

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

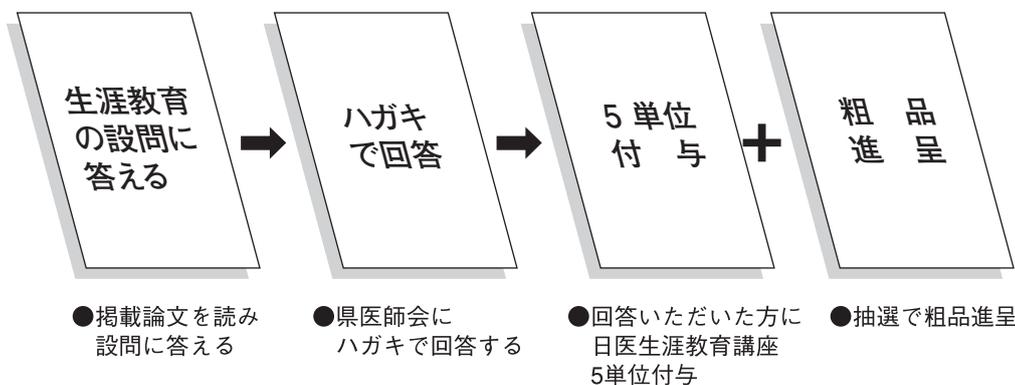
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



小児のリウマチ性疾患について ～若年性特発性関節炎を中心に～

琉球大学医学部病態解析医科学講座育成分野

金城 紀子、比嘉 睦、太田孝男

【要旨】

小児期の慢性関節炎の代表的疾患である若年性特発性関節炎 (Juvenile idiopathic arthritis : JIA) は、その疾患概念や治療に関して、昨今の進歩は目覚ましものがある。臨床病型は成人の関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : RA) と異なり、近年使用されている国際リウマチ学会 (ILAR) 分類で7型に分かれており多彩である。さらに診断に際しては、他の自己免疫性疾患や悪性疾患 (特に白血病)、自己炎症性疾患等の鑑別が重要であり、診断確定には慎重でなければならない。

治療に関しては、成人同様に非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) とメトトレキサート (MTX) の併用療法が関節予後に重要な役割を担っている。さらにTNF α 遮断薬や抗IL-6受容体モノクローナル抗体の開発に伴いJIAにおいても適応されるようになってきたが、その適応や使用の際の注意点については、十分な理解が必要である。

JIAの診断・治療について、当科で経験した患者背景をまとめて報告する。

【はじめに】

若年性特発性関節炎 (Juvenile idiopathic arthritis : JIA) は、小児期リウマチ性疾患の中では最も頻度が高い慢性炎症性疾患の代表である。さらに、成長期にある小児期において確実に身体的機能を障害し、「こころの発達」にも大きな影響を及ぼす難治性疾患である。その頻度は、我が国では小児人口10万人当たり10～15人であり、欧米の頻度と変わらない¹⁾。沖縄県では、小児慢性特定疾患申請者数から推定すると2005年の調査では、約30人の患者が存在すると考えられた。近年、リウマチ学の発展による治療の進歩が目覚ましく、成人の関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : RA) のみならずJIAにおいてもその選択の幅が広がってきた。しかし、その治療の成功の鍵は、診断がいかに正確であるかという事にかかっている。

ここでは、JIAの疾患概念と各臨床病型の特徴とそれに応じた治療法について、自験例も含めて報告する。

【小児慢性関節炎の分類の歴史】

16歳未満に発症した原因不明の慢性関節炎に対して、我が国では米国リウマチ学会 (ACR) が定義した「若年性関節リウマチ (Juvenile rheumatoid arthritis : JRA)」という呼称が長い間使用されてきた。定義としては6週間以上持続する特発性の関節炎で、臨床病型は全身型、多関節型、少関節型の3型であった。一方、欧州では3ヶ月以上持続する慢性関節炎を慢性関節炎 (Juvenile chronic arthritis : JCA) と定義していたが、国際的に疾患概念の混乱がみられたため、1997年に国際リウマチ学会 (ILAR) と世界保健機構 (WHO) が



ら「若年性特発性関節炎：JIA」を新しい用語とする7つのカテゴリーの分類基準が発表された^{2) 3)}。現在では、我が国でもJIAのILAR/WHO分類が使用されている^{4) 5)}。

【JIAのILAR分類基準について】

1980年代から小児の慢性関節炎に対してもメトトレキサート (MTX) 少量パルス療法が導入され、予後が大いに改善された事をきっかけに、1993年に国際リウマチ学会 (ILAR) は小児リウマチ委員会を設置した。JRAとJCAとの国際的統一を目的に、1997年に若年性特発性関節炎 (JIA) の名称で統一し表1のようなILAR/WHOの分類案として発表した²⁾。

【JIAの病型による治療チャート】

JIAの治療については、小児期で投与の認められている非ステロイド系抗炎症剤 (イブプロフェン、ナキロキセン) に加えて、関節予後を改善するためにはMTXの少量パルス療法を発症早期から導入するタイミングを逃さないことが重要である。この事を踏まえて、2007年に日本小児リウマチ学会より「若年性関節リウマチの初期治療の手引き」が報告された¹⁾。さらに、この手引きは、病型に応じた治療チャートが示されており、初期治療の選択に非常に有用であると思われる。図1に全身型と関節型にわけた治療チャートを示す。

表1 若年性特発性関節炎(JIA)の国際リウマチ学会(ILAR)分類基準

分類	定義
1. 全身性関節炎	2週間以上持続あるいは先行する発熱、またはこの発熱は3日以上続く弛張熱であり、次項の1つ以上を満たす関節炎。 ①一過性(非固定性)の紅斑 ②全身のリンパ節腫脹 ③肝肥大または脾肥大 ④漿膜炎
2. 少関節炎	発症6ヶ月以内に1〜4関節に限局する関節炎。次の2型がある。 ①持続型少関節炎——全経過を通じて4関節以下 ②進展型少関節炎——発症6ヶ月以降に5関節以上
3. RF陰性多関節炎	発症6ヶ月以内に5関節以上に関節炎が見られる。RFは陰性。
4. RF陽性多関節炎	発症6ヶ月以内に5関節以上に関節炎が見られ、この期間に3ヶ月以上の間隔で測定したRFが2回以上陽性。
5. 乾癬性関節炎	乾癬を伴った関節炎、あるいは次の2項目以上を伴う関節炎。 ①指関節炎 ②爪の変形 ③1親等の乾癬患者
6. 腱付着部炎関連関節炎	関節炎と付着部炎、または少なくとも次の2項目以上が陽性の関節炎あるいは付着部炎。 ①仙腸関節の圧痛または炎症性の腰仙関節痛 ②HLA-B27陽性 ③6歳以上で関節炎が発症した男児 ④急性(徴候性)前部ブドウ膜炎 ⑤1親等に強直性脊椎炎、腱付着部関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎、Reiter症候群、急性前部ブドウ膜炎の家族歴
7. 分類不能関節炎	上記の分類基準を満たさない、あるいは2つ以上の分類基準を満たすもの。

JIAの定義：16歳未満で発症し、6週間以上持続する原因不明の関節炎、他の病因によるものは除外する。

全身型JIA (s-JIA) の治療は、ステロイド療法またはシクロスポリン併用療法が標準的治療法として導入されてきた。またマクロファージ活性化症候群 (MAS) の合併が特徴的であり、高サイトカイン血症 (サイトカインストーム) から汎血球減少をきたし播種性血管内凝固に陥り重篤な症状を呈する事がある。その治療としては、大量ステロイド療法とシクロスポリン療法やその他の免疫抑制療法が必要な場合があるが、その迅速な診断が重要である。

s-JIAでは、反復する再燃の度に大量のステロイドを要する症例やステロイドの減量が困難な症例では、その副作用 (成長障害、骨粗鬆症、緑内障や白内障等) が重大なQOLの低下を招いている。近年、生物学的製剤の登場によって、より根本治療に近い抗サイトカイン療法が実現した。この治療の変革が一部のs-JIAの患児のステロイドからの離脱を可能とした。

琉球大学医学部附属病院小児科において、1995年以降2009年までにJRAまたはJIAと診断され経過を観察しえた23人 (男児10人、女児13人) について、ILAR分類で検討した。患者内訳は、全身型6人 (男児5人、女児1人)、少関節型8人 (男児3人、女児5人)、リウマトイド因子 (RF) 陰性多関節型3人 (男児2人、女児1人)、リウマトイド因子 (RF) 陽性多関節型6人 (男児0人、女児6人) であった。

関節型JIAの治療には、非ステロイド系抗炎症薬 (NDAID) が基本薬とされてきたが、近年MTX少量パルス療法が国際的標準治療法と



して導入された。MTXは滑膜炎に対する著明な抑制作用を有しており、小児の関節型JIAにおいてもRA同様にアンカードラッグである。NSAIDでは無効と判断された場合、早期に併用する事で関節予後を改善する可能性が高い。

るためMASを修飾してしまうことがある。全身型JIAに生物学的製剤を使用する際には、末梢血血球数の変動に対して注意深い観察が必要であると警告されている。

関節型JIAは、平均発症年齢は少関節型は7.3

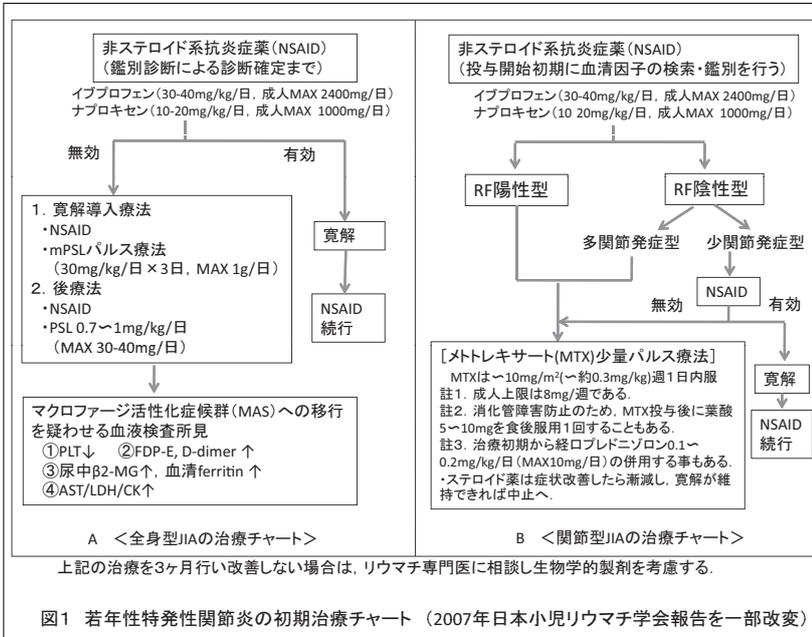
歳、多関節型は8歳であった。しかし、多関節型の中でもRF陽性型で発症年齢は高い傾向にあった。

治療については、RFに関わらずほとんどの症例でNSAID + MTX少量パルス療法が施行されている。当科のMTXの平均最大投与量は8mg/m²/week (max 15mg/week)であった。成人と異なり、小児期のMTXの代謝は速く血中濃度が上昇しにくい事がわかっている。成人のMax doseが8mg/weekであるのに対して、小児の投与量は10mg/m²/weekまで認められており成人量を超える事もしばしばである^{6) 7)}。(体重

30kgの小児の場合は、体表面積は約1.0m²であることからMTX=10mg/weekとなる) 副作用としては消化器症状、間質性肺炎や肝機能障害等があるが、MTX投与24時間後に葉酸の予防内服(3~5mg/week)を行う事で、重篤な副作用を認めた症例はいない。

生物学的製剤を使用した症例は、少関節型1例、RF陰性多関節型1例、RF陽性多関節型4例であり、やはりRF陽性のタイプは治療抵抗性のため生物学的製剤の導入が多く、関節予後が悪いことがうかがえる。

合併症と予後については、RF陽性多関節型の1例で間質性肺炎の合併で死亡がみられた。一方、約1年以上の無治療の寛解に至った症例は5例あり、全身型に多くみられた。関節破壊の進行の評価をLarsen分類(Grade 0~V)でみると、多関節型の中でも、RF陽性型に進行例(III)が多く、生物学的製剤の適応になっていた。



【当科におけるJIA患者の背景】

当科で経験した症例についての初期治療および背景を検討した。

6人のs-JIAに対してはステロイド療法が主軸であるが、1例を除きほとんどの症例がステロイド療法(またはシクロスポリン療法併用)で寛解を維持しており、現在のところ生物学的製剤使用に至った症例はなかった。平均発症年齢は1例を除き、ほとんどが3歳以下の幼児期であった。再燃は全例で認められているが、関節型に比較すると寛解に至る可能性が高いタイプと言える。しかしながら、1例にマクロファージ活性化症候群(MAS)の合併が再燃時に認められ、高サイトカイン血症による急激な汎血球減少をきたし播種性血管内凝固(DIC)に至った。血球減少早期に、速やかに大量ステロイド療法とシクロスポリン療法を併用することで症状の改善を認めた。生物学的製剤(特に抗IL-6モノクローナル抗体)を使用している場合、炎症反応(CRPなど)が抑制されてい



表2 当科で経験したJIAの患者背景-1

症例	性	発症年齢	観察期間	病型	RF/ANA	初期治療	生物学的製剤	合併症・予後	LarsenのGrade分類
1	M	5歳	15年	① 全身型	-/-	m-PSL pulse NSAID		寛解	Grade 0
2	M	1	11		-/-	NSAID・PSL MTX		多関節型へ移行	IV
3	F	3	4		-/-	m-PSL pulse NSAID			0
4	M	12	3		-/-	m-PSL pulse NSAID		寛解	0
5	M	2	2		-/-	m-PSL pulse NSAID		寛解	0
6	M	3	2		-/-	m-PSL pulse NSAID		マクロファージ活性化症候群	I
7	F	2	12	② 少関節型	-/+	NSAID		ぶどう膜炎	I
8	F	6	10		-/+	NSAID		ぶどう膜炎	I
9	M	12	4		-/-	NSAID・PSL		寛解	I
10	M	3	4		-/-	NSAID・MTX			II
11	F	12	2		-/-	NSAID・MTX リホ化ステロイド			I
12	M	8	2		-/-	NSAID・MTX	●	両足関節 (荷重関節)	IV
13	F	2	0.5		-/-	NSAID・MTX			I
14	F	14	0.3		-/-	NSAID			I

表3 当科で経験したJIAの患者背景-2

症例	性	発症年齢	観察期間	病型	RF/ANA	初期治療	生物学的製剤	合併症	LarsenのGrade分類
15	M	3歳	10年	③ RF陰性多関節型	-/-	NSAID・MTX		寛解	Grade I
16	F	6	7		-/-	NSAID・MTX			I
17	M	11	8		-/-	NSAID・MTX	●		III
18	F	1	9	④ RF陽性多関節型	+++ / +	NSAID m-PSL pulse		間質性肺炎 死亡	III
19	F	12	8		+++ / +	NSAID・MTX PSL・FK506	●		III
20	F	12	8		+/+	NSAID・MTX PSL			I
21	F	11	4		+++ / +	NSAID・MTX PSL	●		III
22	F	12	3		+++ / -	NSAID・MTX PSL	●		II
23	F	12	3		+++ / -	NSAID・MTX PSL	●		III

NSAID:非ステロイド系抗炎症剤, MTX:メトトレキサート, m-PSL:メチルプレドニゾン, PSL:プレドニゾン,
RF:リウマトイド因子 ANA:抗核抗体

表4 LarsenのGrade分類

Grade	正常値	変化があっても関節炎とは関係ないもの
Grade 0	正常値	変化があっても関節炎とは関係ないもの
Grade I	軽度変化	次のうちの一つ以上がみられる。 ①関節周囲の軟部腫脹 ②関節周囲の骨萎縮 ③軽度関節裂隙の狭小化
Grade II	初期変化	erosionと関節裂隙の狭小化 荷重関節のerosionは除外
Grade III	中等度破壊	erosionと関節裂隙の狭小化 荷重関節のerosionは必須
Grade IV	高度破壊	erosionと関節裂隙の狭小化 荷重関節の骨破壊
Grade V	ムチランス変形	本来の関節構造が消失 荷重関節には著しい変化

【JIAの今後の治療展開と問題点】

生物学的製剤の導入は、今までの治療アルゴリズムを一変させた。TNF α 遮断薬（インフリキシマブ、エタナルセプト、アダリムマブは小児では治験中）については、MTX 不応例に対しても著明な有効性を示しており⁸⁾、関節型JIAの中でも関節予後が悪いRF陽性多関節型JIAでは、中核になる治療法と思われる。また、抗IL-6モノクローナル抗体製剤（トシリズマブ）については、特にs-JIAにおいてその

発症病理はIL-6システムの過剰反応が指摘されており、ステロイドに代わる治療として著明な効果が認められている^{9) 10)}。

しかし、これらの治療法には重大な注意点がある。TNF α 遮断薬については、2009年8月米食品医薬品局（FDA）が、若年者へ使用した場合に悪性リンパ腫の発症頻度が増加するとの警告を発表し、今後日本における使用について注意が必要である。また、トシリズマブ使用中にs-JIAにマクロファージ活性化症候群が合併すると、潜在的に急速に進行した高サイトカイン血症による播種性血管内凝固で重篤な症状を呈することがある¹⁰⁾。そのため、トシリズマブ使用中は注意深い観察と迅速な対応が必要である事を肝に銘じなければならない。

【まとめ】

近年のリウマチ学は、ベッドサイド（臨床）とベンチ（基礎）が相互に影響し、速いテンポでRA・JIAの治療法の変革がもたらされている。さらに新しい診断・分類法により、予後を考慮した的確な治療法の選択が可能になった。一方、小児期は成人とは異なり、その治療法の選択の幅は成人RAと比較するとまだ狭く、適応についても慎重に検討しなければならない点が多く残されている。

今後RA同様にJIAの治療についても、関節破壊が進行し機能低下をきたす事のないように、NSAIDやステロイドの漫然とした使用を避けるべきである。さらに、次の治療の導入のタイミングを逃さないように、生物学的製剤を始めとした新しい治療法について理解を深める努力が求められている。

<文献>

- 1) 横田俊平, 他. 若年性特発性関節炎—初期診療の手引き. 日本小児科学会雑誌 2007, 111 (8) : 1103-1112.
- 2) Petty RE, et al. : Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. : Durban, 1997. J Rheumatol 1998, 25 (10) : 1991-1994.
- 3) Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritis of



childhood. J Rheumatol 1995, 22: 1566-1569.

- 4) 武井修治. 小児慢性関節炎の分類, 治療選択, その評価. 臨床リウマチ 2003, 15 (1) : 38-43.
- 5) 今中啓之. 「若年性特発性関節炎の診断・分類基準」の国際的な趨勢と意義. 最新医学 2007, 62 (5) : 14-20.
- 6) 森 雅亮. 関節型若年性特発性関節炎に対する国際的標準療法としてのメトトレキサート療法. 最新医学 2007, 62 (5) : 61-65.
- 7) 柏崎禎夫, 他. 慢性関節リウマチに対するL-377 (メトトレキサートカプセル) の至適投与量検討試験. 炎症 1996, 16: 437-458.
- 8) Russo RA, et al. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis with anti-tumor necrosis factor agents. J Rheumatol 2009, 36: 1078-1082.
- 9) De Benedetti F, et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6 / soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1994, 93: 2114-2119.
- 10) Shumpei Y, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. : a randomised double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet 2008, 371: 998-1006.



11月号 (Vol.45)
の正解

大動脈ステントグラフト治療の現況

問題：大動脈ステントグラフト治療について、正しいものを選び。

- 1) ステントグラフト留置術は開胸や開腹を要せず、鼠径部の小切開から経大腿動脈的に血管内でアプローチできる低侵襲治療である。
- 2) 本邦における保険適応は、胸部大動脈瘤と腹部大動脈瘤である。
- 3) 対象者のすべてに治療が可能というわけではなく、解剖学的条件を満たす必要がある。
- 4) ステントグラフト治療が臨床的にとくに有用と考えられる病変は、胸部下行大動脈瘤である。

- A (1,3,4) , B (1,2) , C (2,3)
D (4のみ) , E (1-4のすべて)

正解 E

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ (本巻末綴じ) でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座 5 単位を付与いたします。

問題：若年性特発性関節炎に関する記載の中で誤っているものを1つ選んでください。

- 1) 若年性特発性関節炎は、全身型、少関節型、多関節型の3型に分類される。
- 2) 若年性特発性関節炎のわが国での発症頻度は、小児人口10万人あたり10～15人である。
- 3) 若年性特発性関節炎では、メトトレキサート(MTX)少量パルス療法の投与量が、RAで認められている最大投与量よりも多くなることがある。
- 4) 全身型若年性特発性関節炎では、マクロファージ活性化症候群を合併することがある。
- 5) RF陽性の多関節型若年性特発性関節炎では、治療抵抗性で関節破壊が進行する場合、生物学的製剤の適応になる事がある。