

平成 21 年度厚生労働科研費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題
若年性特発性関節炎（JIA）の治癒例と死亡例の縦断的検討

研究分担者 武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授

研究要旨

JIA ではサイトカイン遮断作用を持つ生物学的製剤の導入により、その予後は大きく変化しつつある。しかし現行の小慢事業では、治癒や死亡した例は翌年には登録されないため(非継続例)、その全体予後を小慢データから評価することは困難であった。そこで、小慢非継続例に対して行われた二次調査データを利用し、2,794 例の JIA を対象に、治癒や死亡にかかわる因子を、小慢の縦断的データとリンクさせて検討した。

その結果、全身型では治癒例が多く、発症から 5 年を超えても治癒する例がみられた。一方、全身型発症関節炎持続型、RF 陽性多関節型、少関節型 extended type では治癒困難例が多く、5 年を超えて治癒する例は少なかった。また、死亡例はすべて全身型であり、その 80%は発症 2 年以内に発生していた。

Kaplan-Meyer 法を用いた累積治癒率の検討からは、女兒、RF 陽性多関節型発症、全身型発症関節炎持続型、少関節型 extended type が難治性因子として抽出された。

以上の結果は、従来の報告と一致したが、同時に、非継続例に対する追跡システムを小慢事業に構築すれば、小慢データが小児慢性疾患の有用な予後解析ツールとなりえる可能性をも示している。

研究協力者

加藤忠明（国立成育医療センター成育政策
科学研究部 部長）

A. 研究背景と目的

若年性特発性関節炎 JIA は、16 歳未満に発症する原因不明の慢性関節炎であり、難治例では関節機能が障害され、若年者の身体障害者の発生要因となる。

そのため、JIA では関節機能障害の進行を抑制し、関節機能を守ることが重要な治療目標である。しかしながら、小慢事業に JIA を登録した医療機関を対象に行った平成 19 年度の全国二次調査では、難治性 JIA 患児の関節機能障害は経過とともに進行していた¹⁾。

このような状況に対し、平成 20 年 4 月に従来の治療薬にはない効果を持った生物学的製剤が難治性 JIA に対して本邦で認可された。この生物学的製剤は、難治例の関節破壊の進行を抑制するポテンシャルを持ち、

今後の JIA の予後を大きく変える薬剤である²⁾。そこで平成 19 年度の全国調査の医療機関における生物学的製剤の導入状況や、実際の有効性や問題点を平成 20 年度に調査したところ、生物学的製剤が比較的安心して患者の日常生活や関節機能の改善させていることが明らかになった³⁾。

一方、生物学的製剤を用いた医療は、その薬剤費だけでも年間 100 万円を超える高額な医療である。したがって、このような新規医療がもたらす予後の変化を客観的に評価することは、医療経済的な視点からも重要である。

ところが、小慢データを利用して JIA の予後を評価することは困難である。その理由は、このような有効な治療が奏功して病態が治癒した場合、治療が終了することで患児は小慢制度の対象外となるからである。すなわち、治癒した患児は翌年には小慢を継続することが出来ず、「治癒」情報は小慢データに組み込まれない。同様に、予後情

表 1：対象のプロファイル

患者数	2,794 例		
年齢*(歳)	12.2±5.0	(0~19.9)	
罹病期間*(年)	4.7±4.1	(0~18.9)	
病型	(n)	(%)	男女比
全身型	1,005	36	1:1.1
全身型	965	34.5	
多関節炎持続型	40	1.4	
RF 陽性多関節型	436	15.6	1:4.4
RF 陰性多関節型	377	13.5	1:2.4
少関節型	599	21.4	1:2.6
persistent 型	546	19.5	
extended 型	46	1.6	
乾癬関連関節炎	5	0.2	1:0.3
腱附着部炎型	13	0.5	1:0.3
分類不能型	212	7.6	

*最終登録時

報として最も重要な「死亡」例の場合であっても、同様な理由で「死亡」情報が小慢データに反映されることはない。

一方、JIA ではその特性として、病態が薬剤を中止可能な「治癒」した状況まで改善しない限り、関節破壊は徐々に進行する。したがって、JIA の予後評価においては「治癒」や「死亡」は、予後や薬剤の有効性を評価する際には重要な意味を持つが、現状の小慢制度では、その「治癒」や「死亡」情報を小慢データから入手することは不可能である。

そこで、本年度の研究では、小慢事業の非継続例に対して行われた二次調査のデータを利用し、JIA の「治癒」と「死亡」に関する情報を中心に、JIA の予後にかかわる背景因子を、小慢の縦断的なデータとリンクさせて検討する。

B. 研究方法

1) 対象

平成 17 年度の小慢事業において、若年性関節リウマチ及び JIA として登録された症例を対象とした(以降 JIA と表記)。

一方、平成 17 年度に小慢事業に登録されたが、平成 18 年度に非継続となった症例に対する二次調査が平成 21 年に行われた。この調査の対象となった膠原病は 1,551 例あり、二次調査では 936 例から回答が得られ

(回収率 60.3%)、そのうち有効回答 925 例に含まれていた JIA 327 例を、本研究の対象に追加した。この JIA 327 例には、治癒例 62 例、死亡例 6 例が含まれていたが、解析にあたっては、病型が明記された治癒例 41 例と死亡例 6 例を抽出した。

2) 方法

重複して登録された患者は、医療意見書の生年月日、性別、発症年月を用いて同定したうえで単一化した。経過中の転帰の評価は、平成 10~19 年医療意見書に記載された縦断的な情報を用いた。罹病期間は、医療意見書の発症日から最終登録時点までの期間とした。また、最終登録時の状況で最終予後を評価したが、二次調査対象となった非継続例の評価は、平成 17 年度の登録時で評価した。

表 2：治癒例、死亡例の病型分布

	治癒例		死亡例	
	(n)	(%)	(n)	(%)
全身型	41	69.5	5	100
全身型で経過	41		5	
多関節型で経過	0		0	
RF 陽性多関節型	2	3.4	0	
RF 陰性多関節型	6	10.2	0	
少関節型	9	15.3	0	
persistent 型	9		0	
extended 型	0		0	
乾癬関連関節型	0	0	0	
腱附着部炎	0	0	0	
分類不能型	1	1.7	0	

C. 研究結果

1. 対象のプロファイル

JIA 2,794 例が解析対象となった(表 1)。対象の最終登録時の平均年齢は 12.2 歳、平均罹病期間は 4.7 年であった。

病型では全身型が最も多く(36.0%)、次いで少関節型(21.4%)、RF 陽性多関節型(15.6%)、RF 陰性多関節型(13.5%)の順であった。男女比では、全身型では性差はなく、乾癬関連関節炎型や腱附着部炎関連関節炎型では男児が多く、RF 陽性/陰性多関節型、少関節型では女児が多かった。

2. 治癒例と死亡例の検討

1) 病型分布(表 2)

治癒例が最も多かったのは全身型であり、

表 3：治癒例、死亡例の発生時期

罹病期間(年)	症例数	治癒例					死亡例	
		全身型	RF 陽性多関節	RF 陰性多関節	少関節型	分類不能	総計	全身型
0	346	4			2		6	1
1	343	6		2			8	2
2	294	9					9	1
3	290	6	1		3		10	
4	234	4		1			5	
5	212	3			3	1	7	
6	173						0	
7	150			2			2	
8	127	1		1			2	
9	114	2			1		3	
10	60	1					1	
11	56						0	
12	58	3					3	
13	38						0	
14	49		1				1	1
15	31	1					1	
≥16	58	1					1	
合計	2,633	41	2	6	9	1	59	5

治癒例全体の約 70%を占めた。全身型には経過過程で多関節炎のみ遷延するサブタイプがあるが、このタイプで治癒した例はなかった。一方、RF 陽性多関節型では治癒例は僅か 2 例と少なく治癒例全体の 3%に過ぎなかった。少関節型で治癒した 6 例(10.2%)のサブタイプを検討すると、治癒例はすべて関節炎数が 4 関節以下で持続する persistent タイプであった。

治癒率を病型別に検討すると、全身型では 41/1,005(4.1%)であったが、RF 陰性多関節型では 6/377(1.6%)、少関節型では 9/599(1.5%)であり、RF 陽性多関節型では 2/436(0.5%)と最も低率であった。

死亡例は全例が全身型であった。

2) 発生時期(表 3)

罹病期間が明らかな 2,633 例で、治癒例、死亡例がどの時期に発生しているかを検討した。

治癒例の検討では、治癒例の 3/4 は発症から 5 年以内に発生していた(45/59, 76.2%)。病型別に治癒例の発生状況を検討すると、全身型では 5 年を超えても治癒する例が治癒例の 1/5 (9/41, 22.0%)にみられたが、他の

表 4：治癒・非治癒例の初期臨床像

全身型	治癒例		P-value
	治癒例	非治癒例	
症例数	22	573	
発症年齢	6.9±4.1	7.2±4.3	ns
男女比	13:09	279 : 282	ns
関節痛	14/21	421/558	ns
皮疹	9/20	348/554	ns
ESR(mm/h)	63±25	71±29	ns
WBC 増加	15/22	434/554	ns
血小板増加	0/3	124/272	ns
少関節型	治癒例		P-value
	治癒例	非治癒例	
症例数	6	266	
発症年齢	7.9±3.3	7.5±4.2	ns
男女比	3:03	80 : 180	ns
関節痛	6/6	259/266	ns
眼症状	0/6	20/248	ns
ESR(mm/h)	58±26	45±29	ns
WBC 増加	0/6	110/255	0.0411
血小板増加	0/6	44/139	ns

病型では少なかった。

死亡例は全身型のみでみられたが、その 80%は発症から 2 年以内に発生していた。

表 5: 治癒・非治癒例の経過中の転帰

全身型							
罹病期間 (年)	治癒例 (n=22)			非治癒例 (n=573)			P-value
	寛解 (n)	軽快 (n)	合計 (%)	寛解 (n)	軽快 (n)	合計 (%)	
1	9	11	90.9	119	203	74.2	ns
2	6	11	85	116	184	78.7	ns
3	7	6	100	98	175	79.4	ns
4	1	3	100	80	127	74.5	ns
5	5	0	83.3	51	112	70.6	ns
6	4	1	83.3	57	70	64.1	ns
7	5	2	87.5	33	72	69.1	ns
8	4	1	71.4	31	49	62.5	ns
9	3	2	83.3	22	38	58.3	ns
10	3	0	60	18	38	65.9	ns

少関節型							
罹病期間 (年)	治癒例 (n=6)			非治癒例 (n=266)			P-value
	寛解 (n)	軽快 (n)	合計 (%)	寛解 (n)	軽快 (n)	合計 (%)	
1	2	2	100	47	133	65.5	ns
2	0	4	80	49	142	77.3	ns
3	0	5	83.3	44	106	71.8	ns
4	1	3	100	33	84	74.1	ns
5	3	0	75	26	60	69.4	ns
≥6	0	3	100	86	224	64.3	ns

3. 治癒の予測

1) 初期臨床像による予測(表 4)

治癒例の多かった全身型と少関節型において、発症初期の臨床像から将来の治癒を予測し得る因子が存在するかを検討した。対象は、発症から1年未満に新規登録されていた全身型 595 例(治癒例 22 例、非治癒例 573 例)と少関節型 272 例(治癒例 6 例、非治癒例 266 例)で、それぞれの病型で治癒例と非治癒例の初期臨床像を比較した。

その結果、全身型では初期臨床像から将来の治癒、非治癒を予測する因子は抽出出来なかった。一方、少関節型では、新規登録時に白血球増加のない例が治癒例に多い傾向を認めたものの (P=0.0411)、他の臨床所見では有意なものは見られなかった。

2) 経過中の転帰による予測(表 5)

経過中に医療意見書の転帰欄に「寛解」あるいは「軽快」と記載された患者が、実際にその後の経過で治癒に至る可能性を検証するために、経過中の「寛解」、「軽快」と記載された患者比率を、実際の治癒例と非

治癒例とで比較した。

その結果、経過中に寛解、軽快と転帰欄に記載された患者の比率は、経過中のどの時期においても実際の治癒群で高かったが、非治癒群との間に有意差を認めなかった。

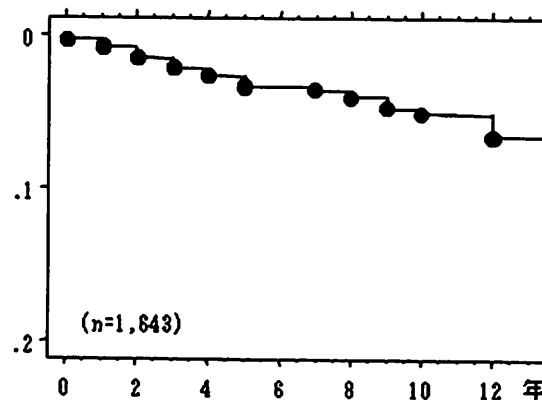


図1: JIA全体での累積治癒率

4. 累積治癒率を用いた予後因子の検討

1) JIA 主要 4 病型の累積治癒率

JIA の 7 病型のうち、従来の若年性関節リウマチ JRA に相当する全身型、少関節型

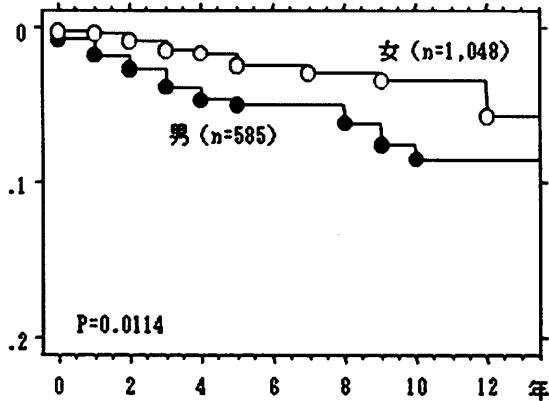


図2a: 男女別累積治癒率

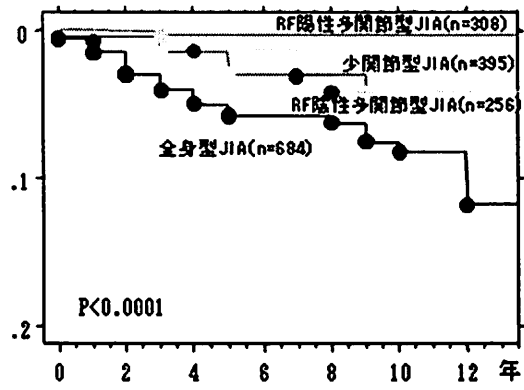


図2b: 発症病型別累積治癒率

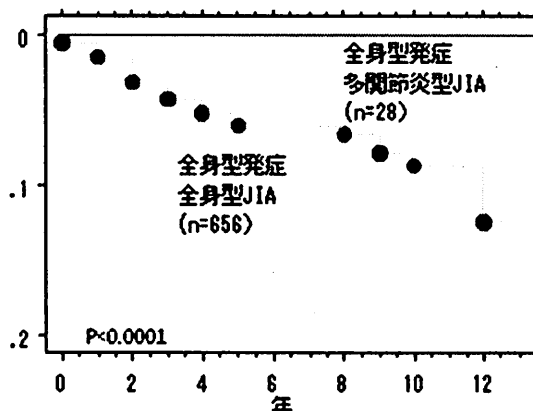


図2c: 全身型発症例の累積治癒率

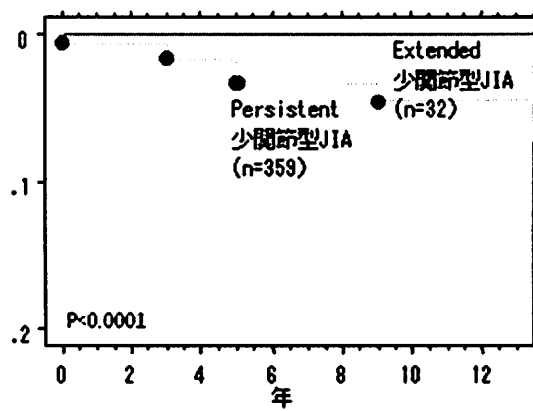


図2d: 少関節型発症例の累積治癒率

RF 陽性多関節型、RF 陰性多関節型の 4 病型が JIA の 94% を占める¹⁾。そこでこの JIA の主要 4 病型を対象に、発症時期や最終観察時期が明らかな 1,643 例で累積治癒率を検討した(図 1)。その結果、対象となった JIA の 5 年治癒率は 3%、10 年治癒率は 5% であった。

2) 難治性因子の検討

JIA 主要 4 病型の患児がもつ背景因子別に累積治癒率を検討し、Logrank test を用いて治癒と関連する因子を検討した。

1) 性差

JIA の累積 5 年治癒率を男児(585 例)と女児(1048 例)で検討すると、男児では 5.0%、女児で 2.4% であり、女児の方が有意に難治であった($p=0.0114$ 、図 2a)。

2) 発症病型

累積治癒率は病型で有意に異なっており($P<0.0001$)、それぞれの病型における 5 年治癒率は全身型で 5.8%、少関節型で 3.0%、

RF 陰性多関節型 1.3%、RF 陽性多関節型 0.4% であり、RF 陽性多関節型が最も難治であった(図 2b)。

3) 病型のサブタイプ

各病型における累積治癒率を、それぞれの病型のサブクラスで検討した。

全身型発症 JIA では、その後の経過から、全身性炎症病態を反復する例(全身型)と、慢性関節炎病態が顕在化する例(多関節炎型)の二つのサブタイプに分けられる。そこで、それぞれのサブタイプで 5 年累積治癒率を検討すると、全身型で経過した例は 6.1% であったが、多関節炎型では治癒した例はなかった($p<0.0001$ 、図 2c)。

一方、少関節型発症 JIA では、発症から 6 か月を超えても関節炎数が 4 関節以下に留まる persistent type の累積 5 年治癒率は 3.2% であったが、関節炎数が 5 関節を超える extended type では治癒した例はなく、両群間に有意差を認めた($p<0.0001$ 、図 2d)。

D. 考察

若年性関節リウマチ JRA は 16 歳未満の小児期に発症する慢性難治性関節炎を中核病態とする疾患である。2004 年には WHO を中心に病型の定義や分類基準が整理され、若年性特発性関節炎 JIA と呼称されるようになった⁴⁾。また、治療においては 1999 年から欧米でサイトカイン遮断作用を持つ生物学的製剤が導入され、その治療体系や予後は大きく変化しつつあった。

そこで、平成 19 年度には JIA を対象に小慢データを利用した全国二次調査を行い、本邦における JIA の病型頻度を初めて報告し、併せて治療や予後の実態を報告した¹⁾。またその調査から、本邦でも既に難治例を中心に生物学的製剤が使用されていたことが判明した。また、本邦でも平成 20 年に生物学的製剤の本格的な導入が JIA で始まったことから、平成 20 年度には、生物学的製剤の導入状況や治療効果、安全性などの調査を行った³⁾。

このように、JIA に対する医療は大きく変化しており、高額な生物学的製剤による医療が、JIA の予後をどう変化させるかについて評価することは、医療経済的な視点からも必要と思われる。しかしながら、現状の小慢事業への登録システムでは、症状が寛解・治癒した症例だけでなく、死亡例などの重要な予後情報を収集することは、きわめて困難であった。

そこで、今年度の検討では、平成 17 年度の小慢事業に登録されながら、平成 18 年度には非継続となった症例を対象に行われた全国二次調査のデータを利用することで、従来の小慢制度では抽出できなかった治癒例や死亡例を含む JIA 2,794 例で、縦断的な予後因子の解析を行った。

解析対象とした JIA 2,794 例の病型比率(表 1)は、我々が平成 19 年度の本研究で初めて報告した全国二次調査で得た JIA の病型比率(全身型 42%、少関節型 20%、RF 陽性多関節型 18%、RF 陰性多関節型 14%)とほぼ同等であった¹⁾。このことは、本研究の対象が、片寄りのない一般的な症例であることを示唆している。また、平成 19 年度の研究で、capture-recapture 法を用いて推定した本邦 JIA の患者数が 2,893 例(95%信

頼区間 2,427~3,360)であったことから、本研究では疫学調査から推定されるほとんどの JIA 患者を網羅しているものと思われた⁵⁾。

JIA における治癒例は、病型別には全身型に多いこと、RF 陽性多関節型では少ないことが今回の調査で判明した。しかし、同様の結果は、既に多くの調査から報告されており、小慢事業非継続例に対する調査を行うことで、初めて小慢データで明らかに出来た点に意義がある。

一方、JIA の死亡例に対する大規模な検討は、これまで本邦では行われていなかった。

その意味では、今回の小慢データでは死亡例のすべてが全身型であったこと、また発症から 2 年以内の早期に死亡例が集中していたことなどは、新しい知見である。

小慢データの特性は、登録患者数が多いだけでなく、個々の登録患者の長期間にわたる縦断的なデータを有していることであり、慢性疾患の予後を検討するには最適な特性を備えたデータベースである。そこで、小慢登録患者の縦断的なデータを用いて、JIA の予後因子を検討した。

その結果、初期臨床像や経過中の転帰からは、その予後を推定することは困難であることが判明した。一方、全身型では、発症から 5 年を超えても治癒する例がみられたが、一方、関節炎病態が中心の他病型では、5 年を経過して治癒した例は少なかった。また、Kaplan-Meyer 法を用いて JIA の難治性因子を検討すると、病型では RF 陽性多関節型、全身型発症多関節炎持続型、少関節型発症 extended type が抽出された。

同様な結果は、小規模な検討や単一施設での検討でも報告されているが、本研究のような多数例の JIA で累積治癒率を検討した報告は、海外を含めて存在しない。ただ、本研究では対象を平成 17 年度に登録された症例に限定し、最終予後を平成 18 年の単年で評価したものであるため、そのまま他の報告と比較することは出来ない。

したがって、小慢事業に非登録となった症例に対する追跡システムを構築し、非登録となった理由や転帰に関するデータを毎年収集し蓄積することが出来れば、小慢データは、世界に類を見ない有用な小児慢性疾患の予後解析ツールとなるものと思われる。

また、本研究はその可能性の一端を示したものである。

小慢事業が小児慢性難治性疾患を対象とした研究的側面を持つ以上は、疾患の自然経過や介入した医療によるアウトカムを正しく評価するシステムが必要である。

E. 結論

- 1) 平成 17 年度の小慢事業に登録された JIA 2,794 例を対象に、小慢非継続例に対する二次調査のデータを利用して、その治癒や死亡状況を調査した。また、難治性因子や治癒予測の解析は、平成 10～19 年の縦断的なデータとリンクさせて解析した。
- 2) 治癒例の 70% を全身型発症が占めたが、しかし全身型で発症して多関節炎が持続する例では治癒例はなかった。一方、RF 陽性多関節型では治癒例が少なく、少関節型 extended type では治癒例はなかった。
- 3) 死亡例は全例が全身型で、その 80% は発症 2 年以内に死亡していた。
- 4) 全身型では発症から 5 年経過後も治癒例がみられたが、他の病型では少なかった。
- 5) 初期臨床像や経過中の転帰から、治癒を予測し得る因子は抽出出来なかった。
- 6) 累積治癒率の検討で有意に難治であったものは、女兒、病型では全身型発症多関節炎持続型、RF 陽性多関節型、少関節型 extended type であった。
- 7) 小慢データから予後解析を可能にするためには、小慢事業非継続例に対する追跡調査システムの構築が必要である。

文献

- 1) 武井修治、山下早苗、加藤忠明：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。小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究。平成 19 年度 総括・分担研究報告書 2008: 102-113.
- 2) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet

2008; 371: 998-1006.

- 3) 武井修治、今中啓之、山下早苗。難治性若年性特発性関節炎(JIA)に対する抗サイトカイン療法導入の現状と問題点。小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究。平成 20 年度 総括・分担研究報告書 2009: 123-129.
- 4) Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390-392.
- 5) 武井修治、加藤忠明。Capture-recapture 法による若年性関節リウマチ JRA の疾患頻度の推定。子どもの病気に関する包括的データベースの構築とその利用に関する研究。平成 19 年度総括・分担研究報告書,2008:129-133.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし