

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

小児期医療の進歩により、これまで難治であった患者を救命もしくは寛解・治癒に導くことが可能になった。しかし、それに伴い原疾患もしくはその合併症、後遺症を抱えたまま成長し、思春期、成人期を迎える患者が増加しており、このような患者は young adults with special health care needs (以下、YASHCN) と呼ばれている (Pediatrics, 2002;110:1304-1306)。YASHCN は年齢を重ねるごとに成人病態の比重が増していくことになるが、こうした患者に対して現状では小児期医療および成人期医療は適切な医療を提供できているとは言い難い。

小児リウマチ性疾患においても同様であり、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している一方で、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。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 YASHCN 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言えない。

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す。初年度に当たる本年度は、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, 小児期発症全身性エリテマトーデス, 若年性皮膚筋炎, 小児発症 Sjögren 症候群) における移行期問題の解決に取り組んだ。

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。

前年度日本リウマチ学会と日本小児リウマチ学会の協力を仰ぎ行なった小児リウマチ性患者の二

次調査結果をもとに、現在小児および YASHCN 症例登録のためのレジストリの構築を画策している。このレジストリにより、移行期の実態を明らかにするとともに、将来的には成人発症患者との相違、治療薬休薬の予測因子の同定などについても検討を試みる基礎資料となり得る。

また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考える。

さらに行政的にはリウマチ・アレルギー対策委員会報告書（平成 23 年度）の見直しが喫緊の問題と掲げられているが、前年度先駆的に行った本研究を、本年度を初年度とした 3 年間継続し、JIA 研究で得られる小児期から移行期についての考察を付加することで、現場に即した更なる報告書の充実を図ることも視野に入れたい。

B. 研究方法

前年度に行った先駆的研究で、日本小児科学会専門医認定施設と日本リウマチ学会専門医を対象にした小児期および成人移行期の小児リウマチ性疾患（JIA、小児期発症 SLE、JDM、小児期発症 SS）患者の全国実態調査を施行し、16 歳未満あるいは 16 歳以上の代表的な 4 疾患症例の実数を全国的に把握し得た。2018 年 2 月末の時点で、前者の回答率は 91.3%と極めて高い回答が全国規模で得られている。その後、各疾患で二次調査を行い、多方面からレジストリ構築を目指して解析を試みている。また「小児期から引き続き成人移行期も診ている小児リウマチ医」および「小児期から小児リウマチ性疾患を診ている成人リウマチ医」が全国で少なからず存在することも、先駆的研究で明らかになった。

本年度は、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

（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、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

C. 研究結果

- 1) 全国実態調査データの詳細解析（資料 1-4）
 - ・前年度に行った先駆的研究で得られた全国実態調査データを利用して、都道府県別の人口から各都道府県での発症状況を調査したところ、各疾患に地域性がなく本邦では全国くまなく患者が発症・存在することが明白となった。
 - ・小児リウマチ専門医が存在しない県では、その県の中核病院を中心に近隣の成人リウマチ専門医施設との連携状況を把握することができた。
- 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
 - ・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（研究分担者（松井 Dr）報告書参照）。
 - ・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した。
 - ・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。
 - ・今後、これらを参考に、成人科医師の視点、要望を十分に踏まえた移行期診療ガイド作成を行っていくこととする。
- 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
 - ① JIA

- ・平成27・28年度に行われた「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(課題番号:H27-難治等(難)-一般-029)」において、本邦初の小児リウマチ専門施設に対するJIAの大規模疫学調査が行われた。
- ・これらの結果をふまえ、成人移行例も多いJIA患者において、患者の長期的予後に影響を与える難治性病態や合併症、安全な薬剤使用などに関する調査検討を行い、スムーズな成人移行を果たすべくその課題を検討した。
- ・研究協力施設へ依頼し後方視的に診療録を用いた調査では、難治性病態である全身発症型関節炎の病態解析や、合併症であるぶどう膜炎に関する調査、インフルエンザワクチン接種およびインフルエンザ罹患と重症化等に関する調査などを行った。
- ・JIAの関節炎に対する主要な治療薬であるMTXについて、日本人JIA患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(MTX-PG)濃度からみた至適MTX投与量・投与方法に関する検討も行われ、適切な用法用量を示唆する結果も得られた。
- ・JIA患者会に対する移行期医療に関するアンケート調査も行われ、患者視点からの移行医療に対する意識を認識することができた。

②小児期発症 SLE

- ・小児期発症 SLE に関するエビデンスを構築し、移行期にまた Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) などの国際的なプロジェクトに対して一定の役割を果たすことを目的とし、さらには移行期において小児科から内科への診療情報の提供が不足なく円滑にかつ効率的に行われるための仕組みづくりを目的として、以下の6つのプロジェクトを計画した。
- (1) 小児期発症 SLE の移行期チェックリストの構築、
- (2) 成人科移行時における SLE の腎機能と骨塩定量の評価、
- (3) 初回発症時に尿異常を呈さない全身性エリテマトーデスの腎予後に関する検討、
- (4) 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、
- (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) 小児期発症 SLE における遺伝要因の検討

③JDM

- ・これまで明らかにされてこなかった本邦における実

態を、診断、治療、予後のみならず病態解明の視点から症例の詳細解析することで、真に移行期医療に必要な課題を明瞭化することが研究目標である。

- ・欧米で発表された新基準を用いた validation study では、同基準の本邦例における有用性が確認されると共に、本邦の小児リウマチ専門医による医療の標準化の達成と適格性、サブ解析における「爪囲紅斑あるいは爪郭部毛細血管異常」の重要性が指摘された。
 - ・症例詳細(二次)調査により、若年性皮膚筋炎の短期及び長期予後、予後良好例の存在と長期管理必要例の実態が明らかになった。
- #### ④小児期発症 SS
- ・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(心理的支援, 2.自己支持, 3.自立した医療行動, 4.教育的, 職業的計画, 5.健康とライフスタイル, 6.性的健康)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。
 - ・小児～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリの確立を目的として、小児科と成人診療科との連携や調査項目の検討をおこなった。

D. 考察

1) 全国実態調査データの詳細解析

- ・該当4疾患には地域性がなく、本邦では全国くまなく患者が発症・存在することから、各都道府県において改めて希少疾患である本疾患群に対する診療体制を構築する必要があることが判明した。
- ・小児リウマチ専門医が存在しない県では、その県に存在する中核病院を中心に据えたとしても、成人リウマチ専門医施設との連携が希薄な県が少なからずみられ、診療体制の連携には学会や行政の介入が必要であることが認識できた。
- 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
- ・今回得られたデータを詳細に検討し解析を加えることで、来年度以降の移行ガイド作成に役立たせていくことが可能だと思われた。
- 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

- ・本年度の研究で、JIA 診療のなかで移行期医療に係る小児期の課題を解決する上での礎を築くことができたと考えられる。
- ・今後はそれぞれの作業を発展させるとともに、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明らかにしていきたい。

②小児期発症 SLE

・前に掲げた(1)~(6)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と思われ。

・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引き続き得るために、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であると思われた。

④小児期発症 SS

・本分担任が作成した「小児期 SS における移行期ガイド」は完成度が高く、他分担任で今後手掛けていく移行期ガイドの先駆的な模範となると大いに評価される。

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、初年度である本年度は3年間の本研究の初年度に当たる。

本年度は、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、を軸に研究を行ってきて、前述のような幾つもの成果を輩出できたと考えている。

来年度からは、本年度の研究成果をさらに発展させ、本研究の目標を達成できるように精進していきたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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. *Arthritis Care Res* 2017 doi: 10.1002/acr.23482. [Epub ahead of print]
- ・ 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(2) :108-114,2017
- ・ 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編集. 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(大阪)2017.4
- ・ 森 雅亮. 全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群の新しい分類基準と診療の実際. *リウマチ科* 57:113-117,2017.
- ・ 森 雅亮. 特集:小児リウマチ性疾患の最近の知見. 若年性特発性関節炎(JIA)の分類基準, 疫学および病態生理. *リウマチ* 58: 239-245, 2017.

2. 学会発表

1) 国内

- ・ 森 雅亮. 小児の自己免疫疾患 -Up To Date-. <教育講演>. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017.4. 東京
- ・ 森 雅亮, 武井修治, 伊藤保彦, 小林一郎, 富板美奈子, 岡本奈美, 中野直子, 山崎和子. 本邦における小児期リウマチ性疾患の全国実態調査と診療ネットワーク構築の試み. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017.4. 東京.
- ・ 森 雅亮, 武井修治, 伊藤保彦, 小林一郎, 富板美奈子, 岡本奈美, 中野直子, 山崎和子. 小児科以外の診療科でフォローアップされている、本邦小児期発症リウマチ性疾患の全国実態調査. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017.4. 福岡
- ・ 松本拓実, 松井利浩, 徳永郁香, 岡本圭祐, 平野史生, 當間重人, 森尾友宏, 上阪等, 森 雅亮. 若年性特発性関節炎患者の成人移行後診療に関する成人診療科医の意識調査. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017.4. 福岡
- ・ 森 雅亮. JIA 研修会-エタネルセプト-. 第 25 回日

本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2016.10.千葉

- 森 雅亮. 血漿交換療法を要する、免疫グロブリン大量点滴静注療法不応川崎病の冠動脈障害危険因子の検討. 第 37 回日本アフェレシス学会学術大会. 2016.11.東京
- 森 雅亮. 小児用医薬品の開発開始時期を考える. 小児におけるバイオ医薬品等の開発. PMDA 小児ワークショップ. 2016.11.東京
- 森 雅亮. 若年性特発性関節炎の Up To Date. <教育講演>. 第 32 回 日本臨床リウマチ学会. 2017.12. 神戸

2) 国外

- Mori M, Takei S, Itoh Y, Kobayashi I, Tomiita M, Okamoto N, Yamazaki K. National Survey of Childhood-Onset Rheumatic Diseases Followed up in the Clinical Pediatric Facilities in Japan. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- 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 Nami, Mori M. Validation of 2016 ACR/EULAR Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japanese Patients. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwata N, Kubota T, Mizuta M, Nishimura K, Okura Y, Shimizu M, Tomiita M, Takei M, Mori M. Clinical Features and Characteristics of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis in Japan : the First Report from the Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ). 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.

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。

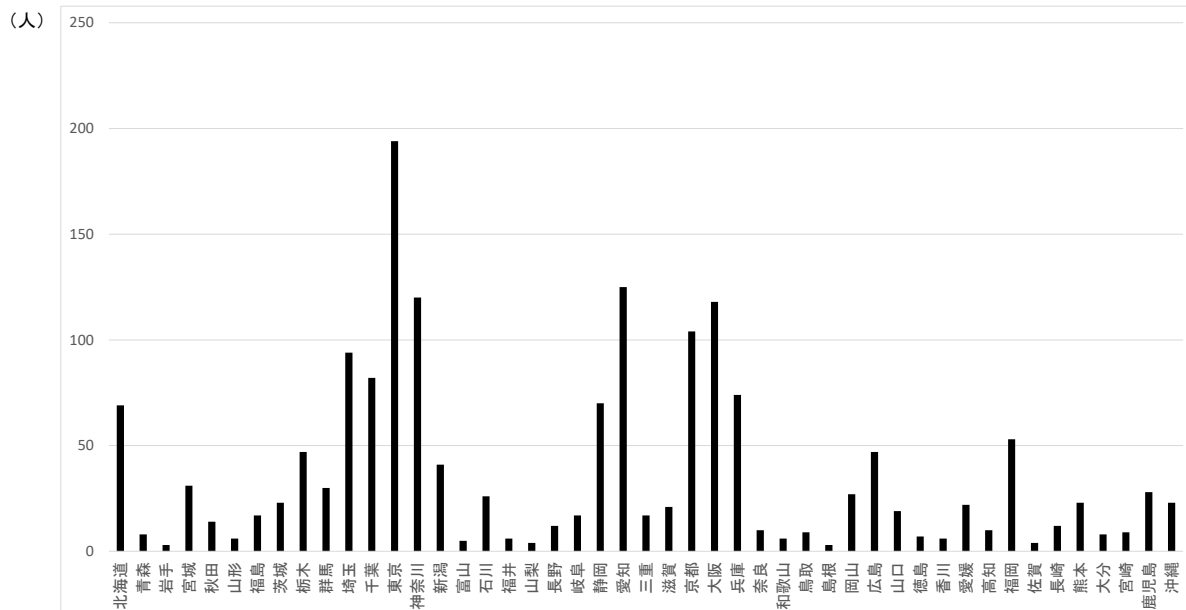
2. 実用新案登録

該当なし。

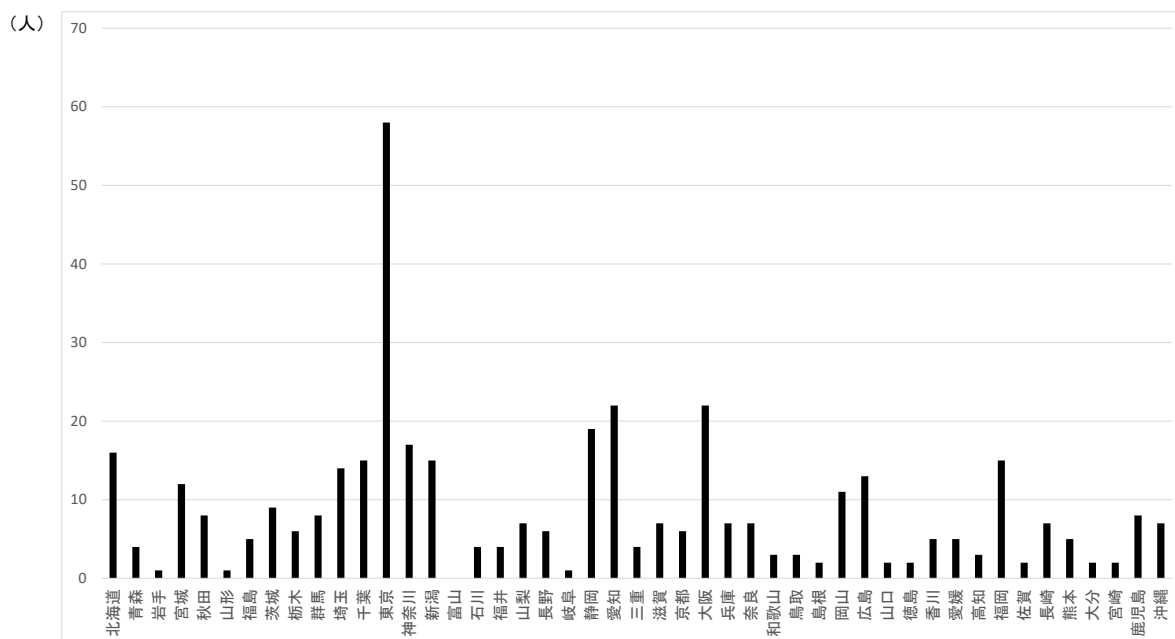
3. その他

該当なし。

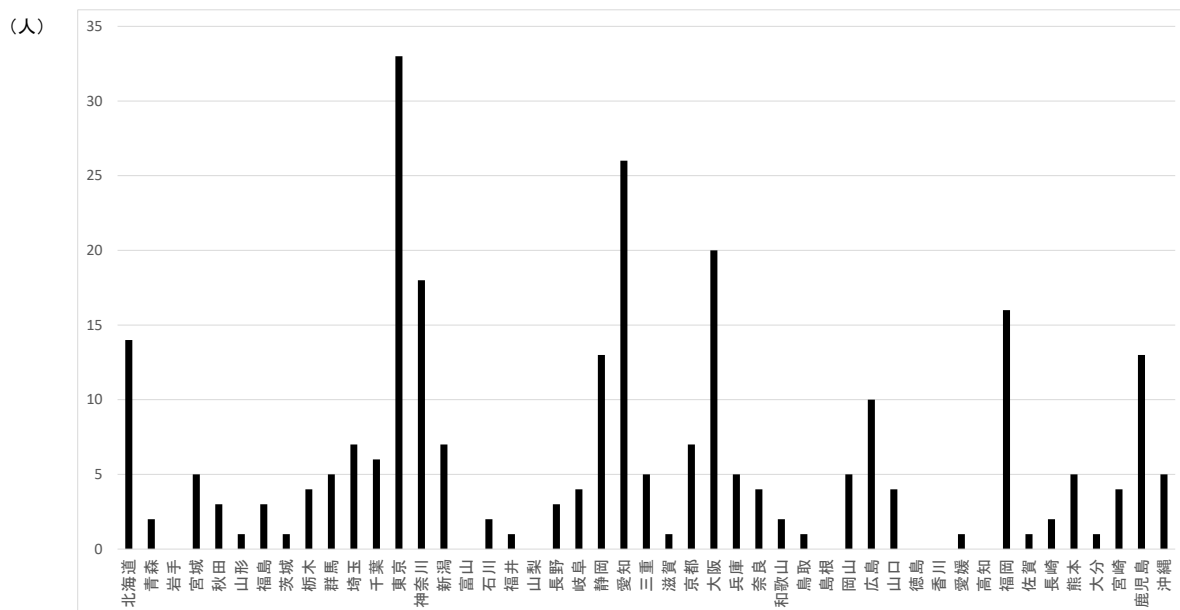
資料1. JIA(<16歳)患者の全国分布



資料2. 小児期発症SLE(<16歳)患者の全国分布



資料3. JDM(<16歳)患者の全国分布



資料4. 小児期発症SS(<16歳)患者の全国分布

