

膠原病疾患群についての検討

研究分担者 武井 修治(鹿児島大学医学部 保健学科)
岡本 奈美(大阪医科大学 小児科)

研究要旨

平成 28 年度は、生物学的製剤導入前後における本邦若年性特発性関節炎(JIA)の臨床病態の変化について検討した。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。

平成 29 年度は、小児リウマチ性疾患の診療地域較差に関する研究を行った。小児リウマチ性疾患は希少疾患であること、小児リウマチの専門施設の数少なく地域偏在が見られることから、近隣に専門施設がなく非専門施設で診療を受けている場合や、専門施設で診療を受けるために長距離通院を余儀なくされている場合がある。本邦における小児リウマチ性疾患の診療実態を調査するため、若年性特発性関節炎(JIA)の意見書を用いて、居住地と通院施設の地理的関連、専門施設への通院・診療状況を検討した。結果、非専門施設ではリウマトイド因子(RF)未測定が多関節炎が多い事、専門施設の患者群は年齢が低い傾向にある事、専門施設と非専門施設では免疫抑制剤や生物学的製剤の使用率など治療においても差がある事がわかった。また、専門施設では他都道府県通院が多いものの概算の通院距離は少ない事、非専門施設では他都道府県通院は少ないものの概算の通院距離は長い事などが判明した。専門施設においては他都道府県受診者割合や通院距離が 10 年前より減少し、通院に対する負担が軽減していたが、非専門施設では大きな変化はなく、種々の側面において小児リウマチ診療の地域較差が確認できた。

今後、学会主導の専門医養成や医療連携を通じ、通院負担の低減が期待される。

Key words: JIA、生物学的製剤、移行期医療

研究協力者：

山崎 雄一(鹿児島大学小児科 助教)

久保田 知洋(鹿児島大学小児科)

謝花幸祐(大阪医科大学小児科 助教)

杉田侑子(大阪医科大学小児科 非常勤医師)

A. 研究目的

<平成 28 年度>

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。

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 adalimumab (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。

<平成 29 年度>

小児リウマチ性疾患は希少疾患であるため、近隣に専門施設がなく非専門施設で診療を受けている場合や、専門施設で診療を受けるために長距離通院されている場合がある。本邦における小児リウマチ性疾患の診療実態を調査するため、最多疾患である若年性特発性関節炎(JIA)の意見書情報から、居住地と通院施設の地理的関連および、専門施設への通院・診療状況を検討した。これらの結果から、本邦における小児リウマチ性疾患の診療地域較差を調査する。

B. 研究方法

<平成 28 年度>

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。

<平成 29 年度>

1) 専門施設 / 非専門施設の定義

過去に、厚生労働科学研究費補助金「若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究(H27-28)」(班長 東京医科歯科大学 森雅亮)において、小児リウマチ性疾患の疫学調査が行われた。日本小児科学会認定教育施設 519 施設中 473 施設(91.3%)から診療患者数について回答を得たが、そのうち JIA を 10 名以上あるいは小児全身性エリテマトーデスを 10 名以上診療している 55 施設から同意を得て、小児リウマチ中核施設診療マップが策定され、日本小児リウマチ学会ホームページ内で公開されている (https://drive.google.com/open?id=1YG1C_TedxRZnQaog9BTg3h12SRM&usp=sharing)。この中核施設を「専門施設」、それ以外の施設を「非専門施設」と定義して以下の検討を行った。

2) 専門施設 / 非専門施設別診療内容の比較
意見書を記入した施設(通院先施設)が上記専門施設か非専門施設かを調べ、専門施設 / 非専門施設ごとに病型割合、年齢(平均値、中央値)、治療薬について調査した。有意差がある場合、 p 値は Wilcoxon 検定により算出した。

3) 他府県受診と通院距離、専門 / 非専門施設の関連性

まず、意見書が提出された各自治体の窓口(保健所や保健センター)のある都道府県(患児居住地)が、意見書を記載した施設のある都道府県(通院先)と異同があるかどうか調べた。上記が異なる場合(他都道府県受診)、居住地都道府県庁と通院先都道府県庁の直線距離を google map より算出し、概算の通院距離と定義した。

上記他都道府県受診者割合および概算の通院距離について、県別・病型別・専門 / 非専門施設別の状況について、年度ごとに評価を行った

統計は、他都道府県別割合については Fisher の正確検定(両側検定)を、概算の通院距離については Wilcoxon 検定を用いた。

(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。

小児慢性特定疾患登録データを用いた検討は、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査(受付番号:1637)による承認済である。

C. 研究結果

<平成 28 年度>

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、CRP1.0mg/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ものと思われるが、その傾向はみられなかった(図5)。

<平成29年度>

1) 2011-2014年度意見書情報の概要

2011-2013年は2000件を超える若年性特発性関節炎の登録があった。2014年度は年度途中で制度の変更があったため全体の申請件数は少なくなったが、新規申請者割合・病型割合・各治療薬の割合などは前年度までと大きく変化なく(図1・2、表1)、それ以前と同様の背景をもつ患者群と判断し、今回の検討に含めた。

2) 専門施設/非専門施設における患者群の比較

非専門施設では多関節炎でリウマトイド因子(RF)不明の症例が多かったが(2011-2013)、それ以外の病型割合に差はなかった(図3)。専門施設の患者群は非専門施設の患者群に比べ、全ての年で低年齢であった(表2)。専門施設では免疫調整役と生物学的製剤の使用率が高く、非専門施設では免疫抑制剤の使用率が高かった(図4)。

3) 他都道府県受診率と、他都道府県の専門施設/非専門施設への通院状況

居住地都道府県と通院先都道府県が異なる患者、すなわち他都道府県受診者割合の中央値(%)はそれぞれ、2011年14.3%、2012年10%、2013年10%、2014年11.1%であった。割合が高い都道府県を年度別に見ると、2011年:茨城県(47.2%)三重県(43.5%)奈良県(38.5%)徳島県(38.5%)東京都(38.2%)、2012年:茨城県(50%)三重県(48%)徳島県(36.4%)東京都(33.7%)福島県(32.1%)、2013年:茨城県(41.9%)、福島県(38.5%)、東京都(35.9%)奈良県(35.7%)徳島県(33.3%)、2014年:滋賀県(50%)福島県(44%)東京都(36%)岐阜県(37%)徳島県(33.3%)山梨県(33.3%)であった(図5)。

他都道府県受診者において、居住地都道府県庁と通院先都道府県庁の距離(km)を見たところ、平均距離±SDが2011年93.1±126.4、2012年94.4±134.4、2013年93.1±140.1、2014年83.7±116で、中央値(25-75%)が2011年47.0(28.8-117.5)、2012年47.0(27.2-104.2)、2013年45.0(27.2-99.3)、2014年43.0(27.2-93.9)で、年々短縮する傾向にあることと、100km未満が多い一方

で 300kmを超える患者も少なからずいることが判明した(図6)。なお、他都道府県受診率および都道府県庁間距離(km)は、各病型間での差は認めなかった。

専門/非専門施設別の他都道府県受診率は、専門施設では 20~25%、非専門施設では 7~8%と明らかな差を認めた($p<0.0001$)。都道府県庁間距離(km)は、多くの年度において非専門施設通院者で有意に長かった(表3)。なお、2005年度、2008年度のデータを参照したところ、他都道府県受診者割合は専門/非専門施設ともに大きな違いはなかったが、都道府県庁間距離の中央値は専門施設で著しく短縮していた。

D. 考察

<平成 28 年度>

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 患児は、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。

<平成 29 年度>

1) 全体

2014 年度内に制度変更による影響があったものの、患者背景は前年度までと変わりなく、それ以前の症例と同様の背景をもつ患者群と判断し、2014 年度も今回の検討に含めた。

2) 専門/非専門施設別の患者背景

RF 不明の症例が非専門施設で多かったことから、専門施設と非専門施設では行われる検査項目に差がある可能性が示唆された。専門施設の患者群と非専門施設の患者群を比較したところ、病型割合に差は認めなかったが、専門施設の患者群では有意に平均年齢および年齢中央値が低かった。

よって低年齢の症例は病型に関わらず専門施設に紹介されている可能性がある。治療においても専門施設 / 非専門施設間で差があったが、これには専門施設には生物学的製剤が必要な重症の症例が多い。専門施設ではより積極的に生物学的製剤へのステップアップ治療を行っている、の二通りの可能性がある。しかし、であれば免疫抑制剤も専門施設で多くなることが予想されるが、実際は逆であった。これは、である専門施設では生物学的製剤へのステップアップにより免疫抑制剤の使用が減らせている可能性と、ではなくが真の理由である可能性を考える。免疫調整薬はオプショナル的要素があるため、専門施設での使用が多いと推測される。いずれにしても、専門施設 / 非専門施設間では治療についても差異があると考ええる。

3) 他都道府県受診率と、他都道府県の専門施設 / 非専門施設への通院状況

小児リウマチ性疾患は専門医・専門施設の数少なく、地域的偏在がある。専門治療のために遠方の専門施設に通院を余儀なくされている患者は多いと推測される。今回の検討では、他都道府県であっても比較的近距离にある専門施設に受診している患者群と、都道府県を超えても専門施設が近隣になく非専門施設に長距離通院している患者群に二分化されている現況が明らかとなった。首都圏・大都市圏では公共交通網が発達しており、専門施設の密度も高いことから前者の患者群が多いと考える。それ以外では福島県の患者で年々県外通院者が増えており、詳細な確認はできていないが、県内受診者の意見書記載施設が2011年10施設⇒2014年8施設とやや減少が見られ、震災後の小児医療体制変化が影響した可能性も考慮される。

意見書の予後データから治癒 / 寛解 / 軽快患者率を専門施設 / 非専門施設で検討したが、各年度において有意差は認めなかった。全体的には以前より専門施設の数も増え、通院距離の負担は軽減している傾向にあるが、一部変化のない地域においては専門医によるサテライト外来の開設など、地域を超えた枠組みが必要であり、基幹病院・学

会等の連携が望ましい。

E. 結論

<平成28年度>

- ・ 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。

<平成29年度>

小慢意見書の調査により、小児リウマチ診療には公共交通網の発達や専門施設の偏在による地域較差の存在するものの、10年前に比べ改善傾向にあることが判明した。学会が主導する形で、専門施設の拡充や非専門施設 / 専門施設間の連携を行うことにより、患者の通院負担が軽減することが望まれる。

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)

表 H28-1 . 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

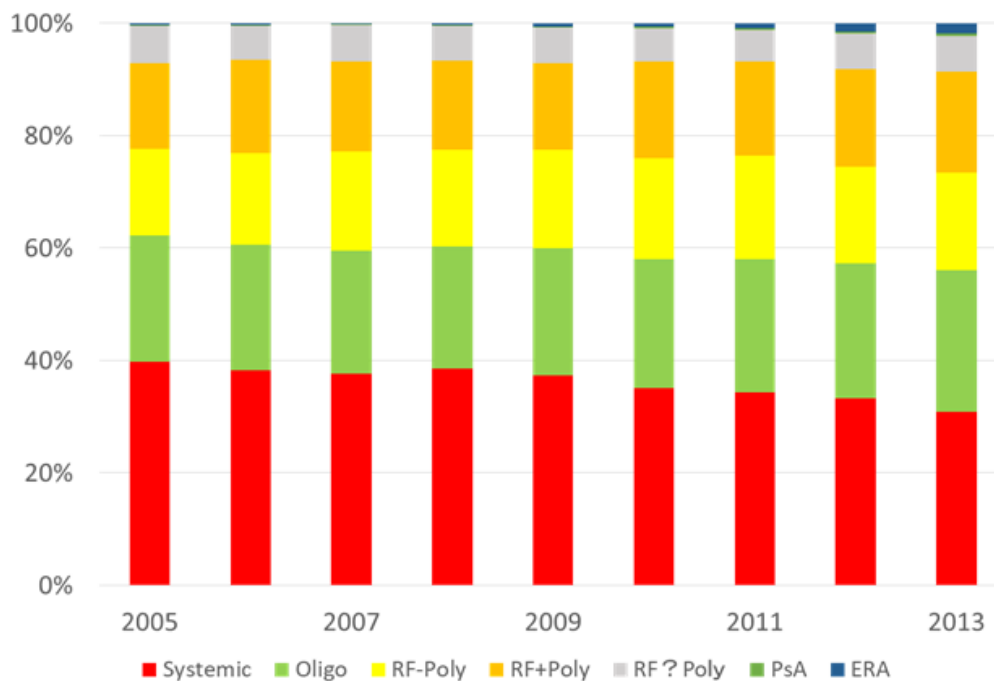


図 H28-1 . 継続申請した JIA 患者の病型比率

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 (小関節炎：多関節炎) の比率が増加した。Systemic：全身型、Oligo：小関節炎、RF-Poly：リウマトイド因子 (RF) 陰性多関節炎、RP+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：腱附着部炎関連関節炎

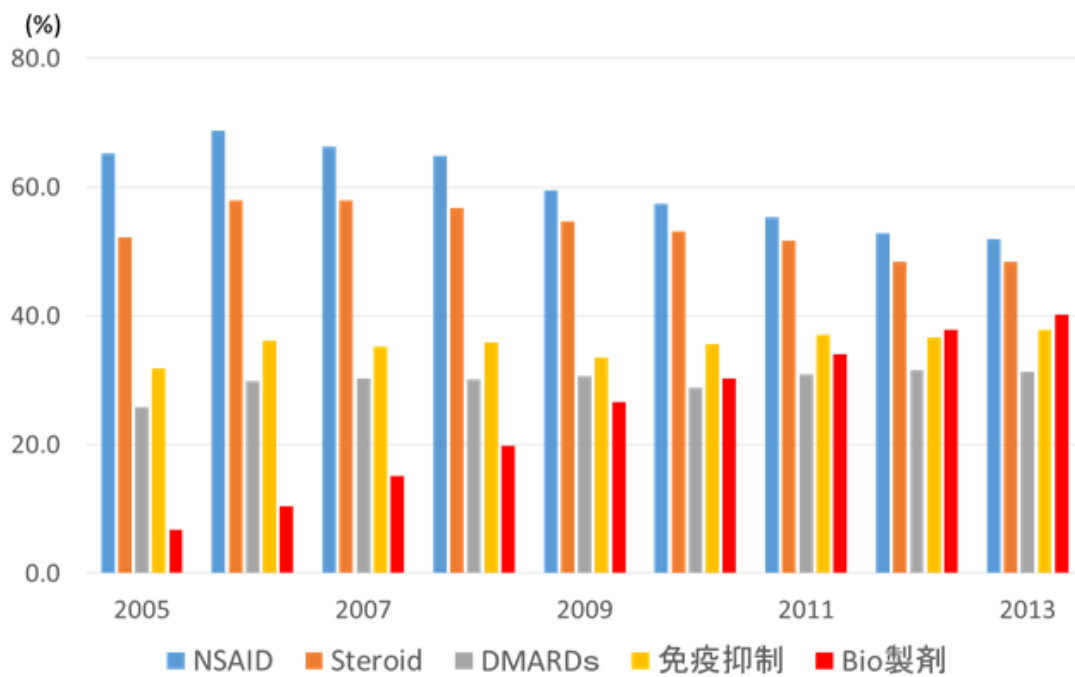


図 H28-2 . 継続申請時の JIA の治療

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。

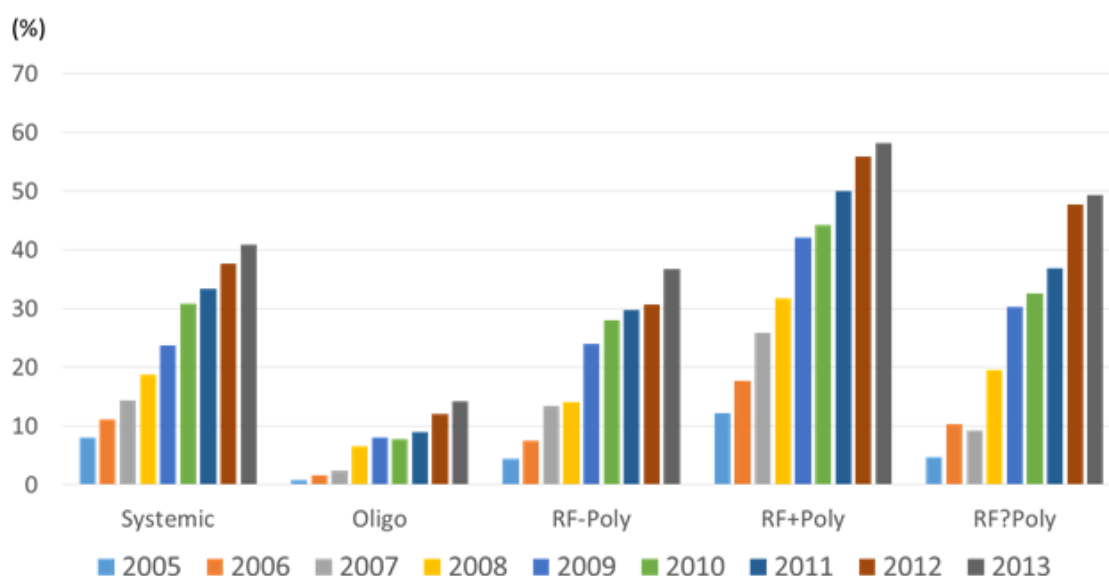


図 H28-3 . 継続申請時に生物学的製剤 (Bio 製剤) で治療されていた病型別患者比率

全ての病型で連続的に増加していた。とくに多関節炎 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 : 小関節炎、RF-Poly : リウマトイド因子 (RF) 陰性多関節炎、
 RP+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

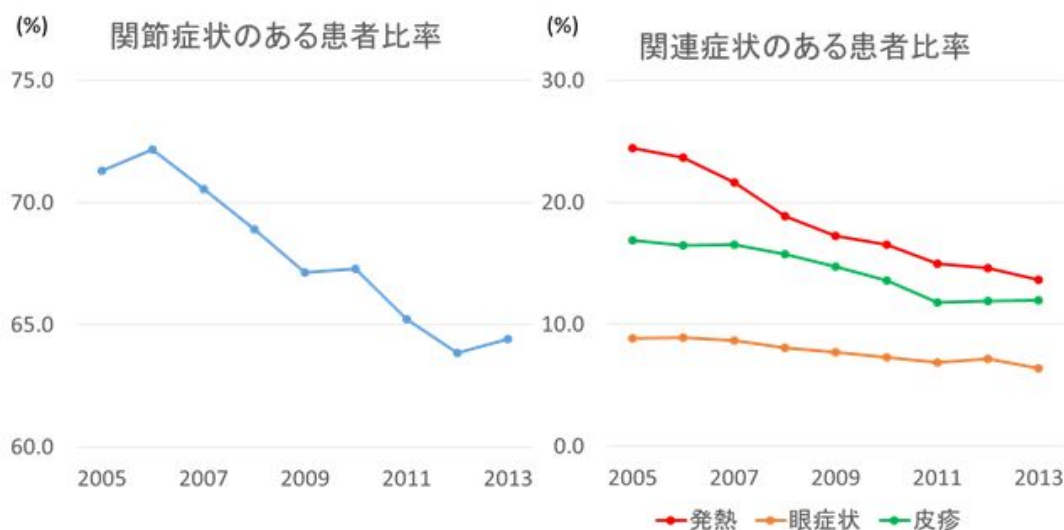


図 H28-4 . 継続申請時に臨床症状のある患者比率の変化

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。とくに関節症状を持つ患者比率は、2006 年をピークに 2013 年までに約 7%減少した。

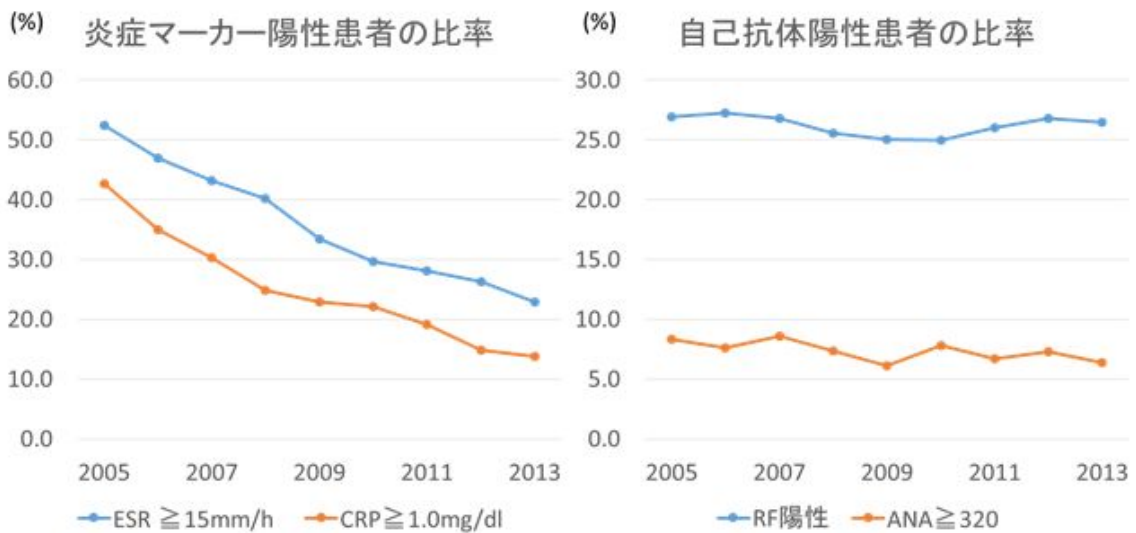


図 H28-5 . 継続申請時に検査値異常のある患者比率の変化

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、CRP 1.0mg/dL 以上の炎症証券がある患者の比率は、年々低下した。一方、RF や抗核抗体などの自己抗体陽性例の比率は変化しなかった。ESR：赤血球沈降速度、CRP：C 反応性蛋白、RF：リウマトイド因子、ANA：抗核抗体

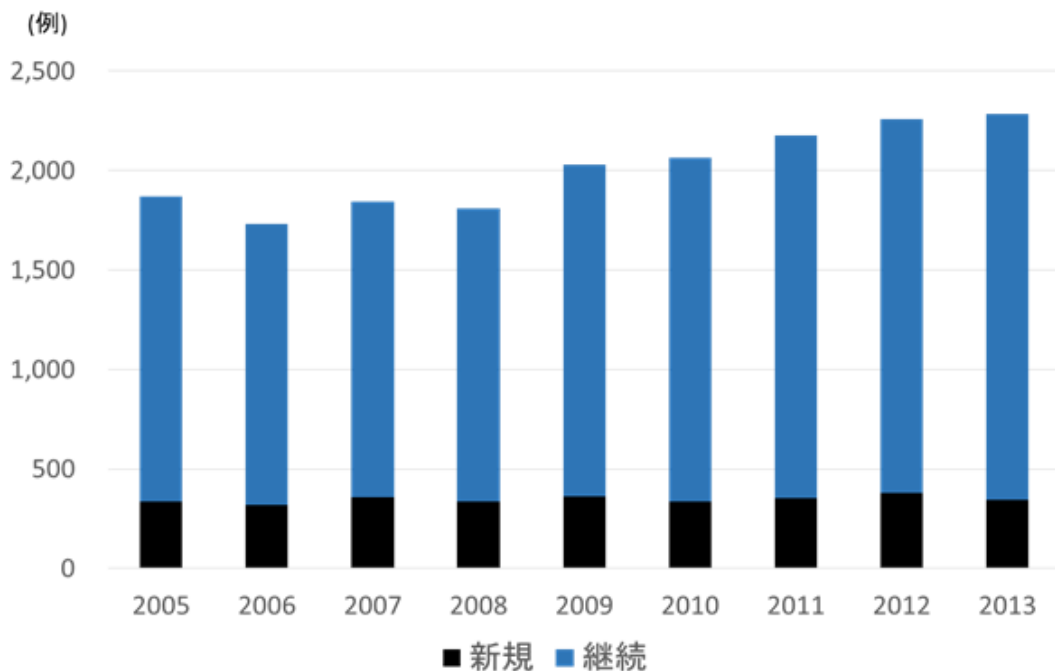


図 H28-6 . 小慢制度に対する新規申請と継続申請患者数の変遷

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無いことから、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無いものと思われた。

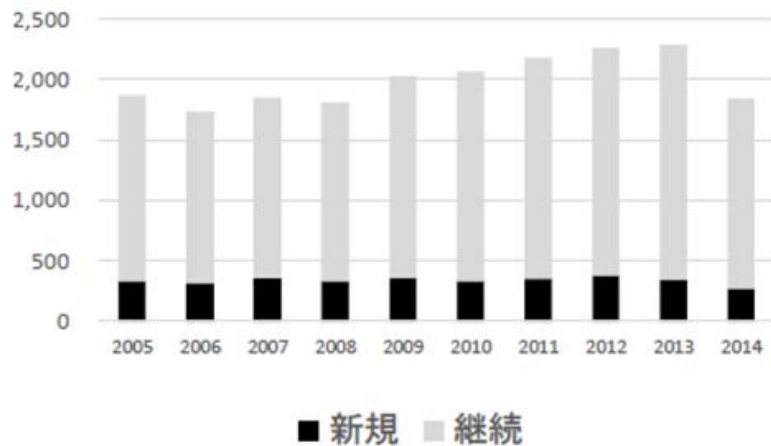


図 H29-1 . 小慢制度 新規申請と継続申請患者数の変遷

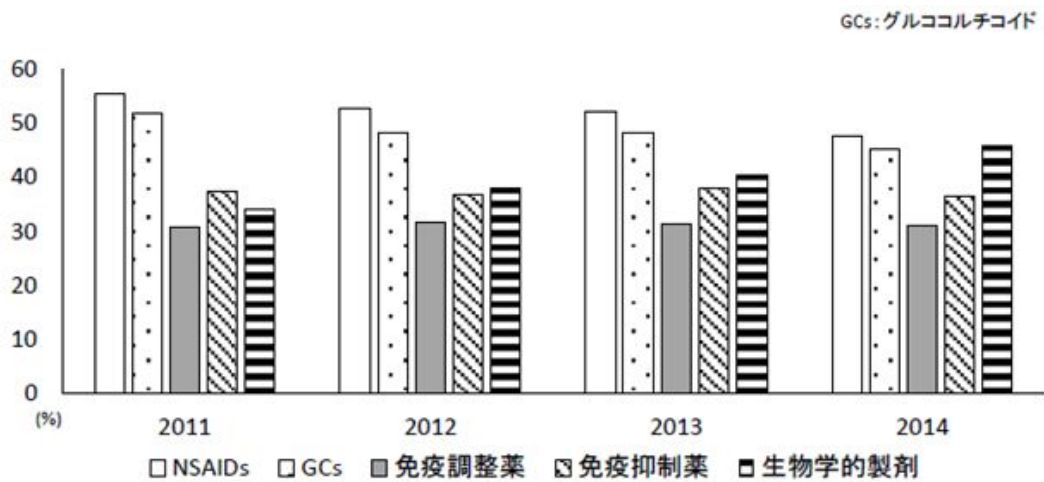


図 H29-2 . 小慢制度 継続申請者の治療薬変遷

表 H29-1 . 小慢制度 継続申請者病型の変遷 (%)

年度_西暦	全身型	少関節炎	RF陰性多関節炎	RF陽性多関節炎	多関節炎(RF不明)	乾癬性関節炎	付着部炎関連関節炎
2011	35.3	23.0	18.3	16.2	6.0	0.4	0.9
2012	33.8	23.2	16.7	17.6	7.1	0.4	1.2
2013	31.9	24.7	16.8	17.5	7.1	0.5	1.5
2014	30.1	24.3	17.6	17.6	7.7	0.6	2.2

RF:リウマトイド因子

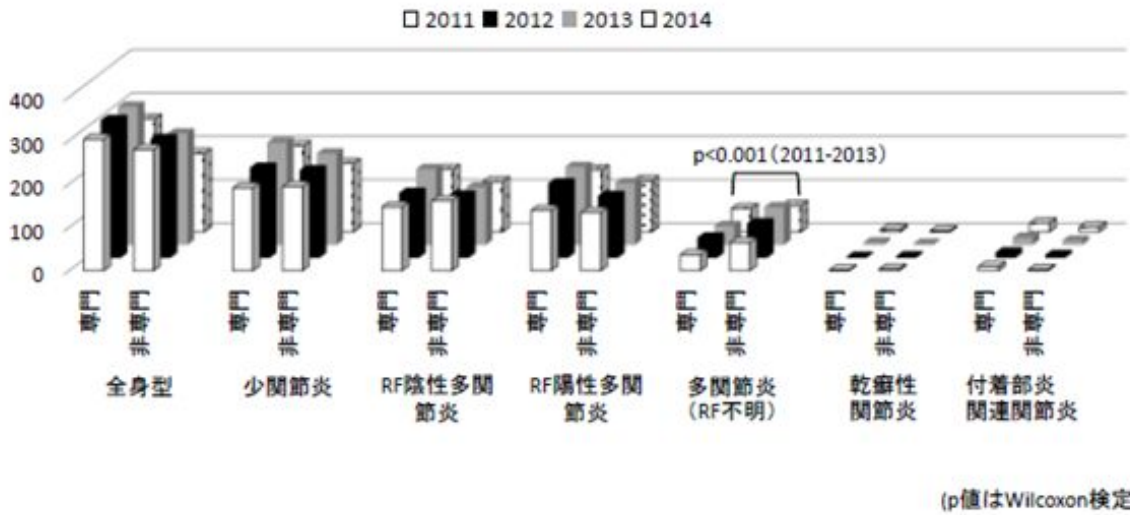


図 H29-3 . 継続申請者の専門 / 非専門施設別 病型

表 H29-2 . 継続申請時の専門 / 非専門施設別 年齢の平均値・中央値

	専門		非専門		
	平均±SD	中央値(25%-75%)	平均±SD	中央値(25%-75%)	
2011	12.5±4.5	13.1(9.0-16.3)	13.1±4.5	13.8(9.6-16.8)	p<0.01
2012	12.6±4.5	13.3(8.9-16.4)	13.5±4.3	14.3(10.3-17.2)	p<0.01
2013	12.7±4.4	13.3(9.3-16.4)	13.7±4.3	14.5(10.6-17.3)	p<0.01
2014	12.8±4.4	13.4(9.3-16.5)	13.8±4.3	14.8(10.7-17.4)	p<0.01

多変量解析(ロジスティック回帰分析)で病型を補正し解析しても
全ての年度で専門施設の症例が有意に低年齢(p<0.05)

(p値はWilcoxon検定)

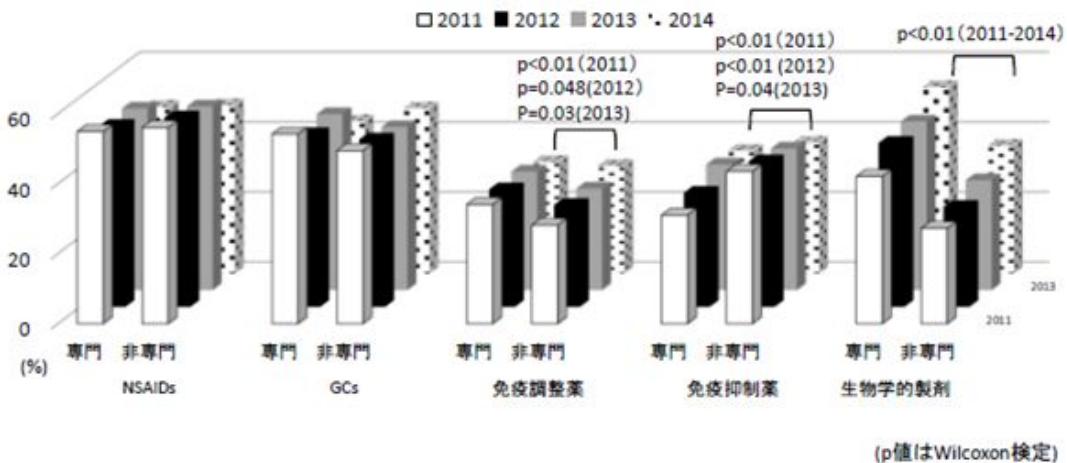


図 H29-4 . 継続申請者の専門 / 非専門施設別 治療薬使用率

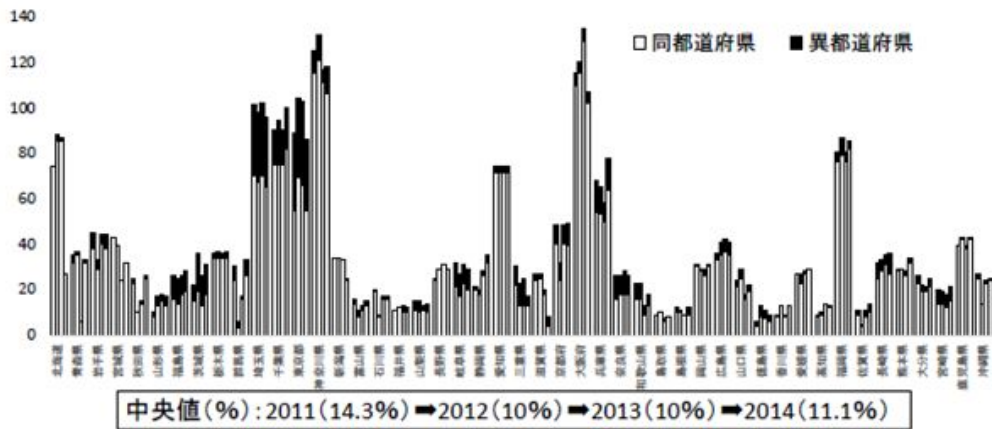


図 H29-5 . 2011 年～2014 年継続申請時の通院先
都道府県が居住地都道府県と異なる患者

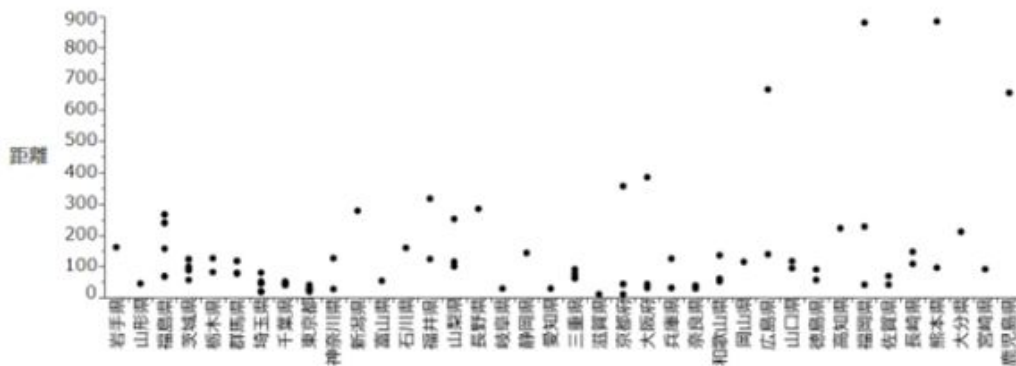


図 H29-6 . 2014 年他都道府県受診者（継続例）における居住地都道府県庁と
通院先都道府県庁の距離（km） 都道府県別

表 H29-3 . 専門 / 非専門施設別 他都道府県受診率および居住地都道府県庁と
通院先都道府県庁間の距離（km）

申請 年度	専門施設			非専門施設			p値
	他都道府県 受診者割合 (%)	距離平均 (±SD)	距離中央値 (25-75%)	他都道府県受診 者割合(%)	距離平均 (±SD)	距離中央値 (25-75%)	
2005	20.3	139.5±138.6	93.9 (30.9-227.3)	7.8	89.4±99.5	60.5 (35.6-108.5)	P=0.02
2008	28.7	125.1±129.7	90.8 (28.7-187.5)	7.9	80.0±70.8	60.5 (30.9-118.4)	P=0.03
2011	23.1	91.5±114.3	47.0(28.7-121.4)	8.4	97.4± 155.0	56.5(28.7-116.7)	p=0.73
2012	20.0	85.3±114.5	45.4(27.2-99.3)	7.3	120.4± 178.4	60.5(30.9-123.7)	p=0.09
2013	19.2	79.8±113.0	43.0(27.2-90.8)	7.9	129.9± 192.8	60.5(30.9-124.1)	p=0.01
2014	20.2	81.7±118.8	43.0(27.2-90.8)	7.7	90.2± 107.0	43.0(30.9-124.4)	p=0.19

p値は専門 vs. 非専門
割合：Fisherの正確検定(両側検定)
距離：Wilcoxon検定