

⑨ シェーグレン症候群

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<SS<資料1>>

(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)
- ・ 診断基準：1999年厚生省改訂診断基準<資料1>を (満たす、満たさない)  
満たす項目に○をしてください 1 A,B, 2 A,B, 3 A,B, 4 A,B,  
ヨーロッパ-アメリカ分類基準<資料2>を (満たす、満たさない)  
満たす項目に○をしてください I 1,2,3, II 1,2,3, III 1,2, IV V 1,2,3 VI
- ・ 現年齢：\_\_\_\_歳、発症年齢：\_\_\_\_歳、診断年齢：\_\_\_\_歳、  
乾燥自覚症状出現年齢：\_\_\_\_歳  
内臓病変出現年齢：\_\_\_\_歳、リンパ腫発症年齢：\_\_\_\_歳、死亡時年齢：\_\_\_\_歳
- ・ 一次性 (原発性)・二次性 (続発性) (該当するものに○をつけてください)  
「二次性」の場合；基礎疾患の種類：\_\_\_\_\_
- ・ 臨床像 (該当するものに○をつけてください)
  - ① 臨床症状 (あり・なし)
    - ・ 症状の種類 (発熱、倦怠感、皮疹、関節痛、関節炎、耳下腺腫脹、リンパ節腫脹、  
その他\_\_\_\_\_)
  - ② 乾燥自覚症状 (あり・なし) (有りの場合の症状：\_\_\_\_\_)
  - ③ 内臓病変 (あり・なし)
    - ・ 種類 (無菌性髄膜炎、肺病変、腎尿細管病変、その他\_\_\_\_\_)
  - ④ リンパ腫・悪性腫瘍の併発 (あり・なし) (有りの場合：原発部位\_\_\_\_\_)
  - ⑤ 治療対象となった症状・症候を具体的に (\_\_\_\_\_)
- ・ 初発時の検査結果  
白血球数 / $\mu$ l, ヘモグロビン g/dl, 血小板数  $\times 10^4/\mu$ l  
CRP mg/dl, 赤沈値 mm/h, IgG mg/dl  
抗核抗体 倍(染色パターン), リウマチ因子 倍 or IU/ml  
抗SS-A抗体 U/ml or (オクタロニー法)  
抗SS-B抗体 U/ml or (オクタロニー法)
- ・ 原疾患に対する治療 (あり・なし) (該当するものに○をつけてください)

・治療期間は（一時期のみ治療、継続して治療）

「継続して治療」の場合；治療開始年齢：\_\_\_\_歳

- ・原疾患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<最高プレドニゾロン換算\_\_\_\_\_mg/day、mPSLパルス療法>
  - ・免疫抑制薬<ミゾリピン・アザチオプリン・その他（\_\_\_\_\_）>
  - ・乾燥症状に対して<ピロカルピン、セビメリン、麦門冬湯、その他（\_\_\_\_\_）>
- ・リンパ腫に対する治療<プロトコールなど（\_\_\_\_\_）>
  - ・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、SS 担当責任者 岩田 直美

<資料⑨-1> シェーグレン症候群(SS)の改訂診断基準(厚生省,1999)

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 口唇腺組織で4mm<sup>2</sup>あたり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
  - B) 涙腺組織で4mm<sup>2</sup>あたり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 唾液腺造影でStage I(直径1mm未満の小点状陰影)以上の異常所見
  - B) 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10ml以下またはSaxonテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) Schirmer試験で5分間に5mm以下で、かつローズベンガル試験(van Bijsterveldスコア)で3以上
  - B) Schirmer試験で5分間に5mm以下で、かつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 抗Ro/SS-A抗体陽性
  - B) 抗La/SS-B抗体陽性

診断基準

上の4項目のうち、いずれか2項目以上を満たせばシェーグレン症候群と診断する

<資料⑨-2>

アメリカヨーロッパ基準(2002)

---

I. 眼症状:少なくとも以下の問の一つに肯定の返答がある

1. 3カ月以上毎日しつこいドライアイに悩まされていますか?
2. 眼に砂や砂利が入った感じが繰り返していますか?
3. 点眼液を1日に3回以上使いますか?

II. 口腔症状:少なくとも以下の問の一つに肯定の返答がある

1. 口の乾いた感じが3カ月以上毎日続きますか?
2. 成人後繰り返し、または常時唾液腺が腫れたことがありますか?
3. 乾いた食物を飲み込む際に頻繁に水を飲みますか?

III. 眼所見:以下の2項目中1項目以上で陽性所見が得られ、他覚的に眼障害が証明されること

1. 麻酔なしで行われた Schirmer-I 試験(5分間5mm以下)
2. ローズベンガル スコアあるいは他の眼乾燥スコア(van Bijsterveld score 4以上)

IV. 組織病理所見:

肉眼的に正常な粘膜組織から得られた口唇小唾液腺生検組織で、熟練した病理医が観察して、組織4mm<sup>2</sup>中 focus score 1以上(正常に見える粘液腺に隣接した50個以上のリンパ球の浸潤巣)のリンパ球浸潤のある唾液腺炎があること

V. 唾液腺障害:以下の検査項目で1項目以上が陽性となり、他覚的に唾液腺障害が証明されること

1. 無刺激での唾液分泌量(15分で1.5ml以下)
2. 耳下腺造影で主管の狭窄がなく、瀰漫性に唾液腺導管拡張(点状、嚢胞状、あるいは破壊性)がみられること
3. 唾液腺シンチグラフィーで取り込みの遅延、濃度の低下および(あるいは)排泄の遅延が認められること

VI. 自己抗体:血清中に以下の自己抗体が認められること

抗 Ro/SS-A 抗体または抗 La/SS-B 抗体、あるいは両方

---

改訂分類規則

一次性シェーグレン症候群

他に関連する疾患のない患者において、以下の場合に一次性 SS とする

- a. IV(病理組織)あるいはVI(自己抗体)のいずれかが陽性であれば、6項目の内4つで陽性所見が得られる
- b. 4つの他覚所見(III、IV、V、VI)のうち3つで陽性所見が得られる

#### 二次性シェーグレン症候群

他の結合織疾患など類縁疾患を合併する患者は、項目ⅠまたはⅡがあり、さらにⅢ、Ⅳ、Ⅴのいずれか2つを認めた場合に二次性SSとする

#### 除外基準:

頭頸部への放射線治療の既往、C型肝炎、後天性免疫不全症、先行するリンパ腫の存在、サルコイドーシス、移植片対宿主病(GVH病)、直前(薬剤の半減期の4倍の時間以内)の抗コリン薬の使用

---

### 資料3. 一次調査結果 概要

## 研究の背景

小児期のリウマチ・膠原病では毎年少なからぬ症例が予後不良となっている。その実態を調査し、死亡原因を明らかにするとともに、死亡に至る共通の難治性病態に対して早期診断・早期治療を目指した対処法を構築する。

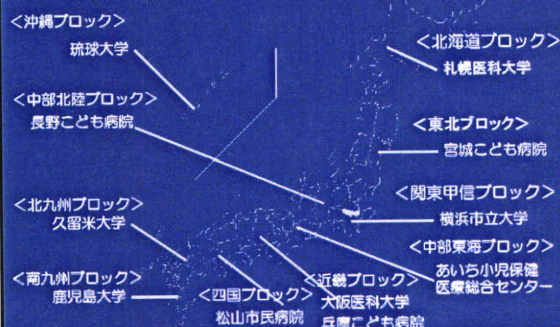
## 研究の目標

1. 小児リウマチ医の拠点を繋ぐ全国ネットワークを形成し、全国調査による小児リウマチ・膠原病の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. 慢性炎症病態の基礎的検討からの治療法評価。
4. 難治例の早期診断・治療のガイドライン作成。
5. ネットワークを通じた小児リウマチ医の育成システムの樹立。

## 平成20年度の研究

1. 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査を行い、その頻度と難治例の症状、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。

## 研究班員の分布



## 小児リウマチ性疾患難治性病態の全国調査（一次調査）対象疾患・症状

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
4. 強皮症
5. 混合性結合組織病
6. 小児期の血管炎症候群（高安病）
7. 線維筋痛症
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

## 小児リウマチ性疾患難治性病態の全国調査 (一次調査) 方法

- 対象施設
  - 全国の小児科入院施設 (約3,000施設)
- 調査方法
  - アンケート形式の調査
  - 調査内容: 平成19年度の難治性病態の病児の症例数と病状
    - ・ 難治例の定義:
      - ①種々の治療に抵抗(ステロイド薬など減量不可)
      - ②予後に影響を与える合併症の存在
      - ③予後不良例
  - 調査期間: 平成20年4月～20年12月

## 一次調査の結果

- 一次調査送付施設数 : 3,013 施設
- 回答数 : 1,123 施設 (37.3%)
- 小児リウマチ性疾患あり : 410 施設
- 総症例数 : 2,832 症例

## 一次調査の結果 (1)

～小児リウマチ性疾患症例の内訳 (1年間)～

症例の内訳	症例数
①若年性特発性関節炎	1,319
②全身性エリテマトーデス	633
③若年性皮膚筋炎	252
④小児強皮症	31
⑤混合性結合組織病	92
⑥小児期血管炎症候群	110
⑦線維筋痛症	99
⑧小児リウマチ性疾患における眼病変	159
⑨シェーグレン症候群	137

平成12年度全国調査結果と差異はなかった。

## 一次調査の結果 (2)

～難治病態を有する症例の内訳 (1年間)～

症例の内訳	症例数	(%)
①若年性特発性関節炎	137例	10.4
②全身性エリテマトーデス	76例	12.0
③若年性皮膚筋炎	34例	13.5
④小児強皮症	3例	9.7
⑤混合性結合組織病	26例	28.3
⑥小児期血管炎症候群	23例	20.9
⑦線維筋痛症	27例	27.3
⑧小児リウマチ性疾患における眼病変	9例	15.9
⑨シェーグレン症候群	10例	7.3

## 一次調査の結果 (2)

～難治病態を有する症例の内訳 (1年間)～

- 難治病態を有する症例は各疾患平均12.2%。
- 若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病、血管炎症候群、線維筋痛症は難治例の頻度が高かった。
- 難治病態となる原因について各疾患ごとの解析が必要と考えられた。

## 一次調査の結果 (3)

～死亡症例の内訳～

症例の内訳	症例数	(%)
①若年性特発性関節炎	14例	(1.1%)
②全身性エリテマトーデス	3例	(0.5%)
③若年性皮膚筋炎	12例	(4.8%)
④混合性結合組織病	4例	(4.3%)
⑥小児期血管炎症候群	2例	(0.01%)

### 一次調査の結果（まとめ）

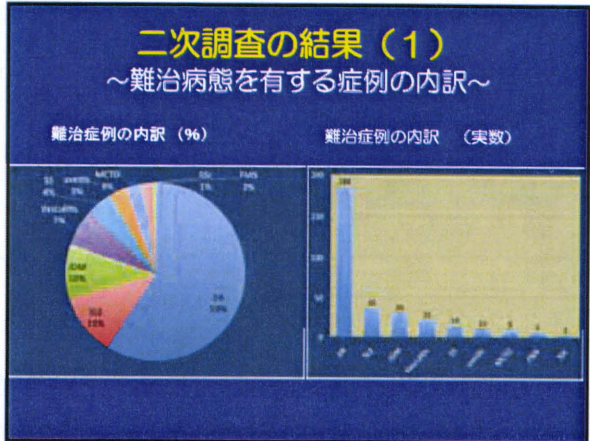
- 難治症例は、平均1.2%であった。
- 疾患による難治症例・死亡例の頻度に、差異を認めた。
  - 若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病では死亡例の頻度が高かった。
- 難治症例となる原因について、各疾患ごとの解析が必要と考えられた。

### 今後の予定

- 小児リウマチ性疾患における難治症例と死亡症例について、
  - 各症例ごとの臨床所見の検討
  - 難治病態の症例、死亡症例の病態解明
  - 諸外国の症例との比較
- 二次調査（個々例の詳細調査）
- 症例検討会議の開催
- 早期診断・治療ガイドラインの作成



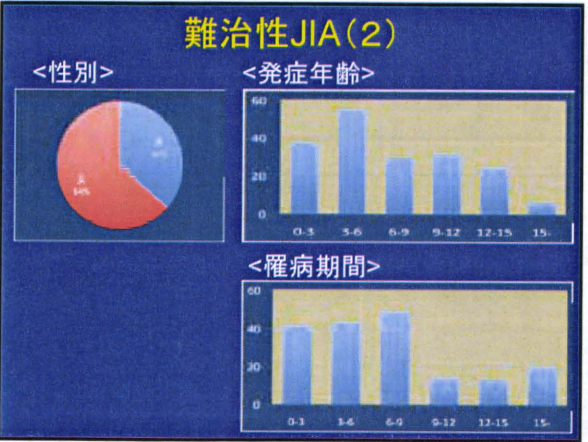
## 資料4. 二次調査結果 概要



### 一次調査の結果 (1) ～難治病態を有する症例の内訳～

症例の内訳	症例数	(%)
①若年性特異性関節炎	184例	
②全身性エリテマトーデス	36例	
③若年性皮膚筋炎	30例	
④小児強皮症	2例	
⑤混合性結合組織病	9例	
⑥小児期血管炎症候群	21例	
⑦線維筋痛症	6例	
⑧小児リウマチ性疾患における眼病変	10例	
⑨シェーグレン症候群	14例	

- ### 難治性JIA(1)
- <難治性病態>
- 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(61.2%)
    - ・ 原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例: 12例(11.4%)
  - ②多関節型
    - ・ MTX不応例: 59例(90.8%)
    - ・ 原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例: 6例(9.2%)
  - 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



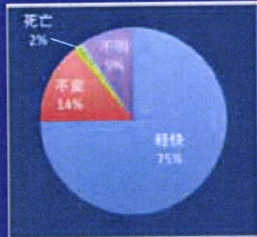
### 難治性JIA(3)

<治療>

①全身型		
NSAIDs	...143例	(78%)
経ロステロイド薬	... 39例	(21%)
ステロイド静注(パルスを含む)	...144例	(78%)
②多関節型		
NSAIDs	... 57例	(97%)
経ロステロイド薬	... 39例	(66%)
MTX	... 57例	(97%)
③少関節型		
NSAIDs	... 8例	(62%)
経ロステロイド薬	... 8例	(62%)
MTX	... 10例	(77%)

### 難治性JIA(4)

<転帰>

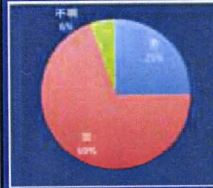


<死亡3例の内訳>

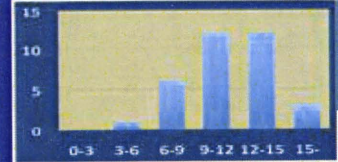
- (1) MAS
- (2) CMV肺炎
- (3) 間質性肺炎

### 難治性SLE(1)

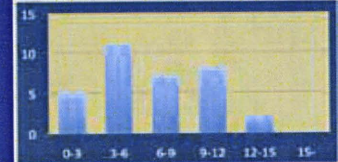
<性別>



<発症年齢>

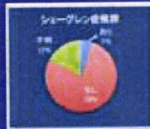
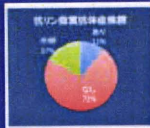
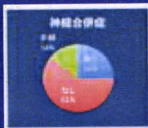
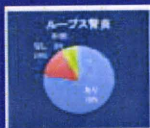


<罹病期間>



### 難治性SLE(2)

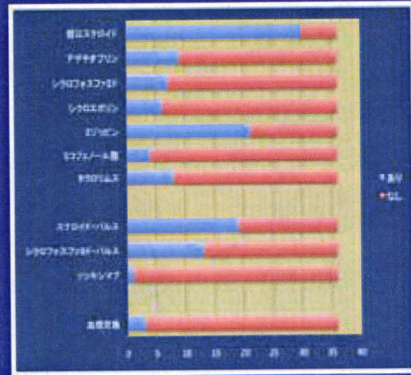
<合併症>



その他合併症 (3例)  
閉塞性血管炎  
肺出血  
脂肪肝炎

### 難治性SLE(3)

<治療>



### 難治性SLE(4)

<転帰>

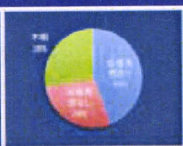
寛解率



疾患進行性



再燃率



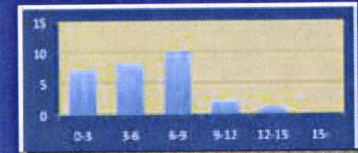
<死亡例> なし

### 難治性JDM(1)

<性別>



<発症年齢>



<罹病期間>



### 難治性JDM(2)

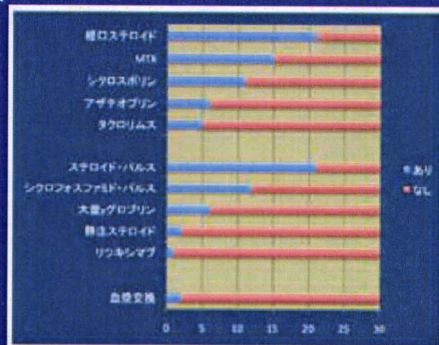
<合併症>



その他合併症 (5例)  
 脂肪織炎/糖尿病/関節拘縮/肝障害  
 ITP/PDA/側弯/高血圧  
 無気肺、結膜炎、耳下腺腫脹

### 難治性JDM(3)

<治療>



### 難治性JDM(3)

<転帰>



死亡例(4例)の内訳  
 間質性肺炎 2例  
 脂肪織炎 1例  
 不明 1例

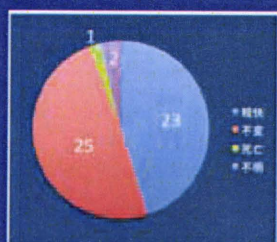
### その他の難治性リウマチ性疾患(1)

<疾患と難治性たる理由>

- ①強皮症
  - ・ 間質性肺炎 ・ 肺高血圧症
- ②混合性結合組織病
  - ・ 肺高血圧症 ・ 膜性腎症 ・ 蛋白漏出性胃腸症
- ③繊維筋痛症、シェーグレン症候群
  - ・ 治療抵抗性

### その他の難治性リウマチ性疾患(2)

<転帰>



死亡例(1例)の内訳  
 敗血症(血管炎症候群)

## 2. 分担報告

厚生労働科学研究補助金(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

### 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

分担研究者 村田卓士 大阪医科大学小児科  
三好麻里 兵庫県立こども病院

#### 研究要旨

難治性若年性特発性関節炎(JIA)の治療指針策定のために、2004～2008年のJIAに対する全国調査を行い、その難治性病態に関与する因子を検討した。

その結果、全身型では頻回再燃例に難治症例が多く多種類の治療薬を使用していた。関節型ではMTX不応例に難治症例が多く、また合併症のため難治となっている症例も認められた。死亡例には性別、罹患期間に一定の傾向は認めなかったが、全身型でMAS合併症例における疾患そのものの悪化による血液凝固障害のための死亡例が多かった。

小児JIAの治療指針の確立にあたっては、これらの難治性病態に関与する患者背景や臨床病態、治療薬の選択や導入時期などを考慮する必要がある。

Key Words: JIA、予後、難治性病態

#### A. 研究目的

小児リウマチ性疾患のうち、若年性特発性関節炎(JIA)はその中で一番頻度の高い疾患である。また、基本的な治療薬がステロイド薬と免疫抑制薬であることから、小児では成長に対する影響や易感染性を考慮しながら、寛解導入と長期に亘る寛解維持を目指した使い方が求められる。

本研究の最終的な目的は、難治性JIAの治療指針を確立することにある。この目的のために、本年度の研究では、JIAの難治性病態を多数例で評価し、本病態に関与する因子を明確にすることで、治療指針の確立に資する情報を集積する。

#### B. 研究方法

昨年度の本研究班で得られた情報を元に、JIAの症例を報告した医療機関に対して、調査票による全国二次調査を行い、2004～2008年に発症したJIAを対象にその病態、治療、予後や経過に関する医療情報を収集した。

難治性病態に関しては、病型、治療薬剤、予後について調査を行った。

病型についての解析では、①全身型発症、マクロファージ活性化症候群(MAS)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、④多関節型、MTX不応例、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、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)に分類した。

治療薬剤に関しては、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、ステロイド薬、疾患修飾抗リウマチ薬(DMARDs)、免疫抑制剤、生物学的製剤について調査した。予後については、軽快、不変、死亡を調査し、死亡例に関して、直接死因と剖検の有無を調査した。

#### C. 結果

##### 1) 対象のプロファイル

国内の医療機関56施設から、245例のJIA難治例(死亡例7例を含む)の医療情報が収集され、対象とした。

対象となったJIAの男女比は、全身型で1:1.1、関節型で1:3.6であった。発症年齢の平均は全身型で平均5.29歳であり、関節型で7.98歳であった。調査時現在の年齢の平均は全身型で12.3歳、関節型で14.5歳であった

(表 1)。

表 1-1:対象のプロファイル	(1)全身型	
症例数	140	
男:女	66:73	(1:1.1)
発症年齢(歳)	5.29±3.7	(0-15)
現在の年齢(歳)	12.3±6.5	(1-33)

表 1-2:対象のプロファイル	(2)関節型	
症例数	105	
男:女	23:82	(1:3.6)
発症年齢(歳)	7.98±4.7	(0-15)
現在の年齢(歳)	14.5±5.5	(1-31)

## 2)病型

①全身型発症、マクロファージ活性化症候群(MAS)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、④多関節型、MTX不応例、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、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)に分類した。全身型ではMAS非合併の頻回再燃例がMAS合併例より多かった(表 2-1)。関節型ではMTX不応の多関節型が圧倒的に多かった。また、両病型ともに、原疾患や治療薬剤にともなう合併症のため治療困難となっている例も認められた(表 2-2)。

表 2-1:病型分類 全身型 (n=140)					
MAS 合併		頻回再燃		他合併症	
(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
43	30.7	86	61.4	11	7.9

表 2-2:病型分類 関節型 (n=105)					
多関節			少関節		
MTX 不応		合併症		合併症	
(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
81	77.1	9	8.6	15	14.3

## 3)治療薬剤

全身型、関節型とも難治例ではNSAIDsやステロイド薬に抵抗性で、DMARDs、免疫抑制薬、生物学的製剤など各種薬剤の投与を必要とする症例が多かった(表 3-1)。さらに、DMARDs、免疫抑制薬、生物学的製剤の内訳も多岐におよび、ひとつの症例で複数の薬剤を併用もしくはスイッチして使用している例も多くみられ、難治性疾患のコントロールに難渋していることが察せられた(表 3-2)。

また、MTX不応多関節型では生物学的製剤の使用が81例中74例(91.4%)であったのに比較して、全身型では生物学的製剤の使用が140例中96例(68.6%)と低かった(表 3-3、4)。全身型の分類別では、MAS合併例と頻回再燃例で生物学的製剤の使用率に差はなかった(表 3-3)。

表 3-1:治療薬剤 (含重複)				
	全身型 (n=140)		関節型 (n=105)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
NSAIDs	80	57.1	95	90.5
ステロイド薬	137	97.9	75	71.4
DMARDs	89	63.3	96	91.4
免疫抑制薬	94	67.6	23	22.3
生物学的製剤	96	68.6	81	77.7

表 3-2:治療薬剤内訳 (含重複)					
	全身型 (n=140)		関節型 (n=105)		
	(n)	(%)	(n)	(%)	
DMARDs	n=89		n=94		
	(n)	(%)	(n)	(%)	
	MTX	83	59.2	94	91.3
MZR	22	15.7	5	4.9	
その他	3	2.1	4	3.9	
免疫抑制薬	n=94		n=23		
	(n)	(%)	(n)	(%)	
	CyA	86	61.9	11	10.7
	AZP	4	2.9	1	4.3
	FK506	14	10.1	16	15.5
CY	4	2.9	0	0	
その他	2	1.4	0	0	
生物学的製剤	n=96		n=82		
	(n)	(%)	(n)	(%)	
	ETN	11	7.9	35	34.0
	IFX	19	13.6	20	19.0

TCZ	87	62.1	35	34.0
ADA	0	0	11	10.7
MTX:メトトレキサート、MZR:ミノリピン、CYシクロホスファミド CsA:シクロスポリン A、AZP:アザチオプリン、FK506;タクロリムス ETN:エタネルセプト、IFX:インフリキシマブ TCZ:トシリズマブ、ADA:アダリズマブ				

	MAS (n=43)	頻回再発 (n=86)	他合併症 (n=11)
NSAIDs	27 (62.8%)	71 (82.6%)	7 (63.6%)
ステロイド薬	42 (97.7%)	84 (97.7%)	11 (100%)
DMARDs	26 (60.5%)	86 (100%)	7 (63.6%)
免疫抑制薬	38 (88.4%)	81 (95.3%)	6 (54.5%)
生物学的製剤	29 (67.4)	62 (72.1%)	5 (45.5%)

	MTX 不応 (n=81)	重篤 合併症 (n=9)	少関節型 (n=15)
NSAIDs	73 (90.1%)	9 (100%)	7 (63.6%)
ステロイド薬	60 (74.1%)	5 (55.6%)	5 (100%)
DMARDs	81 (100%)	6 (66.7%)	4 (63.6%)
免疫抑制薬	15 (18.8%)	3 (37.5%)	6 (54.5%)
生物学的製剤	74 (91.4%)	0 (0%)	5 (45.5%)

#### 4) 予後

JIA 全体で死亡例は 245 例中 8 例(3.3%) 報告された。全身型が5例、関節型が3例であった(表 4-1)。病型分類別に見ると、全身型では MAS 合併例での死亡例が4例と多かった(表 4-2)。関節型では、多関節型 2 例、少関節型1例、いずれも合併症による死亡であった(表 4-3)

	全身型 (n=140)		関節型 (n=105)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
軽快	122	87.1	85	81.0
不変	13	9.3	17	16.1
死亡	5	3.6	3	2.9

	MAS (n=43)	頻回再発 (n=85)	他合併症 (n=11)
軽快	37(86.0%)	75(87.2%)	10(90.9%)
不変	2 (4.7%)	10(11.7%)	1 (9.1%)
死亡	4 (9.3%)	1 (1.2%)	0 (0%)

	MTX 不応 (n=81)	重篤合併症 (n=9)	少関節型 (n=15)
軽快	70(86.4%)	6(66.7%)	9(60.0%)
不変	11(13.6%)	1(11.1%)	5(33.3%)
死亡	0(0%)	2(22.2%)	1(6.7%)

#### 5) 死亡例について

死亡例 8 例の報告では、性別、初発年齢、死亡年齢に一定の傾向は認めなかった(表 5-1)。死亡原因としては、全身型 MAS 合併例で疾患そのものの悪化による血液凝固障害での死亡が多かった(表 5-2)。治療薬剤としてステロイド剤は 8 例全例に使用されており、免疫抑制剤としてシクロスポリンが全身型の5例全例に使用されていた。生物学的製剤は全身型の3例に使用されていた。剖検症例は1例であった(表 5-2)。

No	性別	初発年齢	死亡年齢	臨床型	臨床分類
1	F	2	3	全身型	MAS
2	M	5	6	全身型	MAS
3	M	1	10	全身型	頻回再発
4	M	5	8	全身型	MAS
5	F	3	20	全身型	MAS
6	F	1	2	関節型	少関節
7	F	1	10	関節型	多関節
8	F	4	18	関節型	多関節

表5-2: 死亡症例背景 (n=8)

No	死亡原因	治療	剖検
1	間質性肺炎	PSL CyA TCZ	無
2	MAS	NSAIDs PSL CyA IFM	無
3	CMV 肺炎	PSL MTX CyA IFM TCZ	無
4	肝不全(MAS?)	PSL CyA	無
5	肺出血 DIC	NSAIDs PSL MTX CyA	無
6	DIC	PSL MTX	有
7	間質性肺炎 肺高血圧症	PSL AZP	無
8	腎臓瘍→敗血症 →DIC	NSAIDs PSL MTX	有

PSL:ステロイド剤  
MTX:メトトレキサート、MZR:ミノロピリン、CYシクロホスファミド  
CsA:シクロスポリン A、AZP:アザチオプリン、FK506:タクロリムス  
ETN:エタネルセプト、IFX:インフリキシマブ  
TCZ:トシリズマブ、ADA:アダリズマブ

D. 考案

調査結果から、難治性の全身型 JIA は頻回再発例に多く、死亡例は MAS 合併例に多かった。これは従来の報告例とも一致する<sup>1)2)</sup>。難治性全身型 JIA 死亡例の死亡原因としては、疾患そのものの悪化による血液凝固障害によるものが多く、早期に炎症を鎮静することにより難治化や死亡を避けることが必要であると考えられた。

難治性全身型 JIA の治療は、NSAIDs、ステロイド薬ではコントロール不能で、DMARDs、免疫抑制薬の投与を必要とし、複数の薬剤の併用を要する例も多く認められた。薬剤の副作用も懸念され、治療が長期にわたることで予後を悪化させる悪循環が考えられた。そのため、近年では生物学的製剤の導入が進められている。生物学的製剤の導入により、JIA の予後は飛躍的に改善したと考えられる<sup>3)</sup>。しかし今回の調査で特に全身型では、難治例のみを対象にしているにもかかわらず、生物学的製剤の使用が 140 例中 96 例(68.6%)と低く、炎症のコントロールに難渋して生物学的製剤の導入および使用が困難であることが推察された。しかし、難治化、死亡を避けるために、全身型 JIA 難治例こそ生物学的製剤の早期導入が必要であり、今後本研究から得られたエビデンスをもとに、難治化が予想される症例を早

期に鑑別し、治療薬の選択や導入時期などのガイドラインの整備と普及を進める必要が考えられ、それに向けて進めていく予定である。

一方、関節型では MTX 不応例の難治例が多く、予後では、死亡例は全身型より少ないものの不応例が多く、長期にわたる関節炎のコントロールが不十分なための機能障害が危惧された<sup>4)</sup>。難治性多関節型 JIA においても、適応症例における生物学的製剤の使用により難治化を防ぐことが出来るので、全身型と同様、治療薬の選択や導入時期などのガイドラインの整備と普及が必要である。また、従来の報告では関節型 JIA の生命予後は良いとされているが<sup>5)</sup>、今回の調査では関節型 105 例の難治例のうち3例(2.9%)の死亡例を認めた。疾患の悪化によるものか薬物毒性によるものか、さらに原因を詳細に分析して、その対策について検討する予定である。

E. 結論

- 1) JIA の難治性病態に関与する因子を検討した。
- 2) 全身型 JIA の難治化、死亡例の要因は、疾患そのものの悪化による血液凝固障害の影響が大きかった。
- 3) 関節型 JIA では、MTX 不応例の難治例が多く、長期に炎症が遷延していた。
- 4) 早期の生物学的製剤(特にトシリズマブ)の導入が JIA の予後を著明に改善すると考えられた。
- 5) 難治化の予防、死亡の回避のために、治療薬の選択や導入時期などのガイドラインの整備と普及が必要である。

F. 文献

- 1) J Pediatr (Rio J). 2004;Nov-Dec;80(6):517-22.
- 2) Folia Med (Plovdiv). 2005;47(1):21-5.
- 3) Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.
- 4) Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. 2007;13:116-9
- 5) Eur J Pediatr.1981;135:225-8

## 2-2. 小児全身性エリテマトーデス(SLE)の難治性病態と治療に関する研究

分担研究者 武井修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授

### 研究要旨

小児全身性エリテマトーデス(SLE)の治療指針策定のために、1995～2006年の小児 SLE に対する全国調査を行い、その難治性病態に関与する因子を検討した。

その結果、小児 SLE の生命予後は著明に改善しており、死亡例からの難治性病態の解析は不可能であった。そこで、永続的な機能障害や後遺症を event とした event-free 累積生存率を検討したところ、難治性病態としては CNS ループスや抗リン脂質抗体症候群の存在が抽出された。一方、Class IV 腎炎は難治性病態としては抽出されず、その要因として、初期治療から導入された cyclophosphamide pulse 療法(IVCY)の関与が示唆された。また治療抵抗性に関与する因子として、10歳未満発症例と、6か月以降の IVCY 導入が抽出された。

小児 SLE の治療指針の策定にあたっては、これらの難治性病態に関与する患者背景や臨床病態、治療薬の選択や導入時期などを考慮する必要がある。

KeyWords:小児 SLE、ループス腎炎、CNS ループス、予後、難治性病態

### 研究協力者

今中啓之、根路銘安仁、野中由希子、山崎雄一、嶽崎智子、久保田知洋（鹿児島大学小児科）

### A. 研究目的

16歳未満に発症した小児リウマチ性疾患では、その疾患スペクトラムは成人同様に多様であるが、その病態や経過、予後や薬剤に対する反応性・副作用などは、様々な面で成人とは異なっている。

小児リウマチ性疾患のうち、全身性エリテマトーデス(SLE)は、若年性特発性関節炎に次いで多い疾患である。その病態の本態は III 型アレルギーを機序とした血管炎病態であることから、経過とともに腎や中枢神経系などの臓器機能が障害される。また、基本的な治療薬がステロイド薬と免疫抑制薬であることから、小児では成長や将来的な生殖に及ぼす影響を考慮しながら、寛解導入と長期に亘る寛解維持を目指した使い方が求められるが、実際には明確な治療指針は示されていない。

本研究の最終的な目的は、小児 SLE の治療指針を確立することにある。この目的のために、本年度の研究では、小児 SLE の難治性病態を多数例で評価し、難治性病態に関与する因子を明確にすることで、治療指針の確立に資する情報を集積する。

### B. 研究方法

昨年度の本研究班で得られた情報を元に、小児 SLE の症例を報告した医療機関に対して、調査票による全国二次調査を行い、1995～2006年に発症した小児 SLE を対象にその病態、治療、予後や経過に関する医療情報を収集した。

難治性病態の解析では、生命予後に関する解析、機能予後に関する解析、治療抵抗性に関する解析に分けて行った。

生命予後に関する解析では、Kaplan-Meier 法による累積生存率で検討し、Log rank テストを用いて死亡に関連する因子を検討した。

機能予後に関する解析では、腎機能低下、CNS 症状の持続または反復、抗リン脂質抗



表 1:対象のプロファイル

症例数	186	
男:女	33:149	(1:4.5)
発症年齢(歳)	11.3±2.7	(1.6-15.9)
家族歴	(n)	(%)
あり	33/177	18.6
SLE	13	7.3
RA	10	5.6
JIA	1	0.6
SJS	1	0.6
DM	1	0.6
他	6	
初診時年齢(歳)	12.2±2.7	1.9~19.5
発症から		
初診時(年)	0.8±1.5	2.7~10.5
最終評価(年)	6.2±3.0	0.5~13.7

表 2:初発症状 (n=182)

	(n)	(%)
蝶形紅斑	120	65.9
発熱	119	65.4
関節症状	87	47.8
全身倦怠感	61	33.5
尿異常	45	24.7
日光過敏	28	15.4
貧血	23	12.6
浮腫	22	12.1
ディスコイド疹	21	11.5
リンパ節腫大	19	10.4
出血傾向	17	9.3
口内潰瘍	17	9.3
他の皮疹	13	7.1
腹痛	12	6.6
脱毛	11	6.0
レイノー	9	4.9
胸痛	9	4.9
けいれん	3	1.6
他	27	14.8

体症候群の持続あるいは反復、骨頭壊死、肺高血圧症など、患児に永続的な障害を残す病態を event と定義し、Kaplan-Meier法を用いて event-free 累積生存率を解析した。尚、event の出現時期が不明な項目については、最終評価時を event 出現時期とした。

治療抵抗性に関する解析では、最終評価時までの治療経過から、担当医が寛解維持が

可能か困難であったかを判断し、初期病態や選択した治療内容を 2 群間で比較検討した。

## C. 結果

### 1) 対象のプロファイル

国内の医療機関 32 施設から、206 例の小児 SLE の医療情報が収集された。そのうち、発症年齢が 16 歳を超えていたもの(8 例)、診断基準を満たしていないもの(6 例)、複数の施設から登録されていたもの(6 例)、計 20 例を除外した 186 例を解析対象とした。

対象となった小児 SLE の男女比は 1:4.5 で、発症年齢は平均 11.3 歳であり、発症から平均 0.8 年で調査した医療機関を受診していた。また、最終評価時の罹病期間は平均で 6.2 年であった(表 1)。

家族歴では、3 親等以内に膠原病の家族歴を持つものが 18.6% (33/177 例)に認められた。疾患別には、SLE が 7.7% (13/177 例)と最も多く、次いで RA の 5.6%(10/177 例)が多かった。

### 2)臨床像

初発症状としては、蝶形紅斑(65.9%)と発熱(65.4%)が最も多く、次いで関節症状(47.8%)、全身倦怠感(33.5%)などが多かった(表 2)。

最終評価時までの経過中にみられた所見を、診断基準項目ごとに表 3 に示す。抗核抗体(98.9%)と免疫異常(98.9%)はほぼ全例で陽性であり、診断時にもそれぞれ 97.3%、93.0%と高い陽性率を示した。また低補体血症(88.2%)も、診断時から高率(78.0%)にみられた。

皮膚症状としては、蝶形紅斑(79.0%)、日光過敏(33.9%)、円盤状紅斑(25.8%)の順に多く、特に蝶形紅斑は診断時から高率(73.1%)に観察された。

臓器障害としては、腎炎(62.4%)、関節炎(41.9%)が多く、神経症状(17.2%)、漿膜炎(12.4%)と続いたが、腎炎は診断時に 42.5%に出現していた。

### 3) 治療の選択

治療内容を、発症から 6 か月以内(初期治療)と全経過中の治療に分けて検討した(表 4)。

ステロイド(mPSL)パルス療法は、初期

表3:最終評価時までに見られた臨床像(n=186)

	診断時		全経過	
	(n)	(%)	(n)	(%)
1 蝶形紅斑	136	73.1	147	79.0
2 円盤状紅斑	33	17.7	48	25.8
3 日光過敏	43	23.1	63	33.9
4 口腔潰瘍	28	15.1	43	23.1
5 関節炎	62	33.3	78	41.9
6 漿膜炎	18	9.7	23	12.4
a 胸膜炎	10	5.4	17	9.1
b 心膜炎	11	5.9	12	6.5
7 腎炎	79	42.5	116	62.4
a 尿蛋白	70	37.6	93	50.0
a 細胞円柱	30	16.1	38	20.4
8 神経症状	13	7.0	32	17.2
a 痙攣	5	2.7	11	5.9
b 精神	5	2.7	17	9.1
9 血液異常	135	72.6	150	80.6
a 溶血性貧血	23	12.4	37	19.9
b 白血球減少	97	52.2	118	63.4
c リンパ球減少	72	38.7	99	53.2
d 血小板減少	57	30.6	71	38.2
10 免疫異常	173	93.0	184	98.9
a 抗 DNA 抗体	171	91.9	179	96.2
b 抗 Sm 抗体	59	31.7	73	39.2
c 抗 AP 抗体	64	34.4	73	39.2
11 ANA 陽性	181	97.3	184	98.9
12 低補体血症	145	78.0	164	88.2

治療において 62.4%、全経過で 83.3%に導入されていた。また、経口の免疫抑制薬は、初期治療では 40.9%、全経過では 87.6%に使用されていたが、点滴で投与するシクロホスファミド・パルス療法(IVCY)は、初期治療から 16.7%に導入されていた。

4) 難治性病態に関する因子の解析

a) 生命予後と危険因子

対象の 186 例のうち、死亡例は 9 歳発症の男児と、11 歳発症の女児の 2 例(1.1%)であった。いずれもループス腎炎を合併し(腎生検は未施行)、腎機能低下(発症時期は不明)をきたしており、直接死因は、前者が怠薬によるもの、後者が腸管出血であった。

死亡時期はそれぞれ発症後 1.9 年と 1.7 年であり、この結果、5 年及び 10 年の累積生存率は 98.7%であった。

死亡例が 2 例と少ないことから、生命予後に関する危険因子や、難治性病態に関する

表4:治療 (n=186)

	初期治療		全経過	
	(n)	(%)	(n)	(%)
ステロイド				
PSL	182	97.8	186	100.0
mPSLp	116	62.4	155	83.3
免疫抑制薬		0.0		0.0
AZT	29	15.6	85	45.7
経口 CY	8	4.3	21	11.3
CsA	5	2.7	44	23.7
MZR	30	16.1	81	43.5
MMF	1	0.5	42	22.6
Tac	1	0.5	22	11.8
MTX	1	0.5	7	3.8
いずれか	45	24.2	86	46.2
IVCY	31	16.7	77	41.4
全免疫抑制薬*	76	40.9	163	87.6
その他		0.0		0.0
血漿交換	6	3.2	13	7.0
Rituximab	0	0.0	8	4.3

PSL:プレドニゾン、mPSLp ステロイドパルス

AZT:アザチオプリン、CYシクロホスファミド

CsA:シクロスポリン A、MZR:ミノリピン

MMF:マイコフェレートモフェチル

Tac:タクロリムス、MTX:メントレキサート

IVCY:CY 点滴パルス療法

\*経口免疫抑制薬 and/or IVCY

る因子の検討はできなかった。

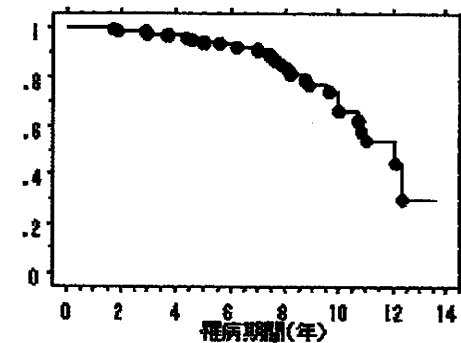


図1: Event-free再発生存率

b) 機能予後と危険因子

死亡例の検討では、難治性病態の解析が困難であることから、永続的な機能障害や後遺症を event とした event-free 累積生存率を検討した。臓器機能障害や後遺症などのない、質の高い寛解状態を反映させた指標とするため、event としては、腎機能低下、CNS 症状の持続または反復、抗リン脂質抗

表5: 治療抵抗性に関する因子

	寛解維持 (n=138)	寛解困難 (n=41)	p値
男:女	25:110	8:32	ns
家族歴	22/129	11/40	ns
発症年齢	11.5±2.6	10.8±2.8	ns
10歳未満	31/134	17/40	0.0255
診断時項目			
ACR 基準	4.9±1.3	4.7±1.3	ns
厚労省基準	5.7±1.4	5.5±1.4	ns
診断時検査			
ANA 陽性	134/138	41/41	ns
DNA 陽性	128/136	37/40	ns
Sm 陽性	45/116	12/31	ns
RNP 陽性	35/110	10/29	ns
LAC 陽性	21/84	6/18	ns
ACL 陽性	37/108	13/31	ns
RF 陽性	26/102	3/22	ns
腎炎	112/138	32/41	ns
初回腎生検			
III	21/123	4/33	ns
IV	35/123	11/33	ns
V	11/123	3/33	ns
III+IV	56/123	15/33	ns
CNS ループス	35/138	6/41	ns
APS 合併	13/138	7/41	ns
SS 合併	34/138	11/41	ns
初期治療			
mPSL	87/138	27/41	ns
IVCY	25/138	5/41	ns
免疫抑制	61/138	13/41	ns
途中治療			
mPSL	27/138	12/41	ns
IVCY	30/138	16/41	0.0404
免疫抑制	65/138	24/41	ns
SLEDAI			
初期	13.7±8.1	12.4±7.2	ns
最終評価	2.8±4.2	8.1±11.9	0.0002
Damage Index			
初期	0.7±2.0	0.6±1.0	ns
最終評価	0.5±0.9	1.1±2.2	0.0440

体症候群の持続あるいは反復、骨頭壊死、肺高血圧症を抽出した。

得られた event-free 累積生存曲線を図 1 に示す。発症 5 年時の event-free 累積生存率は、95.3%と比較的良好であったが、7 年を過ぎたところから event-free 生存率は低下

し、10 年時には 66.1%まで低下した。

この event-free 累積生存率に影響した因子を検討すると、性差、発症年齢(10 歳前 vs 後)、膠原病の家族歴の有無では有意差は見られなかった。併発病態では、腎炎の有無だけでなく、ClassIVの病理組織像の有無(初回腎生検)でも有意差を認めなかった。

一方、CNS 症状や抗リン脂質抗体症候群の有無では、所見を認めた例で有意に低い event-free 累積生存率を示した(いずれも  $P<0.0001$ )。治療では、初期治療として、mPSL パルス療法、経口免疫抑制薬、IVCY 療法の導入の有無では有意差を認めなかったが、経過中に IVCY が導入された症例では低い event-free 生存率をしめした( $p=0.0524$ )。

#### c) 治療抵抗性因子

最終評価時までの治療経過から、担当医が評価した寛解維持群と、寛解維持困難群の 2 群に分けて、治療抵抗性にかかわる因子について検討した(表 5)。

まず、担当医の評価が適切であるかを検討するために、最終評価時の疾患活動性を SLEDAI で、臓器障害性を damage index (DI)で評価したところ、担当医が寛解維持困難とした患者群では寛解維持群と比べて、SLEDAI も DI も有意に高値であった(それぞれ  $p=0.0002$ ,  $p=0.0440$ )。

そこで治療抵抗性に関わる因子を検討したところ、10 歳未満発症例と経過中に IVCY を開始した群では、有意に寛解維持困難例が多かった(それぞれ  $p=0.0255$ ,  $p=0.0404$ )。

#### D. 考案

以上の結果から、小児 SLE の難治性病態に関与する因子としては、10 歳未満発症、CNS ループス、抗リン脂質抗体症候群の存在が抽出された。これらの因子は、既に難治性因子として報告された因子であり、本研究においても、難治性因子として改めて確認されたことになる。

本研究では、小児 SLE の生命予後が更に改善していたことが明らかとなった。本邦で 1980~1994 年の患児を対象に行われた小児 SLE の全国調査では、5 年生存率は 95.9%、10 年生存率は 92.3%であり、経過とともにその生存率は低下していた。しか

し、今回の 1995～2006 年の小児 SLE を対象とした調査では、2 例の死亡例は最初の 2 年間で発生し、その後は 10 年まで累積生存率 98.7%を維持していた。このことは、小児 SLE は既に障害蓄積的な疾患ではなく、長期にわたって寛解維持可能な慢性疾患へ変貌したことを示している。

このことを反映し、今回の検討では、従来から報告されてきた ClassIV腎炎の存在は、難治性病態と関連する因子とはならなかった。しかしながら、腎機能が悪化した例は、透析へ移行した 2 例を加えて 5 例あり、うち 3 例で腎生検が行われていたがいずれも ClassIV腎炎であった。しかし、ClassIV腎炎像を示した例を対象に、その病理像の変化を腎生検が複数回行われた症例で検討すると、初回腎生検で ClassIVだった 27 例中、14 例は最終腎生検では他の病理組織像へ移行し、その過半数の 8 例は ClassIIへと移行していた。そこでこの 8 例の治療を検討すると、8 例中 6 例は発症から 6 か月以内の初期治療において IVCY が導入されていた。一方、治療開始 6 か月を過ぎてから IVCY が開始された症例では、初期治療から IVCY が導入された症例と比べて event-free 累積生存率が低く、また治療抵抗性因子の検討においても、有意に寛解維持困難例が多かった。更に、前述した腎機能が悪化した 5 例においては、IVCY が初期治療から導入された例はなかった。

これらの結果は、いずれも、発症早期からの IVCY の導入が ClassIV腎炎の予後を改善させたことを示唆している。

小児 SLE に対する治療指針として確立されたものはない。そこで、次年度の研究では治療指針案となるべきガイドラインを策定する予定であるが、文献的報告から得られる包括的な情報に加えて、本研究からえられたエビデンスをもとに、患者のプロフィール、治療薬の選択とその導入時期を加味した検討を進める予定である。

#### E. 結論

- 1) 小児 SLE の難治性病態に関与する因子を検討した。
- 2) 生命予後は著明に改善しており、死亡例からの難治性病態の解析は不可能であった。

- 3) 永続的な機能障害や後遺症を event とした event-free 累積生存率の検討からは、CNS ループスや抗リン脂質抗体症候群の存在が有意に難治性病態に関与していた。
- 4) 初期治療からの IVCY の導入が、ClassIV腎炎による腎機能の悪化を抑止している可能性が示された。
- 5) 治療抵抗性に関与する因子として、10 歳未満発症例と、6 か月以降の IVCY 導入が抽出された。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Iwata N, Tomiita M, Kobayashi S, Kinjo N, Masunaga K, Umebayashi H, Murata T, Yokota S. 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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず