.pdf>
 22. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, et al.: 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Modern Rheumatology* 2021; 31: 29-33.
 23. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己免疫疾患研究班混合性結合組織病分科会: MCTD (混合性結合組織病) 診療ガイドライン 2021. 2021; 南山堂 東京, 日本.
 24. Woodcock J, Woosley R: The FDA Critical Path Initiative and Its Influence on New Drug Development. *Annual Review of Medicine* 2008; 59: 1-12.
 25. Jolly M, Pickard AS, Block JA, et al.: Disease-specific patient reported outcome tools for systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2012; Elsevier.
 26. Pincus T, Yazici Y, Bergman M: Development of a multi-dimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for the infrastructure of standard clinical care. *Clinical and experimental rheumatology* 2005; 23: S19.
 27. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, et al.: KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2005; 5: 353-364.
 28. Hullmann SE, Ryan JL, Ramsey RR, et al.: Measures of general pediatric quality of life: Child Health Questionnaire (CHQ), DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM), KINDL-R, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales, and Quality of My Life Questionnaire (QoML). *Arthritis care & research* 2011; 63: S420-S430.
 29. Varni JW, Seid M, Rode CA: The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care* 1999; 126-139.
 30. 移行期の患者に関するワーキンググループ: 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 2014. http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf
 31. Pediatrics AAo, Physicians AAoF, Medicine ACoP-ASoI: A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002; 110: 1304-1306.
 32. 日本小児リウマチ学会: 成人診療科医のための小児リウマチ性疾患移行支援ガイド. 2020; 羊土社.
 33. 日本小児リウマチ学会: 小児リウマチ学. 2020; 朝倉書店 東京, 日本.

(受付: 2022 年 4 月 1 日)

(受理: 2022 年 4 月 15 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。