

成人期移行直前の JIA の臨床像とその特性

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

難治性 JIA に生物学的製剤が導入され、患児の臨床像や QOL は著しく改善した。しかし生物学的製剤は JIA 病態を根治させるものではないため、小慢事業の対象年齢を超えて成人期へ carry over した場合は高額な医療負担が発生し、治療継続が困難となる。そこで小慢事業対象の上限年齢である 19 歳の JIA 患者の臨床像とその特性を、平成 24 年度の医療意見書のデータから検討した。

その結果、19 歳の JIA では全身型発症例が最も多く、その平均罹病期間は 9.3 年であった。また、その 63.7% に関節症状があり、41.3% が生物学的製剤で治療され、その 47.2% は 2 製剤以上の他の治療薬が併用されていた。また、継続申請時の年齢が 5 歳、10 歳、15 歳の群とその経過予後を比較すると、寛解（22.6%）は最も低率で、再燃・再発・悪化・不変（32.1%）は最も高率で、合併症のある例（30.2%）も最も高率であった。

以上から、19 歳時に小慢の継続申請をした JIA では、その多くは難治性病態が持続しており、生物学的製剤を中心とした治療継続が必要と思われた。

A. 研究目的

16 歳未満で発症した原因不明の慢性関節炎は若年性特発性関節炎（JIA）と総称され、定義に従って 7 病型に分類される。そのうち、全身性炎症病態を主病態とする全身型 JIA ではステロイド薬が第一選択薬であるため、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。一方、関節炎病態を主病態とする関節型 JIA では、メトトレキサートを第一選択薬とする疾患修飾性抗リウマチ薬 DMARDs が治療の中心であるが、治療抵抗例では関節破壊による関節機能障害が進行する。

このような JIA 難治例に対して、欧米では生物学的製剤が 1999 年から導入され、その画期的な治療成績が報告された。一方、本邦で生物学的製剤の臨床治験が始まったのは 2003 年であり、初めて JIA で保険適応を取得した生物学的製剤は抗 IL-6 作用を持つ tocilizumab（TCZ）であった（2008 年）。また、抗 TNF 作用を持つ生物学的製剤としては 2009 年に etanercept（ETN）が、2012 年には adarimumab（ADA）が承認された。

われわれは小慢データを利用して、生物学的製剤が JIA で適応承認を受ける前年の 2007 年に全国二次調査を行い、生物学的製剤導入前の

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）。また導入 4 年後の 2012 年の小慢データでは、生物学的製剤による治療を受けていた JIA が全体の 1/3 に達し（RF 陽性多関節炎 60%、全身型 40%）、導入前 2005 年の小慢データと比較して、臨床症状や検査所見が改善し、難治性 JIA 患者の多くに寛解をもたらしていることを報告した（平成 26 年度総括・分担研究報告書）。

生物学的製剤が、難治性全身型 JIA 患者をステロイドの副作用から解放し、関節型 JIA では関節破壊の進行を抑止したとする報告は多い。しかし生物学的製剤の作用機序は究極の抗炎症作用であり、JIA の病態を根治させるものではない。実際、平成 26 年度の本研究班の報告でも、関節破壊因子であるリウマトイド因子 (RF) は生物学的製剤で治療された患児で低下・消失していない。したがって、生物学的製剤の導入で臨床的な寛解維持が可能となった症例の中には、難治性病態が存続する例が少なくなく、このような例で生物学的製剤を中止すれば、JIA 病態は再燃・増悪する可能性が高いと思われる。

生物学的製剤のもう一つの問題点は、その薬価が高額であることである。そのため、20 歳を迎えて小児慢性特定疾病（小慢）事業の対象から外れると、家庭経済の状況から生物学的製剤による治療の中止を申し出る家族が少くない。また実際にも、経済的理由で生物学的製剤を中止した症例の殆どは再燃するため、就労期を迎えた JIA 患児の将来設計や、家庭経済に深刻な影響を与えている。

以上から、19 歳で小慢制度の継続申請をした JIA において、その経過予後や治療状況を把握することは、小慢対象疾患の 20 歳以降の医療行政施策を検討する際に有用な情報となると思われる。

B. 研究方法

平成 24 年度の小慢事業に申請のあった JIA

のうち、申請時年齢が 19 歳の症例を対象とした。また、対象とした 19 歳 JIA の臨床像の特性を解析するため、申請時の年齢が 5 歳、10 歳、15 歳の症例を対照群として抽出し、19 歳群と比較した。

臨床所見の解析には医療意見書に記載されたデータ（小慢データ）を用いた。また制度上、19 歳では全例が継続申請であるため、5 歳群、10 歳群、15 歳群の臨床所見の解析はすべて新規申請例を除外した、継続申請例で行った。

（倫理面への配慮）

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

平成 24 年度小慢事業に申請があった JIA は新規・継続を合わせて 2,246 例であり、申請数は年齢と共に 17 歳（200 例）まで増加したが、新規申請が出来ない 18 歳以降は減少し、19 歳では 92 例にとどまった（図 1）。全体では継続申請が 1,845 例を占めた（82.1%）が、そのうち、19 歳での継続申請数は 92 例であり、継続申請全体の 5.0%であった。一方、対照として抽出した他の年齢群での継続申請数は、5 歳で 56 例、10 歳で 105 例、15 歳で 147 例であり、新規申請を加えた小慢申請全体に占める継続申請率は、それぞれ 73.7%、87.5%、81.2%であった。継続申請時の JIA 患児のプロフィールを各年齢群別に表 1 に示す。継続申請時の罹病期間は年齢とともに増加し、19 歳群では平均 9.3 年に達し、他の年齢群と有意差を認めた（vs 5 歳群、vs 10 歳群、vs 15 歳群、いずれも $p < 0.001$ ）。また、各年齢群における最長罹病期間を検討すると、5 歳群で 5.3 年、10 歳群で 9.9 年、15 歳群で 15.7 年、19 歳群で 19.1 歳であり、全ての年齢群に継続申請を繰り返している乳児期発症

例が存在していた。

19歳群の発症病型では、全身型(31.0%)が最も多く約1/3を占めた。次いでRF陽性多関節炎(19.5%)が多かったが、RF陰性少関節炎や少関節炎(いずれも18.4%)とほぼ同等であった。またこの年齢群では、乾癬性関節炎や腱付着部炎関連関節炎が少数ながらみられた。

発症病型を年齢群別に検討すると、少関節炎は5歳群の43.4%を占めて最も多かったが、その比率は10歳(28.2%)、15歳(15.7%)と低下し、19歳では15歳群と同等であった。

2. 臨床像

継続申請時に関節症状は、19歳群の63.7%にみられた(表2)。15歳群でも71.0%に関節症状を認め、年齢の低い5歳の51.9%、10歳群の59.2%と比べて高率であった。

発熱は各年齢群15%前後にみられていたが、その頻度と年齢群の間には一定の傾向はなかった。一方、眼症状の頻度は5歳群で5.6%、10歳群で6.9%、15歳で10.0%と増加し、19歳群でも同等の9.0%に認めた。

検査所見では、赤沈亢進や抗核抗体の陽性率は年齢群間に違いは見られなかった。しかしRF陽性率は5歳群で9.8%、10歳群で16%と年齢と共に増加し、15歳群で33.5%、19歳群ではさらに増えて35.8%に達した。

3. 治療状況

JIAで使用される治療薬をNSAIDs、ステロイド、DMARDs、免疫抑制薬、生物学的製剤の5つの薬剤群に分け、小慢継続申請時の治療状況を検討した(表3)。

継続申請時に生物学的製剤で治療されていたJIA患児の比率は、各年齢群の全体では37.0%であった。年齢群ごとに検討すると、5歳群が25.0%、10歳群が31.4%、15歳群が42.9%と増加し、19歳群でもほぼ同等の41.3%で使われていた。

一方、治療にNSAIDsが使われていた患者頻

度は15歳まで50%前後であったが、19歳群で38%と低下した。ステロイド、DMARDs、免疫抑制薬が使われた患者頻度は、各年齢群でほぼ一定であった。

治療で使われた薬剤群の数を、生物学的製剤の導入例と非導入例に分けて検討した(図2)。その結果、生物学的製剤で治療した19歳群では、1剤(生物学的製剤単独)での治療例が21.1%みられたが、3薬剤群以上(生物学的製剤+他の2薬剤)で治療されたものが47.4%と約半数を占めた。一方、生物学的製剤非導入の19歳群では、約50%は1剤のみで治療されており、他の年齢群でもほぼ同等であった。

4. 合併症及び予後(図3)

小慢制度に継続申請した時点で何らかの合併症があったJIAは、5歳群で15.1%、10歳群で27.3%、15歳群で23.6%と増加し、19歳群では30.2%に達した。医療意見書に記載された経過を検討すると、寛解と記載されたJIAの比率は、5歳群で35.8%、10歳群29.3%、15歳群24.3%と減少し、19歳群では22.6%と最も低かった。一方、不変、再燃、再発、悪化したJIAの比率は、年齢群とともに増加し、19歳で32.1%と最も高率であった。

D. 考案

小慢事業において、継続申請時の年齢が19歳のJIAの臨床像を検討し、5歳、10歳、15歳時に継続申請をしたJIAと比較することで、その特性を解析した。

19歳群で罹病期間が最も長かったことは、継続的な治療が必要な難治例が累積した結果と思われた。また、また19歳群の発症病型としてJIAの中でも年少児に好発する全身型の頻度が最も高かったことは、全身型JIAの難治性を反映したものとと思われた。実際、多くの研究で、全身型発症多関節炎型とRF陽性多関節炎の二つの病型が、無治療寛解率が低いことが報告されている。

赤沈値は炎症の程度を反映するが、いずれの年齢群でもその平均値は正常域に留まり、高度亢進例は 10%程度であった。一方、RF は関節炎病態の難治性因子であるが、その陽性率は年齢とともに増加し 19 歳群で最も高率となっていた。このことは、治療により炎症は比較的コントロールされているものの、JIA の病態そのものを改善させていない可能性がある。特に生物学的製剤は、炎症性サイトカインを直接的に阻害することで炎症を効率よく抑止するが、病態そのものに直接的な影響は与えない。したがって、生物学的製剤で炎症抑制が得られていても、RF 陽性の関節型 JIA では、生物学的製剤を中止することは再燃の可能性が高いと思われる。

JIA では、NSAIDs、ステロイド、DMARDs、免疫抑制薬、生物学的製剤の 5 製剤群を組み合わせ治療し、同じ製剤群内の薬剤を複数使用することは一般に禁忌である。したがって、これらの製剤群の組み合わせ数は、治療を受けている患者の難治性病態を反映する。今回の検討で、生物学的製剤を導入している JIA の中で、2 剤以上の他の製剤群を併用していた患者比率が 19 歳群で最も高かったことは、その病態が難治性であることを示している。また経過予後の解析において、不変、再燃、再発、悪化と判断された患者の比率や合併症をもつ患者比率が 19 歳群で最も高かったことも、19 歳で継続申請した JIA には難治性病態をもつ患者が多く、生物学的製剤の中止が困難なことを示唆している。

E. まとめ

小慢事業において、19 歳時に継続申請した JIA の臨床像や特性は、5 歳時、10 歳時、15 歳時に継続申請した例と比較すると、以下のようなものであった。

- ・発症病型では低年齢に好発する全身型が最も多く、次いで RF 陽性多関節炎であった。
- ・罹病期間は平均で 9.3 年であり、他の年齢群

と比べて有意に長かった。

- ・ 63.7%に関節症状があり、その比率は 10 歳群や 15 歳群と同等、5 歳群より高率であった。
- ・ 赤沈亢進例の頻度は、他の年齢群と同等であった。
- ・ 難治性因子である RF 陽性率は 35.8%であり、他の年齢群と比較して最も高率であった。
- ・ 41.3%が生物学的製剤で治療されており、その頻度は 5 歳群や 10 歳群より高く、15 歳群と同等であった。
- ・ 47.2%の症例で、生物学的製剤に加えて 2 つ以上の薬剤群が併用されていた。
- ・ 合併症のある例が 30.2%おり、他の年齢群と比較して最も高率であった。
- ・ 経過予後では、寛解 (22.6%) は最も低率で、再燃・再発・悪化・不変 (32.1%) は最も高率であった。

F. 結論

19 歳時に小慢制度利用の継続を申請した JIA の多くに、難治性病態が持続していた。そのため、20 歳を迎えて小慢事業の対象外となった後にも寛解状態を引き続き維持するためには、多くの症例で生物学的製剤を中心とした治療継続が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大迫由紀, 武井修治. 若年性特発性関節炎 (JIA) の患児の抱える痛みと Quality of Life の関係, 小児保健研究 74(2): 232-239, 2015
- 2) 武井修治, 新しい小児慢性特定疾患治療研究事業における小児リウマチ性疾患, 小児科診療 78(8): 1017-1022, 2015.

2. 学会発表

- 1) 大迫由紀, 野中由希子, 赤池治美, 山崎雄一, 嶽崎智子, 久保田知洋, 山遠 剛, 脇口宏之, 加藤嘉一, 今中啓之, 武井修治. 若年性特発性関節炎 (JIA) の患児の抱え

る痛みと Quality of Life の関係. 第 25 回
日本小児リウマチ学会総会・学術集会,
2015 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3.その他
いずれも無し

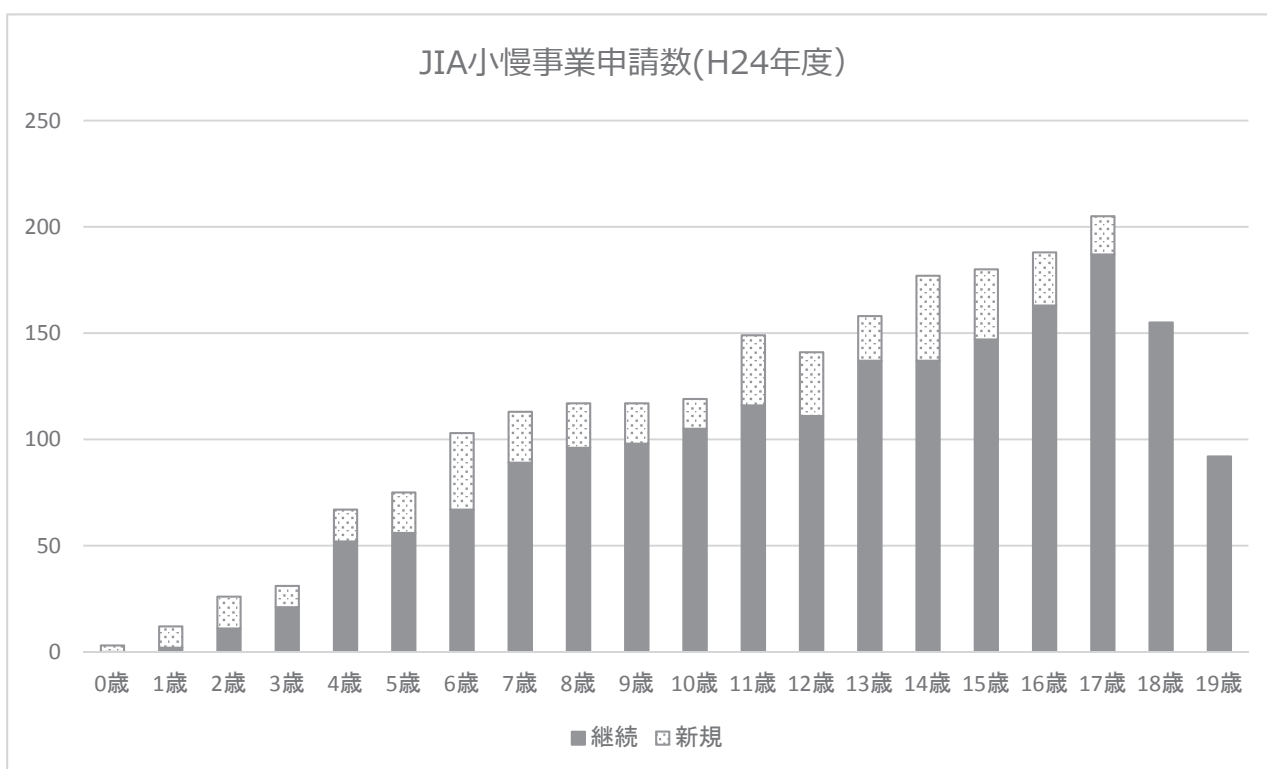


図 1. 小慢事業に対する JIA の申請状況 (年齢別)

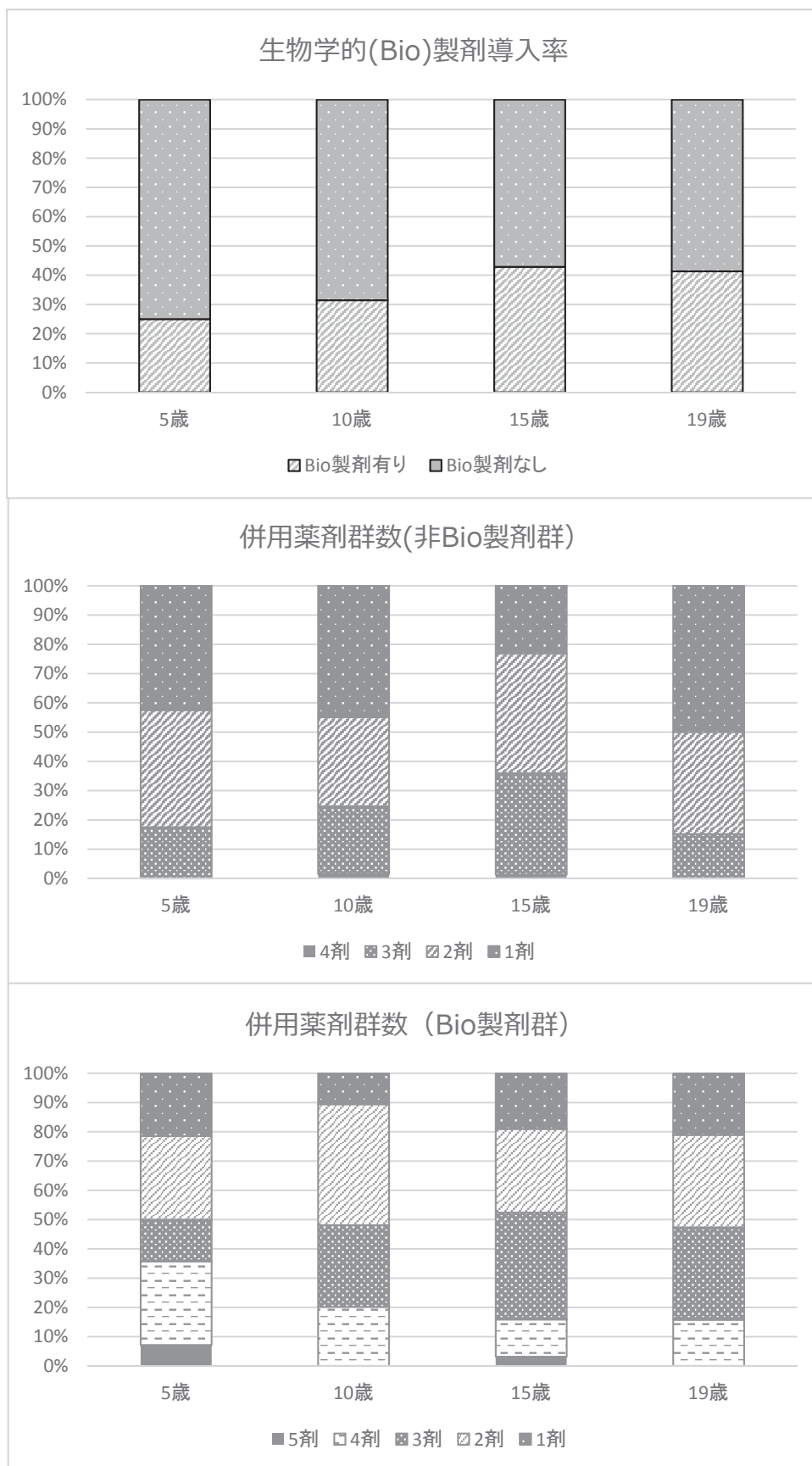


図 2：継続申請時の治療状況

JIA の治療薬は、大きく NSAIDs、ステロイド、DMARDs、免疫抑制薬、Bio 製剤の 5 薬剤群に分けられ、病態に応じて組み合わせて使用される。同一薬剤群で複数の薬剤を併用することは一般に禁忌であるため、併用薬剤群の数は病態の難治性を反映する。

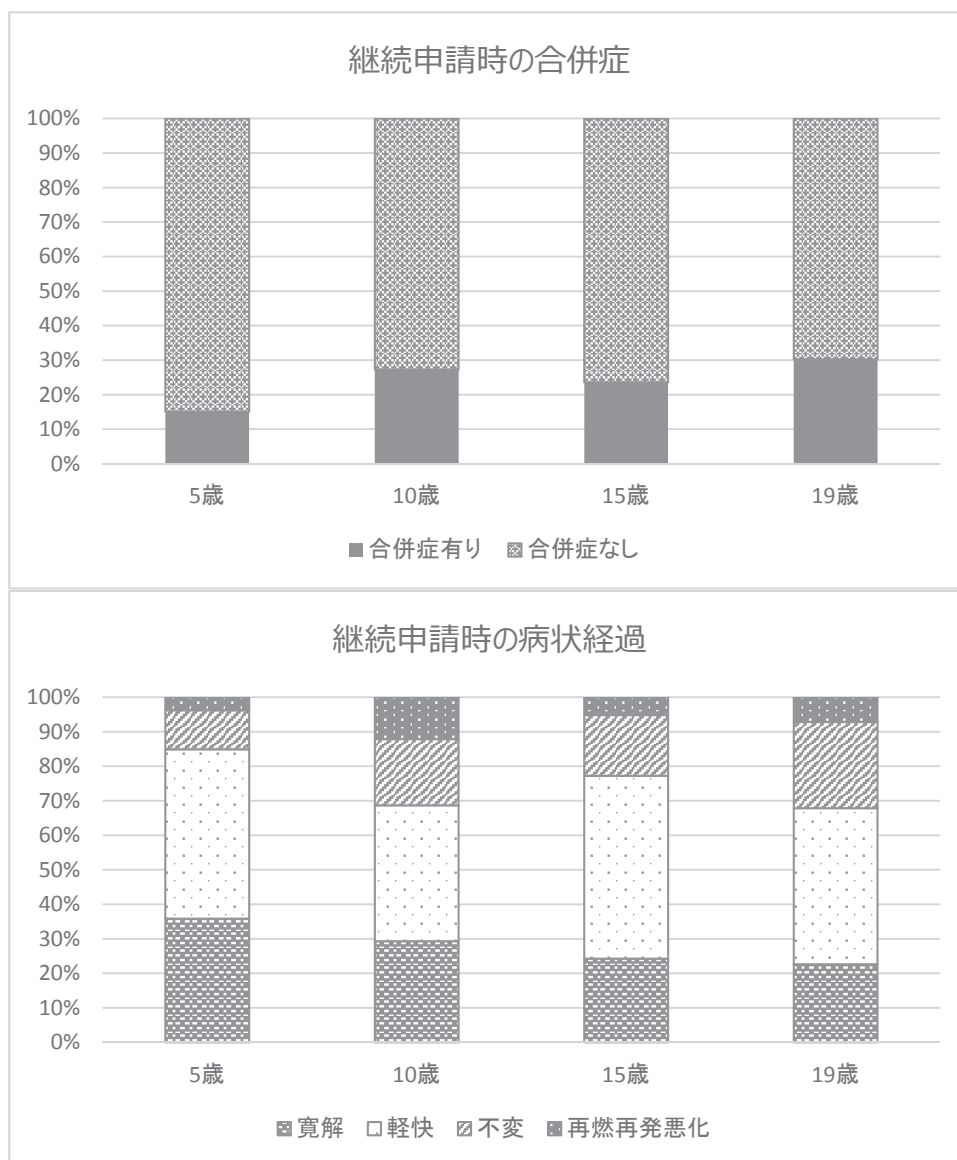


図 3：継続申請時の合併症と病状経過

19歳時に継続申請した JIA では、合併症をもつ患児比率が最も高く、寛解状態の患児比率は最も低値であった。

表 1 : 対象 JIA のプロフィール

継続申請時年齢	5 歳 (n=56)		10 歳 (n=105)		15 歳 (n=147)		19 歳 (n=92)	
男女比	1 : 3.0		1 : 1.7		1 : 2.5		1 : 2.1	
罹病期間	(n=54)		(n=97)		(n=131)		(n=87)	
平均±SD (y)	2.8±1.2*		4.8±2.6*		5.3±3.7*		9.3±4.7	
range (y)	0.4-5.3		0.3-9.9		0.4-15.7		2.2-19.1	
発症病型	(n=53)	(%)	(n=103)	(%)	(n=140)	(%)	(n=87)	(%)
全身型	22	41.5	46	44.7	40	28.6	27	31.0
少関節炎	23	43.4	29	28.2	22	15.7	16	18.4
RF 陰性多関節炎	5	9.4	14	13.6	38	27.1	16	18.4
RF 陽性多関節炎	3	5.7	12	11.7	33	23.6	17	19.5
乾癬性関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3
ERA	0	0.0	2	1.9	2	1.4	2	2.3
分類不能	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

RF: rheumatoid factor (リウマチ因子)

ERA: enthesitis related arthritis (腱付着部炎関連関節炎)

*vs 19 歳群 P<0.0001

表 2 : 継続申請時の臨床像

継続申請時 年齢	5 歳 (n=56)		10 歳 (n=105)		15 歳 (n=147)		19 歳 (n=92)	
臨床症状	(%)		(%)		(%)		(%)	
関節症状	28/54	51.9	61/103	59.2	103/145	71.0	58/91	63.7
発熱	8/53	15.1	16/101	15.8	23/142	16.2	11/87	12.6
眼症状	3/54	5.6	7/101	6.9	14/140	10.0	8/89	9.0
検査所見								
ESR(mm/h)	(%)		(%)		(%)		(%)	
正常*	26/41	63.4	66	81.5	89	67.9	57	82.6
< 30	11/41	26.8	7	8.6	26	19.8	5	7.2
30-	4/41	9.8	8	9.9	16	12.2	7	10.1
ANA	(%)		(%)		(%)		(%)	
≥160	8/25	32.0	10/48	20.8	22/83	26.5	8/35	22.9
RF	(%)		(%)		(%)		(%)	
陽性	4/41	9.8	13/81	16.0	39/118	33.5	24/67	35.8

*男≤10mm/h、女≤15mm/h

ANA: 抗核抗体

RF: rheumatoid factor (リウマチ因子)

表 3 : 継続申請時の治療

継続申請時年齢		5 歳		10 歳		15 歳		19 歳	
		(n=56)	(%)	(n=105)	(%)	(n=147)	(%)	(n=92)	(%)
NSAIDs	有り	26	46.4	58	55.2	80	54.4	35	38.0
	なし	30	53.6	47	44.8	67	45.6	57	62.0
Steroid	有り	26	46.4	52	49.5	74	50.3	42	45.7
	なし	30	53.6	53	50.5	73	49.7	50	54.3
DMARDs	有り	16	28.6	29	27.6	46	31.3	25	27.2
	なし	40	71.4	76	72.4	101	68.7	67	72.8
免疫抑制薬	有り	26	46.4	29	27.6	63	42.9	28	30.4
	なし	30	53.6	76	72.4	84	57.1	64	69.6
生物学的製剤	有り	14	25.0	33	31.4	63	42.9	38	41.3
	なし	42	75.0	72	68.6	84	57.1	54	58.7

NSAIDs: 非ステロイド系抗炎症薬

DMARDs: 疾患修飾性抗リウマチ薬