

少・多関節炎若年性特発性関節炎と関節リウマチの疾患活動性指標の相違点に関する研究

研究分担者

森 雅亮
松井利浩

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授
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、治療も類似しており、移行期/成人期少・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 JIA では JADAS-27 (10, 81)、RA では DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI、Boolean 寛解基準と、異なる疾患活動性指標が使用されており、その相違点や互換性は詳細に検討されていないため、両疾患における関節炎の疾患活動性を比較することが難しい。本研究の目的は少・多関節炎 JIA との疾患活動性指標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」を用いて、疾患活動性指標データが抽出可能であった少・多関節炎 JIA 患者 (185 例) において、JIA の疾患活動性指標 (JADAS-27) 及び RA の疾患活動性指標 (DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI、Boolean 寛解基準) についての解析を行った。JADAS-27 と DAS28-ESR/CRP・SDAI・CDAI は良好な相関関係を認め、特に SDAI・CDAI と強い相関を認めた。JADAS-27 の寛解基準は各指標の寛解基準のうち最も達成者が少なく、JADAS-27 と DAS28-ESR/CRP・SDAI・CDAI・Boolean 寛解の寛解基準の一致性は高くなく、特に少関節炎において一致性は低下した。少・多関節炎 JIA においては、JADAS-27 の代用として DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI を使用できる可能性があるが、各寛解基準達成率は JADAS-27 の寛解基準達成率と乖離を認めた。今後、症例の蓄積を行い寛解基準についての検討や、病型・罹患関節別の詳細な検討を行い、さらなる知見を得る必要がある。

A. 研究目的

少・多関節炎若年性特発性関節炎 (JIA) と関節リウマチ (RA) 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、治療も類似しており、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。今後、移行期 JIA と成人の RA の診療実態を詳細に比較し、問題点を検討していく必要があるが、JIA と RA では異なる疾患活動性指標が使用されている (JIA : JADAS-27、RA : DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI、Boolean 寛解基準)。その相違点や互換性を詳細に検討した報告はなく、不明な点が多い。本研究は少・多関節炎 JIA と RA の疾患活動性指標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) の 2000 年～2019 年度の症例データにおける少・多関節炎 JIA 患者の疾患活動性指標 (最も頻用されている JADAS-27) 及び RA の疾患活動性指標 (DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、

CDAI、Boolean 寛解基準) について比較を行った。登録患者数と参加施設総数は 757 例、19 施設で、各疾患活動性指標の寛解基準は JADAS-27 <1.1、DAS28-ESR <2.6、DAS28-CRP <2.3、SDAI ≤3.3、CDAI ≤2.8 とした。

(倫理面への配慮)

CoNinJa の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での承認を受けている。

C. 結果

1) 患者数

757 症例のべ 1664 例のデータのうち、JADAS-27 のデータを抽出し得た少関節炎・RF 陰性多関節炎・RF 陽性多関節炎の 185 例のべ 343 例のデータを解析した (表 1)。

2) 患者背景 (表 2)

少・多関節炎の患者は、年齢中央値 (25-75%) は 14 (8.5-18.5) 歳、罹患年数中央値は 6 (3-8.5) 年、メトトレキサート (MTX) および生物学的製剤

(bDMARDs)は 54%及び 55%に使用されていた。なお、RF 陽性多関節炎では 90%が bDMARDs を使用していた。

3) 各疾患活動性指標(図 1)

少・多関節炎 JIA の JADAS-27、DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI の中央値(25%-75%)はそれぞれ 0.6(0-6.2)、1.54(1.13-2.6)、1.21(1.02-2.10)、0.63(0.02-6.50)、0.5(0-6.43)で、Boolean 寛解達成率は 64%であった。総じて疾患活動性が低い症例も多かったが、一定数疾患活動性が高い症例が存在するデータであった。

4) JADAS-27 と RA の各疾患活動性指標の相関

JADAS-27 と DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI は良好な相関関係を認めた(全て $p < 0.001$) (図 2)。Spearman の相関係数はそれぞれ 0.80、0.84、0.94、0.98 で特に SDAI、CDAI でより高い相関を認めた。少関節炎のみの検討でも類似の結果であった。

相対値の相関の検討として、2 点以上で JADAS-27 と他の疾患活動性指標データが抽出できた症例において、最新のデータと最古のデータの Δ 値の相関を検討した(Δ 値=最古スコア-最新スコア) (図 3)。絶対値と同様に JADAS-27 と RA の各疾患活動性指標は良好な相関関係を認めた(全て $p < 0.001$ 、Spearman の相関係数 0.89、0.91、0.97、0.96)。

5) JADAS-27 と RA の各疾患活動性指標寛解基準の一致性

各疾患活動性指標における寛解達成率は JADAS-27 55%、DAS28-ESR 74%、DAS28-CRP 77%、SDAI 69%、CDAI 67%で、Boolean 寛解達成率は前述の通り 64%であった。JADAS-27 寛解と各指標における寛解の一致性について、 κ 係数を用いて検討した(表 3)。JADAS-27 寛解と DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI、Boolean 寛解との一致性は κ 係数 0.58、0.55、0.72、0.75、0.78 とあまり良好とは言えず、最も JADAS-27 寛解との一致性が高いのは Boolean 寛解であった。少関節炎のみでの検討ではさらに一致性の低下が認められた(0.53、0.45、0.63、0.69、0.71)。なお、JADAS-27 寛解達成者の 99~100%が他の寛解基準を達成していた。

D. 考察

少・多関節炎 JIA の疾患活動性指標(JADAS-27)と RA の疾患活動性指標(DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI)を比較した結果、JADAS-27 と RA の各疾患活動性指標は絶対値及び変化値ともに良好な相関関係を認め、特に SDAI、CDAI との相関は良好であった。

少・多関節炎 JIA においては、JADAS-27 の代用として SDAI や CDAI を疾患活動性指標として縦断的・横断的に使用できる可能性がある。JADAS-27 と SDAI、CDAI が他のスコアに比べて特に良好な相関であったのは、スコア算出式が評価関節、全般的評価、血液検査値の総和であり、算出式に類似点があることが理由と考えられる。

一方、JADAS-27 と DAS28-ESR/CRP・SDAI・CDAI・Boolean 寛解の寛解基準の一致性は高くなく、特に少関節炎において一致性は低かった。RA の各疾患活動性の寛解基準を JIA に使用できる可能性についてはさらなる検討が必要である。また、少関節炎 JIA、RF 陰性多関節炎 JIA、RF 陽性多関節炎 JIA は異なる JIA 病型であるため、症例数を増やし病型ごとの詳細な検討も必要である。

JADAS-27 と RA の各疾患活動性指標の大きな違いとして、評価関節がある。JADAS-27 は RA の各疾患活動性指標で評価する第 4・5 中手指節関節及び肩関節を評価しない代わりに頸、足、股関節を評価するためである。少・多関節炎 JIA を RA の各疾患活動性指標で評価すると、JIA で罹患しやすい頸、足、股関節を評価しない指標となる。今後、これらの罹患関節についての詳細な検討が必要である。

E. 結論

少・多関節炎 JIA においては、JADAS-27 の代用として DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI を使用できる可能性があるが、各寛解基準達成率は JADAS-27 の寛解基準達成率と乖離を認めた。今後、症例の蓄積を行い寛解基準についての検討や、病型・罹患関節別の詳細な検討を行い、さらなる知見を得る必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

1. 謝花 幸祐, 松井 利浩, 當間 重人, 森 雅亮. 全身型を除く若年性特発性関節炎における JADAS-27 と関節リウマチの各疾患活動性指標の関連性についての検討 -CoNinJa を利用した解析-. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020 年 8 月 17 日-9 月 15 日. WEB 開催.

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

表1. CoNinJa登録JIA症例 病型のうちわけ(～2019年度)

病型	症例数(例)
少関節炎	235
RF(-)多関節炎	95
RF(+)多関節炎	154
全身型	206
付着部炎関連関節炎	45
乾癬性関節炎	11
未分類関節炎	10
不明	1

表2. 少・多関節炎患者のうちわけ

病型	年齢(歳)	罹患年数(年)	MTX使用率	bDMARD使用率
少関節JIA n=84	9.5(6-16)	5(3-8)	62%	37%
RF(-)多関節炎JIA n=43	14(10-18)	6(3-9)	55%	49%
RF(+)多関節炎JIA n=58	18(14-20)	6(4-9)	49%	90%
全少・多関節炎JIA	14(8.5-18.5)	6(3-8.5)	54%	55%

年齢及び罹患年数は中央値(25%-75%)で示す。
 bDMARD: biologic disease-modifying anti-rheumatic drug,
 MTX: methotrexate, TNFi: tumor necrosis factor inhibitor.

表3. JADAS-27寛解とRAの各疾患活動性指標寛解の一致性について(κ 係数)

少・多関節炎での検討

	DAS28-ESR n=332	DAS28-CRP n=343	SDAI n=343	CDAI n=343	Boolean寛解 n=343
JADAS-27	0.58	0.55	0.72	0.75	0.78

少関節炎のみでの検討

	DAS28-ESR n=146	DAS28-CRP n=151	SDAI n=151	CDAI n=151	Boolean寛解 n=151
JADAS-27	0.53	0.45	0.63	0.69	0.71

図1. 少・多関節炎JIAの各疾患活動性指標

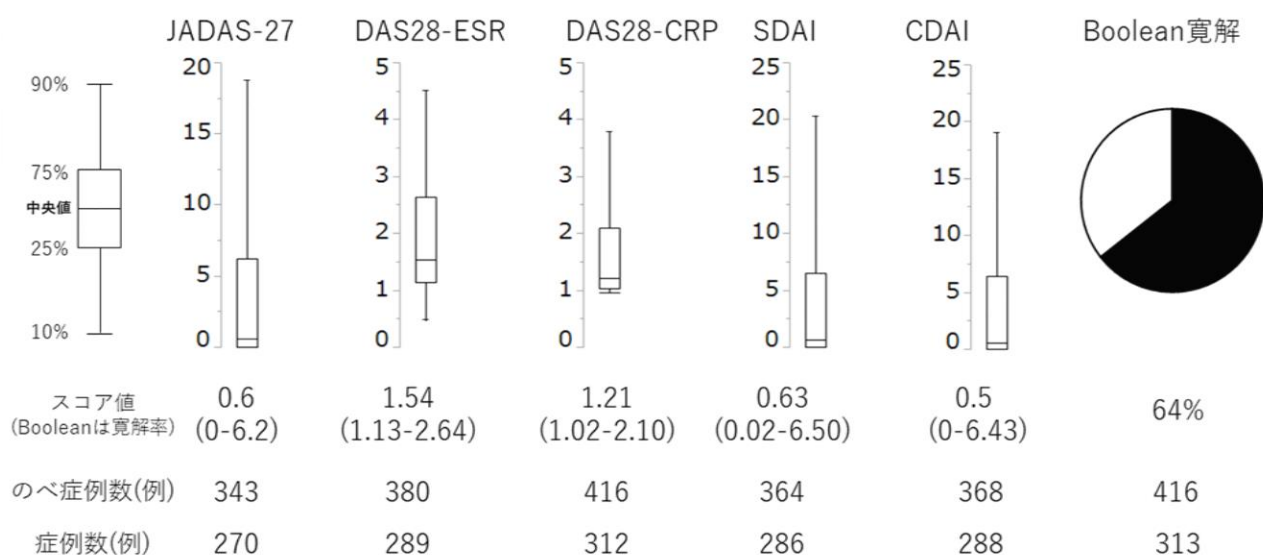


図2. JADAS-27とRAの各疾患活動性の相関

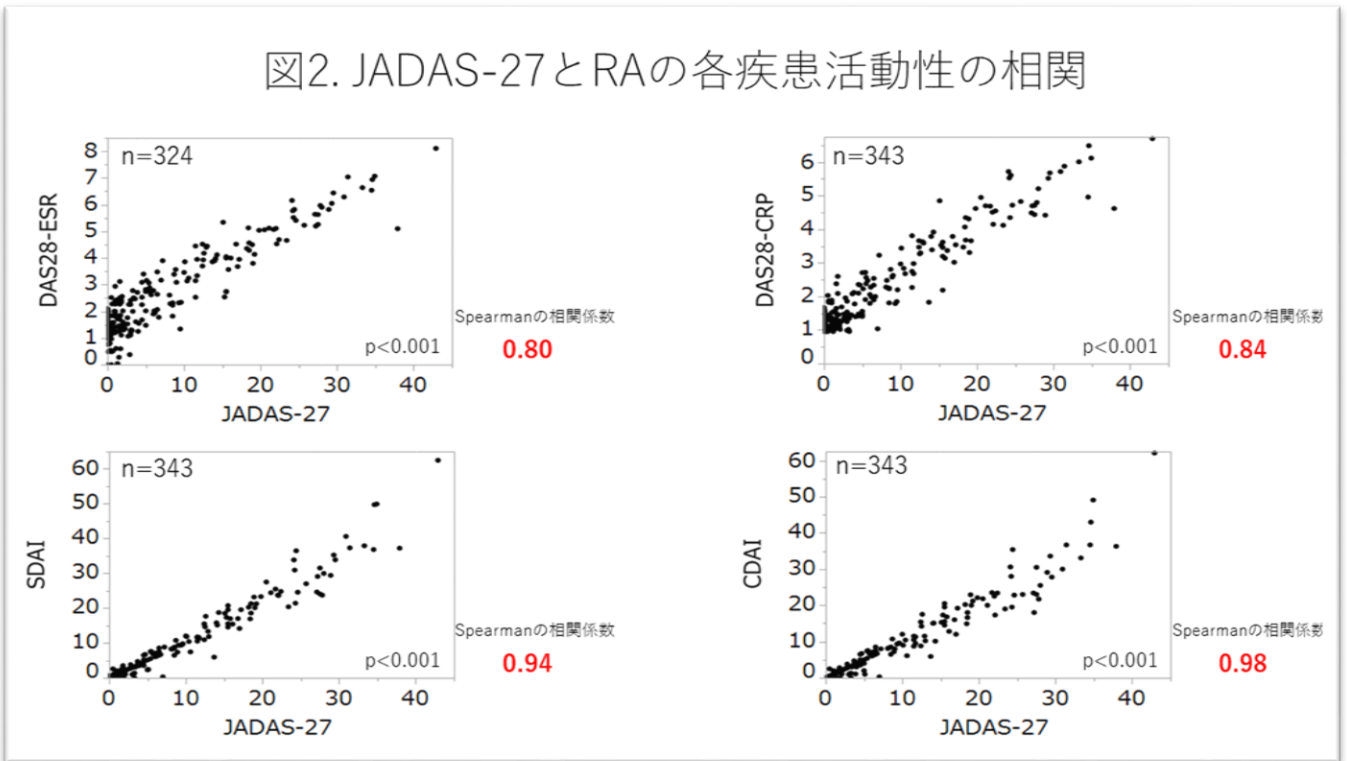


図3. JADAS-27とRAの各疾患活動性の相関(Δ値)

