Ⅱ．総括研究報告

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）
総括研究報告書

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、この点が多くの成人診療科医を悩ませている。
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、上記診療ネットワークを駆使し、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、JIA を主とした移行期リウマチ性疾患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を目標にする。本年度は診療ガイドライン作成のための準備を開始した。

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、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、JIA および類縁疾患の代表的疾患である小児期発症全身性エリテマトーデス (SLE)における生物学的製剤の診療ガイドライン等の指標を作成し導出することを目標にする。

B.方 法

研究班全体を２つの分担班（JIA 分担班、類縁疾患（SLE）分担班）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開始した。詳細については、それぞれの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」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 分担班:

1) 小慢データおよび CoNinJa５年目のデータ入手準備

・本年度は、CoNinJa データ管理部署（国立病院機構相模原病院）担当者と、レジストリ業務引継ぎ、小慢データとのリンケージ可能かどうかの検討、小慢データを使用した研究の申請ならびに倫理申請の準備を行った。

2) メディカルスタッフ向け手引きの作成準備、初期診療の手引き改訂作業開始

・本年度は、CQ の作成と回答執筆担当者の選定を行った。CQ 作成ならびに回答執筆にあたっては、看護師、薬剤師、理学療法士、栄養士など多職種の方々を執筆協力者とし、連携を図った。

3) 患者・家族向け Q&A 集の作成準備

・本年度は、JIA 患者および家族会（あすなろ会）に質問原案を依頼、チーム内でブラッシュアップ、執筆担当者の選定を行った。執筆にあたっては小児科医、内科医、整形外科医など移行期を意識した記載を行うよう複数科に執筆者を依頼した。

(2) 移行期類縁疾患（SLE）分担班：

1) 日本人小児 SLE 患者における全身性エリテマトーデス分類基準の妥当性に関する検討

・日本人小児 SLE 患者の臨床的特徴を明らかにするため、2016 年 4 月から 2021 年 12 月までに小リ

ウマチ性疾患データベースに登録された日本人小児SLE患者の臨床データを用いて、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
・厚生労働省の小児慢性特定疾病児童等データベースおよび指定難病患者データベースに登録されたJIAおよびSLE患者の臨床データの使用に関して申請準備を行った。
3) 小児SLE診療ガイドラインの作成準備
・小児SLEの診療に関わる専門学会（小児リウマチ学会、小児腎臓病学会、小児神経学会、小児血液・がん学会、小児皮膚科学会、小児眼科学会）からガイドライン作成委員を選出し、日本リウマチ学会と協同でガイドライン作成委員会を組織し、これまでスコープの作成準備を行なった。

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、両分担班ともにまず初めにこの整備に取り掛かった。
JIA 分担班では、これまで作成されていなかった『メディカルスタッフ向け手引き』『患者・家族向けのＱ＆Ａ集』の作成準備を予定通り進めることができた。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る。
また、類縁疾患(SLE)分担班では、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。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の準備を行うことができたので、残りの研究期間での成果導出を図りたい。

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(ID:16822387)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。

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
＜英文のみ＞

1. Tanaka, Y. Kuwana, M. Fujii, T. Kameda, H. Muro, Y. Fujio, K. Itoh, Y. Yasuoka, H. Fukaya, S. Ashihara, K. Hirano, D. Ohmura, K. Tabuchi, Y. Hasegawa, H. Matsumiya, R. Shirai, Y. Ogura, T. Tsuchida, Y. Ogawa-Momohara, M. Narazaki, H. Inoue, Y. Miyagawa, I. Nakano, K. Hirata, S. Mori, M. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. Mod. Rheumatol.31(1):29-33.2021.
2. Shimizu, M. Shimbo, A. Yamazaki, S. Mori, M. Concurrent lupus enteritis and cystitis. Pediatr. Int.63(9):1142-1143.2021.
3. Shimbo, A. Akutsu, Y. Yamazaki, S. Shimizu, M. Mori, M. Clinical images: Giant iliopsoas bursitis in systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol.73(7):1328-1328.2021.
4. Yamazaki, S. Akutsu, Y. Shimbo, A. Shimizu, M. Segawa, Y. Mori, M. Childhood-onset systemic lupus erythematosus with trisomy X and the increased risk for bone complications: a case report. Pediatr. Rheumatol.19(1):20.2021.
5. Sobue, Y. Kojima, T. Ito, H. Nishida, K. Matsushita, I. Kaneko, Y. Kishimoto, M. Kohno, M. Sugihara, T. Seto, Y. Tanaka, E. Nakayama, T. Hirata, S. Murashima, A. Morinobu, A. Mori, M. Kojima, M. Kawahito, Y. Harigai, M. Does exercise therapy improve patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis for

the update of the 2020 JCR guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Mod. Rheumatol. 32(1):96-104.2022.
6. Sobue, Y. Kojima, M. Kojima, T. Ito, H. Nishida, K. Matsushita, I. Hirata, S. Kaneko, Y. Kishimoto, M. Kohno, M. Murashima, A. Morinobu, A. Mori, M. Nakayama, T. Sugihara, T. Seto, Y. Tanaka, E. Hasegawa, M. Kawahito, Y. Harigai, M. Patient satisfaction with total joint replacement surgery for rheumatoid arthritis: a questionnaire survey for the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines. Mod. Rheumatol.32(1):121-126.2022.
7. Mori, M. Yamazaki, S. Naruto, T. The Benefits and Respective Side-Effects of PE Therapy for Intractable Kawasaki Disease. J Clin Med.10(5):1062.2021.
8. Tanaka, E. Kawahito, Y. Kohno, M. Hirata, S. Kishimoto, M. Kaneko, Y. Tamai, H. Seto, Y. Morinobu, A. Sugihara, T. Murashima, A. Kojima, M. Mori, M. Ito, H. Kojima, T. Sobue, Y. Nishida, K. Matsushita, I. Nakayama, T. Yamanaka, H. Harigai, M. Systematic review and meta-analysis of biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis.Mod. Rheumatol.32(1):74-86.2022.
9. Fujita, Y. Sato, Y. Takagi, Y. Nakazato, Y. Shimizu, M. Mori, M. Yoshihara, S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma presenting with subcutaneous panniculitis in a 12-year-old girl. Pediatr. Blood Cancer.68(7): e29035.2021.
10. Tomiita, M. Kobayashi, I. Itoh, Y. Inoue, Y. Iwata, N. Umebayashi, H. Okamoto, N. Nonaka, Y. Hara, R. Mori, M. Clinical practice guidance for Sjögren's syndrome in pediatric patients (2018) - summarized and updated. Mod.Rheumatol.31(2):283-293.2021.
11. Takei, S. Igarashi, T. Kubota, T. Tanaka, E. Yamaguchi, K. Yamazaki, K. Itoh, Y. Arai, S. Okamoto, K. Mori, M. Clinical Practice Guidance for Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus -Secondary publication. Mod. Rheumatol. 32(2):239-247.2022.
12. Shimizu, M. Shimbo, A. Yamazaki, S. Segawa, Y. Mori, M. Septic arthritis of the pubic symphysis in a patient with SLE.Pediatr. Int.64(1): e14875. 2022.
13. Ichimura, Y. Konishi, R. Shobo, M. Inoue, S. Okune, M. Maeda, A. Tanaka, R. Kubota, N. Matsumoto, I. Ishii, A. Tamaoka, A. Shimbo, A. Mori, M. Morio, T. Kishi, T. Miyamae, T. Tanboon, J. Inoue, M. Nishino, I. Fujimoto, M. Nomura, T. Okiyama, N. Anti-nuclear matrix protein 2 antibody-positive inflammatory myopathies represent extensive myositis without dermatomyositis-specific rash. Rheumatology (Oxford).61(3): 1222-1227.2022.
14. Mori, M. Akioka, S. Igarashi, T. Inoue, Y. Umebayashi, H. Ohshima, S. Nishiyama, S. Hashimoto, M. Matsui, T. Miyamae, T. Yasumi, T. Transitioning from pediatric to adult rheumatological healthcare: English summary of the Japanese Transition Support Guide. Mod Rheumatol.32(2):248-255.2022.
15. Yanagimachi, M. Fukuda, S. Tanaka, F. Iwamoto, M. Takao, C. Oba, K. Suzuki, N. Kiyohara, K. Kuranobu, D. Tada, N. Nagashima, A. Ishii, T. Ino, Y. Kimura, Y. Nawa, N. Fujiwara, T. Naruto, T. Morio, T. Doi, S. Mori, M. Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 and angiotensinogen as diagnostic biomarkers for Kawasaki disease. PLoS One.16(9): e0257138.2021.
16. Brunner, HI. Abud-Mendoza, C. Mori, M. Pilkington, CA. Syed, R. Takei, S. Viola, DO. Furie, RA. Navarra, S. Zhang, FC. Bass, DL. Eriksson, G. Hammer, AE.

Ji, BN. Okily, M. Roth, DA. Quasny, H. Ruperto, N. Efficacy and safety of belimumab in paediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus: an across-study comparison.RMD Open. 7(3): e001747.2021

2.学会発表

＜海外＞

1. Mori M. JSCI Symposium. Progress in IL-6-targeting therapies- bilateral translation between bench and clinic -. IL-6 and its targeting therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult Still’s disease. FOCIS 2021 Virtual Annual Meeting. USA. 2021.6.8
2. Mori M. Usefulness and positioning of infliximab in acute treatment of Kawasaki disease. (Sponsored seminar by Mitsubishi Tanabe Pharma) The 13th International Kawasaki Disease Symposium. Tokyo. 2021.10.29
3. Mori M. Recent perspectives on vasculitis-related diseases from Japan. Advances in treatment for Kawasaki disease. ACR Convergence #ACR21. USA. 2021.11.7

＜国内＞

1. 森　雅亮. 教育講演. 小児でみられる血管炎の診かた・考え方. 第44回日本小児皮膚科学会学術大会. 大阪 2021.1
2. 森　雅亮. ランチョンセミナー. 全身エリテマトーデス診療ガイドライン 2019』および『小児全身性エリテマトーデス診療の手引き 2018』に即した、小児期および移行期全身性エリテマトーデス(SLE)治療の実際. 第55回日本小児腎臓病学会学術集会. 金沢 2021.1
3. 森　雅亮. 共催セミナー. 免疫抑制薬使用による免疫不全状態下でのCOVID-19感染症～最近の知見からのエビデンスを中心に～. 第4回日本免疫不全・自己炎症学会総会学術集会. 東京 2021.2.
4. 謝花幸祐, 松井利浩, 當間重人, 森 雅亮. ワークショップ. 移行期・成人期の少・多関節炎若年性特発性関節炎と若年関節リウマチ患者の診療実態の相違点-CoNinJaとNinJaを用いた解析-. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸 2021.4.
5. 松井利浩, 浦田幸朋, 川畑仁人, 川人豊, 小嶋雅代,佐浦隆一,杉原毅彦,島原範芳, 辻村美保,中原英子,橋本淳,橋本求,房間美恵,宮前多佳子,村島温子,森 雅亮,矢嶋宣幸. メディカルスタッフによる関節リウマチ患者支援の実態に関するアンケート調査～ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド作成に向けて～. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸 2021.4.
6. 井上祐三朗, 梅林宏明, 松井利浩, 西山進, 宮前多佳子, 森 雅亮. ワークショップ.小児発症リウマチ性疾患患者の自立評価指標の確立. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸 2021.4.
7. 森 雅亮. 免疫不全状態が懸念される状況下でのロタウイルスワクチン接種～免疫不全状態における予防接種ガイドライン(追補版)に即して～. 第30回日本外来小児科学会年次集会　2021.8.21
8. 清水正樹,西岡謙一,岩田直美,八角高裕, 梅林宏明,中岸保夫,大倉有加,岡本奈美, 金城紀子,水田麻雄,矢代将登,安村純子, 脇口宏之,久保田知洋,毛利万里子, 森 雅亮. 全身型若年性突発性関節炎に合併したマクロファージ活性化症候群に対する治療. 第30回日本小児リウマチ学会学術集会　東京　2021.10.16
9. 森 雅亮. ランチョンセミナー. 川崎病における冠動脈病変発症阻止を目指して～大量ガンマグロブリン＋インフリキシマブ＋血漿交換による段階的治療の実用性～. 第42回日本アフェレシス学会学術集会　東京　2021.10.17
10. 森 雅亮. 血管炎シンポジウム. 小児リウマチ学から見た川崎病. 第41回日本川崎病学会 総会・学術集会　東京 2021.11.20

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