

Ⅱ．総括研究報告

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。しかし、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 (Pediatrics, 2002;110:1304-1306)症例の一部は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ものの、長期予後の実態や予後予測などに関する知見・情報は未だ乏しい。特に成人移行例では免疫抑制薬の使用制限により生物学的製剤導入時期が早まる点が関節リウマチとは大きく異なっており、この点が多くの人を悩ませている。

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・公表を最終目標とする。本年度は昨年度に引き続き診療ガイドライン作成に向けた活動を、移行期 JIA 分担任と移行期 SLE 分担任に分かれて展開した。

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、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、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とする。

B. 方法

研究班全体を2つの分担任(移行期 JIA 分担任、移行期 SLE 分担任)に分け、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を展開した。詳細については、後述する各分担任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」は東京医科歯科大学倫理審査委員会の承認待ちである。

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 分担任

1) メディカルスタッフのための JIA 患者支援の手引き作成：「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、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作成した。

2) 患者・家族向け Q&A 集の作成：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 集を作成した。

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、本年度は複合解析を行うことで我が国における 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。しかし、後者の申請データが当該業者の不具合で手元に未着であるため、前者についてのみの解析を行った。

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た。

(2) 移行期 SLE 分担当

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進めている。

2) 小児・成人期 SLE の臨床像の異同に関する検討：厚生労働省の小慢および難病データを用いて、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検討を行う予定であるが、前述

したように、当該業者の不具合で手元に未着であるため、データ解析を見合わせている。

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、治療に関わる 16 個の CQ を作成し、それぞれの CQ に対して現在システマティックレビューの作業を進めている。

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、移行期 JIA、移行期 SLE 分担当ともにガイドラインに資するエビデンス収集作業を進めている。

移行期 JIA 分担当では、『メディカルスタッフ向け手引き』『患者・家族向けの Q&A 集』を予定通り完成させ、現在日本リウマチ学会 HP への公表を目指している。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る。また、JIA ガイドラインも順調に仕上がってきている。

また、移行期 SLE 分担当では、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 診療ガイドライン作成に向けて急ピッチに作業を鋭意進めている。

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。来年度令和5年度が本研究の最終年度となるため、両疾患のガイドライン作成・導出を継続して行っていく所存である。

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