

生物学的製剤による治療がもたらした若年性特発性関節炎 JIA の 臨床病態の変化

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 2008 年に炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤が若年性特発性関節炎 (JIA) に対して保険適応となり、難治例において長期寛解例や完治例が診療施設から報告されるようになった。しかし、生物学的製剤の治療がもたらした JIA 全体の臨床病態の変化について、全国的に調査した大規模研究はない。そこで、生物学的製剤が JIA の治療薬として保険適応となる前の 2005 年と、適応承認から 5 年目にあたる 2012 年の小慢事業に JIA として登録された患者を対象に、医療意見書に記載された膨大な臨床データを用いて、生物学的製剤がもたらした臨床病態の変化の全体像を分析した。

その結果、2012 年には生物学的製剤は JIA 全体の約 1/3 で使われており、その導入率は RF 陽性多関節炎で約 60%、全身型で約 40%に達していた。また、小慢に登録された JIA 患者全体の臨床像を、生物学的製剤の認可前 (2005 年) と認可後 (2012 年) の小慢データで比較すると、2012 年の小慢申請時の臨床症状(関節症状、皮疹、発熱)や炎症所見 (赤沈、CRP 値)は有意に改善していた。また、全身型の比率は 2012 年には有意に低下していたことから、生物学的製剤が全身型難治例の完治率を高めている可能性が示唆された。一方、RF 陽性多関節炎ではその比率に変化がないことから、病態を寛解させても完治率を高めているわけではないことが推定された。また、抗核抗体(ANA)については、生物学的製剤の導入が進んだ 2012 年には陰性例の比率が有意に低下し、低価 ANA を示す患者比率が有意に増加していた。

以上から、生物学的製剤は本邦の JIA 全体の臨床病態を改善させていることが判明した。しかし、その有用性や安全性を評価するためには、より詳細な二次調査が必要と思われる。
Key words: 若年性特発性関節炎、生物学的製剤、有効性、抗核抗体

A. 研究目的

若年性特発性関節炎(JIA)は 16 歳未満で発症した原因不明の関節炎であり、治療抵抗例では関節の機能障害が進行する。またその主要病型である全身型では、治療の第一選択薬はステロイドであるため、全身型 JIA の難治例では低身長や骨粗鬆症などステロイドの副作用が重要な問題となる。

このような JIA 難治例に対する治療薬として、欧米では抗 TNF 作用をもつ生物学的製剤であるエタネルセプト etanercept (ETN)が 1999

年に認可された。その後、2008 年にはアダリムマブ adalimumab (ADA)が、2012 年には抗 IL-6 作用を持つトシリズマブ tocilizumab (TCZ)が相次いで欧米で認可され、その画期的な治療成績が世界中から相次いで報告されている。

一方、本邦で JIA に対する生物学的製剤の臨床治験が始まったのは 2003 年末の ETN であり、翌 2004 年には TCZ、2008 年には ADA の臨床治験が開始された。その結果、2008 年には JIA に対する本邦で初めての生物学的製

剤として TCZ が保険適応を取得した。以降 2009 年には ETN が、2012 年には ADA が承認され、生物学的製剤による治療が治療抵抗性の JIA を対象に拡大しつつある。

われわれは、生物学的製剤による JIA の臨床病態や予後の変化を予想し、本邦で適応承認を受ける前年の 2007 年に小慢データを利用した全国二次調査を行い、生物学的製剤の有用性や安全性を評価するためのベースラインデータを報告した（平成 19 年度総括・分担研究報告書 p102-113）。一方、我々は、生物学低剤の導入 8 年目にあたる 2015 年に、小慢データを利用した全国二次調査を行うことを計画しており、今回はその pilot study として、2012 年の小慢データを用いて、JIA 治療における生物学的製剤の普及度やその臨床像の変化を比較した。

B. 研究方法

生物学的製剤が JIA の治療薬として保険適応となる前の 2005 年と、適応承認から 5 年目にあたる 2012 年の小慢事業において、JIA として登録された患者の医療意見書から臨床データを採取した。対象は JIA の定義に従って 16 歳未満の発症例を抽出し、また医療意見書に記載された病型は、JIA 分類基準に従って再分類した。

生物学的製剤の普及に伴う JIA 全体の変化については、医療意見書に記載された性別、発症年齢、医療意見書記載時の年齢、罹病期間、治療内容、検査所見、臨床症状を解析し、2005 年と 2012 年を比較した。また生物学的製剤の有無による臨床像の違いは、2012 年の患者データで比較した。

提供された小慢データでは、個人の特定が可能な氏名や住所等の情報は除かれていたが、医療意見書の申請時に同意の得られていたデータのみを解析することで、倫理的配慮を行った。

C. 研究結果

1. 調査対象（表 1）

小慢事業に JIA として登録された症例のうち、2005 年の 1,393 例、2012 年の 2,173 例が解析対象となった。

これらの患者には、疾患活動性の高い新規申請例と、慢性に経過している継続申請の症例が含まれるが、新規申請症例の比率は 2005 年で 17.4%、2012 年で 16.6%であり、有意差はなかった。また、それぞれの男女比（1:1.9 と 1:2.1）、平均発症年齢（7.3 歳と 7.5 歳）、医療意見書提出時の罹病期間（4.6 年と 4.8 年）についても、両群間には有意差を認めなかったことから、二つの解析対象患者群は全体としては同質な集団であると思われた。

2. 病型比率の変化

JIA の主要病型である全身型では、2005 年データでは 36.1%であったものが 2012 年では 32.4%へとわずかに減少していた（ $p=0.0304$ ）（表 2）。一方、少関節型、腱付着部炎関連関節炎 enthesitis related arthritis (ERA) では有意な比率の増加が（それぞれ、 $p=0.0214$, $p=0.0035$ ）、未分類群では有意な比率の減少がみられた（ $p<0.0001$ ）。

3. 治療の変化

生物学的製剤の併用率は、2005 年には臨床治験中の患者を含めても 5.5%に過ぎなかったが、2012 年にはその 6 倍の 33.2%に達していた（ $p<0.0001$ ）（表 3）。また、免疫抑制薬やステロイド薬の併用率には変化はなかったが、疾患修飾性抗リウマチ薬 DMARDs は、2005 年の 23.1%から 2012 年には 35.5%へと増加したが（ $p<0.0001$ ）、非ステロイド系抗炎症薬 NSAIDs の使用は、それぞれ 63.1%から 55.4%へと有意に減少していた（ $p<0.0001$ ）。

4. 臨床症状のある患者比率の変化

関節症状ありとした患児は、2005 年には 75.5%に達していたが、2012 年には 67.4%へ

と有意に減少していた($p<0.0001$) (表 4)。また皮膚症状、発熱においても、いずれも有意に症状のある患者比率は低下していたが、眼症状のある患者比率には変化は見られなかった。

5. 検査所見の変化

赤沈値(ESR)、CRP 値を用いて炎症所見をもつ患者比率の変化を検討した (表 5)。その結果、ESR の 1 時間値が 15mm/h 以上亢進した患者の比率は 2005 年の 56.6%から 33.1%へと有意に低下していた($p<0.0001$)。また CRP 値も同様で、CRP 値 1mg/dl 以上の陽性率は 2005 年の 48.5%から 22.6%へと有意に低下し、平均 CRP 値もそれぞれ 1.7 ± 2.6 mg/dl ($n=1,063$)から 0.7 ± 1.9 mg/dl($n=1,843$)へと低下していた($p<0.0001$)。

抗 TNF 製剤では抗核抗体 ANA を陽性化させ、SLE を発症させるリスクが報告されている。そこで、ANA を陰性(陰性または 20 倍未満)、低値陰性 (20 倍~80 倍未満)、低値陽性 (80 倍~320 倍未満)、陽性 (320 倍以上)に分けて、2005 年(生物学的製剤使用率 5.5%)と 2012 年(同 33.2%)を比較した。その結果、ANA 陰性患者の比率は、2005 年の 29.3%から 2012 年には 18.9%へと低下したが、低値陰性率は逆に 42.6%から 52.1%へと増加し、いずれも有意差を認めた (いずれも $p<0.0001$)。

6. 生物学的製剤による治療

1) 生物学的製剤の病型別導入率

2012 年には全体では 33.2%の症例で生物学的製剤が導入されていた。そこで 2012 年の小慢データを用いて、生物学的製剤の導入率を病型別に検討した。

その結果、生物学的製剤の導入率が最も高い病型はリウマトイド因子(RF)陽性多関節型で(57.7%)、次いで RF 不明の多関節型(43.7%)、全身型(38.2%)、RF 陰性多関節型(29.8%)の順であった (表 6)。また最も導入率が低いのは、少関節型(11.4%)であった。

2) 生物学的製剤導入群と非導入群の比較

2012 年の小慢データで解析対象とした JIA 2,173 例を、生物学的製剤導入群(Bio 治療群 722 例)と非導入群 (非 Bio 治療群 1,451 例) の 2 群に分け、その臨床症状、検査所見、併用薬を検討した (表 7)。

比較した Bio 治療群($n=722$)と非 Bio 治療群 ($n=1,451$)の両群間に性差や発症年齢には有意差を認めなかったが、その罹病期間はそれぞれ 6.0 ± 4.0 年(range 0-19.1 年)と 4.2 ± 3.8 年 (0-18 年)であり、Bio 治療群で有意に罹病期間が長かった($p<0.0001$)。

臨床症状では、発熱や皮膚症状のある患者比率は有意に非 Bio 治療群で高かったが(それぞれ $p<0.0001$ 、 $p=0.0009$)、関節症状のある患者比率には有意差を認めなかった。

検査値では、ESR15mm/h 以上や CRP 1mg/dl 以上の炎症を持つ例は有意に非 Bio 治療群に多く(いずれも $p<0.0001$)、平均 CRP 値は Bio 治療群で 0.4mg/dl、非 Bio 治療群で 0.9mg/dl と有意差を認めた($p<0.0001$)。

D. 考察

本邦で JIA に対して生物学的製剤が保険適応となった 2008 年から、7 年の月日が経過した。現在では、ETA と ADA (いずれも抗 TNF 製剤)、また抗 IL-6 製剤の TCZ が JIA の診療現場で用いられ、難治例を中心に目覚ましい効果を挙げている。一方、生物学的製剤による治療は、年間で 120 万円前後の医療費を必要とする高額な医療である。したがって、この高額な医療費負担を軽減する小慢事業は、難治性 JIA 患児家族に多大な経済的な恩恵をもたらした。そればかりか生物学的製剤は、従来の治療では障害者となって福祉を受ける可能性のある難治例に長期寛解や完治をもたらし、成人後の就労を可能にするなど、社会貢献を果たせる社会人へと転換させるポテンシャルを持った治療薬でもある。

しかしながら、生物学的製剤が JIA 難治例

の臨床病態をどのように改善させているかを検討した大規模研究はない。そこで膨大な情報を持つ小慢データを用いて、生物学的製剤が本邦の JIA 患者の臨床病態をどう変えているかを検討した。

2012 年の小慢データでは、生物学的製剤による治療を受けた患者は JIA 全体の 1/3 に達していた (表 3)。病型別には、生物学的製剤は難治性である RF 陽性多関節炎の約 6 割、全身型の約 4 割で導入されていたが、従来の治療で寛解例の多い少関節型ではその導入率は約 10%と低率であった (表 6)。以上から、生物学的製剤は JIA 難治例に対する治療として定着していることが示唆された。

病型別の患者比率を 2005 年と 2012 年で比べると、全身型の比率が有意に低下していた。全身型 JIA は従来の治療で全体の 80%は完治するため、生物学的製剤は完治困難な 20%に用いられていると思われるが、JIA が完治して治療を終了すれば小慢制度の継続申請は出来ない。したがって、2012 年の小慢データで JIA 全身型の比率が低下したことは、生物学的製剤の導入が、難治性全身型の完治率を高めている可能性が示唆される。実際、当科で TCZ を導入した全身型難治例 28 例のうち、7 例が完治を達成して小慢制度の利用を中止している。

もう一つの難治性 JIA である RF 陽性多関節炎では、病型の比率に変化はない。その一方で生物学的製剤は、関節症状を持つ患者の比率、血沈亢進例の比率、CRP 陽性率、平均 CRP 値などを減少させている。また、関節症状に対して使用される NSAIDs の併用率も、有意に減少している。以上から、RF 陽性多関節炎患者では、生物学的製剤が関節炎病態の寛解維持に有用であるものの、治療を中止して完治できる症例は限られていることが示唆される。

抗 TNF 製剤による治療を受けた患者では、抗核抗体(ANA)の陽性率や抗体価が増加することが知られており、ANA 陰性と定義さ

れている血清反応陰性脊椎症の 71%で ANA が陽性化したとの報告 (Rycke LD, et al. *Arthritis Rheum*, 2003)がある。また、抗 TNF 製剤で治療された関節リウマチ RA で ANA が陽性化し、その 0.19%にループス様症状が出現したという報告もある (Bandt MD et al, *Arthritis Res Ther*. 2005)。そこで JIA 患児の ANA 抗体価を 2005 年と 2012 年で比較したところ、ANA 陽性率 (80 倍以上)には変化はないものの、20 倍から 80 倍未満の低力価 ANA を示した患者比率は、2012 年で有意に増加した。しかし生物学的製剤でも抗 IL-6 作用を持つ TCZ では ANA 価を増加させる報告はないため、この変化が抗 TNF 製剤によるものかについての検討は、抗 TNF 製剤使用例に限定した解析が必要である。

このように、医療意見書の項目を用いたデータ解析には限界があるが、本邦 JIA の約 1/3 が生物学的製剤で治療されていた 2012 年の状況は、生物学的製剤が保険適応となる以前の状況から大きく改善していることが判明した。生物学的製剤は高額な医薬品であり、小慢事業による医療費支援が限りのある社会的医療資源に依存していることを考えれば、その有効性や安全性に関するアウトカムを明確にし、適切な導入基準を明確にすることは重要な命題である。そこで次年度には、今回の解析を元に小慢事業への JIA 患者の登録施設に対する全国二次調査を行い、生物学的製剤がもたらした有効性と安全性、それに患者状況についてより詳細に検討したい。

E. 結論

- ・ 生物学的製剤は、2012 年には JIA 全体の約 1/3 で使われており、その導入率は RF 陽性多関節炎で約 60%、全身型で約 40%に達し、難治性 JIA の治療として定着していた。
- ・ 小慢に登録された JIA 患者全体の臨床像を、生物学的製剤の認可前 (2005 年) と認可後 (2012 年) の小慢データで比較すると、2012

年の小慢申請時の臨床症状(関節症状、皮疹、発熱)や炎症所見(赤沈、CRP 値)は有意に改善していた。

・ JIA 病型の比率を 2005 年と 2012 年で比較すると、全身型の比率は 2012 年には有意に低下しており、生物学的製剤が難治性全身型の完治率を高めている可能性が示唆された。一方 RF 陽性多関節炎では、その比率に変化がないことから、寛解状態を導入できても完治率を高めている訳ではないことが推定された。

・ ANA については、生物学的製剤の導入が進んだ 2012 年には陰性例の比率が有意に低下し、低価 ANA を示す患者比率が有意に増加していた。これが抗 TNF 製剤の影響によるものかについては、抗 IL-6 製剤との比較が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 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
3. その他
なし

表 1 解析対象 JIA のプロフィール

小慢データ	2005年		2012年		p-value
	1,393		2,173		
症例数	1,393		2,173		
男:女	467:875	(1:1.9)	698:1470	(1:2.1)	ns
発症年齢(年)	7.3±4.3	(n=1,258)	7.5±4.4	(n=2,021)	ns
罹病期間(年)	4.6±4.1	(0-18.9)	4.8±4.0	(0-19.1)	ns
新規申請	236/1357	17.4%	357/2154	16.6%	ns

表 2 病型比率の変化

小慢データ	2005年		2012年		p-value
	n=1,212	(%)	n=2,108	(%)	
全身型	438	36.1	684	32.4	0.0304
少関節炎	226	18.6	464	22.0	0.0214
RF陽性多関節炎	196	16.2	355	16.8	ns
RF陰性多関節炎	185	15.3	362	17.2	ns
RF不明多関節炎	82	6.8	135	6.4	ns
乾癬関連関節炎	2	0.2	8	0.4	ns
ERA	5	0.4	32	1.5	0.0035
未分類型	78	6.4	68	3.2	<0.0001

ERA:付着部炎関連関節炎

表 3 治療の変化

小慢データ	2005年		2012年		p-value
	n=1,393	(%)	n=2,173	(%)	
生物学的製剤	76	5.5	722	33.2	<0.0001
DMARDs	322	23.1	771	35.5	<0.0001
免疫抑制薬	397	28.5	634	29.2	ns
ステロイド薬	665	47.7	1,074	49.4	ns
NSAIDs	879	63.1	1,204	55.4	<0.0001

DMARDs: 疾患修飾性抗リウマチ薬、NSAIDs: 非ステロイド系抗炎症薬

表 4 臨床症状をもつ患者比率の変化

臨床症状	2005年		2012年		p-value
	n=1,393	(%)	n=2,173	(%)	
関節症状	951/1,259	75.5	1,426/2,116	67.4	<0.0001
皮膚症状	213/1,258	16.9	251/2,100	12.0	<0.0001
発熱	357/1,225	29.1	381/2,093	18.2	<0.0001
眼症状	105/1,241	8.5	144/2,079	6.9	ns

表 5 検査所見の変化

小慢データ	2005年		2012年		p-value
	n=1,393	(%)	n=2,173	(%)	
ESR \geq 15	542/957	56.6	576/1,740	33.1	<0.0001
CRP \geq 1	516/1063	48.5	417/1,843	22.6	<0.0001
CRP (mg/dl)	1.7 \pm 2.6		0.7 \pm 1.9		<0.0001
ANA	(n=817)	(%)	(n=1,177)	(%)	
<20倍	239	29.3	222	18.9	<0.0001
20-<80倍	348	42.6	613	52.1	<0.0001
80-<320倍	160	19.6	250	21.2	ns
320倍以上	70	8.6	92	7.8	ns

表 6 生物学的製剤の病型別導入率 (2012)

病型分類	導入例数	(%)
全身型	261/684	38.2
少関節炎	53/464	11.4
RF陽性多関節炎	205/355	57.7
RF陰性多関節炎	108/362	29.8
RF不明多関節炎	59/135	43.7
乾癬関連関節炎	2/8	25.0
ERA	6/32	18.8
未分類型	14/68	20.6

ERA:付着部炎関連関節炎

表 7 生物学的製剤 (Bio)導入群、非導入群の比較 (2012 年小慢データ)

	Bio治療群		非Bio治療群		p-value
症例数	722		1,451		
男:女	228:493 (1:2.2)		470:977 (1:2.1)		ns
発症年齢(年)	7.5±4.5 (n=674)		7.5±4.4 (n=1,347)		ns
罹病期間(年)	6.0±4.0 (0-19.1)		4.2±3.8 (0-18)		<0.0001
治療薬	(n=722)	(%)	(n=1,451)	(%)	
DMARDs	221	30.6	413	28.5	ns
免疫抑制	281	38.9	490	33.8	0.0271
ステロイド薬	380	52.6	694	47.8	ns
NSAIDs	310	42.9	894	61.6	<0.0001
臨床症状		(%)		(%)	
関節症状	478/703	68.0	948/1,413	67.1	ns
皮膚症状	60/691	8.7	191/1,409	13.6	0.0009
発熱	89/698	12.8	292/1,395	20.9	<0.0001
眼症状	52/698	7.4	92/1,381	6.7	ns
検査所見		(%)		(%)	
ESR≥15 mm/h	136/589	23.1	440/1,151	38.2	<0.0001
CRP≥1 mg/dl	89/616	14.5	328/1,227	26.7	<0.0001
CRP (mg/dl)	0.4±1.5		0.9±2.1		<0.0001
ANA	(n=334)	(%)	(n=843)	(%)	
<20倍	76	22.8	146	17.3	0.0316
20-<80倍	167	50.0	446	52.9	ns
80-<320倍	71	21.3	179	21.2	ns
320倍以上	20	6.0	72	8.5	ns

DMARDs: 疾患修飾性抗リウマチ薬、NSAIDs: 非ステロイド系抗炎症薬