

も肝障害は認めていなかった。

- 3) 炎症性サイトカイン誘導蛋白であるフェリチンと尿 β 2-ミクログロブリン (MG) については、測定された例ではフェリチンは数百~2,000 mg/dl と軽度上昇、尿 β 2-MG は数百~数千 pg/ml と軽度上昇していた。したがって、全身的な意味では、軽度の TNF α および IFN γ 血症が疑われた。
- 4) 末期を除き凝固線溶系は保たれており、PT、APTT ともに生理的範囲内の値であった。しかし、FDP-E または D-dimer は高値を示しており、血管内皮細胞の活性化と破綻に引き続いて凝固線溶系の活性化は進展している様子が読み取れた。とくに von Willbrand 因子、アンチトロンビンを計測した例では高値を示しており、内皮細胞傷害により内膜のコラーゲンが露出して von Willbrand 因子を結合し、あるいは凝固調節系が活発に機能していると考えられた。剖検所見から肺内の diffuse alveolar damage が進行しており、今後肺内の細小血管内皮細胞が障害された場合の凝固線溶系の動向を検討すべきであると思われた。
- 5) 胸部 X 線検査、胸部 CT scan により肺野の間質性肺炎と判読できる変化は、血清中の KL-6 値の動きとよく関連していた。KL-6 は II 型肺胞上皮細胞の破壊と再生時に上昇することが知られており、剖検所見で肺胞の破壊と II 型肺胞上皮

細胞の増生が認められたことから、若年性皮膚筋の併発症である間質性肺炎においては、KL-6 を疾患の進行の指標として用いることができると考えられた。

- 6) 検査のできた 2 症例では、抗 CADM-140 抗体が陽性であった。成人で amyopathic dermatomyositis と診断され間質性肺炎を伴った例において抗 CADM-140 抗体が陽性であること、今回の 5 症例中 4 例では CK 値の上昇が認められず amyopathic dermatomyositis と考えられることなどから、小児においても間質性肺炎を併発した若年性皮膚筋炎では成人と同様に抗 CADM-140 抗体陽性の amyopathic dermatomyositis が存在することが示唆された。今後この分野での検討が必須であると考えられた。

3. 共通の剖検所見

- 1) 肺臓は、重量がいずれの症例でも増量しており、病理医によると外見からは Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) でみる剖検肺のようであった。水に漬けると自重も重く水に沈む肺であった。
- 2) 顕微鏡による組織所見では、肺には感染巣は認めず、honey comb 様の変化も認めなかった。肺の胸膜面にはフィブリンの析出を認め、肺循環の悪化が疑われた。気管支内の出血、血管壁の肥厚を認め、肺実質内の線維化が疑われた。
- 3) 肺胞腔は減少し、肺胞内には出血、

肉芽組織の突出や、沫細胞の集簇などがみられた。肺胞嚢に突出した肉芽組織では線維化がさらに進んだ像も認められた。肺胞壁も線維性肥厚がすすんでいた。

- 4) 肺胞中隔に線維化と単核球の浸潤がみられ、肺胞上皮細胞の腫大もみられた。
- 5) 全体に線維化が進み、炎症細胞浸潤がほとんどみられない部分もみられた。細気管支周囲に単核球の浸潤がみられる部分もあった。
- 6) 肺細小血管内は血栓に満たされ、肺胞ではII型上皮細胞の増生がみられた。
- 7) 肺胞内にはヒモジデリンを貪食した肺胞マクロファージ (CD68+) が多くみられた。
- 8) 病理学的には、全体として肺胞のdiffuse alveolar damageの概念に相当する病態像で、さまざまな時相の所見が混在している状態であった。

4. 考案

若年性皮膚筋炎は、ステロイドとazathioprine、methotrexateなどの併用療法により一般的な予後は改善されてきた。とくにBlustering型は比較的ステロイドの反応性は高く、予後良好とされる。しかし、本症の一部は依然として予後不良であり、他の膠原病と比較しても予後不良例の頻度はきわめて高い。このことは、今回の厚労省研究班の調査で明らかになった。

予後不良例の内訳は、劇症型、腹部血

管炎型、合併症併発型などがある。劇症型は急速進行性筋炎でCK値が数万に達する。高ミオグロビン血症による急性腎不全を伴いやすい。腹部血管炎型は、消化管の粘膜下にびまん性血管炎や腸間膜動脈の梗塞を生じるもので、消化管の穿孔により予後不良となる。また、重大な併発症に間質性肺炎と全身性石灰化が挙げられるが、前者の場合数ヶ月のうちに間質性肺炎が進行し予後不良となることが知られている。後者は、脂肪織炎を基盤にした皮下石灰化で、生活障害が著しい。

若年性皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は、本症の死亡原因としてもっとも多い。しかし、その病態についてはこれまで十分な検討が行われてきたとは言い難い。そこで今回5症例の剖検例について、剖検を行った病理医と主治医であった小児科医にとともに集まって戴き、検討会を催した。

その結果、剖検例5例は臨床的にも、検査値・画像診断の上でも、病理組織所見の上でもきわめて類似した所見が得られ、今後の対策に生かせる可能性がでてきた。

臨床的には間質性肺炎合併例では、発症当初、発熱を伴うことが明らかになった。また、筋炎による筋痛や筋力低下も家族には気付かれずに経過し、血液検査にてもこの5例中4例ではCK値は正常値内に留まった。成人においては“amyopathic dermatomyositis (ADM)”という概念があり、このような例に間質性肺炎を合併しやすく、予後不良例が多いことが報告されている。今回の5剖検

例もこの概念に一致する病態であると考えられた。

成人では ADM の間質性肺炎合併例では、抗 CADM-140 抗体（炎症の細胞内センサーである MDA5 が抗原である）の陽性率が有意に高いことが明らかにされているが、今回の 5 剖検例においても検索した 2 例で抗 CADM-140 抗体が陽性であった。

筋炎については、CK 値は正常範囲に留まっていたものの、アルドラーゼは全例で高値であった。また MRI 所見では T2 強調画像で炎症所見が得られてはいるものの、剖検の組織学的検索では筋炎所見はごく軽度であり、臨床と組織所見の乖離が認められた。この乖離に関しては現時点では説明ができず、今後の検討が必要である。

肺の病理学的所見は、マクロでは容積が 2～3 倍に膨化し“水に沈む肺”であり、acute respiratory distress syndrome (ARDS) に一致する所見であった。また、病理組織所見は diffuse alveolar damage (DAD) に一致するものであった。DAD とは肺組織障害の 1 型であり、ARDS を呈した患者に関連した病理組織学的な所見である。DAD 早期は急性滲出相に相当し、間質の浮腫、上皮細胞の壊死と壊死組織の脱落、肺胞内にフィブリン様析出物の蓄積などを認め、ヒアリン（硝子質）膜が形成される。肺胞内の活性化マクロファージの多くはヘモジデリンを細胞内に認める。すなわち、DAD の急性相で認められる所見は、〈肺胞-毛細血管ユニット〉における重篤な傷害と考えられる。肺内の細小血管

では微少血栓と出血性梗塞が、多少大きな血管でも血栓・塞栓が広範にみられる。後期の器質化相では、肺胞内の滲出物とヒアリン膜は吸収され、肺胞壁に沿って II 型肺胞上皮細胞の増殖が起こり、肺胞内とともに間質では myofibroblast が増殖し、ついで線維化が進行する。若年性皮膚筋炎に併発した間質性肺炎の剖検例では、この早期から後期にかけての病理学的な変化がさまざまな程度で混在している状態が観察された。このような間質性肺炎はこれまでの報告では感染症、骨髄移植や臓器移植後の肺合併症、膠原病、特発性肺線維症の急性増悪、薬剤、放射線照射などが原因として挙げられる。また、剖検例にみる DAD は敗血症ショック、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、酸素中毒などが原因であることがもっとも多い。

今回の剖検例の調査により、若年性皮膚筋炎に併発する間質性肺炎は、特発性間質性肺炎の急性増悪期の DAD、あるいは敗血症ショックや播種性血管内凝固症候群に認められる DAD にきわめて類似した所見を呈していた。このような DAD ではステロイドの効果については否定的な報告も多く、肺内微小循環における広範な微小血栓、血栓・塞栓による〈肺胞-毛細血管ユニット〉の構造的崩壊が病態の中核である可能性が高いことを念頭に置き、細小血管内皮細胞における凝固線溶系の変化についての検討と、同時に凝固系を制御するトロンボモジュリン製剤やアンチトロンビンなどを用いた新たな治療体系の確立が望まれる。

資料 1. 一次調査のアンケート調査用紙

平成 20 年度厚生労働科学研究

「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」調査のお願い

常日頃の診療はお忙しいと存じますが、皆様にはご健勝のこととお慶び申し上げます。さて、リウマチ・膠原病は、小児期の疾患の中でも依然として「不治の病」とされ難病を代表とする疾患群です。しかし本症の病理・病態は、自己免疫を基礎とする全身性慢性炎症性疾患であり、最近の炎症学、リウマチ学の進歩に支えられて診断技術、治療薬・治療法は著しく進歩してきました。小児患児は、早期診断・早期対応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ようになってきました。しかし全体的には生命予後の向上をみる一方で、小児リウマチ専門医が全国でわずか 40 数名と寡少のため早期診断に及ばず臓器の炎症性破壊が進行した病児が後を絶ちません。また治療選択の基準がないため大量のステロイド薬投与など不適切な治療に悩み、とくに難治性病態を併発した例では治療方針が確定していないとの理由で十分な治療が受けられず予後不良となっている現状もあります。

そこで、本研究では、小児期のリウマチ・膠原病及びその難治性病態の全国調査により症例の頻度調査を行い、次に剖検例について主治医と担当病理医の出席を求めて検討会を催し、他方で PubMed を用いて希少症例の世界的規模の収集を行い、最終的には最良の診断・治療ガイドラインの作成を行いたいと考えています。

ご面倒をおかけいたしますが、別紙の調査票に必要事項をご記入いただき、9月20日までにご返送いただくと幸いです。なお、本研究は横浜市立大学附属病院の倫理委員会の承認をうけております。その他何か不明な点などございましたら、本研究事務局の横浜市立大学 森 (mmori@med.yokohama-cu.ac.jp) までお問い合わせください。本一次調査のあと、「死亡例」もしくは「治療難渋例」をお持ちであるにご回答いただいたご施設には、二次調査票を送らせて頂くことになるかと存じます。この二次調査は後日地域ごとに症例の詳細な解析を行なうことを目的としておりますので、その結果によって以下の研究班員により改めてご連絡が届くことをご了承ください。

本研究班班員：

横田俊平（横浜市立大学）、武井修治（鹿児島大学）、三好麻里（兵庫県立こども病院）、金城紀子（琉球大学）、永井和重（札幌医科大学）、村田卓士（大阪医科大学）、
升永憲治（久留米大学）、中野直子（愛媛大学）、小林法元（長野県立こども病院）、岩田直美（あいち小児保健医療総合センター）、梅林宏明（宮城県立こども病院）、森 雅亮（横浜市立大学附属市民総合医療センター）、今川智之（横浜市立大学）

厚生労働科学研究「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」

研究班主任 横田 俊平

厚生労働科学研究「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」調査票

施設名 _____ 記載者名 _____

e-mail _____

Q1. 下記疾患の貴院の年間患児数（概数で可）をご記入ください。

Q2. これらの疾患で、過去5年間（2004年以降）に死亡した症例がありますか？

Q3. これらの疾患で、治療にきわめて難渋した症例がありますか？

	疾患名	Q1		Q2.	Q3.
		全総数	例	□ある、□なし	□ある、□なし
1	若年性特発性関節炎(JIA)		例	例	例
2	全身性エリテマトーデス (SLE)		例	例	例
3	若年性皮膚筋炎		例	例	例
4	全身性強皮症		例	例	例
5	混合性結合組織病		例	例	例
6	小児期血管炎症候群（川崎病除く）				
a)	高安病		例	例	例
b)	結節性多発動脈炎		例	例	例
c)	その他（ウェーゲナー肉芽腫症等）		例	例	例
7	線維筋痛症		例	例	例
8	シェーグレン症候群		例	例	例
9	眼病変のみられる症例(全疾患)		例	例	例

* ご協力ありがとうございました。

資料 2. 二次調査の依頼文と調査用紙

2009年11月吉日

平成 20～22 年度厚生労働科学研究
「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」
一次調査の集計結果と二次調査のお願い

過日、常日頃のご多忙な診療の合間に、本研究の一次調査にご協力いただき有難うございました。お蔭様で多くの施設の先生方からご回答をいただきました。その調査の集計結果が纏まりましたので、ご報告申し上げます。

さて、一次調査で「症例あり」とご回答いただいたご施設の先生方には、その詳細の検討のため二次調査票の記載にご協力を賜りたく存じます。前回にも記しましたように、本研究では、小児期のリウマチ・膠原病及びその難治性病態の全国調査により症例の頻度調査を行い、次に可能ならば剖検例について主治医と担当病理医の出席を求めて検討会を催し、一方で PubMed 等の文献検索を用いて希少難治症例を世界的規模で収集し、最終的には最良の診断・治療ガイドラインの作成を行いたいと考えています。

ご面倒をおかけし大変恐縮ですが、別紙の調査票に必要事項をご記入いただき、

12月15日までに FAX(045-787-0461) あるいはメール(pedjimu@yokohama-cu.ac.jp)で
ご返送いただけると幸いです。その他何か不明な点などございましたら、本研究事務局の
横浜市立大学 森 (mmori@med.yokohama-cu.ac.jp) までお問い合わせください。よろしく
お願い申し上げます。なお、別添で本疾患の診断基準表を用意致しましたので、ご参照
ください。

本研究班班員：

横田俊平 (横浜市立大学)、武井修治 (鹿児島大学)、三好麻里 (兵庫県立こども病院)、
金城紀子 (琉球大学)、永井和重 (札幌医科大学)、村田卓士 (大阪医科大学)、
升永憲治 (久留米大学)、中野直子 (愛媛大学)、小林法元 (長野県立こども病院)、
岩田直美 (あいち小児保健医療総合センター)、梅林宏明 (宮城県立こども病院)、
森 雅亮 (横浜市立大学附属市民総合医療センター)、今川智之 (横浜市立大学)

厚生労働科学研究「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」

研究班主任 横田 俊平

① 若年性特発性関節炎

FAX: 045-787-0465

厚生労働科学研究「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」二次調査票

(複数の症例をお持ちのご施設は、お手数ですが本紙をコピーしてお使いください)

施設名 _____ 記載者名 _____

e-mail _____

貴施設症例通し番号 < _____ > 患者識別番号 (ID 番号など) < _____ >

・ 対象症例 (該当するものに○をつけてください)

- ① 全身型発症、マクロファージ活性化症候群 (MAS) <資料2>合併例
- ② 全身型発症、頻回再燃例 (2回以上の再燃歴あり、罹病期間は問わない、MAS<資料2>非合併例)
- ③ 全身型発症、その他原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例
・ 合併症名 (_____)
- ④ 多関節型、MTX 不応*例
*MTX>10mg/m²を3ヶ月以上投与でも改善なし。
- ⑤ 多関節型、原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例
・ 合併症名 (_____)
- ⑥ 少関節型、その他原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例
(ぶどう膜炎を除く)
・ 合併症名 (_____)

- ・ 性別 (男・女)、現年齢: _____ 歳、発症年齢: _____ 歳、死亡時年齢: _____ 歳
- ・ 原疾患および合併症に対する治療の詳細 (使用薬剤に○をつけてください)
 - ・ NSAID (各種) ステロイド薬<経口・静注 (パルス療法含む)・点眼・関節注>
 - ・ DMARD<MTX・ミゾリビン・スルファサラジン・金製剤・ブシラミン・アクタリット・D-ペニシラミン・レフロノミド・その他 (_____) >
 - ・ 免疫抑制薬<シクロスポリン・アザチオプリン・その他 (_____) >
 - ・ 生物学的製剤<エタネルセプト・インフリキシマブ・トシリズマブ・アダリブマブ
その他 (_____) >
- ・ 転帰 (軽快・不変・死亡) (該当するものに○をつけてください)
- ・ 「死亡」の場合
直接死因: _____、剖検の有無 (有・無)

*ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究「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」

研究班主任 横田 俊平、JIA 担当責任者 三好 麻里、村田 卓士

<資料①-1> 若年性特発性関節炎(JIA)の診断・分類基準

(ILAR病型分類:Southwood TR,1997)

1. 全身型関節炎(sJIA)

2週間以上続く弛張熱を伴い、次の項目の1つ以上の症候を伴う関節炎。

- 1) 一過性の紅斑
- 2) 全身のリンパ節腫脹
- 3) 肝腫大または脾腫大
- 4) 漿膜炎

2. 少関節型(持続型)

発症6ヶ月以内に1〜4カ所の関節に限局する関節炎。全経過を通して4関節以下の関節炎。

3. 少関節型(進展型)

発症6ヶ月以内に1〜4カ所の関節に限局する関節炎。発症6ヶ月以降に5関節以上に関節炎がみられる。

4. 多関節炎(リウマトイド因子陰性)

発症6ヶ月以内に5カ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。

5. 多関節炎(リウマトイド因子陽性)

発症6ヶ月以内に5カ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が3ヶ月以上の間隔で測定して2回以上陽性を示す型。

6. 乾癬関連関節炎

以下のいずれか。

- 1) 乾癬を伴った関節炎。
- 2) 少なくとも次の2項目以上を伴う例。
 - (a) 指関節炎。
 - (b) 爪の変形。
 - (c) 1、2親等以内に乾癬の例がいること。

7. 付着部炎関連関節炎

以下のいずれか。

- 1) 関節炎と付着部炎
- 2) 関節炎または付着部炎で、少なくとも以下の2項目以上を伴う例。
 - (a) 仙腸関節の圧痛または炎症性の脊椎の疼痛。
 - (b) HLA-B27陽性。
 - (c) 1、2親等以内にHLA-B27関連疾患患者がいる例。
 - (d) しばしば眼痛、発赤、羞明を伴う前部ぶどう膜炎
 - (e) 8歳以上で関節炎を発症した男児。

8.他

6週間以上持続する小児期の原因不明の関節炎。

<資料①-2>sJIA 関連マクロファージ活性化症候群 (MAS)

(Ravelli A, et al.:J Pediatr 146:598-604, 2005)

・ Laboratory Criteria

- 1,血小板数減少 (<26.2 万/mm³)
- 2,AST 上昇 (>59U/L)
- 3,白血球数減少 (<4000)
- 4,低フィブリノーゲン血症 (<250mg/dl)

・ Clinical Criteria

- 1,中枢神経症状 (irritability,disorientation,lethargy,headache,seizures,coma)
- 2,出血症状 (purpura,easy bruising,mucosal bleeding)
- 3,肝腫大

・ Histopathological criterion

骨髄血球貪食像の存在

・ Diagnostic Rule

Laboratory criteria 2 項目以上または Clinical criteria 2 項目以上。

骨髄所見は Laboratory criteria または Clinical criteria で確定診断の得られない症例にのみ必要とする。

② 全身エリテマトーデス

調査対象: 1995~2006年の間に16歳未満で診断された小児SLE
にチェックを、数字は○で囲み、アンダーライン部には適切な文字や数字を記入 例: M F 1. 発熱 2. 頬部紅斑 ...

患者さんの背景について記入してください。

医療機関名 _____, 診療科 小児科、内科、その他、市町村名 _____
 患者ID _____ イニシャル _____ 性 M F 経済状況(推定) low medium good
 膠原病の家族歴(3親等以内) なし あり→ 病名: _____ 不明
 患児から見た続柄: 父 母 姉 妹 兄 弟 祖母(母方 父方) 祖父(母方 父方) 従兄(母方 父方) Other _____
 誕生日 _____年 _____月 _____日 発症日(推定) _____年 _____月 発症年齢 _____歳
 貴院初診日 _____年 _____月 _____日 貴院最終受診日 _____年 _____月 _____日
 発症から3か月以内の初期症状(数字を○で囲んでください)。

1. 発熱 2. 頬部紅斑 3. 関節症状 4. 尿異常 5. レイノー 6. 浮腫 7. 日光過敏 8. 易出血性 9. 口内/鼻腔潰瘍
 10. 円盤状紅斑 11. 腹痛 12. 倦怠感 13. 胸痛 14. 貧血 15. 他の発疹 16. リンパ節腫大 17. 脱毛 18. けいれん
 19. 他 _____

貴院初診時の治療状況 未治療 既治療→ 1. 経口PSL 2. mPSLパルス 3. 免疫抑制薬 4. 他
 現在(調査時)この患者さんは、貴院通院中 既に死亡 転院・転居 不明 他 _____

診断時の臨床所見

診断時期 (_____年 _____月 _____日)
 診断時、患者さんは SLEとしては未治療 SLEとして治療開始済み
 治療開始済みの場合、その治療内容は (内服PSL mPSLパルス療法 免疫抑制薬 NSAIDs 他(_____)
 診断時にみられた診断項目や、SLEに関連した所見について、数字を○で囲んでください。

1. 頬部紅斑 2. Discoid疹 3. 日光過敏 4. 口内/鼻腔潰瘍 5. 関節炎 6a. 胸膜炎 6b. 心炎 7a. 尿蛋白 7b. 細胞円柱
 8a. けいれん 8b. 精神症状 9a. 溶血性貧血 9b. 白血球減少 9c. リンパ球減少 9d. 血小板減少 10a. 抗DNA Ab陽性
 10b. 抗SmAb陽性 10c. 抗リン脂質抗体陽性 11. 抗核抗体陽性 12. 低補体血症 (C3/CH50)
 13. 発熱 14. 関節痛 15. 脱毛 16. レイノー症状 17. 血栓 18. 麻痺 19. 意識障害 20. 不随意運動 21. 肝障害
 22. 他 _____

検査値

WBC _____/mm³ Lymphocytes _____% RBC _____/mm³ Hgb _____g/dl Plt _____x10,000 ANA x
 dsDNA _____U/ml, Sm _____U/ml, 抗CL Ab (IgG) _____, C3 _____mg/dl, CH50 _____mg/dl
 AST _____ ALT _____ BUN _____mg/dl Creat _____mg/dl Urinary protein _____g/dl or _____g/day
 ESR _____mm/h CRP _____mg/dl 身長 _____cm 体重 _____kg

診断時のSLE Disease Activity Index → 別紙 1aに記入して下さい。 診断時のSLE Damage Index → 別紙2aに記入して下さい。

全経過中にみられた臨床所見

経過中にみられた診断項目や、SLEに関連した所見について、数字を○で囲んでください。
 1 2 3 4 5 6a 6b 7a 7b 8a 8b 9a 9b 9c 9d 10a 10b 10c 11 12 低補体血症
 13 発熱 14 関節痛 15 脱毛 16 レイノー症状 17 血栓 18 麻痺 19 意識障害 20 不随意運動 21 肝障害
 22 他 _____

現在(調査時)または貴院最終受診時の臨床所見

貴院最終受診時にみられた診断項目や、SLEに関連した所見について、数字を○で囲んでください。
 1 2 3 4 5 6a 6b 7a 7b 8a 8b 9a 9b 9c 9d 10a 10b 10c 11 12 低補体血症
 13 発熱 14 関節痛 15 脱毛 16 レイノー症状 17 血栓 18 麻痺 19 意識障害 20 不随意運動 21 肝障害
 22 他 _____

検査値

WBC _____/mm³ Lymphocytes _____%, RBC _____/mm³ Hgb _____g/dl, Plt _____x10,000, ANA x
 dsDNA _____U/ml, Sm _____U/ml, antiCL Ab (IgG) _____, C3 _____mg/d, CH50 _____mg/dl,
 AST _____, ALT _____, BUN _____mg/d, Creat _____mg/d, Urinary protein _____g/dl or _____g/day
 ESR _____mm/h, CRP _____mg/dl, height _____cm, Body weight _____kg

最終受診時のSLE Disease Activity Index → 別紙1bに記入 最終受診時のDamage index → 別紙2bに記入

自己抗体について、診断時と全経過中にわけてにチェックを入れて下さい。

自己抗体

	診断時			全経過中		
	陽性	陰性	未検査	陽性	陰性	未検査
抗核抗体 ≥ 160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗DNA抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗Sm抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗RNP抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗Ro/SSA抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗La/SSB抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lupus anticoagulant Ab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
抗カルディオリピン抗体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
リウマトイド因子	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
他の抗体(_____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

経過中にみられた1～5の合併症について

1. ループス腎炎 あり、 なし→(この欄は記入不要です)
 腎炎発症日 1. 不明 2. _____年_____月頃 腎生検 1. 未施行 2. 施行 (_____ 回)
 初回腎生検実施日 _____年_____月 複数回実施の場合、最終腎生検実施日 _____年_____月
 初回腎生検の病理像(該当する所見に○をつけてください)
 WHO Classification I (a, b) II (a, b) III (a, b, c) IV (a, b, c, d) V (a, b, c) VI Unknown
 2003 Classification I II III (A, A/C, C), IV [(S, G) (A, A/C C)], V (V+III, V+IV), VI
 最終腎生検時の病理像(該当する所見に○をつけてください)
 WHO Classification I (a, b) II (a, b) III (a, b, c) IV (a, b, c, d) V (a, b, c) VI Unknown
 2003 Classification I II III (A, A/C, C), IV [(S, G) (A, A/C C)], V (V+III, V+IV), VI
 現在または最終受診時の腎所見
 尿蛋白 陰性 陽性 腎機能 正常 悪化→Creat _____mg/dl))
 透析 未施行 過去に一時的実施→いつ? _____年_____月頃 現在透析中
2. CNSループス あり、 なし→(この欄への記入は不要です)
 発症日 _____年_____月頃、or 不明 発症後の経過 慢性持続性 反復性 一過性
 発症時のCNS症状
 痙攣 意識障害 不随意運動 麻痺 精神症状 頭痛 他
 CNS所見
 出血 梗塞 高血圧 無菌性髄膜炎 血管炎を示唆する症状 所見なし 他
 所見を認めた検査
 MRI MRI-A SPECT CT EEG 髄液所見 抗ribosomal-P抗体 抗PCNA抗体 他
3. 抗リン脂質抗体症候群 あり、 なし→(この項は記入不要です)
 発症日 _____年_____月頃 or 不明 発症後の経過 慢性持続性 反復性 一過性
 血栓血管: 静脈 動・静脈 動脈、 血栓部位: 四肢 脳 肺 肝 眼底 腎 他
 陽性検査所見
 β 2-GPI lupus anti-coagulant カルディオリピン抗体 APTT延長 血小板減少 他
4. シェーグレン症候群 あり、 なし
 発症時期 1. 不明 2. _____年_____月頃 発症後の経過 慢性持続性 反復性 一過性
 症状 口腔乾燥 結膜炎 発熱 関節痛 皮疹 倦怠感 間質性腎炎 耳下腺腫脹
 他
 陽性所見 抗SSA/Ro 抗SSB/La リウマトイド因子 IgG>3000 mg/dl 抗核抗体 \geq 160
5. 他の合併症 あり、 なし
 無菌性骨頭壊死 間質性肺炎 肺高血圧 ループス膀胱炎/腸炎 DIC 血球貪食症候群
 シェーグレン以外の膠原病合併→病名(_____) 他

経過中に行われた治療

1.経過中の治療内容に該当する□にチェックを入れて下さい

経口薬	初期治療	全経過での治療	最終受診時の治療
Prednisone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Azathioprine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyclophosphamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chlorambucil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyclosporine A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ミゾリピン	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MMF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tacrolims	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Methotrexate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
経静脈治療	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mPSLパルス療法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyclophosphamide/pulse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rituximab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
他	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plasmapheresis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(_____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

病気の経過と予後

患者さんは、現在あるいは最終受診時には、

無治療 治療中だが寛解を維持 寛解を維持できない 既に死亡

発症からの経過は(進行性 非進行性)で、(反復性 非反復性)

死亡例について

死亡日(_____年 _____月 _____日)

直接死因(不明 感染症 出血 呼吸障害 心機能障害 自殺 他)

状況を簡単に記載して下さい

死亡と関連した臓器障害(腎 CNS 呼吸器 循環器 凝固 他)

状況を簡単に記載して下さい

③ 若年性皮膚筋炎

FAX: 0263-73-5550

厚生労働科学研究「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」二次調査票

(複数の症例をお持ちのご施設は、お手数ですが本紙をコピーしてお使いください)

施設名 _____ 記載者名 _____

e-mail _____ @ _____

貴施設症例通し番号 < _____ > 患者識別番号 (ID 番号など) < _____ >

性別 (男・女)、現年齢: _____ 歳 _____ 月

発症年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日頃

症状 (治療開始前に認められた JDM によると考えられる症状について○をつけて下さい。)

発熱: 弛張熱、稽留熱 (最高体温 _____ °C)

皮膚症状: Gottron 徴候、ヘリオトロープ疹、顔面紅斑、膝と肘伸側の紅斑、ポイキロデルマ、皮膚潰瘍・壊死、レイノー現象、その他 _____

筋症状: 筋力低下、筋の把握痛、嚥下困難、構語障害、生活障害 (例: 自立歩行不能、車椅子の使用など)、その他 _____

頻呼吸、努力呼吸、浮腫、関節腫脹、関節痛、消化管出血、その他 _____

合併症 (経過中認められた合併症に○をして下さい。)

間質性肺炎、心筋炎、心外膜炎、悪性腫瘍、皮膚石灰化、その他 _____

検査 (治療開始前の検査結果を記入して下さい)

検査項目

白血球数 _____ / μ l

好中球 _____ % リンパ球 _____ % 単球 _____ %

AST _____ U/L [正常値: _____ U/L]

ALT _____ U/L [正常値: _____ U/L]

LDH _____ U/L [正常値: _____ U/L]

CK _____ U/L [正常値: _____ U/L]

アルドラーゼ _____ U/L

ミオグロビン _____ ng/ml

CRP _____ mg/dl 赤沈 _____ mm/hr

FDP _____ ng/ml FDP-D dimer _____ μ g/ml

von Willebrand 因子 _____ % [正常値: _____ %]

抗核抗体 _____ 倍 抗 DNA 抗体 _____ IU/mL

Jo-1 (+、-)、その他の抗体 _____

sIL-2 レセプター _____ U/mL フェリチン _____ ng/ml

リンパ球分画 CD4 _____ % CD8 _____ %

CD19 _____ % CD56 _____ %

画像, 生検の主な所見 (治療開始前の下記検査の有無と、所見があった場合 _____ に主な所見を記入して下さい。)

MRI:	・未施行	・所見無	・所見有	_____
筋電図:	・未施行	・所見無	・所見有	_____
筋生検:	・未施行	・所見無	・所見有	_____
皮膚生検:	・未施行	・所見無	・所見有	_____
胸部 XP	・未施行	・所見無	・所見有	_____
胸部 CT	・未施行	・所見無	・所見有	_____

治療

原疾患および合併症に対する治療の詳細 (使用された薬剤(治療)に○をし、治療開始年月日と初期投与量 [最大投与量] を記入して下さい。)

ステロイド薬

経口 プレドニゾン、デキサメサゾン、その他 _____
(年 月 日、初期投与量 mg/kg/日 [最大投与量 mg/kg/日])

静注 プレドニゾン、デキサメサゾン、その他 _____
(年 月 日、初期投与量 mg/kg/日 [最大投与量 mg/kg/日])

メチルプレドニゾンパルス療法

(年 月 日、 _____ mg/kg/日 x _____ 日間)
MTX (年 月 日、初期投与量 mg/m²/週 [最大投与量 mg/kg/日])

シクロホスファミド

(年 月 日、 _____ m²/kg/回)

γグロブリン

(年 月 日、 _____ mg/kg/日 x _____ 日間)

シクロスポリン (年 月 日、 _____ mg/kg/日)

タクロリムス (年 月 日、 _____ mg/kg/日)

アザチオプリン (年 月 日、 _____ mg/kg/日)

生物学的製剤 インフレキシマブ、エタネルセプト、リツキシマブ、アダリムマブ
(年 月 日、 _____ mg/kg/日)

血漿交換療法 (年 月 日 x _____ 日間)

その他 (年 月 日、 _____ mg/kg/日)

経過中のニューモシスチス・カリニ肺炎合併 ()

確定：ニューモシスチス・カリニが検出された。(検鏡、PCR)

疑い：β-D グルカン陽性など

無し

診断年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

転帰 (軽快・不変・死亡) (該当するものに○をつけてください)

・「死亡」の場合、直接死因： _____、剖検の有無 (有・無)

間質性肺炎の病理分類 (剖検または肺生検による貴施設での診断に○をつけて下さい。)

<剖検生検なし、UIP、NSIP、OP、DIP、RP、DAD、LIP>

皮膚石灰化病変の発生年月日 _____年_____月_____日

皮膚石灰化病変の罹患部位_____

皮膚石灰化病変の治療の詳細（使用された薬剤(治療)に○をし、石灰化病変の縮小を認めた場合効果有りに○をして下さい。）

薬剤	効果	薬剤	効果
アルミニウム製剤	有・無・不明	EDTA	有・無・不明
カルシウム拮抗薬	有・無・不明	ワーファリン	有・無・不明
シメチジン	有・無・不明	サリドマイド	有・無・不明
コルヒチン	有・無・不明	ビスホスフォネート	有・無・不明
プロベネシッド	有・無・不明	その他_____	有・無・不明

*ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究「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」

研究班主任 横田 俊平、JDM 担当責任者 小林法元

④ 全身性強皮症

FAX: 045-787-0465

厚生労働科学研究「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」二次調査票〈全身性強皮症〉

(複数の症例をお持ちのご施設は、お手数ですが本紙をコピーしてお使いください)

施設名 _____ 記載者名 _____

e-mail _____ @ _____

貴施設症例通し番号 < _____ > 患者識別番号 (ID 番号など) < _____ >

- ・ 性別 (男・女)、現年齢: _____ 歳、発症年齢: _____ 歳、死亡時年齢: _____ 歳
- ・ 臨床症状 (認められたものに○をつけてください。複数可)
 - A. 皮膚硬化 (近位部硬化: 有・無), Raynaud 現象, 指尖部潰瘍, 指趾壊疽, 舌小帯短縮
 - B-1 関節痛, B-2 関節拘縮
 - C-1 肺線維症 (病理組織: _____), C-2 胸水, C-3 肺高血圧
 - D-1 食道蠕動低下, D-2 小腸の偽性閉塞ないし吸収不全,
 - D-3 その他の消化管病変 (_____)
 - E-1 強皮症腎クリーゼ, E-2 RPGN (ANCA 陽性)
 - F-1 心外膜線維化, F-2 心タンポナーデ, F-3 不整脈
 - G 他の膠原病の合併 (SLE・PM/DM・MCTD・その他 < _____ >)
- ・ 原疾患および合併症に対する治療の詳細 (使用薬剤・治療法に○をつけてください。複数可)
 - 1) NSAIDs (種類: _____)
 - 2) ステロイド薬 <経口 (MAX(mg/日): _____)・静注 (パルス療法含む) >
 - 3) DMARDs (D-ペニシラミン・その他 < _____ >)
 - 4) 免疫抑制薬 (シクロフォスファミド <経口・静注 (パルス療法含む) >
シクロスポリン・アザチオプリン・その他 < _____ >)
 - 5) 血漿交換療法・血漿浄化 (二重濾過) 法・血液透析療法
 - 6) 末梢循環改善薬 (PGI₂ 製剤 <経口・静注>, PGE₁・lipo-PGE₁ 製剤,
その他 < _____ >),
 - 7) 移植 (種類 _____)
 - 8) ACE 阻害薬, Ca 拮抗薬, 抗血小板薬・人工呼吸器
 - 9) その他 (_____)

- ・下記の治療の中で有効と思われた治療に○をつけてください。(複数可)
(ステロイド薬・D-ペニシラミン・免疫抑制剤・その他< · >)
- ・転帰(軽快・不変・悪化・死亡)(該当するものに○をつけてください)
- ・「死亡」の場合
直接死因: _____、
剖検の有無(有・無)

*ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究「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」

研究班主任 横田 俊平、全身性強皮症担当責任者 金城紀子

<資料④-1> 全身性強皮症の診断基準（厚生省強皮症研究班（森班），1992）

1. 近位部に皮膚硬化（proximal scleroderma）があるとき

- (1) Raynaud症状
- (2) 抗核抗体値の異常

判定：(1)あるいは(2)のどちらか一方でも陽性の場合には強皮症と診断してよい。(1)(2)ともに陰性の場合には、2の(1)、2(2)を参考にして診断する。

2. 近位部の皮膚硬化（proximal scleroderma）がないとき

(1)皮膚・粘膜症状

- ①sclerodactylia（強指症）
- ②その他の皮膚・粘膜症状
 - a. pitting scar（指尖の陥凹性瘰癧）
 - b. 爪上皮の延長
 - c. 全身色素沈着
 - d. 顆粒状角化
 - e. 舌小帯の短縮

①が陽性か②のa-eの5項目中2項目以上が陽性の場合を陽性とする。

(2) 検査所見

- ① 両下肺野線維症（X線またはCT）
- ② 食道下部無動性拡張または蠕動低下（X線像または内圧検査）
- ③ 組織学的硬化（前腕伸側皮膚）
- ④ 血清検査 [(a)か(b)のいずれかの陽性を(+)とする]
 - (a) 抗topoisomerase I（Scl-70）抗体
 - (b) 抗centromere抗体

①-④の4項目中2項目以上が陽性の場合を陽性とする。

判定：(1)および(2)の両項目が陽性の場合には強皮症と診断してよい。

注：(2)④血清検査において抗RNP抗体が高値の場合には、混合性結合式病（MCTD）も考慮される。

<資料④-2>

Leaoy らによる, 全身性強皮症 (SSc) 分類と病像の特徴

(J Rheumatol 15 : 202, 1988 改変)

<びまん性 SSc> (diffuse systemic sclerosis)

- ・ 末梢と躯幹の皮膚硬化
- ・ Raynaud 症状と皮膚硬化の出現間隔 \leq 1 年
- ・ 抗 topoisomerase I 抗体 (陽性率 30%)
- ・ 爪郭部 (nail fold) 拡大鏡による毛細血管の拡張と途絶の混在
- ・ 間質性肺炎と消化管蠕動運動低下が早朝・高率, 強皮症腎あり

<限局性 SSc> (limited systemic sclerosis)

- ・ 末梢硬化; 手, 顔, 頸, 足, 前腕まで
- ・ Raynaud 症状の年余にわたる先行
- ・ 抗 centromere 抗体 (陽性率 70~80%)
- ・ 爪郭部拡大鏡による毛細血管の拡張あり. 途絶なし
- ・ 手・顔の毛細血管拡張が早朝. 肺高血圧が遅発. 皮下石灰化. 三叉神経痛.

注: 硬化範囲については, MCP 関節までを指端硬化を sclerodactylia, 手関節までを acrosclerosis という. 上記の分類では, 肘を境にして限局性とびまん性に分けている.

⑤ 混合性結合組織病

FAX: 045-787-0465

厚生労働科学研究「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」二次調査票<混合性結合組織病<資料1><資料2>>
(診断は資料1もしくは資料2の基準を満たすもの)

(複数の症例をお持ちのご施設は、お手数ですが本紙をコピーしてお使いください)

施設名 _____ 記載者名 _____

e-mail _____

<貴施設症例通し番号 _____ > 患者識別番号 (ID番号など) < _____ >

- 対象症例 (該当するものに○をつけてください)

<p>① 肺病変 (肺高血圧症、肺線維症) 合併例</p> <p>② 腎炎合併例 (腎生検: 有/無、所見: _____)</p> <p>③ 頻回再燃例</p> <p>④ その他原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例 ・合併症名 (_____)</p>
--

- 性別 (男・女)、現年齢: _____ 歳、発症年齢: _____ 歳、死亡時年齢: _____ 歳
- 自己抗体の存在 (陽性を呈するものに○をつけ、最高値を具体的にご記載ください)
抗 RNP 抗体: _____ IU/ml, 抗 ds-DNA 抗体: _____ IU/ml, 抗 Sm 抗体: _____ IU/ml
- 原疾患および合併症に対する治療の詳細 (使用薬剤に○をつけてください)
 - > NSAID (各種)
 - > ステロイド薬<経口・静注 (パルス療法含む) >
 - > 免疫抑制薬<MTX・シクロスポリン・ミゾリピン・アザチオプリン・シクロホスファミド (経口・点滴)・その他 (_____) >
 - > その他 (_____)
- 転帰 (軽快・不変・死亡) (該当するものに○をつけてください)
- 「死亡」の場合
直接死因: _____、剖検の有無 (有・無)

*ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究「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」

研究班主任 横田 俊平、MCTD 担当責任者 梅林宏明

<資料⑤-1> 混合性結合組織病(MCTD)の診断の手引き(厚生省特定疾患「混合性結合組織病」調査研究班, 1984)

I. 共通所見

1. レイノー現象
2. 指ないし手背の腫脹

II. 抗U1-RNP抗体陽性

III. 混合所見

A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発関節炎
2. リンパ節腫脹
3. 顔面紅斑
4. 心膜炎または胸膜炎
5. 白血球減少(4,000/ μ l以下)または血小板減少(10万/ μ l以下)

B. 強皮症様所見

1. 手指に限局した皮膚硬化
2. 肺線維症、肺拘束性障害(%VC80%以下)または肺拡散能低下(DLco70%以下)
3. 食道の蠕動低下または拡張

C. 多発筋炎様所見

1. 筋力低下
2. 筋原性酵素上昇
3. 筋電図における筋原性異常所見

<診断>

Iの1または2が陽性

IIの陽性所見

IIIのA, B, C項のうち2項目以上につきそれぞれ1所見以上が陽性

以上の3項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。