

Ⅱ．総括研究報告

令和元年度_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
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

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た。

3年間研究期間の最終年度にあたる本年度は、1)移行医療に関する資料である「成人リウマチ診療医のための移行支援ガイド」の作成・完成、2)小児リウマチ性疾患の成人移行患者における、小児科から成人診療科への紹介と受け入れの実態調査に基づいた全国的な診療ネットワークの構築、3)対象疾患（若年性特発性関節炎(JIA)、小児期発症全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、若年性皮膚筋炎(JDM)、小児期発症 Sjögren 症候群(SS))における移行期問題の解決、等を総括・集大成する研究を纏め、3年間の成果公表を目指した。

A. 研究目的

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。

本年度は3年間研究の総括年度であり、1)移行医療に関する資料である「成人リウマチ診療医のための移行支援ガイド」の作成・完成と、2)小児リウマチ性疾患の成人移行患者における、小児科から成人診療科への紹介と受け入れの実態調査に基づいた全国的な診療ネットワークの構築、3)対象疾患（若年性特発性関節炎(JIA)、小児期発症全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、若年性皮膚筋炎(JDM)、小児期発症 Sjögren 症候群(SS))における移行期問題の解決、について研究を行った。

B. 研究方法

初年度は、『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

昨年度は、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。上記ガイドの総論と各該当疾患固有事項について、成人科サイドで移行支援に関して知りたい要望をクリニカルクエストとして取り上げ、主に小児科サイドで回答をまとめ、ガイドを作成した。

そして、本年度は、1)「成人リウマチ診療医のための移行支援ガイド」の完成に尽力することとし、

関連学会（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会）にパブリックコメントを求め、学会承認を得る作業を行った。また、2)小児リウマチ性疾患の成人移行患者における、小児科から成人診療科への紹介と受け入れの実態調査に基づいた全国的な診療ネットワークの構築として、①*NinJa*（関節リウマチ患者のコホート）参加施設の医師に協力を仰ぎ、小児リウマチ性疾患の成人移行患者の受け入れ状況についてアンケート調査を行い、②本研究班に所属する小児科研究者に対しては、小児リウマチ性疾患の成人移行患者の成人科への紹介状況についてアンケート調査を実施した。加えて、3)対象疾患（JIA, 小児期発症 SLE, JDM, 小児期発症 SS）における移行期間の解決を図り、その成果を英文誌投稿などの方法で公表する。

（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、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

C. 研究結果

- 1) 移行医療に関する資料である「成人リウマチ診療医のための移行支援ガイド」の作成・完成
 - ・成人科サイドで移行支援に関して知りたい要望をクリニカルクエスチョンとして取り上げたことにより、移行期支援の受け手になる成人科サイドの要望に近づけられる内容になった。
- 2) 小児リウマチ性疾患の成人移行患者における、小児科から成人診療科への紹介と受け入れの実態調査に基づいた全国的な診療ネットワークの構築
 - ・結果の詳細は、後述ネットワーク班報告書を参照のこと。
- 3) 対象疾患（JIA, 小児期発症 SLE, JDM, 小児期発症 SS）における移行期間の解決（詳細は、各分担班報告書を参照のこと）
 - ①JIA
 - ・『移行患者医療情報』の作成

- ・全身発症型関節炎の病態調査の一環とした関節炎残存例とそれ以外の二次調査の実施
- ②小児期発症 SLE
 - ・「小児リウマチ患者に対する DXA 使用の現況」
 - ・「小児期発症全身性エリテマトーデスにおける遺伝要因の検討」
 - ・「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組織診断と腎予後に関する検討」
 - ・IVCY 長期的副作用調査
 - ・SLE 分類基準の validation
 - ③JDM
 - ・移行期支援サマリーの作成
 - ・「我が国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」の実施
 - ・抗 MDA5 抗体陽性患者における生命予後因子の解析
 - ④小児期発症 SS
 - ・SS 移行ガイド（医師向け）の作成
 - ・SS 移行ガイド（患者向け）の作成
 - ・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
 - ・唾液プロテオーム解析による若年シェーグレン症候群の早期診断法の開発

D. 考察

- 1) 移行医療に関する資料である「成人リウマチ診療医のための移行支援ガイド」の完成
 - ・小児科サイドにおいても、成人科サイドの考え方を知ることができ、双方向での結びつきを強化することになったと確信している。最終的に、関連学会（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会）からのパブリックコメントに随時回答し、両学会の承認を得ることが出来た。
- 2) 小児リウマチ性疾患の成人移行患者における、小児科から成人診療科への紹介と受け入れの実態調査に基づいた全国的な診療ネットワークの構築
 - ・当初、移行期医療のモデルケース作成（同一医療施設内、近隣施設間、あるいはこども病院から成人病院）の検討を行ったが、全国的なシームレス診療体制構築のためには、広い視野に立って、全国を俯瞰する必要があると考えた。そこで、成人サイドあるいは小児科サイドからのアンケート調査にてリウマチ性疾患の移行実態を把握することを試みた。
 - ・成人診療科から、小児科から、それぞれ様々な意見が寄せられた（後述）。

- ・実態調査の結果に基づいて、本研究の最終目的であった『小児科-成人リウマチ診療科とのシームレスな全国的な診療ネットワーク』を構築することが出来た。今後、小児科、成人診療科、患者会および多職種にわたるメディカルスタッフ間での情報共有とスムーズな移行・転科を行うための参考資料として、本ネットワークを活用・普及していきたい。
- 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
- ・前に掲げたプロジェクトを昨年度から引き続き遂行し、本疾患の移行期医療の礎を築く研究を実施した。
- 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ると思われる。
- 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

- 1) 移行医療に関する資料である「成人リウマチ診療医のための移行支援ガイド」の完成
- ・2020年日本リウマチ学会学術集会(2020年4月23日～25日)には、冊子物として上梓される予定(出版社:羊土社)。今後、このガイドの活用・啓蒙・普及を図り、実臨床の場での有用性を検討していく。
 - ・日本リウマチ学会誌である Modern Rheumatology に総論部分を中心とした概要について投稿を計画している。
- 2) 小児リウマチ性疾患の成人移行患者における、小児科から成人診療科への紹介と受け入れの実態調査に基づいた全国的な診療ネットワークの構築

- ・今後の方向性
 - (1)成人移行患者の受け入れ可能施設リスト作成
 - (2)小児科-リウマチ科のみならず、整形外科、眼科、皮膚科との連携および他科を融合したリウマチ性疾患のエリア別シームレス診療ネットワークの構築。
- 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
- ・各疾患の移行期に関わる諸々の課題に取り組んだ結果、多くの研究成果を公表することとなった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文・書籍

別紙:刊行物一覧表のとおり

国内発表

1. 森 雅亮. 教育講演 小児炎症性疾患の診かた・考え方～自己炎症性疾患と自己免疫性疾患のクロストーク～. 第 651 回日本小児科学会東京都地方会講話会. 東京. 2019. 1
2. 森 雅亮. 免疫学から切り込んだ感染症学. 生物学的製剤と感染症(ワークショップ). 第 93 回 日本感染症学会総会・学術集会. 名古屋. 2019. 4
3. 森 雅亮. 学会賞講演. 小児リウマチにおけるエビデンスづくりと、移行期医療ネットワークの構築を目指して. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2019. 4. 京都.
4. 森 雅亮. 小児リウマチ性疾患における生物学的製剤使用の実際(教育講演). 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2019. 4. 京都.
5. 森 雅亮. 全身型若年性特発性関節炎における生物学的製剤の位置づけと実際(ランチョンセミナー). 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2019. 4. 京都.
6. 阿久津裕子, 毛利万里子, 森尾友宏, 森 雅亮. 難治性移行期若年性特発性関節炎患者におけるセルトリズマブ ペゴルの使用経験. 第 63

- 回日本リウマチ学会総会・学術集会．
2019.4. 京都．
7. 毛利万里子、森 雅亮. 小児期発症リウマチ性疾患の実践的移行期診療に向けて. 小児科・成人科の両方で診療して感じること（シンポジウム）. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会． 2019.4. 京都．
 8. 梅林宏明、森 雅亮. 小児期発症リウマチ性疾患の実践的移行期診療に向けて. 若年性特発性関節炎における移行期の病態と診療の指針（シンポジウム）. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会． 2019.4. 京都．
 9. 山崎 和子、森 雅亮. リウマチ性疾患のガイドライン. 小児リウマチ性疾患の診断の手引き（シンポジウム）. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会． 2019.4. 京都．
 10. 金子佳代子、森 雅亮、村島温子. 我が国の若年全身性エリテマトーデス患者の現状と妊娠転帰を含む長期・短期予後に関する前向きコホート研究：中間報告. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会． 2019.4. 京都．
 11. 謝花 幸祐、森 雅亮. 全国小児リウマチ中核施設の疫学調査結果を用いた MMP-3 及び骨密度についての検討. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会． 2019.4. 京都．
 12. 大原 亜沙実、森 雅亮. 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. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会． 2019.4. 京都．
 13. 毛利万里子、松本拓実、森 雅亮. 東京医科歯科大学における小児期発症リウマチ性疾患患者の診療科移行の実際. 第 29 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会． 2019.10. 札幌．
 14. 山崎 晋、真保麻実、阿久津裕子、毛利万里子、森尾友宏、森 雅亮. 若年性特発性関節炎関連ぶどう膜炎に対してゴリムマブ治療を要した 2 例. 第 29 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会． 2019.10. 札幌．
 15. 清水正樹、水田麻雄、岡本奈美、八角高裕、岩田直美、梅林宏明、大倉有加、金城紀子、久保田知洋、中岸保夫、西村謙一、毛利万里子、八代将登、安村純子、脇口宏之、森 雅亮. トシリズマブ治療中に発症した全身型若年性特発性関節炎に合併したマクロファージ活性化症候群症例の臨床的特徴. 第 29 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会． 2019.10. 札幌．
 16. 檜崎秀彦、山口賢一、今川智之、井上祐三朗、森 雅亮. 小児リウマチ性疾患登録（レジストリ）研究 PRICURE ver. 2. 第 29 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会． 2019.10. 札幌．

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。