

表14-3

旧小慢		改定案			
告示番号	告示疾患名	大分類		細分類	
代4	白皮症	1	眼皮膚白皮症（先天性白皮症）	1	眼皮膚白皮症（先天性白皮症）
代28	色素性乾皮症	5	色素性乾皮症	10	色素性乾皮症
代47	先天性魚鱗癬（水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、道化師様魚鱗癬、シェーグレン・ラソン症候群）	告示整理	「2：ケラチン症性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬（優性・劣性）及び表在性表皮融解性魚鱗癬を含む。）」、「3：常染色体劣性遺伝性魚鱗癬（道化師様魚鱗癬を除く。）」、「4：道化師様魚鱗癬」、「6：シェーグレン・ラソン（Sjögren-Larsson）症候群」、「7：2から6に掲げるもののほか、先天性魚鱗癬」で申請		
代48	致死性表皮水疱症（ヘルリッツ(Herlitz)型）	3	表皮水疱症	8	表皮水疱症
免113	複合型免疫不全症	2	先天性魚鱗癬	5	ネザートン（Netherton）症候群
新規	【新規追加疾患】	4	膿疱性乾癬（汎発型）	9	膿疱性乾癬（汎発型）
新規	【新規追加疾患】	6	レックリングハウゼン（Recklinghausen）病（神経線維腫症 I 型）	11	レックリングハウゼン（Recklinghausen）病（神経線維腫症 I 型）

表14-4

大分類		細分類	
4	膿疱性乾癬（汎発型）	9	膿疱性乾癬（汎発型）
6	レックリングハウゼン（Recklinghausen）病（神経線維腫症 I 型）	11	レックリングハウゼン（Recklinghausen）病（神経線維腫症 I 型）

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))  
「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」  
分担研究報告書

小児期の血液疾患と悪性新生物を対象にした小児慢性特定疾患治療研究事業の疫学データとしての利用可能性について：既存学会登録との比較検討

研究分担者：小原 明 (東邦大学医学部 教授)

**研究要旨** 小慢事業の見直しに合わせて血液疾患・悪性腫瘍の「診断の手引き」「疾患概要」「意見書」を完成させた。これに伴い精度向上が期待される小慢データベースを、既存学会疾患登録データベースと共利用する事を目指して、血友病、神経芽腫の 2 疾患を対象にして両データベースの基礎情報の予備的比較検討を行った。2011 年診断例においては両疾患で両データベース間に少なからず症例数の違いが観察され、これは a) 治療必要性に関わる登録バイアス、b) 乳幼児医療助成によるバイアス、c) 誤記入、d) データベース間の用語不統一などの可能性が考えられた。限られた基本情報だけの予備的比較検討であったが、今後のデータベース共利用の克服すべき問題点の一端が明らかになった。

#### A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる血液疾患・悪性新生物の事業登録データを、既存の日本小児血液・がん学会疾患登録データベース (以下、学会登録) との間で比較し、共利用の方策を検討し開発することにより、両者のデータ精度の向上と学会データベースの悉皆性を高めることを目的とする。

#### B. 研究方法

(1) 「小児慢性特定疾患治療研究事業の見直し」作業により、疾患定義を明確化する。日本小児血液・がん学会会員を指名して、その専門的立場から疾患定義、診断の手引きを策定して公開する。学会登録に用いる疾患分類との対応を明確にする。

(2) 「医療関係者ならびに患者家族等への情報提供」を行い、診療の均てん化と社会啓発を行い、適切な小児慢性申請がなされるよう基盤を整備する事により、事業データベースの質を担保する。

(3) 小児慢性特定疾患事業登録データと学会登録データの症例数、性別など基礎的項目の比較検討を、2011 年診断の血液疾患、悪性新生物から「血友病」「神経芽腫」を選び行う。

(倫理面への配慮)

小児慢性特定疾患事業登録データは、申請時に研究利用について承諾を得ており、更に匿名化されている。学会登録データは匿名化されて収集され、本研究分担者には更にデータセンターで統計処理されたデータの形式で提供されている。従っていずれのデータベース利用で、研究分担者が直接患者個人に遡って調査介入することはできない。

#### C. 研究結果

(1) 「診断の手引き」「疾患概要」、「医療意見書」書式の作成

血液疾患、悪性新生物それぞれ、大分類 28, 6 分野、細分類 54, 92 疾患について、日本小児血液・がん学会会員を執筆者に指名し、分

担執筆して完成させた。「診断の手引き」「疾患概要」文は Web 公開され、臨床医が 27 年 1 月から意見書作成に利用できるようになった。

## (2) 2 つのデータベースの基礎的比較検討

2011 年新規診断症例を対象にして登録数と性別を比較した。

### a. 血液疾患「血友病」

2011 年の診断症例は学会登録が 72 例、小児慢性は 128 例と大きく異なり、小児慢性の 2 例が女性血友病と登録されている。診断時年齢も大きく異なり、学会登録 72 例の 60% が 0 歳診断例であったのに対して小児慢性では 41%。1 歳時診断は学会登録が 8 例であったが小児慢性では 24 例であった。また学会登録では診断年齢 6 歳以上は 8 例であったが、小児慢性では 30 例であった。

### b. 悪性新生物「神経芽腫」

2011 年の診断症例は学会登録が 100 例、小児慢性は 113 例。男児症例数は同一であったが、女児は大きく異なった。診断年齢毎の症例数では 0 歳時診断男児が学会登録 20 例に対して小児慢性 13 例、3 歳時診断男児が学会登録 6 例に対して小児慢性 11 例と違いが目立った。小児慢性登録のもう一つの特徴は、6 歳以上診断例が 17 例と学会登録 6 例に対して目立つことであった。

## D. 考察

今回の研究班が「診断の手引き」「疾患概要」文を完成させたことにより、今後血液腫瘍を専門としない医師（指定医）が意見書を作成する際にも、医療助成が公平かつ適切に支給され、登録データの質も担保される事が期待される。しかし今回の代表 2 疾患の 2011 年診断症例の登録データの、最も基本的な症例数と性別のみを比較した事からでも明らかになった様に、既存の学会登録が小児慢性登録データベースを活用するには、申請時の誤記や

記入項目の定義の統一（例えば、診断日と発病日（年月）、診療開始日と初診日など）、自治体による乳幼児医療助成の影響による登録症例数の偏りなど解決すべき課題が多い。

今回比較検討した「血友病」「神経芽腫」は専門医が診断して治療する疾患であり、日本小児血液・がん学会疾患登録の悉皆性は高いものと予想していた。しかし血友病では小児慢性登録の新規診断総症例数が学会登録の 1.8 倍であり（表 1）、その原因は何であろうか。ほとんど無症状に経過する血友病中等症・軽症例を学会登録していない可能性（治療必要性による登録バイアス）。乳幼児医療助成で 6 歳まで診療し、新規診断ではなかったので学会には登録せずに、そのまま 6 歳を過ぎて小児慢性に申請した可能性（乳幼児医療助成による登録バイアス）等が直ぐに想像できる。2 つのデータベースを比較する際に小児慢性の（発病日、治療開始日）などの情報が、学会登録（診断日）と合致せずに、データベース比較時に混乱していることも予想される。

今回の 2011 年小児慢性データベースでは、女性血友病は 2011 年に新規に 2 例、その年の継続申請は 13 例、再開が 1 例とされており、これは小児慢性登録の血友病総患者数 1674 例中の 16 例（1%）に相当する。日本全国の血友病患者数は 4000 数百人であり、2010 年現在女性血友病は 38 例（約 0.8%）とされているから、妥当な頻度であるのかもしれないが、学会疾患登録ではゼロである。誤記はなかったのかなど、今後予定されている Web による意見書入力の際に注意すべき点である。

「神経芽腫」（表 2）（図 1, 2）では小児慢性で 6 歳以上症例の新規診断症例が目立っていた。神経節腫、神経節芽腫の発症年齢は神経芽腫よりもやや高く、これらの症例が神経芽腫と診断され登録されている可能性を考えなくてはならない。今回の「診断の手引き」「疾患概要」の整備により、この問題点は今後改善が期待される。

#### E. 結論

本年度は「診断の手引き」「疾患概要」文を完成させた。また学会疾患登録と小児慢性データベースを限られた基本情報だけで比較した今回の予備的検討で、今後のデータベース共利用の克服すべき問題点の一端が明らかになった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

本研究に関連する論文発表なし

##### 2. 学会発表

本研究に関連する学会発表なし

#### 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

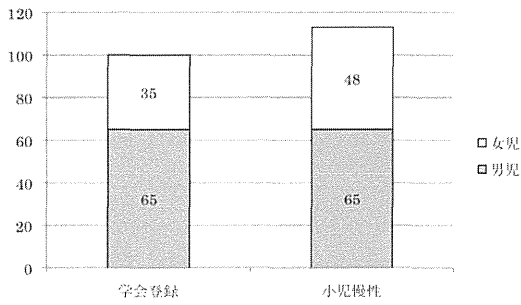


図1 2011年診断神経芽腫 男女

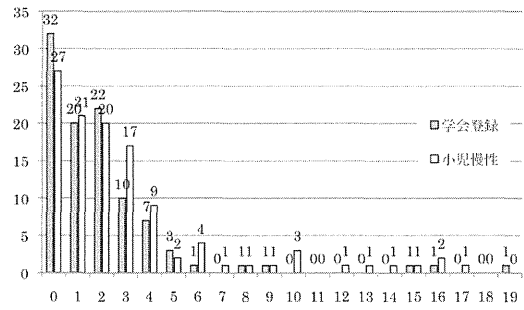


図2 2011年診断神経芽腫 年齢別登録者数

表1. 血友病 診断年齢分布 : 2011年診断症例 小児慢性登録と学会疾患登録の比較

診断年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	合計
学会男子	43	8	2	3	4	4	1	1	0	2	0	1	0	2	1	0	72
小慢男子	52	24	6	2	6	6	4	4	0	3	2	4	2	5	4	2	126
小慢女子	1							1									2

表2. 神経芽腫 診断年齢分布 : 2011年診断症例 小児慢性登録と学会疾患登録の比較

診断年齢		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	合計
学 会	男児	20	13	13	6	6	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	65
	女児	12	7	9	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	35
小 慢	男児	13	14	12	11	5	2	3	1	0	1	0	0	0	1	0	0	2	0			65
	女児	14	7	8	6	4	0	1	0	1	0	3	0	1	0	1	1	0	1			48

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))  
「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」  
分担研究報告書

腎疾患における小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究

研究分担者：平野 大志 (東京慈恵会医科大学小児科学講座 助教)

**研究要旨** 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)、ANCA 関連腎炎、紫斑病性腎炎 (HSPN)、IgA 腎症、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) の 5 疾患を小児慢性特定疾患治療研究事業が法制化された 2005 年から 2012 年までの 8 年間のデータを用いて、新規登録患者数および登録患者総数の経年的推移を縦断的に調査した。その結果、HSPN で新規登録患者数の若干の減少傾向が認められた以外は、多少のばらつきはあるものの新規登録患者数および登録患者総数に大きな変化は認められなかった。特に 1970 年代から 1990 年代にかけて疾患数の減少が報告されている MPGN が 2000 年代に入って変化が認められなかったことは、我が国の衛生環境の変化との相関が認められ興味深い結果であった。現行の小児慢性特定疾患の申請情報には不十分な点も認められるが、主要な小児腎疾患を俯瞰的に見ることが可能であり、また医療政策的な大まかな目安となることが示唆され有用と考えられた。2015 年からの小慢制度の改訂によりさらなるデータベースの拡充が望まれる。

**研究協力者:**

伊藤 秀一 (横浜市立大学付属病院小児科  
主任教授)

**A. 研究目的**

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)は、持続性低補体血症を特徴とし、メサンギウム細胞増殖やメサンギウム基質の増加、糸球体の分葉化、メサンギウム間入、基底膜二重化などの病理形態学的所見から診断される。原因不明の一次性 MPGN と、様々な原因により MPGN に類似した組織像を呈する二次性 MPGN がある。MPGN は全ての年齢層に見られるが一次性は小児、若年成人に多い。我が国の腎生検症例のうち MPGN と診断されるのは 10%以下であり、近年の日本を含めた先進国の報告によると 1970 年代と比較して 1990 年代の年間発症数が減少しているとされている。一方で抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody:

ANCA)関連血管炎は希少性で原因不明の難治性疾患であるが、近年成人では増加の著しい血管炎の一つとされている。その結果として腎炎の増加も伴っていることと思われる。これら 2 つの疾患の発症頻度の変化の原因は現在のところ解明されていないが、発展途上国でこれらの変化が乏しいこと、基礎研究の結果などから、衛生状態の改善に伴う感染症の減少、アレルギー疾患の増加との関連が指摘されている。今回、これらの 2 疾患の新規登録患者数と登録患者総数の経年推移に関しては、小児慢性特定疾患事業登録データを用いて他の主要な小児慢性腎疾患 3 疾患と比較し、縦断的に調査を施行した。

**B. 研究方法**

新規、継続を含めた登録状況調査

国立成育医療研究センター研究所社会・臨床研究センターから提供された 2005 年から 2012 年の小慢事業登録データの出力資料を

用いた。調査した疾患は①MPGN、②ANCA 関連腎炎、③紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN)、④IgA 腎症、⑤微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)の5疾患とした。

(倫理面への配慮)

本研究事業は、国立成育医療研究センターにおいて適切な倫理的対応がなされている。さらに今回のデータ解析において、保健所番号、受給者番号、氏名など、個人情報に抵触する可能性がある項目は使用しないよう留意した。

### C. 研究結果

当初は1998年から15年間のデータの解析を検討していたが、小児慢性特定疾患治療研究事業が法制化される2004年以前のデータはその後のデータとの比較が困難であったため、最終的に解析は2005年から2012年の8年間のデータで解析を行った。

#### 1. 新規登録患者数(表1)

##### ① MPGN

膜性増殖性糸球体腎炎、慢性膜性増殖性糸球体腎炎、あるいはICDコードN05.5で疾患登録された症例を検討した。その結果、2005年70名が新規登録され、2006年54名、2007年57名、2008年36名、2009年57名、2010年43名、2011年31名、2012年56名の新規登録がなされており、新規登録数に大きな変化は見られなかった。

##### ② ANCA 関連腎炎

疾患登録名としてANCA関連腎炎が存在しないため、ANCA関連腎炎として登録されると予想される急速進行性糸球体腎炎、壊死性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎、あるいはICDコードN01.9で登録された症例を検討とした。その結果、2005年19名が新規

登録され、2006年21名、2007年22名、2008年16名、2009年16名、2010年7名、2011年14名、2012年15名の新規登録がなされており、新規登録数に大きな変化は見られなかった。

##### ③ HSPN

疾患登録名として紫斑病性腎炎、あるいはICDコードD69.0Bで登録された症例を検討とした。その結果、2005年に213名もの症例が新規登録され、2006年111名、2007年115名と100名を超える新規登録数があったが、2008年以降は80名、2009年86名、2010年88名、2011年79名、2012年79名と減少傾向が認められた。

##### ④ IgA 腎症

IgA腎症、Berger病、あるいはICDコードN02.8Aで疾患登録された症例を検討した。その結果、2005年496名が新規登録され、2006年342名、2007年376名、2008年315名、2009年389名、2010年316名、2011年334名、2012年328名の新規登録がなされていた。いずれの年も慢性腎疾患の中で最大の登録数であった。年度毎の登録数には大きな変化は見られなかった。

##### ⑤ MCNS

ネフローゼ症候群、リポイドネフローゼ、特発性ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群、あるいはICDコードN04で疾患登録された症例を検討した。その結果、2005年459名が新規登録され、2006年328名、2007年325名、2008年303名、2009年345名、2010年328名、2011年342名、2012年342名の新規登録がなされており、新規登録数に大きな変化は見られなかった。

#### 2. 登録患者総数(表2)

##### ① MPGN

各年度の登録患者総数は、2005年255名、

2006年267名、2007年296名、2008年257名、2009年305名、2010年318名、2011年298名、2012年300名であった。

#### ② ANCA 関連腎炎

各年度の登録患者総数は、2005年40名、2006年51名、2007年69名、2008年68名、2009年71名、2010年81名、2011年82名、2012年84名であった。

#### ③ HSPN

各年度の登録患者総数は、2005年732名、2006年577名、2007年525名、2008年459名、2009年444名、2010年421名、2011年408名、2012年386名であった。

#### ④ IgA 腎症

各年度の登録患者総数は、2005年1684名、2006年1648名、2007年1909名、2008年1858名、2009年1930名、2010年1901名、2011年1945名、2012年1889名であった。

#### ⑤ MCNS

各年度の登録患者総数は、2005年2361名、2006年1977名、2007年2221名、2008年2077名、2009年2234名、2010年2299名、2011年2384名、2012年2448名であった。

### D. 考察

今回、2005年からの小児慢性特性疾患事業登録データの出力資料を用いて小児慢性腎疾患の主要5疾患の新規発症の縦断的解析を試みた。その結果、多少のばらつきはあるものの2000年代からの新規発症頻度の変化は見られなかった。特に1970年代から1990年代にかけて新規発症数の減少が報告されているMPGN1)も今回調査した2005年からは大きな変化がなかったことは興味深い結果であった。我が国では学校検尿制度があることや、血液検査上で特徴的な持続性の低補体血症が

あることなどからMPGNが見逃されるケースは稀である。また、確定診断された場合、長期予後の観点から必ず治療が行われることから多くの症例が小児慢性特定疾患に登録されていると考えられる。従って今回の縦断的解析は疾患数の経年推移を大まかに把握するためには非常に適したツールであると思われる。

一方、ANCA関連腎炎に関しては2014年までの制度では直接的な疾患名での登録が不可能であったため、他の疾患の中に分散して含まれてしまっている可能性は否定できず、正確な頻度は不明と言わざるを得ない。事実、成人における医療受給者交付件数から見た血管炎患者数の推移を見ると、ANCA関連腎炎の主要2疾患である顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangitis: MPA)とWegener肉芽種症(Wegener's granulomatosis: WG)はこの15年間で2~3倍へと増加を示しているものの2)、本研究での解析では経年推移に大きな変化は認められなかった。これらの事実を鑑みると現行の制度では小児のANCA関連腎炎の把握は困難であることがわかる。しかし、2015年に改訂された小児慢性特定疾患の対象疾患には疾患名の見直しによってMPAとWGが加わった。これにより今後しっかりとした縦断的解析が可能となると思われる。

さらなる限界点としては乳幼児医療制度との関係が挙げられる。医療費助成申請の観点から考えると、乳幼児医療制度による助成を求めた症例が、小児慢性特定疾患への申請症例から漏れている可能性は考えられる。しかし、この問題に関しては本課題では検討基盤にすべき情報がなく、今後の課題と思われる。



#### E. 結論

(1) 小児慢性特定疾患の申請情報は、乳幼児医療制度との兼ね合い、疾患のご分類などの問題はあるものの、小児腎疾患の主要疾患を全国的に大まかに把握することが可能であり、医療政策的な目安としてある程度の有用性が認められるものと思われた。

(2) 今後、新制度になることでより完全なデータベースに基づいて、複数年のデータを恒常的に検討していくことは有用と考えられた。

#### F. 参考論文

- 1) Iitaka K, Nakamura S, Moriya S et al. Hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in children. Clin Exp Nephrol 2005; 9:31-33.
- 2) 難病情報センター・特定疾患医療受給者症交付件数  
<[http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\\_kouhuh1.htm](http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhuh1.htm)>

#### G. 健康危険情報

なし

#### H. 研究発表

なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 新規登録患者数

登録年	MPGN	ANCA	HSPN	IgAN	MCNS
2005	70	19	213	496	459
2006	54	21	111	342	328
2007	57	22	115	376	325
2008	36	16	80	315	303
2009	57	16	86	389	345
2010	43	7	88	316	328
2011	31	14	79	334	342
2012	56	15	79	328	342

表 2. 登録患者総数

登録年	MPGN	ANCA	HSPN	IgAN	MCNS
2005	255	40	732	1684	2361
2006	267	51	577	1648	1977
2007	296	69	525	1909	2221
2008	257	68	459	1858	2077
2009	305	71	444	1930	2234
2010	318	81	421	1901	2299
2011	298	82	408	1945	2384
2012	300	84	386	1889	2448

## 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) の小慢データと比較すると、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、生物学低製剤の導入 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 年には臨床治療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  $1.7\pm 2.6$ mg/dl ( $n=1,063$ )から  $0.7\pm 1.9$ 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  $6.0\pm 4.0$ 年(range 0-19.1 年)と  $4.2\pm 3.8$ 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: 附着部炎関連関節炎

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

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))  
「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」  
分担研究報告書

免疫疾患小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究

研究分担者：野々山 恵章 (防衛医科大学校小児科学講座 教授)

**研究要旨** 原発性免疫不全症の中で、小児慢性特定疾患制度の対象となる疾患の疾患概要、診断の手引き、医療意見書を作成した。疾患概要、診断の手引きの作成により、原発性免疫不全症の正確な診断が可能になり、診断漏れや誤診を防ぐ事ができるようになった。

また、血液疾患と同一の疾患群であったが、今回の改訂で、免疫疾患を独立させることになった。そこで、免疫疾患として医学的に重要と思われる事項を入れるように医療意見書を全面的に改変した。これにより、免疫疾患の実態がデータベースとして得られるようになり、病態解析などに活用できるようになった。

免疫疾患の小児慢性特定疾患治療研究において、以上の成果をあげ、厚生労働省の小児慢性特定疾患事業に貢献した。

#### A. 研究目的

原発性免疫不全症は希少でありかつ 200 種類以上あるため、適切な診断や診療が困難であり、専門医による診断基準・重症度分類および診断の手引きの作成は、患者 QOL 向上や重症度にあった患者支援に必要である。本研究では、疾患概要、診断基準、重症度分類および診断の手引きの作成を代表的な疾患で行い、患者 QOL の向上と厚生労働省政策への貢献を果たす事を目的とした。

#### B. 研究方法

国際免疫学会による原発性免疫不全症の分類で 9 種に分けられた大分類を網羅するように検討した。他疾患との関係で、国際免疫学会で免疫不全に分類されている自己炎症疾患については、膠原病に分類し、

免疫不全症からははずした。また、好酸球増多症、慢性活動性 EB ウイルス感染症、慢性移植片対宿主病については、免疫疾患として大分類に加えた。その結果、計 11 の大分類とした。

各大分類から代表的な疾患を選び、計 56 疾患を対象とした。これ以外については、その他の免疫不全症とした。

方法としては、大分類ごとに専門家により成り立つ作業グループを作成し、大分類の中の代表的な疾患について、疾患概要、診断の手引き、医療意見書を作成すべく、検討した。作業グループによる疾患概要、診断の手引き、医療意見書の作成方法は、論文検索、国際的な診断基準を参考にした。作業グループによる素案が出来た段階で、全体会議を開催し、各作業グループからの素案に対し議論を行い、修正が必要な所は修正し、全体の承認を得て最終案とした。

## C. 研究結果

### a) 疾患概要、診断の手引きの作成

#### 1. 複合免疫不全症

複合免疫不全症は T 細胞系、B 細胞系両者の機能不全による疾患の総称で、2014 年の IUIS 免疫不全症分類では、複合免疫不全症として、41 疾患、そのうち重症複合免疫不全症として 14 疾患が掲載されている。

疾患頻度などから 9 疾患を選び、また複合免疫不全症は毎年原因遺伝子が同定され疾患が増えていることから、1 から 9 までに掲げるもののほかの、複合免疫不全症も 10 に加えた。

複合免疫不全症の疾患概要、診断の手引きを、米国における重症複合免疫不全症の診断基準(Shearer et al. J Allergy Clin Immunol.2013)、欧州における複合免疫不全症・重症複合免疫不全症の診断基準<<http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>>を参考にして作成した。

作成した疾患は以下の 10 疾患である。

- 1) X 連鎖重症複合免疫不全症
- 2) 細網異形成症
- 3) アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症
- 4) オーメン(Omenn)症候群
- 5) プリンスクレオシドホスホリラーゼ欠損症
- 6) CD8 欠損症
- 7) ZAP-70 欠損症
- 8) MHC クラス I 欠損症
- 9) MHC クラス II 欠損症
- 10) 1 から 9 までに掲げるもののほか、複合免疫不全症

#### 2. 免疫不全を伴う特徴的な症候群

以下の疾患群について疾患概要、診断の手引きを策定した。これらのガイドライン作成にあたっては、エビデンスレベルの高い論文を参照し、また PIDJ に蓄積したデータを活用した。

- 11) ウィスコット・オールドリッチ(Wiskott-Aldrich)症候群
- 12) 毛細血管拡張性運動失調症
- 13) ナイミーヘン(Nijmegen)染色体不安定症候群
- 14) ブルーム(Bloom)症候群
- 15) ICF 症候群
- 16) PMS2 異常症
- 17) RIDDLE 症候群
- 18) シムケ(Schimke)症候群
- 19) 胸腺低形成(DiGeorge)症候群、22q11.2 欠失症候群
- 20) 高 IgE 症候群 s
- 21) 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
- 22) 先天性角化異常症

#### 3. 液性免疫不全を主とする疾患

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

- 23) X 連鎖無ガンマグロブリン血症
- 24) 分類不能型免疫不全症
- 25) 高 IgM 症候群
- 26) IgG サブクラス欠損症
- 27) 選択的 IgA 欠損
- 28) 特異抗体産生不全症
- 29) 乳児一過性低ガンマグロブリン血症
- 30) 23 から 29 までに掲げるもののほか、液性免疫不全を主とする疾患