

Ⅱ． 総括研究報告

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
統括研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

研究代表者 森 雅亮

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 寄附講座教授

研究要旨

本研究では、主要な全身性自己免疫疾患である、原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS) (疾患番号48)、全身性エリテマトーデス(SLE) (同49)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM) (同50)、混合性結合組織病(MCTD) (同52)、シェーグレン症候群(SS) (同53)、成人スチル病(ASD) (同54)、若年性特発性関節炎(JIA) (同107) の7疾病に関し、1) 診断基準や重症度分類の検証と改訂、国際分類基準の検証、関連学会承認獲得、2) 診療ガイドライン(GL)の策定と改訂、関連学会承認獲得、3) 臨床個人調査票の解析や検証による指定難病データベースの再構築、4) 早期診断や診療施設紹介のための自己免疫疾患難病および移行期診療ネットワークの構築、5) 難病プラットフォーム(PF)を利用した疾患レジストリの確立、6) レジストリを活用したAMED実用化研究事業の獲得、7) 血管炎班との共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成、8) 患者会協同による公開講座の開催、等を小児・成人一体的に行うことを目的とした。本研究班は、昨年度までSLE、PM/DM、MCTD、SS、ASD、JIAの6疾患で独創的な研究班を結成し成果を挙げてきたが、今年度からは新たにPAPSを加えた7疾患を扱う大規模かつ機動的な組織体系で臨むこととした。

班全体としては、難病PFの立ち上げ及び構築を優先し、本研究1年目の令和2年度は各分科会が一致団結して難病PFへの参画を目指した登録項目の抽出と整備を行い完成に至った。それに加えて、本研究班の対象となる指定難病7疾患について、膠原病内科、小児科、腎臓内科、神経内科、皮膚科、眼科、口腔外科における専門家が参画した縦断/横断自在な研究体制をとることで、難病ネットワーク構築、診断基準・重症度分類の改訂・検証、診療ガイドラインの改訂・検証に資するエビデンスの構築を、これまでと同様小児・成人まで一体化して精力的に行った。

各分科会の成果については、各分科会報告をご覧ください。

A. 研究目的

原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS) (疾患番号48)、全身性エリテマトーデス(SLE) (同49)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM) (同50)、混合性結合組織病(MCTD) (同52)、シェーグレン症候群(SS) (同53)、成人スチル病(ASD) (同54)、若年性特発性関節炎(JIA) (同107) の7疾病に関し、

1) 診断基準や重症度分類の検証と改訂、国際分類基準の検証、関連学会承認獲得、2) 診療ガイドライン(GL)の策定と改訂、関連学会承認獲得、3) 臨床個人調査票の解析や検証による指定難病データベースの再構築、4) 早期診断や診療施設紹介のための自己免疫疾患難病および移行期診療ネットワークの構築、5) 難病プラットフォーム(PF)を利用した疾患レジストリの確立、6) レジストリを活用したAMED実用化研究事業の獲得、

7) 血管炎班との共同で行うシステマティックレビュー担当者の育成、8) 患者会協同による公開講座の開催、等を小児・成人一体的に行うことを目的とした。このうち、6)と8)については、令和3年度以降の実施に向けて準備していくこととした。

B. 研究方法

多臓器病変を伴う全身性自己免疫疾患を小児・成人まで一体的に政策研究するため、膠原病内科、小児科、腎臓内科、神経内科、皮膚科、眼科、口腔外科における専門家が参画し全日本の研究組織を形成した。本研究班で担当する指定難病7疾患を、PAPS/SLE、PM/DM、MCTD、SS、ASD/JIAの5分科会に分け、それぞれ渥美、藤本、田中、川上、

森/三村が分科会長を務めることとし、研究代表者の森は「分科会長会議」を適宜主催し、各分科会活動を調和させつつ統括して進捗を把握した。各分科会分担者は、所属分科会での研究を行う他、他分科会長の要請に応じて所属外の分科会でも研究に参画し、縦断/横断自在な研究体制を担保した。また、各分科会から2~4名を選抜し、難病プラットフォーム活用戦略チームを構成し、難病プラットフォームへの登録疾患ベースを利用して実用化研究の推進を図ることとした。

(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. 難病PFの立ち上げ及び構築

- ・本研究1年目の令和2年度は、本課題を班全体の優先検討事項とした。
- ・本研究班の対象となる指定難病7疾患を対象に、各分科会のコアメンバーで構成されるチームを作成して互いに連携をとりながら、難病プラットフォームを使用したレジストリを構築する準備を行った。コアメンバーで定期的に会議を行いながら、疾患横断的な評価と、疾患にフォーカスした評価の両方を可能とする、臨床情報データを電子的に収集可能となるようなシステムの構築を行った。同時に倫理審査も12月時点で終了し、一括審査承認を得た。令和3年2月から新規発症患者の登録が開始された。
- ・各分科会が一致団結して難病PFへの参画を目指した登録項目の抽出と整備を行い完成に至ることができた。

2. 関連学会との連携体制の構築及び関連学会から承認された診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成や改訂

1) 診断基準、重症度分類の作成や改訂

- ・PAPSは国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある。
- ・SLEでは国内診断基準の改訂作業を終え、各学会の承認過程にある。
- ・PM/DMでは除外診断の追加や最近の診断技術の進歩、新しい疾患概念を取り入れて、診断に関する問題や疑義を解消するため診断基準の改定を行い学会承認を得て厚生労働省難病対策課に改定案を提出した。

・MCTDでは、世界的に疾患概念が十分に認知されていないことを受け、本疾患に対する共通認識を目的に、MCTD分科会でMCTDの定義を再考し、診断基準の改訂を行い、学会承認を得て今年度申請した。また、診断基準改訂に伴い、重症度分類の用語を整備して改訂の申請をした。

・SSは前向き研究による本邦の診断基準とACR/EULAR基準との比較を基盤とする新しい診断基準の提唱について議論し、難病プラットフォームにおけるレジストリ研究の中で評価可能になるようにした。また、SSの重症度分類については、編纂中のシェーグレン症候群白書2020（編集 日本シェーグレン症候群患者の会、発行 NPO 法人シェーグレンの会）からシェーグレン症候群患者が治療に一番期待する点は、口腔乾燥症状の改善と眼乾燥症状の改善にあることを確認し、方向性を議論中である。

・ASDは現在、16歳以上で発症した「成人発症スチル病」と「JIA(5)の成人移行例」が混在しているため、成人スチル病を成人発症スチル病と変更することを難病対策課に申請した。

・JIAの重症度分類の項目内で、国際的な評価方法に準じて「活動性関節炎」の定義を変更するように申請した。

また、上記の疾患すべてで、本邦の重症度分類や国際的な重症度評価方法を難病プラットフォームによるレジストリ研究の中で評価可能になるように準備した。

2) 診療ガイドラインの作成や改訂

- ・PAPSは診療の手引きを作成し、令和3年3月に出版した。
- ・SLEについてはGRADE法に準拠して行ったガイドラインが2019年10月に発行され、医療経済、患者のQOL評価、ガイドラインにおける推

奨と実臨床との乖離の有無や程度を検討するため、Quality Indicator とそれをもとにしたアンケートについてアプリ作成を行い、倫理審査書類の整備や各学会を介した研究の開始を準備した。

・PM/DM は、診療ガイドライン改訂にむけてクリニカルクエスション (Clinical Question: CQ) を作成した。図書館協会が現在文献サーチの受付再開に伴い、文献サーチを依頼して、システマティックレビュー (SR) を開始する。

・MCTD は、診断と治療に関して 14 の CQ を設定し、SR を行い、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に準拠し、設定した 14 の CQ に対して、それぞれのエビデンスレベル、推奨文、推奨度、同意度を策定し、SR に基づく推奨文作成を完了した。診療ガイドラインは、日本リウマチ学会によるパブリックコメント、関連学会の承認を経て、2021 年 3 月出版 (南山堂) となった。現在、Minds への登録準備中である。

・SS は、国際基準を参考に、診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂にむけた議論を開始した。

・ASD は 2017 年に成人スチル病の診療ガイドライン作成後に新たに新規治療薬について CQ 作成、SR を開始した。

・JIA はガイドライン作成メンバーで CQ を決定し、SR チームで SR が開始された。

なお、ASD と JIA の SR チームについては、血管炎班と共同で企画した SR 勉強会にて若手育成のプロジェクトを兼ねている。

3. 国内外の診断・治療方法の開発状況及び国内の治療成績の改善状況の把握・全国規模の疫学調査による患者実態把握

・難病 PF により新規発症患者の患者レジストリが構築され、新規に承認される薬剤も含めて治療の現状と安全性評価が可能となり、患者の後遺症、QOL、生命予後も明らかとなる。

・SLE ではループス腎炎の QOL 調査、ループス腎炎 Class V および一次治療無効例の診療実態調査に向けて、腎臓学会・リウマチ学会合同のループス腎炎合同の第 1 回予備会議が開かれ今後の研究の方向性について議論された。

4. 関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発

膠原病友の会、学会を通じた積極的な啓発活動

を検討したが、新型コロナ禍に伴う行動制限のために実施できていない。

・現在、研究班全体で WEB 開催による患者向け講演会を検討中である。

・令和 3 年から患者登録が開始されることで、登録された患者に向けた情報提供を目指す。

5. AMED 研究を含めた関連研究との連携・取りまとめ

・難病 PF 登録に派生する治療薬開発の萌芽に関して、チームを組んで AMED 実用化研究事業への申請を行う素地を作った。

6. 小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築

・PM/DM では小児慢性疾患特定疾病の認定に用いられている小児用の診断基準との統一を行い、移行期医療において齟齬が生じないように診断基準の改定を提案した。

・SS では、日本小児リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会、日本小児リウマチ学会が連携して構築したシェーグレン症候群レジストリ PRICURE SOALA と、本研究班で開始する難病プラットフォームを使用したレジストリで共通項目を評価することで、移行期医療体制構築を可能とするよう準備した。

・ASD/JIA では本研究班で開始する難病プラットフォームを使用したレジストリで同時に評価することで、小児と成人の類似点、相違点を明らかにできるよう、また、PM/DM (2)、SS (4) においても小児・成人を一体的に評価するレジストリを構築した。

7. 良質かつ適切な医療の確保を目指す診療提供体制の構築

・都道府県の難病センターと移行期支援施設へのリウマチ診療の実態調査を現在実施中である。

・難病診療連携拠点病院にアンケートを送り、連携拠点病院におけるリウマチ膠原病疾患の診療状況と移行期診療に関して確認する。

・今後、連携拠点病院にリウマチ膠原病に関する診療科がない場合の問題点を把握し、難病診療体制構築の改善を目指す。

8. 指定難病患者データベース等の各種データベース構築への協力

・各疾患の臨床個人調査票の修正・改定案を作成した。SLE、PM/DM、MCTD、ASD改訂案を厚生労働省難病対策課に提出した。引き続き各疾患とも協力体制を継続する。

D. 考察

該当7疾患に関し、上記の目的の項で示した目的8項目の吟味・実現を目指して研究してきたが、初年度としては良好な成果が得られたと考えている。特に、令和2年度の班全体の優先検討事項と考えていた、5) 難病プラットフォーム(PF)を利用した疾患レジストリの確立を実現した意義は大きく、今後の患者に即した疫学研究・AMED研究と連携した病態研究・新薬研究に資する情報・資料を提供できる枠組みが構築できたと確信している。

令和2年度に実施できなかった、8) 患者会協同による公開講座の開催については、令和3年度以降に全身性強皮症研究班と合同で、患者向け医療講演会の実施に向けて準備していくこととした。また、3) 臨床個人調査票の解析や検証による指定難病データベースの再構築は、難病対策課内の整備を待って行いたいと考えている。

E. 結論

多臓器病変を伴う全身性自己免疫疾患のような complex diseases には、小児・成人まで一体的に研究を推進するため、膠原病内科、小児科、腎臓内科、神経内科、皮膚科、眼科、口腔外科など多岐にわたる専門家が参画し全日本の研究組織を形成することが重要と考えられ、その体制で研究を行うことが得策である。現在1年目の本研究班の研究内容は、患者のための政策研究に繋がる貴重な成果が得られと考えている。令和3,4年度では更なる成果の輩出が期待出来る。

F. 健康危険情報

なし。

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

学会発表一覧 のとおり

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。