

表7. 成長ホルモン分泌不全性低身長症 E23.0E 登録状況

内分泌疾患登録										
年度	総患者数		男女		性別比	年齢	新規	転入	継続	その他
	男	女	男	女						
H10年度	10,825	7,260	3,472	2,09	11.1±3.3	1,769	99	8,863	94	0
H11年度	12,469	8,363	4,023	2.08	11.1±3.2	1,845	117	10,429	77	0
H12年度	12,664	8,419	4,122	2.04	11.1±3.2	2,157	92	10,305	75	0
H13年度	12,542	8,344	4,069	2.04	10.9±3.5	2,150	76	10,170	68	85
H14年度	11,952	7,966	3,892	2.05	10.9±3.3	2,005	65	9,464	70	2,884
H15年度	11,516	7,610	3,829	1.99	10.9±3.4	2,272	75	9,091	72	7,394
H16年度	10,907	7,185	3,677	1.95	10.8±3.4	2,508	58	8,288	53	7,635
H17年度	8,953	5,782	2,977	1.94	10.7±3.3	1,341	42	7,449	106	7,874
H18年度	591	378	209	1.81	10.7±3.1	70	0	516	4	590

成長ホルモン治療用意見書(新規)登録									
年度	総患者数		男女		性別比	年齢	医療機関登録		
	男	女	男	女					
H10年度	1,937	1,224	697	1.76	9.9±3.5	0			
H11年度	1,995	1,239	743	1.67	9.4±3.5	0			
H12年度	1,930	1,209	703	1.72	9.3±3.4	0			
H13年度	2,032	1,294	716	1.81	9.2±3.5	44			
H14年度	1,848	1,146	675	1.70	9.2±3.5	500			
H15年度	2,076	1,304	753	1.73	9.4±3.5	1,116			
H16年度	2,091	1,300	781	1.66	9.2±3.5	1,499			
H17年度	1,976	1,267	673	1.88	8.7±3.6	1,397			
H18年度	73	46	27	1.70	9.0±3.2	73			

成長ホルモン治療用意見書(継続)登録									
年度	総患者数		男女		性別比	年齢	医療機関登録		
	男	女	男	女					
H10年度	7,498	5,112	2,320	2.20	11.3±3.0	0			
H11年度	9,508	6,483	2,955	2.19	11.4±2.9	0			
H12年度	7,387	4,971	2,329	2.13	11.3±3.0	0			
H13年度	7,139	4,809	2,245	2.14	11.2±3.1	150			
H14年度	6,781	4,605	2,115	2.18	11.2±3.1	2,257			
H15年度	7,200	4,842	2,308	2.10	11.2±3.1	4,282			
H16年度	5,717	3,853	1,839	2.10	11.2±3.2	3,831			
H17年度	7,769	5,056	2,547	1.99	11.1±3.1	7,092			
H18年度	520	333	184	1.81	10.9±3.0	519			

都道府県	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18
	年度	年度	年度	年度	年度	年度	年度	年度	年度
北海道	329	267	17	209	190	382			
青森県	131	118	108	92	85	77	76	83	
岩手県	135	137	125	119	120	90			
宮城県	322	331	316	300	159	190	127	353	
秋田県	15	110	111	102	66	98	56		
山形県	96	118	116	106	110	103	103		
福島県	110	41	85	142	147	142	151	187	
茨城県	65	159	234	213	180	174	174		
栃木県	121	37	54	146		129	77		
群馬県			2	113	1	119	125		
埼玉県	335	357	251	246	223	295	77		
千葉県	255	368	335	227	324	90	141	127	
東京都	744	645	701	438	441	519	652		
神奈川県	229	102	451	534	294	438	28	132	
新潟県	141	224	192	170	172	164	76	156	
富山県	204	63	141		66	167	51	142	
石川県	35	29	30	64	53	25	63		
福井県	102	87	77	78	62	24	63	80	112
山梨県	82	88	79		62	24	63	80	120
長野県	130	20	118	131	118	125	109	106	95
岐阜県	336	271	188	218	220	212	160	241	
静岡県	531	508	201	257	277	137	263		
愛知県	361	##	716	69	78	610	696	80	80
三重県	210	69	223	223	244	243	66	275	270
滋賀県	149	159	153	164		150	187		
京都府	227	211	159	159	42	82	110	113	
大阪府	983	934	86	94	905	624	311	374	
兵庫県	5	177	177	538	176	144	370	625	
奈良県	152	178	139	155	155	165	126	153	
和歌山県	125	112	102	90	105	110	110	54	
鳥取県	30	31	24	26	29	34			
島根県	56	41	40	25					60
岡山県	236	255	273	301	203	300	298	421	
広島県	2	142	249	256	258	3	112	267	
山口県	182	190	202	226	249	250	318		
徳島県	31	34	32	37	32	18	25		
香川県	190	172	157	157	93	141	144	50	
愛媛県	182	167	41	45	45	43	26	141	105
高知県	112	110	93	87	61	70	61	33	
福岡県	144	387	97	460	117	201	274	318	
佐賀県	45		22	40		54	58		
長崎県	1	162	145	139	131	133	139	57	
熊本県	105	149	94	147	166	148	73		
大分県	94	87	86	86	78	21	32	95	
宮崎県	45	56	74	37	78	76	78	82	
鹿児島県	275	259	263	264	279			321	
沖縄県	7,498	9,508	7,387	7,139	6,781	7,200	5,717	7,769	520
合計	1,937	1,995	1,930	2,032	1,848	2,076	2,091	1,976	73

都道府県	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18
	年度	年度	年度	年度	年度	年度	年度	年度	年度
北海道	305	206	85	90	77	74	29	62	
青森県	11	12	13	16	14	17	17	22	
岩手県	22	25	18	30	23	26			
宮城県	72	55	71	73	41	166	81	53	
秋田県	3	7	15	15	28	24	10		
山形県	18	25	20	28	14	23	17		
福島県	26	16	28	32	38	45	73	45	
茨城県	40	31	38	27	37	4	43	28	
栃木県	25	39	21	30	11	25	23		
群馬県	12	16	18	12		13	15	16	
埼玉県	63	71	56	52	71	102	18		
千葉県	59	63	62	52	73	2	17	13	
東京都	105	90	113	120	120	152	162	141	
神奈川県	50	30	69	72	56	88	18	23	
新潟県	27	26	34	46	38	51	34	33	
富山県	16	26	17		22	14	31	15	
石川県	2			1	6	15	19	17	
福井県	9	9	14	16	1	2	22	11	14
山梨県	26	12	16	23	21	24	30	14	
長野県	30	33	29	27	30	42	27	29	7
岐阜県	32	50	48	36	39	46	53	53	
静岡県	109	130	100	136	15	127	42	554	
愛知県	139	181	180	200	145	191	252	12	
三重県	33	46	54	52	70	53	15	55	33
滋賀県	21	39	38		36	47	27		
京都府	41	55	24	53	4	29	34	1	
大阪府	197	245	62	79	219	23	280	69	
兵庫県	20	4	124	131	145	136	46	113	
奈良県	26	21	27	27	41	58	46	35	
和歌山県	13	15	21	16	33	36		10	
鳥取県	10	3		2	13	6			
島根県	5	4	15		17	24	16		
岡山県	55	69	89	111	37	58	100	79	
広島県	56	57	63	63	67	21	85	32	
山口県	58	34	36	66	61	65	52	58	
徳島県	1	9	23	2	9	2		7	
香川県	24	20	30	34	22	23	36	12	
愛媛県	25	23	10	28	32	5	41	38	19
高知県	14	11	17	11	10	10	16	5	
福岡県	57	62	69	21	54	44	57	60	
佐賀県	12	12	14	13	16	13	16		
長崎県	34	24	29	24	30	25	35	26	
熊本県	14	14	25	27	33	32	29	0	
大分県	30	13	20	22	22	19	17	12	
宮崎県	13	0	25	19	21	22	6	25	
鹿児島県	7	22	15	15	10	16	17	15	
沖縄県	47	72	67	56	83			63	
合計	1,937	1,995	1,930	2,032	1,848	2,076	2,091	1,976	73

表 8. ターナー症候群 Q96 登録状況

年度	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関別登録
H10年度	615	5	597	0.01	12.1±4.0	122	6	469	18	0
H11年度	854	5	843	0.01	12.1±4.0	173	7	658	16	0
H12年度	1,029	10	1,013	0.01	12.0±4.1	242	9	764	13	0
H13年度	1,115	9	1,096	0.01	11.6±4.4	180	9	909	6	9
H14年度	1,093	9	1,075	0.01	11.7±4.2	149	11	872	8	236
H15年度	1,041	12	1,021	0.01	11.7±4.3	148	5	879	7	655
H16年度	938	11	920	0.01	11.6±4.1	154	11	770	3	652
H17年度	785	6	748	0.01	12.1±4.0	86	7	673	13	693
H18年度	48	0	48	0.00	12.2±3.9	6	0	42	0	48

年度	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関別登録
H10年度	73	0	71	0.00	10.2±3.9	0
H11年度	137	0	137	0.00	11.0±3.8	0
H12年度	212	1	207	0.00	9.8±3.7	0
H13年度	143	2	139	0.01	8.9±4.0	4
H14年度	124	5	117	0.04	9.3±4.1	25
H15年度	125	0	125	0.00	9.4±3.5	67
H16年度	103	0	101	0.00	9.2±4.1	75
H17年度	96	1	94	0.01	8.8±3.8	90
H18年度	6	0	6	0.00	9.0±3.9	6

年度	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関別登録
H10年度	299	0	296	0.00	12.9±3.1	0
H11年度	401	2	397	0.01	12.9±3.1	0
H12年度	405	3	400	0.01	12.6±3.3	0
H13年度	503	4	493	0.01	11.9±3.6	13
H14年度	554	4	545	0.01	11.9±3.7	156
H15年度	611	9	594	0.02	11.7±4.1	361
H16年度	407	6	397	0.02	11.5±3.4	275
H17年度	573	4	545	0.01	11.5±3.4	500
H18年度	34	0	34	0.00	11.4±3.0	34

道県	H10年度	H11年度	H12年度	H13年度	H14年度	H15年度	H16年度	H17年度	H18年度
北海道	1	1	5	11	11	9	8	10	
青森県	4	6	4	12	13	12			
岩手県	20	2	23	19	11	11	11	19	
宮城県	2	2	4	8	9	13	8		
秋田県	4	4	4	8	6	6	7	9	
山形県	13	4	11	15	15	11	12	13	
福島県	4	13	20	26	19		17	18	
茨城県	11	2	9	14	9	23	11		
栃木県									
群馬県	22	21	34	33	23	36	7	12	
埼玉県	8	12	14	13	19	2	6	8	
千葉県	19	45	57	38	50	87	4	81	
東京都	18	5	39	51	84	73	4	16	
神奈川県	9	14	15	20	18	12	6	15	
新潟県	1	1	1	2	2	8	1	5	
富山県	1	4	2	3	6	1	1	2	
石川県	6	6	3	1	4	2	4	4	
福井県	8	9	8					10	
山梨県	10	1	12	14	17	19	14	16	5
長野県	9	8	5	11	14	12	7	12	
岐阜県	17	13	4	3	14	14	5	11	
静岡県	13	26	20	3	2	28	35	11	
愛知県	6	4	5	8	11	9	1	9	8
三重県	6	7	8	10	16	7	14	14	
滋賀県	10	9	5	10	7	6	7	13	
京都府	50	51	6	14	68	50	19	30	
大阪府	7	6	14	44	21	15	33	49	
兵庫県	2	3	2	1	1	1	2	7	
奈良県	2	2	3	2	1	7	6	7	
和歌山県	1	2	3	1	2	2	7	3	
鳥取県	1	3	4	4	5	2	5	7	
徳島県	3	4	4	4	4	9	4	4	
岡山県	1	5	1	1	1	10	10	10	
広島県	8	6	1	4	8	5	5	8	
山口県	7	1	4	6	4	8	11	16	11
徳島県	10	8	4	9	8	5	5	2	
香川県	2	3	1	6	4	4	5	2	
愛媛県	1	15	1	29	6	24	29	26	
高知県	2	2	2	3	1	3	7	7	
福岡県	8	13	8	16	14	12	13	12	8
佐賀県	1	3	4	7	8	2	2	4	
熊本県	3	7	3	3	2	10	2	14	
大分県	3	5	5	4	9	10	10	11	
宮城県	2	2	3	3	6	5	5	14	
鹿児島県	299	401	405	503	554	611	407	573	34
合計	73	137	212	143	124	125	103	96	6

表 9. Prader-Willi 症候群 Q87.1A 登録状況

内分泌疾患患者登録										
	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	264	157	105	1.50	8.6±5.4	49	3	196	16	0
H11年度	324	180	140	1.29	8.4±5.3	51	6	262	5	0
H12年度	368	209	151	1.38	8.5±5.0	75	2	285	6	0
H13年度	401	221	174	1.27	7.9±5.1	80	1	309	8	3
H14年度	457	246	205	1.20	8.1±5.2	113	1	319	5	95
H15年度	481	267	213	1.25	8.2±5.1	93	3	375	10	288
H16年度	452	239	208	1.15	8.3±5.0	88	5	354	5	309
H17年度	318	163	149	1.09	9.3±4.8	36	3	269	4	268
H18年度	14	6	8	0.75	9.5±5.6	2	1	10	0	13

成長ホルモン治療用意見書(新規)登録									
	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関登録			
H10年度	3	1	2	0.50	7.3±4.4	0			
H11年度	3	1	2	0.50	4.1±2.9	0			
H12年度	2	1	1	1.00	9.5±7.4	0			
H13年度	2	1	1	1.00	10.3±8.5	0			
H14年度	39	17	22	0.77	6.3±3.8	15			
H15年度	31	16	15	1.07	7.0±5.0	19			
H16年度	38	16	22	0.73	4.5±3.4	31			
H17年度	43	19	23	0.83	7.2±4.7	40			
H18年度	2	1	1	1.00	4.6±0.1	1			

成長ホルモン治療用意見書(継続)登録									
	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関登録			
H10年度	4	4	0	###	6.9±7.3	0			
H11年度	7	6	1	6.00	8.5±6.3	0			
H12年度	4	3	1	3.00	8.8±3.5	0			
H13年度	4	4	0	###	12.0±4.3	0			
H14年度	35	16	19	0.84	8.2±4.1	5			
H15年度	110	55	55	1.00	8.0±4.4	75			
H16年度	75	45	30	1.50	7.6±3.9	61			
H17年度	171	79	90	0.88	7.8±3.9	150			
H18年度	6	3	3	1.00	8.1±4.3	6			

表 10. 軟骨無形成症 Q77.4 登録状況

先天性障害疾患患者登録										
	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機関登録
H10年度	509	236	267	0.88	8.8±4.5	97	9	377	26	0
H11年度	642	317	320	0.99	8.8±4.8	135	8	494	5	0
H12年度	732	349	372	0.94	9.2±4.8	119	5	601	7	0
H13年度	766	369	387	0.95	9.3±4.9	97	7	642	10	5
H14年度	763	370	381	0.97	9.0±5.1	99	5	628	9	204
H15年度	752	373	369	1.01	9.5±5.0	114	3	625	10	490
H16年度	674	343	320	1.07	9.6±5.3	89	2	578	5	470
H17年度	598	299	281	1.06	9.8±4.8	55	11	525	5	536
H18年度	29	10	19	0.53	10.1±3.4	1	0	28	0	29

成長ホルモン治療用意見書(新規)登録									
	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関登録			
H10年度	69	33	34	0.97	6.4±3.5	0			
H11年度	70	37	33	1.12	6.4±3.6	0			
H12年度	71	31	39	0.79	7.0±4.2	0			
H13年度	48	19	28	0.68	7.1±3.6	2			
H14年度	54	27	25	1.08	5.8±3.8	14			
H15年度	50	28	20	1.40	7.1±4.5	26			
H16年度	52	30	21	1.43	6.0±3.8	36			
H17年度	56	25	27	0.93	6.0±3.0	50			
H18年度	1	0	1			1			

成長ホルモン治療用意見書(継続)登録									
	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関登録			
H10年度	143	63	80	0.79	9.2±3.4	0			
H11年度	225	110	112	0.98	9.2±3.4	0			
H12年度	233	120	109	1.10	9.3±3.4	0			
H13年度	232	106	124	0.85	9.6±3.5	3			
H14年度	274	129	141	0.91	9.5±3.7	80			
H15年度	246	127	115	1.10	9.6±3.7	165			
H16年度	188	102	82	1.24	9.5±3.5	131			
H17年度	308	162	139	1.17	9.9±3.5	285			
H18年度	21	7	14	0.50	9.8±2.7	21			

表 11. 慢性腎不全性低身長症登録状況

成長ホルモン治療用意見書(新規)登録

	総患者数		性比		年齢	医師機関登録
	男	女	男	女		
H10年度	27	14	12	1.17	9.0±4.7	0
H11年度	34	20	14	1.43	8.6±5.3	0
H12年度	37	23	13	1.77	10.0±4.2	0
H13年度	24	13	11	1.18	11.6±3.9	0
H14年度	25	16	9	1.78	9.0±5.7	5
H15年度	27	17	10	1.70	9.4±4.9	10
H16年度	56	32	24	1.33	11.4±4.8	13
H17年度	14	7	7	1.00	7.3±3.5	9
H18年度	1	0	0			1

成長ホルモン治療用意見書(継続)登録

	総患者数		性比		年齢	医師機関登録
	男	女	男	女		
H10年度	18	12	5	2.40	13.1±2.7	0
H11年度	34	25	9	2.78	10.5±4.4	0
H12年度	28	20	7	2.86	10.9±4.2	0
H13年度	25	18	6	3.00	10.1±3.8	0
H14年度	32	23	9	2.56	11.2±4.7	5
H15年度	32	19	13	1.46	11.0±3.9	17
H16年度	49	35	14	2.50	11.1±5.2	10
H17年度	36	20	15	1.33	10.1±4.2	28
H18年度	2	0	2	0.00	11.0±0.6	2

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¹⁾。

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 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)
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ビ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	(n=177)	(%)	(n=86)	(%)	(n=79)	(%)	(n=57)	(%)
使用した	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	(n=159)	(%)	(n=72)	(%)	(n=72)	(%)	(n=45)	(%)
使用した	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	(n=143)	(%)	(n=67)	(%)	(n=62)	(%)	(n=37)	(%)
使用した	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	(n=167)	(%)	(n=72)	(%)	(n=71)	(%)	(n=40)	(%)
使用した	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	(n=134)	(%)	(n=67)	(%)	(n=63)	(%)	(n=33)	(%)
使用した	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

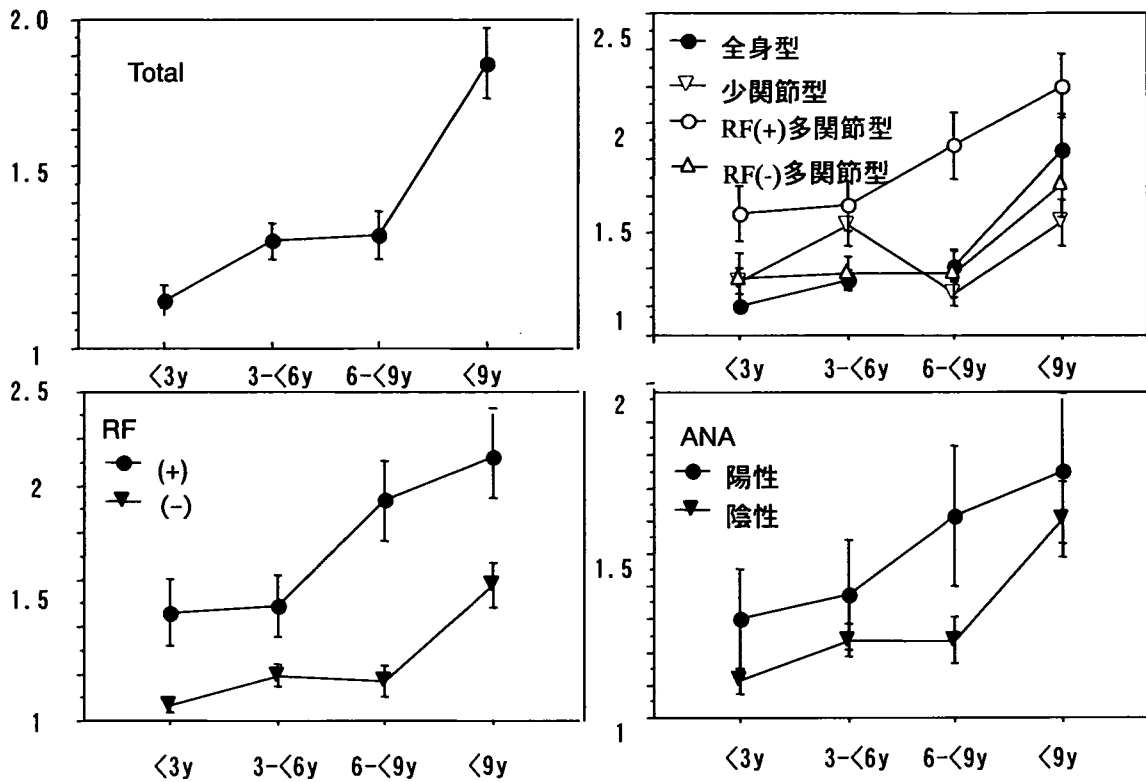


図1: 発症からの期間と関節機能障害 (Class分類)

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
リポ化ステロイド	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²⁾、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²⁾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³⁾。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利活用されることが考えられる。

E. 結論

- | | |
|---|---|
| <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> | <p>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</p> <p>F. 研究発表</p> <p>1. 論文発表
なし</p> <p>2. 学会発表
なし</p> <p>G. 知的財産の出願・登録状況
なし</p> |
|---|---|

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

糖尿病の登録・評価・情報提供に関する研究

分担研究者： 杉原茂孝 東京女子医科大学東医療センター 小児科

研究要旨

わが国では、学校検尿の普及によって、1 型および 2 型糖尿病患児が毎年発見されている。しかし、そのフォロー状況は、一部の地域を除き十分に把握されていない。全国レベルでの情報を得ることを目的として、小児慢性特定疾患治療研究事業における平成 17 年度登録の電子データを中心に解析し、平成 13～16 年度のデータと比較検討した。小児慢性特定疾患治療研究事業は平成 17 年度に法制化された。法制化前後の登録状況の比較も行った。

糖尿病登録症例は、平成 17 年度は 4533 例（新規 701 例，継続 3549 例）であった。平成 10 年度からの変化をみると 13～14 年度が最も多くその後減少傾向がみられる。1 型新規例は平成 13～16 年度が毎年 525～585 例，平成 17 年度が 490 例とやや少ない。2 型新規例は平成 13～16 年度が毎年 238～319 例，平成 17 年度が 192 例と減少がみられた。性別では、男子（43%）よりやや女子（55%）の方が多し。性別は平成 10 年～16 年度と変化はない。1 型糖尿病（E10.9）が 3564 例（78.6%）、2 型糖尿病（E11.9）は 862 例（19.0%）であった。1 型が 2 型の約 4 倍というこの比率は平成 13 年～16 年登録症例での 3.5 倍より高い。平成 17 年度から登録病名が細分化され、MODY、他の疾患にともなう糖尿病などが登録されている。発症年齢の分布をみると、1 型糖尿病では幼児期に小さなピークがあり、10～13 歳に大きなピークがみられた。2 型では、8～9 歳から増加し、12～14 歳にピークがみられた。

平成 17 年度登録例について糖尿病コントロール指標としての HbA1c をみると、1 型継続例では、HbA1c 7%未満が 20.7%であり、HbA1c 9.0%以上の不良例が 33.8%みられた。インスリンアナログ製剤超速効型（平成 13 年～）と持効型（平成 15 年～）の発売に伴いこの数年間にインスリン療法の改良が起こっていると思われるが、平成 13～17 年にかけて全体的な血糖コントロールの改善はみられていない。平成 17 年度登録 2 型継続例では、HbA1c 7%未満は 35.9%を占めた。しかし、HbA1c 9.0%以上も 35.9%みられた。法制化に伴い食事運動療法のための症例が登録から外れたため HbA1c 6%未満の症例が減少していると考えられる。将来の糖尿病性合併症のリスクを考えると、1 型、2 型ともに約 3 分の 1 の症例が HbA1c 9%以上であることは重大な問題である。

近年の生活習慣の変化から 1 型糖尿病においてもインスリン治療に伴って肥満が増加することが懸念される。5～17 歳の患者について平成 17 年登録例でみると、1 型継続例では肥満度 20%以上が 12.9%であった。平成 13 年～16 年登録継続例で肥満は 12.8%、13.9%、14.3%、13.7%であり、著大な肥満の増加傾向はみられていない。ただし、思春期女子で肥満の頻度が高くなる傾向がみられた。2 型糖尿病は肥満との関連が既に報告されている。5～17 歳の患者について平成 17 年登録例でみると、2 型継続例では肥満度 20%以上が 66.4%を占めた。平成 13 年～16 年登録継続例で肥満は 61-67%あり、肥満の改善傾向はみられていない。

糖尿病性合併症は、平成 17 年登録継続例では 116 例（3.3%）にあると報告されている。

平成 17 年度より小慢事業の変更があり、糖尿病の登録対象の変更、自己負担の導入が始まった。2 型糖尿病についてはコントロール良好症例の登録が減少している。乳幼児医療費補助制度における対象年齢延長の影響も今後検討する必要があるであろう。

A. 研究目的

わが国では、学校検尿の普及によって、1 型糖尿病および 2 型糖尿病患児が毎年発見されている。しかし、そのフォロー状況は、一部の地域を除き、ほとんど把握されていない。特に、2 型糖尿病は、東京、横浜などの一部の地域での学校検尿の結果から、肥満の増加に伴い近年急激に増加していることが指摘されている。小児期発症の糖尿病患児が、どのような頻度で発症し、現在どのように治療を受けているか、全国レベルでの調査が必要である。

小児慢性特定疾患治療研究事業の登録が正確に行われ、そのデータを解析することができれば、1 型糖尿病および 2 型糖尿病の実態把握と今後の対策を考える上で非常に有用と考えられる。

B. 研究方法と対象

平成 13 年～17 年に小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）に基づいて、コンピューターに登録された糖尿病の全症例を対象とした。平成 17 年度登録の電子データを中心に解析し、平成 13～16 年度の結果と比較した。データ（個人情報削除済）を Microsoft Excel を用いて解析した。

特に病型診断、1 型、2 型など病型の頻度、コントロール状況、肥満の関与、合併症の有無など、電子データをもとに解析した。

C. 研究結果

1. 登録症例数と男女比

日本全国の登録症例数は、平成 17 年度は 4533 例（新規診断 701 例、継続 3549 例）であった（表 1）。平成 10 年 3983 例、11 年 4929 例、12 年 5260 例、13 年 5346 例、14 年 5386 例、15 年 5099 例、16 年 4704 例と推移しており、13～14 年度が最も多くその後減少傾向がみられる。

1 型新規例は平成 13～16 年度が毎年 525～585 例、平成 17 年度が 490 例とやや少ない（図 1）。2 型新規例は平成 13～16 年度が毎年 238～319 例、平成 17 年度が 192 例と減少がみられた（図 1）。

平成 17 年は、男子 1941 例（42.8%）、女子 2424 例（53.5%）でやや女子の方が多い。この傾向は、平成 10～16 年の登録例でも同様である（表 2）。

2. 入力疾患名および件数

表 3 に入力疾患名および各件数を示す。平成 17 年では、1 型糖尿病（E10.9）が 3564 例（78.6%）と圧倒的に多く、2 型糖尿病（E11.9）は 862 例（19.0%）と少数であった。1 型が 2 型の約 4 倍というこの比率は平成 13 年～16 年登録症例での 3.5 倍より高い。これは 2 型の登録数減少によるものである。糖尿病（E14.9）と登録された症例は 23 例（0.5%）のみであり、以前に比べ激減している。この変化は、平成 17 年度から登録病名が細分化され、MODY、他の疾患にともなう糖尿病などが区別して登録されるようになったためと考えられる。MODY1 が 13 例、MODY2 が 5 例、他の疾患に伴う糖尿病が 8 例登録されている（表 3）。

3. 1 型、2 型糖尿病症例の発病年齢

表 4 に平成 13～17 年度新規登録 1 型糖尿病症例の発病年齢の分布を示す。1 型糖尿病の発症は、従来の報告と同様に幼児期に小さなピークがあり、10～13 歳に大きなピークがみられた（図 2）。

表 5 に平成 13～17 年度新規登録 2 型糖尿病症例の発病年齢の分布を示す。2 型では、8～9 歳から増加し、12～14 歳にピークがみられた（図 3）。16～17 歳では減少している。

4. 糖尿病のコントロール状況

表 6 に平成 13～17 年新度継続登録の 1 型糖尿病症例の HbA1c 値の分布を示す。

平成 17 年の 1 型継続例では、HbA1c7.0%未満は、467 例 (20.7%) であり、7.0~7.9%が 547 例 (24.2%) である。しかし、HbA1c9.0%以上のコントロール不良例が、764 例 (33.8%) みられた (表 6, 図 4)。平成 13~17 年度の変動をみると、1 型継続例では HbA1c7%未満は、13 年 20.5%, 14 年 19.5%, 15 年 20.9%, 16 年 21.2%, 17 年 20.7%とほとんど変化がない。HbA1c9.0%以上の不良例は、13 年 37.5%, 14 年 35.6%, 15 年 34.7%, 16 年 36.8%, 17 年 33.8%であった。インスリンアナログ製剤超速効型 (平成 13 年~) と持効型 (平成 15 年~) の発売に伴いこの数年間にインスリン療法の改良が起こっていると思われるが、平成 13~17 年にかけて全体的な血糖コントロールの改善はみられていない (表 6, 図 4)。

表 7 に平成 13~17 年の継続登録 2 型糖尿病の HbA1c 値の分布を示す。

平成 17 年の 2 型継続例では、HbA1c 7.0%未満は、165 例 (35.9%) であった。平成 13~16 年では HbA1c 7.0%未満が 52.0~56.5%を占めていたので、大きな変化といえる。法制化に伴い食事・運動療法のための症例が登録から外れたため HbA1c 6%未満の症例が減少していると考えられる。一方、HbA1c 9.0%以上のコントロール不良例が 165 例 (35.9%) みられた。平成 13~17 年にかけて 2 型糖尿病においても全体的な血糖コントロールの改善はみられていない (表 7, 図 5)。

5. 1 型, 2 型糖尿病症例の肥満度

表 8 と図 6 に平成 13~17 年度継続登録の 1 型糖尿病患者 (5~17 歳) の肥満度の分布を示す。身長と体重の記載があり肥満度の計算ができた 1 型継続例は、13 年 2380 例, 14 年 2401 例, 15 年 2321 例, 16 年 2153 例, 17 年 1928 例であった。そのうち、肥満度 20%以上の例は、13 年 306 例 (12.8%), 14 年 334 例 (13.9%), 15 年 331 例 (14.3%), 16 年 294 例 (13.7%), 17 年 250 例 (12.9%) であった。

次に平成 15~17 年度登録 1 型継続例について、性別年齢別に肥満の頻度を検討すると、男子では 15 年度は 15 歳 (16.7%), 16 年度は 6 歳 (18.8%),

12 歳 (17.2%), 16 歳 (16.2%), 17 年度は 15 歳 (15.5%と 17 歳 (19.0%) に肥満が多かった。女子では、15~17 年度とも 14~17 歳で肥満が 16.5~28.4%と高頻度にみられた (表 9)。思春期女子で肥満の頻度が高くなる傾向があり注意が必要であろう。

表 10 と図 7 に平成 13~17 年度継続登録の 2 型糖尿病患者 (5~17 歳) の肥満度の分布を示す。身長と体重の記載があり肥満度の計算ができた 2 型継続例は、13 年 611 例, 14 年 617 例, 15 年 636 例, 16 年 564 例, 17 年 539 例であった。そのうち、肥満度 20%以上の例は、13 年 374 例 (61.1%), 14 年 409 例 (66.3%), 15 年 426 例 (67.0%), 16 年 375 例 (66.4%), 17 年 358 例 (66.4%) であった。

次に平成 15~17 年度登録 2 型継続例について、性別年齢別に肥満の頻度を検討すると、男子では平成 15 年は 9 歳, 10 歳, 14~16 歳, 16 年は 13 歳, 16 歳, 17 年は、11 歳, 13~15 歳, 17 歳で 70%以上の高頻度を示した。女子では平成 15 年は 9 歳, 11~12 歳, 14~15 歳で、16 年は 10~11 歳, 15 歳で、17 年は 12 歳, 14, 15 歳, 17 歳で肥満が 70%以上の高頻度であった (表 11)。継続治療にも関わらず、2 型糖尿病患者で肥満の改善はあまりみられていないようである。

6. 糖尿病性合併症

表 12 に糖尿病性合併症の頻度を示す。平成 17 年新規登録例では 26 例 (3.7%), 継続登録例では 116 例 (3.3%) に糖尿病性合併症があると報告されている。平成 16 年新規登録例では 32 例 (3.3%), 継続登録例では 94 例 (2.6%) に糖尿病性合併症があると報告されており、大きな変化はない。これらの症例について、網膜症か、腎症か、あるいは神経症かというような詳細については不明である。

D. 考案

コンピューターに登録された電子データを中心に解析した。平成 17 年度では、1 型糖尿病が 3564 例, 2 型糖尿病は 862 例登録されており、膨大かつ貴重なデータといえる。しかし、一部に

入力ミスと思われるものがあり、無記入の部分が多い項目もあり、今後の改善が望まれる。

1型と2型の比率に関しては、平成13～16年で、1型が約70%と圧倒的に多く、2型は約20%と少数であり、この比率は平成13～16年で変わっていない。平成17年度には2型の登録数が減少したため、その比は4倍とさらに拡大した。13～16年度には、毎年525～585例の1型糖尿病と、毎年238～319例の2型糖尿病の新規症例が登録されている。平成17年は1型が490例とわずかな減少に対し、2型は192例と減少している。2型糖尿病の登録例が減少した理由として、まず第1に、法制化に伴い食事・運動療法のみ症例が登録から外れたことと自己負担の導入が挙げられる。今回2型糖尿病については、平成17年度の登録症例の減少が明らかに認められた。また、発病年齢の記載をみると、1型も2型も16歳以後の発症例が非常に少ない。この16～17歳での減少は小慢事業への登録手続きの減少が推測される。

平成17年度登録例について糖尿病コントロール指標としてのHbA1cをみると、1型継続例では、HbA1c 7%未満が20.7%であり、HbA1c 9.0%以上の不良例が33.8%みられた。インスリンアナログ製剤の発売に伴うインスリン療法の改良が起こっていると思われるが、全体的な血糖コントロールの改善がみられていないのは残念である。一方、2型継続例では、HbA1c 7%未満は、35.9%を占めた。しかし、HbA1c 9.0%以上も35.9%みられた。HbA1c 9%以上では、将来の糖尿病性合併症のリスクが非常に高くなることから、1型で33.8%、2型で35.9%の症例でHbA1c 9%以上であることは大きな問題である。

平成13～17年継続登録の1型および2型糖尿病患者について肥満度の検討を行った。肥満度20%以上の1型継続例は12.8～14.3%であった。近年の生活習慣の変化から1型糖尿病においてもインスリン治療に伴って肥満が増加することが懸念されるが、今回の結果からは、1型糖尿病の患者で肥満の増加が特に進んでいるとはいえない。ただし、思春期女子で肥満の頻度が高くな

る傾向が明らかであり、今後注意深くみていく必要があると思われる。

2型糖尿病継続例では、肥満度20%以上の例は61.1～67.0%であった。肥満の改善が2型糖尿病治療において最も重要であるが、生活習慣の改善による肥満の改善の難しさがうかがえる。

E. 結論

平成17年度登録の電子データを中心に解析し、平成13～16年度の結果と比較した。

身長、体重、HbA1cなどの記入漏れや誤記入が一部みられた。

平成13～16年度（1型：525～585例、2型：238～319例）に比し、平成17年度は1型（490例）、2型（192例）ともに登録症例数の減少がみられた。2型では、HbA1c 6%未満の症例が減少したが、これは法制化に伴い食事・運動療法のみ症例が登録から外れたためと考えられた。

平成13～17年にかけて全体的な血糖コントロールの改善はみられていない。将来の糖尿病性合併症のリスクを考えると、1型、2型ともに約3分の1の症例がHbA1c 9%以上であることは重大な問題である。

1型継続例では肥満度20%以上が12.9%であった。平成13年～16年登録継続例で著名な肥満の増加傾向はみられていない。ただし、思春期女子で肥満の頻度が高い。

2型継続例では肥満度20%以上が66.4%を占めた。継続例で肥満の改善傾向はみられていない。

以上、膨大かつ貴重なデータであり、今後の糖尿病治療の改善のために有用な情報と思われる。

F. 研究発表

1. Amemiya S, Dobashi K, Urakami T, Sugihara S, Ohzeki T, Tajima N. Metabolic syndrome in youths. *Pediatric Diabetes* 8 (Suppl. 9): 48-54, 2007
2. 杉原茂孝. 2型糖尿病, 特集子どもを蝕む大人の病気, 小児科 増刊号 48: 667-675, 2007
3. 杉原茂孝. 思春期2型糖尿病の問題点. 小児保健研究, 66: 247-251, 2007
4. 杉原茂孝. 小児9 Q&A 小児のメタボリックシンドロームと生活習慣病発症リスクや予後に関