

Ⅱ．総括研究報告

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疾患に関し、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ム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。

今年度も、引き続き、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。これに加えて、これまで研究班全体の優先検討事項と考えていた難病プラットフォーム(PF)を利用した疾患レジストリの登録症例が開始後約1年間で100症例に達し、今後の疫学研究・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の基礎を造ることに従事出来た。また、患者会協同による公開講座の開催についてはCOVID-19パンデミックの影響を考慮し、全身性強皮症研究班(研究代表者:藤本 学先生)と合同で、患者向け医療講演会をオンラインでオンデマンド放映し、患者・家族の方々から好評を博した。事後アンケートも実施し、患者のアンメットニーズに応えた医療講演会を令和4年以降も継続して行っていくことを決定した。また、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を目指して、都道府県難病拠点へのアンケート調査結果を行った。

各分科会の成果等については、別紙報告書をご覧ください。

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疾患に関し、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ム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、特に4)、5)、8)については、本年度特筆すべき進捗がみられたので、別紙報告書を作成したので、ご参照いただきたい。

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への症例登録の促進

・これまで研究班全体の優先検討事項と考えていた、難病PFを利用した疾患レジストリは2021年2月に立ち上がった。

・研究班を挙げてのご協力を仰いで、開始後登録症例が約1年間で100症例に達することができた。

・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への登録を進めていくこととなった。

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

・PAPS/SLEでは公表した診療ガイドラインの評価アンケートやガイドライン追補版の準備、指定難病の新分類基準の変更手続きを行なった。また、産科的APSのガイドライン改訂に向けての研究班を発足し、その準備を開始した。

・PM/DMでは厚生労働省本研究班において過去に作成した診断基準と治療ガイドラインについて、国内外の状況や最新の医学的知見を踏まえて改訂を行っている。現在、診断から治療までを包括的に含め完全版のガイ

ドラインを作成しており、各クリニカルクエスチョンに対する回答案を作成した。

・MCTDでは、2021年4月に公表した診療ガイドラインが同年9月にMindsガイドラインライブラリに「選定」された。今後、Mindsから公開され、広く周知される予定である。

・SSでは、診療ガイドライン2017年版の改訂作業に着手し、改訂の方向性を定めることを開始した。

・ASDでは、16歳以上で発症した「成人発症スチル病」と「JIA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検討していただいている。また、診療ガイドライン2017年版の改訂を行い、補遺版を発行する準備を進めている。

・JIAでは、全身型JIA/ASDの病名と病態が整理され、両疾患（即ち成人/小児）の異動の見地からガイドライン統合の是非を検討し、両者の重篤な合併症であるMASの管理法を標準化することを視野に入れて研究を進めている。

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。各分科会の成果の詳細については、別紙報告書をご覧ください。

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ることによって、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。この方策の検討を開始した。

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。

・本年度は、研究班全体でWEB開催による患者向け医療講演会を全身性強皮症研究班と共同で開催した。

・令和3年から患者登録が開始されたことで、登録された患者に向けた情報提供を今度目指す。この方策の検討を開始した。

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が、実現に向けて検討を行い始めた。

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、SS 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実施した。

・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ことができた。

・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。この方策の検討を開始した。

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こととした。

D. 考察

該当 7 疾病に関し、上記の目的の項で示した 8 項目の吟味・実現を目指して研究してきたが、昨年度に引き続いて今年度も良好な成果が得られた。特に、これまで研究班全体の優先検討事項と考えていた、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については、開始後登録症例が約 1 年間で 100 症例に達し、今後の疫学研究・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徐々に構築できつつあると考えている。加えて、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を目指して、都道府県難病拠点へのアンケート調査結果を行って実態を把握することが出来た。8) 患者会協同による公開講座の開催については、令和 3 年度に全身性強皮症研究班と合同で、患者向け医療講演会を実施することができ、患者・家族

の方々から好評を博した。事後アンケートを実施し、患者のアンメットニーズに応えた医療講演会を令和 4 年以降も継続して行っていくこととした。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早期に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。2 年目となった令和 3 年度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 4 年度では更なる実用的な成果を導出するよう努めていく。

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。