

移行期・成人期にある少・多関節炎若年性特発性関節炎患者と
若年関節リウマチ患者の診療実態とその相違点に関する研究

研究分担者 森 雅亮 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 寄附講座教授
松井利浩 国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部 副部長
研究協力者 謝花幸祐 第一東和会病院小児科 部長

研究要旨

少・多関節炎若年性特発性関節炎(JIA)と関節リウマチ(RA)はともに破壊性の慢性滑膜炎を認め、治療も類似しているが、その異同について詳細は不明である。本研究の目的は、移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者と若年 RA 患者の診療実態およびその相違点を明らかにすることである。本邦の JIA レジストリ「CoNinJa」と RA レジストリ「NinJa」のデータを用い、16-30 歳の移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者(179 例)と若年 RA 患者(152 例)における疾患活動性、治療内容を比較した。その結果、若年 RA 患者に比べ、移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者では疾患活動性が有意に低く、寛解率も高かった。両者の NSAID 使用率、ステロイド使用率に差はないものの、JIA 患者ではメトトレキサート使用率(45.5% vs 54.5%, $p=0.0003$)は有意に低く、生物学的製剤使用率(63.1% vs 25.7%, $p<0.0001$)は有意に高かった。JIA 患者において、JIA に未承認の csDMARD 使用者が 14.0%、未承認生物学的製剤の使用者が 21.2%(生物学的製剤使用者中の 33.3%)認められた。若年 RA 患者に比べ、移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者で疾患活動性が低い理由として、両者における生物学的製剤の使用率の違い、またその背景にある助成制度の違いが考えられた。また、JIA 患者における未承認の csDMARD、生物学的製剤の使用実態も明らかとなった。これらの結果から、今後、若年 RA 患者に対する助成のあり方や、JIA における RA 治療薬の適応拡大などについての検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

少・多関節炎若年性特発性関節炎(JIA)は関節リウマチ(RA)とは異なる疾患であるが、両者ともに破壊性の慢性滑膜炎を認め、治療も類似しているため、成人期になった少・多関節炎 JIA 患者は成人リウマチ科で診療されることが多い。しかし、現在両者の診療状況や、その相違点の詳細は不明である。本研究の目的は、移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者と若年 RA 患者の診療実態とその相違点を明らかにすることである。

B. 方法

本邦の JIA レジストリである「CoNinJa」(Children's version of NinJa)と、RA レジストリである「NinJa」(National Database of Rheumatic Diseases in Japan)を用いて、16-30 歳の移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者と若年 RA 患者における疾患活動性、治療内容を比較する。患者の年齢にかかわらず、CoNinJa は小児科、NinJa は成人科に通院中の患者が登録されている。現時点で最も CoNinJa の症例登録数が多い 2016 年度における両レジストリのデータを用いて横断的に研究を行う。登録患者数

と参加施設数は CoNinJa で 695 例、15 施設、NinJa で 15341 例、51 施設。

(倫理面への配慮)

NinJa データベースを用いた研究は国立病院機構相模原病院倫理委員会にて、CoNinJa データベースを用いた研究は東京医科歯科大学大学院倫理委員会にて承認を受けている。

C. 結果

1) 患者数

16-30 歳までの症例は、CoNinJa で 149 例(小関節炎 44 例、RF 陽性多関節炎 71 例、RF 陰性多関節炎 34 例)、NinJa で 182 例だった。このうち、CoNinJa に 16 歳以上発症例が 4 例(全例 16 歳発症)、NinJa に 16 歳未満発症例が 34 例含まれていたため、最終的には JIA179 例、RA152 例となった(図 1)(NinJa 登録の JIA に関しては病型不明)。

2) 患者背景および疾患活動性の比較(表 1)

移行期/成人 JIA 患者(以下、JIA 患者)は若年 RA 患者(以下、RA 患者)に比べて男性比率が高く(21.8%

vs 11.2%, p=0.012)、年齢は若い(19歳[17-22歳] vs 27歳[24-29歳])(中央値[25-75パーセントイル], p<0.0001)、罹患年数は長かった(9年[6-14年] vs 4年[2-7年], p<0.0001)。JIA患者はRA患者に比べ、疾患活動性は有意に低く(DAS28ESR: 1.36[0.77-2.00] vs 2.01[1.46-2.83], p<0.0001)、Boolean寛解率も高かった(69.3% vs 44.1%, p<0.0001)。

3) 治療内容の比較(表2、図2)

JIA患者とRA患者の治療内容を比較すると、NSAID、ステロイドの定期内服率には有意差を認めなかった。JIA患者ではメトトレキサート(MTX)使用率(45.5% vs 54.5%, p=0.0003)、いずれかのcsDMARDの使用率(57.5% vs 79.6%)は有意に低く、生物学的製剤使用率は有意に高かった(63.1% vs 25.7%, p<0.0001)。JIAにおいてMTX以外のcsDMARDおよびJAK阻害薬は未承認であるが、タクロリムス(TAC)10例(5.6%)、サラゾスルファピリジン(SASP)9例(5.0%)、イグラチモド(IGR)4例(2.2%)、ブシラミン(BUC)3例(1.7%)、ミゾリピン(MIZ)1例(0.6%)、金チオリンゴ酸ナトリウム1例(0.6%)、トファシチニブ(TOF)1例(0.6%)が使用されていた。未承認csDMARD使用者は25例(14.0%)だった。

生物学的製剤使用者において、JIA患者とRA患者では使用されている生物学的製剤に明らかな差異を認めた。RA患者ではエタネルセプト(ETN)が半数を占めたが、JIA患者ではトシリズマブ(TCZ)が58人(51.3%)で半数を占め、以下、アダリムマブ(ADA)21人(18.6%)、エタネルセプト(ETN)20人(17.7%)が多く使用されていた。JIAでは未承認のアバタセプト(ABT)(現在は点滴のみ承認)、インフリキシマブ(IFX)、ゴリムマブ(GLM)、セルトリズマブペゴル(CZP)も使用されており、TCZ投与患者でもJIAでは未承認の皮下注投与が22人(37.9%)に認められた。JIAにおける未承認生物学的製剤使用者は38人で、JIA患者全体の21.2%、生物学的製剤使用者中の33.3%を占めた。生物学的製剤使用時のMTX併用率は、JIA患者(48.7%)はRA患者(66.7%)に比べて低い傾向(p=0.0634)を示し、csDMARDもステロイドも使用しない生物学的製剤単独治療の割合は、RA患者(12.8%)に比べ、JIA患者(32.7%)で有意に高かった(p=0.0214)。

NinJa内のJIA症例(34例)とRA症例(148例)を比較すると(表3)、疾患活動性、NSAID、ステロイド、MTX、いずれかのcsDMARDの使用率に有意差を認めなかったが、JIA症例では生物学的製剤使用率が高い傾向を示した(41.2% vs 24.3%, p=0.0564)。

また、CoNinJa内のJIA症例(145例)とNinJa内

のJIA症例(34例)を比較すると(表4)、CoNinJa内JIA症例は、有意に疾患活動性が低かった(DAS28-ESR: 1.25[0.55-1.60] vs 1.98[1.47-2.86], p<0.0001)。NSAID、ステロイド、MTX、いずれかのcsDMARDの使用率に差はないものの、生物学的製剤使用率はCoNinJa内JIA症例で有意に高かった(68.3% vs 41.2%, p=0.0052)。生物学的製剤使用者におけるJIA未承認生物学的製剤使用率をみると、CoNinJa内JIA症例は36.4%で、NinJa内JIA症例の7.1%に比べ有意に高かった(p=0.0334)。

D. 考察

本研究では、移行期/成人期少・多関節炎JIA患者と若年RA患者の診療実態を比較した。そもそも、両疾患は類似しているとはいえ、同一疾患とは見なされておらず、承認薬も異なり、共通の疾患活動性指標も示されていない。さらに、今回、両者の年齢分布、罹患期間も異なるため、正確な比較は困難であるが、移行期医療という観点で考えた場合、同年代の両疾患患者における異同について知ることは重要と考え解析を行った。

両者の疾患活動性をRAの疾患活動性指標を用いて比較したところ、若年RA患者に比べ、移行期/成人期少・多関節炎JIA患者では疾患活動性は有意に低く、寛解率も高かった。その理由として、JIA患者では生物学的製剤の使用率が有意に高いことが考えられる。JIA患者では、小児慢性特定疾病医療費助成制度により自己負担分の一部が助成されるため、RA患者に比べ、生物学的製剤を導入しやすい環境が整っている。さらに、JIAが指定難病となり、20歳以降も助成対象となったため、生物学的製剤を継続しやすい環境が整備された。一方、同じ年代の若年RA患者には、JIAのような公費負担制度がないため、経済的な理由から生物学的製剤を導入しづらい状況があり、結果として、疾患活動性の差が生じている可能性も考えられる。疾患の性質上、若年期の疾患活動性の制御はその後の長期予後に大きく影響するため、若年RA患者に対する助成についても検討されるべきではないかと考えられる。

関節型JIAでは、RAとの類似点も多いためRA治療薬が多く承認されているが、csDMARDとしてはMTXのみ、生物学的製剤も半数程度と限定的である。しかし、今回の検討で、移行期/成人期のJIA患者において、未承認のcsDMARD、生物学的製剤が多く使用されていることが明らかとなった。特に、小児科で管理されているJIA患者にその傾向が強く、実臨床におけるニーズが高いと考えられる。成人科医の立場からすると、成人科移行後にもJIAとしての薬剤使用の制限が適応されるのかどうか曖昧な点も

多い。JIA 患者における未承認 RA 治療薬の適応拡大の可否については十分検討する必要がある。

E. 結論

移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者と若年 RA 患者の診療実態とその相違点が明らかとなった。移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者では、積極的に生物学的製剤が使用されており、疾患活動性も低い。JIA では未承認の RA 治療薬が多く使用されていた。今後、若年 RA 患者に対する助成や、JIA における RA 治療薬の適応拡大などについての検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

<英文のみ>

- 1) Shimizu M, Umebayashi H, Mori M. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol* 18:2-8, 2020.
- 2) Matsumoto T, Matsui T, Mori M. Disease activity, treatment and long-term prognosis of adult juvenile idiopathic arthritis patients compared with rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 30: 78-84, 2020.
- 3) Tanaka Y, Mori M. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol* 2020. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1709944>
- 4) Kobayashi I, Mori M. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. *Mod Rheumatol* 2020. ISSN: 1439-7595 (Print) 1439-7609 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/imor20>
- 5) Yamazaki S, Mori M. Importance of pediatric rheumatologists and transitional care for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a retrospective series of 9 cases. *Pediatr Rheumatol*. 18:26, 2000. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0419-1>.
- 6) Kizawa T, Umebayashi H, Mori M. Clinical Guidance for Abatacept of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Mod Rheumatol* 2020.

7) Yamazaki K, Mori M. External validation of the EULAR/ACR idiopathic inflammatory myopathies classification criteria with Japanese paediatric cohort. *Rheumatology* 2020.

8) Okamoto N, Umebayashi H, Mori M. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol* 29: 41-59, 2019.

9) Yasumura J, Umebayashi H, Mori M. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol* 17: 15-24, 2019.

10) Hara R, Umebayashi H, Mori M. Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Apr 30;17(1):17

11) Oka S, Furukawa H, Matsui T. Association of HLA-DRB1 genotype with younger age onset and elder age onset rheumatoid arthritis in Japanese populations. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(48):e18218.

12) Hashimoto A, Matsui T, Tohma S. Reactivation of hepatitis B (HB) in rheumatoid arthritis patients who are HB carriers: A multicenter, prospective, observational study in Japan. *Hepatol Res*. 2019 Oct;49(10):1249-1250.

2. 学会発表

- 1) Mori M. Development of a novel diagnostic method for atypical and treatment-refractory Kawasaki disease using newly identified proteins as biomarkers related to Kawasaki disease. 2019 EULAR Meeting. Madrid, Spain. 2019. 6.
- 2) Mori M. Plasma exchange therapy for cases refractory to IVIG treatment in Kawasaki disease in Japan. Applications and effectiveness of apheresis therapy for severe conditions in children (Symposium). 12th World Congress of International Society for Apheresis. Kyoto, Japan. 2019. 10
- 6) 森 雅亮. 小児炎症性疾患の診かた・考え方～自己炎症性疾患と自己免疫性疾患のクロストーク～(教育講演). 第 651 回日本小児科学会東

京都地方会講話会. 東京. 2019.1

- 7) 森 雅亮. 免疫学から切り込んだ感染症学. 生物学的製剤と感染症. 第 93 回 日本感染症学会総会・学術集会. 名古屋. 2019.4
- 8) 森 雅亮. 学会賞講演. 小児リウマチにおけるエビデンスづくりと、移行期医療ネットワークの構築を目指して. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都. 2019.4.
- 9) 森 雅亮. リウマチ学領域の難病研究の最新情報. 自己免疫疾患に関する調査研究班の取り組み(シンポジウム). 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都. 2019.4.
- 10) 森 雅亮. 小児リウマチ性疾患における生物学的製剤使用の実際(教育講演). 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都. 2019.4.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

図1. JIA患者/RA患者の年齢分布

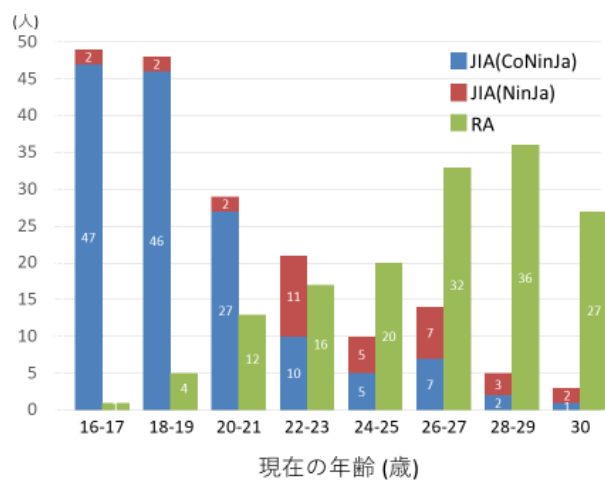


図2. JIA患者/RA患者の生物学的製剤使用の比較

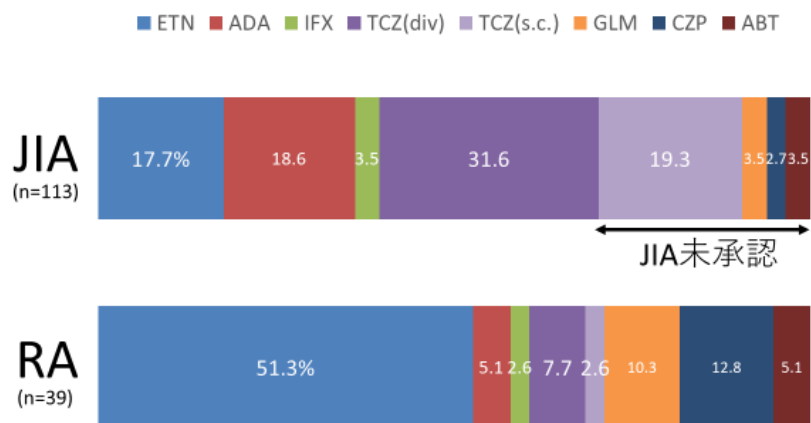


表1. JIA患者/RA患者の背景・疾患活動性

	JIA (n=179)	RA (n=152)	p値
性別(男:女)(人)	39:140	17:135	p=0.0122
発症年齢(歳)	11 (7-14)	21 (19-24)	p<0.0001
年齢(歳)	19 (17-22)	27 (24-29)	p<0.0001
罹患年数(年)	9 (6-14)	4 (2-7)	p<0.0001
ESR	6 (3-9) (n=171)	9.5 (5-16) (n=132)	p<0.0001
CRP	0.02 (0-0.07) (n=178)	0.09 (0.03-0.3) (n=149)	p<0.0001
28圧痛関節数(関節)	0 (0-0) 平均0.35 ± 1.14	0 (0-1) 平均1.04 ± 2.85	p<0.0001
28腫脹関節数(関節)	0 (0-0) 平均0.31 ± 1.20	0 (0-1) 平均0.82 ± 1.74	p<0.0001
DAS28 ESR	1.36 (0.77-2.00) (n=118)	2.01 (1.46-2.83) (n=125)	p<0.0001
DAS28 CRP	1.13 (0.99-1.68) (n=127)	1.56 (1.22-2.31) (n=143)	p<0.0001
SDAI	0.61 (0.02-3.35) (n=122)	2.41 (0.93-6.51) (n=143)	p<0.0001
CDAI	0.5 (0-3.13) (n=122)	2.45 (0.83-6.38) (n=144)	p<0.0001
Boolean寛解率	69.3% 88例/127例	44.1% 61例/143例	p<0.0001

発症年齢、年齢、罹患年数、ESR、CRP、各疾患活動性指標は中央値(25-75%)
p値はFisherの正確検定(両側)及びWilcoxon検定による

表2. JIA患者/RA患者の使用薬剤の比較

	JIA (n=179)	RA (n=152)	p値
NSAID (定期内服)	28 (15.7%)	32 (21.1%)	p=0.2522
GCs (定期内服)	30 (16.9%)	34 (22.4%)	p=0.2124
MTX	87 (45.5%)	104 (54.5%)	p=0.0003
TAC	10 (5.6%)	7 (4.6%)	
MIZ	1 (0.6%)	1 (0.7%)	
IGR	4 (2.2%)	8 (5.3%)	
SASP	9 (5.0%)	21 (13.8%)	
BUC	3 (1.7%)	8 (5.3%)	
GST	1 (0.6%)	1 (0.7%)	
LEF	0	1 (0.7%)	
いずれかのcsDMARD	103 (57.5%)	121 (79.6%)	p<0.0001
TOF	1 (0.6%)	4 (2.6%)	
bDMARD	113 (63.1%)	39 (25.7%)	p<0.0001

使用者(%)
p値はFisherの正確検定(両側)による

表3. NinJa内のJIA症例とRA症例の比較

	JIA (n=34)	RA (n=148)	p値
DAS28ESR	1.98 (1.47-2.86) n=30	2.05 (1.47-2.85) n=122	p=0.8332
DAS28CRP	1.80 (1.35-2.30) n=30	1.57 (1.23-2.35) n=139	p=0.296
Boolean寛解率	12/30 (40.0%)	60/139 (43.2%)	p=0.8399
NSAID (定期内服)	7 (20.6%)	31/148 (20.9%)	p=1
GCS (定期内服)	8 (23.5%)	34/148 (23.0%)	p=1
MTX	20 (58.8%)	102/148 (68.9%)	p=0.3122
TAC	1	7	
MIZ	0	1	
IGR	1	8	
SASP	4	21	
BUC	1	8	
LEF	0	1	
いずれかのcsDMARD	14 (70.6%)	119 (80.4%)	p=0.2466
TOF	1	4	
bDMARD	14 (41.2%)	36 (24.3%)	p=0.0564

DAS28は中央値(25-75%), それ以外は患者数(%)
p値はFisherの正確検定(両側)による

表4. CoNinJa内のJIA症例とNinJa内のJIA症例の比較

	CoNinJa症例 (n=145)	NinJa症例 (n=34)	p値
DAS28ESR	1.25 (0.55-1.60) n=88	1.98 (1.47-2.86) n=30	p<0.0001
DAS28CRP	1.05 (0.99-1.35) n=97	1.80 (1.35-2.30) n=30	p<0.0001
Boolean寛解率	21.6% 21例/97例	60% 18例/30例	p=0.0002
NSAID (定期内服)	14.6% 21例/144例	20.6% 7例/34例	p=0.4327
GCS (定期内服)	15.3% 22例/144例	23.5% 8例/34例	p=0.3068
MTX	46.2% 67例/145例	58.8% 20例/34例	p=0.2525
TAC	9	1	
MIZ	1	0	
IGR	3	1	
SASP	5	4	
BUC	2	1	
GST	1	0	
いずれかのcsDMARD	80 (55.2%)	24 (70.6%)	p=0.1235
TOF	0	1	
bDMARD	68.3% 99例/145例	41.2% 14例/34例	p=0.0052

DAS28は中央値(25-75%), それ以外は患者数(%)
p値はFisherの正確検定(両側)による