

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題 小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査

分担研究者 武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科教授

研究要旨

小慢データを利用して、平成 17 年度に JRA/JIA の医療意見書が提出された医療機関に調査票を郵送し、全国規模の二次調査を行った。小慢データから性別や誕生日等の限られた個人データを提供し、それを基に医療機関担当医が患者を特定して調査することで個人情報保護が図られた。回収された 496 例(回収率 39.9%)のうち 470 例を対象に解析を行った。

JIA の 7 病型の頻度が本邦 JIA で初めて明らかになったが、全身型 JIA が 41.7%と最も多く、欧米に多い少関節型(20.2%)や腱附着部炎関連関節炎(1.6%)は少なかった。

臨床像や治療について、発症 6 か月以内と最終受診時(平均罹病期間 6.3 年)で検討したが、関節予後不良因子としては、発症病型ではリウマトイド因子(RF)陽性多関節型と一部の全身型、検査値では RF であった。治療ではメトトレキサート(MTX)が全ての病型で高頻度に併用されており、治療の主軸となっていたが、その一方で初期治療の非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)としては依然としてアスピリンが選択されていた。また生物学的製剤は、既に難治性の RF 陽性多関節型(31.2%)と全身型(34.9%)を中心に使用されており、これらの新規治療薬の適応や安全性の確立が急がれる。

研究協力者

山下早苗（鹿児島大学医学部保健学科講師）  
加藤忠明（国立成育医療センター成育政策  
科学研究部長）

A. 研究の背景と目的

16 歳未満で発症した原因不明の慢性関節炎に対し、本邦ではこれまで米国リウマチ学会による若年性関節リウマチ juvenile rheumatoid arthritis (JRA)の疾患分類が用いられてきた。一方、欧州では若年性慢性関節炎 juvenile chronic arthritis (JCA)

と呼ばれる疾患分類が用いられており、JRA と JCA の疾患分類の違いが大きな問題となっていた。そこで WHO が中心となった委員会が組織され、1995 年に若年性特発性関節炎 juvenile idiopathic arthritis (JIA)として新しく統一された疾患分類を提唱し、JIA の疾患分類が国際基準となりつつある。

しかしながら、本邦ではこれまで JIA の 7 病型の頻度はもちろん、それぞれの病型の病態や臨床像をまとめた報告はなされていない。更に、これまでの小慢研究事業の

膠原病で用いられた医療意見書には、従来の JRA の 3 病型はおろか JIA の疾患分類のための項目が準備されていなかった。

その一方で JIA 医療には大きな変革が迫りつつある。既に海外では、従来の治療に抵抗性の成人の関節リウマチ(RA)及び JIA に対し、サイトカイン遮断を目的とした生物学的製剤が導入され、臨床所見の劇的な改善のみならず、関節破壊進行の抑止が報告されている。本邦の JIA に対しても TNF 遮断薬、IL-6 遮断薬の治験が先行して進められ、2008 年には導入が予定されていることから、今後の JIA の予後は大きく変貌するものと思われる。

これらの状況を踏まえて、平成 17 年 4 月の小慢事業の法制化に合わせて改定された医療意見書では、JIA の病型分類の項目と、生物学的製剤使用の有無が治療の項に盛り込まれた。その結果、平成 17 年度以降に JRA または JIA として申請された患者では、JIA の病型分類が可能となり、生物学的製剤を含めた治療内容の全体像を把握することが可能となった。ただ、医療現場での JIA の病型分類に対する周知度は低く、医療意見書の記載内容をそのまま利用することは難しい状況であると思われた。

一方、生物学的製剤を用いた医療は究めて高額な医療でもある。したがって、小慢事業が医療補助的な役割を持っている限り、その導入前後で JIA の予後や治療の変化を詳細に分析し比較することは、医療経済的評価のうえで必要な作業であろう。

以上から、平成 17 年度に JRA/JIA の医療意見書を提出した医療機関に対し、以下の情報採取を目的に患者の二次調査を行うこととした。

- 1) JIA の疾患概念で分類された 7 病型の頻度、臨床病態、治療、関節機能予後
- 2) 生物学的製剤の導入前の治療状況や関節機能予後

## B. 研究方法

平成 17 年度に JRA/JIA の病名で医療意見書を提出した医療機関宛に調査票を送付した。調査票では、発症早期(概ね 6 か月以内)または医療機関初診時、現在または最終受診時の二つの時期における、患者の病型、臨床症状、治療内容の記載を依頼した。担当医師の負担を減らし回収率を高めるため、選択肢を多用し、記載部分は最小限とした。また医療機関名や担当医に関する情報は無記名とし、返信時に施設名等を記載しないよう依頼した。

個人情報に対する倫理面の配慮から、小慢データから提供された患者情報は、患者の性別、誕生日、医療機関初診日、発症年月、患者の医療意見書が提出された医療機関名のみに限られた。したがって、医療機関の担当医に対しては、提供された限られた個人データから個々の患者を特定し、調査することを依頼した。また、担当医が特定した患者の新たな個人情報を記載する項目を調査票に設けないことで、個人情報が研究者側へ伝達されない方法をとった。

## C. 研究結果

### 1. 調査票の回収状況

平成 17 年度に JRA/JIA として医療意見書を提出した 578 施設を対象に調査票を郵送し、登録された 1,244 例の患者の調査を依頼した。その結果、報告書作成時までに 496 例の回答が寄せられ回収率は 39.9%で

あった。

回答例のうち、26例を解析から除外した。その内訳は、JIAの定義から外れた発症年齢16歳以上の例8例(16歳発症7例、17歳発症1例)、他疾患へその後診断が変更されたもの10例、医療意見書が複数の医療機関から医療意見書が提出されていたもの8例であった。

表1:解析対象470例のプロフィール

性差 (n=470)		
男:女	155:315	(1:2.0)
発症年齢 (y) (n=343)		
	7.0±4.3	(0~15.7y)
回答施設の初診年齢(y) (n=467)		
	8.3±4.6	(0.1~21.7y)
観察期間(y) (n=424)		
	5.2±3.6	(0~18.7)
<hr/>		
発症病型 (n=446)		(%)
全身型	186	41.7
少関節型	90	20.2
RF陽性多関節型	81	18.2
RF陰性多関節型	61	13.7
乾癬関連関節炎	0	0.0
付着部炎関連	7	1.6
その他*	21	4.7

\*21例中17例は少関節型でRF陽性

## 2.調査対象のプロフィール

対象となった470例のプロフィールを表1に示す。

発症年齢は平均7.0歳であったが、回答施設を初診した年齢は8.3歳であった。本研究では平成17年度に医療意見書が提出された患者を調査対象としたため、平成17年度の新規例のみならず継続例も含むため、回答施設における現在あるいは最終受診時までの平均観察期間は5.2年であった。

## 3.JIAの発症病型別頻度

JIA発症病型は、発症6か月以内の臨床症状と検査所見で規定されている。そこで

発症6か月以降に該当患者の診療を開始した医療施設の場合、前医からの情報を記載するように依頼した。その結果、JIAの発症病型としては表1のような病型頻度が得られたが、全身型(41.7%)が最も多く、次いで少関節型(20.2%)、リウマトイド因子(RF)陽性多関節型(18.2%)、RF陰性多関節型(13.7%)の順であった。また、従来のJRA病型分類にない病型でJIAで新たに加わった乾癬関連関節炎の患者報告はなく、付着部炎関連関節炎も1.6%と少数であった。

一方、16歳未満で発症した原因不明の慢性関節炎がありながら、JIAのそれぞれの病型の定義基準を満たさないものは、すべて「その他」に分類される。今回の調査で得られたその他21例(4.7%)を検討すると、17例は従来のJRA分類の少関節型の基準を満たすがRFが陽性の症例であった。JIA少関節型ではRF陰性であることが必要なため、これらの症例はJIA病型分類の「その他」に分類された。

## 4.初期臨床像

報告の多かった発症病型は、全身型186例、少関節型90例、RF陽性多関節型81例、RF陰性多関節型61例の4病型で、発症から6か月以内の臨床像を検討した(表2)。

全身型では関節痛(75.7%)、弛張熱(64.1%)、通常発熱(57.5%)、リウマトイド疹(45.3%)、関節腫脹(41.4%)が多かったが、しばしば致命的となる合併症のマクロファージ活性化症候群(MAS)が7.7%、DICが5.0%にみられていた。

少関節型ではその27.3%が抗核抗体(ANA)陽性で、発症6か月以内の初期からぶどう膜炎があるものは8.2%であった。

RF陽性多関節型の臨床像では関節痛

表2:発症病型別にみた初期臨床像(発症から6か月以内)

	全身型 (n=186)		少関節型 (n=90)		RF陽性多関節型 (n=81)		RF陰性多関節型 (n=61)	
患者背景								
男:女	83:103	(1:1.2)	26:64	(1:2.5)	9:72	(1:8.0)	19:42	(1:2.2)
発症年齢(y)	5.8±3.8	(0~15.4)	5.5±4.2	(0.9~14.3)	9.9±3.5	(1.7~15.5)	7.0±4.2	(0.6~14.5)
検査値		(%)		(%)		(%)		(%)
RF	12/161	7.5	0/76	0.0	75/75	100.0	0/56	0.0
抗核抗体	5/158	3.2	21/77	27.3	25/65	38.5	11/51	21.6
抗CCP抗体	0/31	0.0	0/6	0.0	3/6	50.0	0/6	0.0
臨床症状	(n=181)	(%)	(n=85)	(%)	(n=79)	(%)	(n=59)	(%)
通常の発熱	104	57.5	19	22.4	21	26.6	25	42.4
関節痛	137	75.7	80	94.1	79	100.0	59	100.0
関節腫脹	75	41.4	74	87.1	75	94.9	49	83.1
可動域制限	24	13.3	46	54.1	47	59.5	28	47.5
朝のこわばり	27	14.9	21	24.7	47	59.5	29	49.2
皮下結節	3	1.7	0	0.0	2	2.5	2	3.4
変形	1	0.6	0	0.0	5	6.3	0	0.0
弛張熱	116	64.1	0	0.0	2	2.5	3	5.1
リウマトイド疹	82	45.3	2	2.4	2	2.5	6	10.2
心炎	18	9.9	0	0.0	1	1.3	0	0.0
胸膜炎	8	4.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝脾腫	13	7.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭痛	19	10.5	1	1.2	1	1.3	2	3.4
MAS	14	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
DIC	9	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	3	1.7	7	8.2	1	1.3	1	1.7

MAS:マクロファージ活性化症候群

(100%)、関節腫脹(94.9%)、可動域制限(59.5%)、朝のこわばり(59.5%)など関節症状が主症状であり、発熱は26.6%に留まった。ANA陽性率はJIA7病型のなかで最も高率であった(38.5%)。また、成人の関節リウマチ(RA)に特異的とされる抗CCP抗体の陽性率は50%であり、他の病型ではすべて陰性であった。

#### 5.初期治療

治療開始から6か月以内に選択された治療内容を表3に示す。

非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)は、全体の約90%で使用されていた。薬剤ではアスピリンが全身型の51.9%、RF陰性多関節型の41.8%で選択され、JIAに対するNSAIDsとして使用が認められているイブ

プロフェン、ナイキサンよりも使用頻度が高かった。また、少関節型ではフルルピプロフェンが選択されていた(17.1%)。

疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)は、初期治療からRF陽性多関節型(75.0%)や少関節型(52.8%)で高率に導入されており、薬剤としてはメトトレキサート(MTX)が最もよく選択されていた。

ステロイドは全身型の80.8%に使用され、その約1/3はステロイドパルス療法(37.0%)が行われていた。一方、RF陽性多関節型においても過半数を超える52.7%でステロイドが使用されていた。

#### 6.現在(最終受診時)の臨床像(表4)

患者の現在あるいは最終受診時の臨床像や治療状況について、JIAの発症病型別に

表 3:発症病型別にみた初期治療(6か月以内)

	全身型 (n=186)		少関節型 (n=90)		RF 陽性多関節型 (n=81)		RF 陰性多関節型 (n=61)	
NSAIDs 使用した	(n=177)	(%)	(n=86)	(%)	(n=79)	(%)	(n=57)	(%)
	156	88.1	76	88.4	74	93.7	55	96.5
薬剤名	(n=156)	(%)	(n=76)	(%)	(n=74)	(%)	(n=55)	(%)
アスピリン	81	51.9	24	31.6	17	23.0	23	41.8
イブプロフェン	65	41.7	27	35.5	28	37.8	19	34.5
ボルタレン	8	5.1	1	1.3	10	13.5	4	7.3
トレクチン	4	2.6	1	1.3	0	0.0	1	1.8
ナイキサン	17	10.9	13	17.1	9	12.2	5	9.1
フルルビプロフェン	9	5.8	13	17.1	0	0.0	4	7.3
ロキソプロフェン	6	3.8	2	2.6	8	10.8	5	9.1
DMARDs 使用した	(n=159)	(%)	(n=72)	(%)	(n=72)	(%)	(n=45)	(%)
	63	39.6	38	52.8	54	75.0	18	40.0
薬剤名	(n=63)	(%)	(n=38)	(%)	(n=54)	(%)	(n=18)	(%)
MTX	57	90.5	34	89.5	39	72.2	18	100.0
ブシラミン	3	4.8	1	2.6	8	14.8	0	0.0
アザルフィジン	1	1.6	1	2.6	6	11.1	0	0.0
金療法	2	3.2	1	2.6	1	1.9	2	11.1
D-ペニシラミン	0	0.0	1	2.6	1	1.9	0	0.0
不明	4	6.3	1	2.6	2	3.7	0	0.0
免疫抑制薬 使用した	(n=143)	(%)	(n=67)	(%)	(n=62)	(%)	(n=37)	(%)
	30	21.0	4	6.0	4	6.5	4	10.8
薬剤名	(n=30)	(%)	(n=4)	(%)	(n=4)	(%)	(n=4)	(%)
ブレディニン	4	13.3	2	50.0	0	0.0	4	100.0
タクロリムス	1	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シクロスポリン A	19	63.3	0	0.0	1	25.0	0	0.0
シクロフォスファミド	1	3.3	1	25.0	1	25.0	0	0.0
アザチオプリン	1	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不明	4	13.3	1	25.0	2	50.0	0	0.0
他	1	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ステロイド 使用した	(n=167)	(%)	(n=72)	(%)	(n=71)	(%)	(n=40)	(%)
	135	80.8	26	36.1	37	52.1	17	42.5
投与形態	(n=135)	(%)	(n=26)	(%)	(n=37)	(%)	(n=17)	(%)
パルス療法	50	37.0	0	0.0	3	8.1	2	11.8
内服ステロイド	118	87.4	25	96.2	34	91.9	15	88.2
リポ化ステロイド	9	6.7	1	3.8	1	2.7	1	5.9
不明	3	2.2	1	3.8	1	2.7	1	5.9
生物学的製剤 使用した	(n=134)	(%)	(n=67)	(%)	(n=63)	(%)	(n=33)	(%)
	1	0.7	0	0.0	2	3.2	0	0.0
薬剤名	(n=1)	(%)			(n=2)	(%)		
エタネルセプト	0	0.0			1	50.0		
インフリキシマブ	0	0.0			1	50.0		
トシリズマブ	1	100.0			0	0.0		

検討した。評価時の罹病期間は全体では平均 6.3 年であり、各病型間には有意差は見られなかった。

RF 陽性多関節型として発症したもののうち、約 1/4 は RF 陰性(24.7%)となってい

た。ANA 陽性率は最終的には RF 陽性多関節型(24.1%)と少関節型(19.0%)で高く、抗 CCP 抗体は多関節型にのみ陽性で、その陽性率は RF 陽性多関節型で 75.9%に達していた。

表 4:発症病型別にみた現在(最終受診時)の臨床像

発症病型	全身型 (n=186)		少関節型 (n=90)		RF 陽性多関節型 (n=81)		RF 陰性多関節型 (n=61)	
罹病期間(y)	6.2±4.3 (0.2~20.2)		6.3±4.3 (0.4~16.2)		6.1±3.5 (0.5~18.0)		7.2±3.7 (1.0~15.8)	
治療状況	(n=141)	(%)	(n=58)	(%)	(n=61)	(%)	(n=44)	(%)
無治療	61	43.3	18	31.0	5	8.2	15	34.1
治療継続中	80	56.7	40	69.0	56	91.8	29	65.9
検査値		(%)		(%)		(%)		(%)
RF 陽性	12/147	8.2	1/82	1.2	55/73	75.3	4/52	7.7
抗核抗体陽性	6/142	4.2	15/79	19.0	14/58	24.1	8/53	15.1
抗 CCP 抗体陽性	0/51	0.0	0/39	0.0	22/29	75.9	1/19	5.3
臨床症状	(n=186)	(%)	(n=90)	(%)	(n=81)	(%)	(n=61)	(%)
無症状	116	62.4	49	54.4	23	28.4	25	41.0
症状あり	70	37.6	41	45.6	58	71.6	36	59.0
症状の内容*	(n=70)	(%)	(n=41)	(%)	(n=58)	(%)	(n=36)	(%)
通常の発熱	13	18.6	3	7.3	0	0.0	2	5.6
関節痛	33	47.1	24	58.5	42	72.4	27	75.0
関節腫脹	22	31.4	16	39.0	34	58.6	15	41.7
可動域制限	20	28.6	19	46.3	38	65.5	10	27.8
朝のこわばり	6	8.6	5	12.2	18	31.0	8	22.2
皮下結節	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	5.6
変形	9	12.9	2	4.9	10	17.2	5	13.9
弛張熱	8	11.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リウマトイド疹	7	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝脾腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MAS	2	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
DIC	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	0	0.0	7	17.1	0	0.0	0	0.0
副作用								
低身長	34	48.6	5	12.2	3	5.2	3	8.3
圧迫骨折	12	17.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白内障	11	15.7	0	0.0	1	1.7	0	0.0
緑内障	5	7.1	1	2.4	0	0.0	0	0.0
骨頭壊死	2	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0

臨床症状が持続しているものは、RF 陽性多関節型(71.6%)、RF 陰性多関節型(59.0%)に多く、全身型(37.6%)では少なかった。関節可動域の制限は RF 陽性多関節型(65.5%)に多く、関節の変形は RF 陽性多関節型(17.2%)、RF 陰性多関節型(13.9%)、全身型(12.9%)に多く見られた。ぶどう膜炎は少関節型の 17.1%にみられた。

全身型では薬剤による副作用が目立ち、ステロイドの副作用と思われる低身長

(48.6%)、圧迫骨折(17.1%)、白内障(15.7%)、緑内障(7.1%)、骨頭壊死(2.9%)がみられた。

#### 7 現在(最終受診時)の関節機能(表 5)

何らかの関節機能障害があった患者は、RF 陽性多関節型で 56.6%と最も高かった。日常生活を Steinblocker のクラス分類(I~IV、クラス値が高いほど重度な障害)で検討すると、Class II 以上の機能障害例は RF 陽性多関節型の 42.1%を占め、全身型(18.3%)、少関節型(21.8%)、RF 陰性多関節

表5:発症病型別にみた現在(最終受診時)の関節機能と病態の推移

発症病型	全身型 (n=186)		少関節型 (n=90)		RF 陽性多関節型 (n=81)		RF 陰性多関節型 (n=61)	
罹病期間(y)	6.2±4.3 (0.2~20.2)		6.3±4.3 (0.4~16.2)		6.1±3.5 (0.5~18.0)		7.2±3.7 (1.0~15.8)	
関節機能	(n=165)	(%)	(n=86)	(%)	(n=76)	(%)	(n=57)	(%)
正常	136	82.4	63	73.3	33	43.4	43	75.4
軽度障害	19	11.5	21	24.4	31	40.8	11	19.3
中等度障害	4	2.4	2	2.3	11	14.5	3	5.3
重度障害	6	3.6	0	0.0	1	1.3	0	0.0
日常生活	(n=169)	(%)	(n=87)	(%)	(n=76)	(%)	(n=58)	(%)
支障なし(Class I)	138	81.7	68	78.2	44	57.9	44	75.9
軽度支障あり(C-II)	18	10.7	16	18.4	27	35.5	12	20.7
かなり支障あり(C-III)	6	3.6	1	1.1	4	5.3	2	3.4
車イス・寝たきり(C-IV)	6	3.6	1	1.1	1	1.3	0	0.0
炎症病態	(n=180)	(%)	(n=89)	(%)	(n=80)	(%)	(n=61)	(%)
寛解を維持	118	65.6	52	58.4	28	35.0	33	54.1
概ね沈静化	32	17.8	23	25.8	31	38.8	17	27.9
寛解・再燃を反復	24	13.3	12	13.5	13	16.3	11	18.0
炎症病態が持続	6	3.3	2	2.2	8	10.0	0	0.0
関節機能障害の進行	(n=179)	(%)	(n=89)	(%)	(n=80)	(%)	(n=61)	(%)
正常を維持	147	82.1	67	75.3	32	40.0	47	77.0
障害有るが進行せず	24	13.4	19	21.3	30	37.5	13	21.3
障害が進行	5	2.8	3	3.4	16	20.0	1	1.6
既に機能喪失	3	1.7	0	0.0	2	2.5	0	0.0
将来予想される予後	(n=180)	(%)	(n=88)	(%)	(n=80)	(%)	(n=61)	(%)
問題ない	144	80.0	63	71.6	33	41.3	48	78.7
軽度の障害を残す	26	14.4	24	27.3	36	45.0	12	19.7
重度の障害を懸念	10	5.6	1	1.1	11	13.8	1	1.6
病型の推移	(n=173)	(%)	(n=89)	(%)	(n=76)	(%)	(n=54)	(%)
全身型	145	83.8	1	1.1	0	0.0	1	1.9
少関節型	4	2.3	69	77.5	3	3.9	0	0.0
RF 陽性多関節型	5	2.9	1	1.1	57	75.0	4	7.4
RF 陰性多関節型	12	6.9	16	18.0	12	15.8	44	81.5
その他	6	3.5	1	1.1	4	5.3	5	9.3

型(24.1%)より高率であった。また、RF 陽性多関節型では関節機能障害は進行性あるいは既に機能喪失したものが 1/5 以上を占め(22.5%)、将来的にも重度な機能障害が懸念されると回答する医師が多かった(13.8%)。

Class 分類のカテゴリー I~IV を数値化して、その平均 Class 値を罹病期間との関連を検討した(図 1)。その結果、全体では罹病期間とともに緩やかに Class 値は増加したが、発症病型別には RF 陽性多関節型発症が、検査値では RF 陽性例の Class 値の増

加が著明であった。一方、ANA は Class 値の増加とは関連がなかった。

#### 8 現在(最終受診時)の治療(表 6)

全身型発症型では、罹病期間平均 6.2 年で 41.8% が治療を中止していた。一方、RF 陽性多関節型ではほぼ同じ罹病期間(平均 6.1 年)でありながら、その 91.8% は治療を継続していた。

治療継続例 208 例のうち、NSAIDs が 71.4% に使用されていた。薬剤別にはアスピリンの使用頻度は 10% 以下まで減少しており、イブプロフェン、次いでナイキサン

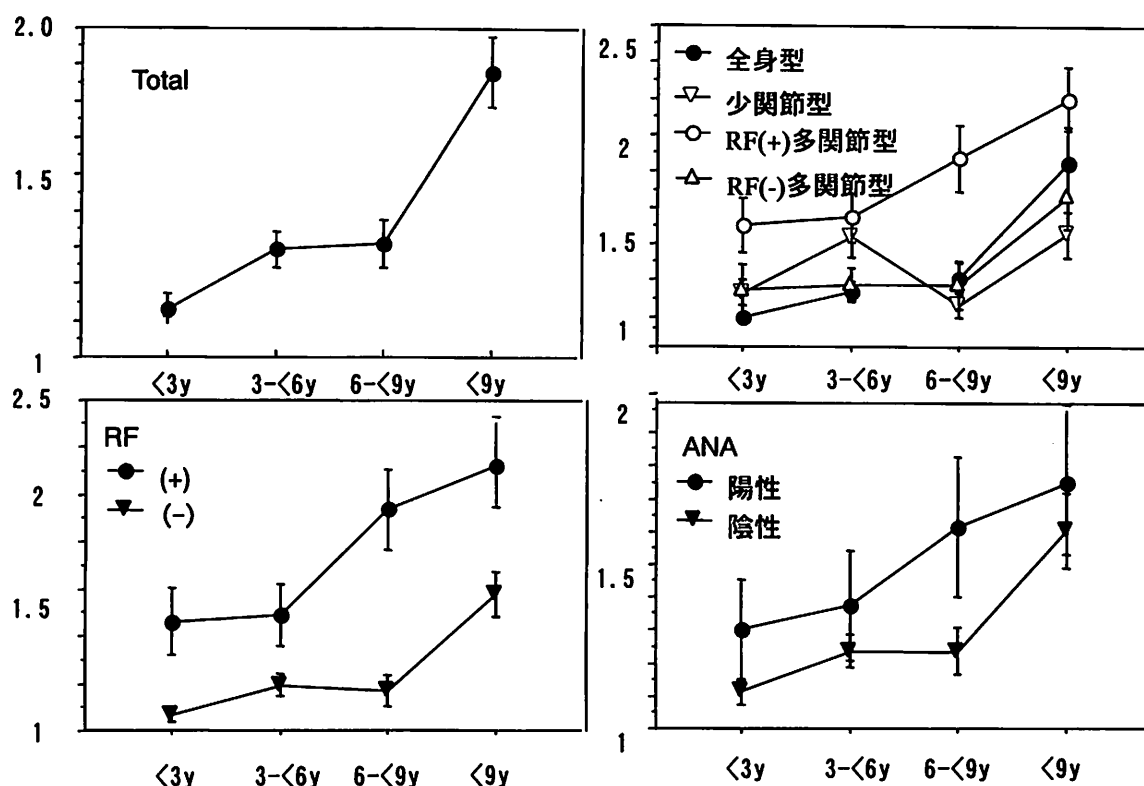


図1: 発症からの期間と関節機能障害 (Class分類)

の使用頻度が増加していた。またこの時点でもフルルピロフェンが少関節型では高率に選択されていた(26.0%)。

DMARDs は RF 陽性多関節型(89.2%)、少関節型(83.1%)、RF 陰性多関節型(77.1%)で高頻度に使用されており、全身型でも50.0%に使用されていた。薬剤としてはMTXが90%以上であった。

免疫抑制薬の使用頻度は、少関節型を除けば約20%程度であり、病型別には全身型ではシクロスポリンAが、RF陽性多関節型ではタクロリムスが高率に選択されていた。

ステロイドは、最終評価時に治療を継続していた全身型発症JIAの75.7%で使用されていたが、他の発症病型でも、RF陽性多関節型(53.7%)、RF陰性多関節型(46.7%)、

少関節型(42.1%)と、高い頻度で使用が継続されていた。

生物学的製剤は、全身型発症の31.2%、RF陽性多関節型の34.9%で使用されていた。薬剤別には、全身型ではIL-6遮断薬(トシリズマブ)が、RF陽性多関節型ではTNF遮断薬(エタネルセプト、インフリキシマブ)が選択されていた。

#### D. 考察

小慢事業では、11疾患群の10万人をこえる小児慢性疾患患者の登録と更新が毎年行なわれている。この膨大でup-dateな小慢データを利活用すれば、大規模な疫学研究が可能である。しかしながら小慢データの基本となる医療意見書は疾患群毎に1枚という制限があるため、医療意見書からの



表6:発症病型別にみた現在または最終評価時の治療

	全身型 (n=186)		少関節型 (n=90)		RF陽性多関節型 (n=81)		RF陰性多関節型 (n=61)	
罹病期間(y)	6.2±4.3 (0.2~20.2)		6.3±4.3 (0.4~16.2)		6.1±3.5 (0.5~18.0)		7.2±3.7 (1.0~15.8)	
治療状況	(n=141)	(%)	(n=90)	(%)	(n=61)	(%)	(n=44)	(%)
治療を継続中	82	58.2	41	69.5	56	91.8	29	65.9
NSAIDs	(n=98)	(%)	(n=59)	(%)	(n=68)	(%)	(n=41)	(%)
使用中	55	56.1	50	84.7	55	80.9	30	73.2
薬剤名	(n=55)	(%)	(n=50)	(%)	(n=55)	(%)	(n=30)	(%)
アスピリン	4	7.3	4	8.0	6	10.9	4	13.3
イブプロフェン	26	47.3	17	34.0	20	36.4	11	36.7
ボルタレン	2	3.6	1	2.0	5	9.1	2	6.7
トレクチン	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ナイキサン	11	20.0	11	22.0	8	14.5	4	13.3
フルルビプロフェン	3	5.5	13	26.0	1	1.8	4	13.3
ロキソプロフェン	1	1.8	4	8.0	7	12.7	3	10.0
スリンダク	2	3.6	0	0.0	1	1.8	0	0.0
メロキシカム	1	1.8	0	0.0	5	9.1	1	3.3
エトドラク	1	1.8	0	0.0	3	5.5	0	0.0
DMARDs	(n=106)	(%)	(n=59)	(%)	(n=74)	(%)	(n=35)	(%)
使用中	53	50.0	49	83.1	66	89.2	27	77.1
薬剤名	(n=53)	(%)	(n=49)	(%)	(n=66)	(%)	(n=27)	(%)
MTX	50	94.3	48	98.0	61	92.4	25	92.6
ブシラミン	2	3.8	1	2.0	3	4.5	1	3.7
アザルフィジン	2	3.8	1	2.0	8	12.1	1	3.7
金療法	1	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アクタリット	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
D-ペニシラミン	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫抑制薬	(n=94)	(%)	(n=55)	(%)	(n=66)	(%)	(n=30)	(%)
使用中	19	20.2	4	7.3	13	19.7	7	23.3
薬剤名	(n=19)	(%)	(n=4)	(%)	(n=13)	(%)	(n=7)	(%)
ブレディニン	3	15.8	3	75.0	1	7.7	5	71.4
タクロリムス	4	21.1	1	25.0	6	46.2	1	14.3
シクロスポリン A	12	63.2	0	0.0	4	30.8	0	0.0
シクロフォスファミド	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アザチオプリン	0	0.0	0	0.0	1	7.7	1	14.3
不明	0	0.0	0	0.0	1	7.7	0	0.0
他	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ステロイド	(n=111)	(%)	(n=57)	(%)	(n=67)	(%)	(n=30)	(%)
使用中	84	75.7	24	42.1	36	53.7	14	46.7
薬剤名	(n=84)	(%)	(n=24)	(%)	(n=36)	(%)	(n=14)	(%)
パルス療法	1	1.2	0	0.0	1	2.8	0	0.0
内服ステロイド	83	98.8	24	100.0	34	94.4	14	100.0
リボ化ステロイド	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不明	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0
生物学的製剤	(n=93)	(%)	(n=54)	(%)	(n=63)	(%)	(n=26)	(%)
使用中	29	31.2	4	7.4	22	34.9	3	11.5
薬剤名	(n=29)	(%)	(n=4)	(%)	(n=22)	(%)	(n=3)	(%)
エタネルセプト	4	13.8	2	50.0	11	50.0	2	66.7
インフリキシマブ	7	24.1	1	25.0	9	40.9	1	33.3
トシリズマブ	18	62.1	1	25.0	2	9.1	0	0.0
アダリムマブ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

詳細な検討は不可能であった。そこで本研究では小慢データを利活用し、11 疾患群のうち膠原病で最も登録患者数の多い JIA を対象に、医療意見書が提出された医療機関宛に調査票を郵送して二次調査を試みた。

小慢データからどの程度の規模の二次調査が可能であるかは、本研究の大きな懸念材料であった。なぜなら、小慢データから提供されたデータは、性別、誕生日、それに医療機関名とその医療機関で記載された初診日と発症年月に限られているため、調査に当たっては担当医に個々の患者を特定する作業を依頼せざるを得ず、その負担のために十分な回収率が得られるかが懸念されたからである。そこで、調査票では可能な限り記述項目を減らし、調査ポイントも JIA 発症初期と、現在(または最終受診時)の 2 点に絞って情報を採取した。その結果、解析時の調査票回答数は 496 例、回収率は 39.9%であったが、その後、報告書作成時の回収率は 50%を超えている。この回収率は、近年の調査票による調査としては平均的あるいは平均以上と思われ、小慢データを利用した二次調査は、調査方法を工夫することで可能だと思われる。

本邦では、1994 年に Fujikawa らにより大規模な JRA の全国調査が行われ、570 例の集計結果が 1997 年に報告されたが<sup>2)</sup>、この調査を最後に大規模な全国調査はおこなわれていなかった。その間に、治療の主役は NSAIDs やステロイドから MTX を中心とした DMARDs ヘシフトするなど治療概念が変化した。また、1995 年には小児の原因不明の慢性関節炎に対して、病型を 7 群に分類した JIA の疾患概念が提唱された。加えて 1990 年代末には、海外では従来の治

療に抵抗性の難治性 RA や JIA に対して生物学的製剤が導入され、その画期的な治療成績が報告されるなど、JIA 医療をとりまく環境は激変している。一方、本邦でも JIA に対する生物学的製剤の臨床治験が 2003 年から行われ、2008 年には臨床応用が始まる予定である。したがって、この時期に行った今回の JIA 二次調査は、今後の小児リウマチ医療に多様な側面から重要な情報を提供するものと考えられる。

今回の調査から、JIA の 7 疾患分類の頻度が本邦で初めて明らかにされた(表 1)。比較のために 1994 年の Fujikawa らが報告した JRA の病型頻度<sup>2)</sup> を JIA の病型分類基準にしたがって再分類すると、その比率は全身型(54.4%)、少関節型(18.2%)、RF 陽性多関節型(12.3%)、RF 陰性多関節型(12.3%)となる。今回の調査でも全身型が最も多い発症病型であったが、欧米では全身型発症は 1/5 程度に過ぎず、少関節型が過半数を占める。Fujikawa らの報告は小児科を対象に調査されたものであるために全身型が多いと説明されているが、今回の検討では小慢データをベースとしたため、診療科の偏りは少ないと思われる。したがって、全身型発症 JIA の頻度が高いことや少関節型の頻度が低いことは、本邦特有の現象かもしれない。

初期臨床像の検討では、従来の報告と大きな違いはなかった。近年、成人 RA に特異的とされる抗 CCP 抗体を二次調査を利用して JIA で検討してみたが、JIA では RF 陽性多関節型発症例でのみ陽性であることから、両者の病態の類似性が改めて示された。また、全身型発症 JIA では発症 6 か月以内の初期にもマクロファージ活性化症候

群 MAS が 7.7%に、DIC が 5.0%にみられたことが明らかにされた。いずれの病態も生命予後を左右する全身型 JIA の危険な合併症であり、病初期から一定の頻度で出現していることが示されたことは、患者管理の上でも重要な情報である。少関節型 JIA ではぶどう膜炎が発症 6 か月以内の早期に 8.2%にみられていたが、最終受診時(平均罹病期間 6 年後)にはその頻度が 17.1%に増加していた。このことは少関節型 JIA のぶどう膜炎は慢性化し持続するものが多いことを示している。

JIA 治療における NSAIDs の選択において、本邦では依然としてアスピリンが初期治療に選択されている現状が本調査から明らかになった。全身型(51.9%)、RF 陰性多関節型(41.8%)、少関節型(31.6%)、RF 陽性多関節型(23.0%)でアスピリンが選択されていたが、薬剤性肝障害の発生頻度が高いこと、ウイルス感染時にライ症候群を誘導する可能性などから、アスピリンは既に JIA 治療の第一選択薬ではなく、日本小児リウマチ学会の初期診療の指針でも、NSAIDs としてはイブプロフェン、ナイキサンなどを推奨している<sup>3)</sup>。また、実際にアスピリンの選択頻度が、最終受診時には全身型で 7.3%、他の病型でも 10%程度と低下していることから、継続使用や有効性に問題があることが示唆される。

DMARDs は JIA の関節炎病態に対する治療の中心であり、その第一選択薬は MTX である。本邦では JIA に対する保険適応は認められていないが、既に第一選択薬として使用されている現状が今回の調査で明らかとなった。しかも最終評価時(罹病期間平均 6.3 年)の時点においても、各病型で 90%

以上の症例で選択されており、その高い安全性と有効性が伺える。

一方、生物学的製剤は、現在いずれの製剤も治験中であるにもかかわらず全身型発症の 31.2%、RF 陽性多関節型発症の 34.9%に使用されていた。JIA 専門医療機関で治験を行っている医療機関の症例が本調査に含まれたことがその要因と考えられるが、今回の調査に未回答の施設での症例がすべて未使用であると仮定しても、その使用頻度は 10%程度に達するものと考えられる。これらの生物学的製剤は既に RA で認可され、成人リウマチ専門医療機関を中心に使用されていることから、今回の調査にこれらの医療機関を受診した JIA 患者が含まれた結果かもしれない。いずれにせよ、JIA に対する生物学的製剤の適応や安全な使い方に関する治療ガイドラインの策定が早急に望まれる。

関節機能では、中等度以上の機能障害を持つ例は RF 陽性多関節型発症例(15.8%)に多かったが、重度障害に限れば全身型発症に多発していた(3.6%)。RF 陽性多関節型の関節予後は一般的に不良であり、そのことは今回の調査でも明らかであるが、全身型であっても重篤な関節機能障害にいたる症例が一部に存在することを示唆している。したがって、このような難治例、重篤な関節機能障害にいたる例に対しては、2008 年中にも認可が予定されている生物学的製剤が導入されるものと思われ、今回の調査結果がこれからの生物学的製剤の有効性評価のための包括的な基礎データとして活用されることが考えられる。

## E. 結論

- 1) 小慢データを利用して JIA の二次調査を行い、496 通(回収率 39.9%)の回答を得た。
- 2) 解析対象となった 470 例で本邦 JIA の 7 病型の比率を検討すると、欧米の報告と比べて本邦では全身型が多く、少関節型、腱附着部炎関連関節炎は少なかった。また、乾癬関連関節炎の患者登録はなかった。
- 3) 発症 6 か月以内の初期病態では全身型 JIA の 7.7%にマクロファージ活性化症候群が、少関節型の 8.2%にぶどう膜炎がみられ、後者は最終評価時(平均罹病期間 6.3 年)には 17.1%に増加した。
- 4) 関節機能予後不良因子は、発症病型としては RF 陽性多関節型と一部の全身型、検査値では RF であった。
- 5) 治療では MTX が治療の中心となっていた反面、依然としてアスピリンが初期治療に選択されていた。
- 6) 難治例を中心に、生物学的製剤が既に全身型及び RF 陽性多関節型の 1/3 で使用されていた。JIA に対する生物学的の適応や安全な使用方法の確立が急がれる。

関節炎初期診療の手引き(2007 年). 日本小児科学会雑誌 111:1103-1112,2007

F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

文献

- 1) Fink CW: Proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritides of childhood. J Rheumatol 22:1566-1569, 1995.
- 2) Fujikawa et al: Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: Results of a nationwide retrospective survey in Japan. Acta Paediatr Jpn 39:245-249,1997.
- 3) 日本小児リウマチ学会：若年性特発性