

厚生省科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)
総括研究報告書

「若年性関節リウマチの実態調査と QOL 向上の医療・行政的政策立案」

主任研究者 横田 俊平 横浜市立大学医学部小児科学講座 教授

研究要旨

若年性関節リウマチ(JRA)は小児期の原因不明の慢性関節炎の総称である。疾患の初期には関節炎による疼痛、関節可動域制限による生活障害が起こり、運動・登校は不可、著しい成長障害を来し、慢性期には関節破壊・拘縮による関節変形、自立した日常生活も送れなくなる本症は、早期診断・早期治療こそ患児を守る唯一の方法であるのにその実態すら明らかにされてこなかった。1985年の厚生省研究班(渡邊信夫班長)において班員内の患者群の解析から米国診断基準を参考に本邦のJRA診断の手引きが作成され疾患としての取り組みが開始されたが、米国では約6万5千人が登録され人口比から本邦では3万~3万5千人の患児の存在が推定されるにも拘わらず全国調査はこれまで行われず患児の実数把握は困難であった。今回の研究はまず全国的な実数把握を行い、より有効な診断の手引きを作成し、個々の病態に沿った標準的治療法を普及し、対象患児を長期治療・観察するシステムを構築ことであった。全国調査では100床以上の病床数をもち小児科医が常駐する全国約1500病院を対象に患児数把握のためのアンケートを行った。その結果、JRAは1606例が登録された。病型分類を行ったところ全身型54.4%、多関節型24.6%、少関節型21.0%であった。推定数と異なった原因は、1)内科、整形外科などで診療が行われている、2)未診断で放置されている、3)別な疾患として管理されている、などが考えられ、また欧米と比較して亜型の数値が著しく異なった原因は1)一般小児科医の関節炎診断能力に限界があり、2)理学的所見が把握されていなかった、と思われた。小児リウマチ専門医のいる全国10施設の病型分類は概ね欧米と近似していることから、小児科医に対する筋・関節所見の診察法の普及が重要であること、血清学的所見を中心にした疾患分類が必要であること、が今後の課題として提起された。

分担研究者

相原雄幸	横浜市立大学市民総合医療センター小児科	助教授
満田年宏	横浜市立大学医学部臨床検査部	講師
伊部正明	横浜市立大学医学部小児科学講座	講師
森 雅亮	横浜市立大学医学部小児科学講座	助手

A. 研究目的

若年性関節リウマチ(JRA)は小児期の原因不明の慢性関節炎の総称である。3つの病型(全身型、少関節型、多関節型)に分類し、病型ごとの特徴について詳細な検討がなされてきたが、病因については依然推測の域を出ない。またそれぞれの病型が均質な疾患を表現しているかも明らかでなく、病型分類が治療選択、予後推定に役立ってはいない。しかし小児期の慢性関節炎疾患として考えた場合、原因は不明ながら種々の病態が存在することは明らかであり、病型分類や疾患カテゴリーの把握を厳密に行うことで治療選択、予後推定に有用な方法を開発すべきであると考えらる。

小児期の慢性関節炎疾患はいずれも初期には関節炎による疼痛、関節可動域制限による生活障害が起こり、運動・登校は不可、著しい成長障害を来し、慢性期には関節破壊・拘縮による関節変形、自立した日常生活も送れなくなる。しかし近年治療薬および治療方法の改良、とくにメトトレキサート少量パルス療法の導入は小児期の慢性関節炎疾患の治療を根本的に変革するものであった。慢性関節炎の治療は、早期炎症を徹底抑制することにより予後を著しく改善することが判明しつつあり、早期診断・早期治療こそ患児を守る唯一の方法である、と考えられるようになった。しかしわが国全体を見渡した場合、このような考え方の進歩を実現している施設は限られ、本症についての実態は、発症頻度すら明らかにされず、また一般小児科医において関節炎の診察法すら普及していない。

ところで、わが国の小児期慢性関節炎疾患については1985年厚生省研究班(渡邊信夫班長)において班員内の患者群の解析から米国診断基準を参考に本邦のJRA診断の手引きが作成され、疾患としての取り組みが開始された。米国では約6万5千人が登録され人口比から本邦では3万~3万5千人の患児の存在が推定されるが、全国調査はこれまで行われず、患児の実数把握は困難であった。

今回の研究はまず全国的な実数把握を行い、より有効な診断の手引きを作成して、個々の病態に沿った標準的治療法を普及し、対象患児を長期治療・観察するシステムを構築ことである。これまでの小児期の慢性関節炎の考え方、最近の病型再分類の動向をみた上で、病型分類と新しい治療様式について検討を加える。

B. 研究方法

全国調査は、100床以上の病床を有し小児科医の常駐する全国約1500病院に一次調査を実施して15歳以下の慢性関節炎 JRA 症例の有無を問い、有と回答した施設へ病型分類、血清学的特徴などを問う二次調査を実施した。

当初、改正された「小児特定疾患 JRA」登録者について解析を進める予定でもあったが、登録症例の1/4~1/3が他疾患の紛れ込みである可能性が高いと判明し、次年度にはより効率のよい研究方法が求められた。

一次調査では男児727例、女児879例、計1606例が集計され、二次調査の結果に基づき病型分類を行ったところ全身型54.4%、多関節型24.6%、少関節型21.0%であった。この過程で、1)小児科医が関節所見の診察が不慣れで炎症関節数の数え方に謝りが多くあること、2)多くの症例が内科リウマチ医、整形外科医へ診療依頼されていること、すなわち成長期にある小児の特徴に配慮が足りない診療が行われていること、3)分類基準が炎症関節数に依拠しているため病型分類が不完全であり(少関節型がしばしば多関節型)、したがって治療が不適切であること、4)関節炎を併発する他疾患の紛れ込みが多数認められること、5)もっとも重要な早期の積極的治療が普及していないこと、6)専門的治療が受けられず患児も家族も大きな不安と不満を抱いていることが問題点として浮上した。

またこの研究期間に地方病院の依頼に対応して院外診察をしばしば行い、また地方保健所で企画された「難病相談会」に出席し「小児特定疾患 JRA」登録者およびその家族に接する機会を得たが、JRAの診察・診断および治療に大きな疑義が生じた例が多数存在した。小児リウマチ専門医の乏しい現在、JRAの診察、診断、治療に関する啓蒙が必須であり、早急にその対策をとる必要のあることが痛感された。

そこで、患児・家族の現在の不安・不満に対処しつつ、調査活動を行い、かつ筋・関節の診察法やJRAに関する啓蒙活動を同時進行させる方策を考えた結果、以下のような立案を行った。1)保健所との関連の中で「JRA 難病相談会」を企画する、2)小児リウマチ専門医が診察を行いつつ、患児・家族の相談に対応する、3)「小児特定疾患」の登録と実際の専門医の診断との適合性を検討する(他疾患の「紛れ込み率」を算定する)、4)新しい実際的な病型分類法式の有効性を検討する、5)「相談会」には近隣の小児科医の参加を求め、小児リウマチ専門医による筋・関節の診察法、JRAに関する話題、JRA治療の進歩などにつき講演を行い、知識や技術の普及を図る。当初はパイロット地域を選択し、その後全国的な展開を図る。なお小児リウマチ医は「日本小児リウマチ研究会」登録小児科医から選択を行い、「相談会」についてはJRA患児の家族の会である「あすなる会」

に依頼して積極的に参加を促してもらうことが確約されている。なお、血清学的所見を基礎にした新しい病型分類法については、現在米国 CINCINNATI 小児病院リウマチ部門において検討が加えられており、いずれ日米共同の会議を開催して国際基準案へと昇格させる予定である。

C. 研究結果

【全身型若年性関節リウマチの疾患概念】

全身型発症 JRA は JRA 全体の 10~20% を占める病型である。男女比に差はなく、発症例の多くは 5 歳以下の乳幼児期に集中している。しかし成人においても同様の病態が報告されており、「成人発症 Still 病」と呼ばれている。なお両者の異同についてはさらに検討が必要であることは言うまでもない。

本症は病像も予後もたいへん多彩な疾患である。診断には関節炎の存在が必須であるが、再燃のない単周期型からしばしば再燃を繰り返す多周期型まである。臨床症状は JRA の他病型に比べて関節外症状が中心となり、持続する弛張熱(毎日決まった時刻に 39~41℃ の発熱をみる)、有熱時に出現する皮疹(非定型紅斑、リウマトイド疹)、心嚢炎、肝脾腫などの症状で発症し、関節症状は同時もしくは数週間~数カ月遅れて出現する。咽頭痛、咽頭発赤を認めることも多く、感染症との鑑別が必要であるが、他のリウマチ性疾患、白血病を含む悪性腫瘍なども鑑別を要する。検査所見では、好中球増多を伴う白血球増多(数万/ μL に至る)、赤沈値亢進、CRP 高値などの著しい炎症所見、血小板増多、軽度肝機能障害、軽度貧血を認める。抗核抗体やリウマトイド因子などの自己抗体は原則として陰性である。比較的特異な所見として約 50% の症例に血清フェリチン値上昇を認める。診断に有用な所見であり、疾患活動性を反映する。また凝固線溶系には原則として異常を認めないが、フィブリノゲン-フィブリン分解産物(FDP-E, D dimer)が高値となり、von Willebrand 因子高値と併せて、病態に血管炎が絡んでいることが推定されている。

治療は標準的には非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)とステロイド薬とが用いられる。その反応性は NSAIDs 単独で消炎に成功する例から、ステロイド薬や種々の免疫抑制薬に反応せず致死的な経過をとるものまであるが、たとえ寛解に持ち込めた例でも、薬剤の効果によるのか、疾患の自然経過で鎮静化したのか不明である点が本症の治療の困難さを表している。近年多関節型・少関節型 JRA に対して、基本的な治療薬として methotrexate(MTX)の導入が図られ関節炎の抑制が比較的容易になったことと比べ、全身型 JRA の標準的な治療法はまったく確立していないと言える。成人発症 Still 病では約半数の症例が MTX に反応するとの報告もあるが、cyclophosphamide(CYP)、

azathiopurine(AZP)、mizoribine(MZB)などが全身型 JRA 一般に有用であるとの報告はなく、私たちの経験でも寛解導入に成功した治療方式(例えば血漿交換療法+methyl prednisolone(mPSL)- pulse 療法)が他の例にも有効であるとは言えない状況にある。

【診断名としての「若年性関節リウマチ」の功罪】

小児期の慢性関節炎の治療は、他の諸疾患と同様に病態に照らした方法が選択されるべきであるが、ともすれば病名を逐った治療法が行われている現状がある。この理由のひとつに、小児期の慢性関節炎の病型分類が、客観的な指標ではなく、全身症状の有無や炎症関節数により行われていることが挙げられる。

アメリカ・リウマチ協会(ARA:1985年)の規約によると、JRAは16歳未満の小児に発症し、6週間以上持続する関節炎疾患で、全身型、多関節型、少関節型と三病型が分類される(表1)。ヨーロッパ(EULAR)の規約では関節炎の持続期間が3ヶ月以上という点と、感染症、乾癬、強直性脊椎炎などを原因とする関節炎は除外する点とがARA規約とは異なるが、三病型分類は同様である。

表1：小児慢性関節炎疾患の米国(ACR)および西欧(EULAR)の古典的病型分類

	EULAR基準	ACR基準
名称	JCA	JRA
発症	< 16 歳	< 16 歳
関節炎の持続	3ヶ月	6週間
障害関節数(<6M)		
少関節型	1~4	1~4
多関節型	> 4	> 4
全身型	規定無し	規定無し
除外項目	(RF+のみ'JRA')	強直性脊椎炎・乾癬関連 ・炎症性腸疾患関連

ARA および EULAR の病型分類は、小児期の慢性関節炎にはいくつかの発症形態があり、病態も異なることを明らかにしたが、残念ながら病因探求への指向性は持ち得なかった。例えばリウマトイド因子陽性例は恐らくは同一の病因に起因すると思われるが、これらの病型分類によると2関節に炎症を認めれば少関節型であり、6関節であれば多関節型となる。

また一般小児科医(関節炎を診る整形外科医、内科医でも同様であるが)の間ではJRA というより上位の疾患概念がひとり歩きをし、三病型の異同にまで言及されず、結果として病型により異なる治療法についての知識が普及しなかった。例え

ばリウマトイド因子陽性の多関節型の慢性関節炎に対し MTX の有用性には著しいものがあるが、全身型も同じ JRA であるとの認識で MTX が用いられてしまう。しかし弛張熱、心膜炎、肝脾腫の改善が認められないなどとの誤解は数限りなくある。

こうした誤解を解き、病型に応じた標準的な治療法を確立するためには、均質な病態の症例を集積し、それに名前を与え、同一の治療様式による治療反応性を検討し、可能であれば病因的解析に付する努力が必要である。また小児期に発症した慢性関節炎であっても、いずれは成人へ持ち越していく(carry-over)可能性は高く、成人における慢性関節炎の疾病分類、病型分類と著しく異なっていてよいとも思われない。小児期の慢性関節炎について、時代はこのような対応を求めようになったと言える。まずは理に叶った病型分類を、ついで早期診断基準を作成することが私たちの努めである。

【小児慢性関節炎の病型分類見直しの動向】

1993 年、英国の Southwood & Woo は小児期の慢性関節炎を表 2 のように再分類することを提案した。この分類では原因の明らかな感染性関節炎や白血病に伴う関節炎を除き、現時点で原因不明の慢性関節炎が羅列的に網羅されている。しかし炎症性腸疾患関連関節炎を例にとれば、この関節炎とリウマトイド因子陽性多関節炎とを同列に論じてよいものか疑問が残る。ぶどう膜炎関連関節炎についても、少関節型が必ずしも全例ぶどう膜炎を併発するわけではない。

表2：Southwood & Wooの病型分類 (1993年)

	Definite	Probable
1.全身型関節炎	関節炎 特徴的皮疹 2週間以上の弛張熱	典型的皮疹と発熱、 肝脾腫、リンパ節腫大 漿膜炎、関節炎有無
2.ぶどう膜炎関連関節炎	2.1.ぶどう膜炎と単関節炎 発症<6歳 HLA DRβ0801 HLA DRβ0201 2.2.ぶどう膜炎と進展型関節炎 2.3.ぶどう膜炎と多関節炎 発症<6歳 抗核抗体(+) HLA DRβ0801 HLA DRβ1301	2.1/2.2/2.3ぶどう 膜炎(-)の場合
3.強直性脊髄炎	X線的に腸腰関節炎と下肢少関節炎 発症>6歳	下肢の少関節炎 発症>6歳、付着部炎 HLA B27(+) 家族歴

4.乾癬関連関節炎	乾癬と関節炎	家族歴、
5.炎症性腸疾患関連 関節炎	炎症性腸疾患と下肢少関節炎	
6.対称性多関節炎	6.1.リウマトイド因子陽性と HLA DR4/DR1	
	6.1.リウマトイド因子陰性	
7.混合性関節炎		

一方、米国の Fink らは 1993 年より”The Task Force for Classification Criteria”を設立し、1995 年に”Idiopathic Arthritides of Childhood”の分類案を提案した。本質的には ARA と EULAR 病型分類の折衷案的改定版であり、多関節型を RF(+)と RF(-)に分け、少関節型を少関節型のまま経過するものと多関節型へ移行するもの(extending)とに分類した点が目新しいところである。この案はさらに簡便な形に統一され、1997 年 Southwood により ILAR 案として報告された(表3)。しかし、1)リウマトイド因子や HLA 型に配慮しつつも基本的な三病型(全身型、多関節型、少関節型)の考え方は踏襲された、2)少関節型は臨床症状の違いのみから進展型が独立病型とされたが、これは慢性関節炎の理解をさらに混乱に導くだろう、3)全身型に至っては、マクロファージ活性化症候群への移行など最近の新しい考え方の進歩が盛り込まれていない、4)リウマトイド因子陽性の少関節型と多関節型の異同に言及していない、5)リウマトイド因子陰性の多関節型と少関節型との相違が明らかでない、6)成人における慢性関節リウマチとの整合性についてはまったく触れられていない、など問題も多く、これで小児期の慢性関節炎の認識における混乱が收拾された訳ではない。むしろそもそもの目的である「治療者にとっての治療へ向けた分類」からはさらに遠くなった感がある。勿論、今後新知見を取り込みながら改定していくと思われるが、数々の批判も掲げられている。

表3：小児慢性関節炎：ILAR分類

-
1. 全身型関節炎
 2. 多関節炎 (RF陽性型)
 3. 多関節型 (RF陰性型)
 4. 少関節型：
 - a) 持続型
 - b) 進展型
 5. 付着部炎関連関節炎
 6. 乾癬関連関節炎
 7. その他：
 - a) 1～6に合致しない関節炎、
 - b) 1～6の1つ以上を満たす関節炎
-

【当科における慢性関節炎の実態】

当科では約 70 例の小児期慢性関節炎の治療経過を追っているが、このうち発病初期から観察できた 42 例について、これまでの診断基準、病型分類に囚われず、臨床症状、血液検査所見から病型分類を試みた。対象は 16 歳以下の発症で、2 週間以上続く関節炎のある患児で、炎症関節数は問わない。ただし、感染性関節炎や外傷による関節炎など原因が明らかな関節炎は除いた(表 4)。

表4：小児期に遭遇する慢性関節炎を呈する疾患群

- 小児の慢性関節炎の定義＝16歳未満、2週間以上持続する関節炎、炎症関節数にはこだわらない。
- リウマトイド因子・抗核抗体・HLA検査が必須。

I .SPRASH症候群(SPRASH syndrome)

弛張熱と皮疹に始まり、漿膜炎、肝脾腫を認め、同時にあるいはしばしば遅れて関節炎を併発する。関節炎を認めない場合もある。

【臨床症状】弛張熱(>2週間)、漿膜炎、発熱時に認める特有の皮疹、関節炎肝腫大、脾腫大など。

【検査所見】白血球(好中球)増多、赤沈値・CRPなどの炎症指標が高値、抗核抗体・リウマトイド因子は原則的に陰性、フェリチン高値、尿β2-ミクログロブリン(MG)高値

【特記事項】マクロファージ活性化症候群(MAS)への移行に注意

注意事項：-白血球数/ヘモグロビン/血小板数の低下

-AST>ALT/LDHの上昇は組織障害の進行

-FDP-E/D dimerの上昇、血小低下板数は内皮細胞の活性化・障害の進行→DICへの移行、PT/APTTに注意

-フェリチン高値はMASへの移行の前段階

-尿中β2-MGの上昇はMASへの移行の前段階

-しばしば骨髄、肝・脾に血球貪食像を認める。

II .小児特発性慢性関節炎(Idiopathic Chronic Arthritides of Childhood)

基礎疾患がなく、関節炎が病態の中心である。原因は不明である。

type 1: リウマトイド因子(RF)陽性型

10歳以上の女児に多く、多関節に炎症を認め、関節炎症は激しい。関節破壊・拘縮を後遺し、関節予後は概ね不良、HLA DR4/DR1に集積性がある。

type 2: 抗核抗体(ANA)陽性型

女児に多く、炎症関節は少なく、炎症はおとなしく、関節予後は概ね良好である。HLA DR8に集積性がある。なお抗核抗体は1ヶ月以上の間隔をあけて2回以上陽性となること。

ぶどう膜炎併発例があるが、これをICAIに分類するか、二次性関節炎とするかは今後の問題である。

type 3: RF/ANA陰性型: 詳細は不明

Ⅲ 小児二次性慢性関節炎(Secondary Chronic Arthritides of Childhood)

遺伝性、非遺伝性の原疾患に伴い、関節炎が発現する。

- 炎症性腸疾患関連関節炎(潰瘍性大腸炎、クローン病に併発する関節炎)
- 乾癬関連関節炎(家族歴あり)
- 強直性関節炎・付着部炎関連関節炎(少関節型、HLA B27関連、家族歴有)
- 反応性関節炎(腸管感染症に続発する関節炎)

まず臨床症状から慢性関節炎症例を大きく 3 群に大別できた。1) 第Ⅰ群：全身症状が著しく、関節炎を全身症状の一部として発現している群(12 例：28.6%)、2) 第Ⅱ群：関節炎が病像の中心にあり、全身症状は軽微である群(25 例：58.5%)、3) 第Ⅲ群：感染性胃腸炎に伴う関節炎(反応性関節炎)、炎症性腸疾患に伴う関節炎など原病に伴って関節炎を発現する群(5 例：11.9%)。

第Ⅰ群の症状は、弛張熱の持続、心膜炎、発熱に伴う皮疹、関節炎、脾腫大・肝腫大である。この群の一部はマクロファージ活性化症候群への移行を認め、生命の危機を経験した例もあった。血液・血清学的検査では、好中球増多を伴う白血球増多、著しい CRP 上昇、血清フェリチン値上昇、尿中 β 2-ミクログロブリン上昇などの所見が特徴的で、一方リウマトイド因子、抗核抗体などの自己抗体が陽性である例は一例もなかった。またマクロファージ活性化症候群への移行例ではこれらの所見が持続した後、次第に血小板数減少、白血球数減少など骨髄抑制が進行し(骨髄における高サイトカイン血症?)、AST/LDH 著増(apoptosis に伴う諸臓器の細胞死を示唆)、PT/APTT 正常かつフィブリン分解産物増多(血管内皮細胞の活性化・障害と修復起点としての凝固線溶系の活性化)、フェリチン著増(TNF- α による)、尿中 β 2-ミクログロブリン増多(IFN- γ による HLA class I 発現著増)、総コレステロール減少/トリグリセリド増多(lipoprotein lipase 活性低下)などの劇的な所見を呈し、無治療、不適切な治療により播種性血管内凝固症候群(DIC)、さらに多臓器不全に至ることが知られている。

第Ⅱ群は、「リウマトイド因子陽性」を共通項として括るとリウマトイド因子陽性群(16 例：38.1%)とリウマトイド因子陰性群(9 例：21.4%)とに分かれるが、リウマトイド因子陰性群は全例抗核抗体陽性であった。したがってこの群は抗核抗体陽性群とする。なおリウマトイド因子陽性群にも抗核抗体陽性例はあったが、リウマトイド因子陽性所見を優先させた。リウマトイド因子陽性群と抗核抗体陽性群の臨床症状、検査所見の特徴を比較すると表 5 のようになる。

リウマトイド因子陽性群は 10 歳以上の女兒に多く、全身症状は微熱、食思不振、るいそうなどを認める。多関節に炎症を認めることが多いが、1~4 関節の場合もある。関節炎症は激しく、関節破壊・拘縮を後遺し、関節予後は概ね不良

である。初診時炎症マーカーは著しく高値で、赤沈値の平均は 50 mm/h を越え、100 mm/h 以上であることもしばしばある。X 線学的に病初期には所見は認めないが、軟骨・骨の破壊は 2 年以内に進行する。HLA-DR4 に集積が認められ、genotype は DRB*0405 が多く、成人の慢性関節リウマチときわめて近似した病態であることが推察される。多くの例で MTX が有効であるが、病勢の激しい早期には多剤少量併用療法が推奨される。関節予後の改善には早期診断・早期徹底治療が求められる。

これに対し抗核抗体陽性群は、5 歳以上の女兒に多く、罹患関節数は少ない。関節炎症もおとなしく、初診時の炎症マーカーは比較的低値であり赤沈値もただか 30 mm/h 程度である。関節予後は比較的良好であるが、炎症抑制に失敗すると関節拘縮を後遺する。特徴的に慢性ぶどう膜炎(虹彩毛様体炎)の併発率が高く、関節予後の他に眼科的予後に留意が必要である。NSAID 単独でも有効例はあるが、多くは MTX を含む DMARD の併用が必要である。

第Ⅲ群は関節炎発症の基礎に消化管感染症や炎症性腸疾患、また私たちの症例には含まれていなかったが強直性脊椎炎(HLA B27 関連)、乾癬などの基礎疾患を有するいわば「二次性慢性関節炎」である。これらの関節炎も第Ⅱ群と同様に原因不明であることは変わらないが、原因となる基礎疾患が存在しその治療を優先すること、また多くの例ではその治療は関節炎の治療にもなっているので治療的側面からも第Ⅱ群とは別のカテゴリーとして捉えるべき疾患である。なお第Ⅱ群のうち抗核抗体陽性で虹彩毛様体炎併発例は、虹彩毛様体炎という基礎疾患に伴った関節炎と考えることも可能であり、本来的な分類の意義からは第Ⅲ群の二次性慢性関節炎に分類してもよいと思われる。

【新しい小児期慢性関節炎病型分類の提案】

このように私たちの施設の症例の検討から、小児期の慢性関節炎には第Ⅰ～Ⅲ群が存在することが判明した。

第Ⅰ群は、関節炎の病因に関しては、弛張熱、心膜炎、肝脾腫などの全身症状の一環としての関節炎と捉えるべきものであり、第Ⅱ群の関節炎とは病態的にも成因も異なると推察される。その治療も、関節炎とともに著しい全身症状への対応、マクロファージ活性化症候群への移行を監視することが主題になる。一方、第Ⅲ群は病因論的には関節炎は基礎疾患の成因と密接な関連を疑わせるという点で、また治療の点でも基礎疾患への対応が治療の中心的課題になるという点で、第Ⅱ群の慢性関節炎とは別個に考えてよい疾患と思われる。成人の「慢性関節リウマチ」に対応する小児期の慢性関節炎として取り上げるべきものは、第Ⅱ群に相当する慢性関節炎であり、これを「小児特発性慢性関節炎:Idiopathic Chronic

Arthritides of Childhood(ICAC)」とすることを私たちは提案したい。すなわち、「小児期に遭遇する慢性関節炎疾患」という大枠の中に第Ⅰ群、第Ⅱ群、第Ⅲ群の関節炎を網羅するが、第Ⅰ群は独立した「疾患」と考え、第Ⅲ群は原因は不明ながら基礎疾患を有しその症状の一部として関節炎を発症するものと定義でき、第Ⅱ群こそが関節炎が主病変となる原因不明の関節疾患でICACとして一群を形成すると考える。なおICACには1)「リウマトイド因子陽性型」、2)「抗核抗体陽性型」、さらに私たちの症例には存在しなかったが他施設では存在することが知られる3)「リウマトイド因子陰性・抗核抗体陰性型」の三型が存在するものと思われる。1)ではHLA DR4が、また2)ではHLA DR8が遺伝的均一性を保障している。

【SPRASH症候群の独立性について】

著しい全身症状を呈する第Ⅰ群については、国際的な基準では依然「systemic type(全身型)」の用語が用いられ、また第Ⅰ群と相同な成人の病態と考えられる疾患は「成人発症 Still 病」と呼ばれている。

「全身型」の語は「少関節型」および「多関節型」に対応する用語であり、「全身症状が強い」「他の慢性関節炎に比較して全身臓器の障害が著しい」などの理由でJRA病型分類では「全身型」と呼ばれた。しかし単独で用いられた場合「全身」の意味するところはきわめて曖昧であるため、第Ⅰ群をJRA三病型の一つではなくひとつの独立した「疾患」と考えると、新たな疾患名がどうしても必要になる。

他方、「成人発症 Still 病」を疾患名としてみた場合、たいへん矛盾に満ちた用語である。1897年に英国のStillが小児期にも成人と同様の慢性関節炎が存在することを報告したが、Stillはこの論文の中で必ずしも全身型JRAについて述べたわけではなく、小児期の慢性関節炎には少なくとも三病型あることを指摘したことが本来の業績である。小児期の慢性関節炎をStill病と呼んだり、あるいは全身型JRAをStill病と呼んだ時期もあったが、恐らくは内科側からみてこの「Still病」の成人版として「成人発症 Still 病」が造語されたものと思われる。しかし小児科領域ではすでにStill病を疾患名として用いる機縁は失われている。したがって新しい疾患名としてあらためて「Still病」を用いることはできない。

また本症は、小児期の慢性関節炎疾患のひとつとして捉えられるが、実際のところ関節症状は他の全身症状の中のひとつの症状であること(少なくとも関節炎が疾患の主病変ではないこと)、この関節症状は他の症状に比べしばしば遅れて発現すること、あるいは関節症状を欠く場合もまれではないこと、このような場合

には「全身型 JRA の疑い」で経過し診断が未確定の状態が年余にわたり続くこと、などの問題点が指摘される。しかもいずれの場合でも致死的なマクロファージ活性化症候群へ移行する可能性がつねに存在する。疾患管理の上からも、この疾患の診断に「関節炎」を必須要件とすべきではないと私たちは考えている。

以上の経緯より、本症の特徴的な臨床症状を再考すると、弛張熱(spiking fever)、心膜炎(pericarditis)、皮疹(rash)、関節炎(arthritis)、脾腫(splenomegaly)、肝腫(hepatomegaly)が挙げられる。そこでそれぞれの頭文字をとり本症を「SPRASH 症候群」とすることを提案したい。

【「マクロファージ活性化症候群」の提案】

1993 年、Stephan らは全身型 JRA の再燃中に血小板減少、FDP 増多、AST/LDH 著増、高 CK 血症、低コレステロール・高トリグリセリド血症、骨髓の血球貪食像など病態の悪化傾向を呈した症例に対し、大量ステロイド薬、etoposide(VP16-213)などの治療にもかかわらず死の転帰をとった症例、mPSL-pulse 療法、cyclosporin A(Cs A)により寛解に至った症例など 4 症例に、共通して高 TNF α 血症を認め、また諸検査値の異常が高 TNF α 血症により説明できることから「マクロファージ活性化症候群」として報告した。

4 症例中 3 症例は全身型 JRA の診断で、しばしば再燃を繰り返し、マクロファージ活性化症候群への移行が診断された時点でも弛張熱、多関節炎、皮疹、肝脾腫など全身型 JRA 再燃の徴候は揃っていた。他の 1 例は抗核抗体陽性の多関節型 JRA で経過し、全身型 JRA や全身性エリテマトーデスの徴候を呈することはなかったが、入院時には他の症例と同様に弛張熱、多関節炎、肝脾腫を呈していた。マクロファージ活性化症候群の診断時、この 4 症例に共通して観察された検査所見は、(1)骨髓抑制：とくに血小板減少症、(2)凝固線溶系の活性化：フィブリノゲン減少、FDP 増多、(3)細胞障害：ALT に比較して AST 著増、高 CK 血症、(その後 Ravelli らにより LDH 高値が加えられた)、(4)脂質代謝異常：高トリグリセリド血症、(5)骨髓マクロファージ活性化：骨髓における血球貪食像、などにまとめられた。また全例で NSAIDs を使用していたことから、NSAIDs あるいはウイルス感染がマクロファージ活性化症候群への移行を促した可能性が指摘された。

【マクロファージ活性化症候群の臨床経過】

しかし Stephan らの報告では、JRA の経過の中でマクロファージ活性化症候群への移行の経緯が明らかにされていない。そこで、私たちが報告した症例の経過を提示することで、病態の移行、移行を示唆する所見、早期診断のための指標などが明らかにしたい。

症例は1歳6ヶ月、男児。感冒様症状の後に弛張熱が始まり、ついで足関節炎、非定型紅斑が出没を繰り返した。約2週間の経過で関節炎は右手関節にも出現、肝脾腫が進行したため前医に入院し、炎症マーカーの著増所見を得たため感染症が疑われ抗菌薬の点滴静注が維持されたが無効で、肝障害、凝固線溶系の異常が進行したため当科転院となった。

転院時にも弛張熱は持続し、咽頭発赤と両足・両手関節炎を認め、心嚢炎はなく、腹部では肝3cm、脾2cmを触知した。末梢血では白血球 $17,700/\mu\text{L}$ 、血小板 $430,000/\mu\text{L}$ と増多し、赤沈値 103 mm/h 、CRP 9.6 mg/dL と炎症指標も依然高値で、フィブリノゲン 773 mg/dL 、FDP-E 268 ng/mL (正常 $<60\text{ ng/mL}$)と凝固線溶系の活性化が認められた。生化学検査ではAST 56 IU/L 、ALT 31 IU/L 、LDH 864 IU/L と肝機能障害はごく軽度で、腎障害も認めなかった。フェリチン値は 307 ng/mL (正常 $48\sim 240\text{ ng/mL}$)とわずかに増加していたが、著増していたわけではなかった。抗核抗体、リウマトイド因子はともに陰性、骨髄穿刺による骨髄像では悪性所見なく、また血球貪食像も認めなかった。EBウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルスなどいずれも抗体は未感染パターンであった。

この症例は2週間にわたる弛張熱持続の結果、摂食不良、全身状態の悪化が認められたため、全身型JRAの診断の下にmPSL-pulse療法を選択したが、2クール終了直後に弛張熱を認め再燃を起こした。臨床症状は弛張熱の他に肝脾腫、腹満などが進行し、全身状態はむしろ悪化した。またこの時期に一致して検査所見の激変が観察された。すなわち血小板減少症($110,000/\mu\text{L}$)、貧血(ヘモグロビン 9.2 g/dL)など骨髄抑制像、LDH著増($20,880\text{ IU/L}$)、AST著増($4,520\text{ IU/L}$)(とくにmGOT分画の増加、ALT $1,286\text{ IU/L}$ の約4倍)、 γ -GTP(456 IU/L)およびAlp(928 IU/L)高値に対し総Bil 1.7 mg/dL と微増、凝固線溶系異常(PT 2.04 INR 、APTT 51.2 sec.)、フィブリノゲン減少(108 mg/dL)と分解産物増多(FDP-E $3,740\text{ ng/mL}$)、低コレステロール・高トリグリセリド血症(T-chol 149 mg/dL 、TG 338 mg/dL)、高フェリチン血症($32,836\text{ nG/mL}$)が急速に進行した。再度骨髄像を観察したところ著しい血球貪食像が認められた。

全身型JRAからマクロファージ活性化症候群への移行を想定し、その高サイトカイン血症の改善とDIC、MOFへの進展を阻止するため以下の三者療法を開始した。1)サイトカイン除去を目的とした血漿交換療法、2)活性化マクロファージの鎮静化を図るリポ化ステロイド・パルス療法、3)活性化T細胞の鎮静化とTNF α によるミトコンドリア障害を阻止するCsAの点滴静注である。さら

に抗凝固療法、血小板の補充、骨髄低形成に対して G-CSF 投与など補助療法も重要である。この三者療法により約 1 週間の経過で臨床的な改善と検査所見の著しい改善が得られた。

当科では同様の症例をこれまで 8 症例経験した。マクロファージ活性化症候群の診断時には弛張熱、関節炎、肝脾腫は必発で、皮疹は 3 例に、心嚢水貯溜も 3 例に認め、うち 1 例は著しい胸水貯溜を伴っていた。検査値は上記症例とほぼ同様の経過を呈したが、1 例は入院時白血球数 $3,300/\mu\text{L}$ とすでに骨髄抑制が始まっており、また他の 1 例では血小板数 $60,000/\mu\text{L}$ であった。さらに興味深いことに、soluble IL 2-receptor が平均約 $4,000\text{ U/mL}$ (正常 $220\sim 530\text{ U/mL}$)、neopterin 平均 45 pmol/mL (正常 $2\sim 8\text{ pmol/mL}$)、2,5-AS $1,200\text{ pmol/dL}$ (正常 $\sim 100\text{ pmol/dL}$) など、IL 2 や IFN- γ に誘導される血清蛋白の著増をすべての例に認めた。実際、血中サイトカインの検索では、活性化 T 細胞や内皮細胞に由来する M-CSF と活性化 T 細胞およびマクロファージに由来する TNF α について、検索できた症例ではいずれも高値を呈し、T 細胞、マクロファージの異常な活性化が想定された。

【マクロファージ活性化症候群にみられる検査値異常の解釈と意義】

全身型 JRA からマクロファージ活性化症候群への突然の劇的な移行は、坂道を転がるようにわずか数日の間に進行する。この際、諸検査値には著しい変動が観察されるが、その評価を適切に行うことにより移行を早期診断でき、また早期治療への対応が可能になることは前述の症例の経緯が示唆している。他方、診断が遅れた場合には、DIC および血管内皮細胞機能の破綻による血管透過性の亢進、それらの結果として不可逆的な多臓器障害に至ることは、これも私たちの苦い経験が教えている。

では、これら検査値の激変は何を意味しているのでしょうか。私たちの経験した 8 症例の検討から、病態の基礎に異常に多量のサイトカイン産生があることが推察され、そのことは T 細胞およびマクロファージの異常活性化が背景となっていると考えられる。

1) 末梢血所見と骨髄抑制：全身型 JRA の診断時点では白血球数、血小板数はむしろ炎症を反映して増多していたが、マクロファージ活性化症候群への移行に伴いいずれも著減した。その後著しい骨髄抑制に至る。骨髄抑制の原因は種々考えられるが、骨髄が多種サイトカインに曝された場合も一候補である。また血球貪食像など骨髄環境の激変が骨髄抑制を惹起している可能性も高い。

2) 凝固線溶系の活性化と破綻：マクロファージ活性化症候群への移行初期には PT/APTT とも正常域にあるが、徐々にフィブリノゲン減少、FDP-E/D dimer

の増多が観察され、進行するとPT/APTTともに延長する。IL-1、IFN γ 、TNF α などのサイトカインが多量に流血中を流れると、血管内皮細胞の活性化が促される。内皮細胞は接着因子を発現し、活性化した炎症性細胞は内皮へ接着して炎症を惹起し組織因子が放出され、血小板やフィブリンの沈着を促す。活性化された線溶系の働きでFDP-E/D dimerが生成され、内皮細胞は凝固調節因子(TMやvon Willebrand因子)を分泌し、それらの調節破綻によりPT/APTTの延長が生じる。またDICの進行はこの傾向を助長する。

3) 細胞障害とTNF α : マクロファージ活性化症候群へ病態の移行が起こると、ALTに比較してAST著増、LDH高値を認める。これは肝障害を含めた全身の「組織障害」の所見であり、高CK血症がそれを裏付ける。またASTではミトコンドリアに由来するmGOT著増が観察されるが、これは組織障害がミトコンドリアの破壊により起こっていることを示唆している。ところでTNF α はapoptosisを誘導する因子として知られているが、近年その誘導機構が明らかにされた。TNF α は細胞内のミトコンドリアに障害を与え、necrosisおよびapoptosisを誘導するが、これはミトコンドリア内からcytochrome cのeffluxを促し、他方Caイオンのinfluxを促進する。この結果、ミトコンドリア崩壊が起こり細胞内呼吸に支障が生じて細胞破壊に至る。これをmitochondrial permeability transition(MPT)と呼ぶ。TNF α のMPTを阻止する唯一の薬剤がCs Aである。tacrolimusにはこの阻止効果はない。

4) 脂質代謝異常とTNF α : マクロファージ活性化症候群では低コレステロール・高トリグリセリド血症が観察されるが、TNF α にはlipoprotein lipase活性を抑制する作用があることは周知のことである。さらに肝におけるlipoprotein lipaseのmRNAレベルでの減少も報告されている。さらに最近ではpioglitazone、troglitazoneなどの薬剤がTNF α 産生抑制を介して糖尿病における脂質代謝、糖質代謝を改善することが報告されている。すなわちここで観察された脂質代謝の異常は、TNF α を介したものであることが推定される。

5) 高フェリチン血症とTNF α : 血清フェリチンは鉄のリザーバー蛋白であり、鉄の増減がフェリチン量を規定している。しかし最近TNF α がフェリチン量を規定する重要な因子であることが明らかにされている。フェリチンの構造はH鎖とL鎖から成り立っているが、マウスではTNF α は鉄による量的調節とは独立してH鎖フェリチンの増多を促す。マクロファージ活性化症候群における高フェリチン血症は、H鎖とL鎖の分別はできていないがTNF α 著増のひとつの結果として捉えることができる。今後、単クローン抗体などを応用してH鎖とL鎖の量的把握を可能にすべきである。

6)尿中 $\beta 2$ -microglobulin(MG)の著増：血清 $\beta 2$ -MGは腎不全がない限り、腎尿細管からの排泄が著しい蛋白であり、通常は5 mg/Lを越えることはない。 $\beta 2$ -MGはHLA class I分子のL鎖を構成しており、免疫担当細胞を含む生細胞上に発現している。HLA class Iの発現の調節は $IFN\gamma$ と $TNF\alpha$ により行われ、その産生増多により発現増強されるが、両者の遺伝子部位は別々で、その発現調節も別々である。マクロファージ活性化症候群では過剰に $IFN\gamma$ お $TNF\alpha$ とが産生されHLA class I分子の発現増強が起こり、この際 $\beta 2$ -MG産生も増多し、これが尿中に排泄されると考えられる。 $\beta 2$ -MGと同時にNAGを測定すると、NAGの上昇は著しいものではなく、腎尿細管の異常によって尿中 $\beta 2$ -MGの著増が起こっているわけではないことが判る。

以上よりマクロファージ活性化症候群に認められる血液検査上の著しい変化はいずれも活性化T細胞および活性化マクロファージに由来するサイトカイン、とくに $IFN\gamma$ および $TNF\alpha$ の著増により説明され、免疫系の調節機構の破綻を窺わせる病態であることが判る。サイトカインの著増が病態の原因か、結果か、という議論も確かに成り立つが同様の病態としてSIRSにおける $TNF\alpha$ の役割が注目されており、論理的には異常なサイトカイン産生が病態の原因であることは明らかである。本症もSIRSも救命を目的とした緊急対応を強いられる病態であり、この病態理解が治療戦略の構築に不可欠であることは言うまでもない。

【骨髄マクロファージ活性化と「血球貪食症候群」】

骨髄における血球貪食像はStephanらの提唱した「マクロファージ活性化症候群」のいわば核となる所見であるが、この血球貪食像は必ずしも経過中つねに検出されるものではない。私たちの症例の中にも、当初血球貪食像は検出されなかったが、2日後の極期に至って検出された症例もある。すなわち血球貪食像も反応性の所見である。

骨髄においてマクロファージ系細胞が血球貪食像を呈する疾患は、それほど多いものではないが、とくに小児科領域では「血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome, hemophagocytic histiocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, erythrophagocytic lymphohistiocytosis などとも呼ばれる)」として知られている。本症は「疾患診断名」というより「病態診断名」で、病態の基礎にある疾患として、1)感染症：EBV, CMV, HSVなどのウイルス。virus-associated hemophagocytic syndrome =VAHSと呼ばれる。細菌が原因となることもある=BAHS、2)自己免疫疾患：SLE, RA, JRA, Sarcoidosis, 炎症性腸疾患など、3)悪性腫瘍：T-, B-リンパ腫、慢性リンパ性白血病など、4)免疫不全症：X連鎖リンパ増殖性疾

患(XLPD)、Chediak-Higashi syndromeなどが知られている。また5)家族性赤血球貪食性リンパ細網症(FEL)と呼ばれる病態もある。たいへん興味深いことに、疾患の表現型はマクロファージ活性化症候群にきわめて類似している。発熱、皮疹、肝脾腫、ときに関節腫脹などがみられ、血液検査上も血球減少症、凝固異常症、高トリグリセリド血症、フィブリノゲン減少症、肝障害、高フェリチン血症などを来し、DICを起こしてMOFで死に至る。骨髄穿刺や肝生検でマクロファージによる血球貪食像を証明することが診断に必須である。最近、その病態の解明が進んでおり、種々のサイトカイン(IL-2, sIL 2-R, IFN γ , M-CSF, IL-1, TNF α など)が著増している報告が相次いでいる。すなわちマクロファージ活性化症候群と血球貪食症候群とは同様の病態を異なる語彙で表現している可能性がある。しかし「マクロファージ活性化症候群」が提唱された重要性は、(1)本症の臨床所見、検査値の異常のすべてがIFN γ 、TNF α などのサイトカインの異常産生により説明が可能であることを示した点、(2)全身型JRAを基礎に発症する、あるいは全身型JRAの連続した病態として提起した点にある。「血球貪食症候群」が本症の形態学的側面を重視した表現とすると、「マクロファージ活性化症候群」は機能的側面から病態に迫った表現とも言える。この病態が緊急対応を要するものであることは前述のとおりであり、両者の表現の利点を生かした「疾患の定義」を行い、治療者の側に立った今後の解析がなにより重要である。

この意味では両者の規定は依然曖昧な部分も残されている。そこで以下、新しい定義に向けた本質的な問題点を取り上げたい。まず「マクロファージ活性化症候群」についてはその規定の中に関節炎の存在を包含しないこととし、血液所見の変化に重点を置いた定義を行い、全身型JRAのみならず未診断の同様の病態を広く視野に入れた定義にすべきである。またこのことはそもそもの「全身型JRA」と呼称する疾患の考え方に変更を迫る問題でもあり、現在私たちはJRA病型分類の変更を目指して試案を提出している。一方、「血球貪食症候群」については血球貪食像を必須要件にしないことが必要である。前述のように血球貪食像は反応性変化である。骨髄穿刺の時期によって貪食像が得られたり、得られなかったりする。また貪食像の得られる時期というのは病態の極期と考えられる。この時期は血球減少が進行し、易感染性が出現するとともに出血傾向が進行する。またAST/LDHの著増から明らかなように著しい組織障害が進行し、内皮細胞上では活発に凝固線溶系が機能破綻の寸前まで稼動している。内皮細胞の機能破綻は即血管透過性の破綻に移行する。病態の緊急性の方が優先されるべきであり、血球貪食像が検出されなくとも血液検査所見の変化から

診断が可能であるようにすべきである。すなわち、関節炎の有無、血球貪食像の有無に拘わらず、これまでみてきたように病態の早期診断は可能である。なによりも早期治療を心掛け、予後の改善が求められている。いずれ両者を包括した新しい疾患名と疾患定義が必要になるだろう。

D. 考察

【小児期慢性関節炎の治療】

1. リウマトイド因子(RF)陽性型の治療

当科では 6 年前より RF 陽性慢性関節炎の治療法としてメトトレキサート(MTX)を中核とする多剤少量併用療法(MAP 療法)を実施している。

その strategy は、1)RF 陽性型は関節予後が不良である、2)約 2 年の経過で滑膜炎、軟骨破壊、骨破壊が進行するため、できるだけ早期から積極的な抗炎症療法を行う必要がある、3)早期治療の効果を高めるために MTX を中核とするが、MTX は遅効性薬剤であり、より即効的な効果を得るため初期には少量の経口プレドニゾロン(PSL)と非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)を併用する、4)維持期にはステロイド薬は極力少量(2~3 mg/日)とする、5)副作用のモニタリングは血液検査を 1 回/月、胸部 X 線検査を 1 回/3~6 ヶ月に行う、などである。MAP 療法開始後 3~6 週間の内に関節炎の鎮静化、可動域の著しい改善が得られる。

2. 抗核抗体(ANA)陽性型の治療

ANA 陽性例の関節炎は前項で述べたように RF 陽性型に比較しおとなしい。そこで関節炎に対する治療は RF 陽性例に準じて行えばよい。

他方本病型の特徴は、慢性虹彩毛様体炎を併発しやすいことである。このぶどう膜の慢性炎症は結膜充血を伴わないことが特徴的で、“white uveitis”と呼ばれる。早期に客観的に発見することが困難でかつ進行がはやく、失明に至る例も少なくない。また失明は免れたとしても、虹彩後癒着、角膜帯状変性、白内障、緑内障などの後遺症を残遺する。したがって ANA 陽性例に遭遇した場合には関節炎の評価も重要であるが、積極的にぶどう膜炎の検索を実施することが必須となる。

ところで、数カ所の関節炎に虹彩毛様体炎を伴った場合、眼科的予後を考えると炎症の早期抑制が必要でステロイド点眼薬が用いられるが、炎症が激しいときには経口ステロイド薬の適応となる。しかしぶどう膜という身体全体からみればごく小さな範囲の炎症ために大量ステロイド薬を服用するのは、小児の場合副作用の問題が浮上する。この問題の解決にステロイド薬の標的療法が有効である。すなわちリポ化ステロイド薬の定期的静注により dexamethasone を虹彩毛様体の炎症局所に取り込ませ、消炎効果を得ようとするものである。結果は劇的で、

前房の flare/cell grade の著しい改善を認める。2~4 週間隔でリポ化ステロイドの静注を維持することで眼科的再燃や合併症を防止することが可能である。

3. SPRASH 症候群の治療

本症の特徴はステロイド薬への依存性がきわめて高いことである。診断が付き次第 1~2 mg/kg の経口ステロイド薬内服、メチルプレドニゾン(mPSL)・パルス療法の導入、難治例には血漿交換療法+mPSL・パルス療法の併用が寛解に持ち込む唯一の方法である。

SPRASH 症候群はウイルス感染、NSAID 使用によりマクロファージ活性化症候群へ移行し得る。この病態は T 細胞およびマクロファージの異常活性化により IL-2、IFN- γ 、sIL-2R(T 細胞)や IL-1 β 、IL-6、TNF α (マクロファージ)などのサイトカインの異常産生が起こり、骨髄抑制、凝固線溶系の異常、ミトコンドリア障害による細胞障害(apoptosis)、血管内皮細胞の活性化・障害などが広汎にかつ進行性に起こったもので、対応に遅滞があった場合には致死的である。

尿中 β 2-ミクログロブリン、血清フェリチン値、AST/LDH などの動態から病態の診断を行い、TNF α によるミトコンドリア障害に対しては mitochondrial permeability transition の抑制を意図して cyclosporin A(1 mg/kg DIV)を行い、事態の進展が急速な例では血漿交換療法を、また著しい血球貪食像を呈する場合にはステロイド薬を用いる。

「マクロファージ活性化症候群」の提唱は、疾患理解に一時期を画する出来事であった。免疫調節因子として重要な役割を担っているサイトカインが、一端調節不全に陥ると、急性の激しい組織破壊の元凶となる実態が判明した。また本症の理解が治療戦略の論理的な構築を促したことも、今後に希望を与えることである。ところで、種々のサイトカイン産生の異常亢進は NF κ B の活性化により表現されるにしても、T 細胞、マクロファージの異常活性化はなぜ起こるのか、またどの臓器内マクロファージの活性化が主たる要因か、種々のサイトカインの産生亢進と言ってもそれぞれのサイトカインの転写、翻訳において differential activation は起きていないのか、サイトカイン遺伝子の differential activation により病態形成に大きな違いが起こると思われるが、その調節因子はなにか、など解決すべき問題は多々ある。また私たちは、本症のような高サイトカイン血症を基礎とした疾患は本質的な意味で「自己免疫疾患」のひとつであると考えているが、サイトカイン遺伝子の活性化の差異によりどのような疾患形成が行われるのか、興味は尽きない。基礎的研究と臨床医のベッドサイドの観察とを突き合わせて、cross-talk を行うことが今ほど大切に思われることはない。

ところで全国調査の結果から本邦における慢性関節炎疾患に関する現状が明らかになった。すなわち、1)小児科医が関節所見の診察が不慣れで炎症関節数の数え方に謝りが多くあること、2)多くの症例が内科リウマチ医、整形外科医へ診療依頼されていること、すなわち成長期にある小児の特徴に配慮が足りない診療が行われていること、3)分類基準が炎症関節数に依拠しているため病型分類が不完全であり(少関節型がしばしば多関節型)、したがって治療が不適切であること、4)関節炎を併発する他疾患の紛れ込みが多数認められること、5)もっとも重要な早期の積極的治療が普及していないこと、6)専門的治療が受けられず患児も家族も大きな不安と不満を抱いていることが問題点として浮上した。

またこの研究期間に地方病院の依頼に対応して院外診察をしばしば行い、また地方保健所で企画された「難病相談会」に出席し「小児特定疾患 JRA」登録者およびその家族に接する機会を得たが、JRA の診察・診断および治療に大きな疑義が生じた例が多数存在した。

これらのことより私たちが早急に実行に移らなければならないこととして、小児リウマチ専門医の乏しい現在、JRA の診察、診断、治療に関する啓蒙活動を活発かすることが必須であり、早急にその対策をとる必要のあることが痛感された。そしてその対策の要点は、1)現在、地方にいるために新しい治療の恩恵に浴せない患児にも対応でき、2)同時に小児リウマチ専門医による確実な調査活動を同時進行させ、3)保健所を中核とした地域における小児リウマチ患児の介護活動が盛んになり、4)地域の大学病院を含む中核医療機関の小児科医の啓蒙が行われることである。

そこで、患児・家族の現在の不安・不満に対処しつつ、調査活動を行い、かつ筋・関節の診察法や JRA に関する啓蒙活動を同時進行させる方策を考えた結果、以下のような立案を行った。1)保健所との関連の中で「JRA 難病相談会」を企画する、2)小児リウマチ専門医が診察を行いつつ、患児・家族の相談に対応する、3)「小児特定疾患」の登録と実際の専門医の診断との適合性を検討する(他疾患の「紛れ込み率」を算定する)、4)新しい実際的な病型分類法式の有効性を検討する、5)「相談会」には近隣の小児科医の参加を求め、小児リウマチ専門医による筋・関節の診察法、JRA に関する話題、JRA 治療の進歩などにつき講演を行い、知識や技術の普及を図る。当初はパイロット地域を選択し、その後全国的な展開を図る。なお小児リウマチ医は「日本小児リウマチ研究会」登録小児科医から選択を行い、「相談会」については JRA 患児の家族の会である「あすなる会」に依頼して積極的に参加を促してもらうことが確約されている(図)。