

当科における若年性関節リウマチ 16 例の臨床的検討

大竹正俊, 新堀哲也, 北沢博
吉田弘和, 古賀晋一郎, 黒澤寛史
涌澤圭介, 大沼祥子, 高柳勝
山本克哉, 村田祐二

はじめに

若年性関節リウマチ(以下 JRA)は 16 歳未満に発症した慢性関節炎と定義される¹⁾。JRA は小児膠原病の中で最も頻度が高く, 1994 年の本邦における小児リウマチ性疾患の調査では 3,129 例中 1,606 例(51.3%)と報告されている²⁾。発症病型により全身型, 多関節型および少関節型に分類されるように³⁾, 臨床症状は多彩であり, また特異的な診断方法がないため他の疾患を除外した結果, JRA 疑いとして診断・治療されることも多い。

今回われわれは過去 10 年間に当科において経験した JRA16 例の臨床的検討を行ったので報告する。

対象および方法

1992 年 1 月より 2001 年 11 月の約 10 年間に当科において JRA として治療した 16 例を対象とした。JRA の診断は 1980 年度の厚生省若年性関節リウマチ研究班の診断の手引き³⁾を用いた。すなわち 6 週以上続く関節炎か 6 週未満の関節炎の場合は虹彩炎, リウマトイド疹, 朝のこわばり, 弛張熱, 屈曲拘縮, 頸椎の疼痛または X 線像の異常の 1 項目以上を合併し, 白血病, 他の膠原病および感染症を除外できた場合 JRA と診断した³⁾。また発症病型は ACR (American College of Rheumatology) の定義¹⁾を用い, 発症 6 カ月以内の罹患関節数が 5 関節以上を多関節型, 4 関節以下を少関節型, 弛張熱のほか関節外症状が著明な

場合を全身型とした。

治療の原則としてはまずアスピリン(以下 ASA)を中心とする非ステロイド性抗炎症薬(以下 NSAIDs)で治療を開始し, 反応の悪い場合ないし NSAIDs による肝機能障害のため NSAIDs の投与続行が困難の場合にプレドニゾロン(以下 PSL)の投与を追加した。さらに NSAIDs および PSL の併用によってもコントロール困難な場合にメトトレキセート(以下 MTX)低用量パルス療法を併用した。薬物療法の継続期間としては, NSAIDs の単独治療となってから再燃なしで 1 年間までとし, その時点で NSAIDs を 4 週間かけて漸減中止とした。

予後は関節炎の有無と検査所見(赤沈値および CRP 値)を指標として疾患活動性を評価し, 1) 薬物療法中で疾患活動性ありを活動性, 2) 薬物療法中で疾患活動性なしを非活動性, および 3) 薬物療法なしで疾患活動性なしを寛解の 3 群に分類した⁴⁾。また 2001 年 11 月を観察時点とし, その時点で予後の評価を行った。

尚, 有意差検定は t 検定で行った。

結 果

表 1 および表 2 に示すごとく病型分類では全身型 6 例, 多関節型 5 例, 少関節型 5 例であり, 初診時の平均年齢は全体では 8.14 ± 3.85 歳, 男女比は全体で 7:9 であった。初診時年齢は各病型群間に有意差はなく, 多関節型において女兒に多い傾向がみられた。臨床症状では発熱, 関節痛, 関節腫脹が 50% 以上の陽性率を示し, 次いで発疹, 朝のこわばりの順であった。心外膜炎を示した例は

表 1. 病型別初診時所見 (1)

症例	病型	初診年度	初診時年齢	性	発熱	関節腫脹	発疹	WBC (/μl)	ESR (mm/hr)	CRP (mg/dl)
1	全身型	1996	6y 8m	M	+	-	+	20,300	75	3.68
2	全身型	1998	7y 7m	F	+	+	+	51,000	95	32.50
3	全身型	1999	14y 1m	F	+	+	+	15,700	50	5.65
4	全身型	1999	10y 10m	M	+	-	+	14,900	120	9.49
5	全身型	2000	5y 1m	M	+	+	-	9,600	40	8.32
6	全身型	2001	12y 0m	M	+	+	+	19,900	107	13.00
7	多関節型	1992	13y 3m	F	+	+	+	6,300	130	16.20
8	多関節型	1994	2y 7m	F	+	+	+	14,500	45	5.05
9	多関節型	1994	3y 5m	F	+	-	-	15,500	60	9.63
10	多関節型	1995	10y 0m	F	+	-	-	7,200	22	0.60
11	多関節型	2001	4y 4m	M	+	+	-	10,100	96	5.01
12	少関節型	1995	7y 7m	F	+	-	+	2,600	63	2.68
13	少関節型	1999	8y 4m	F	+	-	-	7,400	71	2.76
14	少関節型	2000	10y 0m	M	+	+	-	9,100	65	0.36
15	少関節型	2000	2y 3m	F	-	+	-	12,700	12	0.23
16	少関節型	2000	12y 3m	M	+	-	-	7,700	18	10.80

表 2. 病型別初診時所見 (2)

	全身型	多関節型	少関節型	合計
年齢 (歳)	9.38±3.47	6.72±4.67	8.08±3.72	8.14±3.85
男女比	4:2	1:4	2:3	7:9
発熱	100.0%	100.0%	80.0%	93.8%
関節痛	83.3%	80.0%	80.0%	81.3%
関節腫脹	66.7%	60.0%	40.0%	56.3%
発疹	66.7%	40.0%	20.0%	43.8%
朝のこわばり	33.3%	80.0%	0.0%	31.3%
心外膜炎	16.7%	0.0%	0.0%	6.3%
虹彩炎	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
赤沈値亢進	100.0%	100.0%	60.0%	93.8%
CPR 陽性	100.0%	100.0%	80.0%	93.8%
白血球増多	66.7%	20.0%	0.0%	31.3%
RF 陽性	0.0%	40.0%	0.0%	12.5%
抗核抗体陽性	0.0%	40.0%	20.0%	18.8%
肝機能障害	16.7%	20.0%	20.0%	18.8%

1例のみで、虹彩炎を呈した症例は初診時にはなく、経過観察中に1例に発現した。検査所見では赤沈値亢進およびCRP値陽性の他は陽性率は低く、リウマチ因子(RF)陽性は2例(症例7: 234.0

IU/ml, 症例10: 102.0 IU/ml)に、抗核抗体陽性は3例(症例9および症例15: 40倍, 症例10: 320倍)に認められたのみであった。尚、赤沈値、CRP値、白血球数において各病型群間に有意差は

表 3. 治療に対する反応型

		全身型	多関節型	少関節型	総計
A	NSAIDsのみで反応し、寛解が得られる	0	1	1	2
B	NSAIDsにステロイド薬を追加して寛解が得られる	2	1	3	6
C	NSAIDsにステロイド薬を追加してコントロール可能となる	0	2	1	3
D	NSAIDsおよびステロイド薬にMTXを追加してコントロール可能となる	3	0	0	3
E	NSAIDsおよびステロイド薬にMTXを追加してもコントロール不十分	1	1	0	2

NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, MTX: Metotrexate

みられなかった。

治療に対する反応は表3に示すごとく5型に分類された。すなわち NSAIDsのみで反応し、寛解が得られたA群が2例, NSAIDsにステロイド薬を加えて寛解が得られたB群が6例, NSAIDsにステロイド薬を追加してコントロール可能となったC群が3例, NSAIDsおよびステロイド薬にMTXを追加してコントロール可能となったD群が3例, NSAIDsおよびステロイド薬にMTXを追加してもコントロール不十分のE群が2例であった。

経過観察期間は10カ月から6年3カ月, 平均2.64年であり, 合併症としては治療に伴う肝機能障害が12例(75%)と最も多くみられ, 他には血球貪食症候群(HPS)2例, 心外膜炎1例, 虹彩炎1例であった。尚, 症例7はRF陽性の多関節型JRAとして発症したが, 2年6カ月後にSLEに移行し, 高校生であったため内科に紹介し, 現在PSL少量投与にてコントロールされている。

予後としては寛解が8例(50.0%), 非活動性が6例(37.5%), 活動性が2例(12.5%)であった。病型群別予後として, 各病型群の寛解率は全身型33.3%, 多関節型40%, 少関節型80%であり, 全身型が最も予後不良で, 少関節型が最も予後良好であった(表4)。しかし経過観察期間2年以上の10例に限った場合には, 寛解率は全身型50%, 多関節型50%, 少関節型100%, 全体で60%と算定された。

考 察

本邦において, 多数例のJRA患者を長期間にわたって検討した報告は少なく, 代表例をまとめてみた⁵⁻⁷⁾(表5)。平均発症年齢は6~7歳で, 女児に多い傾向がみられ, 病型分類では全身型が40~60%と最も多く多関節型が20~30%, 少関節型が約20%であった。これらの数値は1997年にFujikawaら⁸⁾によって報告された全国調査でのJRA 570例における病型分類の結果に一致しているが, 欧米の報告⁹⁾における全身型15~20%, 多関節型30~40%, 少関節型35~50%と差を認めている。この点に関しFujikawaら⁸⁾は本邦においては小児病院においてさえ小児リウマチ科が独立していないため, 少関節型は整形外科にて治療される可能性が高いこと, また本邦例ではHLA B27を伴う小関節型および虹彩炎を伴う小関節型が稀であることなどの理由で本邦では全身型が多く, 小関節型が少ないのであろうとしている。

JRAの治療はこれまでASAを主体とするNSAIDsとステロイド薬が中心であったが, 1986年以後MTX低用量パルス療法が難治例の治療として注目を集めている¹⁰⁾。われわれもNSAIDsおよびステロイド薬の併用療法にてコントロール困難な5症例に同療法を併用し, 3症例に有用であった。しかし本療法の適応, 投与量, 投薬期間および長期的副作用については不明な点も多く今

表 4. 治療内容・合併症・予後

症例	観察期間	治療	合併症	予後
1	3y 1m	NSAIDs, PSL	なし	寛解
2	3y 9m	NSAIDs, PSL, Pulse, MTX	心外膜炎, HPS, 肝障害	非活動性
3	2y 6m	NSAIDs, PSL, Pulse, MTX	肝障害	活動性
4	2y 1m	NSAIDs, PSL	肝障害	寛解
5	1y 1m	NSAIDs, PSL, Pulse, MTX	肝障害	非活動性
6	0y 10m	NSAIDs, PSL, Pulse, MTX	なし	非活動性
7	2y 6m	NSAIDs, PSL	肝障害, SLE に移行	非活動性
8	6y 3m	NSAIDs	肝障害	寛解
9	2y 4m	NSAIDs, PSL	肝障害	寛解
10	5y 9m	NSAIDs, PSL, MTX	肝障害	活動性
11	0y 10m	NSAIDs, PSL	肝障害	非活動性
12	4y 1m	NSAIDs, PSL	HPS, 肝障害	寛解
13	2y 10m	NSAIDs, PSL	虹彩炎	寛解
14	1y 9m	NSAIDs, PSL	なし	寛解
15	1y 7m	NSAIDs	肝障害	寛解
16	0y 11m	NSAIDs, PSL	肝障害	非活動性

NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, PSL: prednisolone, Pulse: Methylprednisolone pulse therapy, MTX: Methotrexate, HPS: Hemophagocytic syndrome

表 5. 本邦における JRA に関する報告例

報告者	藤田ら ⁵⁾	柳瀬ら ⁶⁾	銚之原ら ⁷⁾	本報告
報告年	1992	1996	1997	2001
症例数	59 例	26 例	110 例	16 例
発症年齢	6 歳 1 カ月	6.52 歳	7.42 歳	8.14 歳
男女比	27 : 32	13 : 13	37 : 73	7 : 9
発症病型				
全身型	33 (55.9%)	15 (55.7%)	49 (44.6%)	6 (37.4%)
多関節型	17 (28.8%)	6 (23.1%)	36 (32.7%)	5 (31.3%)
少関節型	9 (15.3%)	5 (19.2%)	25 (22.7%)	5 (31.3%)
観察期間	不明	不明	5.12 年	2.64 年
予後	57 例	26 例	110 例	16 例
寛解	32 (56.2%)	14 (53.8%)	54 (49.1%)	8 (50.0%)
治療中	19 (33.3%)	12 (46.2%)	48 (43.6%)	8 (50.0%)
死亡	4 (7.0%)	0 (0.0%)	8 (7.3%)	0 (0.0%)
不明	2 (3.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

後の検討が必要である¹⁰⁾。

JRA の予後に関して Wallace ら¹¹⁾ は平均 10 年間の経過観察期間において 50% までの患者が

活動性を有していたと報告している。また 33 ~60% は NSAIDs によりコントロールされるが、残りの患者は second-line drugs によるより

強力な治療を要するとされている¹²⁾。上述のごとく本邦における小児科領域からの予後調査では母集団が欧米とは異なるため単純に比較はできないが、本邦における結果も50～55%は寛解となるも残りは治療の継続が必要と考えられた。

予後判定には2年以上の経過観察期間が必要とされるが¹³⁾、本報告16例中、2年以上経過観察した10例においては、寛解6例(60.0%)、非活動性2例、活動性2例であり、本邦における他の報告に一致した。残りの6例では2例が寛解、4例が非活動性であるが、現在までの経過からは非活動性のうち2例は寛解となることが予測され、最終的には16例中10例(62.5%)の寛解が見込まれる。現在MTX低用量パルス療法施行例5例のうち4例はPSL投与継続中の難治例である。従って今後とも長期にわたる治療継続が必要であることが予測され、肝線維症、骨髄抑制、間質性肺炎などのMTXによる重症の副作用¹⁰⁾の発現に関して注意深く観察していくつもりである。

ま と め

1) 過去10年間に於いて当科にて治療したJRA16例の臨床的検討を行った。

2) 初診時平均年齢は8.14歳で、男女比は7:9であった。病型分類では全身型6例、多関節型5例、少関節型5例であった。

3) 治療はNSAIDsのみ2例、NSAIDsとステロイド薬の併用9例、NSAIDs、ステロイド薬にMTX低用量パルス療法を必要とした症例が5例であった。平均観察期間2.64年における予後分類では寛解8例、非活動性6例、活動性2例であった。

尚、本論文の要旨は第191回日本小児科学会宮城地方会(2001年6月、仙台市)において発表した。

文 献

- 1) Cassidy JT et al: A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **29**: 274-281, 1986
- 2) Fujikawa S et al: A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jap* **39**: 242-244, 1997
- 3) 赤城邦彦: 若年性関節リウマチ. *小児内科* **27**: 783-788, 1995
- 4) Gottlieb BS et al: Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* **100**: 994-997, 1997
- 5) 藤田之彦 他: 若年性関節リウマチの長期予後. *小児内科* **24**: 378-384, 1992
- 6) 柳瀬卓也 他: 当院で経験した若年性関節リウマチの臨床的検討. *小児科臨床* **49**: 946-952, 1996
- 7) 鉦之原 昌: 若年性関節リウマチの病態と予後. *臨床リウマチ* **9**: 3-7, 1997
- 8) Fujikawa S et al: Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: Results of a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jap* **39**: 245-249, 1997
- 9) Juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology for the Practitioner* (Jacobs JC ed.), Springer-Verlag, New York, pp 179-273, 1982
- 10) 斎藤公幸 他: 若年性関節リウマチに対するmethotrexate低用量パルス療法. *小児科* **34** (臨時増刊号): 663-668, 1993
- 11) Wallace CA et al: Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am* **17**: 891-905, 1991
- 12) Lin YT et al: Efficacy and safety of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc* **99**: 623-629, 2000
- 13) 武井修治 他: 若年性関節リウマチ61例の予後に関する研究—病型からみた経過と予後の検討—, *小児科* **31**: 293-301, 1990