

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

小児リウマチ性疾患においては、免疫抑制薬や生物学的製剤等による治療の進歩により、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するようになってきている。ところが、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ことは否めない。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)の成人移行例、いわゆる young adults with special health care needs (以下、YASHCN) (Pediatrics. 2002;110:1304-1306)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いえないのが現実である。

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している。

2 年目にあたる本年度は、小児リウマチ性疾患の移行期支援の受け皿となる成人科リウマチ医のための移行支援ガイド作成に、本研究班を挙げて従事し完成をみた。

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。

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思われる。

昨年度は、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 SLE、JDM、小児発症 SS)における移行期問題の解決に取り組んだが、本年度は小児リウマチ性疾患の移行期

支援の受け皿となる成人科リウマチ医のための移行支援ガイド作成に、本研究班を挙げて従事した。

B. 研究方法

昨年度は、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、以下のように検討した。

- 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

2年目にあたる本年度は、上記のうち2)に掲げた「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」を中心に、研究班全体として活動を行った。移行医療に関わる支援ガイドは、移行期リウマチ性疾患患者の診療に携わられる成人内科・整形外科医に知っておいていただきたい知識の提供を行うことを目的にしている。まず、成人科リウマチ医師から小児リウマチ性疾患の移行に関して、知り得たい点を抽出していただいた。その抽出点（クエスチョン）について、小児科リウマチ医を中心に回答を作成した。この内容を成人科リウマチ医と小児科リウマチ医との間で共有し、協議・推敲を重ね、ネットワーク分担任で総論パートを担当し、他の各分担任では担当疾患に関わる各論パートを作成していただいた。この研究分野はエビデンスが不足している領域であり、今後は医師と患者が参加する疾患登録システム（患者レジストリ）を作成するなどして、内容を実証し、随時更新していく必要がある。

（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、個人の特が不可能であるよう配慮した。

C. 研究結果

- 1) 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

- ・昨年度本研究の成果として公表した、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の結果

(Matsui T, *et al.* Mod Rheumatol 28: 981-5, 2018) を参考にした。

- ・本論文において、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たアンケート調査結果として、小児科との連携状況や移行実績、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、課題などが浮き彫りにされた。

- ・上記の情報を参考に、成人科医師の視点・要望を盛り込んだ「成人科リウマチ医のための移行支援ガイド」を作成することに従事し、来年度早期の完成を目指している。

- 2) 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

- ・前年度に引き続き、全身発症型関節炎の病態解析を行うべく、調査項目の検討などを行った。

②小児期発症 SLE

- ・前年度に引き続き、以下の課題について検討を行った。

(1) 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

(2) 小児期発症全身性エリテマトーデスの遺伝的背景の検索

(3) サイレントループ腎炎の腎予後に関する検討

(4) SLE の腎機能と骨塩定量の評価

(5) 米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学科による

SLE 分類基準 2017 の本邦小児における有用性の検討

(6) 経過中に出現した症状または合併の有無

(7) 経過中に実施された治療薬の把握

③JDM

- ・前年度に引き続き、本邦における若年性皮膚筋炎・若年性多発筋炎の臨床的特徴についての多施設共同研究を継続した。

- ・多数の症例で EIA または CLEIA 法にて検査済みであった抗 Jo-1 抗体陽性例について以下検討を行った。

1) 抗 Jo-1 抗体の陽性率と抗体価の推移

2) 抗 Jo-1 抗体陽性例の臨床症状

3) 抗 Jo-1 抗体陽性例と陰性例の比較

- ・成人科移行期における若年性特発性炎症性筋疾患患者の現状に関する調査も、各研究協力施設の倫理審査承認後に進める予定である。

- ・間質性肺炎合併抗 MDA5 抗体陽性若年性皮膚筋炎患

者における胸部 CT 所見の治療抵抗性予測の検討は完了し、公表・論文を進めている。

④小児期発症 SS

・小児～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリ研究” PRICURE SOALA (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry Ss Of All Ages)” の確立に従事した。

・「小児期 SS 診断の手引き」の有用性の検討を行った。PRICURE SOALA 登録症例を前向きに観察することで、「小児期 SS 診断の手引き」の有用性を検討する。

・小児期 SS の疾患活動性の推移について検討した。PRICURE SOALA 登録症例の経年的な ESSDAI を評価することにより、小児期 SS の疾患活動性の推移を検討する。

D. 考察

1) 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

・成人科医師の視点・要望を盛り込んだ「成人科リウマチ医のための移行支援ガイド」を作成することに従事し、完成をみた。今後関係学会へのパブリックコメントを募集する。

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

①JIA

・移行期医療に係る小児期の課題を解決するために不可欠な作業を進展させるとともに、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引き続き検討している。

②小児期発症 SLE

・前に掲げた(1)～(7)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。

④小児期発症 SS

・小児リウマチ学会、SS 学会と協同で、小児～成人期の年齢的連続性をもった SS レジストリ研究” PRICURE SOALA” を確立したことで、今後の移行期支援に関する多様な疫学研究が期待できる。

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、2 年目である本年度は、主に小児リウマチ性疾患の移行期支援の受け皿となる成人科リウマチ医のための移行支援ガイド作成に、本研究班を挙げて従事した。

最終年度にあたる来年度は、本年度の研究成果をさらに発展させ、本研究の最終目標である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に向けて研究を進展させていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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: 108-14, 2018.

2) Mori M, Sugiyama N, Morishima Y, Sugiyama N, Kokubo T, Takei S, Yokota S. Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance. *Mod Rheumatol* 28: 101-7, 2018.

3) 森 雅亮. 全身型若年性特発性関節炎のデータベースによる解析. *リウマチ科* 59:83-6, 2018.

4) 森 雅亮. 特集 私の処方. 若年性特発性関節炎. *小児科臨床* 17:985-92, 2018

5) 森 雅亮. 特集 <Clinical Science>リウマチ・膠原病の診療において注意すべき難治性疾患. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群. *炎症と免疫* 26:31-5, 2018.

6) 森 雅亮. 特集 リウマチ・膠原病の診療において注意すべき難治性疾患. 血球貪食症候群/マクロファージ活性化症候群. *炎症と免疫* 26:31-5, 2018.

7) 森 雅亮. 特集 日常診療にひそむ小児リウマチ性

疾患. 不明熱の鑑別診断に有用な検査. 画像検査.
小児科診療 81:757-61. 2018

- 8) 森 雅亮. これ一冊! こども皮膚病 - 診断と治療 -. 小児の膠原病. Monthly Book Derma. 271:55-63, 2018.
- 9) 森 雅亮. 特集: 私の処方2018. 若年性特発性関節炎. 小児科臨床 71:985-92, 2018.
- 10) 森 雅亮. IL-6阻害療法の基礎と臨床. 全身型特発性関節炎(JIA)におけるトシリズマブの使い方と注意点. リウマチ科 60:133-8, 2018.
- 11) 森 雅亮. 特集 自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見-. III. 広義の自己炎症性疾患. 1. 全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病. 日本臨床 76: 1861-7, 2018.
- 12) 森 雅亮. 小児から成人までのシームレスなリウマチ・膠原病診療をめざして. 臨床リウマチ 30:65-7, 2018.
- 13) 森 雅亮. 移行期患者におけるリウマチ診療の展望と問題点. リウマチ科 61:99-104, 2019.
- 14) 森 雅亮. 特集 膠原病診療 update -診断・治療の最新知見-. 小児の膠原病. 日本臨床 77:408-413, 2019.

2. 学会発表

- 1) 森 雅亮. 炎症性疾患に対する生物学的製剤の応用性. <教育講演>. 第121回日本小児科学会学術集会. 2018.4. 福岡
- 2) 森 雅亮. 市民公開講座 リウマチ性疾患に打ち勝つ! ~ここまで進んだ最新治療~. 子どもの全身型若年性特発性関節炎、大人の成人発症スチル病—病名は違うけど、似ている疾患?? 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018.4. 東京.
- 3) 松井利浩、森 雅亮. 成人科医師への小児リウマチ性疾患成人移行診療における問題点についてのアンケート調査. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018.4. 東京.
- 4) 森 雅亮. マクロファージ活性化症候群に対する救急的対応. <教育講演>. 第32回日本小児救急医学会. 2018.6. つくば.
- 5) Mori M. Proposal for the development of biologics in a pediatric rheumatology field in

Japan. 25th European Paediatric Rheumatology Congress. Lisbon, Portugal. 2019.9. 東京

- 6) 森 雅亮. 会頭講演 小児リウマチにおけるエビデンスと移行期医療の構築を目指して. 第28回日本小児リウマチ学会・学術集会. 2018.10
- 7) 森 雅亮. JA 研修会 エタネルセプト. 第28回日本小児リウマチ学会・学術集会. 2018.10. 東京

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