

Ⅱ． 総合研究報告

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

研究代表者 森 雅亮 東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 寄附講座教授

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、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。我々は、これまで先駆的研究（ID:16822387, 17933306）で、成人移行期を包含し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を構築してきた。

本課題では、小児期と成人期での生物学的製剤使用の相違点を明らかにするために、前研究事業の成果である「成人リウマチ診療医のための移行支援ガイド」「JIA における生物学的製剤使用の手引き 2020 年度版」を参考に、令和 5 年度末までにエビデンスレベルを可能な限り示した、移行期 JIA および移行期 SLE における生物学的製剤の診療ガイドライン等の指標作成・公表を最終目標とした。

本研究の成果物として、診療ガイドラインの作成過程で、「メディカルスタッフのための JIA 患者支援の手引き」（<https://www.ryumachi-jp.com/medical-staff/life-stage-guide/>）、「患者・家族向け Q&A 集」（<https://www.ryumachi-jp.com/medical-staff/jia-guide/>）を作成し、自由にダウンロードできる体裁で、日本リウマチ学会 HP に公開した。最終的に、移行期 JIA 診療ガイドラインは関連学会のパブリックコメントを受けて完成し日本リウマチ学会編集として令和 6 年 12 月 23 日に上梓となり、移行期 SLE ガイドラインも令和 7 年 2 月に完成する運びとなった。

A. 研究目的

本課題では、小児期と成人期での生物学的製剤使用の相違点を明らかにするために、現時点で治療薬として生物学的製剤が承認されている若年性特発性関節炎 (JIA) と全身性エリテマトーデス (SLE) の 2 疾患について、エビデンスレベルを可能な限り示した、生物学的製剤の診療ガイドライン等の指標を作成し公表・導出することを目標にした。

B. 方法

研究班全体を 2 つの分担班（移行期 JIA 分担班、移行期 SLE 分担班）に分け、令和 3, 4 年度はそれぞれの疾患について、最終的な研究班目的である両疾患の生物学的製剤の診療ガイドライン等の指標作成の礎となる作業（文献検索、エビデンス評価を展開し、令和 5, 6 年度は生物学的製剤を包含

した診療ガイドラインを作成した。その作業の工程についての詳細は、令和 3～6 年度の各分担報告書をご参照いただきたい。

（倫理面への配慮）

CoNinJa のデータベースを用いた研究は東京医科歯科大学院倫理委員会での承認を受けている。

課題名「生物学的製剤等の適正使用を目指した移行期リウマチ性疾患における小児・成人期の臨床像の異同に関する検討」も東京医科歯科大学倫理審査委員会の承認が得られた。（令和 4 年 5 月 20 日、承認番号：M2022-014）

C. 結果

以下、本年度の成果を具体的に記載する。

（1）移行期 JIA 分担班

1) 「メディカルスタッフのための JIA 患者支援の

手引き完成と公表および普及：「メディカルスタッフのためのライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド」(<https://www.ryumachi-jp.com/medical-staff/life-stage-guide/>)

を参考にして、令和5年度にはJIA患者の支援に携わるメディカルスタッフのために、JIAの病態、治療、管理、成長に伴う変化に関する手引きを完成させた。また、今後JIA診療に関与されるメディカルスタッフ広く本疾患のことを啓発していくために、日本リウマチ学会HP上に、「JIAメディカルスタッフに対する手引き（第一部）」(<https://www.ryumachi-jp.com/medical-staff/jia-guide/>)を掲載することが出来た。令和6年度には、利活用を推進するために、日本リウマチ学会と検討し、フリーダウンロードを可能とし、その普及を図った。

2) 患者・家族向けQ&A集の完成と公表：患者会であるJIA親の会「あすなろ会」の協力を得て、患者サイドからの質問に対して医師が答えるQ&A形式で研究分担者および研究協力者である小児科・内科医・整形外科医にてQ&A集を完成させた。JIA患者に広く役立たせていただくために、上記と手引きと同様、令和5年度に日本リウマチ学会HP上に「患者向けQ&A（第二部）」(<https://www.ryumachi-jp.com/general/jia-guide/>)を掲載した。令和6年度には、フリーにダウンロード出来るように日本リウマチ学会と調整し、現在患者・家族からのフィードバックを収集した。

3) 本邦JIA患者の実態調査（レジストリ研究）：

先駆研究である「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」班で行ったJIAの疫学調査(ID:16822387)を基盤にして立ち上げた大規模JIAデータベースChildren's version of *NinJa(CoNinJa)*の維持とデータ解析を行いつつ、小児慢性特定疾病制度(小慢)と指定難病(難病)データの解析も同時に行い、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予定であった。漸く、小慢・難病データを令和

6年中旬に入手することが出来たので、現在報告書作成中であるが、実態調査を鋭意すすめている。

4) JIA診療の手引き改訂、JIA診療ガイドライン作成：「若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015」内容を改訂し、治療に関するCQのシステマティックレビュー(SR)結果と合わせて診療ガイドラインとする作業を進め令和6年に完成をみた。関連学会である日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会のパブリックコメントを受け、令和6年12月23日に上梓することになった。

(2) 移行期SLE分担任

1) 本邦小児SLE患者の臨床的特徴の解明および分類基準の妥当性に関する検討：本邦小児SLE患者の臨床的特徴を明らかにするため、日本小児リウマチ学会のPRICUREデータベースを二次利用して、本邦小児におけるSLEの有病率、発症年齢、性差、臨床症状の特徴、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た。その結果を下記2)の結果を交えて、英論文にして投稿する準備を行っている。

2) 小児・成人期SLEの臨床像の異同に関する検討：厚生労働省の小慢・難病データを令和6年中旬に入手することが出来たので、小児と成人の臨床症状、検査データの異同、治療法の異同について鋭意検討を行っている。

3) 小児SLE診療ガイドラインの作成：小児SLEガイドライン作成委員会（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、日本小児皮膚科学会、日本小児腎臓学会、日本小児皮膚科学会、日本小児眼科学会との共同組織）で、令和3,4年度に治療に関わる16個のCQを作成し、令和5年度にはそれぞれのCQに対してシステマティックレビューの作業を終えた。現在、令和6年度中のガイドライン完成を目途に作業を進めている。

D. 考察

小児リウマチ性疾患の移行期におけるガイドラインを作成するためには、その情報を供与するレジストリの構築および継続性の問題をまず整備する必要がある。このため、研究期間内で移行期JIA、移行期SLE分担任とともにガイドラインに資

するエビデンス収集作業を実施し、最終的に今年度内の診療ガイドラインの公表を実現させることが可能となった。

移行期 JIA 分担任では、『メディカルスタッフ向け手引き』『患者・家族向けの Q & A 集』を作成し、日本リウマチ学会 HP への公表を果たした。多職種のメディカルスタッフおよび患者会からの期待度も高く、成果の導出が強く求められていたので、臨床現場のニーズに応えることができた。また、上述のように、JIA ガイドラインも予定通り完成し発刊まで漕ぎつけることが出来た（メディカルレビュー社、東京）。

また、移行期 SLE 分担任では、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ことで、SLE の移行期医療の礎となる提言を発信するデータの収集・解析を完了し、論文化を進めている。また、生物学的製剤等の適正使用を目的とした小児 SLE 診療ガイドラインの完成・公表についても、令和 6 年度内の完成の目途が立った。

E. 結 論

本研究は、『移行期リウマチ性疾患に対して、「病態の見える化に基づく層別化医療及び予防的・先制的医療の実現」を通じて、ライフステージに応じて、安心して生活できる社会を構築する』という事業目標と合致しており、将来診療ガイドラインの作成・見直し・改善点補填・再作成という PDCA サイクルを回転させることができると考えている。

また、先駆的研究で構築した全国的な診療ネットワークを駆使して、本成果を現場で利活用することが可能である。その結果、日本全国で両疾患の診療に携わっている小児科・成人診療科医およびメディカルスタッフに万遍なく生物学的製剤の適正使用を啓発・普及することが可能となり、治療の標準化により個々の患者の QOL の向上に繋がることが期待できると確信している。

最終的に、研究期間内に両疾患の診療ガイドラインの作成・導出を図れたことで、当初からの本研究の目標を十分に達成することが出来たと確信している。

F. 健康危険情報

研究分担者や研究協力者の把握した健康危険情報は特になかった。

G. 研究発表

1. 論文発表
研究成果の刊行に関する一覧表のとおり
2. 学会発表
研究成果の刊行に関する一覧表のとおり

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし