

### C. 研究結果

小児に適応があるが添付文書上、低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下の幼児に対する安全性が確立されていないことから、その使用について記述のない医薬品について調査を行い、抗アレルギー薬、吸入ステロイド薬、点鼻用ステロイド薬、キサンチン誘導体、B2刺激薬、去痰薬、消炎酵素薬・粘液溶解薬をリストアップした(表1)。

食物に起因するアナフィラキシー症状既往患者の保護者に対して行ったエピネフリン注射液「エピペン」に対する認知度、使用希望などのアンケート調査では、エピネフリン自己注射液については、「知っていた」は22.5%、「聞いたことはあるが詳しくは知らなかった」を入れると47.7%の保護者が認知していた(図1)。また食物アレルギーによるアナフィラキシーに対してもエピネフリン自己注射液の処方が必要と考える保護者は94%であり(図2)、アナフィラキシーショック時にすぐに対処できることを上げたのが89.3%と最も多かった(図3)。また、79.1%の保護者はその処方を希望していた(図4)。一方、エピネフリン自己注射液の使用に対する不安が73.5%の保護者に認められた(図5)。不安の内容は、副作用に対する不安が61.7%、注射器の扱いに対する不安が58%と多かった。

### D. 考察と結論

添付文書上の、低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下幼児への使用についての安全性については、平成14年度にプロピオン酸フルチカゾン「フルタイドエア」の5歳未満児への使用についても製薬企業とともに検討を進め、平成16年7月に販売製薬企業と厚生労働省との協議の結果、フルタイド製剤の添付文書の使用上の注意・小児の項が、「低出生体重児、新生児、乳児または4歳以下への幼児に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)」から「低出生体重児、新生児、乳児または4歳以下

の幼児に対する安全性は確立されていないので、観察を十分に行いながら投与すること(使用経験が少ない)」と変更された。この訂正により、4歳以下の乳幼児にも使用できることがよりはっきりしたことで、医療現場では「フルタイドエア」を使い易くなったと言える。今後今年度作成したリストを基に、販売医薬品企業に乳幼児への使用の適応について改善を働きかける。

食物アレルギーによるアナフィラキシーは多くはないが、米国メイヨークリニック救急でのアナフィラキシー患者の原因をみると、食物アレルギーが33%と最も多い2)。そこで我が国においてもアナフィラキシーに対する治療体制の充実が求められており、エピネフリン注射液「エピペン」の食物アレルギーによるアナフィラキシーへの適応が検討されている。一方、エピネフリン注射液をアナフィラキシーが発生した緊急時に用いる場合、家庭以外で本人や親権者以外の医療者でない第三者により投与されるケースもある。そこで、エピネフリン注射液「エピペン」の使用に対する社会的な意識の調査などを行い、使用法の徹底および投与体制の確立が必要と考えられる。その結果、エピネフリン自己注射液に対する認知度は約50%と高く、また保護者の約80%は、その使用を希望していることが示された。しかし、不安を示す保護者も約70%存在しており、さらに使用法の周知とエピネフリン注射液を本人あるいは親権者以外の第三者が投与できる使用環境の整備を進める必要があると考えられる。

### E. 文献

- 1) 向山徳子、有田昌彦、伊藤節子ほか：食物に起因するアナフィラキシー症状既往患者の保護者に対するアンケート調査。日本小児アレルギー学会誌、印刷中
- 2) Burks AW, Sampson HA: Anaphylaxis and food allergy. Food Allergy, Blackwell Science, Metcalfe DD et al. ed, p245-257,

1997

表 小児に適応があるが4歳以下の乳幼児への使用が明記されていない医薬品

抗アレルギー薬《メディエーター遊離抑制薬》

医薬品名	【小児等への投与】への記載
インタールカプセル	5歳以下の小児に対する安全性及び有効性は確立していない（器具の操作あるいは吸入が困難であるため、使用経験が少ない）。
インタールエアロゾルA	3歳以下の小児に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験が少ない）。
インタール内服用	6カ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
リザベン点眼液	低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
アレギサル錠 5mg・10mg アレギサルドライシロップ	低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
アレギサル点眼液	低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
ロメット小児用細粒 ロメット錠	低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
アイビナル点眼液 ケタス点眼液	低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
エリックス点眼液	未熟児、新生児または乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

抗アレルギー薬《ヒスタミンH1拮抗薬》

医薬品名	【小児等への投与】への記載
ザジテン点鼻液	低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
アゼプチン 顆粒 アゼプチン錠	低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が

塩酸アゼラスチンカプセル	少ない)。
ゼスラン小児用細粒, ゼスランシロップ キタゼミン細粒・小児用シロップ, ニ ボラジン小児用細粒・シロップ	低出生体重児、新生児（使用経験がない） 及び乳児（使用経験が少ない）に対する安 全性は確立していない。

抗アレルギー薬《Th2 サイトカイン阻害薬》

医薬品名	【小児等への投与】への記載
アイピーディ ドライシロップ	低出生体重児、新生児又は乳児（3 歳未満） に対する安全性は確立していない。（低出生 体重児，新生児は使用経験がない。乳児は 使用経験が少ない）

抗アレルギー薬《ロイコトリエン拮抗薬》

医薬品名	【小児等への投与】への記載
オノンドライシロップ	1 歳未満の小児での使用経験がなく、低出 生体重児、新生児、乳児に対する安全性は 確立していない。
キプレスチュアブル錠 シングレアチュアブル錠	6 歳未満の幼児、乳児、新生児、低出生体 重児に対する安全性は確立していない（使 用経験がない。）

点鼻用ステロイド薬

医薬品名	【小児等への投与】への記載
小児用フルナーゼ点鼻液 25 $\mu$ g	低出生体重児、新生児、乳児、又は 4 歳以 下の幼児に対する安全性は確立していない （使用経験がない）。
リノコートカプセル外用 50 $\mu$ g リノコートパウダースプレー鼻用 25 $\mu$ g	低出生体重児、新生児、乳児又は 5 才以下 の幼児に対しては、器具の操作あるいは吸 入が困難なため、使用経験がない。

β2 刺激薬

医薬品名	【小児等への投与】への記載
ブリカニールシロップ・錠	低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
アトックドライシロップ・錠	低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
メプチンキッドエアー 5μg メプチンエアー 10μg	低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。
メプチン吸入液 100μg/mL メプチン吸入液ユニット 0.3mL・0.5mL	低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。
メプチンシロップ, メプチンドライシロップ 0.005% メプチン顆粒	低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
メプチンミニ錠 25μg	低出生体重児、新生児、乳児及び幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
スピロペント錠・顆粒	4歳以下の乳幼児に対する安全性は確立していない。
ブロンコリン錠 25 25μg・錠 50μg	新生児、低出生体重児、乳児及び幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
ホクナリンテープ 0.5mg・1mg・2mg	a) 6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 b) 小児等における長期投与時の安全性は確立していない（使用経験がない）。
セレベント 25 ロタディスク セレベント 50 ロタディスク	低出生体重児、新生児、乳児または4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

去痰薬

医薬品名	【小児等への投与】への記載
ムコソルバンドライシロップ	低出生体重児及び新生児に対する安全性は

ムコソルバンシロップ	確立していない。
------------	----------

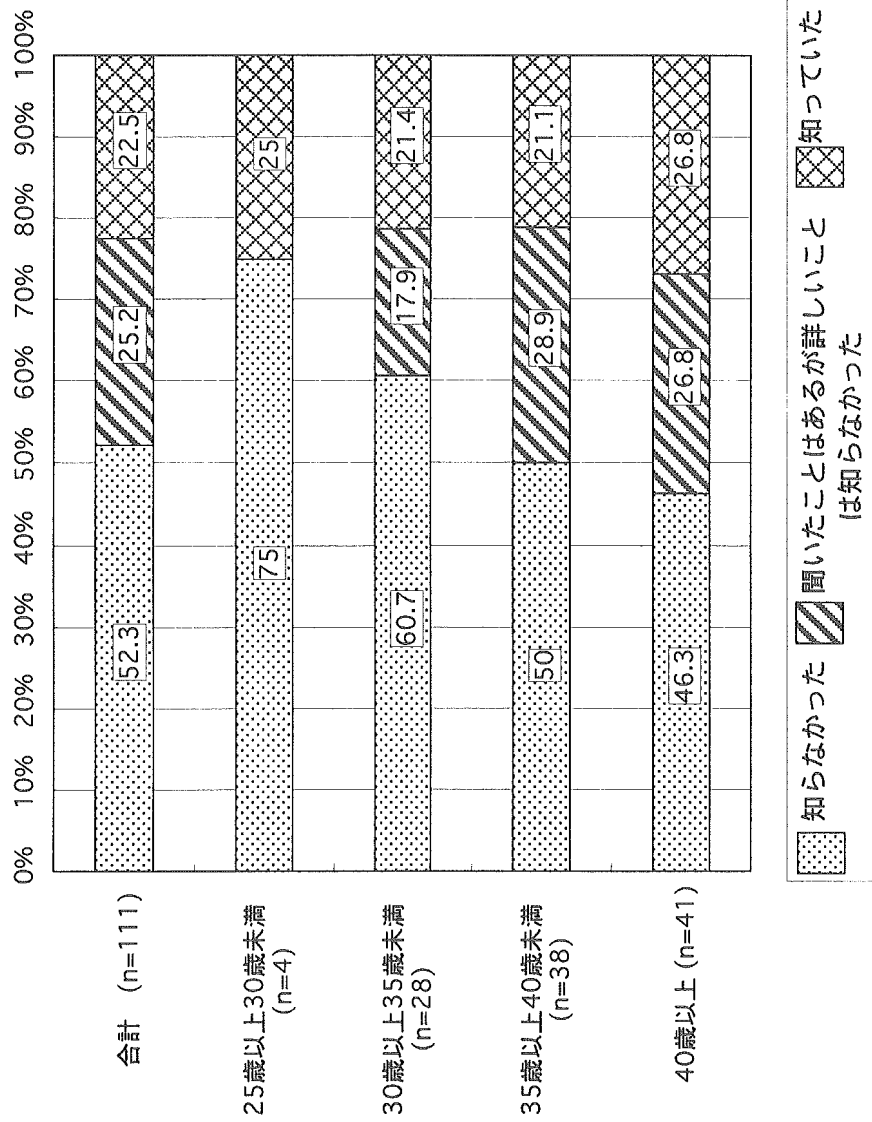


図1 エピネフリン自己注射液認知度

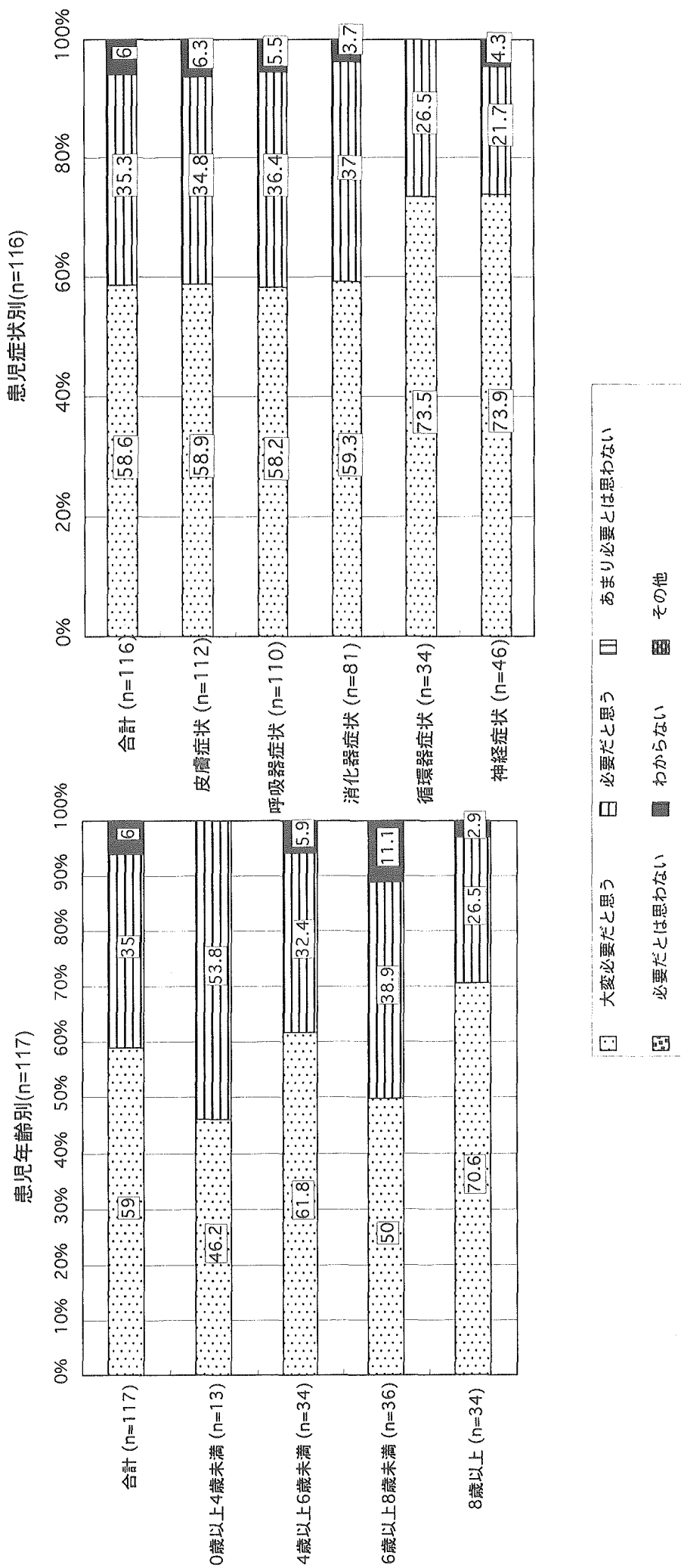


図2 エピネフリン自己注射液の必要性 (患児年齢別/アレルギー時の症状別)



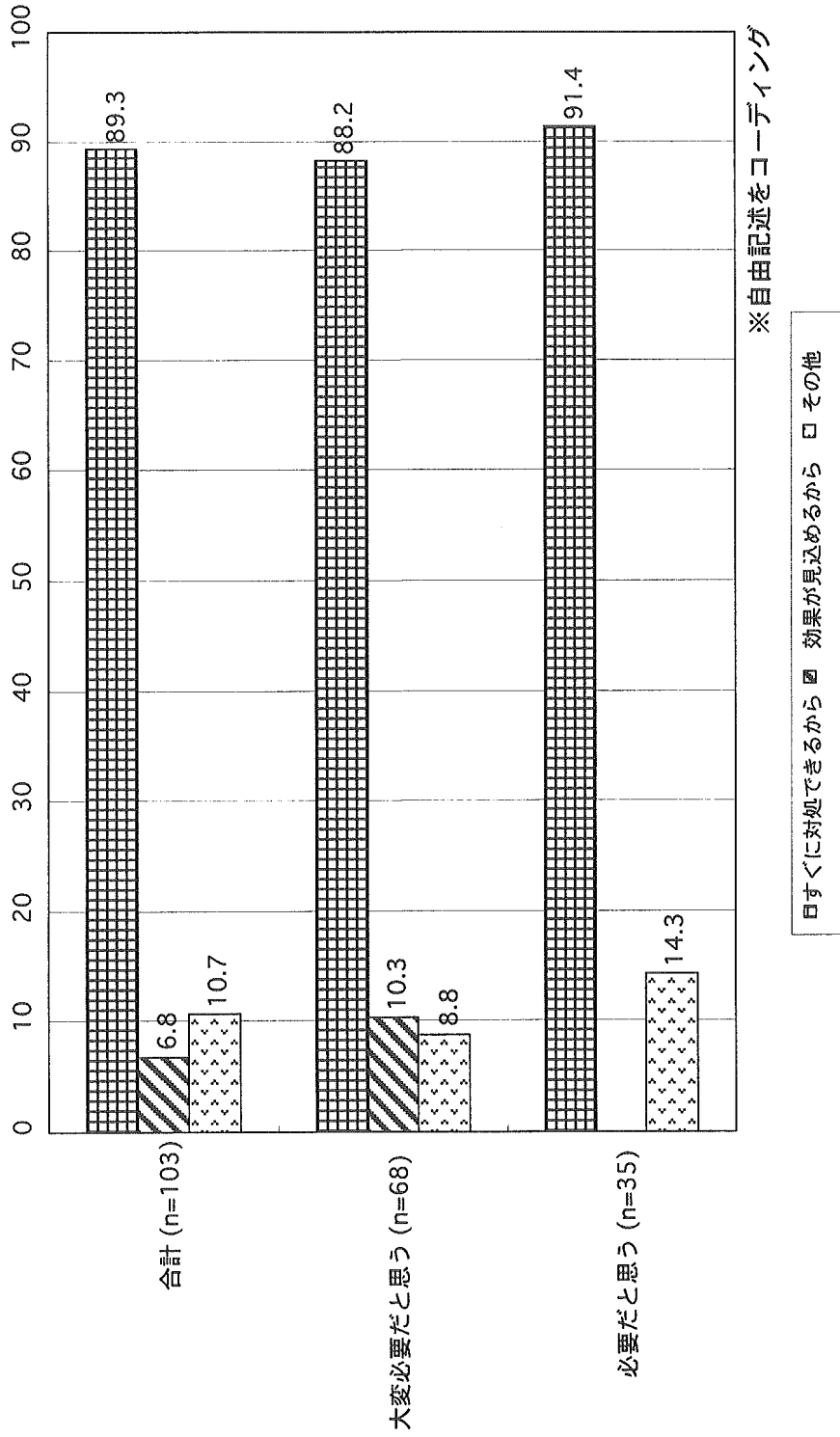


図3 エピネフリン自己注射液の必要性の理由

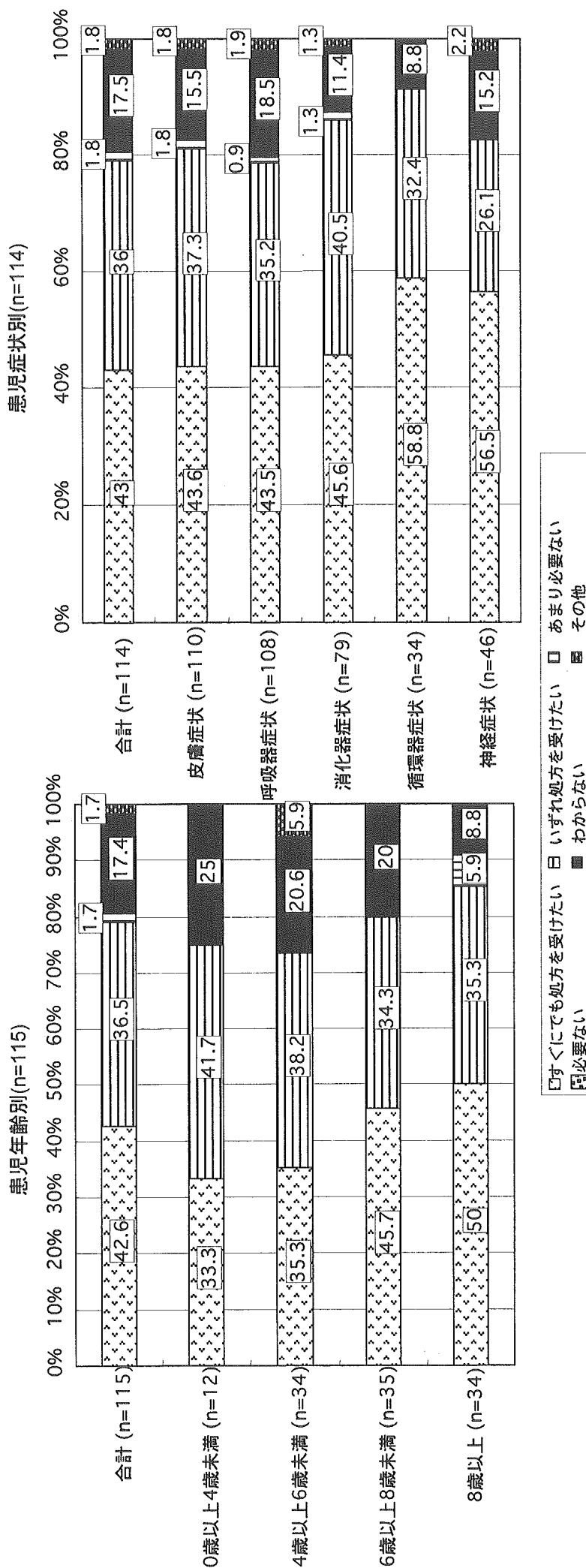
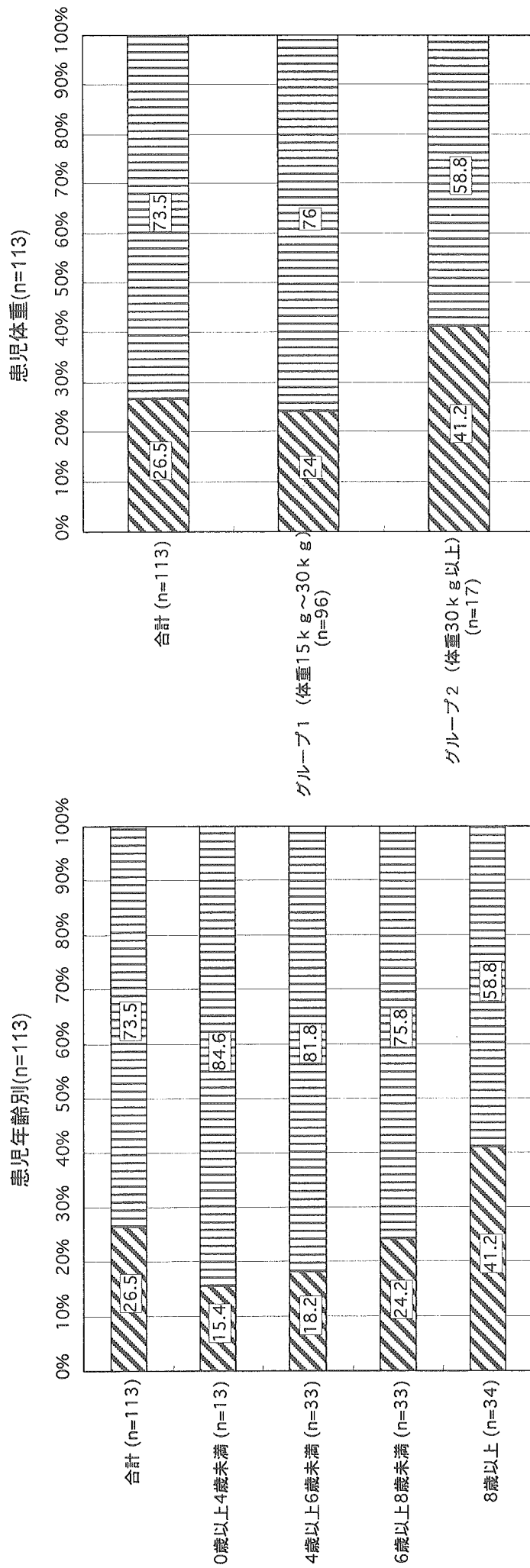


図4 エピネフリン自己注射液使用意向 (患児年齢別/アレルギー時の症状別)



■ 不安はない □ 不安に思う

図5 エピネフリン自己注射液に対する不安

## プライオリティリストの刷新のためのカテゴリー

- 1) 海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない(原則として新規性の高い)医薬品  
ブデソニドけん濁液、エピペン 0.15mg、シングレア顆粒、シングレアチュアブル錠 4mg
- 2) 海外で承認されている臨床上必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に製剤がない(個人輸入しているジアゾキサイド等)  
なし
- 3) 試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など  
なし
- 4) 剤形変更をして投与している医薬品(脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与など)  
プロタノール(静注液の吸入)
- 5) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の必要な適応(以下新規適応)がないもの
  - (ア) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応はある(用量や安全性の評価がある程度されている)
    - ① 成人や他年齢群でも新規適応がない
    - ② 成人や他年齢群では新規適応がある  
アイピーデイドライシロップ(アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)、セルテクトドライシロップ(アレルギー性鼻炎)
  - (イ) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応もない
    - ① 成人や他年齢群でも新規適応がない  
エピペン 0.3mg(食物・薬物アレルギーによるアナフィラキシー)、アスプール液(持続吸入)
    - ② 成人や他年齢群では新規適応がある
- 6) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは必要な年齢群)の用量が不明確なもの
  - (ア) 海外の添付文書でも明確な用量記載がない  
リザベン点眼液、アイピーデイドライシロップ、ホクナリンテープ、ザジテン点鼻液、エリックス点眼液、アイビナール点眼液・ケタス点眼液、オノンドライシロップ、リノコートカプセル・リノコートパウダースプレー鼻用、アレギサールドライシロップ、(以上は日本国内のみの販売)、アレギサール点眼液(米国・アラマスト点眼液・3歳未満の安全性確立されていない)、アゼブチン顆粒(6歳未満)、セレベントロタディスク・セレベントディスク(4歳未満)、インタール内服(6ヶ月未満)、メブチン顆粒・ドライシロップ(低出生体重児及び新生児)、メブチン吸入液(低出生体重児、新生児及び乳児)、ムコソルバン(低出生体重児及び新生児)、スピロペント(5歳未満)
  - (イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある  
シングレアチュアブル錠(2-5歳、海外では4mg)ゼスランシロップ・キタゼミン小児用シロップ・ニポラジンシロップ(40kg以下の患者に、5kgごとに1.25mg)、テオフィリン(低出生体重児及び新生児)

- 7) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの  
なし
- 8) 「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの、保険で査定などの問題の起きていないもの  
メキタジン錠、アイピーディカプセル、オノンカプセル、シングレア錠・キプレス錠、フルタイド 200 ディスカス・フルタイド 200 ディスクヘラー、パルミコート 100 タービュヘイラー・パルミコート 200 タービュヘイラー、フルナーゼ点鼻液、ユニフィル錠(100・200)、メプチン錠、イノリン錠・散、ビスルボン吸入液・シロップ・細粒・錠、アセテイン、ARB、ムコフィリン吸入液

## 小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究

分担研究者 横田 俊平 横浜市立大学医学部小児科

**研究要旨** 昨年度までの本研究で「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート(MTX)の適応外使用」「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド(CPA)・パルス療法」についての基礎資料を作成し、特に前者は適応外申請を厚労省に提出するに至った。また、本年度から3年間で小児リウマチ薬適応拡大プロジェクトを計画し、本年度は学会内で薬剤の適応拡大のためワーキンググループを設置し、ガイドライン作成およびチェックリストの再整備に従事することとした。このため、新たに小児リウマチ性疾患全般におけるプライオリティ・リストのカテゴリー別刷新を行なった。

### 共同研究者

前田基晴（杏林大学・小児科）  
武井修治（鹿児島大学・小児科）  
今中啓之（鹿児島大学・小児科）  
前野伸昭（鹿児島大学・小児科）  
森 雅亮（横浜市立大学医学部・小児科）  
今川智之（横浜市立大学医学部・小児科）  
黒澤るみ子（横浜市立大学医学部・小児科）

### A. 研究目的

小児リウマチ性疾患全般に用いられる未承認薬の適応外使用の認可が取得できるように、学会内にワーキンググループを編成し、具体的対策を3年間計画で立案した。本年度はその初年度として、これまで本邦には存在していなかった小児リウマチ性疾患の治療ガイドライン案を作成し、それに含まれる薬品についてチェックリストを作成する準備を行なった。

### B. 研究方法

I.小児リウマチ学会としての優先順位表の刷新、II.平成14,15年度に作成したチェックリストに基づいた適応外申請の進捗状況報告、III.小児リウマチ疾患全般にわたる適応外承認のための具体的対策（3年間計画）の実施、について検討した。

### C. 研究結果

#### I.優先順位表（プライオリティ・リスト）の刷新

小児リウマチで適応拡大あるいは適応外申請を行ないたいものは、以下のように生物学製剤を含め13品目であった。

1)海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない医薬品

・完全ヒト型抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体(アダリムマブ：ヒューミラ®)

・IL-1受容体アンタゴニスト（アナキンラ：キネレット®）

5)国内に医薬品はあるが、小児の必要な適応がないもの

1.（ア）小児の他の適応はある、①成人や他年齢群でも新規適応がない

・大量 $\gamma$ グロブリン療法

2.（ア）小児の他の適応はある、②成人や他年齢群では新規適応がある

・メチルプレドニゾロン・パルス療法

・シェーグレン症候群におけるプレドニゾロン内服治療

3.（イ）小児の他の適応もない、②成人や他年齢群では新規適応がある（+6）国内に医薬品はあるが、小児の用量が不明確、（ア）海外の添付文書でも明確な用量記載がない

・抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体（インフリキシマブ：レミケード®）

・抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体（インフリキシマブ：レミケード®）

・ミゾリビン

・ミゾリビン

・ベーチェット病におけるシクロスポリンA治療

4.（イ）小児の他の適応もない、②成人や他年

年齢群では新規適応がある（＋6）国内に医薬品はあるが、小児の用量が不明確、（イ）海外の添付文書では明確な用量記載がある）

・TNF レセプター融合蛋白（エタネルセプト：エンブレル®）

7)小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの

・全身型 JIA もしくはマクロファージ活性化症候群治療におけるシクロスポリン A (CsA) 療法  
・アザチオプリン

8)「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの、保険で査定などの問題の起きていないもの

・金製剤シオゾール  
・若年性皮膚筋炎に対するメトトレキサート少量パルス療法

II. チェックリストの作成への取り組みを含めた今日までの研究成果

・平成 12 年度厚生科学研究「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」において、小児期発症リウマチ性疾患に属する各疾患の頻度を調査するとともに、現在の問題点として未承認医薬品の解決が重要な問題であることを提示。

・平成 13 年度の本研究で、小児リウマチ性疾患において現在使用している医薬品を各疾患別に挙げ、適応外医薬品のプライオリティリストを作成し、このうち主要 4 品目において「医療上の重要性」、「現時点での認識」を詳細に検討し我が国における承認に向けてデータを収集した。

・平成 14 年度の本研究で、適応外医薬品のプライオリティリストの優先順位筆頭に挙げられていた、「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料を作成し厚労省に提出済み、現在製薬会社（ワイス）内で検討中。

・平成 15 年度には、「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド・パルス療法」についての基礎資料を作成し、製薬会社（塩野義）と交渉中。

III. 本年度からの小児リウマチ薬適応拡大プロジェクトの概略

・小児リウマチ薬で現在承認が取れている薬剤はプレドニゾロンのみであり、個々の小児リウマチ性疾患について多種にわたる抗リウマチ薬の適応拡大を個別に目指すと膨大な時間と労力を費やすことになる。このため、小児に使用する抗リウマチ薬のチェックリストを、原則的には小児リウマチ性疾患全般についてのエビデン

スとして整理し、適応拡大もしくは適応外申請のために使用することとした。

① 小児リウマチ薬適応拡大研究班の体制の充実

・小児リウマチ学会から 5 名の専門委員が研究班員として研究班を編成した。

横田俊平<代表専門委員>（横浜市立大学）、森雅亮（横浜市立大学）、前野伸昭（鹿児島大学）、村田卓士（大阪医科大学）、富板美奈子（千葉大学）

②小児リウマチ性疾患ガイドラインの作成

・小児リウマチ性疾患のガイドラインはこれまで本邦には存在していなかった。本年度、我々は小児リウマチ性疾患のうち、三大疾患といわれる「若年性特発性関節炎」「小児全身性エリテマトーデス」「若年性皮膚筋炎」のガイドライン案を研究班で作成することに専念した（資料 1～6）。来年度は、これらガイドライン案の推敲を行ない内容を十分に吟味し、日本リウマチ学会および小児リウマチ学会両者に小児リウマチ性疾患の最終ガイドライン案として認知を得るよう努力する。

③プラオリティ・リストおよびガイドラインで挙げた薬剤のチェックリスト作成

・来年度から 2 年間かけて（平成 17～18 年度）、小児リウマチ性疾患全般について、上記のプラオリティ・リストおよびガイドライン案に挙げた薬剤の適応外使用に必要な基礎資料をチェックリストに沿って作成する。

D. 考察および結論

昨年度までの本研究で「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート (MTX) の適応外使用」「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド (CPA) ・パルス療法」についての基礎資料を作成し、特に前者は適応外申請を厚労省に提出するに至った。

また、本年度から 3 年間で小児リウマチ薬適応拡大プロジェクトを計画し、本年度は学会内で薬剤の適応拡大のためワーキンググループを設置し、ガイドライン作成およびチェックリストの再整備に従事することとした。

E. 平成 17 年度の研究計画

・小児リウマチ薬適応拡大プロジェクトにおいて必要とされる上記のプライオリティ・リスト薬品のうち 2 品目の基礎資料をチェックリストに沿って整備する。

1)メチルプレドニゾロン (mPSL)パルス療法

2)全身型 JIA 治療あるいはマクロファージ活性化症候群における CsA 療法

## 資料 1. 若年性特発性関節炎の治療ガイドライン案

### (1) 関節型 JIA

#### a. 診断確定まで

臨床所見、関節所見、検査所見から診断が確定するまで 1~2 週間は要する。この間、NSAID(ナイキサン、フルビプロフェン、イブプロフェン)を用いる。鎮痛効果は得られることが多く、一部の例では関節炎そのものも鎮静化する。しかし多くの例では CRP や赤沈値など炎症マーカーの鎮静化はできない。炎症マーカーが陽性である例は、鎮痛に成功しても炎症が持続していると考えべきであり、次のステップに移る。NSAID の効果がある例ではそのまま維持する。

#### b. 併用療法の開始

リウマトイド因子陽性型、抗核抗体陽性型および血清因子陰性型のうち多関節型の症例は、できるだけ早くメトトレキサート(MTX)少量パルス療法を加える。MTX は関節型 JIA の中核的治療法であるが、米国ではさらにヒドロキシクロロキンを、英国ではスルファサラジンを併用し、遅効性薬剤である MTX の作用を補完する。当初スタートした NSAID の効果が不十分であると判断された場合にも、MTX 少量パルス療法へ変更する。

MTX の効果発現までには少なくとも 8 週間程度の期間が必要である。この期間を過ぎて効果が不十分と考えられた例では、スルファサラジンを併用する。

また、即効性を期待して治療の初めから経口プレドニゾン(PSL) 5~10 mg/日を加える方法も行われている(MAP 療法)。この方法では効果の発現は 2~4 週間と比較的早い。MTX 効果が認められる時期(4~8 週間)になれば、PSL は漸減し維持量(3~5 mg/日)とする。PSL による成長障害や骨粗鬆症などの副作用の心配は少なく、かえって炎症を十分に抑制するため骨・軟骨破壊は少ない。

#### c. メトトレキサート

MTX は葉酸拮抗薬であるが、慢性関節炎における抗炎症効果の機序はいまだ不明である。小児では腎からの MTX 排泄が早いなど特有の薬物動態をとることから、欧米では JIA 治療として 10~15mg/m<sup>2</sup>/週を空腹時 1 回で投与する方法が採用されている。しかしわが国では初期投与量は乳児~幼児期前半で 2 mg/週、幼児期後半で 2~4 mg/週、学童~生徒で 4~8 mg/週が一般的である。

主要施設へのアンケート調査によると、約 73%の例が MTX 併用療法により寛解に入る。MTX の継続使用は 1~3 年が 46%、3 年以上が 32%に及んでおり、約 80%が長期使用に充分対応できている。このことは MTX の安全性と有効性を示している。

#### d. その他の疾患修飾抗リウマチ薬

米国で用いられているヒドロキシクロロキンはわが国では入手できない。英国で用いられているスルファサラジンは効果に比較して毒性が低いとされているが、わが国ではまとまった報告はない。注射用金剤(シオゾール®)は一般的な治療に抵抗する年長児に用いられることがあるが、間質性腎炎、無顆粒球症などの報告がある。経口金剤(オーラノフィン®)は小児では消化器症状が著しく継続使用が困難であり、有効性にも乏しい。成人の関節リウマチではリマチル®が用いられることが多いが、小児では腎障害の頻度が高く使用は控え



るべきである。

#### e. 生物製剤による治療

小児期の関節型 JIA の症例について、infiximab の使用はアナフィラキシーの危険があるため年長児以外には適用が困難であること、Eranercept は欧米での経験が深く、またわが国でもすでに小児治験が終了しており約 90%に効果を認め今後有望な薬剤と認識されていること、ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体(MRA)は 2004 年中に治験が開始されること、現況は以上である。

#### (2)全身型 JIA

##### 1) これまでの治療

全身型 JIA においても NSAID で対応が可能な例は確かに存在するが一部の症例に留まる。したがってステロイドが全身型 JIA 治療の中心である。しかし、しばしば大量ステロイド薬が漫然と長期にわたり投薬されたり、種々の免疫抑制薬も併用され続けたが不応である患児、マクロファージ活性化症候群へ病態移行した患児などを診療する機会も多い。

NSAID 不応例には PSL 1~2 mg/kg/日が適用される。メチルプレドニゾロン・パルス療法を行い、後療法として PSL 0.5 ~0.7 mg/kg/日を用いると入院期間の著しい短縮に繋がる場合もある。免疫抑制薬としてシクロスポリン、MTX が加えられることもあるが、少なくとも単独で活動期にある全身型の炎症抑制はできず、また併用効果も疑問である。また関節炎に対し MTX の効果が期待されるが、一般に有効ではない。関節型 JIA と全身型 JIA とでは関節炎発症の機序が異なることを示唆している。

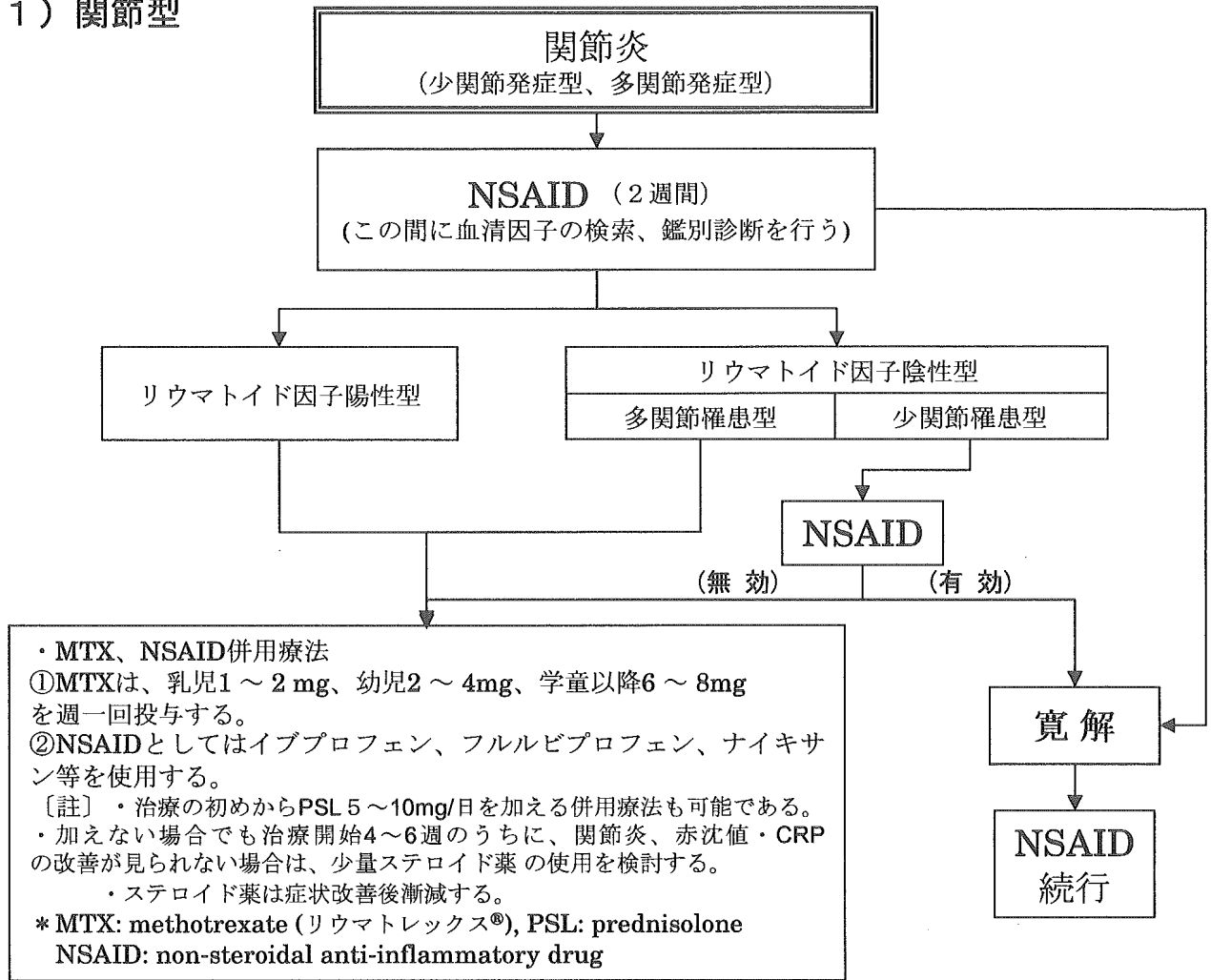
本病型は、基本的には大量ステロイド薬だけが炎症抑制効果をもつと考えられてきた。ステロイド薬は他の薬剤と異なり、生理的活性物質そのものである。ステロイド薬の薬理作用はすでに身体に備わっている受容体、細胞内代謝機構などを介して発現するので、一定量投与の後に減量に入ると安定していたこれらの生体内機構の機能縮小が過剰に生じるため直ちに再燃が起こる。したがってステロイド薬の減量はごく微量ずつ漸減するのが原則である。

##### 2) 生物学的製剤による治療

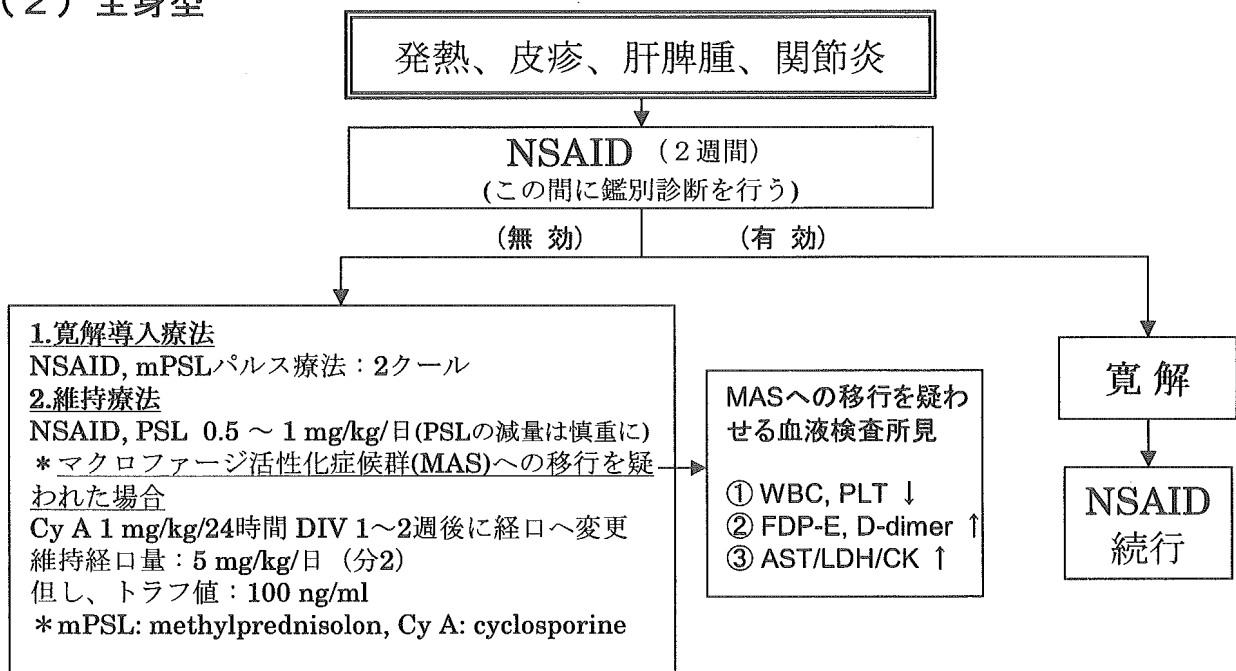
ヒト化抗 IL-6 レセプター・単クローン抗体(MRA)による治療の治験は、第二相が終了し著しい効果を得たこと、副作用は軽微であることが判明し、現在第三相が開始されている。Etanercept や Infiximab の散発的な報告では効果は 10~30%程度である。今後、MRA が第一選択薬として用いられるようになるだろう。

資料2. 若年性特発性関節炎の治療チャート (案)

(1) 関節型



(2) 全身型



### 資料 3. 小児全身性エリテマトーデスの治療ガイドライン案

臨床所見と検査所見から病状を大きく「軽症」、「中等症」、「重症（超重症）」に分ける。軽症例は発熱、皮疹、関節痛程度で、検査所見上抗核抗体陽性であるが抗 dsDNA 抗体低値、補体価正常など臓器所見に欠けるもので、また抗 SS-A 抗体やループスアンチコアグラント/β2-GPI などの陰性である。経口プレドニゾロン 10～15 mg/日程度で開始する。しかし血液・血清学的検査と諸臓器の検索を定期的に行うことは必須で、とくに低補体血症の出現には気を付ける。

中等症以降は、ループス腎炎の程度、中枢神経障害・症状や末梢神経障害・症状の有無、肺出血・心膜炎・ループス膀胱炎など稀な臓器障害の有無、オーバーラップ疾患の有無などを目安にして判断する。

中等症は、腎生検で WHO 分類 class I～II、中枢神経・末梢神経症状なく、稀な臓器症状もなく（軽度胸膜炎や心膜炎は含む）、オーバーラップ疾患はない例とする。当初、寛解導入療法としてメチルプレドニゾロン・パルス療法 2クール後、後療法は経口プレドニゾロン 0.7 mg/kg/日とする(10～20 mg/日)。ただし、発症時に中等症であっても1年経過中に病状の進行する例はしばしばあるので、血液・血清学的検査と諸臓器の検索を定期的に行うことは必須である。再燃を起こす例は「重症例」として扱うが、判断に迷う場合には専門医と協議し、治療法の選択を誤りなく行う。

重症例の判断は、腎生検で WHO 分類 class III～IV、中枢神経・末梢神経症状を伴う、寛解導入が得られてもプレドニゾロン減量中に補体の低下、抗 dsDNA 抗体の増加、尿所見の悪化などが出現し、長期投与可能なプレドニゾロン量(0.2-0.3mg/kg/day)では寛解維持が困難な症例を有する例を含む。これらの例では寛解導入療法として、シクロホスファミド・パルス療法（1年コース）を開始するか、抗凝固療法とともにメチルプレドニゾロン・パルス療法を2クール行い、まず炎症抑制を行った後にシクロホスファミド・パルス療法（1年コース）を開始することも多く、専門医との連絡を密に行い適用時期の判断を誤りなく行うことが重要である。寛解維持療法は、抗炎症薬として経口プレドニゾロン 15～20 mg/日、免疫抑制薬としてアザチオプリン 1～2 mg/kg/日（年齢・体重により 25～100 mg/日）またはミゾリビン 3～5mg/kg/日(およそ 100～200 mg/日)とする。

超重症例は、ネフローゼ症候群～急性腎不全に至ったループス腎炎（通常腎生検所見も WHO 分類 class IV, class VI）、けいれん・意識障害、末梢神経麻痺と運動障害、しばしばまれな臓器症状も併発、血液検査でも著しい白血球（リンパ球）減少症や血小板減少症、フィブリン分解産物の高値と凝固線溶系の破綻、低アルブミン血症など緊急対応を要する数値にも異常を認める。このような例では即座に抗血栓、抗凝固療法を開始するとともに、寛解導入療法としてメチルプレドニゾロン・パルス療法2クール後、シクロホスファミド・パルス療法（1年コース）を開始する。したがって専門医との協働による治療が望まれる。なお、オプションとして二重濾過血液浄化療法、血漿交換療法の適応となる例もある。

なお WHO 推奨のシクロホスファミド・パルス療法（1年コース）の投与量は総量でも約

4gである。一方、副作用として危惧される生殖腺障害、骨髄抑制などは、ひとりの小児に20~30g以上のシクロホスファミドの使用蓄積があつて初めて起こり得る。したがつてシクロホスファミド・パルス療法は、小児にとって効果的であつ安全な治療法といえる。

#### 資料5. 若年性皮膚筋炎の治療ガイドライン案

若年性皮膚筋炎の治療は、発病時の筋炎の程度により決定する。ただし血清筋原性酵素の上昇が必ずしも筋炎の程度を的確に示すわけではないため、筋痛・筋把握痛、Gower 徴候の程度などの臨床所見やMRI、筋電図などの検査所見を併用して総合的な判断をすることが重要である。

若年性皮膚筋炎にはいくつかの病型が知られており、個々の病型に沿つた治療法が選択される。

もっとも一般的なBrunsting型(約90%)の治療は、抗炎症薬であるステロイド薬と免疫抑制薬の併用が基本となる。経口プレドニゾロン 10~15 mg/日程度に加えて、アザチオプリン 25~100 mg/日、またはMTX 4~8 mg/週を用いる。ステロイド薬が開始されるとCK値やミオグロビンはすみやかに正常化していき、CK値は活動性標識には使用できなくなる。この時点でアルドラーゼ、赤沈値、FDP-E値の正常化が目標になる。ただし、皮膚所見の改善は、この治療法では通常は得られない。

全身に及ぶ血管炎の著しい例、激症型(約10%)や消化管出血を伴うBanker型(rare)、ステロイド薬では1~3年以内に再燃を繰り返す例などでは、シクロホスファミド・パルス療法の選択が必須である例がある。このような例については、シクロホスファミド・パルス療法についての了解を得るためにも専門医への相談が欠かせない。治療の実際は、速効的効果を得るためにまずメチルプレドニゾロン・パルス療法2クールを行ない、その後シクロホスファミド・パルス療法へ移行する。寛解維持には経口プレドニゾロン 10~20 mg/日とアザチオプリン、メトトレキサートなどの併用を行う。

CK値が数万mg/dlに及ぶ激症型では、ステロイド薬の速効性効果を狙つてメチルプレドニゾロン・パルス療法を2クール行い、引き続いてシクロホスファミド・パルス療法に移行する。ミオグロビン値も急速に上昇するがCrash症候群と同様の急性腎不全の原因となるため、血漿交換療法を考慮する。いずれの場合でも、薬物療法のほか、筋力低下・筋拘縮に対する理学療法を炎症鎮静化の後、速やかに行うことも治療上重要である。

皮下石灰化に対応できる治療法は開発されていない。皮下組織炎や脂肪組織炎にはステロイド薬は無効である。

大量γグロブリン療法は長期的予後についての検討は行われていない。シクロスポリンは間質性肺炎に有効とする報告が多いが、筋炎そのものについての長期的効果は明らかではない。