

若年性関節リウマチの全国調査結果報告より病型分類 からみた経過・合併症・治療の実態とその問題点

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

分担研究者 藤川 敏

要約：全国調査により登録されたJRA 患児569 例について検討した。全身発症型307 例、多関節型発症型142 例、少関節発症型120 例で、すでに寛解した例は全身型で46%、多関節型で22%、少関節型36%であったが、全身型の8%、多関節型の20% がstage III, IVに進行していた。治療は全身発症型では、NSAIDsのみが35%、副腎皮質ステロイド剤併用例が35%、DMARDsが35%、免疫抑制剤が27% に使用され、多関節型でもDMARDs、免疫抑制剤が各々30% に使用され、特にMTX の使用頻度が高かった。

見出し語：JRA、非ステロイド抗炎症剤、免疫抑制剤

研究方法：

1994年夏に小児科医が常勤する全国100 床以上の1290病院に対して小児膠原病患者の有無を問うアンケート調査を行い257 病院から1636症例の若年性関節リウマチ(JRA) 患者の登録を得た。このうち91病院、1144症例につき二次調査を行い、その結果1995年10月1 日までに 569症例についての回答を得たので、調査の結果の一部を報告する。

結果：

病型分類と経過：569 例のJRA を発症の病型分類別に見ると、全身発症型307 例、多関節型発症型142 例、少関節発症型120 例であった。発症6 か月以後の臨床病型は、全身発症型は212 例(70%) がその後も全身型の経過をとり、67例(22%) が多関節型、27例(9%) が少関節型に移行していた。多関節型で発症した137 例(96%) がそのまま多関節型の経過をとり、3 例(2%) が全身型に移行した。少関節型で発症した120 例中105 例(88%) は、その後も少関節型をとり、15例(13%) が多関節型に移行した。全身型に移行した例はなかった

全身型で発症した症例は男児159 例(52%)、女児148 例(48%) と男女差はなく全身型の発症6 か月以内の臨床症状は91% に弛張熱がみられリウマトイド疹が49%、心膜炎または胸膜炎が23%、リンパ節腫脹が20%、朝のこわばりが17% にみられていた。成人発症スチル病に特徴とされる咽頭痛は10% のみであった。全身発症型の関節機能・X 線所見から見た予後は発症 6 か月以内のclass1以下が221 例(72%)、class2が73例(24%)、class3以上が11例(4%)、stage I 以下が271 例(88%)、stage IIが27例(8%)、stageIII・IVが 7例(2%) であった。最終診察時にはclass 3,4 以上は9%、stageIII・IV以上は8%と増加していた。寛解例は307 例中142 例(46%) あり寛解の期間は1 か月から11年、平均3 年であったが、6 か月以内に寛解した例が32例あった。死亡例は5 例が報告され、DIC、脳症、多臓器不全、胸膜炎、hypovolemic shock であった。

全身発症型の最終診察時における治療は非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)のみが38%、ステロイド剤併用が38%、疾患修飾性抗リウマチ剤(DMARDs)併用35%、免疫抑制剤の併用が27% であった。

獨協医科大学越谷病院小児科

多関節発症型ではリウマトイド因子陽性例と陰性例はちょうど半数であった。性差は女兒に多く70%を占めていた。関節外症状は微熱22%、朝のこわばりが59%に認められていた。最終診断時のX線所見はstage I以下が77例(54%)、stage IIが35例(25%)、stage III、IVが28例(20%)であった。1例が間質性肺炎で死亡していた。寛解例は142例中31例(22%)あり、4か月から11年間、平均4年3か月で、5年以内は20例、6年以上が11例であった。多関節型における薬剤の選択は全経過中30~40%はNSAIDsが単独、または複数使用され、ステロイド剤の併用は6か月以内では39%に、その後は20~30%に使用されていた。DMARDs、免疫抑制剤は約30%に使用されており、免疫抑制剤の中では、特にMTXの使用例が多く見られた。

少関節発症型120例の病型分類は抗核抗体陽性ぶどう膜炎が8例(10%)、リウマトイド因子陽性例が13例(16%)、リウマトイド因子陰性、B27陽性はなく、99例(83%)が上記以外の形であった。ぶどう膜炎は19例に併発していた。罹患関節炎は膝関節が70%、次いで足、手、PIP、肘の順で膝関節単独は39%であった。関節機能、X線所見としての予後は他の型よりよく、寛解例は36%にみられ、6か月から11年、平均4年3か月であった。薬剤の選択は6か月以内はNSAIDsのみを使用した例が71%、特にアスピリンのみが50%に使用されていた。DMARDs、免疫抑制剤の使用例は他の形より少なく、10%前後であった。

考案：

今回の調査は100床以上の病院の小児科医に対して行われたものである。このためほぼ前例が入院治療となる全身発症型JRAの実態は把握さ

れたものと考えられるが、多関節型で関節外症状を伴わない例や少関節型で眼症状のない例は小児科を受診せず、整形外科などを受診する例が多く、今回の調査から洩れた可能性がある。即ち、従来の報告ではJRAの病型分布は多関節発症型、少関節発症型例は各々30~40%を占めるが、本調査では多関節発症型は25%、少関節発症型は21%と過去の報告より少なかった。

今回の調査で最も著明な傾向は、JRAの治療にDMARDs、免疫抑制剤が各々30%以上の症例に使用されていることである。本来、JRAはそれほど予後の悪い疾患ではなく、60~70%は数年間で寛解するため、アスピリンが中心に使用されていた。特に従来の欧米の成書ではアスピリン以外の薬剤の記載はほとんどなく、どの型のJRAでも全てアスピリンで治療を開始し、無効な例は金注射剤の併用が薦められていた。副腎皮質ステロイド剤は特殊な合併症、特に虹彩炎で失明の危険性のある例や、全身症状が強く心膜炎、心筋炎などを併発した例に短期間に使用し、長期使用は成長障害などの副作用を懸念し、使用は薦められていない。しかし、実際には活動性が強く、長期に及ぶ例ではアスピリンでは炎症を抑えることができない例も20~30%はある。このような例では早ければ数か月以内に関節拘縮、変形が開始し、治療に抵抗性で成人になっても活動性が持続する。病理組織的には滑膜炎で開始し、パンヌスが形成され軟骨に浸潤し、さらに骨組織に及んでしまう例で、この時期に進んでからは、いかなる治療もほとんど効果は期待出来ない。

結局、JRAの治療に関する現在の大きな問題はこのような難治例の早期診断と早期治療により、如何にして軟骨・骨組織まで炎症を進展させ

ないかに掛かっている。

一方、近年、アスピリンとReye症候群の関連が懸念され、一般臨床でアスピリンが使われなくなり、この傾向はJRA の治療にも影響している。欧米ではアスピリンが非常に有効であることはわかっているが社会的な理由でほとんどJRA の治療に使用されなくなっている。

最新のNelson Textbook of Pediatrics(15版: 1996) では『アスピリンはReye症候群の危険性が懸念されるためほとんど使用されなくなっている。MTX 少量療法はNSAIDsが無効な例で使用される例が多くなっている。金製剤、D-penicillamine の使用も控えられている』とし、NSAIDsとしてtolmetin, naproxen, ibuprofen の使用をすすめている。また Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy(15 版1996) では『Reye症候群の可能性から、水痘、インフルエンザに罹患した際はアスピリンを一時的に中止しているが、実際には使用している症例は少数である』とし、ほとんどの成書がアスピリンの使用を控えさせている。また、アスピリンに換る薬剤としてNSAIDsをすすめるFDA で小児に使用を認可している薬剤としてtolmetin, naproxen, ibuprofen を選択している。

これらを総合するとアスピリンは選択すべきではなく、NSAIDsとしてtolmetin, naproxen, ibuprofen のいずれかを選択し、NSAIDsが無効な例ではMTX 少量パルス療法(10mg/m²/週) が薦められている。その他、DMARDsとして金製剤は有効例はあるが実際にはほとんど使用されていず、経口金製剤は無効、 D-penicillamine と Sulfasalazine はcontrol study が行われていないこと、免疫抑制剤としてcyclophosphamide は実験的に使用されある程度の効果は期待出来

ること、ステロイドパルス療法も試験的に行われ効果があったことなどが記載されている。

これらの問題点として次の点が挙げられる。

①アスピリンの使用について、欧米と同様にほとんど使わない方が良いのか、水痘、インフルエンザ罹患時に中止とすべきか、あるいは流行期に使用しないとすべきか、年長児にも使用してはいけないのか、などの点が明白ではない。

②アスピリンに換る薬剤としてNSAIDsがすすめられており、FDA で小児使用を認可している薬剤としてtolmetin, naproxen, ibuprofen が挙げられているが、いずれもわが国ではJRA に対する保険適応がない。

③DMARDs、特にMTX は欧米ではすでに広く使われており、多施設試験で有効性と安全性が確かめられ、わが国でも実際には約30% の例に使用され、今後さらに増加することが予想される。しかし使用基準は確立されておらず、長期使用例での副作用の問題などは不明な点もある。保険適応もない。また製薬会社は小児使用の適応拡大は考えていない。

参考文献：

- 1) Nelson Textbook of Pediatrics 15th ed. ed. by WE Nelson et al. WB Saunders Com. 1996
- 2) Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy 15th ed. 1996.
- 3) Immunologic Disorders in Infants & Children. 4th ed. E. Richard Stiehm, MD. WB Saunders Company 1995
- 4) Giannini EH et al. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present and future. The Pediatric Clinics of North America: Pediatric Rheumatology Oct. 1995



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:全国調査により登録された JRA 患児 569 例について検討した。全身発症型 307 例、多関節型発症型 142 例、少関節発症型 120 例で、すでに寛解した例は全身型で 46%、多関節型で 22%、少関節型 36%であったが、全身型の 8%、多関節型の 20%が stage , IV に進行していた。治療は全身発症型では、NSAIDs のみが 35%、副腎皮質ステロイド剤併用例が 35%、DMARDs が 35%、免疫抑制剤が 27%に使用され、多関節型でも DMARDs、免疫抑制剤が各々 30%に使用され、特に MTX の使用頻度が高かった。