

膠原病疾患群についての検討

生物学的製剤導入前後における本邦 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

若年性特発性関節炎(JIA) に対し、2008 年に生物学的製剤(Bio 製剤)が保険適応となり、JIA の臨床病態と予後は一変した。そこで継続申請時の医療意見書データ(小慢データ)を用いて、保険適応取得前の 2005 年から最新データが固定された 2013 年までの間に、本邦 JIA の臨床病態がどう変化したかを調査し、成人期へ移行する関節型 JIA の支援の在り方について検討した。

その結果、JIA に対する Bio 製剤の導入率は年々増加し、2013 年に小慢制度に継続申請した JIA の 40%に達した。その一方、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)や免疫抑制薬の併用率には変化はなく、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)やステロイド薬の使用頻度は年々低下した。

また、JIA の炎症病態を反映する、臨床症状や炎症マーカー(ESR や CRP)の異常がある患者比率は低下した。しかし、関節型 JIA の免疫異常を反映するリウマトイド因子(RF)や抗核抗体(ANA)の陽性率には変化はなく、無治療寛解を達成した患者の増加はみられなかった。

以上から、難治性病態を持つ関節型 JIA では、その寛解維持に Bio 製剤の継続的な投与が必要であり、Bio 製剤で臨床寛解を維持したまま成人期へ移行する症例に対して、その活発な社会活動を継続するためにも、医療費支援制度が必要である。

Key words: JIA、生物学的製剤、移行期医療

研究協力者:

山崎 雄一(鹿児島大学医学部保健学科 助教)
久保田 知洋(鹿児島大学医学部保健学科)

イド薬が第一選択薬である。また、関節型 JIA では免疫異常による関節炎病態が主病態であり、メトトレキサート(MTX)をはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬 DMARDs が治療の中心である。

A. 研究目的

JIA は、原因不明の 16 歳未満発症慢性関節炎に対する umbrella name であり、定義に従って 7 病型に分類される。そのうち、全身型 JIA では全身性炎症が主病態であり、急性期に DIC の合併(5%)やマクロファージ活性化症候群への移行(8%)など、致命的な病態がみられるため、ステロ

しかし難治性病態を持つ JIA では、これらの治療では十分な効果が得られず、再燃再発を繰り返す例が、一定の比率で存在する。このような難治例のうち、全身型 JIA であれば低身長や骨粗鬆症などステロイドの副作用が、少関節炎 JIA や多関節炎 JIA など(関節型 JIA)では関節破壊による関節機能障害が進行する。更に少関節炎 JIA ではぶどう膜炎による視力障害も進行する。

このような難治性病態に対し、炎症性サイトカインのシグナル伝達遮断を目的に開発されたのが生物学的製剤(Bio 製剤)である。本邦では 2008 年に抗 IL-6 作用を持つ tocilizumab(TCZ)が初めて JIA で保険適応を取得し、抗 TNF 作用を持つ etanercept(ETN)と adarimumab (ADA)がそれぞれ 2009 年に 2012 年に保険適応を取得した。

これまで、われわれは小慢データを利用した Bio 製剤がもたらす日常生活や臨床像の変化を報告してきた(平成 19 年度総括・分担研究報告書 p102-113、平成 26 年度総括・分担研究報告書、平成 27 年度総括・分担報告書)が、いずれも生物学的製剤認可直前のデータと、調査年のデータの 2 点を比較する断片的な解析であった。

そこで、小慢医療意見書の形式が固定された 2005 年から 2015 年までの小慢データを用いて、生物学的製剤がもたらした臨床像の変化を連続的に解析した。

B. 研究方法

医療意見書が改訂された 2005 年から、データ固定が完了した 2013 年までの 9 年間に、小慢制度に継続申請した JIA を対象とした。解析には継続申請時の医療意見書に記載されたデータ(小慢データ)を用い、臨床症状では関節症状、ぶどう膜炎、発熱、皮疹の有無を、検査所見では炎症所見(赤沈、CRP)の有無や、ANA や RF の陽性率を解析した。また、治療に関しては、Bio 製剤、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)、ステロイド薬、免疫抑制薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の 5 群に分け、それぞれの導入率の 9 年間の変化を解析した。

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。

(倫理面の配慮)

本研究で用いた小児慢性特定疾患治療研究事

業における医療意見書登録データは、申請時に研究への利用について患児保護者より同意を得た上で、更に個人情報を削除し匿名化してデータベース化されている。したがって、匿名化された事業データの集計・解析に基づく理論的研究であり、被験者保護ならびに個人情報保護等に関する特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

C. 研究結果

1. 調査対象

小慢制度に申請した JIA は、2005 年から 2013 年の間にのべ 17,362 例であった。そのうち継続申請した JIA は毎年 1400~1900 例にのぼり(のべ 14,953 例)、JIA 申請全体の 84.9%を占めた(表 1)。

また継続申請をした JIA の病型を、5 歳、10 歳、15 歳、19 歳で検討すると、少関節炎 JIA と全身型 JIA は年齢と共に減少し、逆に RF 陽性例を中心に、多関節炎 JIA の比率が増加した(図 1)。

2. 結果

1) 治療の変遷

JIA の治療薬を、NSAIDs、ステロイド、DMARDs、免疫抑制薬、Bio 製剤の 5 群に分け、継続申請時の治療における製剤群の比率変化を 2005~2013 年で解析した。その結果、Bio 製剤の比率は 2008 年以降に増加傾向を強め、2013 年には 40.1%に達した(図 2)。その一方、NSAIDs、ステロイドの比率は低下し、免疫抑制薬、DMARD の比率には変化はなかった。

そこで継続申請時の Bio 製剤導入率を、病型別に検討すると、全ての病型で Bio 製剤の導入率は、調査年と共に増加していた。また Bio 製剤の導入率は、RF 陽性多関節炎 JIA で最も高く、2013 年には 60%弱に達していた(図 3)。

2) 臨床症状の変化

継続申請時に JIA の関連症状が持続している患者比率を、申請年ごとに検討した(図 4)。その

結果、継続申請時に関節症状のあった患者比率は、2006年には71.3%に達していたが、それ以降は減少に転じて2013年は64.4%となり、11年間で約7%減少した。同様に、発熱や皮疹(全身型)、眼症状(少関節炎)の比率も時代と共に減少し、発熱のある患者比率は11年間で24.4%から13.6%へとほぼ半減した。また軽微ではあるが、ぶどう膜炎によると思われる眼症状も減少していた。

3) 検査所見の変化

JIAの炎症病態は赤沈値(ESR)やCRP値で評価される。そこで継続申請時の医療意見から、炎症病態の変化をESRやCRPで検討した。その結果、ESR亢進(15mm/h以上)のあるJIAは2005年に52.5%であったが、2013年には22.9%へと半減していた(図4)。CRPも同様で、CRP 1.0mg/dl以上の患者の比率も約1/3に低下していた。

その一方、RFや抗核抗体など自己抗体の陽性率には変化はみられなかった。

4) 無治療寛解

Bio製剤による治療が、治療終了後も寛解状態を維持する無治療寛解(off medication 寛解)達成患者を増やしているかを検討した。無治療寛解達成JIAが増加すれば、継続申請数は年々減少すると思われるが、その傾向はみられなかった(図5)。

D. 考察

本研究では、2005年以降に小慢を継続申請したJIAを調査対象としたが、Bio製剤がJIAで初めて保険適応を取得したのは2008年である。しかし2005年に継続申請した時にBio製剤で治療を受けていたJIA患者は、その年に継続申請したJIAの5%を超えていた。これらの患者では、その一部に保険適応をめざして始まっていたETNやTCZの治験例が含まれている可能性がある。しかし両製剤の治験症例数は極めて少ないことから、恐らくは2003年に成人の関節リウマチ(RA)で保険適応

を取得したinfliximab(IFX)による治療を受けていた年長JIAが大多数を占めたものと思われる。

Bio製剤の導入率が増加するに伴い、炎症病態をもつJIA患者の比率は着実に減少していた。JIAの治療において、抗炎症作用を持つ薬剤はステロイドとNSAIDsであるが、これらの薬剤の使用頻度は減少しており、またDMARDsや免疫抑制薬の使用頻度に変化はなかったことから、Bio製剤が本邦JIA患者の炎症病態を改善させたことは明白である。

このような結果は、これまで本研究班の報告書で述べてきたBio製剤による治療開始後の学校生活の変化や、Class分類を用いた日常生活の改善の背景となっているものと思われる。

その一方で、Bio製剤はJIAの炎症病態に画期的な抑制作用を示したものの、関節型JIAにみられるRFやANAの陽性率に変化がなかった。このことは、関節型JIAの基盤病態である免疫異常を是正するポテンシャルがないことを示唆している。したがって、Bio製剤による治療が普及し、寛解維持や関節破壊の阻止が可能になっても、無治療寛解を達成することは難しいと思われる。実際、本研究において、無治療寛解を達成したJIA患者の増加を示唆するデータは得られなかった。また、継続申請した患者を病型別に検討すると、Bio製剤による治療が普及するにつれて全身型の比率は減少したものの、関節型JIAでは増加していた。

以上から、関節型JIAの寛解維持にはBio製剤に依存せざるを得ないことが想定される。その意味で、20歳の誕生日に小慢制度が終了し成人期に移行する関節型JIA患者が、寛解と関節機能を維持しながら、長期にわたって社会人として活動するには、Bio製剤の継続投与が必要となる。そのことは逆に、Bio製剤による治療を継続する限り、関節型JIA患者の社会生活は正常に保たれ、通常の就労が可能となり、就労後も生産的な社会活動を継続することで、社会に貢献することが可能であることを示している。この視点からも、関節型JIAに対する医療費支援制度は、有効かつコストベネフィットに優れた社会施策と考えられる。

E. 結論

・JIA における Bio 製剤の導入率は年々増加して 2013 年には 40%に達し、それに伴い炎症病態(関節症状、発熱)を有す患者は減少した。

・一方、関節型 JIA の免疫病態(RF、抗核抗体)には変化はなく、無治療寛解を達成した患者の増加はみられなかった。

・以上から、難治性病態を持つ関節型 JIA では、その寛解維持に Bio 製剤の継続投与が必要であり、成人期移行例への医療支援の必要性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 武井修治 . 慢性疾患患児の一生を診る 若年性特発性関節炎 . 小児内科 2016, 48(10):1662-1665.
- 2) 武井修治 . 若年性特発性関節炎(JIA)の診断と治療 . 日本臨牀 2016, 74(6): 1028-1034.
- 3) Yamasaki Y, Takei S, Imanaka H, Nerome Y, Kubota T, Nonaka Y, Akaike H, Takezaki T, Kawano Y. Prediction of long-term remission of oligo/polyarticular juvenile idiopathic arthritis with S100A12 and Vasucular Endothelial Growth Factor. Mod Rheumatol 2016, 26(4): 551-556.
- 4) Kubota T, Imanaka H, Takei S, Yamatou T, Nerome Y, Yamasaki Y, Nonaka Y, Akaike H, Takezaki T, Kawano Y. Disease activity score in 28 joints at 3 months after the initiation of biologic agent can be a predictive target for switching to the second biologic agents in

patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol 2016, 26(3): 358-361.

2. 学会発表

- 1) 武井修治, Biologic Era における若年性特発性関節炎(JIA)の診断と治療—RA との相違を含めて . 第 40 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016 年 4 月(横浜)
- 2) 野中由希子, 久保田知洋, 山崎雄一, 赤池治美, 嶽崎智子, 今中啓之, 武井修治, 成人期移行直前の JIA の臨床像とその特性, 第 52 回九州リウマチ学会, 2016 年 9 月(熊本)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許情報/実用新案登録/その他

なし/なし/なし

表1:小慢制度への申請症例数

年	新規申請	継続申請	
	件数	件数	(%)
2005	334	1,536	82.1
2006	317	1,416	81.7
2007	358	1,487	80.6
2008	334	1,475	81.5
2009	360	1,668	82.2
2010	335	1,730	83.8
2011	354	1,822	83.7
2012	379	1,880	83.2
2013	346	1,939	84.9
総計	3,117	14,953	82.8

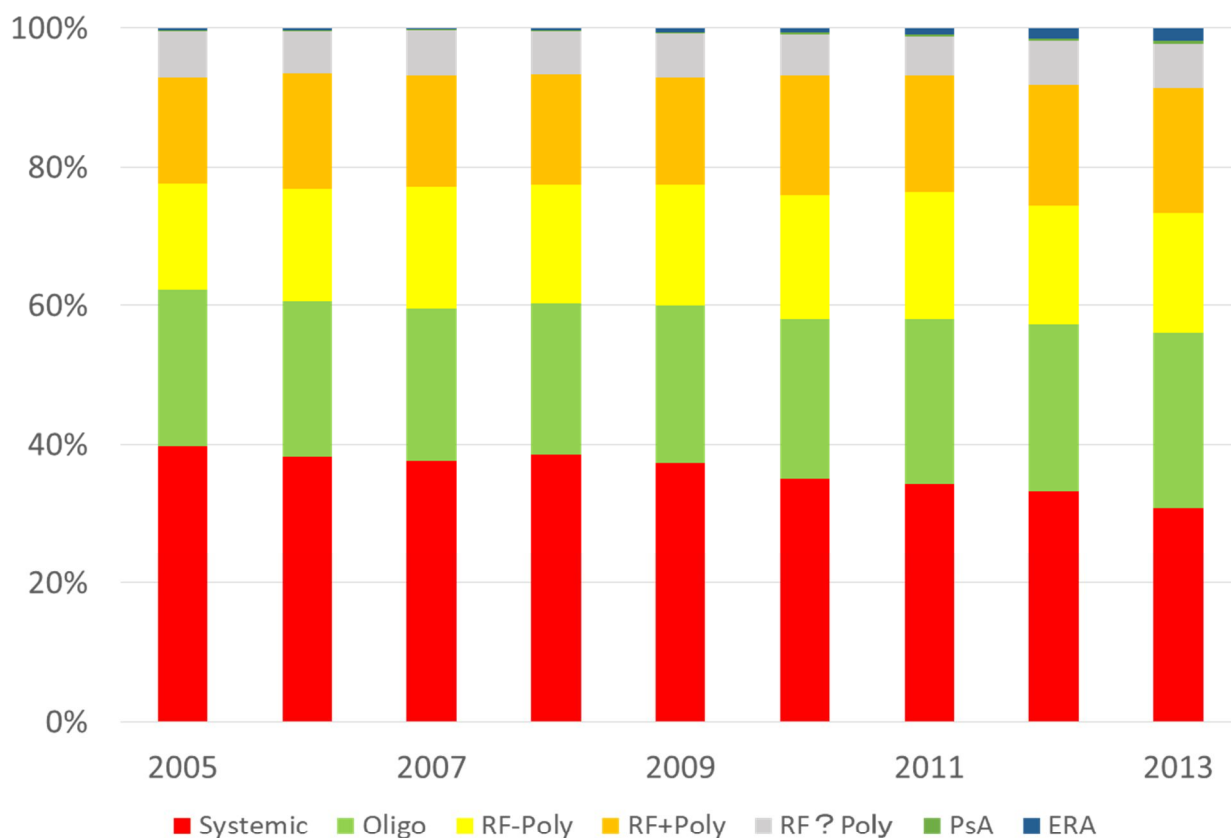


図1:継続申請したJIA患者の病型比率

小慢制度に継続申請したJIA患者の病型を、継続申請した年ごとに検討した。その結果、全身型(systemic)は徐々に減少し、その分、関節型JIA(少関節炎+多関節炎)の比率が増加した。

Oligo:少関節炎、RF-Poly:リウマトイド因子(RF)陰性多関節炎、RF+Poly:RF陽性多関節炎、RF? Poly:RF不明多関節炎、PsA:乾癬関連関節炎、ERA:腱付着部炎関連関節炎

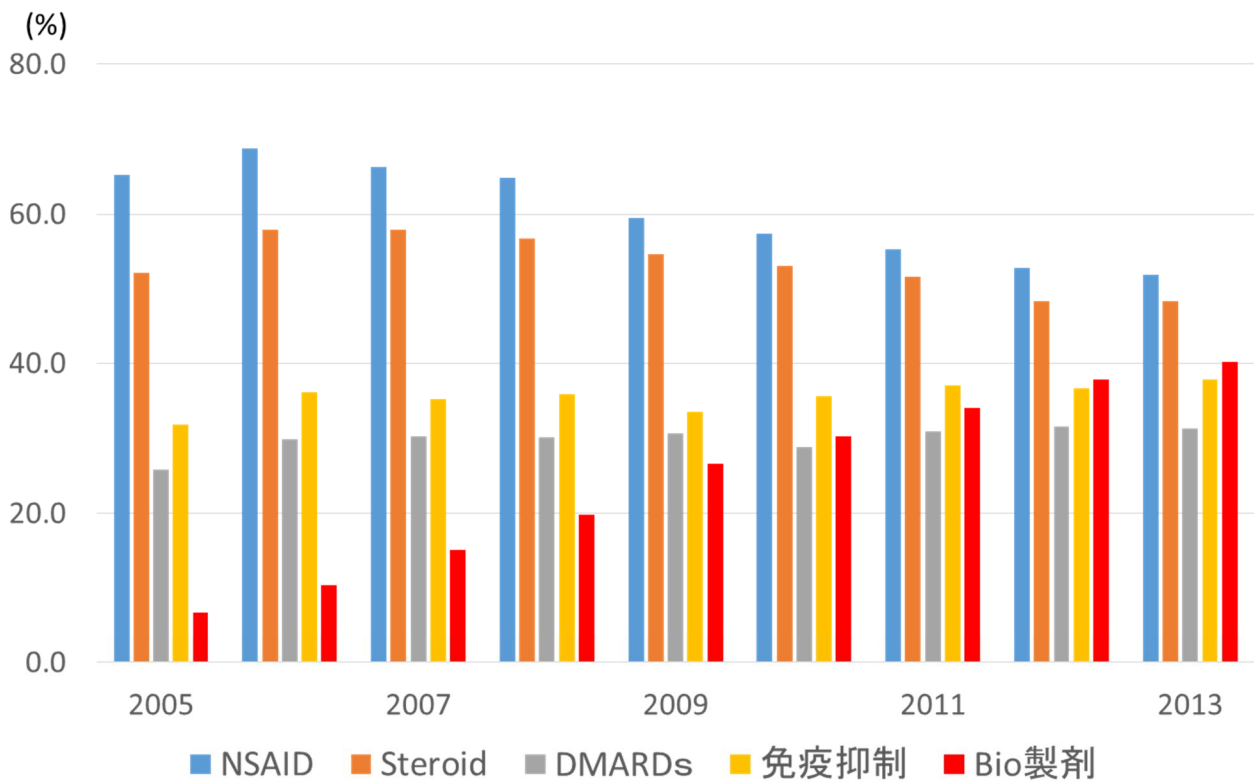


図2: 継続申請時のJIAの治療

生物学的製剤(Bio製剤)の比率は、年々増加して2013年には40%に達した。その一方で非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)とステロイドの比率は低下したが、メトトレキサートを中心としたDMARDsや免疫抑制薬の比率には大きな変化はなかった。

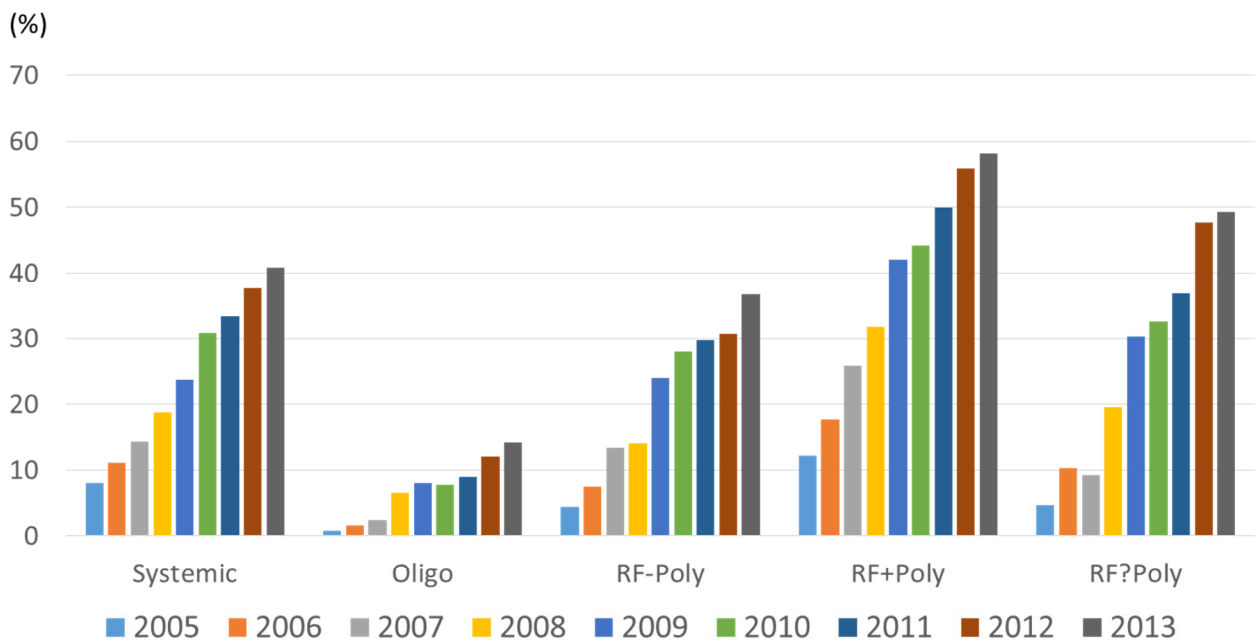


図3: 継続申請時に生物学的製剤(Bio製剤)で治療されていた病型別患児比率
 全ての病型で連続的に増加していた。特に多関節炎JIAで比率が高く、RF陽性多関節炎(RF+Poly)での比率が最も高く、60%弱に達していた。
 Systemic: 全身型、Oligo: 少関節炎、RF-Poly: リウマトイド因子(RF)陰性多関節炎、RF+Poly: RF陽性多関節炎、RF?Poly: RF不明多関節炎

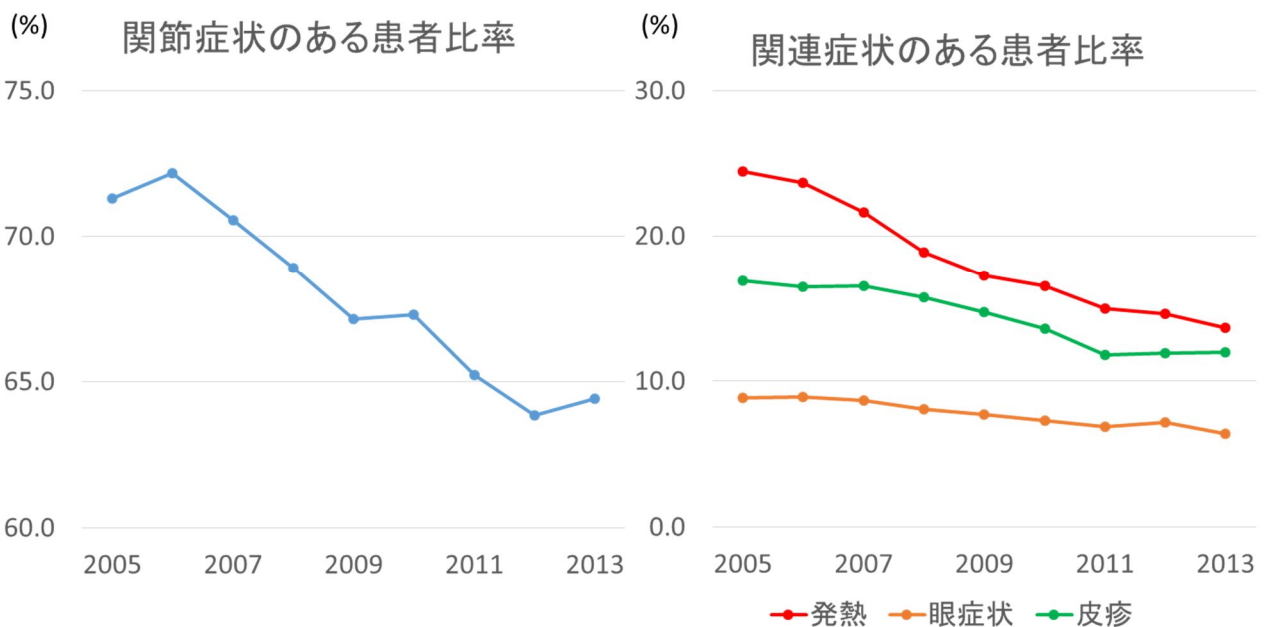


図4: 継続申請時に臨床症状のある患者比率の変化
 生物学的製剤による治療を受けたJIA患児が増加するに従い、継続申請時に関節症状、発熱、眼症状、皮疹がある比率は、年々低下した。特に関節症状をもつ患者比率は、2006年をピークに、2013年までに約7%減少した。

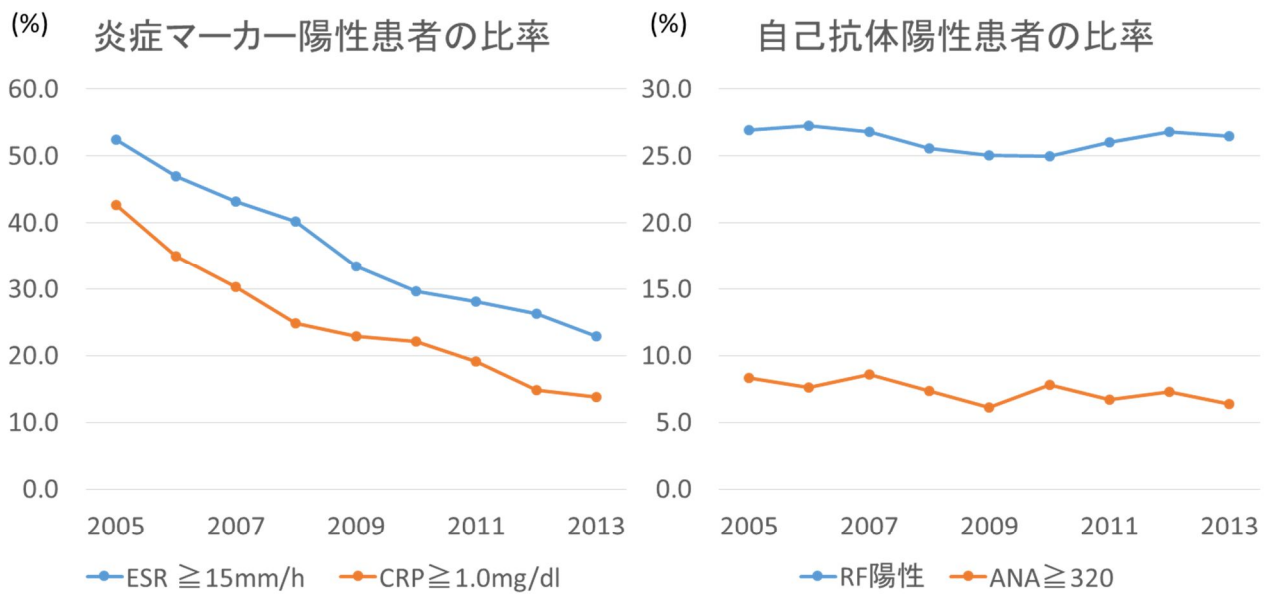


図4: 継続申請時に検査値異常のある患者比率の変化

継続申請時に生物学的製剤による治療を受けていた患者比率が高まるにつれ、検査でESR 15mm/h以上、CRP1.0mg/dl以上の炎症所見がある患者比率は年々低下した。一方、RFや抗核抗体など自己抗体陽性例の比率は、変化しなかった。

ESR:赤沈値、CRP:C反応性蛋白、RF:リウマトイド因子、ANA:抗核抗体

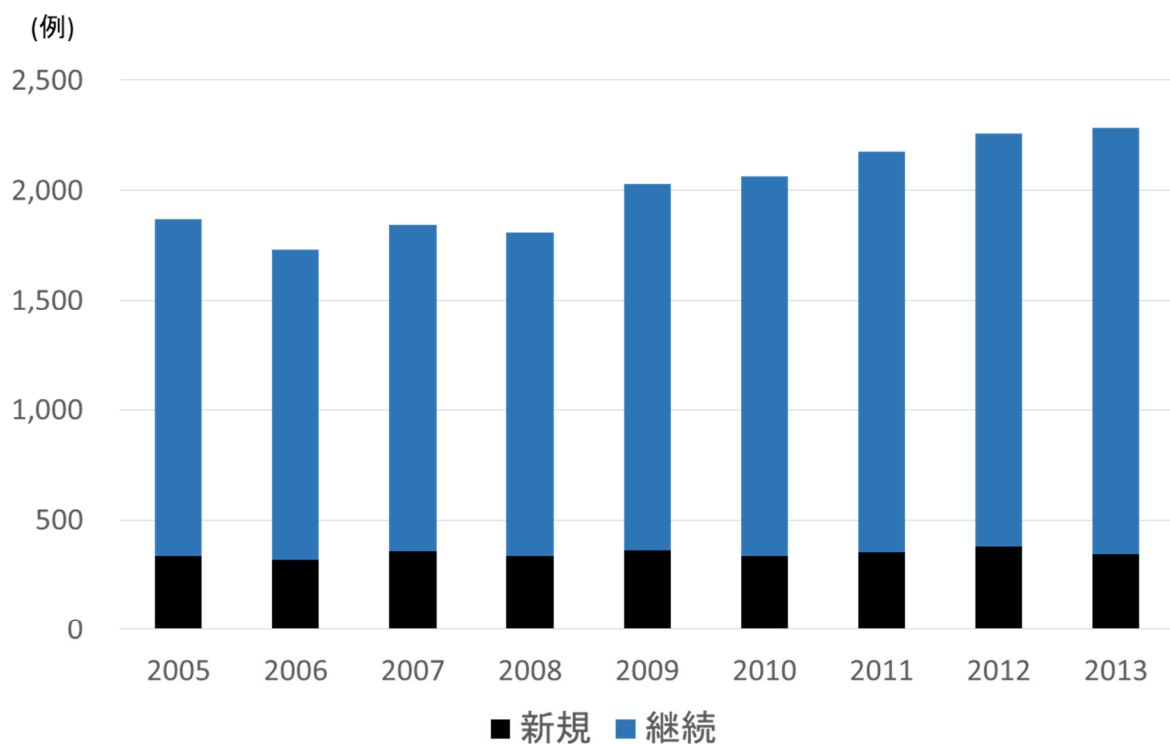


図5: 小慢制度に対する新規申請と継続申請患者数の変遷

膠原病群では治療をしていることが小慢制度の認定要件であることから、継続申請の患者数の動態から、Bio製剤の治療による無治療寛解を達成したJIA患者数を推定した。しかし、継続申請するJIA患者数には減少傾向がないことから、Bio製剤による治療が、無治療寛解を導入している可能性はないものと思われた。