

201023008B

小児期のリウマチ・膠原病の 難治性病態の
診断と治療に関する研究

平成20年度～平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 横田 俊平

目 次

小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究 (課題番号：H20-免疫-一般-008)

1. 全体研究

| | |
|---------------------|----|
| 1-1. 3か年総括 | 1 |
| 1-2. 平成20年度総括報告書 | 6 |
| 1-3. 平成21年度総括報告書 | 10 |
| 1-4. 平成22年度総括報告書 | 14 |
| 資料1. 一次調査のアンケート調査用紙 | 22 |
| 資料2. 二次調査の依頼文と調査用紙 | 24 |

2. 分担研究

| | |
|--|-----|
| 2-1. 若年性特発性関節炎(JIA)の難治性病態と治療に関する研究 | 70 |
| 2-2. 小児全身エリテマトーデス(SLE)の難治性病態と治療に関する研究 | 74 |
| 2-3. 若年性皮膚筋炎(JDM)の難治性病態と治療に関する研究 | 79 |
| 2-4. 小児期発症の全身性強皮症(SSc)の難治性病態と治療に関する研究 | 85 |
| 2-5. 小児における混合性結合組織病(MCTD)の難治性病態と治療に関する研究 | 91 |
| 2-6. 小児期の血管炎症候群(高安病)の難治性病態と治療に関する研究 | 96 |
| 2-7. 小児線維筋痛症の難治性病態と治療に関する研究 | 101 |
| 2-8. 小児肉膜炎フォローアップに関する研究 | 106 |
| 2-9. 小児期発症シェーグレン症候群の難治性病態と治療に関する研究 | 111 |

1. 全体研究

1-1. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）3か年総括

研究課題：小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究 （課題番号：H20 - 免疫 - 一般 - 008）

研究代表者：横浜市立大学医学研究科発生成育小児医療学 教授 横田 俊平

研究要旨

近年炎症病態の臨床医学による解明が進み、リウマチ・膠原病の病態理解の進歩は新しい治療薬の開発にまで至っている。早期診断・早期治療の原則さえ貫ければ臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好な予後を期待できる。しかし小児科領域においては、「難治性病態」は治療法が未確立で長期的予後どころか短期的予後も不良のままである。そこで、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成を研究の最終目標として、平成20年～22年の3年間にわたり本研究班は設立された。

平成20年度は、1) 難治性小児リウマチ性疾患について一次全国調査、2) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定（二次調査票の作成）等の検討を行なった。平成21年度は、1) 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いての世界的規模での収集、(2) 難治例・死亡例の詳細調査（二次調査）の実施、等を行なった。また、平成22年度は、一次・二次全国調査において難治例、死亡例の頻度が最も高かった若年性皮膚筋炎について、臨床面と病理面の両面から詳細な検討を行なった。病態が進行期に入ると、抗炎症および免疫抑制治療が奏功することはないことが臨床的に判明しており、今回の検討会議で新たな治療戦略が討議された。今後はその普及を図っていくことが、本研究班の今後の使命になると思われた。

| | | | |
|-------|-------|-----------------------|------|
| 研究分担者 | 武井 修治 | 鹿児島大学医学部保健学科 | 教授 |
| | 三好 麻里 | 兵庫県立こども病院アレルギー科 | 部長 |
| | 金城 紀子 | 琉球大学医学部小児科 | 助教 |
| | 森 雅亮 | 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科 | 准教授 |
| | 村田 卓士 | 大阪医科大学小児科 | 准講師 |
| | 永井 和重 | 滝川市立病院小児科 | 主任医長 |
| | 今川 智之 | 横浜市立大学医学研究科小児科 | 准教授 |
| | 升永 憲治 | 久留米大学医学部感染医学講座 | 講師 |
| | 中野 直子 | 松山市民病院小児科 | 部長 |
| | 小林 法元 | 信州大学医学部小児医学講座 | 助教 |
| | 岩田 直美 | あいち小児保健医療総合センター感染免疫科 | 医長 |
| | 梅林 宏明 | 宮城県立こども病院総合診療科 | |

1 研究目的

平成12年度厚生省科研費補助金で行った「若年性関節リウマチの実態調査」を基礎に、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、(1)全国的な頻度調査を行い、罹患児と死亡例の主治医・病理医を糾合して検討会を設ける、(2)炎症学的検討により病態を分析し、個々の治療法の是非につき検討を行う、(3)班員の総力を挙げて文献検索システムにより症例・報告を集めて難治性病態の診断・治療の世界的趨性を知り、臨床経過、治療方法について検討を行う、(4)以上の研究をまとめ上げ、エビデンスに基づいた、現状で考え得る最良の診断と治療方法についてガイドラインの作成を行い医療行政施策に資する、(5)小児リウマチ医の育成に向けた研修システムの構築を行う、などを研究の骨子とした。

2 研究方法

- 1) 本研究は、以下の方法で進められた。
 - (1) 小児リウマチ・膠原病の難治性病態全国調査を行い、その頻度を把握する(表1、2)。
 - (2) 剖検を行った症例を全国的に検索・収集し、その主治医と病理医とを招集して合同検討会を催す。
 - (3) 文献検索システムを駆使して希少な難治症例の世界的規模の収集・検討を行う。
 - (4) 以上より、各疾患の難治性病態の発症メカニズムを推察して最良の診断・治療ガイドラインの作成を行う。
 - (5) 小児リウマチ専門医を網羅した検討会を通じて、個々の症例に最良の治療法

を勧告し主治医へフィードバックし、現在罹病中の病児にも適切な治療の恩恵に浴せる状況をつくる。

- 2) 「難治性病態」として抽出した疾患は、以下の通りである；(1) 若年性特発性関節炎 (JIA)：マクロファージ活性化症候群 (MAS) とメトトレキサート不応多関節型 JIA、ステロイドでコントロールのつかない全身型関節炎、(2) 全身性エリテマトーデス (SLE)：ループス腎炎 (IV型、V型)、中枢神経ループス、肺胞出血 (肺病変) と血小板低値持続症例、(3) 若年性皮膚筋炎 (JDM)：間質性肺炎・肺病変、皮下脂肪織炎・lipodystrophy と全身性石灰化症例、(4) 小児強皮症：肺病変、シクロホスファミド抵抗症例、(5) 混合性結合組織病 (MCTD) における肺高血圧症、レイノー現象に伴う皮膚潰瘍、(6) 小児期の血管炎症候群における高安病の確定診断法、ステロイド+シクロホスファミド抵抗例の治療 (とくに HLA B52 + 症例)、(7) 若年性線維筋痛症：診断の手順、成人と小児の線維筋痛症の差異と臨床像、(8) 小児リウマチ性疾患：眼病変、(9) シェーグレン症候群における長期的予後、の9疾患とした。

(倫理面への配慮)

- (1) 本研究の研究対象となる患児・保護者に対し研究参加に関する利益と不利益について口頭・文書にて説明し同意を得た上で、患者病歴の疫学的調査を行った。また患児と保護者より研究参加に関する同意がなされなかった場合にも不利益が生じない旨、口頭・文書にて伝えた。さ

らに本疫学研究に関して研究代表者が所属する横浜市立大学における研究倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得た上で研究を開始した。

(2) 個人情報の保護に関する法律（平成15年5月法律第57号）第50条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理した。研究結果の公表に際しては、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

3 研究結果

初年度に行なった全国的な一次調査の結果（「症例あり」との返答のあった410施設、計2,832症例）（資料3）のうち、平成21年度には、難治例・死亡例を有するとの回答があった133施設に二次調査用紙を依頼した（資料2）。その結果、73施設（54.9%）から回答を得、計312症例が報告された。難治症例は、JIA症例が最も多く（184例、59%）、ついでSLE症例（36例、11%）、JDM症例（30例、10%）の順であった。

JIA症例の内訳は、①全身型（MAS合併例：28例（26.7%）、頻回再燃例：65例、原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例：12例）、②多関節型（MTX不応例：59例、原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例：6例）、③少関節型（原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例：13例）だった。

JIAの死亡例は、MAS、CMV肺炎、間質性肺炎がそれぞれ1例ずつ認められた。SLEでの死亡例はなかったが、JDMでは間質性肺炎2例、脂肪織炎1例、不明1例の計4例が報告された。その他

の疾患では、血管炎症候群で敗血症の死亡が1例みられた（資料4）。

平成22年度の重点的研究として、全国調査において難治例、死亡例の頻度が最も高かった若年性皮膚筋炎について、臨床面と病理面の両面から詳細な検討を行った。これまで、平成12年度の厚生省科学研究で明らかになった小児期のリウマチ・膠原病の発生頻度では、若年性皮膚筋炎は第3位の発生頻度ではあったが（小児人口10万人あたり若年性特発性関節炎 8.79人、全身性エリテマトーデス 4.70人、若年性皮膚筋炎 1.74人）、日本リウマチ学会や日本小児リウマチ学会の学術集会などにおいて本疾患の予後不良例の報告が相次いでいたため、重点的な研究対象として取り上げた。さらに世界的な文献検索においても、本疾患の予後についてようやく研究課題として浮上している

この結果、若年性皮膚筋炎での死因はすべて間質性肺炎であることが判明し、またこれまで考えられていた肺線維化に伴う病態ではなく、むしろ急性呼吸障害（ARDS）に近い病態であることが判明した。今後の治療法の検討にきわめて有用であった（後述の平成22年度報告書参照）。

4 考察

全国調査と文献検索システムにより、小児リウマチ・膠原病の難治性病態症例を収集することができ、全体像を把握することができた。特に、若年性皮膚筋炎の死亡例の報告はこれまでの間質性肺炎

とは異なり ARDS 様病態が原因と判明した。また若年性皮膚筋炎の間質性肺炎併発例について、臨床症状・検査所見・画像所見から種々の重要な特徴を把握することができた。その他の難治性小児リウマチ性疾患における死亡例についても、この検討会の成功を受けて今後順次検討を加えていく予定である。

5 評価

1) 達成度について

本研究では、①全国調査を通じて、その頻度が明らかになった、②剖検例の臨床的、病理学的な検討を行い、診断・治療の共通の問題点から病態形成因子を抽出することができた、③文献検索から得た症例の情報から難治性病態の診断・治療の世界的趨性をまとめることができた。本研究の最終目標とした難治性病態の診断・治療のガイドラインの作成に向け、十分に情報を収集することができた。以上、達成度は高い。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児リウマチ・膠原病の難治性病態の全国調査によりその頻度を把握できたこと、若年性皮膚筋炎に併発する間質性肺炎の病態、病理像について集中的学際的な検討を行うことができたことは特筆に値する。この点についての検討は、国内・国外を通じて本研究が初めてである。

3) 今後の展望について

診断・治療のガイドライン作成と普及により、リウマチ・膠原病診療の一般医と専門医の診療の分業体制が進む。難治例は専門医の医療に集約化され、子ども

たちの医療・福祉の向上につながる。政策的には、診断・治療のガイドラインを「難病指定」などに活用でき、治療の標準化は医療費請求の客観化につながる。

4) 研究内容の効率性について

今回行った全国調査や文献検索で蓄積されたデータを利用して、各疾患の難治病態の診断・治療ガイドラインを作成し、今後の病態解明に役立てることができるという点で、効率性も高い。

6 結論

本研究の最終目標は、小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成である。これまで、本研究班では 1) 全国調査による小児難治例の収集と診断・治療に関わる問題点の把握と改善、2) 文献検索システムによる世界的な希少難治性病態症例の収集と検討、3) 炎症病態の基礎的検討からの治療法評価など、多角的に解析を行ってきた。一次・二次全国調査において難治例、死亡例の頻度が最も高かった若年性皮膚筋炎については、臨床面と病理面の両面から詳細な検討を行うことができた。病態が進行期に入ると、抗炎症および免疫抑制治療が奏功することはないことが臨床的に判明しており、今回の検討会議で新たな治療戦略が生まれればその普及を図っていくことが、本研究班の今後の使命になると思われた。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 8 件

原著論文による発表 5 件

それ以外の発表 1件

該当なし。

〈そのうち主なもの〉

論文発表

・横田俊平, 他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き 2009 エタネルセプト. 日本小児科学会雑誌 113 : 1344-1352, 2009

学会発表

・森 雅亮, 他. 小児薬物療法の最近の話題－臨床研究の成果と課題－. 小児における抗リウマチ薬の適正使用～メトトレキサート適応拡大, トシリズマブ治験～. 第113回日本小児科学会学術集会. 2010.4. 盛岡.

2) 海外

口頭発表 5件

原著論文による発表 3件

それ以外の発表 1件

〈そのうち主なもの〉

論文発表

・Yokota S, Kishimoto T. 「Tocilizumab: molecular intervention therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis.」 Expert Rev Clin Immunol. 6:735-43, 2010.

学会発表

・Takei S, et al. Current clinical features and outcomes of children with SLE in Japan: Results of 1995-2006 Survey. 13th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR), Yokohama city, 2008.9

8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1) 特許取得、2) 実用新案登録とも、

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究
(H20 - 免疫 - 一般 - 008)

平成 20 年度 総括研究報告書 研究代表者 横田 俊平

平成 20 (2008) 年 3 月

研究要旨

近年炎症病態の臨床医学による解明が進み、リウマチ・膠原病の病態理解の進歩は新しい治療薬の開発にまで至っている。早期診断・早期治療の原則さえ貫ければ臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好な予後を期待できる。しかし小児科領域においては、「難治性病態」は治療法が未確立で長期的予後どころか短期的予後も不良のままである。そこで、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成を研究の最終目標として本研究班は設立された。

本年度は 1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査 (一次調査、2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集、3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定 (二次調査票の作成) 等の検討を行なった。

A. 研究目的 (背景)

近年炎症病態の臨床医学による解明が進み、リウマチ・膠原病の病態理解の進歩は新しい治療薬の開発にまで至っている。早期診断・早期治療の原則さえ貫ければ臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好な予後を期待できる。しかし小児科領域においては、小児リウマチ医が全国でわずか 40 数名と寡少のためリウマチ・膠原病診療の進歩が全国に行き渡らず、また「難治性病態」はさらに少数例のため治療法が未確立で長期的予後どころか短期的予後も不良のままである。

そこで平成 12 年度厚生省科研費補助金で行った「若年性関節リウマチの実態

調査」を基礎に、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、(1) 全国的な頻度調査を行い、罹患児と死亡例の主治医・病理医を糾合して検討会を設ける、(2) 班員の総力を挙げて文献検索システムにより症例・報告を集めて難治性病態の診断・治療の世界的趨性を知り、臨床経過、治療方法について検討を行う、(3) 炎症学的検討により病態を分析し、個々の治療法の是非につき検討を行う、(4) 以上の研究をまとめ上げ、エビデンスに基づいた、現状で考え得る最良の診断と治療方法についてガイドラインの作成を行い医療行政施策に資する、(5) 小児リウマチ医の育成に向けた研修システムの構築を行う、などを研究の骨子とした

研究目的とする。

B. 研究方法

本難治性病態の研究は5本の柱から成り、その達成目標は 1) 全国調査による小児難治例の収集と診断・治療に関わる問題点の把握と改善、2) 文献検索システムによる世界的な希少難治性病態症例の収集と検討、3) 炎症病態の基礎的検討からの治療法評価、4) 診断・治療のガイドライン作成、5) 小児リウマチ医の育成システムの樹立、である。

本年度の研究として、(1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査を行い、その頻度と難治症状、死亡例について一次調査を行う、(2) 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いて世界的規模での収集を行う、(3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定(二次調査票の作成)等の検討を行うことを予定した。

(1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査(一次調査)

研究を行う難治性小児リウマチ性疾患の対象として、①若年性特発性関節炎(JIA)におけるマクロファージ活性化症候群とメトトレキサート不応多関節型JIA、②全身性エリテマトーデスにおけるループス腎炎、中枢神経ループス、肺胞出血(肺病変)と血小板低値持続症例、③若年性皮膚筋炎における間質性肺炎・肺病変、皮下脂肪織炎・lipodistrophyと石灰化症例、④小児強皮症における肺病変、シクロホスファミド抵抗症例、⑤混合性結合組織病における肺高血圧症、

レイノー現象に伴う皮膚潰瘍、⑥小児期の血管炎症候群における高安病の確定診断法、ステロイド+シクロホスファミド抵抗例の治療、⑦線維筋痛症における診断の手順、成人と小児の線維筋症の差異と小児線維筋症の臨床像、⑧小児リウマチ性疾患における眼病変、⑨シェーグレン症候群における長期的予後の9疾患・症状を決定した。これらの疾患について、全国の小児科入院施設約3,000ヵ所に対して、難治性病態の病児の症例数と病状についてのアンケート調査を行った。

(2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集

難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につきPubMed等の文献検索システムを使って情報を集めて研究資料とし、研究班会議で診断の標準化、治療の有効性、新しい治療の導入の可能性の検討を行った。この結果を診断・治療のガイドラインに生かす。

(3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定(二次調査票の作成)

今回行なった全国アンケートの結果を基盤として、上記の「難治性小児リウマチ性疾患」9疾患に対して更に個別に二次調査票を作成した。

(倫理的配慮)

• 本研究において研究対象となる患児ならびに保護者に対して研究参加に関する利益と不利益について口頭および文書にて説明し同意を得た上で、患者病歴について疫学的調査を行う。また患児と保護者より研究参加に関する同意がなされなかった場合にも不利益が生じない旨、口頭および文書にて伝えた。

さらに本疫学研究に関して研究代表者が所属する横浜市立大学における研究倫理委員会に研究計画書を提出し承認を得た上で研究を開始した。

- 個人情報の保護に関する法律（平成15年5月法律第57号）第50条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理する。研究結果の公表に際しては、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

C. 研究結果

1) 全国アンケート集計結果

アンケートを配布した小児科施設は3,013病院で、小児科が閉鎖あるいは縮小化された病院等を除いた1,123施設から返答を得た（37.3%）。このうち「症例あり」との返答を頂いたのは410施設で、総計2,832例の報告があった。その内訳は、①若年性特発性関節炎：1,319例、②全身性エリテマトーデス：633例、③若年性皮膚筋炎：252例、④小児強皮症：31例、⑤混合性結合組織病：92例、⑥小児期血管炎症候群：110例、⑦線維筋痛症：99例、⑧小児リウマチ性疾患における眼病変：159例、⑨シェーグレン症候群：137例であり、頻度的には若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎の順で、平成12年度の全国調査の際に得られた頻度調査の結果と差異はなかった。上記の疾患群のうち、死亡した症例は①14例（1.1%）、②3例（0.7%）、③12例（4.8%）、⑤4例（4.3%）、⑥2例（1.8%）で、若年性皮膚筋炎と混合性結合組織病での死亡割合が有意に高かった。ま

た、集計結果から難治性小児リウマチ性疾患が満遍なく全国の小児科施設において診察されている現状も確認された。

2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集

各難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につき、実情を把握することができた。来年度に行なう難治例の二次調査票の作成のために十分な情報を得ることができた。

3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定(二次調査票の作成)

各難治性病態において、その重症化因子あるいは死因を探るため、各疾患ごとに適した二次調査票を作成した。来年度早々にこれらの調査票を配し、詳細な実態調査を行なう予定である。

D. 考察

リウマチ・膠原病の臨床は、成人でも小児でも最近になって専門化された分野である。しかし免疫学の発展に支えられた病態研究と治療薬・治療法の進歩は著しい。最近のサイトカイン遮断薬による関節リウマチ及び若年性関節リウマチのほぼ完全な炎症抑制はその成果の一端である。しかし一般臨床の中では依然旧態然たる診療が行われ、専門医療と一般医療との間に著しい格差が生じている。今回の研究はリウマチ・膠原病の難治性病態に研究を絞り剖検例の検討と文献検索システムを用いた症例検討の上で、子どもを不幸な転帰から守る診断・治療のガイドラインの作成を目的としている。わが国でも欧米諸国でも、小児期

リウマチ・膠原病の個々の疾患の発症率はおよそ小児人口10万人対数人～20人である（平成12年度調査結果）。しかし難治性病態についてはさらに少なく（なお川崎病の難治例は年間600～800名）、診断・治療の詳細は文献に頼らざるを得ず、また治療の結果についての報告はごく限られている。したがって症例検討と報告文献の精査を基盤とした「診断・治療のガイドライン」の作成は必要不可欠であると同時に、やがてこのガイドラインに基づいた治療経験を糾合することにより、次世代の治療への橋渡しになることを期待している。

本年度は、1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査を行い、その頻度と難治症状、死亡例について一次調査を行う、2) 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いて世界的規模での収集を行う、3) 次年度に行う難治例の詳細調査における調査項目の選定等の検討を行うことができた。全国アンケートの結果（総計2,832例）、平成12年度の全国調査の際に得られた頻度調査の結果と同様、小児期3大リウマチ性疾患は①若年性特発性関節炎、②全身性エリテマトーデス、③若年性皮膚筋炎であることが確認できた。また、難治症例における死亡例の割合が高いのは、若年性皮膚筋炎252例中12例（4.8%）と混合性結合組織病92例中4例（4.3%）であった。この死亡例の詳細な解析を来年度に徹底的に行なう。集計結果から、難治性小児リウマチ性疾患が満遍なく全国の小児科施設において診察されている現状も確認された。また、難治

性小児リウマチ性疾患ごとに文献検索システムによる難治性病態症例を収集することができたため、各難治性病態においてその重症化因子あるいは死因を探るための二次調査票を作成するに至った。来年度早々にこれらの調査票を配し、詳細な実態調査を行なう準備が整った。

E. 結論

本研究の最終目標である小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成に向けて、本年度は1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査（一次調査、2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集、3) 次年度に行う難治例の詳細調査のための調査項目の選定（二次調査票の作成）等の検討を行なうことができた。来年度からも上記の最終目標達成のため、更なる検討・解析を行っていく所存である。

F. 健康危険情報

特記すべきなし。

G. 研究発表

本年度はなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究
(H20 - 免疫 - 一般 - 008)

平成 21 年度 総括研究報告書
研究代表者 横田 俊平
平成 22 (2010) 年 5 月

研究要旨

近年炎症病態の臨床医学による解明が進み、リウマチ・膠原病の病態理解の進歩は新しい治療薬の開発にまで至っている。早期診断・早期治療の原則さえ貫ければ臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好な予後を期待できる。しかし小児科領域においては、「難治性病態」は治療法が未確立で長期的予後どころか短期的予後も不良のままである。そこで、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成を研究の最終目標とし本研究班は設立された。

本年度は、(1) 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いての世界的規模での収集、(2) 難治例・死亡例の詳細調査（二次調査票）の実施、等を行った。

A. 研究目的（背景）

近年炎症病態の臨床医学による解明が進み、リウマチ・膠原病の病態理解の進歩は新しい治療薬の開発にまで至っている。早期診断・早期治療の原則さえ貫ければ臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好な予後を期待できる。しかし小児科領域においては、小児リウマチ医が全国でわずか 40 数名と寡少のためリウマチ・膠原病診療の進歩が全国に行き渡らず、また「難治性病態」はさらに少数例のため治療法が未確立で長期的予後どころか短期的予後も不良のまま

である。

そこで平成 12 年度厚生省科研費補助金で行った「若年性関節リウマチの実態調査」を基礎に、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、(1) 全国的な頻度調査を行い、罹患児と死亡例の主治医・病理医を糾合して検討会を設ける、(2) 班員の総力を挙げて文献検索システムにより症例・報告を集めて難治性病態の診断・治療の世界的趨性を知り、臨床経過、治療方法について検討を行う、(3) 炎症学的検討により病態を分析し、個々の治療法の是非につき検討を行う、(4)

以上の研究をまとめ上げ、エビデンスに基づいた、現状で考え得る最良の診断と治療方法についてガイドラインの作成を行い医療行政施策に資する、(5) 小児リウマチ医の育成に向けた研修システムの構築を行う、などを研究の骨子とした研究目的とする。

B. 研究方法

本難治性病態の研究は5本の柱から成り、その達成目標は 1) 全国調査による小児難治例の収集と診断・治療に関わる問題点の把握と改善、2) 文献検索システムによる世界的な希少難治性病態症例の収集と検討、3) 炎症病態の基礎的検討からの治療法評価、4) 診断・治療のガイドライン作成、5) 小児リウマチ医の育成システムの樹立、である。

本年度の研究として、(1) 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いて世界的規模での収集、(2) 難治例・死亡例の詳細調査(二次調査票)の実施および集計、の検討を行った。

(1) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集

難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につき文献検索システムを使って情報を集めて研究資料とし、研究班会議で診断の標準化、治療の有効性、新しい治療の導入の可能性の検討を行った。来年度は、これらの結果を診断・治療のガイドラインに生かしていく。

(2) 難治例・死亡例の詳細調査(二次調査)の実施および集計

昨年行なった全国調査の結果(「症例

あり」との返答のあった410施設、計2,832症例)のうち、難治例・死亡例を有するとの回答があった133施設に二次調査用紙を送付した。その結果、73施設(54.9%)から回答を得、計312症例が報告された。

本研究当初に「難治性病態」として選出した9疾患(①若年性特発性関節炎(JIA)におけるマクロファージ活性化症候群とメトトレキサート不応多関節型JIA、②全身性エリテマトーデス(SLE)におけるループス腎炎、中枢神経ループス、肺胞出血(肺病変)と血小板低値持続症例、③若年性皮膚筋炎(JDM)における間質性肺炎・肺病変、皮下脂肪織炎・lipodistrophyと石灰化症例、④小児強皮症における肺病変、シクロホスファミド抵抗症例、⑤混合性結合組織病(MCTD)における肺高血圧症、レイノー現象に伴う皮膚潰瘍、⑥小児期の血管炎症候群における高安病の確定診断法、ステロイド+シクロホスファミド抵抗例の治療、⑦線維筋痛症における診断の手順、成人と小児の線維筋症の差異と小児線維筋症の臨床像、⑧小児リウマチ性疾患における眼病変、⑨シェーグレン症候群における長期的予後)に対して個別に二次調査票を作成し、調査を実施し得られた結果を集計した。

(倫理的配慮)

- 本研究において研究対象となる患児ならびに保護者に対して研究参加に関する利益と不利益について口頭および文書にて説明し同意を得た上で、患者病歴について疫学的調査を行う。また患児と保護者より研究参加に関する同意

がなされなかった場合にも不利益が生じない旨、口頭および文書にて伝えた。さらに本疫学研究に関して研究代表者が所属する横浜市立大学における研究倫理委員会に研究計画書を提出し承認を得た上で研究を開始した。

- 個人情報の保護に関する法律（平成15年5月法律第57号）第50条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理する。研究結果の公表に際しては、個人の特定が不可能であるよう配慮した。

C. 結果

1) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集：

各難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につき実情を把握できたので、現在情報整理を行っている。

2) 難治例・死亡例の詳細調査（二次調査）の実施および集計：

各難治性病態において、その重症化因子あるいは死因を探るため、それぞれの疾患に適した二次調査票を作成した。本年度これらの調査票を配し、詳細な実態調査（二次調査）を行なった。調査によって得られた結果の概要を以下に示す。

- 難治症例は、JIA 症例が最も多く（184例、59%）、ついで SLE 症例（36例、11%）、JDM 症例（30例、10%）の順であった。
- JIA 症例の内訳は、①全身型（マクロファージ活性化症候群（MAS）合併例：28例（26.7%）、頻回再燃例：65例、原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例：12例）、②多関節

型（MTX 不応例：59例、原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例：6例）、③少関節型（原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例：13例）だった。

- JIA の死亡例は、MAS、CMV 肺炎、間質性肺炎がそれぞれ1例ずつ認められた。
- SLE 症例に関しては、研究分担者報告（武井 Dr）に詳細が記載されているので、参照のこと。
- SLE での死亡例はなかったが、JDM では間質性肺炎2例、脂肪織炎1例、不明1例の計4例が報告された。
- その他の疾患では、血管炎症候群で敗血症の死亡が1例みられた。

D. 考察

本年度は、昨年度行った難治性小児リウマチ性疾患についての一次調査結果に基づき、1) 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いて世界的規模での収集を行い、2) 難治例・死亡例の詳細調査（二次調査）を実施した。

難治性小児リウマチ性疾患ごとに文献検索システムによる難治性病態症例を収集することができたため、各難治性病態においてその重症化因子あるいは死因を探るための二次調査票を作成した。本年度はこれらの調査票を配し、詳細な実態調査（二次調査）を実際に行った。難治症例における死亡例の割合が高い、JDM と MCTD については、来年度開始早々に病理医、症例主治医を交えた死亡例の詳細な解析を予定している、また、その他の難治性小児リウマチ性疾患にお

ける死亡例についても順次検討を加えていく予定である。

E. 結論

本研究の最終目標である小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成に向けて、本年度は1) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集整理, 3) 難治例・死亡例の詳細調査（二次調査）の実施、等の検討を行なうことができた。

来年度は上記の最終目標達成のため、更なる検討・解析を行っていく所存である。

F. 健康危険情報

特記すべきなし。

G. 研究発表

本年度はなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

1 - 4. 平成 22 年度報告書
厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究
(H20 - 免疫 - 一般 - 008)

平成 22 年度 総括研究報告書
研究代表者 横田 俊平
平成 23 (2011) 年 5 月

研究要旨

若年性皮膚筋炎は、小児期のリウマチ性疾患の中で若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデスにつぎ、第三位の発生頻度の疾患である。平成 12 年度の厚生労働省研究班の全国調査では小児人口 10 万人対 1.74 人であり、欧米からの報告とほぼ同様の頻度であった。

しかし、平成 21 年度の小児リウマチ性疾患難治性病態の調査で、予後不良例は若年性皮膚筋炎にもっとも多く、その原因は急速に進行する「間質性肺炎」の併発例に集中している実態が明らかになった。

そこで平成 22 年度の研究課題として、若年性皮膚筋炎の病態解明については、死亡例が年間 5 ～ 10 例であり、剖検で得られた所見が知識として共有されていない実態に鑑み、また個々の剖検例の共通点と相違点を明らかにし、剖検所見と臨床経過とを突き合わせて考えることを目的として、剖検を担当した病理医と主治医とに参集戴き、CPC 形式で剖検例の検討を行った。

小児リウマチ性疾患の難治性病態の研究
～若年性皮膚筋炎の致死性病態の検討と対策～

【緒言】

若年性皮膚筋炎は、小児期のリウマチ性疾患の中で若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデスにつぎ、第三位の発生頻度の疾患である。平成 12 年度の厚生労働省研究班の全国調査では小児人口 10 万人対 1.74 人であり、欧米からの報告とほぼ同様の頻度であった。

しかし、平成 21 年度の小児リウマチ性疾患難治性病態の調査で、予後不良例は若年性皮膚筋炎にもっとも多く、その原因は急速に進行する「間質性肺炎」の併発例に集中している実態が明らかになった。

そこで平成 22 年度の研究課題として、
1) 若年性皮膚筋炎にみる急速進行性間質性肺炎の病態を明らかにすること、
2) 病態に沿った治療法を確立すること、
3) 早期診断・早期治療介入のためのガイド

ラインを作成すること、の3点について検討することとした。

とくに病態解明については、死亡例が年間5～10例であり、剖検で得られた所見が知識として共有されていない実態に鑑み、また個々の剖検例の共通点と相違点を明らかにし、剖検所見と臨床経過とを突き合わせて考えることを目的として、剖検を担当した病理医と主治医とに参集戴き、CPC形式で剖検例の検討を行うこととした。

【症例検討】

症例1(札幌医科大学小児科):9歳、男児。

主訴:発熱、皮疹、顔面紅斑。

臨床経過:5月から37℃台の発熱が続き、8月に入り38℃台の高熱が時持続するようになった。発熱とほぼ同時期に始まった膿痂疹様皮疹も体幹部、肘、膝、手背へと広がっていった。9月両頬部に紅斑が出現し受診となった。入院時には跛行を認め、皮疹として蝶形紅斑、Gottron徴候を認めた。肺野には水疱ラ音を聴取した。入院時血液検査では、白血球数は1,800/ulと減少し、ヘモグロビン9.3g/dlと貧血があり、血小板数11.5万/ulと減少していた。しかし、CK 47 IU/L、AST 207 IU/L、LDH 564 IU/L、アルドラーゼ16.7 IU/Lと筋原性酵素の上昇は奇異なパターンを示した。特異的所見として尿β2-ミクログロブリン6,689 μg/L、KL-6 1,275 U/mlと著増していた。凝固線溶系検査では、PT-INR 0.95、APTT 34.5 sec.と正常であったが、FDP 9 ug/ml、D-dimer 5.7 ug/mlとフィブリン分解を認めた。抗核抗体80倍、抗Jo-1抗体<7.0 U/mlであった。皮膚

生検にて膠原病が疑われた。筋電図ではshort duration/low amplitudeと筋炎の所見を呈し、MRIでは外閉鎖筋、内転筋、恥骨筋にT2 highの筋炎像を認めた。胸部CT scanでは胸水を認め(図1、2)、Gaシンチグラフィでは間質性肺炎を疑う所見を得た。若年性皮膚筋および間質性肺炎の診断を得て、メチルpredニゾロン・パルス療法後に経口predニゾロン20 mg/日を開始し、一次4,000 U/mlまで上昇したKL-6は約500 U/mlまで減少したが、その後徐々に再上昇し、経静脈的シクロフォスファミド・パルス療法に踏み切ったものの間質性肺炎像は悪化の一途を辿り、シクロスポリン、FK506、リツキサンの投与を行ったが、約4カ月の経過で死亡した。その後

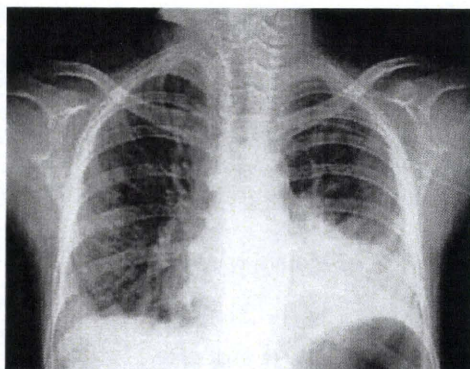


図1:胸部X線像

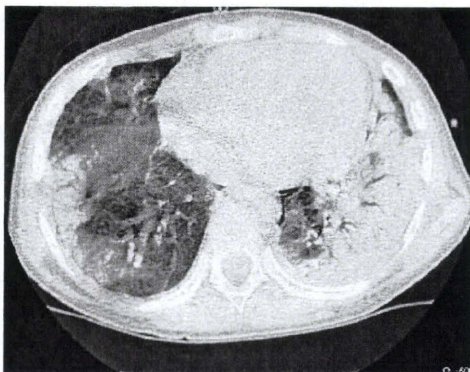


図2:胸部CT scan

の血清検査で、本症例は抗 CADM-140 抗体で陽性であり、成人で報告のある「amyopathic dermatomyositis および急速進行性間質性肺炎」と相同の症例であったと考えられた。

剖検所見：肺の外見はきわめて硬く、重量も通常の約2倍であった。感染巣や honey comb 様変化はなく、病的には acute respiratory distress (ARDS) と類似した様相であった。ミクロの所見は多量のフィブリン析出があり、気管支内には出血も多く、間質には線維化がすすみ、動脈内には血液の鬱滞が認められ、血管壁の肥厚が著しく肺高血圧の所見であった。肺胞周囲の毛細血管、細小血管の破壊が著しく、diffuse alveolar damage (DAD) と類似した所見であった。肺胞ではⅡ型肺胞上皮細胞の増加が目立った。筋の病理学的検索では、細胞浸潤、筋組織の破壊像など、筋炎を思わせる所見に欠けていた (図3、4)。

症例2 (あいち小児保健医療総合センター) : 1歳4カ月、男児。

主訴：発熱、皮疹、呼吸障害。

臨床経過：5月、発熱、皮疹が出現。皮疹は顔面から四肢へ広がった。皮膚科にて処置したが、改善はなかった。8月、再発熱し、血液検査にて AST/LDH の上昇をみた。9月、プレドニゾロン (PSL) を開始して解熱をみたが、PSL 漸減に伴い再発熱するとともに、呼吸困難が出現し転院となった。入院時、両頬部に淡い紅斑、Gotttron 徴候、四肢伸側皮膚に角化を伴う紅斑を認め、呼吸数

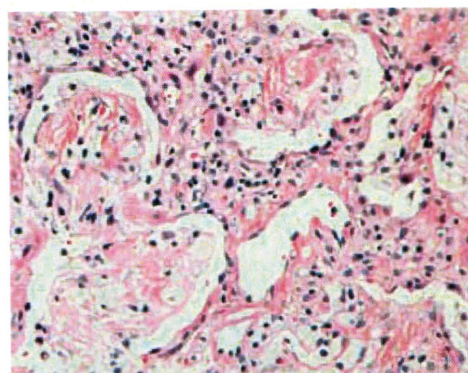


図3：肺組織像1：肺胞中隔に線維化と単核球の浸潤が、拡張した肺胞嚢に肉芽組織の突出や泡沫細胞の集簇がみられる。

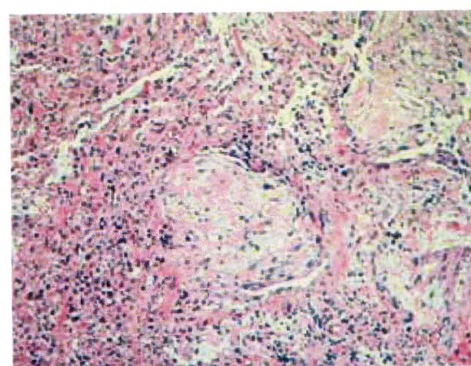


図4：肺組織像2：肺胞嚢に突出した肉芽組織の線維化が進んだ部分。肺胞上皮細胞の腫大もみられる。

92回/分と多呼吸、肩呼吸・陥没呼吸、肺野の聴診で捻発音を聴取した。血液検査では、赤沈値 62 mm/h と亢進し、PT-INR 1.04、APTT 35.4 sec と正常であったが、D-dimer 4.0 μ g/ml とフィブリン分解を認めた。血液ガスでは pO_2 66.0 mmHg と低酸素血症を認めた。アルブミン 2.7 g/dl と低下し、AST 68 IU/L、LDH 1182 IU/L、CK 49 IU/L、アルドラーゼ 14 U/L、ミオグロビン 2.9 ng/ml と組織破壊マーカーは上昇しているものの、筋破壊を思わせる所見はなかった。他方、KL-6 3,400 U/ml と著増し、 β -D-グルカン 48.9 pg/ml、気管内分泌物よりカリニ

PCR (+) となり、胸部 CT scan 上の著しい間質陰影はカリニ肺炎と診断された (図 3、4)。以上より、若年性皮膚筋炎、カリニ肺炎の診断で、メチルプレドニゾロン・パルス療法、ペンタミチン、 γ -グロブリン大量療法が開始された。しかし、KL-6 は 7,000 U/ml まで上昇し、胸部 Xp (図 5)、CT scan 像 (図 6) の増悪をみた。そこで、体外循環、経静脈的シクロホスファミド治療を加えたが、入院後約 1.5 カ月の経過で死亡した。

剖検所見 (図 7、8)：マクロでは、肺は腫大し重量は通常の約 2 倍であった。ミクロの所見は、肺内細小血管の多くは血栓を形成し梗塞像であり、肺胞内の出血が著しく、diffuse alveolar damage 末期

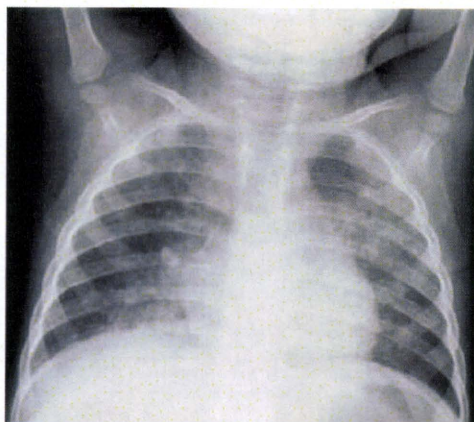


図 5：胸部 X 線像

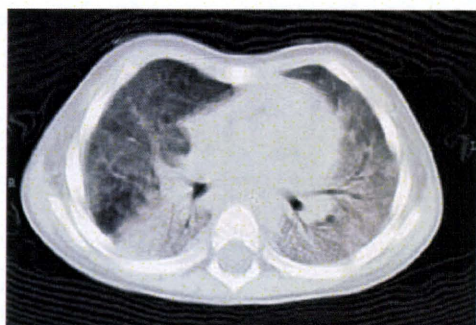


図 6：胸部 CT scan

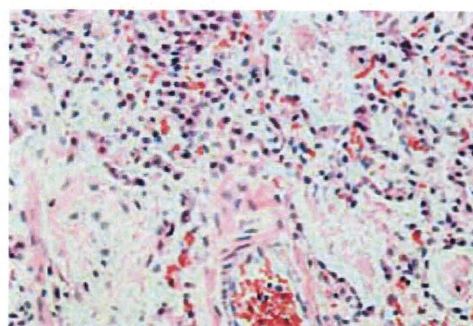


図 7：肺胞の組織所見

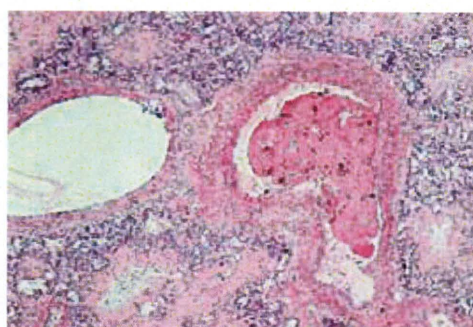


図 8：細小血管内の血栓像

像の所見であった。間質の線維化が著しく、II 型肺胞上皮細胞の顕著な増生を認め、肺胞腔内にはヘモジデリンを貪食したマクロファージを多数認め、フィブリンの沈着が目立った。筋組織には筋炎と考えられる著しい所見は認められなかった。また、カリニ肺炎は、PAS 染色、グルコット染色のいずれでも菌体を確認できなかった。死亡時点でカリニ肺炎を疑う所見はなく、剖検組織からはカリニ感染を同定するのは困難であった。まとめると、全身の変化は少なく、肺のみ炎症が進行している印象であった。

総括

若年性皮膚筋炎に間質性肺炎を併発した症例 1 および症例 2 は多くの点で共通点を認め、さらに追加報告された 3 症例もこの共通点を有していた。そこでこの

5 症例の共通点をまとめ、若年性皮膚筋炎に併発する間質性肺炎の特徴を明らかにして、今後の治療法の樹立に生かしていきたいと考える。

1. 共通の臨床像

- 1) 発症時の症状が本症特有の皮疹（顔面紅斑～蝶形紅斑、Gottron 徴候、膝・肘の伸側面の皮疹、爪周囲炎とささくれ）、筋症状はわずかな筋力低下所見のみ、発熱の3点が共通の臨床像であった。とくに発熱は間質性肺炎を併発している場合の特徴的所見であった。
- 2) 若年性皮膚筋炎の男女比は1:3であるが、今回の5症例のうち4症例は男児であった。少数例ではあるが、間質性肺炎の併発例は男児に多い傾向にあった。また年齢は1歳4カ月から10歳まで分布しており、年齢の特徴は認められなかった。
- 3) 発症は、皮疹、発熱が先行し、若年性皮膚筋炎の診断時には間質性肺炎もすでに併発していた。特徴的な皮疹から若年性皮膚筋炎を疑うことができなかつたために、間質性肺炎の診断が遅れた可能性がある。
- 4) 特徴的な皮疹と比較して、筋炎を疑う筋痛、筋力低下を示唆する所見がきわめて乏しいという特徴があった。しかし、筋MRIにてT2強調画像では全例で筋炎の所見が得られていた。臨床症状と画像検査との乖離がみられた。またMRI

検査の有用性が確認された。

- 5) 治療上、若年性皮膚筋炎の進行の過程で、いつの時点で間質性肺炎を併発したかが問題になる。早期に間質性肺炎を発見し、経静脈的シクロホスファミド療法を積極的に実施することで間質性肺炎の予後も改善する可能性が高い。筋炎症状が乏しいことから特徴的な皮疹から診断を行うが、皮疹が本症に特徴的であるにも拘わらず診断が遅れており、今後特徴的な皮疹について啓蒙をすすめる必要がある。

2. 共通の検査所見

- 1) 白血球数は正常か、むしろ低下している例が多かった。ヘモグロビンは軽度低下し、血小板数はもっとも減少する傾向にあった。
- 2) 筋原性酵素は、CK値は1例で405 IU/Lと高値であった他は、4例とも低値であった（40～100 IU/L程度）。しかし、アルドラーゼは5例とも12～18 U/Lと高値であった。その他、ASTはALTの2～3倍で肝機能障害ではなく組織障害を示唆していた。しかし、この組織障害が筋由来であるのか肺由来であるのかの判断は困難であった。なお、LDHは300～700 IU/Lと高値であった。これは組織障害を裏付ける結果であった。筋原性酵素として、CK同等以上にアルドラーゼの有用性の検討を今後行うべきである。なお、どの症例において