

当院の若年性特発性関節炎(JIA)の主訴と特徴

静岡県立こども病院整形外科

矢 吹 さゆみ・滝 川 一 晴・田 中 紗 代・志 賀 美 絃

要 旨 若年性特発性関節炎は、特徴的な所見が乏しいといわれる。そのため、我々は、診断に有用な所見の有無を知るため、若年性特発性関節炎と診断した26名の主訴と特徴を調査した。発症年齢、病型、初発罹患関節、初診時症状(複数回答含む)、血液検査を調査項目とした。さらに症状、血液検査は年齢別に検討した。発症年齢は3歳以下が64%、少関節型が81%、初発罹患関節は膝が54%だった。初診時症状は、朝のこわばり79%、疼痛44%、腫脹73%、拘縮40%、跛行81%だった。跛行が4歳以上で有意に多かった。血液検査は、血沈亢進87%、抗核抗体陽性率80%で、IgG抗体陽性52%、MMP-3 61%と上昇していた。年齢による有意差はなかった。本研究の特徴は、発症年齢、病型、罹患関節、症状において過去の報告と同様であったが、跛行は年齢別で差があった。また、血沈、抗核抗体、IgG抗体、MMP-3は有用な補助診断の可能性がある。

はじめに

若年性特発性関節炎(Juvenile Idiopathic Arthritis: 以下、JIA)は小児人口10万人対10~15人と報告があり⁸⁾、比較的まれな疾患である。1997年に国際リウマチ学会と世界保健機構が全身型、関節型、その他の症候性関節型として分類案を出している。関節型のみを抜粋し一部改変した⁶⁾¹⁰⁾(表1)。16歳未満に発症し、関節型は6週以上持続する症状があり、発症から6か月以内の罹患関節数で病型を診断する。4関節以内が少関節炎で、さらに全経過を通じて4関節以内である持続型と、6か月以降に5関節以上まで進行する進展型に分類する。5関節以上が多関節炎で、リウマトイド因子陽性と陰性に分類する。

関節型JIAは、1~2年で関節破壊が進行するといわれており⁴⁾、早期診断と治療が重要となる。しかし、明確な診断基準がなく除外診断であるため¹⁰⁾、診断に難渋することがある。

表1. 国際リウマチ学会と世界保健機構による分類案(1997年)(関節型のみを抜粋し一部改変)

関節型	少関節炎 (4関節以内)	持続型
		進展型
多関節炎 (5関節以上)		RF因子陽性
		RF因子陰性

- ◆16歳未満に発症
- ◆6週間以上持続する症状
- ◆6か月以内の経過で罹患関節数で病型を診断
- ◆6か月以降に5関節以上進行すると少関節型の進展型

1996年から2012年までの16年間で当科に原因不明の四肢痛、関節拘縮(以下、拘縮)、関節腫脹(以下、腫脹)、跛行のいずれか、または重複した症状として紹介された症例のうちJIAと診断した症例の主訴と特徴を調査した。

当院のJIAの診断は、前医あるいは当科で感染を疑う場合は関節穿刺を行い、感染を否定した上でアレルギー科へ紹介している。当院アレルギー科は、非ステロイド性抗炎症剤を投与し、治療に反応があり、かつ造影MRIで滑膜の増殖があるものをJIAと診断している。なお、当院ア

Key words : juvenile idiopathic arthritis(若年性特発性関節炎), pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis(少関節型若年性特発性関節炎), chief complain(主訴), characteristics(特徴)

連絡先 : 〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山860 静岡県立こども病院 矢吹さゆみ 電話(054)247-6251

受付日 : 2014年3月26日

アレルギー科ではJIAの診断, 治療効果判断のための造影MRIは, 2004年より始めており, 18名に実施している. 2003年以前の3名は, 実施していない. さらに2004年以降で, 未検査の症例は5名であった.

対象・方法

対象は, 1996年から2012年までの16年間に原因不明の四肢痛, 拘縮, 腫脹, 跛行を主訴に当科を初診した899名中JIAと診断した26名(男:3名, 女:23名)とした.

調査項目は, 発症年齢, 初発症状から前医初診までの期間, 病型, 初発罹患関節, 初診時罹患関節, 初診時症状, 採血の項目, X線所見とした.

初診時症状の項目である朝のこわばりは, 本研究では持続時間の記載はなく, 診療録に「朝のこわばりがあり」「午前中は動かないが午後, 夜間は走って遊ぶ」「午前中は機嫌が悪く起きられない」「朝の痛みが強い」など, 起床時から午前中と午後の症状に変化があるものを朝のこわばりがあるとした.

採血項目は, 白血球, C反応性タンパク(C-Reactive Protein:以下, CRP), 赤沈(1時間値), リウマトイド因子(Rheumatoid Factor:以下, RF), 抗核抗体, IgG抗体, 抗シトルリン化ペプチド抗体(以下, 抗CCP抗体), マトリックスメタロプロテアーゼ-3(以下, MMP-3)を調査した.

統計学的には初診時症状, 検査項目を発症年齢で最も多かった2歳前後と比較するために, 4歳未満と4歳以上でMann-Whitney検定(危険率5%)を用いて検定した.

X線所見は正側2方向撮影での関節裂隙狭小化の有無を調査した.

結果

発症年齢の平均は, 3歳10か月(1歳2か月~11歳10か月)で, 3歳以下が14名(64%)と多く, 2歳にピークがあった(図1). 前医受診までの期間は発症1日~3年と幅が広く, 中央値は70日であった. 病型は, すべて関節型で, 多関節炎は

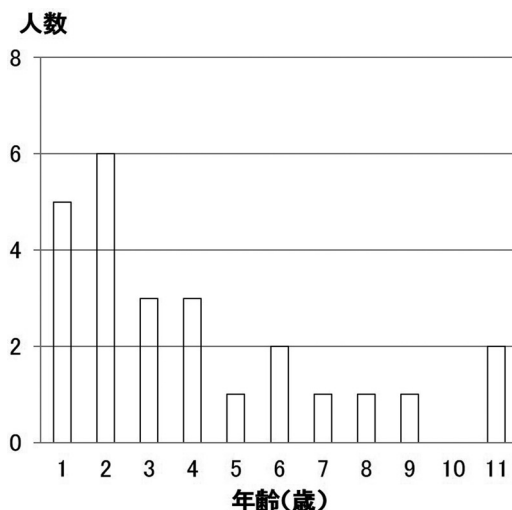


図1. 発症年齢

5名(19%), 少関節炎が21名(81%), そのうち単関節のみに発症した例は14名で全体の58%であった.

初発罹患関節は, 膝関節が14名(54%), 足関節が7名(27%), 手関節が3名(12%), 股関節が2名(7%)であった. 両側発症は, 足関節の1名で, ほかは片側(右15名, 左10名)であった. 初診時罹患関節は, 初発から時間が経過しているため, 複数の関節に及んでいた. 少関節炎の膝関節の罹患が最多であった(図2).

初診時症状は(複数回答あり, 未記載例除く), 37.5℃以上の発熱は20名中2名(10%), 朝のこわばりは14名中11名(79%), 疼痛は25名中11名(44%), そのうち4名(16%)は疼痛単独の発症であった. 腫脹は26名中19名(73%), そのうち4名(15%)が腫脹単独の発症であった. 拘縮は25名中10名(40%), そのうち4名(16%)が拘縮単独の発症であった. 跛行は22名中18名(81%)であった. 有意差があったのは跛行で(P値=0.03), 4歳以上の症例に多かった.

血液検査では(未記載例除く), 白血球数は全例正常であった. CRPが1.0 mg/dl以上であったのは26名中10名(38%), 血沈は15名中13名(87%)が亢進していた. RFは25名中5名(20%)が陽性, 抗核抗体は25名中20名(80%)が陽性,

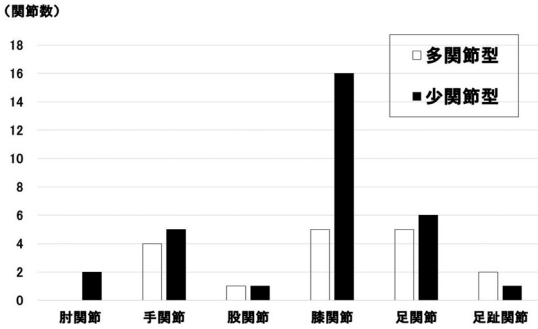


図2. 初診時罹患関節

IgG 抗体は 25 名中 13 名 (52%) が上昇していた。MMP-3 は 18 名中 11 名 (61%) が上昇していた。抗 CCP 抗体は 9 名中 1 名 (10%) が陽性であった。各検査項目の年齢による有意差はなかった。

X 線所見で関節裂隙狭小化が生じたのは 26 名中 4 名 (15%) で、手 1 関節、足 1 関節と股 2 関節であった。全例症状発症から受診まで、2 か月以上経過していた。

考 察

当院の JIA で最多であった少関節炎の文献的特徴^{3,4)}と当院の症例を比較した(表2)。少関節炎は関節型 JIA の約 60% で最多と報告があり、当院は 81% で少関節炎が多かった。男女比は 1:3 といわれているが、当院は 1:8 と女児が有意に多かった。発症年齢のピークは報告と同じであった。罹患関節は膝関節に多いといわれており、当院では初発罹患関節、初診時罹患関節ともに膝関節が最多であった。

症状として、疼痛は軽度といわれている。本研究での疼痛の程度は過去の診療録からは不明であったが、症状発症から受診するまで数か月経過している例が多く、軽度な疼痛であった可能性がある。関節症状では腫脹あるいは拘縮のみが多いとあるが、腫脹単独例は 15%、拘縮単独例は 16% と比較的少なく、他の症状を合併した腫脹が 73% と多い傾向にあった。朝のこわばりは、JIA の診断基準には含まれないが特徴的な所見といわれている⁴⁾。2011 年に Wallace らは、臨床的に非活動的な JIA の診断の 1 つとして、15 分以上の

表2. 文献的特徴との比較

文献的特徴	当院の特徴
少関節型は48~60%	81%
男女比 1:3	1:8
2~3歳にピーク	2歳にピーク
膝関節に多い	58%
疼痛は軽度	?
関節拘縮、腫脹のみの主訴が多い	拘縮単独 16% 腫脹単独 15%
朝のこわばり	79%
発熱では37.5℃以下の微熱が多い	90%
WBC正常が多い	全例正常
CRP陰性が多い	62% (1≧)
血沈正常が多い	13%
免疫グロブリンの上昇が多い	52%
抗核抗体陽性率は75-85%	80%
リウマトイド因子は陰性が多い	80%
Xpは発症後数か月は所見がない	85%

朝のこわばりが有用と報告している⁹⁾。本研究では記載例の 14 名中 11 名 (79%) と多くに生じていた。朝のこわばりの定義は関節運動時に一部、もしくは全身に動きにくさを訴えること、動きの制限、運動への抵抗性、不動性である¹⁾²⁾⁷⁾。JIA では発症年齢が 2~3 歳が多く、上記の症状を自分で訴えることができないため、家族の観察による症状の有無や変化を「朝に不機嫌だったり、泣いて動かないか」「朝はじっとしているが、午後は元気に遊んでいるか」などと詳細な問診で確認することが重要である。発熱は 37.5℃ 以下の微熱が多いといわれており、本研究も同様であった。跛行は特徴的な所見ではないが、本研究では 4 歳以上に有意に多かった。これは低年齢では評価が困難だった可能性もあるが、幼児期から思春期までの跛行では JIA を念頭に置くことが重要である。

検査項目で文献と一致していたのは、白血球、CRP が正常範囲であることが多く、免疫グロブリンが上昇すること、抗核抗体の陽性率が高いこと、RF の陽性率が低いことであった。文献と一致しなかった項目は血沈であり、正常が多いといわれているが、本研究では 87% が亢進していた。文献的特徴には含まれないが、抗 CCP 抗体は 2008 年の中山らが関節型 JIA、中でも RF 陽性の多関節炎に特異的なマーカーであると報告してい

る⁵⁾。本研究では初診時検査を2007年までに行った17名は未検査であったが、2008年以降の多関節炎でRF陽性の1名(10%)が陽性で、9名(90%)が陰性であった。感度は低かったが、有用な検査と考える。

本研究では項目が未検査の症例が多く、統計学的には検討できなかったが、炎症反応と組み合わせると陽性が多かったものは、血沈亢進、IgG抗体上昇、抗核抗体、MMP-3上昇の4項目の組み合わせだった。4項目がそろっていたのは9名中5名で、すべての項目が陽性、あるいは上昇していた。血沈亢進、IgG抗体の上昇、抗核抗体の陽性、MMP-3の上昇は、補助診断としては有用な可能性があり、かつ炎症反応が軽度、もしくは正常であるという陰性所見も併せて重要であると考えた。X線所見も多くは発症初期に変化がないといわれており、本研究でも同様であった。

本研究では、過去16年間の診療で原因不明の四肢痛や関節症状があった症例の3%が関節型JIAであった。まれな疾患ではあるが、非特異的な四肢痛、関節症状、跛行はJIAを念頭に置いて診療にあたるのが重要である。

結 語

1)16年間にJIAと診断した26名は、3歳以下が14名(64%)で2歳にピークがあり、少関節型が21名(81%)で、初発罹患関節は膝関節で14名(54%)であった。

2)初診時症状は朝のこわばりが14名中11名(79%)、腫脹は26名中19名(73%)、跛行は22名中18名(81%)であった。年齢で有意差があったのは跛行で(P値=0.03)、4歳以上の症例に多くあった。

3)検査項目では、血沈の亢進は15名中13名(87%)、抗核抗体陽性は25名中20名(80%)、IgG抗体上昇は25名中13名(52%)、MMP-3上

昇は18名中11名(61%)だった。年齢による有意差はなかった。

4)X線は、関節裂隙狭小化が生じたのは26名中4名(15%)であった。

文献

- 1) Helliwell PS, Howe A, Wright V: The measurement of stiffness in the rheumatoid hand. *Eng Med* **16**: 203-207, 1987.
- 2) Helliwell PS: The semiology of arthritis: discriminating between patients on the basis of their symptoms. *Ann Rheum Dis* **54**: 924-926, 1995.
- 3) 川合 博: 若年性特発性関節炎—少関節型の診断と治療. *小児診療* **68**(4): 611-617, 2005.
- 4) 森 雅亮: 若年性特発性関節炎. *小児科臨床* **65**(4): 749-754, 2012.
- 5) 中島章子, 高橋亮岳, 宮前多佳子ほか: 若年性特発性関節炎(JIA)の診断および活動性の評価における血清学的マーカーの検討(IgG-RF, anti-CCP antibody, MMP-3, COMP, HO-1について). *Clin Rheumatol* **20**: 336-341, 2008.
- 6) Petty RE, Southwood TR, Baum J et al: Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* **25**(10): 1991-1994, 1998.
- 7) Rhind VM, Unsworth A, Haslock I: Assessment of stiffness in rheumatology: The use of rating scale. *Br J Rheumatol* **26**: 126-130, 1987.
- 8) 武井修治: 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した若年性特発性関節炎JIAの二次調査. *小児慢性特定疾患治療研究事業. 平成19年度総括・分担報告書*, 102-113, 2008.
- 9) Wallace CA, Giannini EH, Huang B et al: American college of rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* **63**(7): 929-936, 2011.
- 10) 横田俊平, 森 雅亮, 今川智之ほか: 若年性特発性関節炎 初期診療の手引き. *日児誌* **111**(8): 1103-1112, 2007.

Abstract

Chief Complaints and Characteristics of the First Visit in Juvenile Idiopathic Arthritis in Our Institution

Sayumi Yabuki, M. D., et al.

Department of Pediatric Orthopedics, Shizuoka Children's Hospital

It is reported that JIA lacks in specific characteristics such as examination and symptoms. In order to determine useful clinical findings in observation for JIA, we examined chief complaints and characteristics of 26 JIA patients. We examined the age when the first symptom appeared, classification, the first affected joint, symptom at first visit to our hospital, and blood test result. Furthermore, we statistically examined their symptoms and results of blood test by age. 64% of patients were first diagnosed as JIA under age three. 81% of patients were categorized as oligoarticular JIA. 54% of patients first symptom appeared on their knee joints. 79% of patients had morning stiffness, 44% of patients had pain, 73% of patients had swollen joints, 40% of patients had contracture, and 81% of patients had limp in their first visit. Limp is remarkably seen in patients over 4 years old. Blood test showed results of increasing ESR in 87%, positive ANA in 80%, increasing IgG antibody in 52%, and increasing MMP-3 in 71%. There were no significant difference in any age group of patients. However our study was similar to past reports among age when first symptom appeared, classification, first affected joint, and symptoms, we found a significant difference in limp by age. There are also possibilities in diagnosis which ESR, ANA, IgG antibody, MMP-3 can be useful.