

新規登録患者が10名であった。

## 2) 患者背景

### ・性別

登録患者35名の性別は男性18名、女性17名、新規登録患者10名では男性8名、女性2名であった。

### ・申請時年齢、発症年齢

登録患者全体では、申請時年齢は3か月から15歳2か月、発症年齢は0か月から14歳10か月（未記入5例）であった。

発症年齢の記載があった30名では、生後3か月以内での発症例が21名と多かった。

## 3) 治療内容

4名で人工呼吸管理が行われ、そのうち2名では気管切開管理・酸素療法も行われていた。発症年齢が3か月以内の21名とそれ以降の9名の2群で治療内容の比較をおこなったが、明らかな差は認めなかった（ただし、酸素投与を必要としていた4名の発症年齢はすべて3か月以内であった）（表1）。

## 4) 症状および経過

登録患者全員で気管支炎・肺炎の反復を認めたが、長期入院例はなかった。

経過は、寛解1、軽快5、不変20、悪化2名、無記入7名だった。

## 2. 気管支拡張症

### 1) 登録患者数

平成24年度の登録患者数は85名、そのうち新規登録患者が6名であった。

### 2) 患者背景

（登録患者85名のうち、2名で性別・申請時年齢以外の情報が得られなかった）

#### ・性別

登録患者85名の性別は男性44名、女性41

名、新規登録患者6名では男性3名、女性3名であった。

#### ・申請時年齢、発症年齢

登録患者全体では、申請時年齢は10か月から19歳5か月、発症年齢は0か月から14歳11か月（中央値2歳5か月、未記入18例）であった。

発症年齢の記載があった83名では、1歳未満での発症例が24名と多かった。

## 3) 治療内容

人工呼吸管理が7名、酸素療法が19名、気管切開管理が14名、挿管が1名、中心静脈栄養が1名で行われていた。発症年齢が1歳未満の24名とそれ以降の59名を比較したところ、1歳未満の早期発症群で呼吸管理（人工呼吸管理、酸素療法、気管切開管理、挿管）を行っている患者が多い傾向が認められた（表2）。

## 4) 症状および経過

症状の記載があった83名全員で気管支炎・肺炎の反復を認め、長期入院が6名あった。長期入院を必要とした6名の5名で発症年齢の記載があり、0か月1名、1か月2名、1歳0か月1名、1歳9か月1名で早期発症例が多く認められた。

経過は、寛解1、軽快13、不変44、再発1名、悪化3名、無記入21名だった。

## 3. 特発性肺ヘモジデローシス

### 1) 登録患者数

平成24年度の登録患者数は58名、そのうち新規登録患者が11名であった。

### 2) 患者背景

#### ・性別

登録患者58名の性別は男性22名、女性36名、新規登録患者11名では男性3名、女性8名であった。

#### ・申請時年齢、発症年齢

登録患者全体では、申請時年齢は4か月から19歳3か月（中央値9歳2か月）、発症年齢は0か月から11歳1か月（中央値3歳3か月）であった。

#### 3) 治療内容

人工呼吸管理が4名、酸素療法が15名、気管切開管理が5名で行われていた（挿管・中心静脈栄養は0名）。発症年齢が2歳未満の19名とそれ以降の49名を比較したところ、2歳未満の早期発症群で呼吸管理（人工呼吸管理、酸素療法、気管切開管理、挿管）を行っている患者が多い傾向が認められた（表3）。

#### 4) 症状および経過

長期入院が3名、ステロイド依存例が16名、気管支炎・肺炎の反復が3名だった。長期入院を必要とした3名の発症年齢（申請時年齢）は、1か月（8か月）、2歳9か月（2歳11か月）、3歳3か月（4歳3か月）だった。

ステロイド依存例16名と非依存例42例では、発症年齢・申請時年齢に明らかな差を認めなかった。

経過は、寛解10、軽快14、不変18、再発4名、悪化3名、判定不能2名、無記入7名だった。

#### D. 考察

本研究では、平成24年度の医療意見書のデータを利用して、慢性呼吸器疾患群のうち臨床像の基礎的なデータが不足している3疾患について解析を行った。今回の解析には、単年度のデータ解析であること、診断の妥当性が確保されていないこと、患者全員が登録されているわけではないと推測されること（医療費のかかる症例のみが登録されている可能性があること）、未記入の欄が存在すること、などの問題点がある。しかしながら、この規模の患者数の報告は本邦にはなく、有意義なものであると考えてい

る。

3疾患すべてにおいて呼吸管理を必要としている症例があり、酸素投与のみならず、人工呼吸管理や気管切開まで必要としている重症例もあることが分かった。また、気管支拡張症、特発性肺へモジデローシスでは長期入院を余儀なくされている症例があり、特発性肺へモジデローシスではステロイド依存例が16/58名あった。経過では、3疾患全てで不変が最多であった。これらの結果から、治療に難渋している症例が少なくないことが示唆された。

治療内容の検討から、気管支拡張症・特発性肺へモジデローシスでは発症年齢が低いほど治療抵抗性が高い可能性が示唆された。一方で、線毛機能不全症候群では、発症年齢と治療内容に明らかな相関を認めなかった。これは、線毛機能不全症候群では小児期に呼吸不全を呈する症例が少ないことが影響していると考えられた。

特発性肺へモジデローシスは、海外からの報告では性差がないとされ、本邦の報告では女性が多い（27/39例）とされていた<sup>1,2)</sup>。本研究では、女性が多く（36/58例）、過去の本邦の報告とほぼ同様の結果であった。今後の検討を待たなければいけないが、女性優位となる素因を日本件はもっている可能性がある。

#### E. 結論

患者数が比較的少なく、臨床像に不明な点が多かった3疾患について検討した。そのいずれも。治療に難渋している重症例が少なくないことが示唆された。平成27年1月に始まった小児慢性特定疾病事業では、これらの疾患の診断基準が整備され、医療意見書に記載が必要な項目についても、その臨床像の把握がしやすいものに改定された。今後は、そのデータを活用してさらに疾患の臨床像を明らかにしていくことが必要である。

F. 参考文献

- 1) Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in Swedish children. Acta Paediatr Scand; 1984; 73: 551-9.
- 2) Ohga S, takahashi K, Miyazaki S, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire. Eur J Pediatr. 1995; 154: 994-5.

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

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3.その他  
いずれも無し

表 1. 線毛機能不全症候群 (Kartagener 症候群を含む)  
の発症時期による治療法の比較

	3 か月以内発症 (21 名)	4 か月以降発症 (9 名)
薬物療法	17	7
人工呼吸管理	2	1
酸素療法	4	0
気管切開管理	1	1
挿管	0	0
中心静脈栄養	0	0

表 2. 気管支拡張症の発症時期による治療法の比較

	1 歳未満発症 (24 名)	1 歳以降発症 (59 名)
薬物療法	18	42
人工呼吸管理	5	2
酸素療法	8	11
気管切開管理	9	5
挿管	0	1
中心静脈栄養	0	1

表 3. 特発性肺ヘモジデローシスの発症時期による  
治療法の比較

	2歳未満発症 (19名)	2歳以降発症 (49名)
薬物療法	11	32
人工呼吸管理	2	2
酸素療法	11	4
気管切開管理	4	1
挿管	0	0
中心静脈栄養	0	0

## 循環器疾患とくに単心室血行動態疾患と小児心筋症の予後に関する研究

研究分担者 中西 敏雄（東京女子医科大学循環器小児科学）

### 研究要旨

1) 小児心筋症の予後を調査した。 $\beta$ ミオシン重鎖 ( $\beta$ MHC)、ミオシン結合蛋白 (MyBPC)、トロポニン T (TNT)、トロポニン I (TNI)、トロポミオシン (TPM1)、ミオシン軽鎖 (MYL2, MYL3)、 $\alpha$ アクチン (ACTC) の8個の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法で調べた。心筋症の内容は、肥大型 53 例、拡張型 14 例、拘束型 5 例、左室緻密化障害 5 例であった。遺伝子変異の内容は、 $\beta$ ミオシン重鎖 ( $\beta$ MHC) 16 例、ミオシン結合蛋白 (MyBPC) 6 例、トロポニン T (TNT) 3 例、トロポニン I (TNI) 3 例、トロポミオシン (TPM1) 1 例、ミオシン軽鎖 (MYL2, MYL3) 1 例、重複した変異 4 例であった。拡張型、拘束型心筋症の予後は悪かったが、遺伝子変異による予後の差は認めなかった。トロポニン T 変異の家系に突然死を認めた。

2) フォンタン術後の経過を調査した。フォンタン術後、31%が不整脈を持ち、87%が内服薬を必要とし、20%が再手術が必要で、心不全症状がある患者は 34%であった。フォンタン手術後 20 年で 10%の患者が血栓塞栓症、3%が蛋白漏出性胃腸症、20%の患者が死亡していた。フォンタン術後患者では、生涯にわたる経過観察、定期的な外来診療、必要に応じて入院治療が必要である。

### A. 研究目的

1) 小児心筋症の予後は不明である。遺伝子異常による予後の違いも不明である。小児心筋症は、小児慢性特定疾患のひとつになっている。

2) 単心室循環症候群は、体循環（大動脈）と肺循環（肺動脈）の双方を一つの心室のみに依存する血行動態を有する疾患の総称である。三尖弁閉鎖症、純型肺動脈閉鎖症、左心低形成症候群、単心室症などの希少な疾患からなる症候群である。単心室循環症候群は、重度の慢

性低酸素血症、多呼吸、易疲労感などの慢性心不全症状を呈し、長期の療養を必要とする。肺動脈低形成を合併することも多く、手術が不可能だったり、姑息手術しかできないこともある。唯一、チアノーゼを消失させる方法がフォンタン手術で、フォンタン手術には、心房と肺動脈を吻合する方法や、上大静脈と肺動脈、下大静脈と肺動脈を吻合する方法などがある。フォンタン手術を施行しても、やがてはフォンタン手術後遠隔期に、不整脈、チアノーゼ、血栓塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、心不全、肺高血圧、肝硬変、肝がん、腎不全など全身の

臓器不全をきたすが、その頻度、経過は不明である。フォンタン術後症候群は、小児慢性特定疾患のひとつになっている。

## B. 研究方法

後方視的に、小児心筋症とフォンタン術後患者の病歴を検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究のうち、移植が必要な心筋症小児患者の病態と数の把握の研究に関しては、東京女子医科大学をはじめ、各施設の各倫理委員会から承認を得る。東京女子医科大学では、遺伝子解析や臨床実験研究においても、これまでに数多くの被験者実験や実証実験を行っている。故に、安全や倫理に関する検討の重要性も十分認識しており、患者の疫学研究、臨床研究、遺伝子解析研究に関わる場合は、すべて倫理審査委員会を設置して、その対応を協議してきた。今回の提案研究も、これまでと同様に、東京女子医科大学をはじめ、各施設の倫理審査委員会、遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会、医科学倫理委員会等の指導により、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針に基づき、個々の実験の安全性等について十分検討した後に行う。研究対象者の不利益にならないよう十分配慮し、その旨を文書で患者に渡す。研究対象者になるにあたっては患者から文書によるインフォームドコンセントを得る。特に、本研究では、ヒト由来試料を用いてその遺伝子解析および生化学検査等を行う。提供者、その家族・血縁者その他関係者の件権及び利益の保護に十分配慮するため、提供者、またはその家族への説明と同意を得た後に採血を行い、リンパ球細胞株の作成およびゲノム DNA を抽出、解析または、生化学検査等を行う。個人識別情

報を含む情報保護の方法として、提供された試料等はすべて ID 番号をつけ匿名化が行われ、それらの情報は、カギのかかる保管庫に厳重な管理の下で保管される。

## C. 研究結果・考察

1) 小児心筋症の予後を調査した。 $\beta$ ミオシン重鎖 ( $\beta$  MHC)、ミオシン結合蛋白 (MyBPC)、トロポニン T (TNT)、トロポニン I (TNI)、トロポミオシン (TPM1)、ミオシン軽鎖 (MYL2, MYL3)、 $\alpha$ アクチン (ACTC) の 8 個の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法で調べた。心筋症の内容は、肥大型 53 例、拡張型 14 例、拘束型 5 例、左室緻密化障害 5 例であった。遺伝子変異の内容は、 $\beta$ ミオシン重鎖 ( $\beta$  MHC) 16 例、ミオシン結合蛋白 (MyBPC) 6 例、トロポニン T (TNT) 3 例、トロポニン I (TNI) 3 例、トロポミオシン (TPM1) 1 例、ミオシン軽鎖 (MYL2, MYL3) 1 例、重複した変異 4 例であった。拡張型、拘束型心筋症の予後は悪かったが、遺伝子変異による予後の差は認めなかった。トロポニン T 変異の家系に突然死を認めた。小児心筋症、とくに拡張型、拘束型心筋症の予後は悪く、重点的な治療体系の確立と、生涯にわたる経過観察、定期的な外来診療、必要に応じて入院治療が必要である。

2) 1041 件の 18 歳以上のフォンタン手術後患者を集計した。それによると、全患者のうち、31%が不整脈を持ち、87%が内服薬を必要とし、20%が再手術が必要で、心不全症状がある患者は 34%であった。フォンタン手術後 20 年で 10%の患者が血栓塞栓症、3%が蛋白漏出性胃腸症、20%の患者が死亡していた。フォンタン術後患者では、生涯にわたる経過観察、定期的な外来診療、必要に応じて入院治療が必要である。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu M, Miyamoto K, Nishihara Y, Izumi G, Sakai S, Inai K, Nishikawa T, Nakanishi T. Risk factors and serological markers of liver cirrhosis after Fontan procedure. Heart Vessels. 2015 Sep 19. [Epub ahead of print]

- 2) Shimizu M, Nishinaka T, Inai K, Nakanishi T. Outcomes in children with advanced heart failure in Japan: importance of mechanical circulatory support. Heart Vessels. 2015 Aug 5. [Epub ahead of print]

F. 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



## 内分泌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 緒方 勤（浜松医科大学小児科 教授）

### 研究要旨

本研究では、以下の事項について検討した。小児慢性（小慢）特定疾患治療研究事業（小慢事業）では、統一されたフォーマットによるデータベースが構築されており、稀少な慢性疾患の疫学的解析および縦断的解析に利用が可能である。今回、1型糖尿病、2型糖尿病、インスリン遺伝子異常に伴う糖尿病、および成長ホルモン治療に関連して、軟骨無形性症、腎機能低下による低身長症の登録患者を対象とした解析を行った。1型糖尿病、2型糖尿病については、HbA1C、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の有無、登録年齢について解析を行った。軟骨無形性症、腎機能低下による低身長症については、男女比、身長 SDS の評価を行った。特に、腎機能低下による低身長症については、登録されている ICD10 コード、疾患コードについても検討を行った。

1型糖尿病については、総計 5449 例が解析対象となり、HbA1C については、男女平均  $8.8 \pm 4.1\%$  あった。インスリン治療されている比率は、男女ともに約 97% であり、インスリン治療されていない比率は、約 2% で、経口糖尿病薬の治療がされている比率は、約 1% で、経口糖尿病薬の投薬治療がされていない比率は、約 98% であった。発症時の年齢については、男女平均  $7.7 \pm 4.4$  歳であった。2型糖尿病については、総計 1032 例が解析対象となり、HbA1C については、男女平均  $8.4 \pm 4.3\%$  で、インスリン治療されている比率は、約 37% であった。インスリン治療されていない比率は、約 60% であり、経口糖尿病薬の治療がされている比率は、男子約 70% で、経口糖尿病薬の投薬治療がされていない比率は、約 25% であった。発症時年齢は、平均  $12.2 \pm 2.7$  歳であった。1型糖尿病の登録患者の発症時年齢と比較して、2型糖尿病の登録患者の発症時年齢の方が高かった。腎機能低下による低身長症については、様々なコードまたは疾患名で登録されており、検索が困難であり、今後の検討課題であると考えられた。

### A. 研究目的

小児慢性特定疾患（小慢）治療研究事業（小慢事業）では、統一されたフォーマットによるデータベースが構築されており、稀少な慢性疾患の疫学的解析および縦断的解析に利用することが可能である。特に、内分泌疾患の小慢

フォーマットでは身長、体重、思春期の状態が共通項目となっている。本分担研究では、平成 17 年度以降の法制化後の平成 22 年度、平成 23 年度、平成 24 年度の登録状況の動向を解析するとともに、これら稀少疾患患の実態を臨床医にフィードバックできるよう臨床像の解析を行った。臨床像の解析としては、平成 22 年度、

平成 23 年度の登録患者のデータとの重複を避けるため、平成 24 年度に登録されたデータを用いて、1 型糖尿病、2 型糖尿病、インスリン遺伝子異常に伴う糖尿病、さらに、軟骨無形性症、腎機能低下による低身長症において総数、男女別の件数、男女比などの検討を行った。

## B. 研究方法

### 臨床像の解析

#### I) 1 型糖尿病患者の解析

平成 24 年度の各登録患者を用いて、HbA1C、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の有無、登録年齢の評価を行った。さらに、発症した月について評価を行った。

#### II) 2 型糖尿病患者の解析

平成 24 年度の各登録患者を用いて、HbA1C、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の有無、登録年齢の評価を行った。

#### III) インスリン遺伝子異常に伴う糖尿病についての検討

平成 24 年度の各登録患者を用いて、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の評価を行った。

#### IV) 軟骨無形性症の解析

平成 24 年度の各登録患者を用いて、男女比、身長 SDS の評価を行った。

#### V) 腎機能低下による低身長症についての検討

平成 24 年度の各登録患者を用いて、男女比、身長 SDS の評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、理論的研究であり、患者等の個人情報を使用しないため、特段の倫理的配慮は要しないと考える。

## C. 研究結果・考察

### I) 1 型糖尿病患者の解析

解析結果を表 1 に示した。男子 2,304 例、女子 3,099 例、性別不明 46 例、合計 5449 例が解析対象となった。

HbA1C については、男子  $8.6 \pm 3.5\%$ 、女子  $8.9$

$\pm 4.4\%$  で、平均については  $8.8 \pm 4.1\%$  あった。インスリン治療されている比率は、男女ともに約 97% であった。インスリン治療されていない比率は、男子約 2.0%、女子約 2.8% であった。経口糖尿病薬の治療がされている比率は、男子 1.6%、女子約 1.3% であった。経口糖尿病薬の投薬治療がされていない比率は、男子約 98%、女子約 98% であった。発症時の年齢については、男子  $7.7 \pm 4.2$  歳、女子  $7.6 \pm 4.5$  歳で、平均  $7.7 \pm 4.4$  歳であった。

小児慢性特定疾患（小慢）治療研究事業（小慢事業）では、発症した月についても登録されている。そこで発症した月について検討を行い、図 1 に示した。発症した月で最も多いのは、4 月であり、最も少ない月は 7 月であった。7 月から冬季にかけて徐々に増加していた。

### II) 2 型糖尿病患者の解析

解析結果を表 2 に示した。男子 468 例、女子 552 例、性別不明 12 例、総計 1032 例が解析対象となった。

HbA1C については、男子  $8.3 \pm 3.8\%$ 、女子  $8.5 \pm 4.7\%$  で、平均  $8.4 \pm 4.3\%$  であった。インスリン治療されている比率については、男子約 35%、女子約 39% で、平均約 37% あった。インスリン治療されていない比率は、男子約 65%、女子約 61% であった。経口糖尿病薬の治療がされている比率は、男子約 76%、女子約 72% であった。経口糖尿病薬の投薬治療がされていない比率は、男子約 24%、女子約 28% であった。発症時年齢は、男子  $12.1 \pm 2.7$  歳、女子  $11.7 \pm 2.3$  歳で、平均  $12.2 \pm 2.7$  歳であった。1 型糖尿病の登録患者の発症時年齢と比較して、2 型糖尿病の登録患者の発症時年齢の方が高かった。

### III) インスリン遺伝子異常に伴う糖尿病についての検討

平成 24 年度の各登録患者を用いて、検討を行った。登録患者数は 15 件であり、男子 8 件、女子 7 件であった。登録患者のうち、インスリン治療がされている患者が 12 件、インスリン治療がされておらず経口糖尿病薬の治療がさ

れている患者が3件であった。解析に十分な症例数が得られておらず、今後の検討課題である。

#### IV) 軟骨無形性症の解析

平成24年度の各登録患者を用いて、男女比、身長 SDS の評価を行った。登録患者数は71件であり、男子45件、女子26件であった。身長 SD スコアは、男子  $-4.25 \pm 1.0$ 、女子  $-4.3 \pm 1.1$  であった。

#### V) 腎機能低下による低身長症についての検討

平成24年度の各登録患者を用いて、男女比、身長 SDS の評価を行った。表3に示すように登録患者数は29件であり、男子16件、女子13件であった。身長 SD スコアは、男子  $-2.6 \pm 0.6$ 、女子  $-3.1 \pm 0.8$  であった。解析に十分な症例数が得られておらず、相関関係は不明であるが、身長 SD スコアについてはステロイドホルモン補充量との関連も示唆される。しかし、小慢データベースではステロイドホルモン補充量の記載がないため、今後の検討課題である。

さらに、今回検索された疾患名には、慢性腎不全、萎縮腎、巣状糸球体硬化症、腎結石、家族性若年性ネフロン癆、腎低形成が挙げられる。腎機能低下による低身長症という登録コードはなく、ICD10コードまたは、ICD疾患名で検索するにも、様々なコードまたは疾患名で登録されており、検索が困難である。これは今後の検討課題である。

#### D. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### E. 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

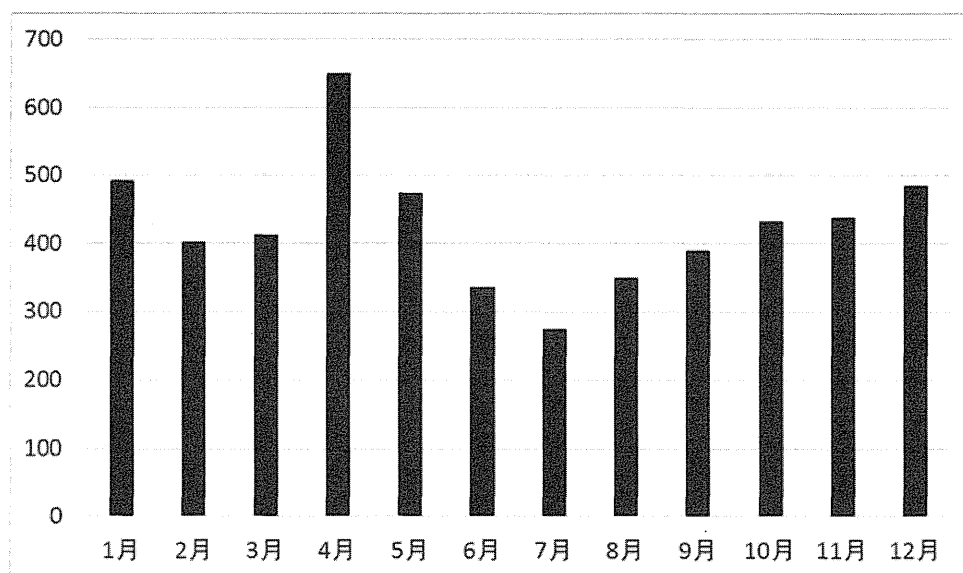


図 1. 平成 24 年度の 1 型糖尿病登録患者の発症した月別のグラフ

表 1. 平成 24 年度の 1 型糖尿病登録患者の HbA1C、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の有無

	男	女	不明	総数
人数	2304	3099	46	5449
HbA1C(平均±SD)	8.6±3.5	8.9±4.4	—	8.8±4.1
インスリン投与	2245	2999	—	5289
インスリン未投与	47	87	—	135
経口糖尿病薬投与	38	40	—	78
経口糖尿病薬未投与	2254	3046	—	5346
発病時年齢(平均±SD)	7.7±4.2	7.6±4.5		7.7±4.4

表 2. 平成 24 年度の 2 型糖尿病登録患者の HbA1C、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の有無、登録年齢、肥満度

	男	女	不明	総数
人数	468	552	12	1032
HbA1C(平均±SD)	8.3±3.8	8.5±4.7	—	8.4±4.3
インスリン投与	163	215	5	383
インスリン未投与	305	337	7	649
経口糖尿病薬投与	357	400	6	763
経口糖尿病薬未投与	111	152	6	269
発病時年齢(平均±SD)	12.1±2.7	11.7±2.3	—	12.2±2.7
肥満度	30.7±29.7	29.5±29.8		30.0±29.8

表 3. 平成 24 年度の腎機能低下による低身長症の登録患者の ICD コード、性別、ICD 疾患名

登録年度	ICDコード	性別	ICD疾患名
2012	N18.9	女	慢性腎不全
2012	N18.9	男	慢性腎不全
2012	N05.1A	女	巣状系球体硬化症
2012	N25.8D	女	家族性若年性ネフロン癆
2012	N18.9	男	慢性腎不全
2012	N18.9	男	慢性腎不全
2012	N18.9	女	慢性腎不全
2012	Q61.4	女	異形成腎
2012	N18.9	男	慢性腎不全
2012	N26	男	萎縮腎
2012	N25.8D	女	家族性若年性ネフロン癆
2012	N04.9B	女	先天性ネフローゼ症候群
2012	N05.1A	男	巣状系球体硬化症
2012	N20.0	男	腎結石
2012	N18.9	男	慢性腎不全
2012	Q61.4	女	異形成腎
2012	N18.9	女	慢性腎不全
2012	N13.3	女	水腎症
2012	N25.8D	男	家族性若年性ネフロン癆
2012	Q60.5A	男	腎低形成
2012	N18.9	男	慢性腎不全
2012	N18.9	女	慢性腎不全
2012	N05.1A	男	巣状系球体硬化症
2012	N18.9	男	慢性腎不全
2012	N05.1A	男	巣状系球体硬化症
2012	Q61.3	女	多発性嚢胞腎
2012	N25.8D	男	家族性若年性ネフロン癆
2012	Q60.5A	男	腎低形成
2012	Q61.4	女	異形成腎

## 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

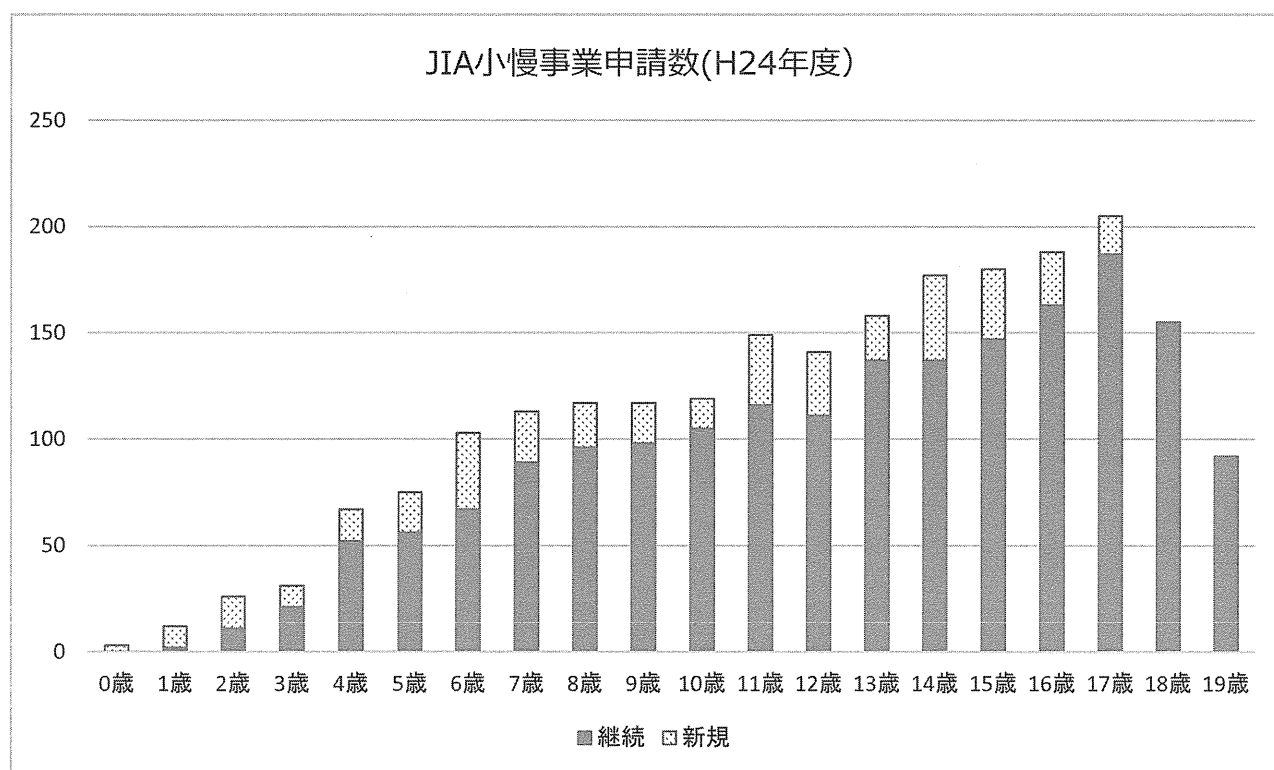


図 1. 小慢事業に対する JIA の申請状況 (年齢別)

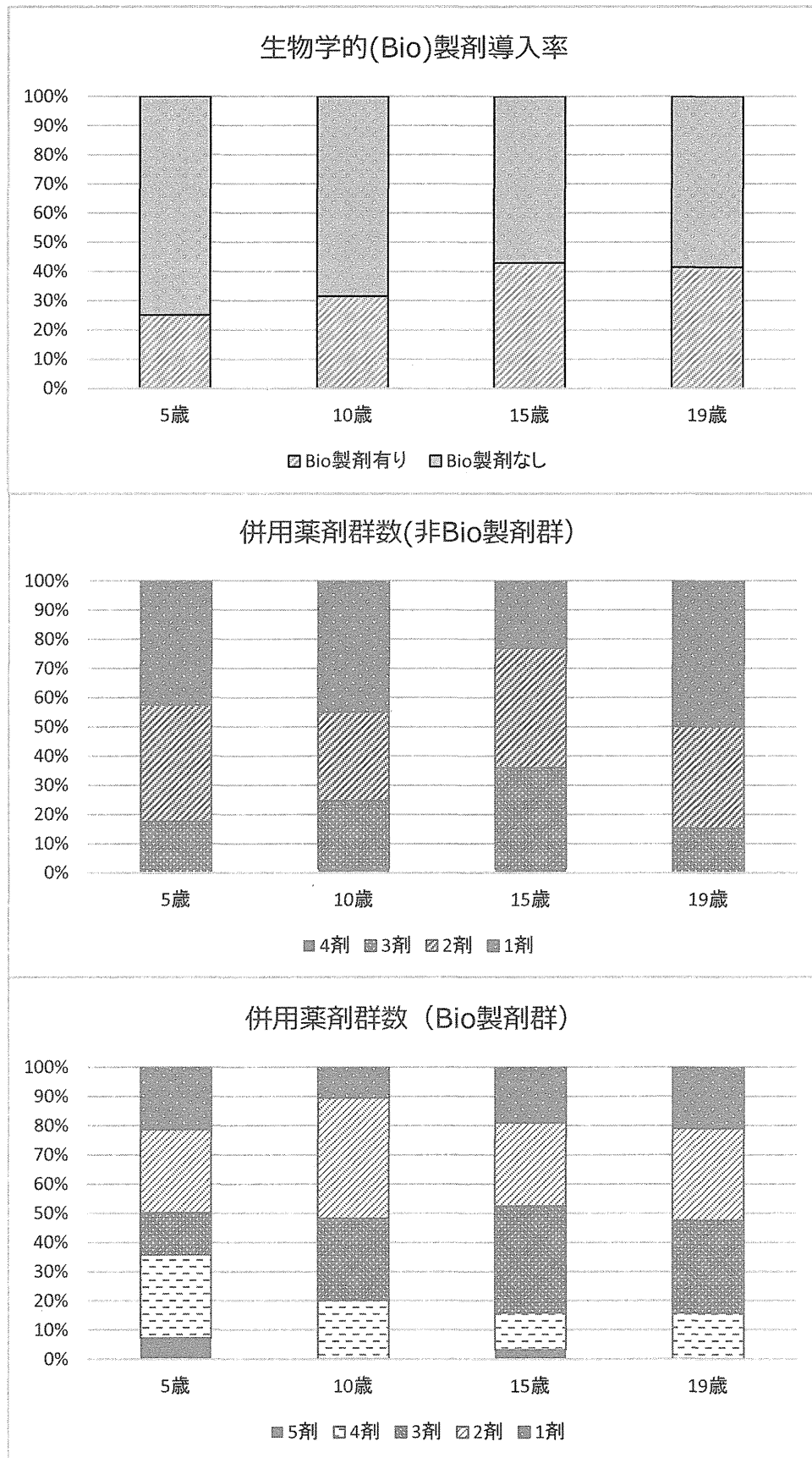


図 2：継続申請時の治療状況

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。

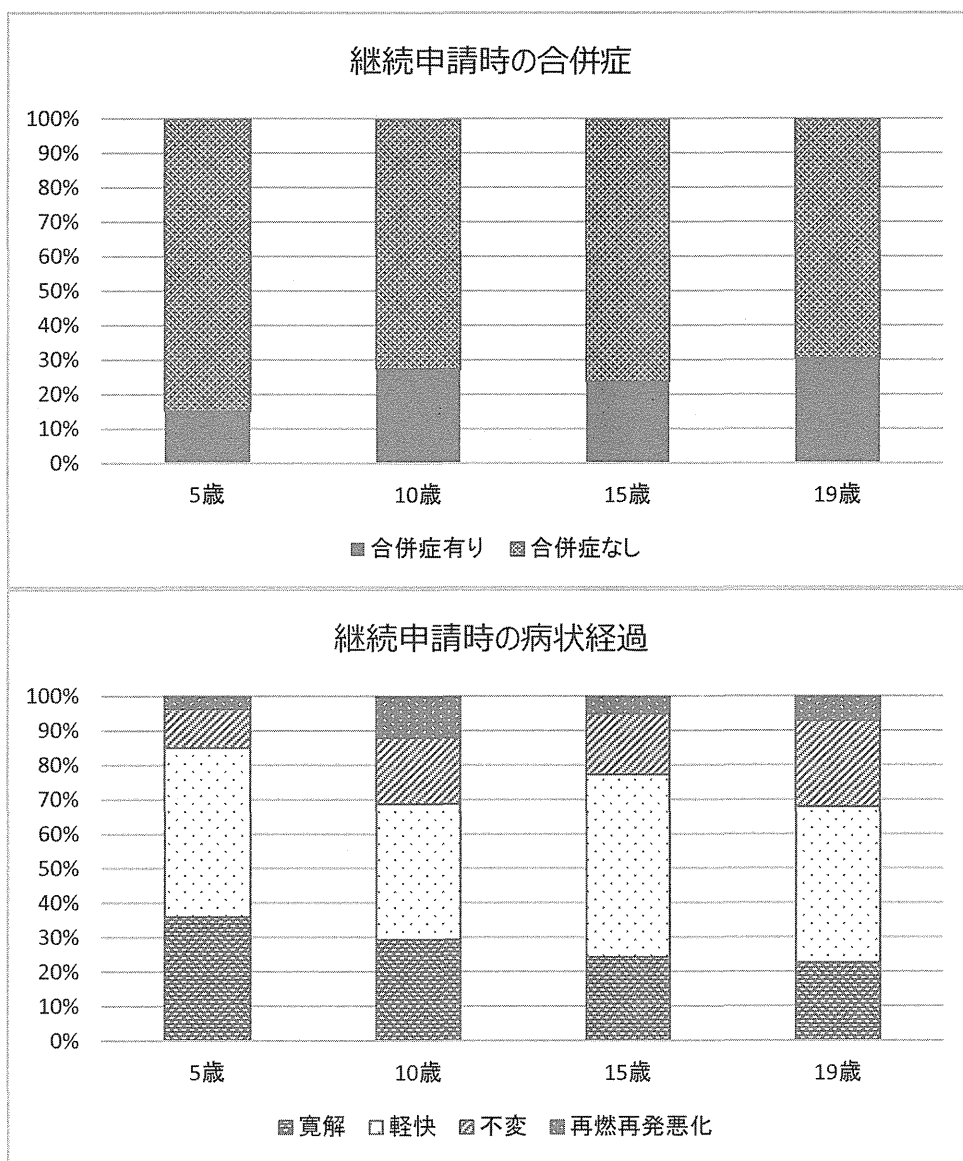


図 3：継続申請時の合併症と病状経過

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。